

ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE PEDIATRÍA

Actualización del tratamiento de la tuberculosis en niños[☆]



María José Mellado Peña^{a,b,d,e,*}, Begoña Santiago García^{a,b,d},
Fernando Baquero-Artigao^{a,b,d}, David Moreno Pérez^{a,b,d},
Roi Piñeiro Pérez^{a,b,d,e}, Ana Méndez Echevarría^{a,b,d}, José Tomás Ramos
Amador^{a,b,d}, David Gómez-Pastrana Durán^{a,c}, Antoni Noguera Julian^{a,b,d}
y Grupo de Trabajo de Tuberculosis e Infección por otras Micobacterias de la Sociedad
Española de Infectología Pediátrica[◇]

^a Red Española de Estudio de la Tuberculosis Pediátrica (pTBred), España

^b Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP), España

^c Sociedad Española de Neumología Pediátrica (SENP), España

^d Red Española de Investigación Traslacional en Infectología Pediátrica (RITIP), España

^e European Network of Excellence for Paediatric Clinical Research (TEDDY), España

Recibido el 23 de mayo de 2017; aceptado el 30 de mayo de 2017

Disponible en Internet el 18 de julio de 2017

PALABRAS CLAVE

Tratamiento
tuberculosis;
Exposición;
Infección latente;
Enfermedad;
Resistencia

Resumen La tuberculosis (TB) es la enfermedad infecciosa más importante del mundo, asociando enorme morbimortalidad. La TB pediátrica ha sido una epidemia oculta por su escasa capacidad infectiva y menor incidencia comparada con adultos. El informe-OMS 2015 estimó un millón de niños enfermos de TB en el mundo y 169.000 fallecidos. En Europa, el problema acuciante es la tuberculosis multirresistente, con tasas del 16% en nuevos diagnósticos, especialmente en países del este. En 2014, 219.000 niños se infectaron por cepas-MDR en Europa, 2.120 desarrollaron enfermedad. España es el país de Europa con mayor número de casos pediátricos, con una incidencia en 2014: 4,3/100.000 habitantes. La mortalidad por TB pediátrica en nuestro país es excepcional, pero las formas extrapulmonares ocasionan importantes complicaciones. La TB resistente en niños en España presenta una prevalencia > 4%, superando incluso la notificada en adultos. Estos datos reflejan que la TB en niños en nuestro medio continúa siendo un problema de salud pública prioritario.

Las dificultades diagnósticas del niño y la falta de formulaciones pediátricas óptimas son el mayor desafío para control de TB infantil. El Grupo de expertos de TB pediátrica realiza un

[☆] Proyecto avalado por todas las sociedades e instituciones firmantes. En el caso de RITIP y TEDDY no existe aval como tal, pues el documento ha sido solicitado desde dichas redes de investigación. El aval de la SENP ha sido concedido.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mariajose.mellado@salud.madrid.org (M.J. Mellado Peña).

[◇] Los miembros del Grupo de Trabajo de Tuberculosis e Infección por otras Micobacterias de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica se presentan en anexo 1.

<https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2017.05.013>

1695-4033/© 2017 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

análisis de las nuevas tendencias internacionales y guías terapéuticas de tuberculosis en niños, según nuevas evidencias disponibles; y considera una prioridad actualizar las guías pediátricas nacionales de exposición a TB, infección tuberculosa latente y enfermedad, y particularmente los casos de resistencia a fármacos. Este documento, por tanto, sustituye a todos los previos en cuanto a las pautas terapéuticas, aunque siguen estando vigentes las indicaciones diagnósticas. © 2017 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Tuberculosis therapy;
Exposure;
Latent infection;
Disease;
Resistance

Tuberculosis treatment for children: An update

Abstract Tuberculosis (TB) is the most important infectious disease all over the world, with a high morbidity and mortality. Pediatric tuberculosis has been a neglected epidemic, due to the difficulties in assessing its global impact, reduced incidence and lower infectivity compared to adults. In 2015, the WHO reported 1 million cases of paediatric TB and 169,000 deaths. In Europe, the emergence of MDR TB is a major concern, representing 16% of the new diagnosis in Eastern Europe. In 2014, it was estimated that about 219,000 children were infected by MDR-TB-strains in Europe, and 2,120 developed the disease. Spain is the Western European country with more paediatric cases, with an incidence 4.3/100,000 inhabitants in 2014. Paediatric tuberculosis mortality in Spain is rare, but extra-pulmonary disease is associated with significant complications. The prevalence of paediatric drug resistant TB in Spain is over 4%, higher than the estimated incidence in adult population, representing mayor difficulties for therapeutic intervention. These data reveal that paediatric TB is still a Public Health priority in our country.

The difficulties in diagnosis and the lack of optimal paediatric drug formulations are the major challenges for controlling the childhood's tuberculosis epidemic. A group of national paediatric TB experts has reviewed the international guidelines and the most recent evidences, and has established new recommendations for the management of paediatric TB contacts, latent infection and active TB disease, especially focused in drug resistant cases. This document replaces the former national guidelines from the Spanish Society for Pediatric Infectious Diseases, although the prior recommendations on the diagnosis remain valid.

© 2017 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Epidemiología actual de la tuberculosis

La tuberculosis (TB) es la enfermedad infecciosa más importante del mundo y una de las 10 primeras causas de muerte, aunque su incidencia y mortalidad están en franco retroceso. En 2015, hubo 104 millones de casos nuevos, 480.000 casos de TB-multirresistente (TB-MDR) y 1,4 millones de muertes por esta enfermedad. Mediante la estrategia¹ *End TB*, la OMS pretende disminuir un 80% la incidencia y un 90% la mortalidad por TB para 2030.

La TB pediátrica ha sido durante décadas una epidemia global oculta por la dificultad para estimar su verdadero impacto. En países de alta endemidad, la principal barrera es la pobreza y el escaso acceso al sistema sanitario. Las políticas internacionales han ignorado esta población por su menor incidencia comparada con adultos y su escasa capacidad infectiva. La propia estrategia *Stop TB*, basada en la cuantificación y el tratamiento de enfermos bacilíferos, excluía a los niños, pues excepcionalmente tienen esputo positivo. Desde 2012, hay mayor sensibilización para incluir a los niños en estos programas². Los últimos informes¹ de la OMS proporcionan datos más precisos sobre el impacto de la TB infantil, con una incidencia real un 25% mayor

de lo publicado, estimándose un millón de niños enfermos mundialmente y 169.000 fallecidos por TB en 2015.

En Europa, la prevalencia global de la TB pediátrica disminuye anualmente, pero continúa siendo un problema de salud pública prioritario, con más de 40.000 casos en la última década, una tasa global de TB-MDR del 16% entre los nuevos diagnósticos, y un 48% entre casos previamente tratados. A esto contribuyen mayoritariamente los países de Europa del Este, representando una grave amenaza para el control global de la enfermedad³. En 2014, se estiman 219.000 niños infectados por cepas MDR en Europa, de los cuales 2.120 desarrollaron enfermedad⁴.

