

N  
network

O  
opportunity

L  
learn

A  
advance



46th ASHP Midyear Clinical Meeting & Exhibition

New Orleans Ernest N. Morial Convention Center | December 4 – 8, 2011 | New Orleans, Louisiana

# Medicina basada en la evidencia



Juan José García Albás

Hospital Universitario de Alava-Txagorritxu,  
Vitoria-Gasteiz

[juanjose.garciaalbas@osakidetza.net](mailto:juanjose.garciaalbas@osakidetza.net)



N  
network

O  
opportunity

L  
learn

A  
advance

46th ASHP Midyear Clinical Meeting & Exhibition  
New Orleans Ernest N. Morial Convention Center | December 4 – 8, 2011 | New Orleans, Louisiana

# Debates en terapéutica



# Dabigatran vs Warfarina

## ¿Es coste efectivo?

**Caso: Paciente con fibrilación auricular e hipertensión con problemas para desplazarse al laboratorio. Solicita información sobre dabigatran y si puede ser o no útil para ella.**



**Julie K. Atay, PharmD, MBA, BCPS**  
Anticoagulation Services Manager  
Brigham and Women's Hospital  
Boston, MA

**VS**



**Stuart T. Haines, Pharm.D., BCPS**  
Professor and Vice Chair for Clinical Services  
University of Maryland School of Pharmacy  
and  
Clinical Pharmacy Specialist  
West Palm Beach VA Medical Center



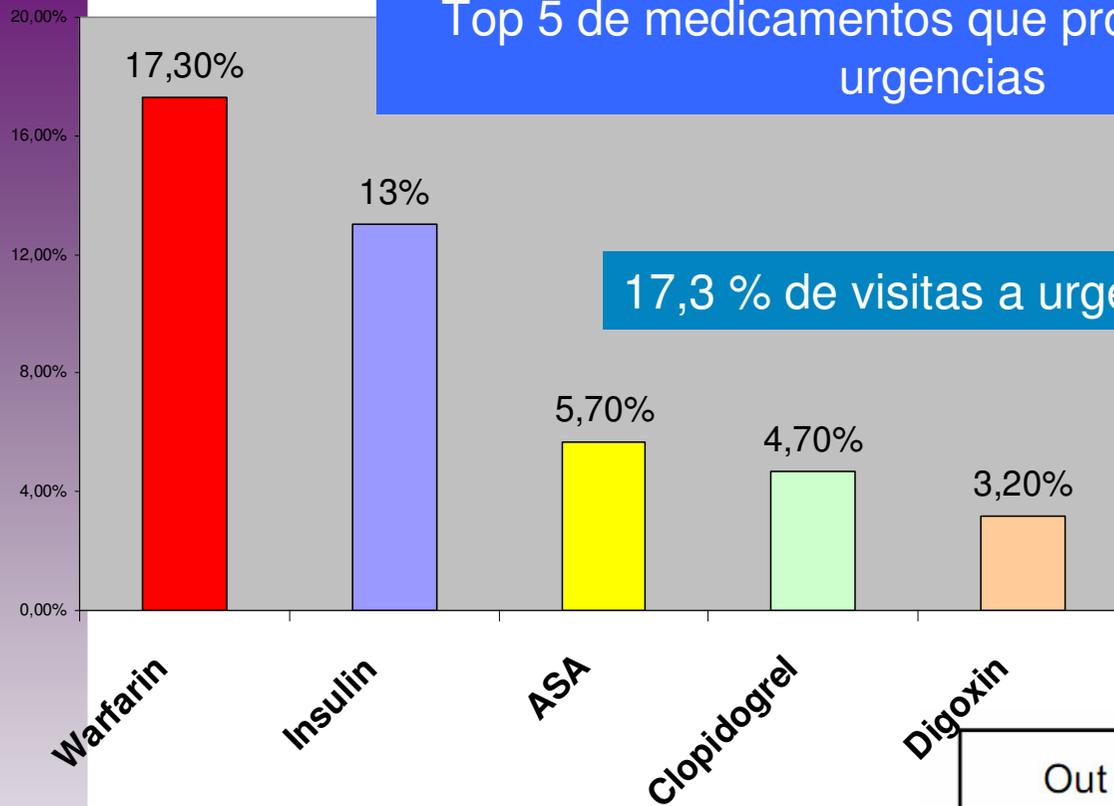
# Introducción

- La fibrilación auricular principal causa de ictus
- El ictus en pacientes con fibrilación auricular está asociado a mayor mortalidad y mayor coste hospitalario.
- La fibrilación auricular supone un mayor riesgo de tromboembolismo que puede provocar daños graves en órganos y extremidades.
- En general, las guías recomiendan para los pacientes con riesgo alto o moderado de ictus que reciban tratamiento anticoagulante con un objetivo de INR entre 2-3.



\* INR: International Normalized Ratio

Top 5 de medicamentos que provocan visitas a urgencias



17,3 % de visitas a urgencias por warfarina

A FAVOR



Out with the **old...**

 = Warfarin = 

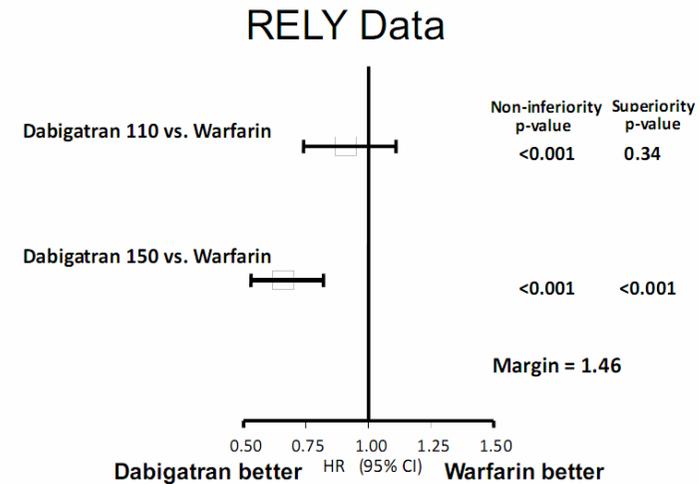
In with the **NEW!!!**

 = Dabigatran = 

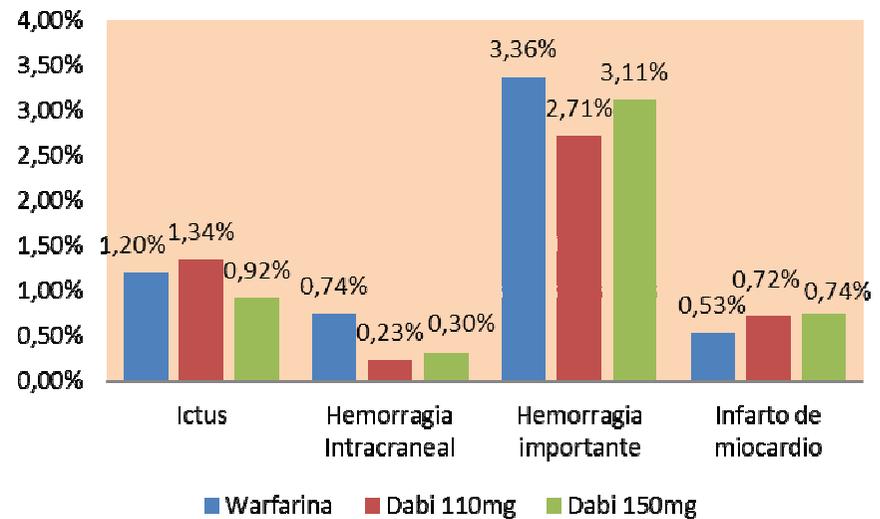
THE midyear NEW ORLEANS

# A FAVOR

- Estudio Rely-18.000 pacientes
- Añade el coste intangible de la conveniencia con una dosis fija y no monitorización



