

Preparaciones magistrales para tratamiento de toxoplasmosis congénita

Jorge Enrique Gómez Marín, MD, PhD

Profesor Titular

Universidad del Quindío

El esquema de elección para tratamiento de toxoplasmosis congénita es la combinación de pirimetamina con sulfadiazina y se incluye ácido folínico para reducir el efecto leucopenico de esta combinación (Ben-Harari et al., 2017; Petersen & Schmidt, 2003; Schmidt et al., 2006; Teil et al., 2016).

Los esquemas que son recomendados por los expertos en el tema y expuestos en la guía de la Academia Americana de Pediatría (Maldonado et al., 2017) son:

- **Para formas severas** (hidrocefalia o más de tres calcificaciones cerebrales o coriorretinitis macular): pirimetamina 1 mg/kg/día por 6 meses, luego 0,5 mg/kg/día por 6 meses más sulfadiazina 100 mg/kg/día dividido en dos dosis diarias por un año con ácido folínico 10 mg tres veces a la semana o 25 mg dos veces por semana, durante un año.

- **Para formas asintomáticas o leves se proponen dos protocolos.**

- a. **El protocolo A** de pirimetamina 1 mg/kg/día por 2 meses, luego 0,5 mg/kg/día por 10 meses con sulfadiazina 100 mg/kg/día, dividido en dos dosis diarias por un año, más ácido folínico 10 mg tres veces por semana o 25 mg dos veces por semana, administrados todos estos medicamentos durante un año. Según las Guías de la Academia Americana de Pediatría (AAP) este tratamiento se puede suministrar a 1 mg/kg hasta los 6 meses y luego interdiario *-tiw-* .

- b. **El protocolo B**, el cual se justifica utilizar cuando hay dificultades en adherencia, disponibilidad o reacciones hematológicas como neutropenia, es la pirimetamina y sulfadoxina, que viene en tabletas con cantidades fijas 25 mg de pirimetamina y sulfadoxina 500 mg, por lo cual se calcula la dosis con base a la pirimetamina 1 mg/kg cada ocho días, más ácido folínico 10 mg tres veces semana o 25 mg dos veces por semana, todo durante un año (Peyron et al., 2014). La dosis semanal de la combinación de pirimetamina con sulfadoxina ha sido validada por estudios poblacionales de farmacocinética (Corvaisier et al., 2004; Trenque et al., 2004). Los autores franceses recomiendan iniciar con el régimen de pirimetamina sulfadiazina siempre que sea posible por los primeros dos meses y luego continuar con el régimen de pirimetamina sulfadoxina hasta completar el año.

Si las proteínas en líquido cefalorraquídeo son ≥ 1 g/dL o si hay coriorretinitis activa, se debe administrar prednisona 0,5 mg/kg cada 12 horas por durante el tiempo que exista la inflamación y luego de observar reducción en los signos de inflamación, se debe disminuir la dosis gradualmente durante una semana hasta su interrupción (Peyron et al., 2014).

Estos medicamentos no son producidos por ninguna farmacéutica y por lo tanto se deben solicitar en preparación magistral siguiendo el Decreto 2200 de Junio 28 de 2005 del Ministerio de Protección

Social. De acuerdo con este decreto la prescripción o fórmula médica debe incluir la siguiente información:

1. Nombre del prestador de servicios de salud o profesional de la salud que prescribe, dirección y número telefónico o dirección electrónica.
2. Lugar y fecha de la prescripción.
3. Nombre del paciente y documento de identificación.
4. Número de la historia clínica.
5. Tipo de usuario (contributivo, subsidiado, particular, otro).
6. Nombre del medicamento expresado en la Denominación Común Internacional (nombre genérico).
7. Concentración y forma farmacéutica.
8. Vía de administración.
9. Dosis y frecuencia de administración.
10. Período de duración del tratamiento.
11. Cantidad total de unidades farmacéuticas requeridas para el tratamiento, en números y letras.
12. Indicaciones que a su juicio considere el prescriptor.
13. Vigencia de la prescripción.
14. Nombre y firma del prescriptor con su respectivo número de registro profesional

En el caso de la pirimetamina se puede prescribir en forma de suspensión en concentración de 2 mg/ml.

Para la sulfadiazina existe una consideración importante y es que el medicamento en suspensión pierde el 10% de la concentración inicial en dos días (Pathmanathan et al., 2004). Para garantizar que la sulfadiazina sea estable en solución sólo puede aceptarse si la farmacéutica responsable de la preparación magistral cuenta con el vehículo SyrSpend® (SF PH4 liquid) con la cual se pueden garantizar estabilidad hasta por 90 días a temperatura ambiente (Ferreira et al., 2016) y se puede preparar suspensión a concentración de 100 mg/ml. En caso contrario debe prescribirse Sulfadiazina cápsulas o *sachets*. La forma sólida ofrece mayor estabilidad frente a la forma líquida y facilita así el manejo por el paciente en tratamientos prolongados. La vida útil de sulfadiazina en capsulas o sachet es de 6 meses. Se usarán capsulas para concentraciones menores a 500 mg y sachet para concentraciones mayores a 500 mg. Las capsulas y *sachets* deben individualizarse para cada paciente siendo la concentración de las capsulas o *sachets* igual a la requerida por el paciente en cada dosis. El paciente usa una capsula o sachet por cada dosis, que utiliza según el siguiente instructivo que debe ser incluido en la caja del producto:

INSTRUCCIONES PARA ADMINISTRAR SULFADIAZINA CAPSULAS

En la caja encuentra:

1. Un frasco con cápsulas
2. Una copa dosificadora

Para administrar el producto proceda de la siguiente manera:

1. Llene la copa dosificadora hasta la mitad, con agua potable.
2. Abra la cápsula separando las dos mitades.
3. Vierta el polvo contenido en la cápsula sobre el agua de la copa dosificadora.
4. Agite suavemente la copa dosificadora y dar a tomar el contenido completo.
5. Se repite este procedimiento para cada dosis.
6. Prepare una sola dosis a la vez. No guarde el producto preparado.

