

Manejo de la tuberculosis multirresistente en niños:

UNA GUÍA PRÁCTICA

Quinta edición, marzo 2022

Este manual ha sido desarrollado y escrito por El Proyecto Centinela para la Tuberculosis Pediátrica Resistente a los Medicamentos.[(https](http://sentinel-project.org/))://[sentinel-project.org/).](http://sentinel-project.org/))

Cita bibliográfica preferida: Manejo de la tuberculosis multirresistente en niños: una guía práctica. Boston, EE.UU.: El Proyecto Centinela para la Tuberculosis Pediátrica Resistente a los Medicamentos; Noviembre 2021, quinta edición

Diagram, shape

Description automatically generated

El Proyecto Centinela para la Tuberculosis Pediátrica Resistente a los Medicamentos es una asociación global de investigadores, cuidadores y defensores que tiene por objetivo desarrollar e implementar estrategias basadas en pruebas empíricas, para prevenir muertes infantiles causadas por esta enfermedad tratable. Somos una red de profesionales en constante aprendizaje, comprometidos a generar y difundir conocimiento e información para promover la acción inmediata.

La quinta edición de este manual está basada en el Manejo de la tuberculosis multirresistente en niños: una guía práctica, primera edición (noviembre 2012), segunda edición (marzo 2015), tercera edición (noviembre 2016) y cuarta edición (agosto 2018); un recurso desarrollado por El Proyecto Centinela para la Tuberculosis Pediátrica Resistente a los Medicamentos.

*Foto de portada: cortesía de Marcela Tommasi*

***Agradecimientos***

El comité principal de redacción de este manual está compuesto por: Jennifer Furin, James Seddon y Mercedes Becerra.

Otros colaboradores incluyen: Jay Achar, Farhana Amanullah, Annemieke Brands, Grania Brigden, Gunta Dravniece, Anthony Garcia-Prats, Malgorzata Grzemska, Anneke Hesseling, Kerry Holloway, Zheng Huiwen, Alexander Kay, Uzma Khan, Iqbal Master, Ben Marais, Lindsay McKenna, Carlos Perez-Velez, Anja Reuter, H. Simon Schaaf, Jeffrey Starke, Marcela Tommasi, Pilar Ustero, Sabine Verkuijl, Jessica Vineberg, Askar Yedilbayev y Courtney Yuen.

Los comentarios editoriales de la segunda edición fueron proporcionados por Agnes Gebhard, Maria Insua, Ieva Leimane y Kwonjune Seung. Las siguientes personas contribuyeron a las ediciones anteriores de esta guía, las cuales fueron la base para

esta quinta edición: Tonya Arscott-Mills, Karen Day, Hernán Del Castillo, Peter Drobac, Marianne Gale, Chelsie GawneMark, Elizabeth Harausz, J. Keith Joseph, Marina Marinkovic, , Sharon Nachman, Michael Rich, Uruvashi Singh, Soumya Swaminathan, Arielle Tolman, Zheng Yang, Zhao Yanlin, Askar Yedilbayev y Courtney Yuen.

Los autores de este manual están agradecidos por el tiempo, la pericia y la generosidad de innumerables personas. Sin ellas, las versiones anteriores de este manual no hubieran existido. En primer lugar y por encima de todo, tenemos presentes a los niños que enfrentan esta enfermedad a diario y a sus familiares. Su valentía nos inspira, y es por ellos que aspiramos a que un día, ningún niño se enferme o se muera de la tuberculosis. Agradecemos a Stop TB Partnership y a las increíbles personas que trabajan allí,

por su financiación y apoyo moral. Por último, agradecemos a los hombres y a las mujeres que cuidan a los niños con problemas de salud en todo el mundo. Deseamos sinceramente que un día todos los niños tengan la posibilidad de llevar una vida feliz y saludable.