España es el país de Europa occidental con mayor número de casos pediátricos, aunque la incidencia disminuye progresivamente. En 2014, se declararon 303 casos pediátricos, con una incidencia de 4,3/100.000 habitantes³. La epidemiología, marcada por la infección VIH en las últimas 2 décadas del siglo xx, dejó paso a la inmigración⁵, y a patologías del sistema inmune como principales factores de riesgo⁶. Las dificultades diagnósticas del niño y la falta de formulaciones pediátricas óptimas representan el mayor desafío en el control de la TB infantil. La mortalidad por TB pediátrica en nuestro país es excepcional, pero las formas

extrapulmonares ocasionan importantes complicaciones y secuelas⁷. Finalmente, no conocemos el impacto de la TB resistente en niños en España. Se estima una prevalencia mayor del 4%, superando incluso la notificada en adultos, incidiendo en las grandes ciudades⁸.

Exposición a tuberculosis

Se considera que existe situación de exposición a TB cuando se cumplen todas las siguientes condiciones^{9,10}:

- Contacto reciente, durante los últimos 3 meses, estrecho (> 4 h diarias en el mismo habitáculo cerrado) con un paciente confirmado/sospechoso de TB bacilífera (pulmonar, laríngea, traqueal o endobronquial).
- Prueba de tuberculina (PT) negativa (< 5 mm). Si se realiza test *Interferon-Gamma-Release-Assay* (IGRA), debe ser negativo.
- Ausencia de síntomas y signos clínicos compatibles con TB.
- En pacientes inmunodeprimidos o niños pequeños, cuando se indique radiografía de tórax (frontal y lateral), debe ser normal.

En esta situación, y debido al riesgo de desarrollar enfermedad TB tras primoinfección no diagnosticada durante el periodo ventana, la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP) recomendaba desde 2006 iniciar profilaxis primaria con isoniazida (H) en todos los menores de 18 años⁹. En 2010, la American Academy of Pediatrics (AAP) y la American Thoracic Society (ATS) propusieron que solo los < 4 años recibieran profilaxis¹¹. Desde 2014, la OMS recomienda profilaxis en < 5 años¹² y la AAP mantiene el límite en los 4 años¹³. En 2016, la British Thoracic Society (BTS) recorta la edad a < 2 años¹⁴. Estas recomendaciones están basadas en estudios que demuestran que no es más ventajoso iniciar profilaxis que mantener vigilancia estrecha a la espera del resultado de la segunda PT/IGRA, salvo en niños pequeños o inmunodeprimidos, con mayor riesgo de infección o enfermedad TB tras la exposición.

Revisada la evidencia, y en línea con estas actualizaciones, la SEIP realiza nuevas recomendaciones sobre la profilaxis postexposición:

- Iniciar profilaxis con H (tabla 1):
 - o Todos los niños menores de 5 años.
 - o Niños de cualquier edad con tratamiento inmunosupresor (uso prolongado de corticoides, anti-TNF-alfa, fármacos inmunosupresores, etc.) o comorbilidades del sistema inmunitario (VIH, insuficiencia renal crónica, tumores sólidos o hematológicos, inmunodeficiencias primarias, etc.)¹²⁻¹⁴.
- Una vez transcurridas 8-10 semanas¹³⁻¹⁵, tras el último contacto de riesgo se realizará nueva PT, independientemente de si se inició H o no. Se procederá según resultados:
 - o Si la segunda PT es < 5 mm (test IGRA negativo, si se hubiese realizado) en ausencia de clínica: retirar profilaxis, si se hubiese iniciado. Excepciones: niños inmunodeprimidos o < 3 meses con contacto de alto riesgo (contacto íntimo no cumplidor, retratamiento,

etc.) en los que se recomienda completar tratamiento de infección tuberculosa latente (ITBL) aun en ausencia de conversión del Mantoux.

- o Si la segunda PT es ≥ 5 mm (o test IGRA positivo, si se hubiese realizado): actuar según apartado ITBL.

Temporalmente, es importante romper el contacto entre niño expuesto y enfermo de TB, recomendando que ocupe una dependencia aislada en el domicilio al menos hasta comprobar que la fuente no es bacilífera¹³; estimado habitualmente tras al menos 2 semanas de tratamiento adecuado.

En recién nacidos de madres bacilíferas, iniciar profilaxis con H tras descartar infección y enfermedad TB. Cuando la segunda PT sea de 0 mm a las 10-12 semanas, ya que el periodo ventana puede ser mayor, si se decide interrumpir la profilaxis, se evaluará la conveniencia de vacuna BCG¹⁶. La lactancia materna no está contraindicada, salvo en mastitis tuberculosa¹⁶. Se recomienda extraer la leche y administrarla en biberón para evitar contacto con el bebé, en las siguientes situaciones¹⁶:

- La madre ha recibido < 2 semanas de terapia.
- La madre sigue siendo bacilífera, a pesar del tratamiento.
- La cepa no es sensible a fármacos de primera línea.

Infección tuberculosa latente

Se consideran en situación de infección tuberculosa latente (ITBL) los niños y adolescentes que se infectan por contacto con enfermo bacilífero sin desarrollar enfermedad activa y evolucionan a un estado de infección latente asintomática.

En la práctica clínica, se considera ITBL a pacientes asintomáticos con radiografía de tórax normal (frontal y lateral) y:

- PT positiva.
- Contacto con enfermo tuberculoso (fuente) conocido.
- En niños sin contacto conocido bacilífero pero que presenten una PT y/o un test IGRA positivos, considerarlos como ITBL, sobre todo si son menores de < 5 años o inmunodeprimidos¹⁷.

En ausencia de contacto y sin factores de riesgo, el antecedente de vacunación BCG con PT positiva e IGRA negativo se interpreta como efecto de la BCG. Estos casos no se consideran ITBL.

Pautas de tratamiento de infección tuberculosa latente

Todos los niños y adolescentes diagnosticados de ITBL deben recibir tratamiento en cuanto se diagnostiquen para evitar el desarrollo de la enfermedad, siendo fundamental descartar enfermedad activa antes de iniciarlo. La terminología preferible es «tratamiento de ITBL» evitando términos como profilaxis secundaria o postexposición. Pautas propuestas^{12,14,18,19} (tabla 1):

- H durante 6-9 meses (6H o 9H): si mal cumplimiento, inmunodeprimidos o enfermedades crónicas, valorar prolongar siempre hasta 9 meses.
- H y rifampicina (R) durante 3 meses (3HR) o en niños mayores de 12 años, H -rifapentina una dosis semanal durante 12 semanas con administración directamente observada: esta pauta es igualmente eficaz que la monoterapia con H, con excelente tolerancia y escasa toxicidad. Especialmente recomendada en adolescentes o en sospecha de mala adherencia. En niños coinfectados con VIH, no se recomienda usar R; es un fármaco fundamental si desarrollara la enfermedad y podría quedar inutilizado. La R interacciona con antirretrovirales, especialmente inhibidores de proteasas, disminuyendo sus niveles y aumentando la toxicidad de R.
- R durante 4 meses (4R): indicada en pacientes con toxicidad o contraindicaciones a H, o cepas de *Mycobacterium tuberculosis* resistentes a H y sensibles a R.

