CM Comité de Medicamentos

Busulfán es un potente agente citotóxico y un agente alquilante bifuncional. En un medio acuoso, la liberación de grupos metanosulfonato produce iones carbono que pueden alquilar el ADN; se piensa que este es un importante mecanismo biológico para su efecto citotóxico.

USO CLÍNICO

- Tratamiento paliativo de la fase crónica de la leucemia granulocítica crónica (**A**). Puede utilizarse para tratar la enfermedad del cromosoma Filadelfia positivo (Ph' positivo). Sin embargo, la variante juvenil Ph' negativo apenas responde al tratamiento.
- Tratamiento de acondicionamiento previo al trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, seguido de ciclofosfamida o melfalán en pacientes adultos y pediátricos (**A**). Sin embargo, en la población pediátrica este medicamento no está recomendado para niños y adolescentes obesos con índice de masa corporal peso (kg)/altura (m^2) >30 kg/m^2 hasta que se disponga de más datos (**E:** *off-label*).
- Policitemia vera, especialmente en caso de trombocitosis marcada (**E:** *off-label* en pacientes pediátricos).
- Trombocitemia esencial y mielofibrosis (**E:** *off-label* en pacientes pediátricos).

DOSIS Y PAUTAS DE ADMINISTRACIÓN

Las dosis se refieren a protocolos específicos que deben ser consultados.

Administración intravenosa (i.v.) (en función del peso corporal real):

Tratamiento de acondicionamiento previo al trasplante de células progenitoras hematopoyéticas:

- ≤9 kg: 1 mg/kg.
- 9-<16 kg: 1,2 mg/kg.
- 16-23 kg: 1,1 mg/kg.
- >23-34 kg: 0,95 mg/kg.
- >34 kg: 0,8 mg/kg.

Mediante perfusión i.v. de 2 h de duración, cada 6 h, durante 4 días consecutivos, hasta un total de 16 dosis, seguido de ciclofosfamida o melfalán.

Administración oral:

- Leucemia granulocítica crónica: inducción 0,06-0,12 mg/kg/día (máximo: 4 mg/día) o 1,8-4,6 mg/m^2/día. Mantenimiento: 0,5-2 mg/día o menos (ajustar dosis para mantener leucocitos entre 10-15 × 10^9/l). La leucemia granulocítica crónica es rara en pacientes pediátricos. El busulfán puede ser usado para tratar la enfermedad del cromosoma Filadelfia positivo (Ph' positivo), pero la variante juvenil Ph' negativo tiene una respuesta pobre.

- Tratamiento de acondicionamiento previo al trasplante de células progenitoras hematopoyéticas: 1 mg/kg o 37,5 mg/m^2 cada 6 h durante 4 días consecutivos.
- Policitemia vera: 2-6 mg/día.
- Trombocitosis: 4-6 mg/día.

No se ha estudiado en el caso de pacientes con **insuficiencia renal o hepática.**

Preparación:

La solución concentrada (6 mg/ml) debe diluirse previo a su administración, con suero fisiológico (SF) 0,9% o bien suero glucosado (SG) 5%. La cantidad de diluyente debe ser igual a 10 veces el volumen del fármaco, lo que garantiza que la concentración final de busulfán sea de 0,5 mg/ml.

Administración vía parenteral:

Debe administrarse en perfusión i.v. en 2 h por un catéter central. Nunca debe administrarse en perfusión i.v. rápida, en bolo o por vía periférica.

Se recomienda, incluso en pacientes pediátricos, la administración previa de anticonvulsivantes, además de iniciar una pauta antiemética.

Administración vía oral:

Puede administrarse independientemente de las comidas.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al busulfán o a alguno de los excipientes. En pacientes sin diagnóstico definitivo de leucemia mieloide crónica (LMC).

PRECAUCIONES

- Los pacientes que presenten aplasia importante con tratamiento oral deben disminuir la dosis o interrumpir el tratamiento.
- Utilizar con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones o traumatismos craneoencefálicos. Cuando se utilicen como régimen de condicionamiento de trasplante de progenitores hematopoyéticos, debe iniciarse una profilaxis anticomicial antes de iniciarse.
- Utilizar con precaución en caso de alteraciones pulmonares: displasia broncopulmonar y fibrosis pulmonar.
- El riesgo de desarrollar una enfermedad venooclusiva hepática aumenta en aquellos pacientes que han recibido tratamiento de quimioterapia, radioterapia o trasplante de progenitores hematopoyéticos previamente.
- En la población pediátrica se observaron recuentos absolutos de neutrófilos $<0,5 \times 10^9$/l, en una mediana de 3 días después del trasplante, en el 100% de los pacientes, que se recuperaron en una mediana de 5 y 18,5 días después de un trasplante autólogo y alogénico, respectivamente. En niños apareció trombocitopenia ($<25 \times 10^9$/l o necesidad de una transfusión de plaquetas), en el 100% de pacientes. Apareció anemia (hemoglobina <8,0 g/dl) en el 100% de pacientes.

