

MESA: Pediatría y obstetricia

Moderadores: **Tomás M. Perez.** *Hospital Universitari Mútua de Terrassa. Terrassa.*

Andrea Martín. *Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.*

Treatment of drug-susceptible tuberculosis in children

H. Simon Schaaf

Department of Paediatrics and Child Health, Faculty of Medicine and Health Sciences, Stellenbosch University, Cape Town, South Africa.

Correspondencia:

H. Simon Schaaf

E-mail: hss@sun.ac.za

The objectives of the intensive phase of tuberculosis (TB) treatment is to rapidly kill bacilli in order to prevent disease progression, prevent transmission of infection and to prevent development of resistance, while the continuation phase is to eliminate the remaining bacilli in order to cure the patient without relapse. TB in children differ from adult type TB, as they usually have paucibacillary disease, often have extrapulmonary involvement and more often than adults have disseminated (miliary TB and TB meningitis) TB. All of these may influence requirements for effective treatment. The World Health Organisation (WHO) therefore recommends different regimens based on the type and extent of disease, the HIV status of the child or HIV prevalence in the community and/or the prevalence of isoniazid resistance in the community. The main differences in the regimens for drug-susceptible TB treatment are the inclusion/exclusion of ethambutol in the intensive phase and the duration of the continuation phase.

There is a general fear of using ethambutol, a bacteriostatic drug mainly included in regimens to protect companion drugs against development of resistance, in the treatment of TB in young children because of the potential risk of optic neuritis. However, as long as ethambutol is used within the recommended dosing range, the risk is small¹. With more potent drugs becoming available the question arises whether another drug with less severe adverse effects could replace ethambutol, such as the fluoroquinolones in TB meningitis, but these drugs may also have serious adverse effects. In several randomised controlled trials (RCT) of different 4-month regimens including the fluoroquinolones compared to the standard 2HRZE/4HR regimen

in adults, the regimens failed to improve or even be non-inferior to the current standard therapy.

Efficacy trials in TB are usually not done in children, but because paucibacillary/non-severe TB in children is markedly different from adult type TB, a RCT comparing 4-month vs 6-month regimen (SHINE trial) is currently in progress. Further, doses of first-line anti-TB drugs in children have recently been intensely studied, as it has become clear that doses are most likely not optimal in children with more severe disease. The WHO has therefore increased the recommended doses of all first-line drugs in children in 2009 and further pharmacokinetic studies are ongoing to determine whether these newly recommended doses are optimal. In premature/low birth weight infants the dose of isoniazid should likely not exceed 10mg/kg daily², while rifampicin concentrations in a recent study in infants were extremely low³ – this, and studies in adults, show that optimal doses for rifampicin has yet to be identified.

Regimens for the treatment of TB meningitis vary widely with no RCTs results available. Observational studies from South Africa has shown low mortality compared to most other studies of outcome of TB meningitis with a regimen of 6HRZEto (ethionamide) – all drugs given at the higher end of the newly recommended WHO dosing range⁴. Currently, RCTs are planned to study 6-month regimens with higher rifampicin doses and fluoroquinolones compared to the WHO recommended treatment regimen of 2HRZE/10HR.

In conclusion, although drug-susceptible TB treatment in children is well-established and has high success rates if treatment is started early and adherence is good, many ques-

tions remain regarding optimal treatment, such as: what are the optimal drug doses of the first-line drugs, especially rifampicin; could we use shorter regimens in children who often have paucibacillary disease; what are the drug-drug interactions with the newer antiretroviral drugs and rifampicin (and other anti-TB drugs); and what could be the optimal treatment regimen for TB meningitis. Lastly, as new shorter regimens are developed for adults with existing or new drugs, these should also be tested and used in children.