CONSERVACION: Conserve el frasco con las cápsulas cerrado y en lugar fresco y seco, protegido de la luz.

El ácido folínico se prepara en solución 5 mg/ml y se administra a la dosis de 10 mg cada tercer día. Una alternativa en caso de no conseguir ácido folínico, es la levadura de pan que se administra media cucharadita en el tetero una vez al día, esto produce distensión abdominal. Se debe advertir que no se puede utilizar ácido fólico pues esto revierte el efecto de la combinación de pirimetamina y sulfadiazina (Dunay et al., 2018).

Referencias bibliográficas

- Ben-Harari, R. R., Goodwin, E., & Casoy, J. (2017). Adverse Event Profile of Pyrimethamine-Based Therapy in Toxoplasmosis: A Systematic Review. *Drugs in R&D*, 17(4), 523–544. <https://doi.org/10.1007/s40268-017-0206-8>
- Corvaisier, S. S., Charpiat, B., Mounier, C., Wallon, M., Leboucher, G., Al Kurdi, M., Chaulet, J.-F. F., & Peyron, F. F. (2004). Population pharmacokinetics of pyrimethamine and sulfadoxine in children treated for congenital toxoplasmosis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 48(10), 3794–3800. <https://doi.org/10.1128/AAC.48.10.3794-3800.2004>
- Dunay, I. R., Gajurel, K., Dhakal, R., Liesenfeld, O., & Montoya, J. G. (2018). Treatment of Toxoplasmosis: Historical Perspective, Animal Models, and Current Clinical Practice. *Clinical Microbiology Reviews*, 31(4). <https://doi.org/10.1128/CMR.00057-17>
- Ferreira, A. O., Polonini, H. C., Silva, S. L., Patrício, F. B., Brandão, M. A. F., & Raposo, N. R. B. (2016). Feasibility of amlodipine besylate, chloroquine phosphate, dapsone, phenytoin, pyridoxine hydrochloride, sulfadiazine, sulfasalazine, tetracycline hydrochloride, trimethoprim and zonisamide in SyrSpend® SF PH4 oral suspensions. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 118, 105–112. <https://doi.org/10.1016/J.JPBA.2015.10.032>

- Maldonado, Y. A., Read, J. S., Byington, C. L., Barnett, E. D., Davies, H. D., Edwards, K. M., Lynfield, R., Munoz, F. M., Nolt, D., Nyquist, A.-C., Rathore, M. H., Sawyer, M. H., Steinbach, W. J., Tan, T. Q., & Zaoutis, T. E. (2017). Diagnosis, Treatment, and Prevention of Congenital Toxoplasmosis in the United States. *Pediatrics*, *139*(2), e20163860. <https://doi.org/10.1542/peds.2016-3860>
- Pathmanathan, U., Halgrain, D., Chiadmi, F., Schlatter, J., & Vermerie, N. (2004). Stability of sulfadiazine oral liquids prepared from tablets and powder. *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences : A Publication of the Canadian Society for Pharmaceutical Sciences, Societe Canadienne Des Sciences Pharmaceutiques*, *7*(1), 84–87. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15144740>
- Petersen, E., & Schmidt, D. R. (2003). Sulfadiazine and pyrimethamine in the postnatal treatment of congenital toxoplasmosis: what are the options? *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, *1*(1), 175–182. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15482110>
- Peyron, F., Wallon, M., Kieffer, F., Gargweg, J., & Jerome, R. (2014). Chapter 31. Toxoplasmosis. In *in: Remington and Klein's Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant 8th Edition* (pp. 949–1042). Elsevier Inc.
- Schmidt, D. R., Hogh, B., Andersen, O., Hansen, S. H., Dalhoff, K., & Petersen, E. (2006). Treatment of infants with congenital toxoplasmosis: Tolerability and plasma concentrations of sulfadiazine and pyrimethamine. *European Journal of Pediatrics*, *165*(1), 19–25. <https://doi.org/10.1007/s00431-005-1665-4>
- Teil, J., Dupont, D., Charpiat, B., Corvaisier, S., Vial, T., Leboucher, G., Wallon, M., & Peyron, F. (2016). Treatment of Congenital Toxoplasmosis: Safety of the Sulfadoxine-Pyrimethamine Combination in Children Based on a Method of Causality Assessment. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, *35*(6), 634–638. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000001120>
- Trenque, T., Simon, N., Villena, I., Chemla, C., Quereux, C., Leroux, B., Jaussaud, R., Rémy, G., Dupouy, D., Millart, H., Pinon, J.-M., & Urien, S. (2004). Population pharmacokinetics of pyrimethamine and sulfadoxine in children with congenital toxoplasmosis. *British Journal of Clinical Pharmacology*, *57*(6), 735–741. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2004.02077.x>