



EDITORIAL

Tuberculosis en niños. Retos y oportunidades Tuberculosis in children. Challenges and opportunities



Jose A. Caminero^{a,b,*} y Anna Scardigli^c

^a Servicio de Neumología, Hospital General de Gran Canaria «Dr. Negrín», Las Palmas, España

^b Unidad de Tuberculosis Multi-drogo-resistente, División de Tuberculosis, Unión Internacional Contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias, París, Francia

^c Fondo Mundial para la Lucha contra el Sida, la Tuberculosis y la Malaria, Ginebra, Suiza

Disponible en Internet el 4 de noviembre de 2016

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que en 2014 se produjeron un millón de casos de tuberculosis (TB) en niños, correspondiendo al 10% de la carga global de TB, y 136.000 niños fallecieron a causa de la TB. Sin embargo, tan solo el 6,5% del total de los casos notificados globalmente se produjeron en niños, correspondiendo, por lo tanto, a menos de 400.000 casos pediátricos¹.

De hecho, la TB pediátrica es una epidemia oculta: gran parte de estos casos no se detectan o no se registran y solo tenemos consciencia de la punta del iceberg. Durante muchos años los programas de TB se han centrado en adultos con baciloscopias positivas y formas pulmonares de enfermedad, que constituyen la mayor fuente de transmisión de la TB, y no han prestado mucha atención al mundo invisible de la TB pediátrica. Además, lagunas en la notificación de casos pediátricos de TB por parte de los sectores de salud público y privado, y la precariedad de los sistemas nacionales de vigilancia epidemiológica de edades específicas en muchos entornos han contribuido a perpetuar la incertidumbre con respecto a la carga de la TB pediátrica.

El manejo de la TB en niños supone un reto debido, en primer lugar, a que la TB se sospecha raramente y de forma tardía, a la falta de especificidad de sus síntomas y signos, y a su evolución tórpida en esta población.

Además, es difícil hacer un diagnóstico preciso, ya que la enfermedad en niños suele ser paucibacilar, siendo complejo obtener muestras porque los niños, especialmente los más pequeños, raramente pueden producir esputo, y la sensibilidad de las herramientas diagnósticas es limitada. El diagnóstico es clínico en la mayoría de los casos y raramente se confirma bacteriológicamente. El contacto previo con un adulto con TB bacilífera es un dato útil para apoyar el diagnóstico, y síntomas bien definidos pueden contribuir a un diagnóstico preciso en niños mayores, mientras que los síntomas en niños muy pequeños pueden ser menos específicos.

No obstante, pruebas moleculares rápidas como el geneXpert MTB/RIF, cuyo uso se ha extendido en los últimos años, han cambiado el panorama diagnóstico de la TB. Esto se debe a su sensibilidad, mucho mayor que la de la microscopía, al escaso tiempo necesario para su realización (tan solo un par de horas) y a que no requiere una infraestructura de laboratorio sofisticada, al contrario que el cultivo. Los métodos moleculares pueden contribuir a mejorar el diagnóstico de la TB en la población pediátrica y estudios recientes demuestran que doblan el diagnóstico de TB confirmada bacteriológicamente en comparación con la baciloscopia².

Además, geneXpert también ha demostrado buena sensibilidad con muestras extrapulmonares (EP) —especialmente aspirados de ganglios linfáticos y de líquido cefalorraquídeo— y puede contribuir al diagnóstico de formas EP de TB. La OMS recomienda su uso en niños con sospecha de meningitis tuberculosa y otras formas de TB EP, como la TB ganglionar³. Por último, geneXpert tiene

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jcamlun@gobiernodecanarias.org (J.A. Caminero).

la ventaja de poder detectar la resistencia a la rifampicina y, por lo tanto, la TB multirresistente (TB-MDR), en el momento del diagnóstico, a la vez que excluye infecciones causadas por otras micobacterias debido a que solo detecta *Mycobacterium tuberculosis*.

Aunque la obtención de muestras adecuadas continúa siendo un reto, ha habido experiencias interesantes que han recurrido a diversas combinaciones de métodos para mejorar la obtención de muestras que, junto con el empleo de métodos basados en la reacción en cadena de la polimerasa, pueden incrementar significativamente la probabilidad de obtener un diagnóstico preciso⁴.

