

Carta al Director

María Arrieta Loitegui
Carmen García Muñoz
Marta González Sevilla
Cristian Rosas Espinoza
José Miguel Ferrari Piquero

Desarrollo de una fórmula magistral de clofazimina para el tratamiento de tuberculosis extremadamente resistente en paciente lactante

Servicio de Farmacia, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid

Article history

Received: 12 June 2019; Revision Requested: 23 July 2019; Revision Received: 24 July 2019; Accepted: 31 July 2019

Sr. Editor: A pesar de que la incidencia y la prevalencia de la tuberculosis (TB) siguen una tendencia descendente, España es el país de Europa Occidental con más casos de TB pediátrica [1]. El diagnóstico de la misma es complicado debido a la escasez de síntomas y a la falta habitual de confirmación microbiológica en los cultivos, por su baja sensibilidad en niños [2]. Estos motivos, junto a la falta de formulaciones farmacéuticas adecuadas para pediatría, dificultan el control de la enfermedad en este grupo poblacional [1].

Otro problema es la aparición de cepas multirresistentes (MR), sobre todo en el este de Europa. Se estima que la prevalencia de formas MR en niños en nuestro país es superior al 4% [1]. Las cepas extremadamente resistentes (XDR) se caracterizan por presentar resistencia *in vitro*, además de a isoniazida y rifampicina como las MR, a cualquier fluoroquinolona y a los fármacos inyectables de segunda línea (amikacina, capreomicina, kanamicina y estreptomycin) [1].

Se presenta el caso de un varón de origen ucraniano de 16 meses de edad, que acude a consulta de Enfermedades Infecciosas pediátricas para revisión de TB latente. Fue diagnosticado en un estudio de contactos por convivencia con su padre, en tratamiento por TB-XDR. Se le realiza tomografía computarizada (TC) en la que se observan alteraciones sugestivas de TB activa, considerándose XDR debido al antibiograma del padre (tabla 1). La duración total del tratamiento recomendada habitualmente en caso de TB-XDR activa es de entre 18 y 24 meses. La fase inicial debe contener al menos 5 fármacos con sensibilidad conocida, y mantenerse entre 6 y 8 meses. Para su elección, se utiliza el esquema de la figura 1, teniendo en cuenta las sensibilidades *in vitro*. Se decide iniciar tratamiento con moxifloxacino 200 mg/24h (15 mg/kg/día), etionamida 200

mg/24h (15 mg/kg/día), cicloserina 200 mg/24h (15 mg/kg/día), clofazimina 50 mg/24h (4 mg/kg/día) y linezolid 130 mg/12h (10 mg/kg/12h). También se añadió piridoxina 13 mg/24h (1 mg/kg/día) para prevenir la neurotoxicidad asociada a cicloserina y etionamida.

El paciente ingresa para valorar tolerancia al tratamiento y organizar apoyo social debido a los escasos recursos de la familia.

Desde el Servicio de Farmacia, conjuntamente con la Sección de Enfermedades Infecciosas Pediátricas, se revisó la bibliografía disponible sobre el tratamiento de la TB-XDR en pacientes pediátricos. De acuerdo con la actualización de la

Tabla 1 | **Antibiograma de *Mycobacterium tuberculosis* del padre del paciente.**

Fármaco	Sensibilidad
Isoniazida	Resistente
Estreptomycin	Resistente
Etambutol	Resistente
Rifampicina	Resistente
P.A.S.	Resistente
Kanamicina	Resistente
Cicloserina	Sensible
Etionamida	Sensible
Moxifloxacino	Sensible
Pirazinamida	Resistente
Amikacina	Resistente
Capreomicina	Resistente
Ofloxacino	Resistente
Linezolid	Sensible

Correspondencia:
María Arrieta Loitegui
Servicio de Farmacia, Hospital Universitario 12 de Octubre, Avenida de Córdoba s/n, 28041
Madrid
Tfno.: 913908005
E-mail: maria.arrieta@salud.madrid.org

