

Efectividad y seguridad de un jarabe de isoniazida 50 mg/mL para uso pediátrico

GONZÁLEZ FREIRE L^{1,2}, VÁZQUEZ BLANCO S¹, DÁVILA POUSA MC¹, CRESPO-DIZ C^{1,2}

1 Servicio de Farmacia. Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra (España)

2 Instituto de Investigación Sanitaria Galicia Sur. Fundación Biomédica Galicia Sur (España)

Fecha de recepción: 24/05/2020 - Fecha de aceptación: 03/07/2020

RESUMEN

Introducción: La tuberculosis pediátrica ha sido una epidemia mundial oculta durante décadas con dificultades para su control, entre las que se encuentra el difícil cumplimiento terapéutico debido a la correcta administración del tratamiento en niños que no pueden deglutir presentaciones farmacéuticas sólidas. El tratamiento de la tuberculosis es una terapia combinada, por lo que en su diseño se tiene que tener en cuenta el volumen final a administrar de todas las formulaciones así como su palatabilidad para favorecer la adherencia terapéutica.

Objetivo: Evaluación de la efectividad y seguridad de una fórmula magistral de isoniazida 50 mg/mL.

Material y métodos: Estudio observacional retrospectivo de 5 años de duración, incluyendo a todos los pacientes que recibieron dicha fórmula.

Se registraron las siguientes variables: edad, sexo, indicación, reacciones adversas y evolución. Bases de datos: Silicon® (soporte informático de dispensación) y IANUS® (historia clínica electrónica). La efectividad se valoró mediante criterios clínicos, radiológicos y/o analíticos. Para la

detección de reacciones adversas se realizaron analíticas de sangre y se evaluó la aparición de síntomas asociados a la ingesta de sorbitol que contiene la fórmula.

Resultados: Composición de la fórmula (100 mL): isoniazida 5 g, agua conservans 50 mL (contiene Nipagin® 0,08% y Nipasol® 0,02%) y sorbitol 70% 50 mL.

El periodo de caducidad establecido fue de 30 días coincidiendo con el referenciado en la bibliografía. El pH de la fórmula orale líquida (FOL) elaborada fue de 6,45±0,05 que corresponde con el de máxima estabilidad del principio activo. Un total de 43 pacientes (22 mujeres) con una mediana de edad de 0,87 (0,1-6) años recibieron tratamiento con isoniazida, el 62,8% lo recibieron como profilaxis y el 37,1% como tratamiento. El 88,4% de los casos se resolvieron favorablemente. 3 pacientes suspendieron tratamiento por no precisar continuación de profilaxis, 1 paciente por resistencias del microorganismo y 1 paciente por hepatotoxicidad. **Conclusiones:** Isoniazida 50 mg/mL ha resultado ser una fórmula magistral segura y efectiva para profilaxis y tratamiento de la tuberculosis en la edad pediátrica.

Palabras clave: **Isoniazida, tuberculosis, fórmula magistral, efectividad, seguridad.**

Effectiveness and safety of a 50 mg/mL isoniazid syrup for pediatric use

SUMMARY

Introduction: Pediatric tuberculosis has been a global epidemic hidden for decades with difficulties in its control, among which is difficult compliance with treatment due to the correct administration of treatment in children who cannot swallow solid pharmaceutical presentations. The treatment of tuberculosis is a combined therapy, so its design must take into account the final volume to be administered of all the formulations as well as its palatability to promote therapeutic adherence.

Objective: Evaluation of the effectiveness and safety of a magisterial formula of isoniazid 50 mg/mL.

Material and methods: A 5-year retrospective observational study, including all patients who received this formula. The following variables were recorded: age, sex, indication, adverse reactions and evolution. Databases: Silicon® (dispensing computer support) and IANUS® (electronic medical record). The effectiveness was assessed using clinical, radiological and/or analytical criteria. To detect adverse reactions, blood tests were performed and the appearance of symptoms associated with the intake of sorbitol containing the formula was evaluated.

Results: Composition of the formula (100 mL): isoniazid 5 g, preservative water 50 mL (contains Nipagin® 0.08% and Nipasol® 0.02%) and sorbitol 70% 50 mL.

The established expiration period was 30 days, coinciding with that referenced in the bibliography. The pH of the elaborated liquid oral formula (LOF) was 6.45±0.05, which corresponds to the maximum stability of the active principle.

A total of 43 patients (22 women) with a median age of 0.87 (0.1-6) years received isoniazid treatment, 62.8% received as prophylaxis and 37.1% as treatment. 88.4% of the cases were resolved favorably. 3 patients suspended treatment due to not requiring continuation of prophylaxis, 1 patient due to resistance of the microorganism and 1 patient due to hepatotoxicity.