# ÍNDICE

[INTRODUCCIÓN 5](#_TOC_250004)

SECCIÓN 1: DIAGNÓSTICO 6

SECCIÓN 2: DISEÑO DE RÉGIMEN 22

SECCIÓN 3: MONITOREO 50

SECCIÓN 4: CONTACTOS DE TB-MR 73

SECCIÓN 5: CONTROL DE INFECCIÓN 77

[BIBLIOGRAFÍA SELECTA 82](#_TOC_250001)

APÉNDICES 86

[Apéndice A: Formulario de admisión de muestra 86](#_TOC_250000)

Apéndice B1: Medicamentos utilizados para tratar la TB-MR 93

Apéndice B2: Formulaciones selectas de medicamentos

Medicamentos utilizados para tratar la TB-MR 94

Apéndice C: Formulario de manejo de contactos 97

Apéndice D: Procedimiento para la recolección de especímenes 100

***Descargo de responsabilidad***

Entre El Proyecto Centinela para la Tuberculosis Pediátrica Resistente a los Medicamentos (de aquí en adelante, «El Proyecto Centinela») y Usted. El Proyecto Centinela o sus licenciantes poseen y retienen, en todo momento, todos los derechos, titularidad e interés sobre el manual «Manejo de la tuberculosis multirresistente en niños: una guía práctica», incluyendo todos los derechos de propiedad intelectual inherentes al mismo. Usted puede usar y hacer copias de esta guía,

total o parcialmente, siempre y cuando (i) notifique sin demora a El Proyecto Centinela por medio de correo electrónico a [sentinel\_project@hms.harvard.edu](mailto:sentinel_project@hms.harvard.edu); y (ii) reproduzca todos los avisos de derechos de autor, declaraciones o reserva de derechos que figuran en esta guía, tal como se presentan, en todas las copias que haga conforme a este párrafo.

Al hacer uso de esta guía, usted reconoce que (i) los Colaboradores y Autores no garantizan que la información presentada en dicha guía sea precisa o completa;

(ii) esta guía no representa ni consta de todos los datos o informaciones que le puedan ser relevantes a usted; (iii) partes de esta guía pueden estar desactualizadas y pueden haber sido sustituidas por cambios posteriores en las leyes aplicables, regulaciones o condiciones que afectan a organizaciones de salud sin fines de lucro en general; y (iv) los Colaboradores y Autores no tienen el deber de actualizar dicha guía o, si la actualizan, de proporcionar nuevas versiones.

En la máxima medida permitida por las leyes aplicables, ninguno de los Colaboradores y/o Autores son responsables, bajo ninguna circunstancia o bajo ninguna teoría de ley, agravio, contrato, responsabilidad estricta y demás, por ningún daño y perjuicio, sean estos directos, indirectos, especiales, casuales, consecuentes, ejemplares o punitivos, etc., incluyendo, y sin estar limitado por, daños causados por errores y omisiones, o por la dependencia, el uso o la operación de cualquiera de las ideas, instrucciones, procedimientos, productos o métodos contenidos en los materiales incluidos en esta guía.

Al hacer uso de esta guía, usted reconoce y acepta los términos de este aviso.



Foto: cortesía de Jennifer Furin

# INTRODUCCIÓN

La tuberculosis (TB) multirresistente (MR) es una crisis de salud a nivel mundial que está en auge. La *TB-MR*

es la tuberculosis causada por la cepa de *Mycobacterium tuberculosis* con resistencia in vitro a, por lo menos, la isoniazida y la rifampicina. Se estima que en la actualidad hay más de cinco millones de personas infectadas y enfermas de tuberculosis multirresistente en el mundo. Con el creciente uso de Xpert MTB/RIF® para detectar tanto la TB como la resistencia a la rifampicina, se popularizó también el uso del término «tuberculosis con resistencia a rifampicina» (RR-TB, por sus siglas en inglés). En general, el tratamiento de la RR-TB es el mismo que la TB-MR, por lo que esta guía usará el término TB-MR para abarcar también a la RR-TB.

Los niños representan una proporción considerable de personas con tuberculosis; se estima que 30000 niños se enferman de TB-MR cada año. Aún así, ellos no tienen el mismo acceso al diagnóstico ni al tratamiento de la TB en comparación con los adultos. Dos meta-análisis sobre el tratamiento de la TB-MR en niños muestra que cerca del 80 % tienen resultados positivos luego de ser tratados. Estos estudios también revelan que, con la excepción de agentes inyectables, los niños toleran bien los medicamentos de segunda línea. Sin embargo, menos del 5 % de los niños que se enferman de TB-MR son tratados adecuadamente por su enfermedad.