El bajo riesgo de hepatotoxicidad en niños desaconseja realizar un control rutinario de transaminasas durante el tratamiento de ITBL, salvo si aparece clínica de hepatotoxicidad, enfermedad hepática de base o medicación hepatotóxica concomitante. En inmigrantes de países endémicos de hepatitis virales o VIH, deben descartarse antes de iniciar tratamiento.

Tratamiento de la enfermedad tuberculosa

Tuberculosis pulmonar

Considerando el índice de resistencia a H nuestro medio $\geq 4\%$, la pauta de elección de inicio sin conocer sensibilidad de cepa, tendrá las siguiente premisas^{12-14,20} (tabla 1):

- *Fase de inicio (HRZE 2 meses)*: el cuarto fármaco más empleado es etambutol (E) por vía oral, vigilando aparición de neuritis óptica (agudeza visual y distinción entre color rojo-verde). Una alternativa, de uso excepcional, son los aminoglucósidos, como amikacina o estreptomina.
- *Duración del cuarto fármaco*: suspender cuando se conozca la sensibilidad de la cepa (caso fuente). Si no se conoce, mantener 2 meses. Si se emplean aminoglucósidos, valorar retirar tras 4-6 semanas.
- *Fase de mantenimiento (HR 4 meses)*: en TB-pulmonar por cepa sensible o desconocida y buena evolución. En los casos de TB extrapulmonar o TB resistente, consultar el apartado específico.

Este tratamiento consigue curación en $> 95\%$ casos, con escasos efectos adversos. Los fármacos deberán tomarse juntos y en ayunas. No recomendamos pautas intermitentes, salvo excepciones con terapia directamente observada (TDO). Dosis, preparados y combinaciones dosis/fijas: tablas 1 y 2. Recomendaciones fórmulas magistrales²¹: tabla 3. Pacientes con comorbilidades o toma concomitante otros fármacos, remitir a unidad especializada¹⁴. En riesgo de incumplimiento, inmunodeprimidos o cepas resistentes: tratamiento supervisado o TDO¹⁴.

Tabla 1 Dosis recomendadas de los fármacos antituberculosos de primera línea más empleados en edad pediátrica¹²

	Dosis en pautas diarias, mg/kg/d (rango de dosis)	Dosis máxima diaria (mg)
Isoniacida	10 (7-15) ^{a,b}	300
Rifampicina	15 (10-20) ^a	600
Pirazinamida	35 (30-40)	2.000
Etambutol	20 (15-25) ^c	2.500
Estreptomina	15-20	1.000

^a La dosis más altas de isoniacida y rifampicina se utilizan en meningitis tuberculosa.

^b Asociar piridoxina 15-50 mg/día (máximo 50 mg/día) si lactancia materna exclusiva, vegetarianos, alteraciones nutrición, VIH y adolescentes gestantes.

^c Se recomienda que durante el periodo de inducción de la enfermedad se utilice etambutol a dosis más bactericidas (20-25 mg/kg/día) y durante el periodo de mantenimiento disminuir a 15-20 mg/kg/día.

Excepcionalmente pueden considerarse pautas intermitentes de 3 días semanales con incremento de dosis, siempre con tratamiento directamente observado.

Seguimiento

Análítica basal con transaminasas pretratamiento y posteriormente, valorar a las 2-3 semanas o antes si clínica (tabla 4).

Casos con buena evolución sin enfermedad pulmonar extensa: control radiológico al final de la fase de inicio y al terminar el tratamiento. Casos con hipoventilación, sibilancias focales, enfermedad extensa, cavitación, derrame, incumplimiento o resistencia farmacológica: estudio de imagen o fibrobroncoscopia cuando sea preciso. En los primeros 2 meses de tratamiento, puede aparecer reacción paradójica en un 5-10% de los casos, caracterizada por un empeoramiento clínico-radiológico²²; en estos casos se asociarán corticoides orales 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente, durante 3-4 semanas, con descenso progresivo en 2 semanas^{20,22}.

Tras alta domiciliaria y asegurado cumplimiento, esperar unos días de convalecencia para incorporarse a actividad normal. Adolescentes bacilíferos: esperar resultado de esputo en 2 semanas.

Tuberculosis extrapulmonar

Recomendaciones SEIP de tratamiento de formas de TB-extrapulmonar y dosis de fármacos²⁰: tablas 5 y 6. No recomendamos pautas 3 por semana, por escasa evidencia²⁰. En adultos, prefieren como cuarto fármaco E, incluso en afectación del SNC²⁰.

Tuberculosis resistente a fármacos

Terminología de la tuberculosis resistente

Actualmente, se ha consensuado una terminología más rigurosa acerca de la TB resistente (TB-R) en niños²³.

Tabla 2 Preparados comercializados disponibles de fármacos antituberculosos en España (última actualización: 30 octubre del 2016)

Primera línea	
H	Cemidón B6®: – Comprimidos: 50 mg, 150 mg, 300 mg – Vial para administración intravenosa: 300 mg
R	Rifaldin®: – Cápsulas: 300 mg – Suspensión: 20 mg/ml – Vial para administración intravenosa: 600 mg Rimactan®: – Comprimidos recubiertos: 300 mg
Z	Pirazinamida Prodes®: – Comprimidos: 250 mg
E	Myambutol®: – Comprimidos: 400 mg
Estreptomina	Estreptomina sulfato®: – Vial para administración intramuscular: 1 gramo
Fármacos combinados a dosis fijas (fixed dose combinations [FDC])	
H + R	Rifinah®: – Comprimidos recubiertos: H 150 mg + R 300 mg
H + R + Z	Rifater®: – Comprimidos recubiertos: H 50 mg + R 120 mg + Z 300 mg
H + R + Z + E	Rimstar®: – Comprimidos recubiertos: H 75 mg + R 150 mg + Z 400 mg + E 275 mg

E: etambutol; H: isoniacida; R: rifampicina; Z: pirazinamida.