References

1. Donald PR, Maher D, Maritz JS, Qazi S. Ethambutol dosage for the treatment of children: literature review and recommendations. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2006;10:1318-30.
2. Bekker A, Schaaf HS, Seifart HI, et al. The pharmacokinetics of isoniazid in low birth weight and premature infants. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58:2229-34.
3. Bekker A, Schaaf HS, Draper HR, et al. The pharmacokinetics of rifampicin, isoniazid, pyrazinamide and ethambutol in infants dosed at revised WHO-recommended treatment guidelines. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016;60:2171-9.
4. Van Toorn R, Schaaf HS, Laubscher JA, et al. Short intensified treatment in children with drug-susceptible tuberculous meningitis. *Pediatr Infect Dis J*. 2014;33:248-52.

Pregnancy and tuberculosis

Graham H. Bothamley

Department of Respiratory Medicine. Homerton University Hospital. Londres.

Correspondencia:

Graham H. Bothamley

E-mail: Graham.Bothamley@homerton.nhs.uk

Abstract/Introduction

Tuberculosis is a significant problem during pregnancy. The diagnosis is often delayed. Whilst treatment with first-line drugs is safe, there are concerns about the drugs used in managing multi-drug-resistant tuberculosis.

Epidemiology

The peak incidence of tuberculosis occurs during the reproductive years and accounts for the majority of maternal deaths due to an infectious cause¹. A survey of primary care showed that although the risk of tuberculosis is not high during pregnancy, there appears to be a substantial increase in risk in the post partum period². A TBNET survey of 224 TB cases associated with pregnancy also suggests that TB is more commonly diagnosed after delivery, but that this varies according to type of health care system and access to antenatal care³. The largest survey reported with 542 patients among 133,826 pregnancies in 1967-8 suggested that there was a link between tuberculosis and a poorer outcome of pregnancy⁴. However, those with tuberculosis have many clinical and social factors which themselves are associated with a poorer outcome in pregnancy.

Diagnosis

The diagnosis of tuberculosis may be delayed for several reasons: symptoms such as feeling hot and general malaise are common in pregnancy; there is more extra-pulmonary disease; chest radiographs are avoided, despite the radiation dose now being less than 10 days background exposure; and sputum is not sent for acid-fast bacilli even in those from groups with a high risk of tuberculosis. Screening programs have been suggested for those with HIV co-infection or those born in countries with a high incidence of tuberculosis. However, the immunological changes in pregnancy may make tuberculin skin tests and interferon-gamma release assays less likely to give a positive response. Preliminary data also suggest that those with tuberculosis attend late if at all for antenatal care.

Treatment

There is a general, but unwarranted, reticence to give anti-tuberculosis treatment during pregnancy⁵. Rifampicin reduces the effectiveness of the oral contraceptive pill, so that when it was first used there were many unintended pregnancies. Data derived from these cases (>2,000) showed that standard

treatment (rifampicin, isoniazid, pyrazinamide and ethambutol) was not teratogenic at normal doses in humans. This also means that treatment of latent infection can be undertaken during pregnancy.

However, the treatment of multidrug-resistant tuberculosis is more complicated. Fluoroquinolones have been shown to affect articular cartilage in animal models; early data in humans have not shown a problem in children with these drugs. Injectable aminoglycosides can give rise to hearing or vestibular problems (35/206 pregnancies in reported series). Both prothionamide and PAS are associated with nausea and vomiting, which may be more problematic in the early stages of pregnancy. Penicillins, clavulanic acid and imipenems have been used during pregnancy. There are few data so far regarding bedaquiline and delamanid. In the pre-chemotherapy era, delaying treatment for tuberculosis until after delivery was not associated with a poorer outcome (although miliary disease is associated with congenital tuberculosis).

Conclusions

The poorer outcomes of pregnancy in those with tuberculosis may be due to confounding. Similarly, delay in diagnosis may relate to antenatal attendance. Treatment of tuberculosis is safe with first-line drugs but problematic with second-line drugs.