Se necesita hacer algo urgente para abordar esta vasta brecha en el cuidado de estos niños. En base a las experiencias del VIH pediátrico, el acceso equitativo para los niños con TB-MR sólo ocurrirá una vez que se desarrollen abordajes sistemáticos en cuanto al diagnóstico y el tratamiento de niños, y una vez que el acceso a formulaciones pediátricas de medicamentos de segunda línea sean generalizadas. Esta guía tiene el propósito de servirle como herramienta a los profesionales de la salud que trabajan con niños que están en riesgo de contraer TB-MR y los que ya están enfermos de TB-MR. Siguiendo el ejemplo de Médecins Sans Frontières (MSF) en su publicación de «Treating drug-resistant tuberculosis: what does it take» (Tratando la tuberculosis resistente a medicamentos: qué hace falta), esta guía hace hincapié en los problemas relevantes en la práctica clínica y programática, y no

ofrece extensivos materiales de manejo de la TB-MR, lo que se puede encontrar en muchas otras guías. Esta guía debe usarse en conjunto con las recomendaciones existentes.

Generalmente, una guía como esta debe ser desarrollada usando investigación basada en datos empíricos. La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha establecido metodologías para el desarrollo de sus guías, las cuales siguen un proceso de evaluación sistemática de los datos disponibles. A pesar de que existan múltiples ensayos clínicos, programados y en curso, que hacen hincapié en el tratamiento óptimo

De la infección y enfermedad de TB-MR en niños, hasta la fecha, hay pocos estudios que se completaron y que puedan servir de base para el tratamiento de la TB-MR en la población pediátrica específicamente. Aunque muchas de las recomendaciones que se les dan a los adultos con dicha enfermad puedan ser aplicadas a los niños, hay ciertos aspectos de la TB-MR pediátrica que requieren un abordaje distinto. Pero mientras esperamos los resultados de los ensayos clínicos pediátricos, médicos de la mayoría de los países ya están notando que los niños

con riesgo de contraer la TB-MR o los que ya están enfermos, necesitan inmediatamente acceso a un cuidado de mayor calidad. Esta guía fue desarrollada por un equipo de expertos que conjuntamente trataron a miles de niños con TB-MR

durante las últimas dos décadas, en cada región del mundo. Combina lo mejor de la investigación empírica con la experiencia clínica; y esperamos que pueda ser utilizada como una herramienta para incrementar rápidamente el número de niños que reciban tratamiento para la TB-MR. Se incluyen ejemplos de casos a lo largo de la guía para demostrar cómo estas recomendaciones pueden ser puestas en práctica. La OMS

ha apoyado el desarrollo de esta guía en gran manera, ya que ésta provee consejos que van más allá de sus propias recomendaciones.

Siempre que sea posible, el manejo de los niños con TB-MR debe llevarse a cabo dentro de las actividades del Programa Nacional de TB (NTP, por sus siglas en inglés). Hacer esto trae muchas ventajas, por ejemplo, un abordaje en contexto, la integración con otras iniciativas de la salud y el afianzamiento de los sistemas de salud. Si las actividades ocurren fuera del NTP, se debe hacer todo lo posible para reportar resultados estandarizados y colaborar con el NTP.

Por último, reconocemos que la expresión «niños» abarca a un rango amplio de individuos de distintas edades con necesidades sumamente diferentes. Un niño de 2 años necesitará un abordaje diferente a uno de 12, y el tratamiento de la TB-MR pediátrica nunca será igual para todos. Muchos expertos piensan que los casos de niños mayores de 10 años pueden ser manejados

usando la misma metodología y medicamento que los adultos; pero es necesario tener en cuenta las necesidades emocionales específicas de los adolescentes y sus cuidadores. Hacemos hincapié en el cuidado de niños más pequeños, que es el área más problemática para los médicos, y esperamos ofrecer un compendio de experiencias prácticas que les sean útiles a los programas de salud y a los médicos que tratan a los niños con TB-MR. Tenemos la confianza de que esta versión actualizada será aún más ampliada

y mejorada en los próximos años, a medida que el mundo gane y documente más experiencia con respecto a esta población desatendida.