- En los niños menores de <9 kg se recomienda una monitorización de las concentraciones en plasma de busulfán (monitorización terapéutica de medicamentos) para un ajuste de dosis. Podría mejorar las concentraciones óptimas de busulfán alcanzadas, particularmente en niños muy pequeños y recién nacidos.
- En pacientes obesos debe considerarse una dosificación basada en la superficie corporal o en un ajuste respecto al peso ideal.
- Insuficiencia renal: no hay datos en niños. No es necesario un ajuste de dosis.
- Insuficiencia hepática: no hay datos.
- La solución para la perfusión tiene dimetilacetamida como excipiente, asociada con hepatotoxicidad, infertilidad, alucinaciones, somnolencia, letargo y confusión.

EFECTOS SECUNDARIOS

A continuación, se describen las reacciones adversas muy frecuentes (>10%). Consultar la ficha técnica para una información más detallada.

Depresión de la médula ósea dosis-dependiente, síndrome de neumonía idiopática, diarrea, náuseas, vómitos, úlceras bucales, hiperbilirrubinemia, aumento de las transaminasas y de la fosfatasa alcalina, ictericia, enfermedad venooclusiva hepática, fibrosis sinusoidal centrolobular con atrofia y fibrosis hepatocelular, cistitis hemorrágica, hipoalbuminemia, hiperglicemia, trastorno electrolítico, infección viral, reactivación de CMV y de VEB, infección bacteriana, fallo ovárico severo y persistente, azoospermia, esterilidad y atrofia testicular.

En caso de sobredosis, debe proporcionarse un tratamiento de soporte mientras se manifiesten los efectos tóxicos hematológicos. Puede considerarse la diálisis.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- Se debe evitar la administración concomitante con vacunas de virus vivos, antifúngicos azólicos, paracetamol, inductores e inhibidores del CYP3A4, BCG, dasatinib, deferasirox, ifosfamida, fenitoína, tocilizumab, natalizumab, warfarina, pimecrolimus o tacrolimus (tópico).
- Monitorizar cuidadosamente a los pacientes si se produce la administración concomitante con vacunas de virus atenuados, denosumab o trastuzumab.
- Considerar otras opciones de tratamiento en caso de administración concomitante con leflunomida o roflumilast.

DATOS FARMACÉUTICOS

Comprimidos:

Excipientes: lactosa anhidra, almidón pregelatinizado, estearato de magnesio, hipromelosa, dióxido de titanio y triacetato de glicerol.

Condiciones de conservación: no almacenar a temperatura superior a 25 °C.

Solución para perfusión:

Excipientes: dimetilacetamida y macrogol 400.

Condiciones de conservación: almacenar en nevera.

Periodo de validez: una vez diluido es estable un máximo de 8 h (incluyendo el tiempo de perfusión) cuando se conserva a 20 ± 5 °C, o 15 h cuando se conserva entre 2-8 °C más 3 h de conservación a 20 ± 5 °C (incluyendo el tiempo de perfusión). Desde un punto de vista microbiológico, el producto diluido debe utilizarse inmediatamente.

Compatibilidad: es compatible con soluciones de glucosa 5% y de cloruro sódico 0,9%. No debe utilizarse con jeringas de policarbonato.

Presentaciones comerciales: las presentaciones disponibles en España pueden consultarse en línea 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

- Busilvex®. Fichas técnicas del Centro de Información *online* de Medicamentos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (CIMA). En: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Madrid, España [en línea] [consultado el 02/05/2021]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/publico/lista.html.
- American Pharmacists Association (ed.). Pediatric and Neonatal Dosage Handbook. 18.ª ed. Hudson: Lexi Comp; 2010.
- Micromedex Healthcare® Series [en línea]. Greenwood Village, Colorado: Thomson Micromedex Drugdex® System; 1974-2012. Disponible en: www.thomsonhc.com/home/dispatch.
- Myleran 2 mg. Fichas técnicas del Centro de Información online de Medicamentos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (CIMA). En: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Madrid, España [en línea] [consultado el 02/05/2021]. Disponible en: https://mse-piloto-info.aemps.es/mse/login?logout.
- Pediatric drug information. En: UpToDate. Waltham, MA: Wolters Kluwer Health Clinical Solutions; 2020 [en línea] [consultado el 02/05/2021]. Disponible en: www.uptodate.com.

Fecha de actualización: mayo de 2021.

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).