References

1. Sugarman J, Colvin C, Moran AC, Oxlade O. Tuberculosis in pregnancy: an estimate of the global burden of disease. *Lancet Glob Health*. 2014; 2(12): e710-6.
2. Zenner D, Kruijshaar ME, Andrews N, Abubaker I. Risk of tuberculosis in pregnancy: a national, primary care-based cohort and self-controlled case series study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185(7):779-84.
3. Bothamley G, Ehlers C, Salonka I, Skrahina A, Orcau A, Codecasa LR, Ferrarese M, Pesut D, Dudnyk A, Anibarro L, Denking C, Guglielmetti L, Muylle I, Confalonieri M. Pregnancy in patients with tuberculosis: a TBNET cross-sectional survey. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2016 (in press).
4. Bjerkedal T, Bahna SL, Lehmann EH. Course and outcome of pregnancy in women with pulmonary tuberculosis. *Scand J Respir Dis*. 1975;56(5): 245-50.
5. Bothamley G. Drug treatment for tuberculosis during pregnancy: safety considerations. *Drug Saf*. 2001;24(7):553-65.

Cribado en niños

Antoni Soriano Arandes

Unitat Salut Internacional-TB Drassanes. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona.

Correspondencia:

Antoni Soriano Arandes

E-mail: tsorianoarandes@gmail.com

Introducción

La incidencia de la tuberculosis (TB) está sufriendo un discreto descenso anual, inferior al esperado, que podría ser debido a la persistencia de clusters de infra-diagnóstico en ciertos grupos de población. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que el principal grupo poblacional relacionado con un infradiagnóstico son los niños pequeños¹. Por este motivo, sugiere el cribado sistemático de algunos grupos con alto riesgo de TB y/o infección tuberculosa latente, especialmente en entornos epidemiológicos como el nuestro, de incidencia moderada o baja de TB, ya que es claramente coste-efectivo². En el ámbito de la TB pediátrica, se pueden definir 4 grupos de riesgo entre los niños: los contactos

de casos de TB, los niños con movilidad internacional, los niños con inmunosupresión primaria, secundaria o adquirida y otros grupos de niños como los convivientes con personas infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), grupos con alta pobreza o marginalidad³⁻⁵.

Los objetivos del cribado de TB en Pediatría son: reducir la morbilidad y mortalidad asociada a la TB con un diagnóstico precoz en grupos de riesgo, reducir los casos de TB en el futuro asociados a la infección tuberculosa latente (ITL) en grupos de riesgo, y establecer un balance entre los potenciales beneficios del cribado y los riesgos y costes que comportan esta actuación.

