

Data de Submissão: 22/03/2017
Data de Aprovação: 30/04/2017

ARTÍCULO ORIGINAL

Mejoras en el acceso a la terapia preventiva contra la tuberculosis y tratamiento para niños

Improving access to tuberculosis preventive therapy and treatment for children

Ben J. Marais¹, Carlos M. Perez-Velez^{2,3}

Palabras-clave:

niño,
prevención,
resistencia a los
fármacos,
servicios de salud,
tuberculosis latente.

Resumen

En los países endémicos de la tuberculosis (TB), los niños sufren una enorme sobrecarga de la enfermedad, lo que se convirtió ampliamente invisible cuando los programas de control de TB se concentraron exclusivamente en adultos con diagnóstico positivo para la enfermedad (prueba del esputo). La abogacía de alto nivel y perfeccionamiento de datos mejoraron la visibilidad, pero el establecimiento de programas funcionales de tuberculosis pediátrica sigue siendo desafiador. Las cuestiones claves que limitan el acceso de los niños a la terapia preventiva de TB y la exposición a la infección por TB y al tratamiento de enfermedades en áreas endémicas de TB son brevemente discutidas. Los obstáculos a la terapia preventiva incluyen: (a) inhabilidad constatada de excluir la enfermedad activa; (B) recelo de crear resistencia a los medicamentos; (C) falta de implementación de directrices existentes en la ausencia de monitoreo adecuado; y (d) adhesión débil con largos cursos de terapia preventiva. Los obstáculos al tratamiento de la tuberculosis incluyen: (a) dificultades de diagnóstico; (B) falta de disponibilidad de radiografía de tórax; (C) niños jóvenes presentando servicios de salud materno-infantil (MCH) sin preparar; y (d) la ausencia de formulaciones favorables a los niños. con relación a la enfermedad resistente a medicamentos, actualmente no hay orientación sobre el uso de terapia preventiva y el tratamiento generalmente es restricto a casos con enfermedad bacteriológicamente confirmada, lo que excluye a la mayoría de los niños pequeños a tratamiento, aunque su origen sea probablemente documentada por TB resistente a fármacos o medicamentos.

Keywords:

latent tuberculosis,
child,
health services
accessibility,
disease prevention,
drug resistance.

Abstract

In tuberculosis (TB) endemic countries, children suffer a huge burden of disease, which was largely invisible when TB control programs focussed exclusively on adults with sputum smear-positive disease. High-level advocacy and better data have improved visibility, but the establishment of functional pediatric TB programs remains challenging. The key issues that limit children's access to TB preventive therapy for TB exposure and TB infection, and to treatment for TB disease, in endemic areas are briefly discussed. Barriers to preventive therapy include: (a) the perceived inability to rule out active disease; (b) fear of creating drug resistance; (c) non-implementation of existing guidelines in the absence of adequate monitoring; and (d) poor adherence with long preventive therapy courses. Barriers to TB treatment include: (a) perceived diagnostic difficulties; (b) non-availability of chest radiography; (c) young children presenting to unprepared maternal and child health (MCH) services; and (d) the absence of child friendly formulations. Regarding drug-resistant disease, there is currently no guidance on the use of preventive therapy and treatment is usually restricted to cases with bacteriologically-confirmed disease, which excludes most young children from care, even if their likely source case has documented drug-resistant TB.

¹ Hospital de los Niños de Westmead e Instituto de Enfermedades Infecciosas y Bioseguridad Marie Bashir (MBI), Facultad de Medicina de Sydney, Universidad de Sydney, Sydney, Australia.

² Programa de Control de la Tuberculosis, Departamento de Salud del Condado de Pima, Tucson, Arizona, EEUU.

³ División de Enfermedades Infecciosas, Facultad de Medicina, Universidad del Estado de Arizona, Tucson, Arizona, EEUU.

Dirección:

Ben J. Marais.