Tomado de Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS)³⁸.**Tabla 3** Fórmulas magistrales de fármacos anti tuberculosos. Proyecto Magistral

	Formulación	Precauciones	Periodo validez	Conservación
Isoniacida 10 mg/ml Solución oral	Isoniacida 1 g Sorbitol 70% (solución 50 ml) Agua conservante c.s.p. 100 ml	Sorbitol (0,35 g/ml), metilparabén y propilparabén	30 días	Nevera Protegido de luz y aire
Isoniacida 50 mg/ml Solución oral	Isoniacida 5 g Sorbitol 70% (solución 50 l) Agua conservante c.s.p. 100 ml	Sorbitol (0,35 g/ml), metilparabén y propilparabén	30 días	Nevera Protegido de luz y aire
Pirazinamida 100 mg/ml Suspensión oral	Pirazinamida 10 g Jarabe simple c.s.p. 100 ml	Sacarosa (0,8 g/ml)	30 días	Nevera o temperatura ambiente Proteger de luz Agitar antes de usar
Etambutol 50 mg/ml Solución oral	Etambutol 5 g Ácido cítrico monohidratado 0,3 g Agua estéril 30 ml Jarabe simple c.s.p. 100 ml	Sacarosa (0,6 g/ml)	30 días	Temperatura ambiente No necesario agitar

Tomado de Piñero Pérez et al.²¹.

- TB monorresistente: TB por cepa resistente a un solo fármaco 1.ª línea.
- TB polirresistente: TB por cepa resistente a más de un fármaco diferente a la asociación de H y R.
- TB-MDR: TB por cepa resistente, al menos, a H y R.
- TB-pre-XDR: TB-MDR con resistencia adicional a fluoroquinolonas (FQ) o fármacos inyectables de 2.ª línea, no a ambos.
- TB extremadamente resistente (TB-XDR): TB-MDR resistente además a FQ y fármacos inyectables de 2.ª línea.
- TB-R a R (TB-RR): cepa con cualquier tipo de resistencia a R, incluyendo monorresistencia, polirresistencia, TB-MDR y TB-XDR.
Cambios nuevas guías OMS en el tratamiento de la TB Resistente²⁴:
- TB-RR: tratar igual que TB-MDR; la resistencia R es un marcador de MDR con sensibilidad > 95%. Recomendado de rutina LPA-assay²⁵. Si posteriormente fuese sensible

Tabla 4 Seguimiento del niño con TB pulmonar en tratamiento

	Al diagnóstico	2 semanas	1 mes	2 meses	6 meses
Control clínico	X	X	X	X	X
Cumplimiento terapéutico	X	X	Valorar retirada del 4º fármaco	Retirada Z	Fin tratamiento
Hemograma, VSG	X	a	a	a	a
Transaminasas, bilirrubina, urea, creatinina, úrico	X	a	a	a	a
Espudo/espufo inducido/jugo gástrico	X	b	b		
Radiografía tórax	X		c		X

Se realizarán las pruebas complementarias y la visitas adicionales que sean necesarias según clínica y características del paciente.

^a Se repetirán solo en casos especiales (según clínica, alteración analítica previa, inmunodeprimidos, lactantes, toma concomitante de fármacos con posible toxicidad).

^b En adolescentes, formas cavitadas, e inmunodeprimidos con baciloscopia previa +.

^c En caso de reacción paradójica, valorar realizar otro control radiográfico posterior tras finalizar tratamiento con corticoides, en caso de haberse administrado.

a H, incluirla en el régimen y prolongar la terapia 9-12 meses.

- Reagrupación de fármacos (tabla 6):
 - o Grupo A: FQ.
 - o Grupos B y C: fármacos prioritarios, que, junto a las FQ, forman el «core» de 2.ª línea.
 - o Grupo D: fármacos adicionales.
 - Grupo D1 *add-on agents*: fármacos 1.ª línea pirazinamida (Z), H y E, a priori siempre incluidos a no ser resistencia completa confirmada. Escasa correlación in vivo con resistencias in vitro a Z y E.
 - Nuevo grupo D2: bedaquilina y delamanid.
 - Grupo D3: alternativos: PAS.
 - Excluidos definitivamente: macrólidos.
- Régimen corto de tratamiento TB-MDR: 9-12 meses (actualmente aún no indicado en niños, solo casos muy seleccionados).
- Recomendaciones de cirugía, casos seleccionados.

Tuberculosis monorresistente a fármacos de primera línea

Profilaxis postexposición

Igual que en TB sensible, se instaurará profilaxis en < 5 años y en inmunodeprimidos. En expuestos a cepas H-resistentes y sensibles a R, se administrará R, y en expuestos a TB-RR, administrar H.

Tratamiento de infección tuberculosa latente

La ITBL por cepa H-resistente deberá recibir 4 meses de R. Pacientes con ITBL por cepa sensible a H y resistente a otros fármacos, recibirán pauta habitual de H 6-9 meses.

Tratamiento de enfermedad resistente a isoniácida

Se administrará RZE o RZE+FQ durante 6-9 meses o RZ+FQ durante 9-12 meses, manteniendo los mismos fármacos en fase de inducción y mantenimiento o 2RZE+7-10RE.

Tratamiento de enfermedad resistente a rifampicina

Recibirán el mismo tratamiento de TB-MDR, independientemente de resistencia a H, hasta que esta pueda confirmarse;

si no es posible, considerarla MDR. Emplear aminoglucósidos, como se detalla a continuación²⁴.

Actuaciones en tuberculosis multirresistente

Profilaxis postexposición a tuberculosis multirresistente

Dos alternativas válidas con escasa evidencia, basadas en opiniones de expertos:

- Observación clínica sin iniciar profilaxis^{14,24,25} (guías británicas y OMS).
- Administrar uno o 2 fármacos con sensibilidad conocida^{26,27} (AAP y Consenso de Dubai).
- Otras guías europeas: válidas ambas opciones; individualizar según: a) riesgo de progresión, b) perfil de resistencias, y c) riesgo de reacciones adversas. Recomiendan tratar siempre en < 5 años e inmunodeprimidos²⁸.

Régimenes recomendados en niños: FQ (levofloxacino o moxifloxacino); hay evidencia sobre perfil bactericida y seguridad²⁹.

Niños expuestos a TB-MDR con estudio inicial negativo (PT y/o IGRA): puede optarse por profilaxis postexposición combinando FQ y E o Eto, para evitar monoterapia con FQ que podría crear resistencias si luego fuese necesario tratamiento; incluso algunos autores recomiendan añadir H a altas dosis, hasta confirmar la negatividad del segundo PT y/o IGRA a las 10-12 semanas³⁰. Es una opción igualmente válida, especialmente en niños sin factores de riesgo y > 5 años, mantener observación sin profilaxis.

Niños expuestos a TB-XDR o TB-pre-XDR resistente a FQ: se recomienda observación estrecha sin tratamiento; no existe ninguna opción terapéutica adecuada.

El seguimiento debe prolongarse al menos 2 años, inicialmente cada 2-3 meses, y posteriormente cada 6 meses.

Tratamiento de infección tuberculosa latente multirresistente

El régimen más aceptado es FQ 6-9 meses (moxifloxacino solo en > 12 años), en combinación con otro fármaco (E o Eto), valorando asociar H a altas dosis.