Material y métodos

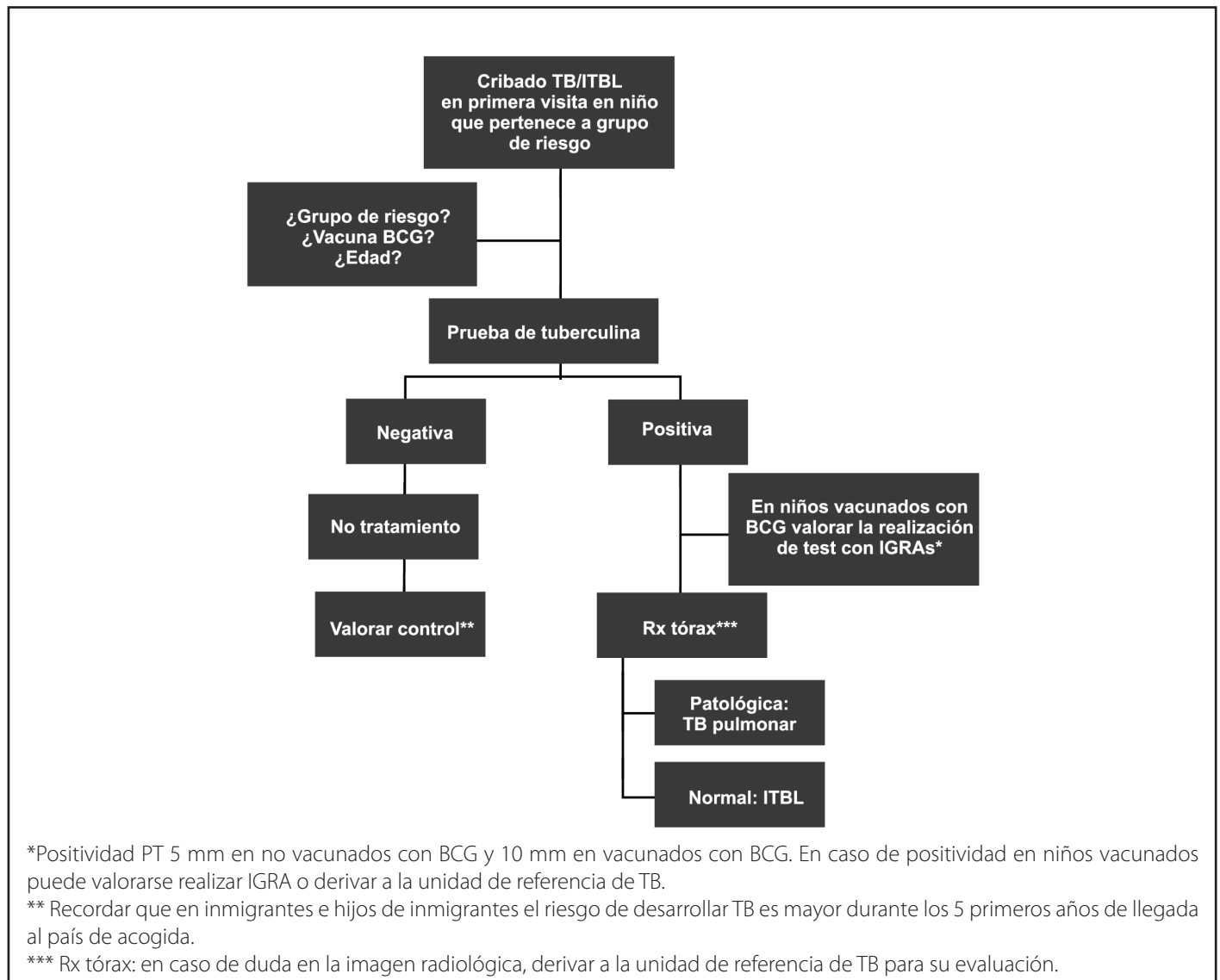
Se establecen las siguientes definiciones:

- *Grupo de riesgo*: grupo de personas sospechosas de estar infectadas por *Mycobacterium tuberculosis*, y que no buscan asistencia sanitaria por la TB propiamente, porque no tienen o no reconocen el riesgo de ITL o los síntomas de la TB, y por tanto no perciben que tienen un problema de salud grave que requiere atención médica.
- *Visiting Friends and Relatives (VFR)*: niños que viven en nuestro entorno (nacidos aquí o no) que viajan alguna vez al país de origen de la familia, donde la incidencia de TB es como mínimo tres veces superior a la de nuestro país.

- *Países de alta incidencia para TB*: la incidencia global de TB es ≥ 3 veces superior a la nuestra. Incluye los siguientes países: Asia (excepto Japón), América Central y Sudamérica (excepto Chile, Costa Rica y Cuba), África Subsahariana y Norte de África, Este de Europa incluyendo Rusia.

Antes de iniciar el cribado de TB se ha de garantizar a los niños infectados el tratamiento correspondiente y el seguimiento hasta su finalización. El criterio de selección ha de ser desarrollado y aplicado de manera que optimice las sinergias con la prestación de otros servicios de salud y servicios sociales. La estrategia de cribado ha de ser monitorizada y evaluada periódicamente para informar continuamente sobre la priorización de los grupos de

Figura 1. Tuberculosis en Barcelona, 1986-2015.



riesgo, la readaptación de la detección cuando sea necesario y el cese de la detección en el momento oportuno.

Grupos de riesgo para el cribado en Atención Primaria

- *Niños que vienen de o visitan países de alta incidencia:* inmigrante, VFR, turista y emigrante a país de alta incidencia para TB.
- *Niños con inmunosupresión primaria, secundaria o adquirida:* infectados por el VIH, tratados con diálisis renal, que han recibido corticoides durante un período prolongado (>15mg/día durante más de un mes), diabéticos, con enfermedades hematológicas, con síndromes de mal absorción crónica, con bajo peso, o que han estado sometidos a trasplante de órganos.
- *Niños de otros grupos de riesgo:* que conviven con adultos infectados por VIH, usuarios de drogas vía parenteral y residentes en instituciones cerradas o en prisión, con riesgo de pobreza extrema, situaciones de alto riesgo social, y condiciones de hacinamiento en el domicilio habitual.

