

## Tuberculosis Infantil en 2017: ¿A Dónde Caminamos?

### *Childhood tuberculosis in 2017: Where do we go from here?*

Jeffrey R. Starke<sup>1</sup>

La última década ha traído notables avances científicos en la tuberculosis infantil. Después de varias décadas de escasos estudios, nuevos conocimientos surgieron en un ritmo más acelerado a lo largo de los últimos diez años. Entre esos avances, de los cuales muchos son delineados en este artículo, están: el modelado perfeccionado de la epidemiología de la tuberculosis infantil; la estandarización de regímenes de tratamiento en niños, tanto para la tuberculosis susceptible a los medicamentos como para la resistente; el desarrollo, estudio e implantación del Xpert MTB/RIF, que presenta mejores resultados para el diagnóstico rápido de la tuberculosis en niños comparado a la investigación de BAAR en frotis de esputo; el desarrollo de los ensayos para los receptores de interferón gama (IGRAs), un tipo de examen sanguíneo que probablemente luego sustituirá la prueba cutáneo de tuberculina en los países de alta renta, gracias a su especificidad mucho más alta y a su valor predictivo positivo, especialmente en niños que recibieron la vacuna con el bacilo Calmette-Guérin (BCG); y la disponibilidad de varios regímenes diferentes de tratamiento de la infección tuberculosa, que redujeron el número de dosis necesarias para un efecto satisfactorio de 180-270 dosis (para la isoniazida) para 120 (para la rifampicina) y más tarde para 12 (para la combinación de isoniazida con rifapentina). Actualmente, muchos de esos avances están indisponibles en los países y regiones con las más altas incidencias de tuberculosis, pero hay la esperanza de que el coste pueda venir a reducirse y la tecnología necesaria ser simplificada lo bastante para hacer esos avances más accesibles donde son más necesarios. Además, buscamos el “Santo Grial” de una prueba precisa y sensible para el diagnóstico de tuberculosis activa en niños que se pueda aplicar en el lugar de atención.

Ejerzo la Medicina en un entorno de poca incidencia de tuberculosis. Algunos aspectos de la tuberculosis infantil se pueden estudiar y comprender más fácilmente en entornos de poca incidencia, debido a la ausencia de un “ruido de fondo” de la tuberculosis en la comunidad, que dificulta el análisis de casos individuales. En mi entorno, todo caso de tuberculosis infantil es considerado un evento centinela y para cada uno de ellos, preguntamos: “¿Cómo este caso se podría evitar?” En entornos de poca incidencia, la tuberculosis se puede considerar una serie de focos o un conjunto de pequeños brotes. Se puede establecer el valor del rastreo de contactos para identificar niños que están infectados y tienen un alto riesgo de desarrollar la enfermedad. Se puede determinar entornos con alto riesgo de transmisión determinándose las tasas de infección en niños; esto permite identificar modos y lugares de transmisión menos comunes. En este tipo de entorno, está bien establecida la eficacia del tratamiento de niños pequeños que fueron infectados o expuestos. También podemos establecer, a través de exámenes en escuelas y hospitales pediátricos, que la vasta mayoría de los niños con tuberculosis pulmonar no es fuente de contagio<sup>1</sup>. Estas son algunas de las lecciones que se aprenden en un entorno de poca incidencia:

1. La prevención de la tuberculosis infantil requiere un sistema con coordinación central y actividades comunitarias.
2. Asociar un niño a un caso original aumenta la precisión del diagnóstico y la eficacia del tratamiento.
3. El análisis de la tuberculosis infantil es una ventana para la eficacia de los programas de control de la tuberculosis.

<sup>1</sup> Department of Pediatric Medicine, Infectious Disease, Baylor College of Medicine, Texas Children’s Hospital.

**Dirección:**

Jeffrey R. Starke.

Department of Pediatric Medicine, Infectious Disease, Baylor College of Medicine, Texas Children’s Hospital. Baylor Plaza, Houston, TX 77030, EUA. E-mail: jstarke@bcm.eduStaff

4. La mayor parte de los casos de tuberculosis infantil se puede evitar a un coste muy bajo, pero eso requiere organización y prioridad.
5. Niños migrantes tienen un alto riesgo de tuberculosis y tienen dificultades para acceder a servicios centrales y comunitarios, especialmente si no hay seguro salud.