Conclusions: Isoniazid 50 mg/mL has proven to be a safe and effective magisterial formula for prophylaxis and treatment of tuberculosis in pediatric age.

Key words: **Isoniazid, tuberculosis, magisterial formula, effectiveness, safety.**

INTRODUCCIÓN

La tuberculosis (TB) es una de las 10 principales causas de mortalidad en el mundo. Se estima que en 2016 enfermaron de tuberculosis un millón de niños y que 250.000 murieron debido a esta causa (incluidos los niños con tuberculosis asociada al virus de la inmunodeficiencia humana)¹.

La TB pediátrica ha sido una epidemia global oculta durante décadas por las enormes dificultades para estimar su verdadera prevalencia e impacto y no ha recibido una atención proporcional a la magnitud del problema que representa. Otra dificultad añadida para su control, además de su difícil diagnóstico, son los problemas de cumplimiento terapéutico derivados de la administración del tratamiento en niños que no pueden deglutir presentaciones farmacéuticas sólidas².

La isoniazida es un antituberculoso bactericida utilizado, como fármaco de primera línea, en el tratamiento de la tuberculosis y como quimioprofilaxis tras la primoinfección asintomática, riesgo de reactivación, contacto con un tuberculoso bacilífero o infección latente con fuerte reacción a tuberculina. Sus reacciones adversas más frecuentes son la elevación de las transaminasas hepáticas y hepatitis agudas, pudiendo ser alguna de ellas severa³.

Además, en nuestro medio, cabe destacar la ausencia de presentaciones en solución o suspensión pediátrica de la mayoría de fármacos antituberculosos, especialmente los de primera línea, estando únicamente comercializada en suspensión la rifampicina. Ante esta situación, algunos pediatras prescriben fórmulas magistrales (FM), mientras otros recetan comprimidos que se trituran y diluyen posteriormente en diferentes líquidos para su administración en el domicilio del paciente⁴.

Para el tratamiento de la población pediátrica está justificado tratar de elaborar y promover FM que faciliten la adherencia al tratamiento siendo la situación ideal, en el caso de la tuberculosis, la elaboración de una formulación conjunta con los componentes no comercializados en fórmulas orales líquidas (FOL): etambutol, isoniazida y pirazinamida. Sin embargo estos fármacos presentan características fisicoquímicas diferentes. Por lo tanto, la elaboración y estandarización de FOL monocomponentes de tuberculostáticos es la estrategia más acorde y segura con la población pediátrica⁵.

El tratamiento de la tuberculosis es una terapia combinada y en el diseño de las fórmulas hay que tener en cuenta el volumen final de todas las FOL a administrar así como su palatabilidad, para garantizar la adherencia al tratamiento⁵.

Para pacientes con rango de edad superior a los lactantes (>2 años) una concentración de isoniazida 10 mg/mL presenta varios inconvenientes, puesto que para su dosificación se necesita administrar volúmenes elevados mal aceptados por los niños y los posibles problemas de intolerancia y efecto laxante osmótico al presentar sorbitol como excipiente^{4,6}.

Con el objetivo de disminuir el volumen a administrar de la FM y la cantidad de sorbitol a ingerir por el paciente, el Servicio de Farmacia Hospitalaria (SFH) viene elaborando desde hace varios años una formulación de isoniazida a mayor concentración (50 mg/mL) y con los mismos excipientes que la fórmula de 10 mg/mL descrita en los formularios de referencia⁷⁻⁹.

En el año 2016 el Proyecto Magistral de la Red Española de Estudio de la Tuberculosis Pediátrica (pTBred), estandariza estas dos concentraciones de isoniazida, 10 mg/mL y 50 mg/mL, para facilitar el cumplimiento terapéutico y la reducción de los efectos adversos asociados a los excipientes⁶.

OBJETIVO

Evaluar la efectividad y seguridad de una FOL de isoniazida 50 mg/mL con amplia experiencia de uso en nuestro hospital propuesta por el Proyecto Magistral de la Red Española de Estudio de la Tuberculosis Pediátrica (pTBred).

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo de 5 años de duración (enero 2010-diciembre 2015).

Los criterios de inclusión de los pacientes en el estudio fueron: edad pediátrica y recibir tratamiento/profilaxis con la fórmula de isoniazida elaborada.

