

MESA: Dificultades del tratamiento de la TB en niños y en adultos

Moderadores: **Sarai Quirós.** *Neumóloga. Hospital de Basurto. Bilbao.*
Xavier Casas. *Neumólogo. Servicios Clínicos. Barcelona.*

Estudio de la infección por *Micobacterium tuberculosis* en niños viajeros *Visiting Friends & Relatives*

Tomás Pérez-Porcuna

Pediatra. Hospital Mutua de Terrassa. Terrassa. Barcelona.

Correspondencia:

Tomás Pérez-Porcuna

E-mail: tomas.perez.porcuna@gmail.com

Introducción

Una de las principales infecciones importadas por la población migrante (definida como nacida en el extranjero) en Europa es la Tuberculosis (TB)¹. La incidencia de TB en el colectivo inmigrante procedente de países de bajas rentas es superior a la media de los países de acogida. En la mayoría de países europeos con altas rentas, baja incidencia de TB y con un alto flujo de inmigrantes, los casos de TB entre los inmigrantes representan un número absoluto mayor que en la población autóctona². Esta incidencia suele seguir siendo alta durante años desde la llegada de los migrantes al país extranjero¹. Cuando nos referimos a la tuberculosis en edad pediátrica, estudios previos en EE.UU y Canadá han descrito que la mayoría de casos de tuberculosis pediátrica son observados en hijos de inmigrantes indistintamente de si han nacido en el país de acogida o no³.

Esta mayor incidencia entre estos grupos de niños podría explicarse por el mayor riesgo de infección en sus comunidades como ya ha sido descrito previamente en población adulta pero también, al menos en parte, a un aumento de los viajes a sus países de origen para visitar a amigos y familiares (viajeros *Visiting Friends and Relatives* -VFR-) y la exposición a *Micobacterium tuberculosis* en países con una incidencia de TB superior a la del país de acogida⁴.

Los niños con infección tuberculosa latente (ILT) son el objetivo para el control comunitario de la TB porque constituyen un reservorio de TB si no se lleva a cabo un tratamiento preventivo. Asimismo, los niños (especialmente los menores de cinco años)

tienen un mayor riesgo que los adultos de convertir una infección primaria en TB activa, por lo que constituye un grupo prioritario para reforzar las medidas preventivas⁵.

Este estudio tuvo como objetivo estimar las tasas de incidencia de ILTB y TB en niños viajeros VFR que regresan de los países de origen de sus padres inmigrantes e identificar los factores de riesgo para la ILTB y TB.

Metodología

El presente estudio fue llevado a cabo en 5 centros especializados en el consejo pre-viaje y 21 centros de atención primaria de salud en Cataluña durante el periodo junio 2017-diciembre 2020. El protocolo del estudio fue publicado previamente⁶.

Los participantes del estudio eran niños menores de 15 años, inmigrantes o de una familia inmigrante (si nacieron en España). Los criterios de inclusión fueron: 1. Al menos uno de los padres de los niños debe ser de un país o región con alta incidencia de TB (40 casos/100.000 habitantes o más) (Figura 1); 2. Viajar al menos 21 días al país de nacimiento de uno de los padres (o ambos); 3. Obtener el consentimiento informado firmado de uno de los padres o tutores legales.

Las pruebas realizadas fue una tuberculina realizada previamente al viaje. Y al regreso una tuberculina y/o *Interferon Gamma Release Assay* (IGRAs) entre las 8 y 12 semanas al regreso del estudio. En caso de infección por *M. tuberculosis* se realizaron las pruebas necesarias para descartar TB activa.

[citado 10 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/tuberculosis-surveillance-and-monitoring-europe-2021-2019-data>

3. Boggild AK, Geduld J, Libman M, Yansouni CP, McCarthy AE, Hajek J, et al. Spectrum of illness in migrants to Canada: sentinel surveillance through CanTravNet. *J Travel Med.* 2019;26(2):tay117.
4. Monge-Maillo B, Norman FF, Pérez-Molina JA, Navarro M, Díaz-Menéndez M, López-Vélez R. Travelers visiting friends and relatives

(VFR) and imported infectious disease: travelers, immigrants or both? A comparative analysis. *Travel Med Infect Dis.* 2014;12(1):88-94.

5. Maphalle LNF, Michniak-Kohn BB, Ogunrombi MO, Adeleke OA. Pediatric Tuberculosis Management: A Global Challenge or Breakthrough? *Child Basel Switz.* 2022;9(8):1120.
6. Soriano-Arandes A, Caylà JA, Gonçalves AQ, Orcau À, Noguera-Julian A, Padilla E, et al. Tuberculosis infection in children visiting friends and relatives in countries with high incidence of tuberculosis. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(36):e22015.