Infelizmente, no todas las noticias fueron buenas en 2017. Antes de 2012, la Organización Mundial de Salud (OMS) no publicaba estimaciones del número de casos de tuberculosis en niños, porque la organización no tenía un modelo adecuado y validado para eso. La primera estimación de casos anuales en niños con menos de 15 años, hecha en 2012, fue de 490 mil casos, usando la misma metodología usada en las estimaciones de casos en adultos, pero la OMS y los especialistas en tuberculosis infantil sabían que esa metodología era falla. Los últimos cinco años, fueron publicados estudios sofisticados de modelado que mostraron que el número de casos es mucho mayor<sup>2,3</sup>. La OMS ahora estima que haya alrededor de 1 millón de casos anuales de enfermedad tuberculosa en niños, con 210 mil muertes<sup>4</sup>. No obstante, en verdad apenas alrededor del 30% de los casos son notificados y registrados. Los estudios de modelado también sugieren que hay aproximadamente 54 millones de niños con infección tuberculosa no tratada apenas en los 22 países con las mayores incidencias; es de este depósito que surgirán muchos futuros casos de enfermedad tuberculosa<sup>3</sup>.

Un artículo reciente de Helen Jenkins y colaboradores<sup>5</sup> en *Lancet Infectious Diseases* analizó los resultados de artículos publicados y de otras bases de datos, comparando la mortalidad de la tuberculosis infantil entre la era anterior a la disponibilidad de tratamiento, la era anterior a la vacuna BCG y la era moderna. Los autores mostraron que, en la era anterior al tratamiento, la tasa de mortalidad agregada era del 21,9%, siendo considerablemente mayor en niños de 0-4 años que en aquellos con 5-14 años (el 43,6% [IC 95% 36,8-50,6] contra el 14,9% [11,5-19,1]). En contraste, en los estudios publicados a partir de 1980, la tasa de mortalidad agregada era del 0,9%, y de apenas el 2,0% en niños de 0-4 años. Sin embargo, de acuerdo a las estimaciones de la OMS, la tasa actual de mortalidad en casos de tuberculosis en niños de 0-14 es del 21%, casi idéntica a la determinada por Jenkins y colaboradores *en la era pre quimioterapia!* El continente americano tiene una tasa de mortalidad del 8%, variando desde el 2% en Europa hasta el 34% en África<sup>4</sup>. Claramente, estamos fracasando en proteger a los niños de la devastación de la tuberculosis<sup>6</sup>. Estudios clínicos y de autopsias muestran que, en regiones de alta incidencia de tuberculosis, muchos casos de tuberculosis infantil son diagnosticados erróneamente como neumonía bacteriana o viral<sup>7</sup>.

El mayor problema es que una gran proporción de casos de tuberculosis infantil no está siendo detectada; así,

muchos niños están muriendo sin diagnóstico o tratamiento. Hay muchas razones por las cuales la tuberculosis infantil no ha recibido una atención adecuada por parte de los programas de salud infantil y contra la tuberculosis en general. Una de ellas es la dificultad de confirmación microbiológica de la tuberculosis en niños. El diagnóstico y la notificación tradicionales de la tuberculosis en adultos se ha basado casi exclusivamente en los exámenes microbiológicos. A pesar de que la gran mayoría de los casos de tuberculosis en adultos se pueda confirmar por medios microbiológicos, ya sea a través de la investigación de BAAR en frotis, del Xpert MTB/RIF o de cultivos, se puede obtener una confirmación microbiológica de enfermedad tuberculosa en al máximo el 30% al 40% de los casos en niños. Ya vi muchos niños que inmigraron para los Estados Unidos con tuberculosis pulmonar obvia, pero dijeron a sus familias durante los procedimientos de inmigración que el niño no tenía tuberculosis porque ella no tenía un frotis positivo para BAAR.