Esta versión de la guía práctica de El Proyecto Centinela incorpora nuevas secciones basadas en los cambios que recomienda la Organización Mundial de la Salud, en su reciente actualización extensa de las recomendaciones para la TB pediátrica (https://[www.who.int/publications/i/](http://www.who.int/publications/i/)

item/9789240033450) Estos cambios incluyen: 1) la recomendación de usar muestra de heces para la prueba que se hace con Xpert Ultra; 2) expandir el uso de la bedaquilina para niños de todas las edades; y 3) expandir el uso de la delamanida para niños de todas las edades. Esta

versión actualizada continúa proporcionando herramientas de práctica adecuada en cuanto a la dosificación basada en peso, así como el uso de formulaciones aptas para niños de los medicamentos de segunda línea. Además, en este documento también se destacan las secciones sobre cómo proporcionar apoyo y cuidado descentralizado para los niños y los adolescentes en un ambiente familiar.

# DIAGNÓSTICO DE LA ENFERDAD DE TB-MR EN NIÑOS

En el diagnóstico de la TB-MR en niños están:

* + El diagnóstico de la TB-MR en niños se hace mayormente durante encuentros clínicos o radiológicos, considerando los factores de riesgo de TB-MR (p. ej., reciente exposición a TB-MR).
  + Se debe tratar de conseguir una confirmación bacteriológica, pero esto no siempre es posible a causa de la enfermedad paucibacilar o extrapulmonar.
  + Con frecuencia, los resultados bacteriológicos pueden ser negativos a pesar de que el niño tenga TB (resultado positivo de frotis de esputo en <15 %, XPert MTB/RIF, Xpert Ultra, o cultivo).
  + La colección de muestras respiratorias de calidad puede ser difícil en niños pequeños

pero niños >5 generalmente pueden proveer esputo. En niños aún más pequeños, se puede hacer lo siguiente: recolección de heces, aspiración gástrica/lavado, aspiración naso-faríngea o esputo inducido.

* + Otras pruebas diagnósticas de TBE deben hacerse según sea necesario. Esta sección tratará lo siguiente:
  + Diagnosis de TB-MR pediátrico
  + Especímenes diagnósticos, preparación y prueba

## Identificación y manejo inicial de un niño con posible caso de TB-MR

La TB debe estar incluida en la lista de diagnóstico diferencial de cualquier niño con una tos persistente o fiebre, pérdida de peso/retraso del crecimiento, o hallazgos focales que sugieren TB, tales como linfadenitis, deformidades espinales, ascitis y derrame articular. Signos peligrosos que sugieren una posible meningitis incluyen letargo/somnolencia, pérdida de conocimiento y convulsiones.

Diagnosticar de TB-MR a los niños puede ser algo complejo, por lo que requiere de un alto nivel de sospecha por parte de los médicos. La TB-MR en los niños puede ser confirmada (tienen un caso de TB clínico y el espécimen que recogieron del niño muestra MDR-TB), o clínicamente diagnosticada (el niño tiene TB clínico y está en riesgo de presentar resistencia a los medicamentos). La TB-MR clínicamente diagnosticada incluye casos posibles y probables de TB-MR. En el trabajo de campo, pueden llevar varias semanas entre el momento en que un niño se presenta con síntomas y signos de TB y el momento en que se reciben los resultados. Durante este tiempo, un niño puede deteriorarse rápidamente. Por lo tanto, es importante considerar iniciar el tratamiento contra la TB-MR antes de recibir confirmación bacteriológica.

Algunas definiciones a tener en cuenta:

* + **TB-MR confirmada:** se ha aislado TB-MR del niño.
  + **TB-MR probable:** en un niño que ha sido expuesto a un adulto con infección de TB-MR, los síntomas, signos y/o la radiografía son consistentes con la enfermedad de TB (>80 % de concordancia entre las pruebas de farmacosensibilidad (PFS) entre el niño enfermo y el caso fuente) .
  + **TB-MR posible:** el niño no mejora luego de 2-3 meses de tratamiento de primera línea (con confirmación de adherencia al tratamiento y exclusión de la posibilidad de un diagnóstico alternativo);

o el niño es contacto estrecho de un paciente que murió de TB, tuvo un tratamiento de TB fallido o lo están tratando nuevamente por TB

En sus nuevas recomendaciones, la OMS ha especificado que un algoritmo clínico puede ser empleado para diagnosticar un caso de TB probable en niños de diez años para abajo. Los mismos algoritmos pueden ser usados para diagnosticar casos de TB-MR probables, con la diferencia de que

el niño o ha sido expuesto a una persona con TB-MR, o ha sido tratado previamente por TB (>1 mes).