Tabla 5 Recomendaciones sobre el tratamiento de las principales formas de TB extrapulmonar

Forma clínica de TB	Tratamiento y duración	Corticoides (dexametasona o prednisona)	Tratamiento quirúrgico
Afectación del SNC (meningitis, tuberculomas nivel cerebral ^a)	H 12 m + R 12 m + Z 2 m + E/aminoglucósido ^b	Recomendado, durante 4-8 semanas	Drenaje ventricular externo si hay hidrocefalia a tensión o progresiva. Posteriormente, válvula de derivación ventrículo-peritoneal si fuera necesario. Cirugía en caso de tuberculomas que no respondan al tratamiento, o que provoquen hipertensión intracraneal o abscesos
Diseminada: TB pulmonar miliar, TB que afecta a más de 2 órganos no contiguos o aislamiento MBT sangre/orina	H 6-12 m + R 6-12 m ^c + Z 2 m + E/aminoglucósido ^b	Recomendado si hay hipoxemia, afectación endobronquial o del SNC	
Espinal	H 6 m-9 m + R 6 m-9 m + Z 2 m + E/aminoglucósido ^b	Recomendado en compresión medular y valorar 12 m de tratamiento	Si inestabilidad espinal o evidencia de compresión medular
Ganglionar No prolongar tratamiento de TB ganglionar periférica en caso supuración o fístula	H 6 m + R 6 m + Z 2 m + E/aminoglucósido ^b	Recomendado si signos inflamatorios de compresión	Realizar exéresis completa si fracaso de tratamiento médico (trayectos fistulosos crónicos o ganglios sintomáticos residuales)
Osteoarticular	H 6-9 m + R 6-9 m + Z 2 m + E/aminoglucósido ^b	Recomendado en compresión medular	Si a pesar del tratamiento médico se produce empeoramiento clínico, persistencia de la clínica neurológica o inestabilidad articular o espinal
Pericarditis	H 6 m + R 6 m + Z 2 m + E/aminoglucósido ^b	Controvertido. Emplear si derrame o pleocitosis importante, pericarditis constrictiva	Si hay inestabilidad hemodinámica: pericardiocentesis ± drenaje externo. Si pericarditis constrictiva: pericardiectomía
Abdominal	H 6 m + R 6 m + Z 2 m ^d + E/aminoglucósido ^b	Controvertido. Valorar si complicaciones	Evitar en lo posible. Reservar para casos de estenosis, perforación localizada, fístulas o sangrado
Genitourinaria	H 6 m + R 6 m + Z 2 m + E/aminoglucósido ^b	Controvertido. Valorar si complicaciones	Si hay hidronefrosis secundaria a estenosis uretral: drenaje externo. Riñón no funcionando: nefrectomía
Pleural	HH 6 m + R 6 m + Z 2 m + E/aminoglucósido ^b	Controvertido, beneficio en caso de gran derrame o fiebre	Toracocentesis repetidas si derrame masivo o con afectación clínica. Tubo de drenaje si fístula broncopleurales o empiema
Endobronquial	H 6 m + R 6 m + Z 2 m + E/aminoglucósido ^b	Recomendado	

E: etambutol; H: isoniacida; R: rifampicina; SNC: sistema nervioso central; TB: tuberculosis; Z: pirazinamida.

^a Están contempladas pautas más cortas que utilizan con muy buenos resultados en Sudáfrica³⁹. Además, etionamida/protionamida tienen mejor penetración en SNC, y se consideran fármacos alternativos. Las dosis en TB del SNC deben ser las de mayor rango indicadas.

^b Como cuarto fármaco hasta llegada de antibiograma. Valorar mantener 2 meses (etambutol) o 4-6 semanas (aminoglucósido) si no se aísla cepa.

^c Seis meses si existe buena evolución, sin afectación del SNC, ausencia de desnutrición o inmunodeficiencia y la cepa es sensible; 12 meses en caso contrario.

^d En caso de sospecha de *Mycobacterium bovis* (ingesta de lácteos no pasteurizados, procedencia de país endémico), asegurar cepa antes retirar la pirazinamida.

Tomado de National Institute for Health and Clinical Excellence N¹⁴, Nahid et al.²⁰ y van Toorn et al.³⁹

Tabla 6 Distribución de fármacos por grupos de prioridad de la OMS y dosis, recomendados en el tratamiento de la TB-RR y TB-MDR

Grupo	Fármaco	Siglas	Dosis	Toxicidad	
Grupo A.	Levofloxacino	Lfx	10-15 mg/kg/día ^b	Molestias GI, parestesias, insomnio, rotura tendón	
Fluoroquinolonas ^a	Moxifloxacino	Mfx	7,5-10 mg/kg/día	Como levofloxacino. Prolongación QT	
	Gatifloxacino ^c	Gfx	400 mg/día	Como levofloxacino. Prolongación QT. Disglucemia	
Grupo B.	Amikacina	Am	15-30 mg/kg/día	Nefrotoxicidad, ototoxicidad	
Inyectables de segunda línea	Capreomicina	Cm	15-30 mg/kg/día	Como amikacina	
	Kanamicina	Km	15-30 mg/kg/día	Como amikacina	
	Estreptomicina	Sm	20-40 mg/kg/día	Como amikacina	
Grupo C.	Etionamida/protionamida	Eto/Pto	15-20 mg/kg/día	Molestias GI, sabor metálico, trastornos endocrinos	
Otros fármacos prioritarios de segunda línea	Cicloserina/terizidona	Cs/Trd	10-20 mg/kg/día	Trastornos psiquiátricos, convulsiones	
	Linezolid	Lzd	10 mg/kg cada 8-12 h ^d	Molestias GI, mielosupresión, neuropatía, acidosis	
	Clofazimina	Cfz	1 mg/kg/día	Hipopigmentación, xerosis. Prolongación QT	
Grupo D.	D1	Pirazimanida	Z	30-40 mg/kg/día	Artralgias, hepatotoxicidad, hiperuricemia, rash
Fármacos adicionales (no del tratamiento central TB-MDR)	Etambutol	E	15-25 mg/kg/día	Neuritis retrobulbar	
		Isoniazida altas dosis	hH	15-20 mg/kg/día ^e	Hepatotoxicidad, neuropatía periférica
	D2	Bedaquilina	Bdq	400 mg/día ^f	Molestias GI, hepatotoxicidad, prolongación QT
	Delamanid	Dlm	50-100 mg cada 12 h ^g	Molestias GI, parestesias, ansiedad, prolongac. QT	
	D3	Ác p-aminosalicílico	PAS	200-300 mg/kg/día ^h	Molestias GI, hipotiroidismo, hepatotoxicidad
	Imipenem-cilastatina ⁱ	Imp/Cln	- ^j	Molestias GI, convulsiones	
	Meropenem	Mpm	20-40 mg/kg cada 8 h	Como imipenem	
Amoxi-clavulánico ⁱ	Amx/Clv	40 mg/kg cada 12 h	Molestias GI, hipersensibilidad		
Tioacetazona ^k	Th	2.5 mg/kg/día	Stevens Johnson, molestias gastrointestinales		

GI, gastrointestinales.