La radiografía de tórax es esencial en un programa contra la tuberculosis infantil, pero sigue indisponible en muchos entornos de alta y media incidencia. Hace muchos años, comparecí a una cita de varios gerentes de programas de combate a la tuberculosis en países africanos. Esa cita tenía la finalidad de enseñarlos a respecto de la tuberculosis infantil. Cuando el curso prosiguió y ellos percibieron la importancia de la radiografía de tórax, muchos dijeron que podrían haberla dispuesto, pero no lo hicieron porque la radiografía no era considerada esencial en el diagnóstico de la tuberculosis pulmonar en adultos, que se basaba en exámenes de esputo. Como la tuberculosis infantil es difícil de confirmar y los niños raramente son contagiosos a otras personas, muchos programas locales y nacionales contra la tuberculosis han dado poca atención a los niños, y las notificaciones de casos subsiguientes han sido horriblemente inadecuadas.

Hay varias situaciones en que se esperaría encontrar un gran número de casos de tuberculosis infantil. El diagnóstico y el manejo de la tuberculosis son deficientes en muchos programas contra el VIH en niños. Un levantamiento de programas de tratamiento con antirretrovirales en África, Asia, Caribe y Américas Central y del Sur documentó poca utilización de servicios de diagnóstico y selección de la tuberculosis en esos programas<sup>8</sup>. A pesar de que la microscopia del esputo y la radiografía de tórax estén disponibles en todos esos programas, entre los 146 niños diagnosticados con tuberculosis fue usada la radiografía de tórax en el 86%, la microscopia del esputo en el 52%, cultivos en el 17% y el Xpert MTB/RIF en el 8% de los niños. Apenas el 86% de las instalaciones ofrecían tratamiento para la tuberculosis y el 30% nunca suministraron tratamiento para infección tuberculosa en niños infectados con el VIH. A pesar de que las orientaciones de la OMS recomienden la integración de actividades contra la tuberculosis y el VIH en programas de prevención de la transmisión materno-infantil (PTMI), esa integración es inadecuada o totalmente ausente en la mayoría de los países y regiones con alta incidencia de tuberculosis.

Programas contra la desnutrición son otra situación de alto riesgo. En regiones con alta incidencia de tuberculosis, la desnutrición es un predictor de enfermedad tuberculosa y de pronósticos peores. Un estudio prospectivo de la neumonía en niños desnutridos en Bangladesh mostró que, de 1.482 niños desnutridos, 405 tenían síntomas respiratorios y radiografías torácicas anormales; la tuberculosis se confirmó por métodos microbiológicos en el 7% de ellos y clínicamente en el 16%<sup>9</sup>. La tuberculosis pulmonar en niños pequeños se presenta frecuentemente como una neumonía aguda o crónica, pero el diagnóstico acostumbra no ser considerado hasta que la enfermedad ya esté bien avanzada. Infelizmente, muchas veces la selección de tuberculosis en centros de rehabilitación nutricional de niños es deficiente, mismo en países con alta incidencia. Un estudio en India mostró que un algoritmo estandarizado para el diagnóstico de la tuberculosis era seguido apenas para el 37% de los niños. Las dificultades operacionales incluían la indisponibilidad de pediatras, equipos radiológicos no funcionando, el uso de una solución de calidad inferior para pruebas de tuberculina y entrenamiento deficiente del personal con respecto a la tuberculosis<sup>10</sup>.

Hay todavía razones institucionales por las cuales la tuberculosis infantil ha sido descuidada. El movimiento por la supervivencia de los niños no abrazó la tuberculosis como un problema importante debido a la ausencia histórica de estimaciones precisas que mostraran el verdadero y enorme impacto de la enfermedad y de la mortalidad. Había un círculo vicioso: sin evidencias de subnotificación, no había justificativa para suministrar recursos adicionales para el diagnóstico, tratamiento y prevención de la tuberculosis infantil; sin embargo, los recursos para determinarse adecuadamente el impacto real de la tuberculosis infantil - las evidencias - no eran dispuestos.

En la mayoría de los países de baja y media renta, los servicios de tuberculosis, incluyendo el acceso a medicamentos y exámenes diagnósticos, están limitados a programas nacionales; así, es comprensible que pocas actividades se hayan efectuado por los programas de salud infantil para diagnosticar, tratar y prevenir la tuberculosis. Como resultado, ha habido pocas reivindicaciones de servicios de tuberculosis infantil por parte de los pediatras y expertos en salud infantil.