La Figura 1 proporciona el abordaje para la investigación y el manejo de TB-MR posible y probable.

**Figura 1. Abordaje del manejo de TB-MR posible y probable**

**OTRAS PFS CONFIRMADAS**

**TB-MR CONFIRMADA**

**NO CONFIRMADA**

**TERMINAR EL TRATAMIENTO DE TB-MR**

Empezar el tratamiento de TB-MR

**TB-MR POSIBLE O PROBABLE**

Obtener muestras biológicas para investigación de laboratorio

Considerar una conducta expectante (únicamente si el paciente esta estable y el diagnóstico aún es muy incierto)

**TRATAR ACORDE AL ANTIBIOGRAMA**

**ORGANISMO AISLADO**

**SIN ORGANISMO AISLADO**

**TRATAR ACORDE AL ANTIBIOGRAMA**

**MONITORIZAR PROGRESO CON PROBABLE INICIO DE TRATAMIENTO A TB-MR**

**Tabla 1: Abreviaturas para fármacos usados en ésta guía de campo**

|  |  |
| --- | --- |
| **Nombre del medicamento** | **Abreviatura** |
| Amikacina | **Amk** |
| Amoxicilina- Ácido clavulánico | **AMX-CLV** |
| Bedaquilina | **Bdq** |
| Capreomicina | **Cm** |
| Clofazimina | **Cfz** |
| Cicloserina | **Cs** |
| Delamanida | **Dlm** |
| Etambutol | **Emb (E)** |
| Etionamida | **Eto** |
| Imipenem/cilastatina | **Imp-Cln** |
| Isoniazida | **Inh (H)** |
| Kanamicina | **Km** |
| Levofloxacino | **Lfx** |
| Linezolid | **Lzd** |
| Meropenem | **Mpm** |
| Moxifloxacino | **Mfx** |
| Ácido para-aminosalicílico | **PAS** |
| Protionamida | **Pto** |
| Pirazinamida | **Pza (Z)** |
| Rifampicina | **Rif (R)** |
| Estreptomicina | **Sm (S)** |
| Terizidona | **Trd** |

## Ejemplos de casos: Posible TB-MR en un niño

### Colombia

Antonio es un niño de 7 años de edad quien se presenta a la clínica por 3 semanas de fiebre, tos e inflamación en la rodilla derecha. Su padre refiere que el niño ha estado «somnoliento» en la escuela y ya no quiere jugar fútbol con sus amigos. Al interrogatorio,

Antonio dice que su «pierna le duele» pero no refiere ninguna otra molestia. Su padre también refiere que la madre de Antonio falleció el mes pasado. «Dicen que fue TB, pero no lo sé»

«Tomó su medicamento para TB todos los días con la enfermera viéndola.» No hay otra exposición conocida a TB, y previo a éste episodio, Antonio ha estado sano, creciendo bien, y ha recibido todas las vacunas recomendadas, incluida BCG la cuál es verificada con la presencia de una cicatriz.

A la exploración física, Antonio se encuentra pálido y apático. Su temperatura es de 38.1 °C y su peso es de solo 16 Kg, lo cual esta debajo del quinto percentil para él, y debajo de su curva de crecimiento, donde previamente se encontraba en la percentil quince. Presenta linfadenopatía cervical y en la exploración de la rodilla derecha presenta datos de artritis y ligero derrame.

Usted sospecha de TB y está preocupado sobre la posibilidad de TB-MR, dado que su madre murió de TB durante el tratamiento de primera línea aunque tuvo excelente apego al mismo. Antonio se somete a estudios de VIH el cual es negativo. Antonio se encuentra clínicamente

estable sin indicación inmediata de empezar el tratamiento de TB-MR. Proporciona muestra de esputo para frotis y cultivo, y una muestra de líquido de su rodilla es enviado al laboratorio para análisis también. Usted pregunta acerca del uso de prueba rápida genotípica (GeneXpert) en el laboratorio Nacional. Su radiografía de tórax muestra un infiltrado irregular en el lóbulo superior derecho. Todos los resultados de las muestras son negativos cuando su padre lo trae de nuevo a la clínica con temperatura de 40.5 °C y dificultad respiratoria. Dada su condición clínica inestable y factores de riesgo

para TB-MR, Usted comienza un régimen de TB-MR en la ausencia de confirmación bacteriológica. TB-MR nunca es confirmada. Tiene buena evolución con el tratamiento y es curado de su TB-MR clínicamente diagnosticada.