Además de los retos que plantea el diagnóstico de la TB, los niños también se enfrentan a múltiples barreras para acceder a un tratamiento adecuado. Esto se debe no solo a la dificultad inherente en la ingestión de comprimidos, sino también a la dificultad de conseguir la dosis y el nivel en sangre correctos para que el tratamiento sea eficaz y evitar efectos tóxicos. De hecho, los niños con cargas bacilares muy bajas podrían llegar a curarse con solo 3 fármacos. Tanto es así que un cuarto fármaco, el etambutol, solo se recomienda en casos con enfermedad extensa o en entornos en los que hay un nivel alto de resistencia a isoniazida o una prevalencia alta de VIH³. Incluso en casos de TB-MDR, la última guía de la OMS del año 2016 reconoce que los niños pueden ser tratados con un régimen que incluye tres fármacos nuevos, sin necesidad de utilizar los fármacos inyectables de segunda línea (OMS), a menos que haya evidencia de afectación pulmonar extensa⁵.

El artículo de Piñeiro Pérez et al.⁶ encara hábilmente los retos que dificultan el acceso de la población pediátrica a un tratamiento antituberculoso adecuado, y provee información valiosa sobre las características de los anti-tuberculosos de primera línea y sobre las implicaciones de su uso en preparaciones líquidas en comparación con los comprimidos sólidos, así como del uso de fármacos combinados en dosis fijas (FDC) en comparación con fármacos formulados individualmente. Los autores también proponen recomendaciones prácticas y concretas para optimizar el uso de las formulaciones actualmente disponibles en España y abogan por la rápida autorización de nuevos FDC.

De hecho, recientemente se han comercializado formulaciones de primer línea específicas para niños, a través de la Global Drug Facility⁷.

España es de los países europeos que notifica más casos de TB pediátrica, la mayoría de los cuales corresponden a la población autóctona⁸, si bien en las últimas décadas se ha registrado un aumento considerable de la proporción de casos diagnosticados en inmigrantes: del 2% al 46% en una revisión de treinta años⁹.

El conocimiento de la carga de TB en la población pediátrica, tanto a nivel global como nacional, es clave para promover que las autoridades reguladoras faciliten el proceso de autorización de nuevos medicamentos y preparaciones, y para motivar a los fabricantes a desarrollar o comercializar formulaciones pediátricas apropiadas¹⁰. De hecho, es esencial disponer de fármacos apropiados para tratar la TB de manera óptima en niños, especialmente en los de menor edad o con coinfección con el VIH, que tienen un alto riesgo de sufrir formas graves y con diseminación rápida de la enfermedad.

Todavía hay grandes carencias en relación a la TB-MDR y con resistencia extendida (TB-MDR/XDR) para las que no existen aún formas farmacéuticas adaptadas a niños. Puede que esto no sea de gran relevancia en España, donde el porcentaje de TB-MDR primaria en la población autóctona parece ser muy bajo (0,1% comparado con 2,2% en inmigrantes)¹¹, pero es muy importante en otros países de la Región Europea que parecen contribuir de manera significativa a la carga de TB-MDR pediátrica en base a estudios de simulación matemática¹².

Una vez más, repetimos que un mejor conocimiento de las necesidades de tratamiento permitiría predecir las tendencias del mercado y generar demanda.

El hecho de que en los últimos años haya habido un interés creciente en la TB pediátrica resulta alentador. Se ha creado una hoja de ruta para abordar la TB infantil, la OMS ha desarrollado guías actualizadas⁴, el número de publicaciones científicas sobre la TB en niños crece cada año y, además, un mayor número de ensayos clínicos de medicamentos nuevos incluyen ahora niños en fases más tempranas¹³. El trabajo de Piñeiro Pérez et al.⁶ supone una gran contribución a este interés global, ofreciendo soluciones prácticas y concretas.