Clinical School, The Children's Hospital at Westmead. Locked Bag 4001,
Westmead, New South Wales, 2145, Sydney, Australia. E-mail: ben.marais@health.nsw.gov.au

INTRODUCCIÓN

A pesar de que la Organización Mundial de Salud (OMS) haya lanzado la ambiciosa Estrategia de Combate a la TB en 2015¹, la tuberculosis (TB) sigue siendo la principal causa infecciosa de muerte en todo el mundo. La OMS estima que 10,4 millones de personas desarrollaron tuberculosis en 2015, de las cuales 580.000 tenían TB monosérgicas resistentes a múltiples fármacos (MDR) o a rifampicina². La enorme carga de enfermedades sufrida por niños en países endémicos de la TB raramente era estimada en el pasado³. Sin embargo, eso cambió con abogacía de alto nivel y datos perfeccionados para mejorar la visibilidad⁴⁻⁶.

Recientemente, el Enviado Especial en TB del Secretario General de las Naciones Unidas, Dr. Eric Goosby, afirmó: "Por mucho tiempo, los niños con tuberculosis (TB) permanecieron en las sombras. A pesar de que haya habido grandes progresos hechos en la mejora de otras áreas de la salud infantil y de la supervivencia, estamos a ver todavía los avances paralelos relacionados a la TB pediátrica. Al contrario, muchos niños con TB mueren antes que se puedan diagnosticar y tratar⁴." La OMS estima que 1 millón de niños desarrollaron TB en 2015, resultando en 210.000 muertes^{2,7}. Al menos 5.000 niños probablemente se habrían muerto de TB resistente a múltiples fármacos y alrededor de 40.000 fueron coinfectados con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)^{7,8}.

En la ausencia de pruebas rutinarias de susceptibilidad a drogas (DST), las estimaciones de MDR-TB son altamente variables y el número de niños afectados es muchas veces subestimado^{7,8}. Eso resulta principalmente del hecho de que el nivel de transmisión primaria de MDR-TB dentro de las comunidades endémicas son grandemente subestimados cuando las tasas de TB-MDR observadas entre los nuevos casos de tuberculosis son extrapoladas. En realidad, la mayoría de las MDR-TB diagnosticadas entre los casos de retratamiento también representa transmisión primaria⁹⁻¹¹. Niños que mueren de TB, incluyendo enfermedades resistentes a múltiples drogas, muchas veces son clasificados incorrectamente como neumonía, meningitis, VIH/SIDA o muertes por desnutrición¹².

De las muertes de neumonía estimadas en 921.000 (el 95% IC 812.000 -1.117.000) ocurridas en niños menores que 5 años en 2015, y la mayoría ocurrió entre niños pequeños que viven en áreas endémicas de TB¹³. En esas configuraciones, la tuberculosis es probable que sea una causa sustancial y comorbilidad de la neumonía infantil¹⁴. Los estudios de autopsia sugieren que la TB es uno de los principales contribuyentes para la mortalidad de menores de 5 años en África Subsahariana, independientemente del estado de VIH del niño^{15,16} y el mismo probablemente se aplicará en otras configuraciones con transmisión de TB no controlada. La TB es una de las importantes y evitables causas de mortalidad en menores de 5 años, una vez que los niños responden bien al tratamiento si tienen acceso a cuidados médicos.

BARRERAS PARA ACCEDER A LA TERAPIA Y TRATAMIENTO PREVENTIVOS

La abogacía de alto nivel es esencial, pero precisa ser sustentada y ampliada a nivel nacional y local para apoyar las estrategias de implementación efectivas. Pocos países endémicos de TB poseen estrategias o recursos adecuados para implementar programas de prevención y cuidados de salud para niños. El guía de la OMS para la tuberculosis de la infancia también enfatiza la necesidad de una mejor articulación e integración con las iniciativas de la Salud Materno-Infantil (MCH)¹⁷.