### Kenia

Shamba es un niño de 7 años de edad quien es traído al centro de salud por su madre después de que ella nota «bultos» en su cuello y que el niño «tose todo el tiempo.» Shamba dice que se siente cansado y «sudoroso todo el tiempo.» Comienza a llorar y comenta que extraña a su padre, quien falleció el año pasado. Más adelante en el interrogatorio, la mamá de Shamba susurra que su esposo falleció de TB el año pasado, aunque tomó su medicamento todos los días.

A la exploración física, Shamba se encuentra caquéctico. Presenta fiebre de 39 °C y taquicardia con frecuencia cardiaca de 137. A la exploración, tiene múltiples nodos linfáticos cervicales, los cuales son fríos al tacto pero se palpan redondos y gomosos. Su examen cardiaco revela

un soplo sistólico de eyección 2/6. Su examen pulmonar revela retracciones de la pared torácica con expansión mínima del hemitórax derecho. El lado derecho del tórax es sordo a la percusión y no se escuchan ruidos respiratorios.

Shamba se encuentra en estado crítico y es sometido a una toracosentesis de emergencia donde se drenan 600 mL de líquido color paja. Shamba se somete a estudios de VIH el cual es negativo.

Es capaz de dar muestra de esputo, la cual es enviada para frotis, cultivo, y prueba rápida de DST. Por el estado de salud y el antecedente de la muerte de su padre bajo tratamiento de TB, a Shamba se le inicia tratamiento para TB-MR. Dos días después, los resultados de su Xpert MTB/RIF™ muestran resistencia a rifampicina, y su último cultivo muestra resistencia a la isoniazida, rifampicina, etambutol y estreptomicina. Shamba es capaz de recuperarse por completo y continúa siendo un activo, juguetón niño de 9 años (habiendo completado 12 meses de tratamiento cuando tenía 7 años) como el mejor de su clase.

### Kazajistán

Aizhan es una niña de 11 años de edad quien es presentada en el centro de salud con fiebre, pérdida de peso, tos y hemoptisis. Aizhan esta en su cuarto mes de tratamiento para TB y actualmente está en la fase de continuación de tratamiento dado por su Programa Nacional de TB usando DOTS.

Aizhan fue originalmente diagnosticada hace 4 meses cuando presentó los mismos síntomas y se encontró que tenía un resultado positivo al frotis de bacilo ácido-resistente (AFB): desafortunadamente, ningún Xpert MTB/RIF o cultivo fueron realizados. Se le inició HRZE y recibió terapia de supervisión diaria en un dispensario de TB de su comunidad. No ha faltado a ninguna dosis de su terapia. En su primer mes de tratamiento, tuvo un resultado de frotis negativo y refirió «mejoría» con resolución de la tos y fiebre. Durante su segundo mes de tratamiento, sin embargo, comenzó de nuevo con tos y desarrolló sudoraciones nocturnas empapantes. Su resultado del segundo mes de frotis de esputo fue negativo a AFB, y fue puesta en el fase de continuación (isoniazida y rifampicina) después del segundo mes de terapia. Sus síntomas empeoraron, y comenzó a tener cuadros febriles diario. Se presentó a su clínica, y su frotis del tercer mes mostró «AFB raro», el cuál fue clasificado como «contaminado» por sus proveedores cuando el frotis que se repitió fue negativo. Continúa con isoniazida y rifampicina. Su adherencia al tratamiento fue confirmada.

Ahora se presenta al centro de salud después de toser esputo sanguinolento. También nota pérdida de peso de 6 Kg, fiebre diaria, tos intensa y dificultad para respirar. En el examen tiene mal aspecto, caquéctica y taquicárdica, y sus pulmones tienen crepitantes difusos y sibilancias en todos los campos. Su esputo está manchado de sangre, pero hay un frotis

hecho el cual muestra AFB. Se repite la anamnesis y Aizhan y su madre niegan cualquier contacto con otros pacientes con TB y declaran específicamente que no tienen contacto conocido con personas con TB-MDR u otros factores de riesgo. La prueba rápida del VIH es negativa.