Por último, debemos, no obstante, recordar que si queremos tratar correctamente a los niños con TB —y generar demanda de fármacos apropiados—, tenemos que detectar primero los casos pediátricos. Para hacer frente a los retos planteados por el diagnóstico de la TB en niños es necesario ampliar la disponibilidad de herramientas diagnósticas más sensibles en los puntos de servicio, así como la accesibilidad a tratamientos adecuados. La estrategia de la OMS para acabar con la TB¹⁴ plantea metas ambiciosas, incluyendo una reducción sustancial de la incidencia de la TB y las muertes por TB, y ofrece oportunidades para abordar la TB pediátrica a gran escala¹⁵.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses, pero que lo expuesto en este artículo solo expresa la opinión personal de los autores.

Bibliografía

1. World Health Organization. Global tuberculosis report 2015. World Health Organization Document; 2015. WHO/HTM/TB/2015.22:1-192.
2. Raizada N, Sachdeva KS, Nair SA, Kulsange S, Gupta RS, Thakur R, et al. Enhancing TB case detection: Experience in offering upfront Xpert MTB/RIF testing to pediatric presumptive TB and DR TB cases for early rapid diagnosis of drug sensitive and drug resistant TB. PLoS ONE. 2014;9:e105346. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0105346>
3. World Health Organization. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. 2nd ed. World Health Organization Document; 2014. WHO/HTM/TB/2014.03:1-126.
4. Marcy O, Ung V, Goyet S, Borand L, Msellati P, Tejiokem M, et al. Performance of Xpert MTB/RIF and alternative specimen collection methods for the diagnosis of tuberculosis in HIV-infected children. Clin Infect Dis. 2016;62:1161-8.
5. Organization WH. WHO Treatment Guidelines for drug-resistant tuberculosis. 2016 Update. WHO/HTM/TB/201604. 2016.

6. Piñeiro Pérez R, Santiago García B, Rodríguez Marrodán B, Baquero-Artigao F, Fernández- Llamazares CM, Goretti López-Ramos M, et al. Recomendaciones para la elaboración y administración de fármacos antituberculosos en niños. Segunda fase del proyecto magistral de ptbred. 2016. Disponible en: <http://www.analesdepediatria.org/es/recomendaciones-elaboracion-administracion-farmacos-antituberculosos/avance/S1695403316302259/>
7. Childhood TB. World Health Organization. [consultado 19 Oct 2016]. Disponible en: <http://www.who.int/tb/areas-of-work/children/>
8. Seddon J, Shingadia D. Epidemiology and disease burden of tuberculosis in children: A global perspective. *Infect Drug Resist.* 2014;7:153–65, <http://dx.doi.org/10.2147/IDR.S45090>
9. Del Rosal T, Baquero-Artigao F, Garcia-Miguel MJ, Méndez-Echevarría A, López G, Aracil FJ, et al. Impact of immigration on pulmonary tuberculosis in Spanish children: A three-decade review. *Pediatr Infect Dis J.* 2010;29:648–51.
10. Coghlan R, Gardiner E, Amanullah F, Ihekweazu C, Triasih R, Grzemska M, et al. Understanding market size and reporting gaps for paediatric TB in Indonesia, Nigeria and Pakistan: Supporting improved treatment of childhood TB in the advent of new medicines. *PLoS ONE.* 2015;10:e0138323, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0138323>
11. García-García JM, Blanquer R, Rodrigo T, Caylà JA, Caminero JA, Vidal R, et al. Social, clinical and microbiological differential characteristics of tuberculosis among immigrants in Spain. *PLoS ONE.* 2011;6:e16272, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0016272>
12. Dodd PJ, Gardiner E, Coghlan R, Seddon JA. Burden of childhood tuberculosis in 22 high-burden countries: A mathematical modelling study. *Lancet Glob Health.* 2014;2:453–9.
13. Nachman S, Ahmed A, Amanullah F, Becerra MC, Botgros R, Brigden G, et al. Towards early inclusion of children in tuberculosis drugs trials: A consensus statement. *Lancet Infect Dis.* 2015;15:711–20.
14. World Health Organization. WHO End TB Strategy. [consultado 19 Oct 2016]. Disponible en: http://www.who.int/tb/post2015_strategy/en
15. Seddon J, Graham S. Childhood TB: Can the End TB Strategy deliver? *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2016;110:155–7.