En algunos países, se realizaron progresos significativos en los planes de acción de la TB infantil desarrollados conjuntamente por programas nacionales de TB (NTPs), comunidades locales de pediatría y programas de MCH¹⁸. En respuesta al pedido de la guía para mejores interacciones, el Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF) organizó recientemente una reunión de consulta sobre la integración de la TB infantil en Nueva York, explotando la mejor forma de fortalecer a la comunidad y sistemas de salud primarios¹⁹. La Tabla 1 resume los principales obstáculos que siguen a limitar el acceso de los niños a la terapia y al tratamiento preventivo de TB²⁰.

BARRERAS A LA TERAPIA PREVENTIVA PARA EXPOSICIÓN E INFECCIÓN POR TB

El medio más efectivo para prevenir la infección de la tuberculosis (y enfermedad subsiguiente) en niños es mejorar el control de la epidemia²¹. No obstante, en contextos con transmisión continua de la TB, los esfuerzos para prevenir la enfermedad son necesarios para reducir la morbilidad y mortalidad relacionadas a la tuberculosis en los pacientes más vulnerables²². La OMS y la Unión Internacional Contra la TB y las Enfermedades Pulmonares (La Unión) aconseja la terapia preventiva para todos los niños inmunodeprimidos y menores de 5 años (debido a su inmadurez inmunológica relativa) después de probada infección por TB o contacto próximo con un caso de tuberculosis infecciosa²³.

A pesar de que eso raramente sea implementado en configuraciones endémicas de TB y aún ocurran grandes lagunas políticas²⁴, la creación de un grupo de trabajo de infección tuberculosa latente (LTBI) y publicación de directrices LTBI basadas en evidencias en 2015²⁵ muestra el compromiso de la OMS para mejorar la prestación de terapia preventiva a niños jóvenes y vulnerables.

Inhabilidad constatada de excluir la enfermedad activa

La principal preocupación de los profesionales de salud en entornos con recursos limitados es con seguridad la inhabilidad constatada de excluir la tuberculosis activa, dada la impresión de que una prueba de la tuberculina en la piel (TST)

Tabla. Principales barreras y soluciones propuestas para mejorar el acceso a la terapia preventiva de TB y tratamiento en niños.

Barreras Claves	Soluciones Propuestas
<p>General</p> <ul style="list-style-type: none"> Falta de consciencia al nivel programático local Entrenamiento inadecuado 	<ul style="list-style-type: none"> Apoyo persistente de alto nivel, ampliado a nivel nacional y local Inclusión de la tuberculosis infantil en el currículo de entrenamiento médico y de enfermería, incluyendo programas de entrenamiento de MCH
<p>Terapia preventiva a exposición e infección</p> <ul style="list-style-type: none"> Inhabilidad perceptible para diagnóstico Recelo de promover resistencia a los medicamentos Falta de implementación de directrices Adhesión débil a la terapia preventiva de isoniazida prolongada (IPT) 	<ul style="list-style-type: none"> Diagnósticos adecuados basado en síntomas Educación sobre riesgo mínimo en niños Seguimiento y evaluación adecuados Desarrollo de formulaciones de corta duración para niños (por ejemplo, comprimido de combinación isoniazida-rifapentina)
<p>Tratamiento para enfermedad</p> <ul style="list-style-type: none"> Dificultades de diagnóstico e infraestructura de laboratorio deficiente Falta de disponibilidad de radiografías de tórax de alta calidad Niños jóvenes expuestos a programas MCH sin preparo Falta de disponibilidad de formulaciones con calidad asegurada específica para niños 	<ul style="list-style-type: none"> Abordaje diagnóstico sistemático en hallazgos activos y pasivos; Expansión del acceso al Xpert MTB/RIF® y/o cultivo Aumento de la disponibilidad y mejoras en la interpretación de radiografías de tórax digitales de alta calidad En programas MCH, inclusión de entrenamiento en la TB infantil e incorporación de servicios de TB en contextos endémicos Amplia disponibilidad de nuevas formulaciones aprobadas para niños y aprobadas por el GDF
<p>Tratamiento para enfermedad resistente a medicamentos</p> <ul style="list-style-type: none"> Ninguna orientación sobre terapia preventiva Débil y limitado acceso al diagnóstico y al tratamiento No hay formulaciones específicas para niños 	<ul style="list-style-type: none"> Orientación provisional sobre terapia preventiva a la exposición a la TB resistente a medicamentos; apoyo a la investigación Expansión del acceso al Xpert MTB/RIF® y/o al cultivo; tratamiento de acuerdo con DST del caso más probable Métodos de administración creativa - los niños toleran la mayoría de los medicamentos de segunda línea y obtienen excelentes resultados de tratamiento; garantía de que los nuevos medicamentos contra la tuberculosis posean un plan de desarrollo pediátrico