Las dificultades para comercializar preparaciones líquidas para el tratamiento de niños

Ignasi Madrid

Farmacéutico. Promotor SDM. Universidad de Barcelona.

Correspondencia:

Ignasi Madrid

E-mail: imadrid@ub.edu

El Servei de Desenvolupament del Medicament (SDM), del Departament de Tecnologia Farmacèutica i, Físicoquímica, de la Facultat de Farmàcia i Ciències de la Alimentació de la Universitat de Barcelona, desenvolupà en el 2017, com a resultat d'una tesi doctoral, un producte innovador per al tractament de la Tuberculosi activa en la població pediàtrica.

Se tracta d'un preparat líquid que conté els actius clàssics rifampicina, isoniazida i pirazinamida per a la seva administració oral, dosificable segons el pes del pacient, amb excel·lent palatabilitat, que permet una extraordinària adherència al tractament i, per tant, un excel·lent resultat clínic i una caducitat adequada. Aquest preparat resol definitivament les dificultats que fins a aquell moment presentava la associació dels tres actius en una fórmula líquida.

La innovació que suposava aquest preparat permeté l'obtenció d'una patent europea el 2018 que, lamentablement, es perdé al no seguir finançant la Universitat el seu pas a fases nacionals.

En el camí recorregut des del 2017 fins avui, s'han succeït diferents etapes que poden englobar-se en tres àmbits:

- Presentació del producte en diferents esdeveniments i organitzacions internacionals vinculades amb la TB a Europa

y USA, así como profesores, clínicos e instituciones de investigación.

- Búsqueda de financiación para acabar de completar el proyecto: ONG, cámaras de comercio, entidades filantrópicas nacionales e internacionales.
- Contactos con laboratorios, tanto nacionales como internacionales, para explorar su interés en el registro y comercialización del producto a nivel mundial.

En el ámbito de Cataluña se presentó el proyecto en:

- “La Marató de TV3” en su edición 2018 de las enfermedades infecciosas.
- Jornadas Internacionales de TB de Barcelona del año 2020.
- En junio de 2021 se realizó un reportaje, por parte de los servicios informativos de TV3, para mostrar el desarrollo y obtención del producto salvando todas las dificultades, y contribuir a su conocimiento por parte del público en general. La situación en este momento es la siguiente:
- Completados todos los estudios relativos a la caracterización de APIs, preformulación, formulación, tecnología de fabricación, métodos de validación de control, estudios de estabilidad y de patentabilidad.
- Quedan pendientes el estudio clínico de eficacia comparada entre la nueva forma líquida de administración oral y la que

se sigue actualmente mediante el troceado de comprimidos para adultos. Este estudio está preparado para su realización juntamente con el Hospital de San Juan de Dios, de Barcelona, y con la FUITB, una vez se disponga de la financiación necesaria. También queda pendiente la fabricación de los lotes piloto para registro, acabar la documentación de registro y proceder al registro ante una agencia reguladora, ya sea de un país en concreto o de la EMA. Estos últimos puntos dependen de la obtención de un socio industrial (Laboratorio). Hablando en términos de tiempo y costes, nos situamos entre 1,5 y 2 años y setecientos – ochocientos mil euros aproximadamente para tener el producto en el mercado.

Tras conversaciones con la OMS, esta institución apoyará el producto para impulsar su uso a nivel mundial una vez aprobado por una agencia reguladora.

Visto lo anterior, ¿cuáles son las dificultades para comercializar preparaciones líquidas para el tratamiento de los niños?

La respuesta es relativamente sencilla y compleja a la vez, puesto que en estos momentos la COVID 19 ha absorbido una

parte importante de los recursos disponibles que se dedicaban a la TB y esta situación agrava el panorama. Cabe recordar que la TB causa costes catastróficos en las familias y en las comunidades en las que se instala y que, a pesar de los innegables avances en detección y diagnóstico, aún queda mucho camino para desbancarla de la posición de cabeza que ocupa si, además, se asocia con el VIH.