## RELY DATA



# A FAVOR

- El estudio de Freeman evaluó los costes desde la perspectiva de una aseguradora:
  - Warfarina: 14 test del INR, manejo de 90 días de anticoagulación
  - Dabigatran: 13 \$ la dosis de 150mg, 9,5 \$ la dosis de 110mg, reembolso para las visitas establecidos (c/3-4 meses)
  - Costes: teniendo en cuenta el coste de los efectos adversos (ictus, hemorragia intracraneal, infarto) a partir de los datos del AHRQ\*

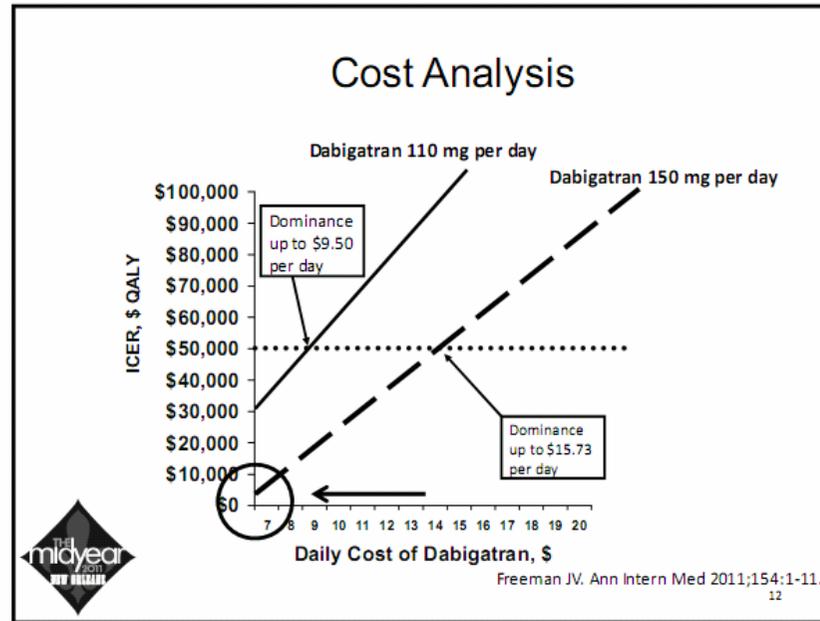
\* Agency for Healthcare Research and Quality

	Warfarina	Dabi 110mg	Dabi 150mg
QUALYs (Quality of life adjusted years)	10.28	10.70	10.84
Costes totales	143.193 \$	164.576 \$	168.398 \$

\* Seguimiento de una cohorte hipotética de 10.000 pacientes seguidos durante 35 años tras la edad de 65 años.



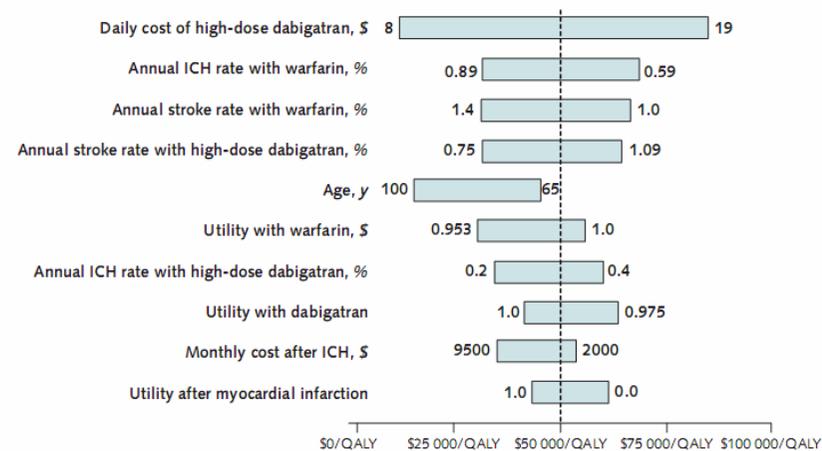
# A FAVOR



Es coste efectivo, a la dosis de 150mg < 50.000 \$ por QALY

Coste en España: 3,28 euros/día de tratamiento

Appendix Figure 2. One-way sensitivity analyses on variables that most influenced the incremental cost-effectiveness of high-dose dabigatran compared with warfarin.



# A FAVOR

- En el estudio de Sorensen et al.
  - Los pacientes con dabigatran tuvieron menos hemorragias intracraneales e ictus hemorrágicos pero más hemorragias extracraneales importantes e infartos
  - Tuvieron similares ictus isquémicos
  - A un coste de 3.20\$ canadienses del fármaco por día, el coste eficacia incremental fue de 10.440\$.
- Conclusión
  - Dabigatran es una alternativa altamente coste efectiva para la prevención del ictus y el embolismo sistémico



# A FAVOR

- Costes para el sistema sanitario (billones de dólares)

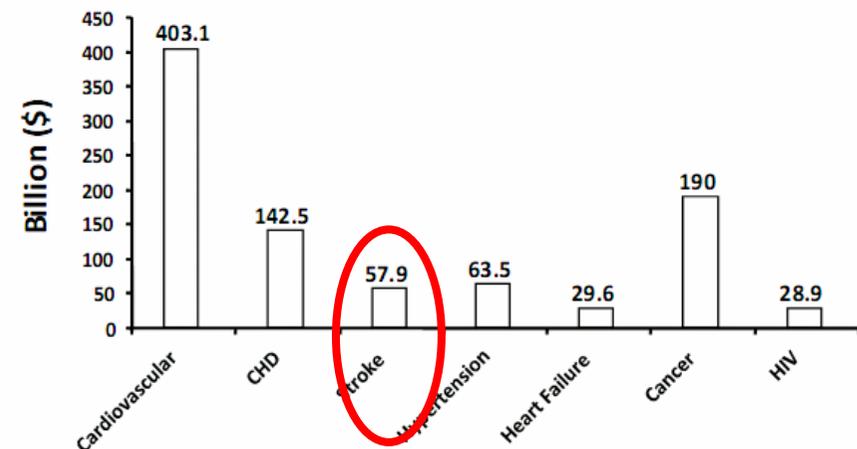
- Costes directos

• HOSPITALES	15,5
• RESIDENCIAS	14,3
• CONSULTAS	11,1
• FÁRMACOS	1,3
• REHABILITACIÓN	3,1
• TOTAL	37,3

- Costes indirectos

Pérdida de productividad /morbilidad	6,4
Pérdida de productividad /mortalidad	8,3