TB - tuberculosis; MCH - salud materna e infantil; GDF - Red Global de Fármacos; DST - prueba de susceptibilidad a fármacos

o un ensayo de liberación de interferón- γ (IGRA) y radiografía de tórax son necesarios para el diagnóstico adecuado. No obstante, el diagnóstico basado en síntoma ofrece una alternativa segura y viable²⁶⁻²⁸ y se recomienda por la OMS para selección con recursos limitados²³. La radiografía de tórax tiene poco valor en niños completamente asintomáticos^{27,29} y no debe constituir una barrera a la provisión de terapia preventiva en contacto de alto riesgo (esto es, profilaxis post exposición). El diagnóstico detallado se debe reservar a la minoría de contactos con síntomas persistentes sugestivos de TB^{23,27}.

Recelo de crear resistencia a drogas

La exclusión de la tuberculosis es importante, una vez que el tratamiento inadvertido de una enfermedad activa con un o dos medicamentos utilizados en la terapia preventiva puede ser candidato a resistencia a drogas (o medicamentos). El miedo de la selección organismos resistentes a drogas que serán transmitidas dentro de la comunidad es el motivo más citado por el cual los profesionales de salud y otros países están reacios en implementar estrategias de terapia preventiva^{20,24}. El riesgo de adquirir resistencia a los medicamentos es mayor en enfermedades en pacientes con altas sobrecargas bacterianas y generalmente bajos si las directrices internacionales de selección se respetan^{30,31}.

Es concebible que la presión selectiva impuesta por la terapia preventiva en toda la población sea sustancial, aunque no se haya observado riesgo elevado de resistencia a los medicamentos entre los que reciben terapia preventiva de TB en estudios de pequeña duración o duración limitada³². No obstante, el uso de terapia preventiva en niños pequeños está asociado con riesgo mínimo, pues tienden a desarrollar enfermedad paucibacilar y raramente transmiten la infección³³. Por lo tanto, el recelo de crear resistencia a drogas dentro de la comunidad es irrelevante y no debe comprometer la provisión de terapia preventiva en niños pequeños.

Falta de implementación de directrices existentes

A pesar de que la base científica sea sólida en recomendaciones a las actuales directrices nacionales y supranacionales, la rastreabilidad de contacto raramente se implementa en configuraciones endémicas de la tuberculosis²⁴. A pesar de que los servicios de salud estén sobrecargados, la selección de contacto con TB se puede implementar con recursos adicionales mínimos y el uso de recursos y procesos simplificados. Eso se demostró por estudios en Indonesia y con implantación progresiva del rastreo de contactos domiciliarios en todo el país en Vietnam^{18,28}.

En realidad, la implementación del programa de TB es en gran parte conducida por monitoreo y evaluación efectivos. El hecho de que la OMS ahora exige que los Programas Nacionales de Tuberculosis (NTPs) informen sobre el suministro de terapia preventiva a los contactos infantiles de la TB incentivarán a los NTPs a desarrollar estrategias viables, establecer metas realistas y monitorear el progreso de la implementación.

Poca adhesión a la terapia de prevención prolongada con isoniazida

Poca adhesión a la terapia de prevención prolongada con isoniazida (IPT) es preocupante³⁴, pero ensayos de campo recientes mostraron que una fuerte adherencia es posible en condiciones programáticas^{35,36}. Grandes mejoras en la viabilidad y la adhesión serían mejoradas por opciones de terapia de corta duración, como 3 meses de isoniazida y rifampicina diaria o 12 dosis semanales de isoniazida y rifapentina³⁷.