Se considera que Aizhan tiene un alto riesgo de TB-MDR, ya que está fallando en un régimen de primera línea a pesar de la excelente adherencia. Su esputo es enviado a cultivo y DST. Mientras tanto, se le inicia un régimen para su presuntivo TB-MR. El DST regresa y muestra resistencia a isoniazida, rifampicina, etambutol y estreptomicina.

## Gestión de muestras de diagnóstico

**PUNTOS CLAVE:**

* Se necesita un alto nivel de sospecha clínica para el diagnóstico oportuno de TB-MR en niños.
* Si el niño tiene síntomas/signos/radiología de TB y ha estado expuesto a una persona con un caso infeccioso de TB-MDR, entonces se debe considerar que probablemente tenga TB-MR.
* Los factores de riesgo para una posible TB-MR incluyen antecedentes de tratamiento previo (especialmente en los últimos 12 meses), falta de mejoría clínica con el tratamiento de TB de primera línea después de 2 a 3 meses de terapia (si no se considera IRIS), contacto con un paciente que fallecieron durante el tratamiento de la TB o fracasaron en el tratamiento de la TB.
* El tratamiento en ausencia de confirmación bacteriológica debe llevarse a cabo comúnmente
* En caso de probable TB-MR, el tratamiento debe ser basado en el DST del caso original
* El inicio temprano del tratamiento apropiado es esencial para asegurar buenos resultados.

*(Foto: Marcela Tommasi)*

1 Hay varios tipos de muestras que se pueden tomar de los niños para diagnosticar la TB-MR, y se pueden enviar para una variedad de pruebas, que incluyen frotis, cultivo en medio líquido (por ejemplo,

MGIT), cultivo en medio solido, patología, o prueba diagnóstica rápida de GeneXpert®

Ultra, Xpert MTB/RIF o un ensayo de sonda de línea (es decir, GenoType® MTBDRplus). Cabe destacar que Xpert MTB/RIF Ultra y el cultivo en medios líquidos deben priorizarse en niños. Se deben considerar todas las pruebas relevantes y disponibles; realizar múltiples pruebas en una o más muestras de una variedad de tipos de especímenes aumenta sustancialmente el rendimiento del diagnóstico. Los principios de recolección y manejo de muestras se describen a continuación. Consulte el Apéndice A para obtener un formulario de recolección de muestras.

*Medidas de control de infecciones*

La adecuada recolección de una muestra para estudios microbiológicos (especialmente Xpert MTB/RIF y cultivos) es el paso más importante *en la detección de M. tuberculosis.* Una muestra mal recolectada puede conducir a fallas en la detección de *M. tuberculosis y/o* resultar en la

recuperación de organismos contaminantes (incluyendo micobacterias no tuberculosas). Siempre que sea posible, las muestras deben tomarse antes de iniciar el tratamiento de la TB. PROTOCOLOS PARA LA RECOLECCIÓN DE MUESTRAS

* Recoja la muestra en momentos óptimos (p. ej., aspirado gástrico en ayunas temprano en la mañana, antes de la movilización; esputo inducido después de un ayuno de 2 a 4 horas; esputo expectorado temprano en la mañana).
* Intente siempre recoger una cantidad óptima de muestra, que varía según el tipo de muestra; volúmenes más grandes generalmente proporcionan mayores rendimientos bacteriológicos.
* Use dispositivos de recolección apropiados (es decir, recipientes para muestras estériles y a prueba de fugas). Si las muestras (p. ej., esputo) requieren centrifugación, es preferible que se recolecten directamente en tubos de centrífuga (Falcon) de 50 mL para evitar la necesidad de transferirlos de un recipiente a otro.
* Evitar la contaminación tomando muestras únicamente de las secreciones/tejidos de interés y siguiendo los principios básicos del procedimiento estéril/limpio
* Use adecuado medio de transporte. Evite la solución salina u otras soluciones que puedan contener conservantes antimicobacterianos, no coloque las muestras de biopsia en formaldehído y neutralice el ácido estomacal si se recolecta un aspirado gástrico (consulte el Apéndice D).
* Si es posible, recolecte muestras antes de la administración de medicamentos antituberculosos. En niños gravemente enfermos, esto puede no ser posible, pero se deben hacer todos los intentos para obtener muestras lo más rápido posible.
* Etiquete correctamente cada espécimen (nombres completos, tipo exacto de origen del espécimen, fecha y hora de recolección). Asegúrese de que la etiqueta esté en el recipiente, no en la tapa.
* Minimice el tiempo de transporte.
* Mantenga un ambiente apropiado (temperatura fresca, idealmente entre 5 y 15 °C) entre la recolección de muestras y la entrega al laboratorio.
* Si se prevé un retraso en el transporte, coloque la muestra en el refrigerador (idealmente entre 1 y 5 °C); congelar muestras para análisis molecular (PCR).
* Empaque cada muestra por separado en una bolsa de transporte sellada.

