



Antimetabolito nucleósido análogo de la purina. Pertenece a los análogos de la deoxiadenosina, al igual que la fludarabina y la clofarabina. Son profármacos que sufren una activación catalizada por la deoxicitidina quinasa a la forma trifosfato. Se distingue de otros agentes quimioterápicos que afectan al metabolismo de las purinas en que es citotóxico tanto para los linfocitos en división y quiescentes, como para los monocitos, y en que inhibe tanto la síntesis como la regeneración del ADN. Los tejidos no hematológicos parecen no verse afectados.

USO CLÍNICO

La eficacia y seguridad del uso de cladribina en edad pediátrica no han sido establecidas, por lo que se utiliza fuera de ficha técnica (**E: off-label**) para el tratamiento de:

- Tratamiento de la tricoleucemia activa.
- Leucemia linfocítica crónica de las células B (LLC) que no hayan respondido o cuya enfermedad haya progresado durante o después de un tratamiento con un régimen estándar que contenga al menos un agente alquilante.
- Histiocitosis de células de Langerhans (como tratamiento de segunda línea o rescate, bien en monoterapia o asociada a citarabina).
- Otras indicaciones *off-label*: linfomas no Hodgkin, linfomas T y en recaídas de leucemias agudas linfoblásticas y mieloblásticas.

DOSIS Y PAUTAS DE ADMINISTRACIÓN

La cladribina se emplea por vía intravenosa o subcutánea (según la presentación comercial utilizada).

Las pautas de administración recomendadas en la población pediátrica (**E: off-label**) son para tricoleucemia: 0,09 mg/kg/día en infusión continua por vía intravenosa de 7 días.

LAM:

- <3 años: 0,3 mg/kg/día IV en 2 horas diarias durante 5 días.
- ≥3 años: 9 mg/m²/día IV en 2 horas durante 5 días o 8,9 mg/m²/día en 24 horas durante 5 días.

Histiocitosis de Langerhans: 5-7 mg/m²/día IV en 2 horas durante 5 días.

Precaución en **insuficiencia renal y hepática**: aunque no se ha establecido recomendaciones de dosis específicas algunos autores proponen: ClCr 10-50 ml/min (50% de la dosis); ClCr <10 ml/min (30% de la dosis).

Preparación y administración:

- Litak: la dosis recomendada se extrae directamente mediante una jeringa y se inyecta como una inyección en bolo, por vía subcutánea, sin diluir, una vez atemperada.
- Leustatin: diluir la dosis necesaria en suero fisiológico al 0,9% 100-500 ml (no se recomienda glucosado al 5% como diluyente, ya que incrementa su degradación).

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad a cladribina o a alguno de los excipientes.
- Embarazo.

PRECAUCIONES

- La cladribina es un antineoplásico y un potente inmunosupresor que puede provocar reacciones adversas tóxicas de importancia considerable, tales como una mielosupresión e inmunosupresión prolongada, con el riesgo de infecciones oportunistas y de desarrollo de segundas neoplasias. Los pacientes bajo tratamiento deben ser controlados permanentemente para detectar todo signo de toxicidad hematológica y no hematológica.
- Se aconseja especial precaución en pacientes con un mayor riesgo de infección, de insuficiencia o de infiltración medular manifiesta, en aquellos que hayan recibido tratamientos mielosupresores previos, así como en personas con insuficiencia renal o hepática sospechada o confirmada. Ante la aparición de signos de toxicidad grave, se debería considerar la posibilidad de retrasar o interrumpir el tratamiento.
- Se recomienda administrar a pacientes tratados con cladribina productos sanguíneos irradiados para prevenir una reacción de rechazo injerto frente a huésped relacionada con las transfusiones
- La cladribina puede inducir hiperuricemia secundaria a lisis tumoral. Se debe monitorizar el nivel de ácido úrico en sangre del paciente.
- Precaución en: IR moderada-grave (ClCreatinina \leq 50 ml/min) y IH moderada-grave (Child-Pugh \geq 6).

EFFECTOS SECUNDARIOS

Los efectos principales son la mielosupresión y el riesgo de infecciones secundario a la grave inmunosupresión producida por la cladribina, aunque se describen efectos en diferentes órganos y sistemas. Se describen solo las frecuentes (1-10%), muy frecuentes ($>10\%$) y las de relevancia clínica, para el resto consultar ficha técnica. No hay datos específicos en niños, sus frecuencias no están establecidas. En algunos estudios realizados en niños la toxicidad limitante de dosis consistió en una mielosupresión grave con neutropenia y trombocitopenia graves e infecciones graves.