En estos momentos, acercar un tratamiento innovador a los pacientes pediátricos tan sólo depende de:

- Interés de la industria farmacéutica por aproximar al mercado una formulación de elección en el tratamiento activo de la TB para la población pediátrica sin pensar en beneficios estratosféricos, pero sí en efectividad y amplia visión social. Se precisan socios industriales: laboratorios.
- Recursos financieros relativamente limitados para acabar de desarrollar el proyecto en sus últimas etapas, fundamentalmente el ensayo clínico de eficacia comparada y para posibles extensiones de línea.
- Corto período de tiempo para materializar el producto y disponer de unidades para tratar a la población afectada.

Importación de formulaciones de fármacos antituberculosos en pediatría

Antoni Noguera-Julian

Malalties Infeccioses i Resposta Inflammatory Sistèmica en Pediatría. Unitat d'Infeccions. Servei de Pediatría. Institut de Recerca Pediàtrica Sant Joan de Déu. Barcelona.

CIBERESP. Madrid.

Facultat de Medicina. Universitat de Barcelona. Barcelona.

Correspondencia:

Antoni Noguera-Julian

E-mail: ton@sjdhospitalbarcelona.org

En el niño con tuberculosis (TB), el tratamiento es largo y complejo, y supone un reto para las familias. La mala adherencia es la principal causa de fallo terapéutico, que conlleva mayor morbilidad, potencial aparición de resistencias y perpetuación del riesgo de contagio en la comunidad. Diversos factores dificultan la adherencia: la falta de formulaciones pediátricas, el número de comprimidos, la necesidad de ayuno, la palatabilidad, la duración del tratamiento y la toxicidad que asocia en ocasiones. Desde hace unos años, se dispone de comprimidos

dispersables pediátricos de dosis fija (CDPf) que combinan los principales fármacos antiTB orales de primera línea, fáciles de preparar y administrar, y de características organolépticas agradables. Dichos CDPf han sido incluidos en la 6ª Edición de la Lista de Medicamentos Esenciales para Niños de la OMS y se utilizan con éxito en más de 100 países de baja renta para tratar la TB pediátrica.

En España y en la mayoría de países europeos, los CDPf no están disponibles y las formulaciones de antiTB orales de primera

línea no son adecuadas para el tratamiento de los lactantes y niños pequeños. Se dispone de una suspensión de rifampicina solo en la mitad de países. En el caso de isoniazida, pirazinamida y etambutol, solo se dispone de comprimidos. En la práctica clínica, las familias se ven obligadas a partir o triturar los comprimidos, mezclarlos con comida y, en algunos casos, a no respetar el ayuno necesario. Asimismo, los pediatras utilizan las combinaciones de dosis fija del adulto (fuera de la indicación en ficha técnica) o jarabes preparados *ad hoc* en las farmacias hospitalarias, sin disponer de datos de biodisponibilidad o farmacocinética. En ausencia de estudios adecuados, dichas estrategias ponen en riesgo la eficacia y la seguridad del tratamiento en el niño con TB.

En los últimos años, se ha intentado la importación de los CDPf desde distintos países europeos, sin éxito. Las limitaciones encontradas incluyen: la falta de apoyo de los programas nacionales de TB y de las agencias reguladoras de medicamentos debido a la falta de autorización de comercialización de la EMA, procesos y papeleo de importación laboriosos, costos asociados a la importación, tiempos de entrega prolongados (rango de 2 a 6 meses) y limitaciones en la cantidad de medicamento proporcionado.

Dicha importación se simplificaría si la EMA autorizase los CDPf. Resulta paradójico que esto no haya ocurrido teniendo en

cuenta que Europa impulsó y financió el desarrollo y precalificación de estas nuevas formulaciones a través de la OMS, Unitaid y la TB Alliance, "con los mismos estándares rigurosos que los medicamentos destinados a ser utilizados en Europa". En resumen, los niños con TB en Europa no pueden beneficiarse del acceso a los nuevos CDPf debido sobre todo a barreras regulatorias. Resulta urgente facilitar la introducción de medicamentos antiTB aptos para niños en Europa.

Bibliografía recomendada

- Piñeiro 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: 4-12.
- World Health Organization and UNICEF. Statement on the use of child-friendly fixed-dose combinations for the treatment of TB in children. https://www.who.int/tb/areas-of-work/children/WHO_UNICEFchildhoodTBFDCs_Statement.pdf
- World Health Organization. WHO Model List of Essential Medicines for Children: 6th List (March 2017, Amended August 2017), 6th Edn, 2017. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/273825>
- Noguera-Julian A, Buonsenso D, McKenna L, Seddon JA, Ritz N. Availability of fixed-dose, child-friendly formulations of first-line tuberculosis drugs in Europe. *Eur Respir J*. 2021; 58: 2101196.