La disponibilidad de un comprimido de combinación de dosis fija soluble en agua (conteniendo 50 mg de isoniazida y 75 mg de rifampicina) ofrece excelentes oportunidades para revivir los programas de terapia preventiva y mejorar la adhesión³⁸, especialmente en contextos con bajas tasas de coinfección con VIH donde potenciales interacciones medicamentosas causadas por la rifampicina no son motivo de preocupación. Se espera que los comprimidos combinados con isoniazida y rifapentina sean desarrollados, pues eso simplificará bastante la administración y la supervisión de la terapia preventiva.

Barreras para el tratamiento de la enfermedad de la tuberculosis

Un comprimido de combinación de dosis fija soluble, especialmente formulado para niños, desarrollado por Alianza de la TB, fue recientemente dispuesto a través de la Red Global de Fármacos³⁸. Los países deben asegurar que este sea adquirido y dispuesto a todos los niños que necesitan tratamiento de TB. No obstante, las dificultades diagnósticas percibidas, la falta de disponibilidad de radiografía de tórax e infraestructura de laboratorio precaria siguen a ser obstáculos importantes para un diagnóstico y tratamiento precisos en las configuraciones de recursos limitados.

A pesar de que sean necesarios diagnósticos mejores y acceso mejorado a radiografías de tórax digitales de alta calidad, la mayoría de los casos de tuberculosis infantil se puede diagnosticar con precisión usando un abordaje sistemático - mismo en entornos con recursos limitados^{39,40}. Como la mayoría de los niños con síntomas sugestivos de la tuberculosis va a presentar a los servicios de MCH y no al NTP, es esencial que los programas de MCH en las áreas endémicas de la tuberculosis incluyan el entrenamiento en tuberculosis infantil, incorporen TB en el abordaje integrado de abordajes de enfermedades infantiles (AIDPI) y abrace la prestación

de servicios de TB. La OMS lanzó recientemente un kit de herramientas en línea para entrenamiento de tuberculosis infantil, que está disponible gratuitamente a todos los profesionales de salud⁴¹.

Barreras en el tratamiento de enfermedad de TB resistente a fármacos

Actualmente, no hay orientación formal sobre el uso de terapia preventiva después de la exposición a la TB resistente a drogas. A pesar de que sean necesarios más datos, la evidencia disponible sugiere beneficios para niños pequeños con infección documentada después de la exposición a la TB multidrogas (MDR)⁴². Al contrario de los adultos, los resultados del tratamiento para niños con TB resistente a medicamentos son excelentes, pero pocos son capaces de acceder al diagnóstico y a los cuidados adecuados⁴³.

El tratamiento para la tuberculosis resistente a medicamentos generalmente es restringido a casos con enfermedad bacteriológicamente confirmada, lo que excluye a la mayoría de los niños pequeños. A pesar de que sea importante expandir el acceso al Xpert MTB/RIF® y al cultivo para la confirmación bacteriológica de la TB resistente a medicamentos, es importante que los programas evalúen el tratamiento de niños pequeños de acuerdo al perfil de prueba de susceptibilidad a drogas (DST) de su probable Caso de origen, en la ausencia de confirmación bacteriológica de sus propios especímenes⁴⁴.

La Unión desarrolló recientemente un curso en línea sobre la gestión de la TB-MR en la infancia, que ofrece orientación útil a los clínicos y a los profesionales de salud que cuidan a niños con TB⁴⁵. Los niños toleran bien la mayoría de los medicamentos de segunda línea, pero un monitoreo próximo es importante para limitar los efectos adversos relacionados a la droga⁴⁴. Dada la limitada información que tenemos sobre la administración óptima de medicamentos de segunda línea para niños, es esencial para garantizar que todos los nuevos medicamentos contra la tuberculosis tengan un plan de desarrollo pediátrico⁴⁶.