- Inmunosupresión e infecciones.
- Neoplasias malignas secundarias.
- Sistema cardiovascular: edema, taquicardia, trombosis, purpura, soplo cardiaco.
- Sistema nervioso central: mareo, cefalea, insomnio, ansiedad. Poco frecuentes y habitualmente asociados a altas dosis: paraparesia, cuadriplegía, polineuropatía, leucoencefalopatía multifocal progresiva.
- Piel: eritema, exantema, prurito, púrpura, *rash*, hiperhidrosis, síndrome de Stevens- Johnson.
- Aparato gastrointestinal: dolor abdominal, náuseas, vómitos, trastornos del tránsito intestinal, hiperbilirrubinemia.
- Hematológico: pancitopenia, anemia hemolítica (poco frecuente), hipereosinofilia (raro), amiloidosis (excepcional).
- Neuromuscular: artralgias, mialgias.
- Aparato respiratorio: tos, disnea, infiltrados pulmonares intersticiales.

- Otros: disminución del apetito, fiebre, astenia, reacción en el lugar de administración.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- Deben tomarse precauciones al administrar cladribina después o junto con otros fármacos con efecto mielosupresor conocido.
- No se recomienda la administración de vacunas vivas atenuadas ni corticoides a pacientes que estén en tratamiento, debido al aumento del riesgo de infección en el contexto de la inmunosupresión.
- Debido al metabolismo intracelular similar, pueden producirse resistencias cruzadas con otros análogos nucleósidos, tales como fludarabina o 2'-deoxicoformicina. Por lo tanto, no se recomienda la administración simultánea de análogos de nucleósidos con cladribina.
- Debido a la posibilidad de interacción con medicamentos que siguen fosforilación intracelular, tales como agentes antivirales, o con otros inhibidores de la recaptación de adenosina (por ejemplo, didanosina, tenofovir, adefovir) no se recomienda su concomitante.

DATOS FARMACÉUTICOS

Para su manipulación y eliminación deben seguirse los procedimientos establecidos para medicamentos citotóxicos.

Inspeccionar los viales antes de su elaboración o administración para comprobar ausencia de partículas extrañas o decoloración.

Incompatibilidades: no mezclar con otros fármacos, ni administrar de forma simultánea en infusión a través de una vía intravenosa común, ya que no se han realizado pruebas de compatibilidad.

Presentaciones comerciales: las presentaciones disponibles en España pueden consultarse *online* en el Centro de Información de Medicamentos de la AEMPS (CIMA), <http://www.aemps.gob.es/cima>, y en <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum> en el enlace "Presentaciones" correspondiente a cada ficha.

BIBLIOGRAFÍA

- Fichas técnicas del Centro de Información *online* de Medicamentos de la AEMPS-CIMA [base de datos en Internet]. Madrid, España: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [consultado el 04/11/2020]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/61380/FT_61380.html#10-fecha-de-la-revisi-n-del-texto
- American Pharmacists Association (ed.). Pediatric and Neonatal Dosage Handbook. 18.^a edición. Hudson (OH): Lexi Comp; 2010.
- Calvo C, Carbone A, Muñoz A. Antimetabolitos I. En: Sánchez de Toledo J (ed.). Oncopaidomecum. Permanyer, 2010. p. 30-38.
- Micromedex Healthcare® Series [base de datos en Internet]. Greenwood Village, Colorado: Thomson Micromedex Drugdex® System. 1974-2012. Disponible en: <http://www.thomsonhc.com/home/dispatch>
- UpToDate (Pediatric drug information) [base de datos en Internet]. Waltham, MA: Wolters Kluwer Health Clinical Solutions 2020 [consultado el 17/12/2012]. Disponible en: www.uptodate.com

- Villa LF (ed.). Medimecum, guía de terapia farmacológica. 16.ª edición. España: Adis; 2011.

Fecha de actualización: noviembre de 2020.

La información disponible en cada una de las fichas del Pediamécum ha sido revisada por el Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría y se sustenta en la bibliografía citada. Estas fichas no deben sustituir en ningún caso a las aprobadas para cada medicamento por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) o la Agencia Europea del Medicamento (EMA).