



Informe 1/2012. CM-AEP

DOCUMENTO TÉCNICO: INFORME Y RECOMENDACIONES DEL COMITÉ DE MEDICAMENTOS DE LA AEP SOBRE LA MODIFICACIÓN DE LAS DOSIS DE LOS FARMACOS ANTITUBERCULOSOS DE PRIMERA LÍNEA EN NIÑOS.

María José Mellado Peña, Roi Piñeiro Pérez, Antonio Medina Claros, Juan Bravo Acuña, Lourdes Cabrera García, Cecilia Martínez Fernández-Llamazares y Cristina Calvo Rey.

Resumen de la situación:

En el año 2000, la *British Thoracic Society* (BTS) recomendaba utilizar la isoniacida a dosis de 5 mg/kg/día, basándose fundamentalmente en un trabajo realizado sobre un gran número de niños en la India¹. La misma dosis ha sido la recomendada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) desde 2003². La *American Thoracic Society* (ATS) en 2000, y la *American Academy of Pediatrics* (AAP) en 2003, recomendaban dosis de 10 mg/kg/día³⁻⁴. Sólo en casos de tuberculosis (TB) extrapulmonar y formas complicadas de TB pulmonar, las dosis recomendadas por varias sociedades científicas eran mayores⁵. Ya en 2006, el Grupo de Trabajo de Tuberculosis de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP) recomendaba utilizar la isoniacida a dosis de 5-10 mg/kg/día, redondeando las dosis al alza según las fracciones de comprimidos y la rifampicina a 10 mg/kg/día⁶, y posteriormente se ha mantenido la actitud de redondear la dosis de isoniacida al alza hacia los 10 mg/kg/día y la de rifampicina entre 10-15 mg/kg/día⁷.

Desde 2008, varias publicaciones han alertado sobre la posible dosis subóptima que podría estar utilizándose para tratar la tuberculosis en niños, pero no ha sido hasta que se han realizado estudios de farmacocinética en poblaciones pediátricas, cuando se ha demostrado que la isoniacida administrada en niños a dosis de 5 mg/kg/día alcanza concentraciones en plasma mucho menores que en adultos, y que por tanto pueden estar condicionando regímenes infraterapéuticos, sobre todo en menores de ocho años⁸. Con los resultados de dichos estudios farmacocinéticos, la OMS ha recomendado en 2010 aumentar la dosis de los fármacos antituberculosos de primera línea en niños. Dichas recomendaciones han sido reevaluadas posteriormente con

datos suficientes que avalan la evidencia de su implementación⁹. En febrero de 2012, la Agencia Europea del Medicamento (EMA), a través de su Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP), emite una nota de prensa interna según la cual aprueba las dosis recomendadas por la OMS, opinión positiva que se comunicará a los estados miembros de la UE, para que puedan tomar las medidas apropiadas a nivel nacional. La EMA puntualiza las mismas conclusiones de la OMS, según las cuales estas recomendaciones no se deben implementar en niños menores de tres meses debido a la falta de datos específicos¹⁰.

Posicionamiento del Comité de Medicamentos de la AEP:

- Propone asumir a la mayor brevedad las indicaciones de la EMA en cuanto a incrementar las dosis de fármacos antituberculosos de primera línea en niños.
- Recomienda a los pediatras de nuestro país adecuar las dosis en niños para el tratamiento de la exposición a tuberculosis, la infección tuberculosa latente y la enfermedad tuberculosa pulmonar no complicada, según se detalla en la tabla.
- Respecto a isoniacida: Alerta de que la dosis de isoniacida a 5 mg/kg/día no consigue niveles terapéuticos en niños y no debe utilizarse. Recomienda, dado que los tratamientos antituberculosos se realizan durante largos periodos de tiempo, que la dosis inicial de isoniacida se calcule entre 10-15 mg/kg/día y se vigile periódicamente el incremento de peso sobre todo en menores de 2 años.
- Respecto a rifampicina: recomienda incrementar la dosis a 15 mg/kg/día y vigilar, al igual que con isoniacida, la adecuación de las dosis por el incremento de peso.
- Respecto a pirazinamida: recomienda incrementar la dosis en el rango 30-40 mg/kg/día.
- Respecto a etambutol: recomienda que durante el periodo de inducción de la enfermedad se utilice a las dosis más altas 20-25 mg/kg/día y durante el periodo de mantenimiento disminuir la dosis a 15-20 mg/kg/día.

Tabla. Recomendaciones del CM-AEP para el uso de fármacos antituberculosos en niños, adaptado de las recomendaciones de la EMA 2012¹⁰.

Fármaco	Dosis (mg/kg/día)	Dosis máxima diaria (mg)
Isoniacida	10 (10-15)	300
Rifampicina	15 (10-20)	600
Pirazinamida	35 (30-40)	2000
Etambutol	20 (15-25)	2500

BIBLIOGRAFÍA

1. Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society. Chemotherapy and management of tuberculosis in the United Kingdom: recommendations 2000. *Thorax*. 2000; 55: 887-901.
2. Treatment of tuberculosis guidelines for national programmes. 3rd ed. WHO/CDS/STB/2003.313. Disponible en: <http://www.who.int.com> [consultado 01-12-12].
3. American Thoracic Society, Centers for Disease Control and Prevention. Target tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *N Engl J Med*. 2000; 345: 189-200.
4. American Academy of Pediatrics. Tuberculosis. En: Pickering LK, editor. *Red Book: 2003 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 26th ed. Elk Grove Village: American Academy of Pediatrics; 2003. p. 642-60.
5. Grupo de Trabajo de Tuberculosis de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica. Documento de consenso sobre el tratamiento de la tuberculosis extrapulmonar y formas complicadas de tuberculosis pulmonar. *An Pediatr (Barc)*. 2008; 69: 271-8.
6. Grupo de Trabajo de Tuberculosis de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica. Documento de consenso sobre el tratamiento de la exposición a tuberculosis y de la infección tuberculosa latente en niños. *An Pediatr (Barc)*. 2006; 64: 59-65.
7. Méndez Echevarría A, Mellado Peña MJ, Baquero Artigao F, García Miguel MJ. Tuberculosis. Protocolos diagnóstico terapéuticos de Infectología Pediátrica de SEIP-AEP. Ed ERGON 2011: 103-112.
8. Thee S, Detjen AA, Wahn U, Magdorf K. Isoniazid pharmacokinetic studies of the 1960s: considering a higher isoniazid dose in childhood tuberculosis. *Scand J Infect Dis*. 2010; 42: 294-8.
9. Thee S, Seddon JA, Donald PR, Seifart HI, Werely CJ, Hesseling AC, et al. Pharmacokinetics of isoniazid, rifampin, and pyrazinamide in children younger than two years of age with tuberculosis: evidence for implementation of revised World Health Organization recommendations. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011; 55:5560-7.
10. European Medicines Agency. Science Medicines Health. Press Release. European Medicines Agency concludes review of dose recommendations for anti-tuberculosis medicines used in children. EMA/CHMP/123373/2012. Disponible en:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2012/02/WC500122910.pdf [consultado 17-02-12].