CONCLUSIÓN

Hay necesidad de una mejor colaboración entre pediatras, NTPs e iniciativas de MCH en países endémicos de TB para mejorar la detección y manejo de niños con TB. Las acciones prioritarias previamente identificadas y enfatizadas por el "Guía del Niño TB" incluyen⁴⁷:

(A) Permitir a los niños, sus familias y comunidades a defender el acceso mejorado a la prevención, diagnóstico y cuidados de TB; (B) Aumentar los esfuerzos programáticos para identificar a niños y adolescentes con mayor riesgo de tuberculosis y prevenir, diagnosticar y tratarlos con las mejores herramientas de diagnóstico y medicamentos disponibles; (C) Fortalecer los sistemas de cuidados de salud a todos los niveles e integrar - siempre que posible - actividades de TB

con programas dirigidos a la salud materna e infantil, VIH/SIDA y nutrición; (D) Incluir a niños y adolescentes en actividades de investigación lo más temprano posible para acelerar el desarrollo de diagnósticos y tratamientos adecuados; (E) Reducir la inversión en el desarrollo de diagnósticos, tratamiento y vacunas contra la tuberculosis en la infancia, así como los sistemas de salud que los utilizan.

REFERENCIAS

- World Health Organization (WHO). The End TB Strategy. [accessed 2016 Oct 1]. Available from: <http://www.who.int/tb/strategy/end-tb/en/>
- World Health Organization (WHO). Global Tuberculosis Report 2016. Geneva: World Health Organization; 2016.
- Marais BJ, Schaaf HS. Childhood tuberculosis: an emerging and previously neglected problem. *Infect Dis Clin North Am.* 2010;24(3):727-49. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.idc.2010.04.004>
- Goosby E. Out of the shadows: shining a light on children with tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2015;19 Suppl 1:1-2. DOI: <http://dx.doi.org/10.5588/ijtld.15.0411>
- 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):e453-9. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X\(14\)70245-1](http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X(14)70245-1)
- Seddon JA, Jenkins HE, Liu L, Cohen T, Black RE, Vos T, et al. Counting children with tuberculosis: why numbers matter. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2015;19 Suppl 1:9-16. DOI: <http://dx.doi.org/10.5588/ijtld.15.0471>
- Jenkins HE, Tolman AW, Yuen CM, Parr JB, Keshavjee S, Pérez-Vélez CM, et al. Incidence of multidrug-resistant tuberculosis disease in children: systematic review and global estimates. *Lancet.* 2014;383(9928):1572-9. PMID: 24671080 DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60195-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60195-1)
- Dodd PJ, Sismanidis C, Seddon JA. Global burden of drug-resistant tuberculosis in children: a mathematical modelling study. *Lancet Infect Dis.* 2016;16(10):1193-201. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)30132-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(16)30132-3)
- Kendall EA, Fofana MO, Dowdy DW. Burden of transmitted multidrug resistance in epidemics of tuberculosis: a transmission modelling analysis. *Lancet Respir Med.* 2015;3(12):963-72. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(15\)00458-0](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(15)00458-0)
- Marais BJ. The global tuberculosis situation and the inexorable rise of drug-resistant disease. *Adv Drug Deliv Rev.* 2016;102:3-9. PMID: 26855302 DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.addr.2016.01.021>
- Ragonnet R, Trauer JM, Denholm JT, Marais BJ, McBryde ES. High rates of multidrug-resistant and rifampicin-resistant tuberculosis among re-treatment cases: where do they come from? *BMC Infect Dis.* 2017;17(1):36. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s12879-016-2171-1>
- Graham SM, Sismanidis C, Menzies HJ, Marais BJ, Detjen AK, Black RE. Importance of tuberculosis control to address child survival. *Lancet.* 2014;383(9928):1605-7. PMID: 24671079 DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60420-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60420-7)
- Liu L, Oza S, Hogan D, Hogan D, Chu Y, Perin J, Zhu J, et al. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000–15: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. *Lancet.* 2016;388(10063):3027-35. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31593-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31593-8)