DATOS DEL 2006  
PARA ICTUS



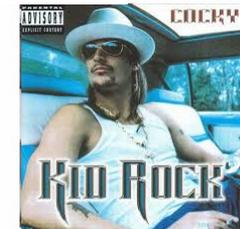
# EN CONTRA

- Uso en millones de pacientes durante 50 años
- Efectivo
- Bien tolerado (con excepción del sangrado), no tóxico para los órganos, no cáncer
- Razonablemente seguro con seguimiento y monitorización
- Barato

## Presumida y sobreconfiada



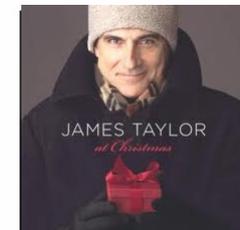
= Dabigatran =



## Ensayado y cierto



= Warfarin =



# EN CONTRA

Conjunto de eventos adversos que pueden ocurrir

Outcome	Dabigatran 150	Warfarin
Ischemic Stroke	0.9%	1.2%
Myocardial Infarction	0.7%	0.5%
Death	3.6%	4.1%
GI Bleed	1.5%	1.0%
Composite of "Bad Things Happen"	6.7%	6.8%

*N Engl J Med* 2009; 361: 1139-51.

Abandonos en el estudio/efectos adversos

Outcome	Dabigatran 150	Warfarin
Stopped medication within 1 year	16%	10%
Why – Patient decision	7.8%	6.2%
Why – Outcome event	2.7%	2.2%
Why – Serious ADR	2.7%	1.7%
Dyspepsia	11.3%	5.8%

*N Engl J Med* 2009; 361: 1139-51.



# EN CONTRA

- Limitaciones: muchos pacientes de bajo riesgo, excluyó pacientes con problemas renales, uso concomitante de aspirina muy común, no fue ciego.

## RELY Study Re-Analysis

Dabigatran 150mg vs. Well Managed Warfarin  
Rate per 100 person years

Outcome	Dabigatran 150mg BID	Warfarin (TTR > 72.6%)	HR (95% CI)
Non-Hemorrhagic Stroke and Systemic Embolism	1.17	0.97	1.21 (0.74 – 1.98)
Major Bleeding	3.60	3.11	1.16 (0.88 – 1.54)



*Lancet* 2010; 376: 975-83.



# EN CONTRA

- Están apareciendo casos de pacientes ancianos con muertes por sangrado.

*Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios  
AEMPS*

**DABIGATRÁN (▲PRADAXA®) Y RIESGO DE  
HEMORRAGIA: NUEVAS RECOMENDACIONES DE  
VIGILANCIA DE LA FUNCIÓN RENAL**

Fecha de publicación: 27 de octubre de 2011

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm282820.htm>

**Pradaxa (dabigatran etexilate mesylate): Drug Safety Communication - Safety Review of Post-Market Reports of Serious Bleeding Events**

Posted 12/07/2011

**AUDIENCE:** Cardiology, Pharmacy, Hematology

**ISSUE:** (FDA) is evaluating post-marketing reports of serious bleeding events in patients taking Pradaxa (dabigatran etexilate mesylate). Bleeding that may lead to serious or even fatal outcomes is a well-recognized complication of all anticoagulant therapies. The Pradaxa drug label contains a warning about significant and sometimes fatal bleeds. In a large clinical trial (18,000 patients) comparing Pradaxa and warfarin, major bleeding events occurred at similar rates with the two drugs.

FDA is working to determine whether the reports of bleeding in patients taking Pradaxa are occurring more commonly than would be expected, based on observations in the large clinical trial that supported the approval of Pradaxa.



# Virtudes de la warfarina

- Sistema de monitorización de la adherencia
  - Servicios de anticoagulación: seguimiento de las pacientes (apoyo y educación). Manejan y derivan otros problemas
  - Automonitorización: TTR>75% en la mayoría de estudios, fomentan que los pacientes tomen el control

## Análisis económico

- Estudio Freeman<sup>1</sup>
  - Los costes totales de dabigatran son mayores:
    - Dabigatran: 168.398\$ vs Warfarina: 143.193 \$
- Análisis de Atay<sup>2</sup>
  - Los hospitales y los sistemas sanitarios pueden entrar en bancarota:
    - Dabigatran: 4.371.136 \$ vs Warfarina: 1.385.494 \$

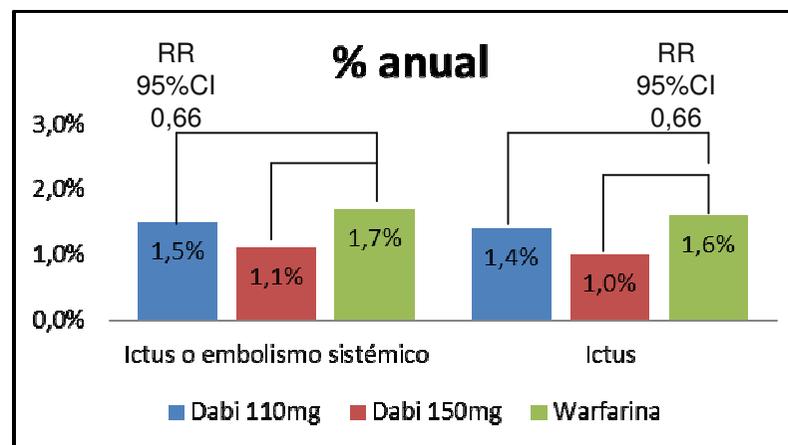


1. Annals Intern Med 2011; 154: 1–11.  
2. Clin Applied Thrombosis/Hemostasis 2011; published online  
DOI: 10.1177/1076029611416642



## 2º asalto: a favor

- Datos del ensayo RELY en más de 18.000 pacientes (menos eventos-menos gasto en rehabilitación)
- Coste efectivo (<50.000\$ por QUALY), rinde +0,56 QUALY respecto a warfarina
- Análisis de ATAY no se tienen en cuenta los resultados





## 2º asalto: en contra

- Ensayo Freeman basado en mayor eficacia de dabigatran
- La warfarina tiene un antídoto y barato
- La monitorización permite empoderar a los pacientes sobre su tratamiento
- La historia está llena de fármacos con promesas de novedades
- Problemas con el reenvasado/pastilleros

### **Pradaxa (dabigatran etexilate mesylate) Capsules: Special Storage and Handling Requirements**

[Posted 03/30/2011]

**AUDIENCE:** Pharmacy, Cardiology, Patients

**ISSUE:** FDA is alerting the public to important storage and handling requirements for Pradaxa (dabigatran etexilate mesylate) capsules. Due to the potential for product breakdown from moisture and loss of potency, Pradaxa capsules should only be dispensed and stored in the original bottle or blister package.