Recomendaciones (Figura 1)

Cribado del niño inmigrante: es conveniente realizarlo cuando llegan por primera vez a Atención Primaria y reciben la primera visita de enfermería pediátrica o del pediatra asignado. Realizar siempre una prueba de tuberculina (PT) si vienen de países con una incidencia tres veces superior a la de nuestro territorio. Si tienen un resultado negativo documentado de una PT realizada previamente y, después de la anamnesis a la familia existe una alta sospecha de haber estado infectado en el país de origen, se puede repetir la PT. Revisar siempre la cicatriz de la vacuna BCG en brazos o región glútea. Si son niños que han recibido la vacuna BCG en su país de origen nos podemos encontrar con dos situaciones:

- *PT POSITIVA (punto de corte >10mm):* en esta situación es recomendable determinar el valor de las pruebas ex vivo relacionadas con la producción de interferón gamma específico para *M. tuberculosis* (IGRAs) para determinar si la respuesta positiva de la PT es secundaria a la vacuna BCG o se trata de una ITL.
- *PT NEGATIVA ($\leq 10mm$):* en esta situación no será necesario determinar la ITL por el método de IGRAs, pero hemos de estar muy atentos y realizar un seguimiento evolutivo del niño para repetir la PT en situaciones de riesgo.

Cribado de los niños VFR: antes del viaje es muy importante informar a los familiares que acompañan al niño/a que una vez vuelvan del viaje hagan una visita a su equipo de pediatría. Tener en cuenta la duración del viaje ya que condiciona el riesgo para el niño/a. A la vuelta se hará una anamnesis dirigida para averiguar si ha habido contacto con algún miembro de la familia con sintomatología respiratoria.

Referencias

1. Global Tuberculosis Report WHO 2015. Geneva, World Health Organization, 2015 (WHO/HTM/TB/2015.22). Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/191102/1/9789241565059_eng.pdf?ua=1
2. Systematic screening for active tuberculosis: principles and recommendations. ISBN 978 92 4 154860 1. WHO 2013.
3. Tuberculosis Clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control. NICE clinical guideline 117. ISBN 978-1-84936-537-6 (updated edition). Identifying and managing tuberculosis among hard-to-reach groups. NICE public health guidance 37. Disponible en: guidance.nice.org.uk/ph37
4. Latent tuberculosis infection: a Guide for Primary Health care Providers. CDC 2013. U.S. Department of Health and Human Services Centers for Disease Control and Prevention National Center for HIV/AIDS, Viral Hepatitis, STD, and TB Prevention Division of Tuberculosis Elimination Atlanta, Georgia. Developed in partnership with the New Jersey Medical School Global Tuberculosis Institute 2013.
5. Panchal RK, Browne I, Monk P, Woltmann G, Haldar. The effectiveness of primary care based risk stratification for targeted latent tuberculosis infection screening in recent immigrants to the UK: a retrospective cohort study. P Thorax. 2013 Nov 19. [Epub ahead of print].

Uso de dosis fijas medicamentosas en el niño, ¿qué hay de nuevo?

Antoni Noguera-Julian, Ferran Bossacoma, Clàudia Fortuny

Hospital Sant Joan de Déu. Universitat de Barcelona. Barcelona.

Correspondencia:

Antoni Noguera-Julian

E-mail: ton@sjdhospitalbarcelona.org

En 2015, se produjeron un millón de nuevos casos de tuberculosis (TB) y 136.000 muertes relacionadas con TB en niños (0-14 años), según estimaciones de Naciones Unidas. La morbimortalidad debida a TB se relaciona con la edad, el estado nutricional y la coinfección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VHI), por lo que resulta fundamental asegurar un tratamiento óptimo en el niño con TB, como se reconoce por fin en el documento *WHO End TB Strategy*¹.