^a Los medicamentos de los grupos A y C se muestran en orden decreciente de preferencia de uso.^b Levofloxacino: menores de 5 años, 7,5-10 mg/kg cada 12 h; mayores de 5 años, 10-15 mg/kg cada 24 h.^c Gatifloxacino: no disponible en España.^d Linezolid: hasta 11 años, 10 mg/kg cada 8 h; mayores de 11 años, 10 mg/kg cada 12 h.^e Isoniazida altas dosis: dosis máxima 300 mg/día.^f Bedaquilina: 400 mg/día durante 14 días, seguido de 200 mg 3 veces a la semana.^g Delamanid: 14 días si 20-34 kg: 50 mg cada 12 h; más de 35 kg: 100 mg/12 h.^h PAS: dosis 200-300 mg/kg/día, dividido 2-3 dosis al día.ⁱ Carbapenems y clavulánico se deben utilizar en combinación; la única presentación de clavulánico es en combinación con amoxicilina.^j Imipenem: en niños se prefiere meropenem.^k Contraindicado en VIH.Tomado de World Health Organization²⁴ y The Sentinel Project on Pediatric Drug-Resistant Tuberculosis⁴⁰.

En ITBL por cepa XDR o pre-XDR resistente a FQ, no existe opción terapéutica adecuada; se recomienda observación estrecha sin tratamiento. En < 5 años o inmunodeprimidos, pueden plantearse 2 fármacos de sensibilidad conocida durante 9-12 meses.

Tratamiento de la enfermedad tuberculosa multirresistente

El tratamiento convencional de TB-MDR debe ser dirigido por un especialista en infectología pediátrica. Su duración será 18-24 meses. Fase inicial de 6-8 meses, puede valorarse acortar a 4-6 meses en adenopatías mediastínicas exclusivamente, incluyendo al menos 5 fármacos con sensibilidad conocida. Fase de mantenimiento: administrar al menos 3 fármacos útiles.

El diseño del régimen se realiza con el siguiente orden (fig. 1): incluir todos los fármacos posibles de 1ª línea del grupo *add-on* agents D1 (Z + H-alta dosis + E) y:

- Un fármaco del grupo A (FQ).
- Un fármaco del grupo B (aminoglucósido inyectable de 2.ª línea).
- Al menos 2 fármacos del grupo C.
- Z: poca concordancia test in vitro y comportamiento in vivo. Añadir de rutina.

Si esta combinación no consigue reunir 5 fármacos, añadir un fármaco del grupo D2, y los necesarios del grupo D3. El empleo pediátrico de bedaquilina y delamanid (D2) está en desarrollo y se limita a cepas confirmadas de TB-XDR,

fracaso terapéutico o toxicidad³¹. Además de los 5 fármacos efectivos, se recomienda añadir siempre H-altas dosis (siempre que no asocie alta resistencia a H, es decir, mutación *kat-G*) y/o E.

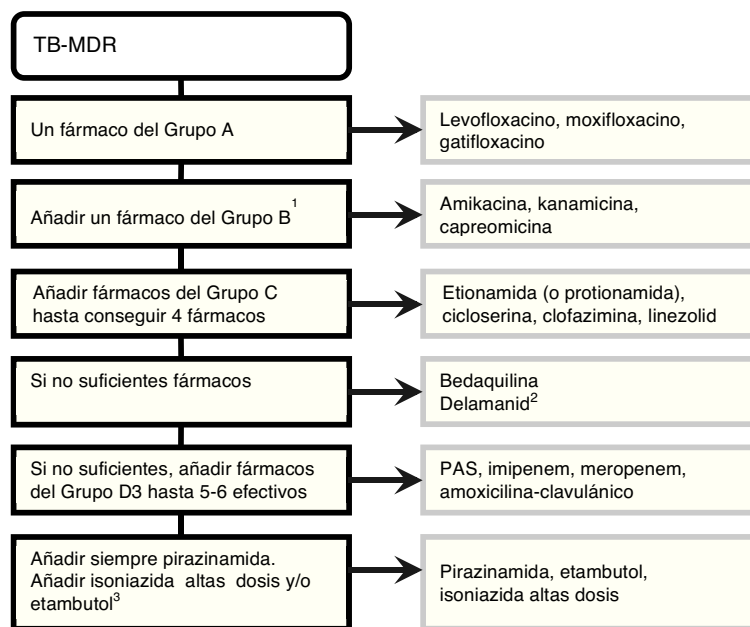
Formas no graves de TB (no diseminadas, sin afectación extrapulmonar, huésped no inmunodeprimido): puede omitirse o acortar aminoglucósidos a 3-4 meses, por riesgo de ototoxicidad y dificultad de administración parenteral. Estudios observacionales demuestran buena evolución clínica en estos pacientes.

Pacientes con TB pulmonar primaria (identificados en estudios de contactos de TB-MDR), asintomáticos y presumible baja carga bacilar, es posible omitir aminoglucósidos inyectables si disponemos de 2 fármacos bactericidas eficaces (FQ+Lnz) y 2 fármacos más útiles asociados (Cs, Eto/Pto, Cfz), añadiendo además Z + H-altas dosis + E). Este perfil de enfermo es común en pediatría, siendo importante retirar pronto o incluso evitar inyectables.

La OMS establece un nuevo régimen corto, incluyendo a los niños, de 9-12 meses de duración, en las siguientes circunstancias:

- No haber recibido fármacos de 2.ª línea incluidos en el régimen > 1 mes.
- Sin resistencia a los fármacos incluidos en este régimen.
- No embarazo.
- No TB extrapulmonar.

El régimen consta de fase intensiva con 7 fármacos durante 4 meses, que se prolongará hasta 6 meses si continúa



¹ En formas no graves (sin diseminación, sin afectación extrapulmonar y en huésped no inmunodeprimido), se podría omitir o acortar la administración de aminoglucósidos a 3-4 meses.

² Los estudios pediátricos con bedaquilina y delamanid están en desarrollo; su uso se limita a casos TB-XDR, de fracaso terapéutico o toxicidad.

³ Además de los 5-6 fármacos efectivos, se recomienda añadir siempre H a altas dosis (si no hay resistencia alta a H o mutación *kat-G*), y/o E

Figura 1 Recomendaciones⁴¹ para el diseño del régimen de tratamiento de la TB-MDR y TB-XDR.