<http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/safetyalertsforhumanmedicalproducts/ucm249005.htm>

1. International J Cardiology 2005; 99: 37 - 45.
2. J Thrombosis Thrombolysis 2000; 9 (Suppl 1): 13 - 19

THE  
midyear  
2011  
NEW ORLEANS

N  
network

O  
opportunity

L  
learn

A  
advance

46th ASHP Midyear Clinical Meeting & Exhibition  
New Orleans Ernest N. Morial Convention Center | December 4 – 8, 2011 | New Orleans, Louisiana

# Novedades en el tratamiento del cáncer de mama metastásico (CMM)

**Michael J. Berger, PharmD, BCOP**  
Specialty Practice Pharmacist,  
The James Comprehensive Breast Center,  
The James Cancer Hospital and Solove Research Institute  
at  
The Ohio State University



# Introducción

- 5-10% de los pacientes de inicio
- Comportamiento heterogéneo
- Mediana de supervivencia: 3 años
- Objetivos: paliativo, calidad de vida, aumentar la supervivencia
- <5% viven 5 años (algunos curables)

Factores que afectan el inicio del tratamiento:

Receptores hormonales

HER-2

Localización y extensión de las metástasis

Tratamientos previos

Estado general, síntomas

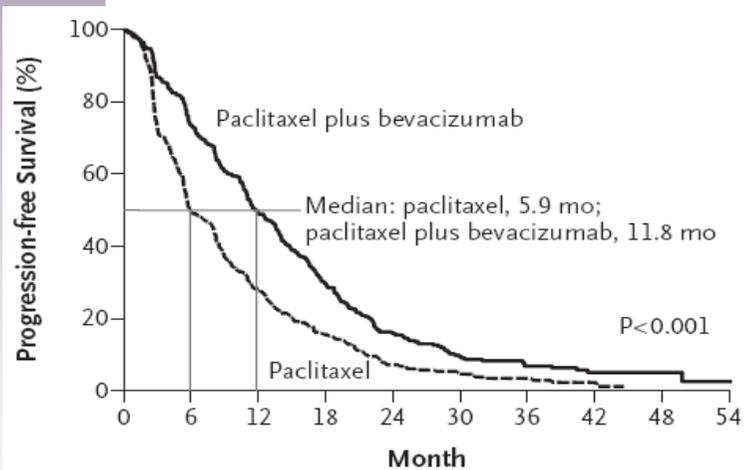
Monoquimioterapia secuencial frente a combinación



# Quimioterapia ± bevacizumab

Tratamiento de cáncer de mama metastásico sin tratamiento previo, no HER-2(+).

Objetivo principal: PFS (meses), revisado por Comité Independiente



R  
A  
N  
D  
O  
M  
I  
Z  
E  
  
1:1

**Paclitaxel 90 mg/m<sup>2</sup>  
days 1, 8, 15 q 28 days  
(n=326)**

*Tratamiento hasta progresión,  
no se permitió el cruzamiento*

**Paclitaxel 90 mg/m<sup>2</sup>  
days 1, 8, 15 q 28 days  
+  
Bevacizumab 10 mg/kg  
days 1, 15 q 28 days  
(n=347)**

No diferencia en supervivencia global

Miller KD et al. NEJM. 2007; 357(26):2666-76

\* PFS (progesion-free survival)

\* OS (overall survival)



# Quimioterapia ± bevacizumab

	E2100 <sup>1</sup>	AVADO <sup>2</sup>	RIBBON-1 <sup>3</sup>
<b>Placebo (PI) Controlled</b>	No	Yes	Yes
<b>Chemotherapy</b>	Paclitaxel (P)	Docetaxel (D)	Capecitabine (C), Taxanes (T) Anthracyclines (A)
<b>Bevacizumab (B)</b>	10 mg/kg Q2 weeks	15 mg/kg Q3 weeks	15 mg/kg Q3 weeks
<b>Primary Endpoint</b>	PFS	PFS	PFS

	E2100 <sup>1</sup>		AVADO <sup>2</sup>		RIBBON-1 <sup>3</sup>			
<b>Chemo</b>	P	P + B	D + PI	D + B	C + PI	C + B	A or T + PI	A or T + B
<b>PFS, mo</b>	5.9	11.8	8.2	10.1	5.7	8.6	8.0	9.2
<b>HR</b>	0.60 p < 0.001		0.77 p = 0.006		0.69 p = 0.0002		0.64 p < 0.0001	
<b>OS, mo</b>	25.2	26.7	31.9	30.2	21.2	29	23.8	25.2



1. Miller KD et al. NEJM. 2007; 357(26):2666-76
2. Miles DW, et al. J Clin Oncol. 2010; 28(20):3239-47
3. Roberts NJ et al. Proc Am Soc Clin Oncol. 2009; Abstract 1005

# Quimioterapia±bevacizumab

## Seguridad

<b>Selected grade <math>\geq</math> 3 Adverse Events (AEs), %</b>	<b>Chemotherapy + Bevacizumab (n = 1679)</b>	<b>Chemotherapy (n = 982)</b>
<b>Neutropenia</b>	<b>10</b>	<b>7.1</b>
<b>Sensory neuropathy</b>	<b>9.5</b>	<b>8.5</b>
<b>Hypertension</b>	<b>9</b>	<b>1.2</b>
<b>Febrile Neutropenia</b>	<b>6.5</b>	<b>3.5</b>
<b>Proteinuria</b>	<b>2.3</b>	<b>0</b>
<b>Thrombotic event</b>	<b>2.8</b>	<b>3.8</b>
<b>Treatment related death</b>	<b>2.1</b>	<b>1.8</b>



O'Shaughnessy J et al. Proc Am Soc Clin Oncol. 2010; Abstract 1005

# Bevacizumab en cáncer de mama metastásico

- Beneficio en PFS en primera línea parece mayor cuando se combina con paclitaxel semanal
- No beneficio en OS (supervivencia global)
- No parecen existir nuevos problemas de seguridad
- La FDA le ha retirado la indicación



# Quimioterapia±Trastuzumab HER-2(+)

Historical efficacy for 1st line treatment	Median TTP, mo	Median OS, mo
Paclitaxel or Doxorubicin + Cyclophosphamide (AC) <sup>1</sup>	4.6	20.3
Paclitaxel or AC + Trastuzumab <sup>1</sup>	<b>7.4</b> p < 0.001	<b>25.1</b> p = 0.046
Docetaxel <sup>2</sup>	6.1	22.7
Docetaxel + Trastuzumab <sup>2</sup>	<b>11.7</b> p = 0.0001	<b>31.2</b> p = 0.0325
Paclitaxel + Trastuzumab <sup>3</sup>	7.1	32.2
Paclitaxel + Carboplatin + Trastuzumab <sup>3</sup>	<b>10.7</b> p = 0.03	35.7
Vinorelbine + Trastuzumab <sup>4</sup>	15.3	38.8
Docetaxel + Trastuzumab <sup>4</sup>	12.4	35.7