- 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. PMID: 25648115 DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(15\)00028-4](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(15)00028-4)
- Bates M, Mudenda V, Mwaba P, Zumla A. Deaths due to respiratory tract infections in Africa: a review of autopsy studies. *Curr Opin Pulm Med.* 2013;19(3):229-37. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/MCP.0b013e32835f4fe4>
- Bates M, Shibemba A, Mudenda V, Chimoga C, Tembo J, Kabwe M, et al. Burden of respiratory tract infections at post mortem in Zambian children. *BMC Med.* 2016;14:99. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s12916-016-0645-z>
- World Health Organization (WHO). Roadmap for Childhood TB: Toward zero deaths. [accessed 2016 Dec 1]. Available from: <http://www.who.int/tb/publications/tb-childhoodroadmap/en/>
- Graham SM, Grzemska M, Brands A, Nguyen H, Amin J, Triasih R, et al. Regional initiatives to address the challenges of tuberculosis in children: perspectives from the Asia-Pacific region. *Int J Infect Dis.* 2015;32:166-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2014.12.013>
- United Nations Children's Fund. Strengthening community and primary health systems for TB: a consultation on childhood TB integration [accessed 2016 Dec 1]. Available from: [https://www.unicef.org/health/files/2016_UNICEF_Strengthening_PHC_systems_for_TB_FINAL_report_\(Web\).pdf](https://www.unicef.org/health/files/2016_UNICEF_Strengthening_PHC_systems_for_TB_FINAL_report_(Web).pdf)
- Rutherford ME, Hill PC, Triasih R, Sinfield R, van Crevel R, Graham SM. Preventive therapy in children exposed to Mycobacterium tuberculosis: problems and solutions. *Trop Med Int Health.* 2012;17(10):1264-73. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-3156.2012.03053.x>
- Marais BJ, Obihara CC, Warren RM, Schaaf HS, Gie RP, Donald PR. The burden of childhood tuberculosis: a public health perspective. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2005;9(12):1305-13.
- Rangaka MX, Cavalcante SC, Marais BJ, Thim S, Martinson NA, Swaminathan S, et al. Controlling the seedbeds of tuberculosis: diagnosis and treatment of tuberculosis infection. *Lancet.* 2015;386(10010):2344-53. PMID: 26515679 DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00323-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00323-2)
- World Health Organization (WHO). Guidance for National Tuberculosis Programmes on the Management of Tuberculosis in Children. 2nd ed. Geneva: World Health Organization; 2014.
- Hill PC, Rutherford ME, Audas R, van Crevel R, Graham SM. Closing the policy-practice gap in the management of child contacts of tuberculosis cases in developing countries. *PLoS Med.* 2011;8(10):e1001105. DOI: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1001105>
- World Health Organization (WHO). Guidelines on the management of latent tuberculosis infection. Geneva: World Health Organization; 2015. [accessed 2016 Dec 12]. Available from: http://www.who.int/tb/publications/tb_document_page/en/
- Marais BJ, Ayles H, Graham SM, Godfrey-Faussett P. Screening and preventive therapy for tuberculosis. *Clin Chest Med.* 2009;30(4):827-46. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccm.2009.08.012>
- Kruk A, Gie RP, Schaaf HS, Marais BJ. Symptom-based screening of child tuberculosis contacts: improved feasibility in resource-limited settings. *Pediatrics.* 2008;121(6):e1646-52. PMID: 18519467 DOI: <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2007-3138>
- Triasih R, Robertson CF, Duke T, Graham SM. A prospective evaluation of the symptom-based screening approach to the management of children who are contacts of tuberculosis cases. *Clin Infect Dis.* 2015;60(1):12-8. PMID: 25270649 DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciu748>
- Triasih R, Robertson C, de Campo J, Duke T, Choridah L, Graham SM. An evaluation of chest X-ray in the context of community-based screening of child tuberculosis contacts. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2015;19(12):1428-34. DOI: <http://dx.doi.org/10.5588/ijtld.15.0201>
- den Boon S, Matteelli A, Getahun H. Rifampicin resistance after treatment for latent tuberculosis infection: a systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2016;20(8):1065-71. DOI: <http://dx.doi.org/10.5588/ijtld.15.0908>