Infelizmente, la mayoría de los programas nacionales contra la tuberculosis en países de alta incidencia también ha descuidado la tuberculosis infantil. Muchos programas nacionales contra la tuberculosis no tienen un plan abarcador para la tuberculosis infantil. El resultado es que medidas preventivas eficaces y de poco coste que son estándares en países de baja incidencia no se aplicaron en países de alta incidencia. Durante muchas décadas, en condiciones de pocos recursos, la OMS ha recomendado evaluar a los niños que viven en residencias que tiene una persona con tuberculosis potencialmente contagiosa; niños con síntomas se deben evaluar en cuanto a la presencia de la enfermedad y aquellas

con menos de 5 años de edad, aunque sin síntomas, deben recibir 6 meses de tratamiento con isoniazida. Sin embargo, esta intervención simple y segura raramente es utilizada, y las regiones con los mayores índices de mortalidad por la tuberculosis infantil tiene las menores proporciones de niños expuestos tratándose.

Entonces, ¿a dónde estamos caminando? En 2013, reconociendo la gravedad del problema de la tuberculosis infantil y las muchas oportunidades perdidas para su diagnóstico y prevención, la OMS, UNICEF y varias otras organizaciones escribieron y publicaron el *Guía para la Tuberculosis Infantil: hacia a Cero Muertes*<sup>11</sup>. Este documento estableció la meta de cero muertes por tuberculosis infantil, reconociendo que alcanzar esa meta exigirá la “defensa constante de la causa, más compromiso, movilización de más recursos y un esfuerzo conjunto por parte de todos los interesados para ofrecer cuidados de salud para niños y para el control de la tuberculosis”. El documento estableció 10 pasos básicos que serán necesarios:

1. Incluir las necesidades de niños y adolescentes en la investigación, en el desarrollo de políticas y en la práctica clínica
2. Recolectar y publicar datos pediátricos mejores, incluyendo datos con respecto a la prevención de la tuberculosis
3. Desarrollar materiales pediátricos específicos para entrenamiento y referencia de profesionales de salud
4. Fomentar el conocimiento y el liderazgo locales en cuanto a la tuberculosis infantil, especialmente entre los pediatras
5. No perder oportunidades críticas de intervención de individuos y organizaciones
6. Involucrar a todos los principales interesados en todos los niveles
7. Desarrollar estrategias integradas para niños, centradas en la familia y en la comunidad
8. Abordar lagunas en la investigación sobre tuberculosis infantil: diagnóstico, tratamiento y prevención
9. Alcanzar la meta de financiación para el combate a la tuberculosis infantil
10. Formar alianzas y colaboraciones para mejorar el diagnóstico y el manejo de la tuberculosis infantil.

Más recientemente, la OMS publicó su *Estrategia Fin de la Tuberculosis*. Ese documento estableció metas ambiciosas para la reducción y eventual eliminación de la mortalidad y morbilidad relacionadas a la tuberculosis y del impacto financiero soportado por las familias y por los pacientes. Una de las piedras angulares de esa estrategia es el cuidado centrado en el paciente, enfatizando las necesidades de los pacientes y no aquellas de los programas.

No obstante, para niños esa estrategia no es suficientemente amplia. Para niños, el *cuidado centrado en la familia* es esencial, pues la residencia de la familia y los lugares más directamente relacionados a ella son donde se transmite la mayor parte de las infecciones por *Mycobacterium tuberculosis*. La actividad clave en el proceso de encontrar a niños expuestos e infectados, así como aquellos en las etapas iniciales de la enfermedad tuberculosa, es el rastreo de contactos. Saber que un niño fue expuesto recientemente a alguien con tuberculosis aumenta significativamente el valor predictivo positivo de las pruebas cutáneas y de los IGRAs, de las radiografías de tórax y de los signos y síntomas clínicos consistentes.