1. Slamon DJ, et al. NEJM 2001;344(11):783-92 2. Marty M, et al. J Clin Oncol 2005; 23: 4265-74  
3. Robert N et al. J Clin Oncol. 2006;24(18):2786-92 4. Andersson M, et al. J Clin Oncol. 2010 Dec 13. [Epub ahead of print]

## En segunda línea tras progresión

- Ensayo con capecitabina±trastuzumab
  - Significant difference in PFS: 8.2 vs 5.6 me, HR 0.69 p = 0.0338
- Ensayo de capecitabina±lapatinib
  - Significant difference in PFS: 8.4 vs 4.4 me, HR 0.69, p < 0.001
- Ensayo de trastuzumab±lapatinib
  - Significant difference in PFS: 12 vs 8,1 semanas, HR 0.73, p = 0.008
- No han demostrado mejoras en supervivencia global



# Resumen terapia dirigida en CMM HER-2 (+)

- Trastuzumab aumenta la PFS y la OS en primera línea con QT
- Se puede continuar con trastuzumab tras progresión añadido a otra QT.
- Lapatinib aumenta la PFS en segunda línea combinado con capecitabina en pacientes refractarios a trastuzumab
- Trastuzumab+lapatinib, es bien tolerado, de rescate en pacientes muy tratados
- Trastuzumab o lapatinib se pueden usar en primera línea en pacientes seleccionados, HER2 (+), receptores hormonales positivos



# Opciones para pacientes refractarios a antraciclinas y taxanos

- Gemcitabina
- Vinorelbina
- Capecitabina
- Ixabepilona+capecitabina
- Ixabepilona (tras progresión también a capecitabina)
- Eribulina
- Nab-paclitaxel



# Gemcitabina, vinorelbina, capecitabina

## GEMCITABINA

Study	n	Phase	Median PFS, mo	Median OS, mo	ORR
Rha	38	II	4.5	11	20%
Smorenburg	23	II	1.9 (TTP)	7.8	0%
Modi	18	II	NR	9.5	17%
Suzuki	56	II	3	17.8	8.1%
Spielmann*	47	II	NR	NR	29%

## VINOURELBINA

Study	n	Phase	Median PFS, mo	Median OS, mo	ORR
Zelek	40	II	6 (TTP)	6	25%
Livingston*	40	II	3.3 (TTP)	8.3	25%
Martin	126	III	4	16.4	26%
Degardin†	100	II	3 (TTF)	23.5	16%
Terzoli**†	80	II	9 (TTP)	19	52.5%

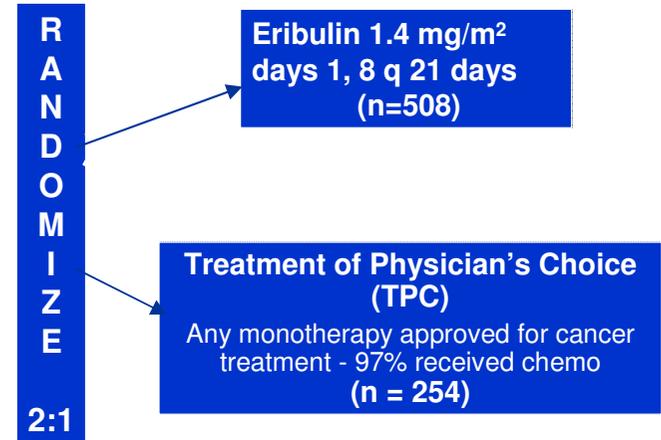
## CAPECITABINA

Study	n	Phase	Median PFS, mo	Median OS, mo	ORR
Blum	135	II	3.1 (TTP)	12.6	20%
Venturini	631	III	6.6 (TTP)	10	34.7%
Miller	230	III	4.2	14.5	9.1
Thomas	377	III	4.2	11.1	14%
Reichardt	136	II	3.5 (TTP)	10.1	15%
Fumoleau	126	II	4.9 (TTP)	15.2	28%



# Eribulina

- Nuevo inhibidor del microtubulo (previene la formación del uso)
- Análogo sintético de la alocondrina B (esponja marina)
- Se administra en forma de bolo (2-5 minutos) días 1 y 8 de cada 21: incompatible con G5%, se reduce la dosis en IH leve-moderada, se reduce la dosis en Clcr<50ml/min
- Actividad CYP3A4 despreciable: se elimina inalterada, no metabolitos activos



	Eribulin	TPC
OS, mo	13.1	10.7
HR	0.81, p = 0.041	
PFS, mo	3.7	2.2
HR	0.85, p = 0.14	
ORR	12%	5%

Selected grade ≥ 3 AEs, %	Eribulin	TPC
Neutropenia	45	21.1
Febrile neutropenia	4.2	1.2
Asthenia / fatigue	8.8	10.1
Peripheral neuropathy	8.2	2
Dyspnea	3.6	2.8



# Nab-paclitaxel en pacientes con CMM refractarios a taxanos

- Pacientes con progresión mientras estaban en tratamiento con taxanos o durante los 12 meses posteriores a la adyuvancia
- >50% pacientes habían recibido antraciclinas en adyuvancia
- 100 mg/m<sup>2</sup> (n=106) o 125 mg/m<sup>2</sup> (n=75) los días 1, 8, 15 de cada 28
- Objetivo principal-respuesta global
  - 14.1% and 16% respectivamente
- Objetivo secundario – PFS
  - 3 y 3.5 meses respectivamente



# Resumen

- Hay datos fase III para: vinorelbina, capecitabina, capecitabina+ixabepilona, eribulina
- La terapia combinada puede aumentar las respuestas y el PFS
- La toxicidad (y el coste?) pueden influenciar la elección del tratamiento
- No hay ensayos comparativos en monoterapia
- Para pacientes refractarios a antraciclinas, taxanos y capecitabina: las opciones serían ixabepilona y eribulina.



THE  
midyear  
2011  
NEW ORLEANS

N  
network

O  
opportunity

L  
learn

A  
advance

46th ASHP Midyear Clinical Meeting & Exhibition  
New Orleans Ernest N. Morial Convention Center | December 4 – 8, 2011 | New Orleans, Louisiana

## Dosificación basada en el peso de niños y adolescentes obesos



# Introducción

- En las aprobaciones se excluyen a pacientes obesos
- Habitualmente se extrapolan sus datos para pacientes pediátricos

## Objetivo

- Resumir los datos actuales de dosificación en base al peso de niños y adolescentes obesos
- Tener en cuenta las alteraciones farmacocinéticas de estos pacientes



# Por qué?

- Pocas recomendaciones
- Mucha incertidumbre
- Los estudios son de pacientes obesos adultos (en general sus datos no concluyentes)
- En general, medidas de tamaño del cuerpo (peso o superficie corporal)
- Limitaciones asumen únicamente aumento de tamaño pero no de si hay distinta proporción de tejido adiposo y masa magra.