Los principios básicos del tratamiento de la TB en el niño son los mismos que aplican al paciente adulto. Así, en la TB por cepa sensible, se recomienda una fase inicial de tratamiento combinado con 3-4 fármacos orales de primera línea y una fase de continuación que incluye isoniazida (H) y rifampicina (R) durante 4 meses en la mayoría de casos. En los últimos años, se han revisado al alza las dosis diarias de antiTB orales de primera línea recomendadas en el niño, pues las previas no alcanzaban los parámetros farmacocinéticos que se mostraron eficaces en el adulto². Disponemos ya de datos que confirman que este aumento en las dosis no asocia mayor toxicidad.

Los comprimidos de combinaciones de dosis fija (CCDF) disminuyen el número de comprimidos que el paciente debe tomar diariamente, facilitan el cumplimiento del tratamiento, y disminuyen el riesgo de errores de prescripción y de desarrollo de resistencias selectivas. A nivel mundial, se disponía de distintas CCDF de antiTB de primera línea, aunque su uso en ficha

técnica por debajo de los 8 años y/o 25kg no está previsto. Por las razones descritas previamente, dichas CCDF se han utilizado con éxito en el tratamiento de la TB en el niño en régimen de uso compasivo. Sin embargo, los cambios en las recomendaciones de dosis en 2010 y la necesidad creciente de añadir etambutol (E) al tratamiento de inicio de la TB dificultaron mantener el uso de las CCDF de adultos en la edad pediátrica. En Stellenbosch (Sudáfrica), en 2012, un grupo de expertos auspiciados por Naciones Unidas realizó las siguientes recomendaciones en relación al desarrollo de CCDF pediátricas:

- Desarrollar CCDF con la siguiente composición: H50:R75:pirazinamida(Z)150mg para la fase de inicio, y H50:R75mg para la fase de mantenimiento.
- Idealmente, en forma de comprimidos dispersables de características organolépticas agradables.
- Mantener etambutol (comprimidos dispersables de 100mg) fuera de las CCDF.
- Establecer el límite de 25kg para el uso de las CCDF de adulto.

Desde junio de 2015, los países pueden acceder a las nuevas CCDF pediátricas a través del *Global TB Drug Facility*. Los países de alta endemia TB pueden ayudarse del *WHO Collaborative Procedure* para un registro más rápido y eficiente de las nuevas formulaciones pediátricas. En la Tabla 1 se resumen el tratamiento antiTB indicado según distintas bandas de peso³, con las nuevas presentaciones de CCDF en comprimidos dispersables.

Tabla 1.

Peso	Fase de inicio		Fase de continuación
	H50:R75:Z150mg	E100mg*	H50:R75mg
4-7kg	1	1	1
8-11kg	2	2	2
12-15kg	3	3	3
16-24kg	4	4	4
>25kg	(utilizar presentaciones de adultos)		

*El comprimido dispersable de E (100mg) no está disponible aún.

La introducción de estas CCDF ha representado un avance dramático en el tratamiento de la TB en niños en países de baja renta, que suelen coincidir con los que muestran una mayor carga de enfermedad por TB a nivel mundial. Sin embargo, hay distintos aspectos que todavía deben mejorar, como la no disponibilidad aún de algunas presentaciones fundamentales (H100mg o E100mg como comprimidos dispersables), los problemas de fabricación y abastecimiento en algunas regiones o la ausencia de datos farmacológicos y presentaciones adecuadas para el neonato y para la mayoría de los antiTB de 2ª línea en pediatría.

En España y el resto de Europa, además, no disponemos aún de las nuevas CCDF por problemas regulatorios, por lo que se

siguen utilizando las CCDF del adulto en régimen compasivo para el tratamiento de los niños y niñas con tuberculosis.

Bibliografía

1. World Health Organization. WHO End TB Strategy. Geneva, Switzerland: WHO, 2015. Disponible en: http://www.who.int/tb/post2015_strategy/en.
2. World Health Organization. Rapid advice 2010: treatment of tuberculosis in children. WHO/HTM/TB/2010.13. Geneva, Switzerland: WHO, 2010.
3. International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. The Union's desk guide for diagnosis and management of TB in children. 3rd Edition, 2016.