A partir de la historia clínica electrónica y el soporte informático de dispensación se recopilaron las siguientes variables: edad, sexo, indicación (profilaxis o tratamiento), reacciones adversas (RA), mediana de duración del tratamiento con la FOL elaborada y evolución de la infección medida mediante criterios clínicos, radiológicos y/o analíticos.

Los criterios clínicos se basaron en la sintomatología de los pacientes al inicio del tratamiento, a los 3 meses, a los 6 meses y al final del mismo.

Como criterio radiológico se utilizó la radiografía de tórax. Las imágenes se analizaron al inicio y final de tratamiento.

Los criterios analíticos de diagnóstico consistieron en la determinación de la prueba intradérmica de tuberculina y cuantiferon.

Para detectar la aparición de posibles reacciones adversas, se realizó una analítica de sangre con bioquímica básica para control de toxicidad hepática al inicio, a los 3 meses de tratamiento y al final del mismo, así como la aparición de síntomas asociados a la ingesta del sorbitol que contiene la fórmula de isoniazida elaborada.

Todos los datos fueron anonimizados, según el procedimiento establecido por la Ley 41/2002 de 14 de noviembre¹⁰.

RESULTADOS

La isoniazida es un fármaco fácilmente soluble en agua e incompatible con azúcares como la sacarosa, siendo el sorbitol el vehículo de elección. Presenta su máxima estabilidad a pH 6^{6,7}.

Como vehículos se utilizaron agua conservans (conteniendo Nipagin® 0,08% y Nipasol® 0,02%) como conservante y sorbitol 70% como diluyente.

La composición de la FOL por 100 mL: isoniazida 5 g, agua conservans 50 mL y sorbitol 50 mL. El periodo de caducidad establecido fue de 30 días coincidiendo con el referenciado en la bibliografía⁷⁻⁹. El pH de la FOL elaborada fue de 6,45±0,05 que corresponde con el de máxima estabilidad del principio activo.

Se incluyeron un total de 43 pacientes (22 mujeres y 21 hombres) que recibieron tratamiento con la fórmula elaborada en el SFH durante los 5 años evaluados. La mediana de edad fue de 0,87 (0,1-6) años.

El 62,8% (27 pacientes) recibieron la FOL de isoniazida de manera profiláctica tras contacto bacilífero y el 37,1% (16 pacientes) como parte del tratamiento antituberculoso.

La mediana de duración del tratamiento con la fórmula elaborada fue de 6 (0,4-12,3) meses.

Cinco pacientes suspendieron el tratamiento con la FOL de isoniazida; 3 por no precisar continuación de la profilaxis ya que el contacto bacilífero resultó ser negativo para TBC; un paciente por toxicidad hepática que, tras la retirada del fármaco normalizó los valores de las transaminasas, y un último paciente por resistencias al fármaco del microorganismo

aislado y que tras cambio de tratamiento resolvió adecuadamente la infección.

El 93,75% (15/16) de los pacientes que recibieron la FOL de isoniazida como parte del tratamiento antituberculoso resolvieron el cuadro infeccioso sin incidencias. Este proceso fue valorado mediante criterios clínicos, técnicas de imagen y determinaciones analíticas. En cuanto a la valoración de la clínica se observó que en el 100% (16/16) de los pacientes desaparecieron los síntomas. En el 80,8% (13/16) de los pacientes se realizó control mediante radiografía de tórax en los cuales se visualizó normalización de la misma al final del tratamiento y en el 25% (4/16) de los pacientes se realizó la determinación de cuantiferón que resultó ser negativo al finalizar el tratamiento.

En cuanto a la seguridad de la FOL, un paciente experimentó elevación importante de las transaminasas por encima de sus valores de referencia (VR), glutamato-oxalacetato transaminasa (GOT, 139 U/L VR 10-37), glutamato-piruvato transaminasa (GPT, 267 U/L VR 7-40) y gamma-glutamil transpeptidasa (GGT, 331 U/L VR 10-35); que obligó a suspender el tratamiento. Ningún paciente experimentó intolerancia y/o diarrea asociada a la ingesta del sorbitol que contenía la FOL elaborada.

DISCUSIÓN

Dadas las características que presenta la fisiopatología de la tuberculosis, resulta imprescindible la asociación de varios fármacos con el objetivo de curar la enfermedad y prevenir la aparición de resistencias. La manera más habitual de administrar la medicación antituberculosa en niños que no son capaces de deglutir formas farmacéuticas sólidas es mediante la trituración de comprimidos, salvo que se encuentre disponible la solución, como el caso de la rifampicina. La segunda opción es la administración de los medicamentos como FM. Sin embargo, la formulación de los medicamentos pediátricos sigue planteando un problema a nivel mundial, especialmente para enfermedades como esta, que precisan terapias combinadas, prolongadas y un adecuado cumplimiento^{2,6}.