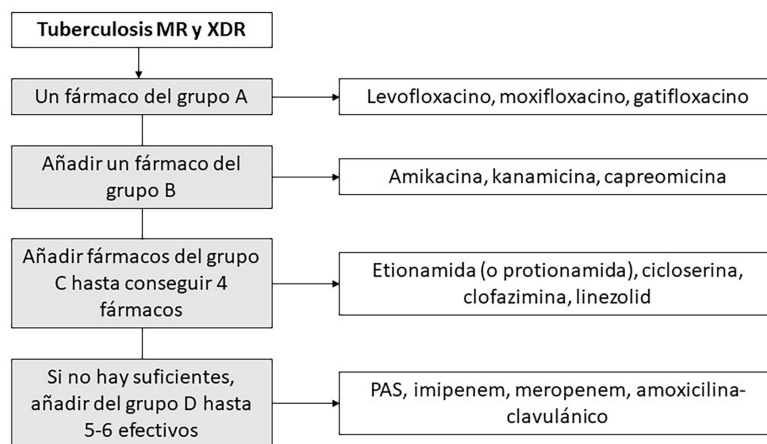


Figura 1 Recomendaciones para el diseño del tratamiento de la tuberculosis multirresistente y extremadamente resistente. Adaptado de Mellado-Peña MJ et al [2].

Asociación Española de Pediatría y al antibiograma del padre del paciente, se seleccionó el tratamiento más adecuado [1]. Se decidió una dosificación de moxifloxacino superior a la habitualmente recomendada ya que estudios recientes indican que no se alcanzan niveles terapéuticos en niños con TB resistente [3]. En el caso de clofazimina, se siguieron las recomendaciones publicadas por Dheda et al [4].

Tras realizar una búsqueda de las distintas presentaciones comerciales disponibles, se comprobó si se podían adaptar a la dosificación necesaria para el paciente. Las presentaciones en comprimidos de moxifloxacino, etionamida, cicloserina y linezolid se pueden triturar, disolver en agua y administrar la parte proporcional a la dosis correspondiente [5].

La administración de clofazimina a partir de cápsulas blandas (perforando con una aguja y extrayendo el contenido) resultó dificultosa por su elevada viscosidad. Para facilitar la administración y asegurar una correcta dosificación, se decidió elaborar una suspensión de clofazimina 10mg/ml, con su correspondiente procedimiento normalizado de trabajo al comprobar que no existía ninguno publicado. Debido al carácter oleoso de la cápsula de clofazimina de la que se partía, se utilizaron triglicéridos de cadena media como vehículo. Se añadió una fase acuosa que se emulsionó con polisorbato 80. Para mejorar el sabor de la emulsión, se añadió sucralosa. El pH de la suspensión final fue de 7,81. Ante la falta de bibliografía y de acuerdo a la matriz de riesgo de preparaciones no estériles de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (riesgo medio), se asignó una estabilidad de 14 días en nevera.

El paciente ha completado 14 meses de tratamiento, continuando estable y asintomático.

La TB-XDR es poco frecuente en lactantes, siendo el principal problema farmacoterapéutico encontrado la adaptación de las formas farmacéuticas a la dosificación pediátrica. Este caso aporta como novedad el desarrollo de una fórmula ma-

gstral de clofazimina, que cubre una necesidad terapéutica en esta población. La efectividad y tolerancia hasta el momento han sido adecuadas, siendo clave la monitorización de efectos adversos y la colaboración médico-farmacéutico.

FINANCIACIÓN

Los autores declaran que no han recibido financiación para la realización de este trabajo.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Mellado Peña MJ, Santiago García B, Baquero-Artigao F, Moreno Pérez D, Piñero Pérez R, Méndez Echevarría A, et al. Actualización del tratamiento de la tuberculosis en niños. *An Pediatr (Barc)*. 2018;88:52.e1-52.e12. doi:10.1016/j.anpedi.2017.05.013
- Moreno-Pérez D, Andrés Martín A, Altet Gómez N, Baquero-Artigao F, Escribano Montaner A, Gómez-Pastrana Durán D, et al. Diagnóstico de la tuberculosis en la edad pediátrica. Documento de consenso de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP) y la Sociedad Española de Neumología Pediátrica (SENP). *An Pediatr (Barc)*. 2010;73:143.e1-143.e14. doi: 10.1016/j.anpedi.2009.12.017
- Thee S, Garcia-Prats AJ, Draper HR, McIlleron HM, Wiesner L, Castel S, et al. Pharmacokinetics and Safety of Moxifloxacin in Children With Multidrug-Resistant Tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2015;60:549-56. doi: 10.1093/cid/ciu868
- Dheda K, Chang KC, Guglielmetti L, Furin J, Schaaf HS, Chesov D, et al. Clinical management of adults and children with multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis. *Clin Microbiol*

Infect. 2017;23:131-40. doi: 10.1016/j.cmi.2016.10.008

5. Servicio de Farmacia del Hospital Clínico San Carlos. Guía de Administración de Medicamentos por Sondas de Alimentación Enteral. Madrid; 2012.