## A destacar...

- El 17% de los niños entre 2-19 años en USA son obesos
- Los niños con sobrepeso tienen mayor riesgo de errores de medicación por el cálculo de dosis en base al peso
- Se considera pacientes pediátricos a los menores de 18 años
- Se ha sugerido utilizar dosis de adulto para los pacientes con más de 40 kilos
- La dosis máxima en niños es la dosis del adulto

- BMI (kg/m<sup>2</sup>)
  - (TBW)/ height (m)<sup>2</sup>
- BSA (m<sup>2</sup>):
  - Mostellar:  $\sqrt{[(\text{height (cm)} \times \text{weight (kg)})/3600]}$
  - DuBois:  $0.007184 \times \text{height (cm)}^{0.725} \times \text{weight(kg)}^{0.425}$
  - Haycock:  $0.024265 \times \text{height (cm)}^{0.3984} \times \text{TBW(kg)}^{0.5378}$
  - Boyd:  $4.688 \times \text{TBW}^{(0.8168-0.0154 \times \log \text{TBW})}$
- IBW:  $\text{height(cm)}^2 \times 1.65 + 1000$ 
  - <18 yrs and <60 inches
- ABW:  $\text{IBW} + \text{factor X (TBW-IBW)}$
- LBW:  $1.10 \text{ (or } 1.07) \times \text{TBW} - 0.0128 \times \text{BMI} \times \text{TBW}$

BMI (body mass index): índice de masa corporal  
BSA (body surface area): superficie corporal  
IBW (ideal body weight): peso ideal  
ABW (adjusted body weight): peso ajustado  
LBW (lean body weight): peso magro



Mulla H et al. Dosing dilemmas in obese children. *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2010 Aug;95(4):112-7. Mosteller RD. *N Engl J Med* 1987 Oct 22;317(17):1098.  
DuBois D; DuBois EF. *Arch Int Med* 1916 17:863-71.  
Haycock G.B., et al. *The Journal of Pediatrics* 1978 93:1:62-66

# Obesidad

**Sobrepeso: IMC  $\geq$  del percentil 85 al 94. IMC  $\geq$  25-29,9kg/m<sup>2</sup>**

**Obesidad : IMC  $\geq$  del percentil 95**

**Clase I (moderada): IMC  $\geq$  30-34,9 kg/m<sup>2</sup>**

**Clase II (grave): IMC  $\geq$  35-39,9 kg/m<sup>2</sup>**

**Clase III (morbida): IMC  $\geq$  40 kg/m<sup>2</sup>**

**200% del peso ideal**

**Diferencias fisiológicas en la obesidad**

**Mayor masa grasa (de 30-60% más)**

**Mayor masa magra**

**El flujo sanguíneo en la grasa es peor**

**Se puede afectar el corazón/hemodinamia**

IMC: índice de masa corporal



# Cambios farmacocinéticos

- **Absorción:** aumento por mayor flujo sanguíneo, disminuye por mayor efecto de primer paso
- **Distribución:** aumenta el Vd de medicamentos lipófilos, relación no clara respecto a la UPP
- **Metabolismo:** el hígado puede tener infiltración grasa y metabolismo disminuido, alteración de las isoformas de los citocromos
- **Eliminación:** Aumenta el aclaramiento pero se desconoce su relevancia, el aclaramiento no aumenta de forma proporcional al peso



Vd: volumen de distribución  
UPP: unión a proteínas plasmáticas

# Cálculo del aclaramiento

- Las ecuaciones del aclaramiento de creatinina normalmente:
  - Subestiman el Clcr cuando utilizan IBW pero sobreestiman con TBW.
  - Para IBW > 30% se prefiera la fórmula de Salazar-Corcoran

Salazar DE, Corcoran GB. *Am J Med.* 1988; 84(6): 1053-60.

$$\frac{(137-\text{edad}) * (0,285 * \text{peso}) + (12,1 * \text{altura}^2)}{51 * \text{Cr (mg/dl)}}$$

fórmula para varones  
para mujeres usar 146 y 60

Peso (kg)  
Altura (m)

## ¿En pediatría...?

$$\text{Cl cr} = \frac{K * \text{altura (cm)}}{\text{Cr (mg/dl)}}$$

Clcr (ml/min/1,73m<sup>2</sup>)

Bajo peso menores de 1 año:	0,33
Menores de 1 año:	0,45
2-12 años:	0,55
13-21 años varones:	0,70
13-21 años mujeres:	0,55

\* Fórmula de Schwartz, 1987



## Fármacos hidrófilos

- ✓ Se distribuyen a masa magra
- ✓ Para dosis de carga utilizar IBW o añadir un % de incremento (habitualmente se usa un factor de 0,4)

PE: aminoglucósidos, rocuronio

## Dosis de mantenimiento

- ✓ Se basan en el aclaramiento (este no aumenta de forma proporcional el peso en obesos)
- ✓ Se deben ajustar a una medida cercana al LBW (no hay método validado para calcular LBW) o basado en superficie corporal

## Fármaco lipófilos

- ✓ La distribución está menos clara
- ✓ Para fármacos parcialmente distribuidos en la grasa  $IBW + \text{factor}(TBW - IBW)$
- ✓ Para fármacos principalmente distribuidos en la grasa TBW
- ✓ Una opción es usar “mini-cargas” repartir la dosis de carga en varias tomas



# Alteraciones farmacocinéticas en pediatría

- **Absorción**
  - Alterada hasta los 6-8 meses
- **Distribución**
  - Diferencias en los fluidos de los compartimentos se normalizan a los 12 meses
  - UPP alteradas hasta 1-2 años
- **Metabolismo**
  - Dependiendo del tipo de reacción se normaliza de 5 meses a 2 años
- **Eliminación**
  - Filtración glomerular a los 5 meses, reabsorción a los 7 meses

\* Los prematuros pueden necesitar más tiempo para normalizar los valores



## Uniendo los datos sobre obesidad y alteraciones farmacocinéticas en pediatría. ¿Qué nos queda?



Gish y colaboradores estudiaron a 15 niños obesos y compararon el n° de bolus de fentanilo: no diferencias pero el n° de bolus se dobló.

Koshida evaluó los Vd de niños obesos para tobramicina y cefazolina.

Para tobramicina 22% de diferencia en el Vd.

Para cefazolina 14% de diferencia

No hubo diferencias en los Vd en dos estudios con antineoplásicos



Gish EC. *JPPT* 2011; 16(1):39-46.; Koshida R et al. *Pharm Res* 1989;6:486-491.; Ritzmo C. *Ped Hem Onc* 2007;24:437-445.; Hijiya N. *Blood* 2006;108:3997-4002.