La experiencia de *Serveis Clínics* tratando pacientes complicados durante más de 25 años

Hernán Vargas-Leguás, Xavier Casas, Núria Forcada, Javier Santiago, M^a Carmen Ruiz, Joan Pau Millet

Serveis Clínics. Barcelona.

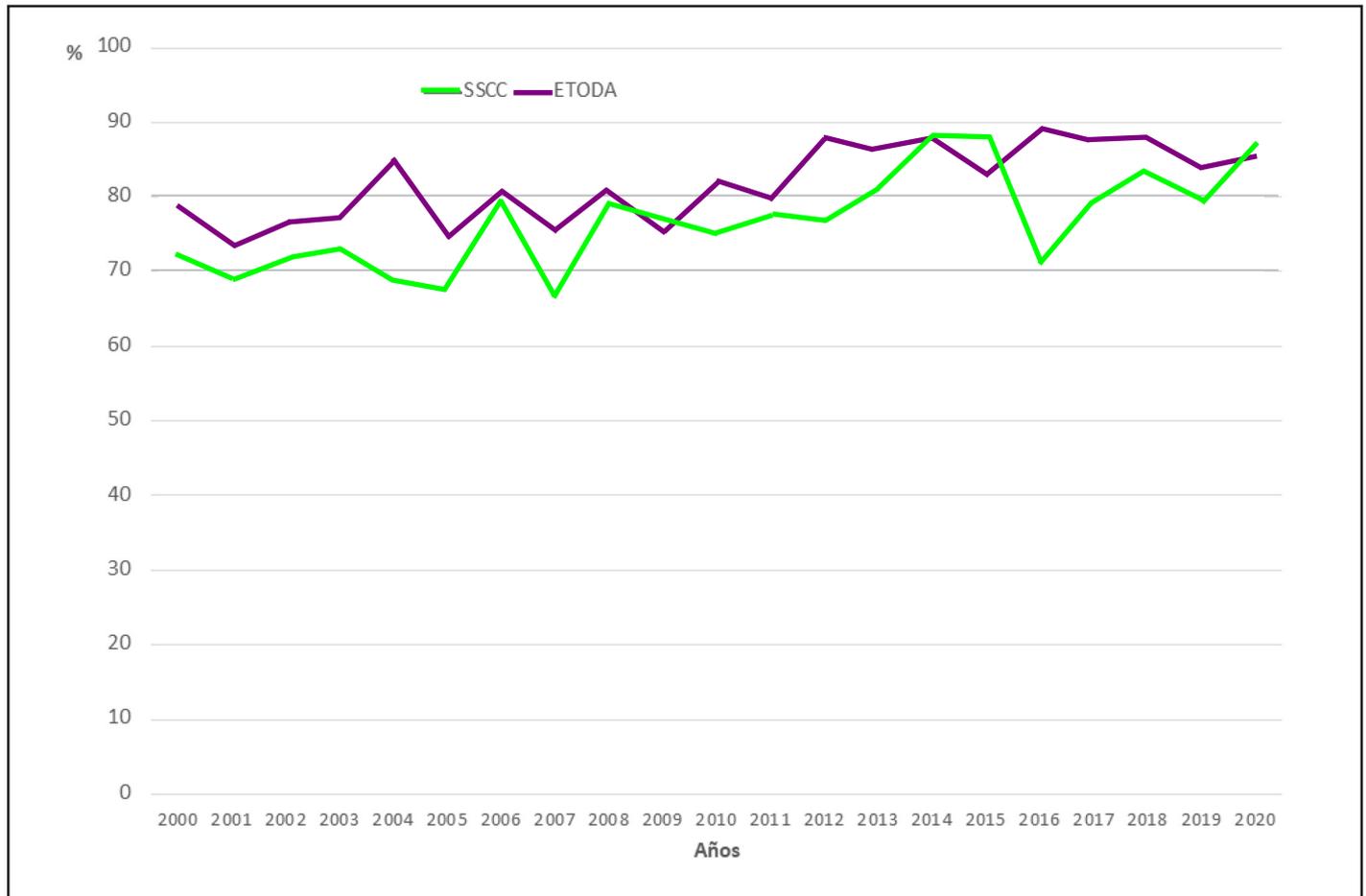
Correspondencia:

Hernán Vargas-Leguás

E-mail: havargasl@yahoo.es

Serveis Clínics (SSCC) nace el año 1993 con el objetivo de contribuir al cuidado del paciente con Tuberculosis (TB) y mejorar su adherencia al tratamiento. Ofrece desde el comienzo recursos médicos y sociosanitarios para tratar y cuidar a los pacientes en coordinación con los Programas de Prevención y Control de la TB de Barcelona y Catalunya. Cuenta con un equipo multidisciplinar, con personal médico y de enfermería,

trabajadoras sociales, farmacia propia, servicio de fisioterapia y talleres para las personas ingresadas. En 1995, desde SSCC se crea el equipo de tratamiento directamente observado ambulatorio (ETODA) con la intención de cubrir las necesidades crecientes de TDO, facilitar el acceso de más personas al tratamiento y mejorar la adherencia más allá de la clínica. Esto se realiza en colaboración con las unidades de vigilancia epidemiológicas

Figura 1. Proporción de pacientes de SSCC y ETODA con resultado de curación al final del tratamiento.

y el CatSalut. El ETODA se inicia en Barcelona ciudad en 1995 y dada la necesidad y sus buenos resultados se extiende en 1997 y 1998 a las regiones de Barcelona Sud (antigua Costa de Ponent), Nord Maresme y Lleida capital.

Entre los años 1996 y 2021 Serveis Clínic ha proporcionado atención a 2049 personas ingresadas en el centro, el 87 % de sexo masculino y el 73% con localización pulmonar de la TB. El grupo de edad más representado es el de 35 y 44 años que representan casi el 30% de los casos, seguido del grupo de 25 a 34 años con el 26%. El 71% de los casos ingresados presentaban estudios primarios o primarios incompletos, y el 7% de las personas que se consideraban analfabetas. La mayoría de los casos ingresados no habían nacido en España (51,8%), sin embargo, este porcentaje fue subiendo cada año desde el 9% de personas inmigrantes en 1996 hasta representar el 88% de las personas atendidas en 2021. Globalmente, el 13% de paciente presenta algún tipo de resistencia a fármacos antituberculosos, el 27,5% presentaba coinfección con VIH y casi el 20% coinfección con VHC, el 6,7% eran diabéticos, el 26% refería consumo de drogas de abuso y

el 47% tenía un consumo problemático de alcohol. Alrededor del 25% de los casos estaban en condiciones de indigencia al momento del ingreso. A pesar de las dificultades que implica la atención de pacientes de esta complejidad, la proporción de curación de los pacientes muestra una clara tendencia ascendente, que en los últimos 7 años tiene una media de 82% de curación, llegando en el último año a 86,5% de pacientes curados.

Por otro lado, con los datos desde el año 2000, el ETODA ha proveído tratamiento directamente observado ambulatorio a 2.748 personas con diagnóstico de tuberculosis, el 29% de sexo femenino y el 67% con TB de localización pulmonar. El grupo de edad más representado fue el de jóvenes entre 25 y 34 años con el 27% de los casos, seguido del grupo de 35 a 44 años. La proporción de personas inmigrantes también muestra una tendencia clara a aumentar en ETODA, desde el 38% en el año 2000 hasta el 80% en el año 2021, la mayor parte proveniente de África y Oriente Próximo. El 72% de los casos tenía estudios primarios o primarios incompletos y 9% se consideraban analfabetos. El 13% de los casos presentaba alguna resistencia a

fármacos antituberculosos, el 5,7% eran diabéticos, el 13,4% utilizaba drogas de abuso, casi el 15% presentaba coinfección con VIH y el 9% con VHC. El 23% de los casos consumía alcohol de forma problemática y el 3,4% eran indigentes en el momento de iniciar el programa. El porcentaje de curación de las personas en ETODA es elevado, con un 82% de manera global, y una media de los últimos 5 años de 86,2% de curación.

En suma, Serveis Clínic y el programa ETODA tienen una larga experiencia en la atención de pacientes complejos que presentan situaciones socioculturales y económicas difíciles y factores de riesgo de mal cumplimiento del tratamiento. Sin

embargo, a través del trabajo coordinado con los programas de prevención y control de la TB y el esfuerzo multidisciplinar enfocado en los pacientes y sus necesidades particulares se han obtenido muy buenas tasas de curación y que mejoran constantemente. Por otro lado, la satisfacción que expresan las personas atendidas motiva a mantener los esfuerzos y a buscar nuevas estrategias para adaptarse continuamente a los desafíos de las nuevas tecnologías y a las diversas y complejas necesidades que presentan los diferentes perfiles de las personas enfermas de tuberculosis que requieren atención especializada.