Para promover el desarrollo de FM que faciliten la adherencia al tratamiento, idealmente, debería disponerse de una FM conjunta con los fármacos orales de primera línea; sin embargo, esto no es posible debido a la incompatibilidad de los diferentes principios activos^{2,6}. Al tener que administrar todos estos fármacos de forma independiente, el volumen de cada FOL es un factor crítico a tener en cuenta, por lo que disponer de FM más concentradas supone una ventaja.

El pTBred recomendó una FOL más concentrada de isoniazida (50 mg/mL) con el objetivo de procurar un volumen de dosificación acorde a todos los pacientes pediátricos y facilitar la adherencia al tratamiento dentro de una terapia combinada.

En nuestro estudio, la FOL de isoniazida más concentrada resultó ser una fórmula efectiva como parte del tratamiento combinado para la tuberculosis. Además, se observó un menor número de efectos adversos relacionados con la

cantidad ingerida del sorbitol utilizado como vehículo en la FOL, otro de los motivos por los cuales la pTBred recomendaba esta fórmula⁶.

Hay que tener en cuenta que los datos se han analizado a partir de la información documentada en la historia clínica de los pacientes lo que puede ocasionar algún sesgo en la documentación. Además analizar retrospectivamente las historias clínicas conlleva una gran limitación y estos datos no demuestran de manera inequívoca la efectividad del tratamiento con isoniazida, ya que esto va a depender de muchos factores como los demás fármacos o la adherencia al tratamiento multicomponente.

CONCLUSIÓN

En nuestro estudio, la nueva concentración de isoniazida 50 mg/mL ha resultado ser una FM efectiva y segura para profilaxis y tratamiento de la tuberculosis infantil, proporcionando un volumen de dosificación más racional que, al ser menor, evita efectos adversos secundarios a la ingesta de elevadas cantidades de sorbitol y facilita el cumplimiento terapéutico.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Organización Mundial de la Salud (OMS). Tuberculosis [página web]. [18/02/2018; 03/07/2018]. Disponible en: <http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis>.
2. Piñero R, Santiago B, Mellado MJ. Red española de estudio de tuberculosis pediátrica a la vanguardia de Europa (EDITORIAL). Rev Esp Salud Pública. 2017. Vol 91: e1-e4.
3. Isoniazida. Pediamecum [página web]. Asociación Española de Pediatría (Aeped). Madrid. 2015. [17/08/2015; 03/07/2018]. Disponible en: <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum/isoniazida>.
4. Piñero R, Santiago B, Fernandez CM, et al. El reto de la administración de antituberculosos en lactantes y preescolares. Proyecto Magistral de pTBred. An Pediatr. 2016; 85(1):4-12.
5. Grupo de Farmacotecnia. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). Unificación de criterios en la elaboración de fórmulas orales líquidas en el tratamiento de la tuberculosis pediátrica. Farmacotecnia, Boletín informativo. 2017 [01/07/2018]; 7 (1): 1-3. Disponible en: https://gruposedetrabajo.sefh.es/farmacotecnia/images/stories/Boletines/BOLETIN_1_2017_final.pdf.
6. Piñero R, Santiago B, Rodríguez B, et al. Recomendaciones para la elaboración y administración de fármacos antituberculosos en niños. Segunda fase del proyecto magistral de la red española de Estudio de la Tuberculosis pediátrica (pTBred). An Pediatr. 2016; 85(6): 323. e1-323.e11.
7. Grupo de Farmacotecnia de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). Fórmulas Magistrales [Base de datos]. Madrid: Grupo de Farmacotecnia de la SEFH; Septiembre 2014 [Septiembre 2017; Junio 2018]. Disponible en: https://gruposedetrabajo.sefh.es/farmacotecnia/images/stories/PN_Formulas/ISONIAZIDA_10mg_ml_JAR_PNT.pdf.
8. Atienza M. Formulación pediátrica [Base de datos en Internet]. Madrid; 2006 [2001; 2018]. Disponible en: <http://formulacionpediatrica.es/wp-content/uploads/2011/06/52isoniazida.pdf>.
9. Vigneron J, Gindre I, Daouphars M, et al. Isoniazid [monografía en Internet]. [06/07/2018]. Disponible en: <http://www.stabilis.org/Monographie.pdf.php?Molecule=isoniazid>.
10. Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica. Boletín Oficial del Estado, nº 274, (15 de noviembre 2002).