## Recomendaciones para pacientes pediátricos obesos basados en datos de adultos obesos

### ANTIMICROBIANOS

Medicamento	Dosis de carga	Dosis de mantenimiento	Comentarios
Aciclovir	Peso ideal	Peso ideal	
Betalactámicos	Peso ajustado (factor 0,3)	Peso ajustado (factor 0,3)	Estimación no basada en estudios clínicos
Ciprofloxacino	Peso total	Peso total Peso ajustado (factor 0,45)	
Gentamicina	Peso ajustado (factor 0,4)	Peso ajustado (factor 0,4)	Realizar monitorización tan pronto como sea posible
Vancomicina	Peso total Peso total+%del ideal Peso ajustado	Peso total Superficie corporal	Asumiendo función renal normal. Monitorizar.

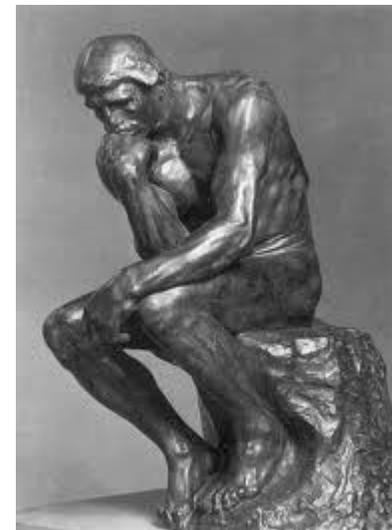
Medicamento	Dosis de carga	Dosis de mantenimiento	Comentarios
Cafeína		Peso ajustado	
Carbamazepina		Peso total	
Enoxaparina		Superficie corporal Peso total	Monitorizar cuidadosamente
Fenitoína		Peso ideal	Ajustar la dosis de mantenimiento según la monitorización
Propofol		Peso total Peso magro	Estudio clínico a partir de un modelo farmacocinético-farmacodinámico
Ranitidina		Peso ideal	

### MISCELÁNEA



# Conclusiones

Hasta que dispongamos de evidencia suficiente, para la mayoría de los fármacos utilizados en pediatría, particularmente los que tienen un margen terapéutico estrecho o tienen gran toxicidad, la falta de un parámetro validado para determinar el tamaño del cuerpo y utilizar a pie de cama del enfermo significa que la elección de la dosis recae sobre la experiencia del clínico y el principio de precaución.





N  
network

O  
opportunity

L  
learn

A  
advance

46th ASHP Midyear Clinical Meeting & Exhibition  
New Orleans Ernest N. Morial Convention Center | December 4 – 8, 2011 | New Orleans, Louisiana

# CLINICAL PEARLS





# La importancia de los alimentos y las interacciones de los citostáticos orales

Lapatinib, nilotinib, abiraterona

Gran entusiasmo con el desarrollo de citostáticos orales

➤ Los alimentos pueden alterar:

- Retrasando el vaciamiento gástrico
- Estimulando el flujo de bilis
- Aumentando el flujo sanguíneo esplénico
- Cambiando el pH gastrointestinal
- Cambiando el metabolismo luminal
- Interacción física o química

Administrar con estómago vacío

Agent	Food effect	Potential Toxicity
Lapatinib	AUC 3-4 fold ↑ Cmax 2.5-3 fold ↑	QTC prolongation Hepatotoxicity
Nilotinib	AUC 82% ↑	QTC prolongation Hyperglycemia Peripheral edema
Abiraterone	AUC 5-10 fold ↑ Cmax 7-17 fold ↑	Hepatotoxicity Mineralocorticoid excess





# Tratamiento de Clostridium difficile.

¿Es el metronidazol lo suficientemente bueno para tu madre?

Vancomicina para tu madre, metronidazol para tu suegra

## Controversia (1998 ASHP):

Vancomicina reservado para los casos graves, con riesgo para la vida y cuando no se pueda usar el metronidazol.

Metronidazol preferido por razones históricas

- ❖ efectividad similar,
- ❖ genera menos resistencias
- ❖ menor coste.

Classification	Clinical Criteria	Treatment Regimen
Initial episode – Mild to moderate	WBC < 15,000 cells/ $\mu$ L <b>AND</b> SCr < 1.5x baseline	Metronidazole 500 mg PO TID x 10-14 days
Initial episode – Severe	WBC > 15,000 cells/ $\mu$ L <b>OR</b> SCr > 1.5x baseline	Vancomycin 125 mg PO QID x 10-14 days
Initial episode – Severe, complicated	hypotension/shock, ileus, megacolon	Vancomycin 500 mg PO/NG QID + metronidazole 500 mg IV Q8h If ileus, consider rectal vancomycin

Para enfermedad leve: metronidazol es bueno para tu madre.

Para enfermedad grave: metronidazol no es lo suficientemente bueno ni para tu madre ni para tu suegra.

*Hosp Epidemiol* 2010; 31(5):431-455





# Dosis de linezolid en obesos

¿Cuál es la dosis máxima de linezolid?

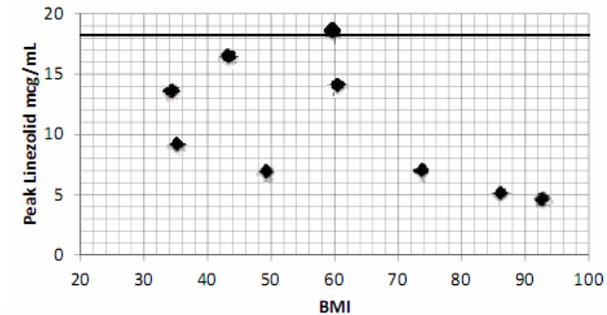
Caso:

29 años, 183 cm, 318kg, BMI 92kg/m<sup>2</sup>

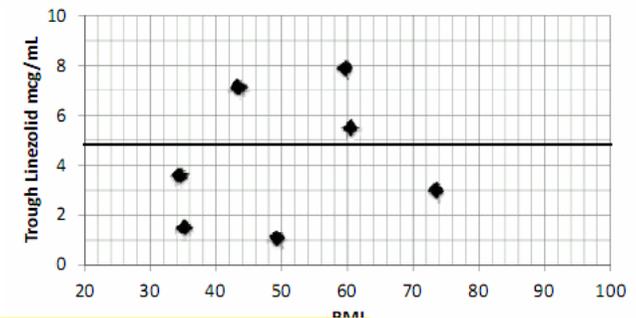
Patient	Gender	TBW (kg)	BMI	Peak (mcg/mL)	Random (mcg/mL)	Trough (mcg/mL)
1	M	102	34.3	13.6	6.6	3.6
2	M	101	35.1	9.2	4.4	1.5
3	F	125	43.2	16.5	10.2	7.1
4	M	160	49.2	6.9	2.4	1.1
5	F	164	59.6	18.6	11.2	7.9
6	F	175	60.4	14.1	8.9	5.5
7	F	195	73.6	7.0	6.8	3.0
8	M	286	86	5.1	2.0	-
9	M	318	92.5	4.6	-	-
CONTROL	-	-	-	18.2	-	4.9