Tabla 7 Calendario de visitas y monitorización de efectos adversos de TBMDR

	Basal	Mes										Posterior
		1	2	3	4	5	6	9	12	15	18	
Anticuerpos VIH	X											
Toxicidad (clínica)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Peso y talla	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Audiología ^a	X	X	X	X	X	X	X					
Test colores ^b	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Rx tórax ^c	X			X			X					
Cultivo y sensibilidad ^d	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Creatinina, potasio ^a	X	X	X	X	X	X	X					
TSH, tensión arterial ^e	X			X			X	X	X	X	X	X
Hemograma ^f	X	X	X		X		X	X	X	X	X	X

^a Mensual mientras se administre inyectable y a los 6 meses de haber suspendido el inyectable.

^b Si etambutol.

^c Si alteración pulmonar.

^d Si cultivo negativo, repetir solo si está indicado clínicamente. Si cultivo inicial positivo y el niño es capaz de expectorar, repetir el esputo todos los meses. Si cultivo inicial positivo y no es capaz de expectorar, mensualmente hasta cultivo negativo, y después de forma trimestral.

^e Si etionamida.

^f Si linezolid o infección por VIH.

Tomado de Seddon y Schaaf⁴¹.

siendo bacilífero o mala evolución, y fase de continuación de 5-6 meses; con el siguiente esquema:

Mfx-Km-Pto-Cfz-H_{altas dosis}-Z-E (4 – 6 m)

Mfx-Cfz-Z-E (5 – 6 m)

Este régimen está basado en el ensayo³² STREAM, que concluirá en 2018. Estudios observacionales muestran mayor eficacia y seguridad de esta pauta comparada con pautas largas³²⁻³⁵; la OMS lo recomienda en adultos y niños. Existen dudas sobre su aplicabilidad en Europa, con países con alta proporción de TB-pre-XDR y TB-XDR^{36,37}. A la espera de más datos pediátricos, es posible utilizar ambas pautas en nuestro medio siempre dirigidas por un experto.

Cuidados y seguimiento del niño con TB-MDR

El tratamiento de niños con TB-MDR se realizará en unidades adecuadas, con experiencia en esta patología. El niño, a pesar de no ser bacilífero, permanecerá ingresado en una habitación con presión negativa hasta obtener 3 muestras BK negativas, separadas una semana. Los acompañantes y el personal sanitario llevarán mascarilla con filtro FFP3 hasta asegurar la no contagiosidad. Se procurará disminuir el impacto psicosocial derivado del ingreso prolongado, ofreciendo apoyo social y psicológico.

En la [tabla 7](#) se detalla el calendario de seguimiento, monitorización y detección precoz de efectos adversos en estos casos.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Anexo 1. Grupo de Trabajo de Tuberculosis e Infección por otras Micobacterias de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica:

Coordinadora:

– María José Mellado Peña (Hospital Universitario Infantil La Paz, Madrid)

Integrantes:

- Fernando Baquero Artiago (Hospital Universitario La Paz-Carlos III, Madrid).
- M. José Cilleruelo Ortega (H. Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid).
- Lola Falcón (Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla).
- Laura Ferreras Antolín (St. George's Hospital, Londres).
- Ana Méndez Echevarría (Hospital Universitario La Paz-Carlos III, Madrid).
- David Moreno Pérez (Hospital Materno-Infantil, Hospital Regional Universitario de Málaga. Instituto de Investigación Biomédica de Málaga [IBIMA]).
- Antoni Noguera de Julián (Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona).
- Roi Piñeiro Pérez (Hospital General de Villalba, Collado-Villalba, Madrid).
- Begoña Santiago García (H. General Universitario Gregorio Marañón, Madrid).
- Antoni Soriano Arandes (Hospital Vall d' Hebron, Barcelona).

Bibliografía

1. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2016. Geneva, Switzerland; 2015 [consultado Mar 2017]. Disponible en: http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/