31. Fox GJ, Dobler CC, Marais BJ, Denholm JT. Preventive therapy for latent tuberculosis infection-the promise and the challenges. *Int J Infect Dis.* 2017;56:68-76. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2016.11.006>
32. Mills HL, Cohen T, Colijn C. Community-wide isoniazid preventive therapy drives drug-resistant tuberculosis: a model-based analysis. *Sci Transl Med.* 2013;5(180):180ra49. DOI: <http://dx.doi.org/10.1126/scitranslmed.3007442>
33. Perez-Velez CM, Marais BJ. Tuberculosis in children. *N Engl J Med.* 2012;367(4):348-61. PMID: 22830465 DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra1008049>
34. Marais BJ, van Zyl S, Schaaf HS, van Aardt M, Gie RP, Beyers N. Adherence to isoniazid preventive chemotherapy: a prospective community based study. *Arch Dis Child.* 2006;91(9):762-5. PMID: 16737993 DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/adc.2006.097220>
35. Adjobimey M, Masserey E, Adjonou C, Gbénagnon G, Schwoebel V, Anagnou S, et al. Implementation of isoniazid preventive therapy in children aged under 5 years exposed to tuberculosis in Benin. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2016;20(8):1055-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.5588/ijtld.15.0493>
36. Triasih R, Padmawati RS, Duke T, Robertson C, Sawyer SM, Graham SM. A mixed-methods evaluation of adherence to preventive treatment among child tuberculosis contacts in Indonesia. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2016;20(8):1078-83. DOI: <http://dx.doi.org/10.5588/ijtld.15.0952>
37. Marais BJ. Twelve-dose drug regimen now also an option for preventing tuberculosis in children and adolescents. *JAMA Pediatr.* 2015;169(3):208-10. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jamapediatrics.2014.3157>
38. TB Alliance. TB Alliance and Partners Announce World's First Availability of Appropriate, Child-friendly TB Medicines in Correct Doses [accessed 2016 Dec 1]. Available from: www.tballiance.org/news/tb-alliance-announces-worlds-first-appropriate-child-friendly-tb-medicines
39. Roya-Pabon CL, Perez-Velez CM. Tuberculosis exposure, infection and disease in children: a systematic diagnostic approach. *Pneumonia (Nathan).* 2016;8:23. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s41479-016-0023-9>
40. TB Online - Desk guide for diagnosis and management of TB in children. [accessed 2016 Dec 1]. Available From: www.tbonline.info/posts/2016/.../desk-guide-diagnosis-and-management-tb-children/
41. World Health Organization (WHO). Childhood TB Training Toolkit. [accessed 2016 Dec 1]. Available From: www.who.int/tb/challenges/Child_TB_Training_toolkit_web.pdf
42. Fox GJ, Schaaf HS, Mandalakas A, Chiappini E, Zumla A, Marais BJ. Preventing the spread of multidrug-resistant tuberculosis and protecting contacts of infectious cases. *Clin Microbiol Infect.* 2017;23(3):147-53. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2016.08.024>
43. Brigden G, Furin J, Van Gulik C, Marais B. Getting it right for children: improving tuberculosis treatment access and new treatment options. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2015;13(4):451-61.
44. Seddon JA, Schaaf HS. Drug-resistant tuberculosis and advances in the treatment of childhood tuberculosis. *Pneumonia (Nathan).* 2016;8:20. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s41479-016-0019-5>
45. The Union. Childhood MDR TB for healthcare workers: an on-line course. [accessed 2016 Dec 1]. Available From: <https://childhoodtb.theunion.org/courses/CTB2/en/intro>
46. 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(6):711-20. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(15\)00007-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(15)00007-9)
47. TB Alliance Childhood. TB - Call to action. [accessed 2016 Dec 1]. Available from: <http://www.tballiance.org/downloads/children/Childhood-TB-Call-to-Action.pdf>