\* AUC: área bajo la curva  
\* CMI: concentración mínima inhibitoria

El paciente finalizó el tratamiento con éxito con 600mg/12h IV/OR



*Ann Pharmacother* 2005;39:427-32  
*Am J Health-Syst Pharm* 2005;62:464-7



## Conclusiones

- ❖ Los niveles séricos de linezolid puede estar alterados en obesos: menores concentraciones pico, concentraciones valle similares
- ❖ Las dosis estándar pueden ser suficientes para infecciones de piel y tejidos blandos
- ❖ Los mejores predictores de eficacia: tiempo por encima de la CMI y relación AUC/CMI





# Manejo de los efectos adversos en la hepatitis C ¿y ahora con los IP?

## Stopping Rules

Time Point	Criteria	Stopping Rule
<b>Telaprevir</b>		
Wk 4 or 12	HCV RNA > 1000 IU/mL	Discontinue all therapy
Wk 24	Detectable HCV RNA	Discontinue pegIFN/RBV
Any	Discontinuation of pegIFN/RBV for any reason	Discontinue TVR also
<b>Boceprevir</b>		
Wk 12	HCV RNA $\geq$ 100 IU/mL	Discontinue all therapy
Wk 24	Detectable HCV RNA	Discontinue all therapy
Any	Discontinuation of pegIFN/RBV for any reason	Discontinue BOC also

\*IP: inhibidores de la proteasa

\*EA: efectos adversos

## Puntos clave

- ❖ Educar a los pacientes sobre los EA antes de que ocurran
- ❖ Tratar los EA antes de que sean graves y requieran suspender el tratamiento
- ❖ Ver a los pacientes más frecuentemente durante los 3 primeros meses (semanas vs meses)
- ❖ Las dosis se pueden modificar en muchos pacientes tras obtener niveles de virus indetectables sin afectar a la respuesta viral sostenida
- ❖ Mejor modificar el tratamiento que interrumpirlo

## Estrategia de modificación de las dosis

- ✓ Inhibidor de la proteasa: **Nunca reducir la dosis**, datos de telaprevir indican que los índices de respuesta sostenida son similares para 8 y 12 semanas, no datos de boceprevir
- ✓ Ribavirina: reducir la dosis en pasos de 200mg especialmente tras HCV RNA indetectable
- ✓ Peginterferon:
  - ✓ alpha-2A de 180 a 135
  - ✓ alpha-2b de 1,5mcg/kg a 1mcg/kg

## Esquema de seguimiento

- ✓ Educación del paciente
- ✓ Semanas 2, 4, 6, 8, 12: analítica, determinación de niveles de RNA, discutir los EA
- ✓ Mensualmente hasta el final del tratamiento: a no ser que los EA empeoren o lo requiera el paciente, si el tto se debe prolongar más de 24 semanas se puede ver con menos frecuencia.

## Estrategia de manejo de los EA

- ✓ Seguimiento del paciente frecuentemente: manejo de los EA de forma agresiva, medir la respuesta virológica
- ✓ Documentar y evaluar los EA
- ✓ Reevaluar el tratamiento de los EA durante las visitas
- ✓ Explicar el beneficio del manejo temprano y el riesgo del empeoramiento sin tratamiento
- ✓ Manejo de forma temprana de los EA antes de que sea tarde: Anemia, rash, depresión.

## Interacciones

- ✓ Ambos se metabolizan por el CYP3A4, los inductores reducen sus niveles (eficacia)
- ✓ Puede ser necesario suspender algún medicamento antes de iniciar tto con estos fármacos
- ✓ Son muchos los fármacos afectados por este citocromo: incluyen estatinas, antagonistas del calcio
- ✓ Especial precaución con: antirretrovirales e inmunosupresores
- ✓ Precaución con todos los medicamentos que se usan





# Parámetros de monitorización de doxorubicina

- **Antraciclina de amplio espectro y usada en el tratamiento de múltiples neoplasias**
- **Efectos adversos frecuentes: ICC, cardiomiopatía. Menos frecuentes: isquemia miocárdica, pericarditis, arritmias, cambios en el EKG, angina**

Estrategias de manejo de la toxicidad de doxorubicina

- ❖ Son claves la prevención y detección temprana
- ❖ Medida de la LVEF con MUGA
- ❖ Usar el ECK/MUGA para monitorizar la función cardíaca antes, durante y después
- ❖ LVEF > 50%: bien (normal 50-80%)
- ❖ LVEF < 35% o disminución > 5%: suspender doxo

Risk Factor	Comment
Cumulative Dose	Risk < 10% for lifetime doses < 450 mg/m <sup>2</sup> Increases exponentially with lifetime doses greater than 550 mg/m <sup>2</sup>
Schedule	Peak plasma levels important factor Less cardiac toxicity with lower doses, more frequent schedule and continuous infusion
Pre-existing cardiac disease	Appears to influence incidence
Age	Young children & older adults at greater risk
Concurrent Chemotherapy	Limited data –trastuzumab
Mediastinal Radiation	Strong association of enhancing risk

Fischer Dietl, editors. The Cancer Chemotherapy Handbook. Ed. 4<sup>th</sup> 1993, p. 105-106

La monitorización apropiada puede minimizar la aparición de daño cardíaco

Clasificación de los efectos cardíacos:

### Agudos:

- ✓ Ocurren en horas tras la administración
- ✓ Son transitorios, no relacionados con la dosis, el esquema o el desarrollo futuro de cardiomiopatía
- ✓ Incluyen trastornos del ECK y arritmias.

### Subagudos:

Aparecen al cabo de semanas, meses

### Crónicos

Tras más de 5 años del tratamiento

Toxicidad acumulativa: Es el factor de riesgo más importante sobre el riesgo y la gravedad de la toxicidad cardíaca

### Parámetros a monitorizar por farmacia

- Registrar las dosis acumulativas
- Dosis de los esquemas
- Contactar con el médico cuando la dosis acumulativa (>450mg/m<sup>2</sup>)
- Monitorizar la LVEF si está disponible
- La monitorización apropiada puede evitar el uso de Dexrazoxano



\* ICC: insuficiencia cardíaca congestiva \* LVEF: left ventricular ejection fraction (fracción de eyección del ventrículo izquierdo)  
\* EKG: electrocardiograma \*MUGA: multiple gated acquisition scan (angiografía con radioisótopos)



**N** network **O** opportunity **L** learn **A** advance

46th ASHP Midyear Clinical Meeting & Exhibition  
New Orleans Ernest N. Morial Convention Center | December 4 – 8, 2011 | New Orleans, Louisiana

♪♪ GRACIAS ♪♪