2. World Health. Roadmap for childhood tuberculosis. Towards zero deat. Geneva: 2013: WHO/HTM/TB/2013.12 [consultado Mar 2017]. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/89506/1/9789241506137_eng.pdf
3. European Centre for Disease Prevention and Control. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2016. Stockholm: 2016 [consultado Mar 2017]. Disponible en: <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/ecdc-tuberculosis-surveillance-monitoring-Europe-2016.pdf>
4. Dodd PJ, Sismanidis C, Seddon JA. Global burden of drug-resistant tuberculosis in children: A mathematical modelling study. *Lancet Inf Dis*. 2016;3099:1-9.
5. Del Rosal T, Baquero-Artigao F, García Miguel M, Méndez-Echevarría A, López G, Aracil FJ, et al. Impact of immigration on pulmonary tuberculosis in Spanish children: A three-decade review. *Pediatr Infect Dis J*. 2010;29:648-51.
6. Calzada-Hernández J, Anton-López J, Bou-Torrent R, Iglesias-Jiménez E, Ricart-Campos S, Martín de Carpi J, et al. Tuberculosis in pediatric patients treated with anti-TNF α drugs: A cohort study. *Pediatr Rheumatol*. 2015;13:54.
7. Santiago-García B, Blázquez-Gamero D, Baquero-Artigao F, Ruiz-Contreras J, Bellón JM, Muñoz-Fernández MA, et al. Pediatric extrapulmonary tuberculosis: Clinical spectrum, risk factors and diagnostic challenges in a low prevalence region. *Pediatr Infect Dis J*. 2016;35:1175-81.
8. Santiago B, Baquero-Artigao F, Mejías A, Blázquez D, Jiménez MS, Mellado-Peña MJ, et al. Pediatric drug-resistant tuberculosis in madrid. family matters. *Pediatr Infect Dis J*. 2014;33:345-50.
9. Grupo de Trabajo de Tuberculosis de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica. Documento de consenso sobre el tratamiento de la exposición a tuberculosis y de la infección tuberculosa latente en niños. *An Pediatr*. 2006;64:59-65.
10. Graham SM, Cuevas LE, Jean-philippe P, Browning R, Casenghi M, Detjen AK, et al. Clinical case definitions for classification of intrathoracic tuberculosis in children: An update. *Clin Infect Dis*. 2015;61:5179-87.
11. American Academy of Pediatrics. Tuberculosis. En: Pickering L, Baker C, Kimberlin D, Long S, editores. *Red Book: 2009 Report of the Committee on Infectious Diseases*. Elk Grove Village, IL; 2009. p. 680-701.
12. World Health Organization. Guidance for National Tuberculosis Programmes on the Management of Tuberculosis in Children. Geneva: 2014 [consultado Mar 2017]. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112360/1/9789241548748_eng.pdf
13. American Academy of Pediatrics. Tuberculosis. En: Kimberlin D, Brady M, Jackson M, Long S, editores. *Red Book: 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases*. Elk Grove Village, IL; 2015.
14. National Institute for Health and Clinical Excellence N. Tuberculosis. London, UK: 2016 [consultado Feb 2017]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng33>
15. Grupo de Trabajo de la Guía Práctica sobre el Diagnóstico el Tratamiento y la Prevención de la Tuberculosis, Centro Cochrane Iberoamericano. Guía de práctica clínica sobre el diagnóstico, el tratamiento y la prevención de la tuberculosis. Madrid: 2010 [consultado Mar 2017]. Disponible en: http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_473_Tuberculosis_AIAQS_compl.pdf
16. Baquero-Artigao F, Mellado-Peña M, del Rosal Rabes T, Noguera Julian A, Goncá Mellgren A, de la Calle Fernández-Miranda M, et al. Guía de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica sobre tuberculosis en la embarazada y el recién nacido (I): Epidemiología y diagnóstico. *An Pediatr (Barc)*. 2015;83:285.e1L 8.
17. Lewinsohn DM, Leonard MK, Lobue PA, Cohn DL, Daley CL, Desmond E, et al. Official American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America/Centers for Disease Control and Prevention Clinical Practice Guidelines: Diagnosis of tuberculosis in adults and children. *Clin Infect Dis*. 2017;64:e1-33.
18. World Health Organization, The End TB Strategy. Guidelines on the management of latent tuberculosis infection. Geneva: 2015: WHO/HTYM/TB/2015.01 [consultado Ene 2017]. Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s21682en/s21682en.pdf>
19. Centre for Disease Control and Prevention. Latent tuberculosis infection: A guide for primary health care providers. Rutgers, NJ: 2013 [consultado Mar 2017]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/tb/publications/tbi/pdf/targetedtbi.pdf>
20. Nahid P, Dorman SE, Alipanah N, Barry PM, Brozek JL, Cattamanchi A, et al. Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of drug-susceptible tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2016;63:e147-95.
21. Piñero Pérez R, Santiago García B, Rodríguez Marrodán B, Baquero-Artigao F, Fernández-Llamazares CM, Goretti López-Ramos M, et al. Recomendaciones para la elaboración y administración de fármacos antituberculosos en niños. Segunda fase del Proyecto Magistral de la Red Española de Estudio de la Tuberculosis Pediátrica (pTBred). *An Pediatr (Barc)*. 2016;85:323e1-11.
22. Carazo Gallego B, Moreno-Pérez D, Nuñez Cuadros E, Mesa Fernandez A, Martín Cantero M, Obando Pacheco P, et al. Paradoxical reaction in immunocompetent children with tuberculosis. *Int J Infect Dis*. 2016;51:15-8.
23. Seddon J, Perez-Velez CM, Schaaf HS, Furin JJ, Marais BJ, Tebruegge M, et al. Consensus statement on research definitions for drug-resistant tuberculosis in children. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2013;2:100-9.
24. World Health Organization. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis 2016 update. Geneva, Switzerland; 2016 [consultado Mar 2017]. Disponible en: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/250125/1/9789241549639-eng.pdf>
25. World Health Organization. The use of molecular line probe assays for the detection of resistance to second-line anti-tuberculosis drugs. Policy guidance. Geneva, Switzerland: 2016 [consultado Mar 2017]. Disponible en: <http://www.who.int/tb/WHOPolicyStatementSLLPA.pdf>
26. Villarino M, Dooley S, Geiter L, Castro KG, Snider DE. Management of persons exposed to multidrug-resistant tuberculosis. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1992;41:61-71.
27. Seddon J, Fred D, Amanullah F. Post-exposure management of multidrug-resistant tuberculosis contacts: Evidence based recommendations. Policy Brief N° 1. United Arab Emirates: Dubai; 2015 [consultado Mar 2017]. Disponible en: <http://sentinel-project.org/wp-content/uploads/2015/11/Harvard-Policy-Brief-revised-10Nov2015.pdf>
28. European Centre for Disease Prevention and Control. Management of contacts of MDR TB and XDR TB patients. Stockholm; 2012 [consultado Mar 2017]. Disponible en: <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/201203-Guidance-MDR-TB-contacts.pdf>
29. Thee S, Garcia-Prats AJ, Draper HR, McIlleron HM, Wiesner L, Castel S, et al. Pharmacokinetics and safety of moxifloxacin in children with multidrug-resistant tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2015;60:549-56.
30. Seddon JA, Hesseling AC, Finlayson H, Fielding K, Cox H, Hughes J, et al. Preventive therapy for child contacts of MDR TB: A prospective cohort study. *Clin Infect Dis*. 2013;57:1676-84.
31. The Sentinel Project on Pediatric Drug-Resistant Tuberculosis. The use of delamanid and bedaquiline for children with drug-resistant tuberculosis. 2016 [consultado Mar 2017]. Disponible en: <http://sentinel-project.org/2016/05/16/advancing-access-for-new-tb-drugs-for-children/>.
32. Nunn AJ, Rusen ID, van Deun A, Torrea G, Phillips PP, Chiang CY, et al. Evaluation of a standardized treatment regimen of

- anti-tuberculosis drugs for patients with multi-drug-resistant tuberculosis (STREAM): Study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2014;15:353.
33. Van Deun A, Kya A, Maug J, Das PK, Sarker MR, Daru P, et al. Short, highly effective, and inexpensive standardized treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Am J Resp Crit Care Med*. 2010;182:684–92.
 34. Kuaban C, Noeske J, Rieder H, Ait-Khaled N, Abena Foe J, Tré-bucq A. High effectiveness of a 12-month regimen for MDR-TB patients in Cameroon. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2015;19:517–24.
 35. Piubello A, Harouna SH, Souleymane MB, Boukary I, Morou S, Daouda M, et al. High cure rate with standardised short-course multidrug-resistant tuberculosis treatment in Niger: No relapses. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2014;18:1188–94.
 36. Lange C, Duarte R, Fréchet-Jachym M, Guenther G, Guglielmetti L, Olaru ID, et al. Limited benefit of the new shorter multidrug-resistant tuberculosis regimen in Europe. *Am J Resp Crit Care Med*. 2016;194:1029–31.
 37. Sotgiu G, Tiberi S, d'Ambrosio L, Centis R, Zumla A, Migliori GB. WHO recommendations on shorter treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Lancet*. 2016;387:2486–7.
 38. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS), Ministerio de Sanidad Consumo y Asuntos Sociales. Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS - CIMA. 2017 [consultado 1 Abril 2017]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/informa/info-atencion-ciudadano/home.htm>
 39. Van Toorn R, Schaaf HS, Laubscher JA, van Elstrand SL, Donald PR, Schoeman JF. Short intensified treatment in children with drug-susceptible tuberculous meningitis. *Pediatr Infect Dis J*. 2014;33:248–52.
 40. The Sentinel Project on Pediatric Drug-Resistant Tuberculosis. Management of tuberculosis in children: A field guide. 2nd ed. Boston: 2015 [consultado Mar 2017]. Disponible en: https://sentinelproject.files.wordpress.com/2012/11/sentinel_project_field_guide_2012.pdf
 41. Seddon JA, Schaaf HS. Drug-resistant tuberculosis and advances in the treatment of childhood tuberculosis. *Pneumonia*. 2016;8:1–13.