Identificándose a niños recientemente expuestos e infectados, se puede evitar el establecimiento de la infección, impedir que esta progrese a la enfermedad, detectar la enfermedad precoz, que es más fácil de tratar y curar, y evitar que la infección se disemine más. Muchos estudios de rastreo de contactos, tanto en países con baja como con alta incidencia de tuberculosis, establecieron la importancia y el alto rendimiento de esa actividad para el tratamiento precoz y la prevención de la tuberculosis infantil. Además, el rastreo de contactos puede ser la única manera de establecer la presencia de resistencia a los medicamentos en niños con infección o en aquellos con la enfermedad cuyos microorganismos no se pueden cultivar. Entre los muchos beneficios del rastreo de contactos están:

1. Beneficio para el individuo: diagnóstico preciso y tratamiento apropiado
2. Beneficio para la familia: acceso a la terapia de observación directa y a otros servicios de apoyo, el efecto psicológico de evitarse la tuberculosis en las personas amadas, y mayor poder sobre la enfermedad
3. Beneficio para la sociedad: evitar enfermedades y muertes futuras
4. Beneficio para el programa contra la tuberculosis: detección precisa y más completa de casos, prevención, reducción de costes.

Un abordaje del control de la tuberculosis centrado en la familia es esencial para niños. En su editorial de 2013, Graham y Triasih declararon: “Tenemos las políticas, las evidencias y las herramientas de que necesitamos para implantar [el rastreo de contactos]; hasta la voluntad política ya está comenzando

a surgir, pero [estudios recientes] enfatizan las consecuencias y las oportunidades perdidas de la negligencia continuada”.

Las soluciones finales para la prevención de la tuberculosis infantil serán locales, de modo que los programas nacionales y regionales de combate a la tuberculosis, conjuntamente con programas y organizaciones gubernamentales y comunitarios, precisarán elaborar planes y suministrar recursos para ese esfuerzo. Sin embargo, un elemento esencial será la comunidad de los pediatras, otros profesionales de salud que cuidan a niños y organizaciones de apoyo a la infancia desarrollando la voluntad política de finalmente enfrentar el flagelo de la tuberculosis infantil.

## REFERENCIAS

1. Cruz AT, Starke JR. A current review of infection control for childhood tuberculosis. *Tuberculosis (Edinb)*. 2011;91 Suppl 1:S11-5.
2. Jenkins HE, Tolman AW, Yuen CM, Parr JB, Keshavjee S, Pérez-Vélez CM, et al. Incidence of multi-drug resistant tuberculosis disease in children: systematic review and global estimates. *Lancet*. 2014;383(9928):1572-9.
3. 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(8):e453-59.
4. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2016 [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2016 [acceso 2017 Ago 28]. Disponible en: [http://www.who.int/tb/publications/global\\_report/en/](http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/)
5. Jenkins HE, Yuen CM, Rodriguez CA, Nathavitharana RR, McLaughlin MM, Donald P, et al. Mortality among children diagnosed with tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2017;17(3):285-95.
6. Starke JR. Mortality in childhood tuberculosis: has there been any progress? *Lancet Infect Dis*. 2017;17(3):239-41.
7. Oliwa JN, Karumbi JM, Marais BJ, Madhi SA, Graham SM. Tuberculosis as a cause or comorbidity of childhood pneumonia in tuberculosis-endemic areas: a systematic review. *Lancet Respir Med*. 2015;3(3):235-43.
8. Ballif M, Renner L, Claude Dusingize JC, Leroy V, Ayaya S, Wools-Kaloustian K, et al.; International Epidemiologic Databases to Evaluate AIDS (IeDEA). Tuberculosis in Pediatric Antiretroviral Therapy Programs in Low- and Middle-Income Countries: Diagnosis and Screening Practices. *J Pediatr Infect Dis Soc*. 2015;4(1):30-8.
9. Christi MJ, Ahmed T, Pietroni MA, Faruque AS, Ashraf H, Bardhan PK, et al. Pulmonary tuberculosis in severely-malnourished or HIV-infected children with pneumonia: a review. *J Health Popul Nutr*. 2013;31(3):308-13.
10. Bhat P, Kumar A, Naik B, Satyanarayana S, Kg D, Nair SA, et al. Intensified tuberculosis case finding among malnourished children in nutritional rehabilitation centres in Karnataka, India: missed opportunities. *PLoS One*. 2013;8(12):e84255.
11. World Health Organization. Roadmap for childhood tuberculosis [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2013 [Internet] [acceso 2017 Ago 28]. Disponible en: <http://www.who.int/tb/areas-of-work/children/roadmap/en/>