Los procedimientos operativos estándar para las muestras más relevantes se proporcionan en el Apéndice D.

## Tipos de especímenes

(Todas estas muestras se pueden analizar en sistemas de amplificación de ácidos nucleicos basados en cartuchos, aunque la mayoría de los datos provienen de Xpert MTB/RIF y Xpert MTB/RIF Ultra, y en cultivo. Los sistemas de amplificación de ácidos nucleicos basados en cartuchos no se recomiendan para el líquido pleural.

### Tabla 2. Tipos de recolección de muestras respiratorias y sus condiciones de uso

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Muestra** | **Descripción breve del procedimiento de colección de muestra** | **Grupo de edad recomendado** | **Volumen mínimo recomendado para estudios\*** | **Tiempo de recolección óptimo** | **Comentarios** |
| Esputo expectorado espontáneo (ES) | Esputo expectorado sin  previa nebulización con solución salina | + 5 años | 3 mL | Temprano en la mañana | Si el niño no puede producir esputo en cantidad y calidad suficiente, considere la inducción del esputo. |
| Esputo inducido (IS) | Expectoración de esputo precedida de nebulización de solución salina hipertónica | Cualquier edad | 3 mL | Temprano en la mañana | Si el niño no puede expectorar (niños menores de 5 años), considere la aspiración laringo-faríngea. |
| Aspiración gástrica (GA) | Aspiración nasogástrica de jugo gástrico que contiene esputo deglutido | + 7 años | 5 mL | Temprano en la mañana antes de que el niño salga de la cama | Al despertar, sentarse y ponerse de pie, comienza el peristaltismo y el estómago se vacía gradualmente, lo que compromete el volumen. |
| Lavado gástrico (GL) | Instilación nasogástrica de solución para “lavar” y recuperar el esputo adherido a las paredes del estómago | + 7 años | 10 mL | Temprano en la mañana | Recomendado solo cuando no se pueden obtener 3 mL de aspirado gástrico. |
| Lavado bronco-alveolar (BAL) | Broncoscopia | Cualquier edad | 3 mL | Cualquier hora | El rendimiento bacteriológico de una muestra de BAL es  no superior a la del esputo inducido en serie o GA/GL. |
| Aspirado nasofaringeo (NPA) | Succión nasofaringea  de la nasofaringe para recolectar secreciones de URT, pero también puede recolectar secreciones de LRT si se estimula el reflejo de la tos | + 7 años | 2 mL | Desconocido, pero probable mejor rendimiendo en la mañana | El rendimiento bacteriológico del aspirado nasofaríngeo tiende a ser similar o inferior al del esputo inducido o GA/GL y puede ser una buena alternativa a estos métodos de obtención de esputo. |

\* Estos valores son la cantidad mínima recomendada; volúmenes más grandes tienden a tener rendimientos bacteriológicos más altos.

### Tabla 3: Tipos de recolección de muestras respiratorias y sus condiciones de uso

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Muestra** | **Descripción breve del procedimiento de colección de muestra** | **Grupo de edad recomendado** | **Volumen mínimo recomendado para estudios\*** | **Tiempo de recolección óptimo** | **Comentarios** |
| Heces | Muestreo de heces aleatorias no contaminadas por orina o inodoro | Cualquier edad | 1 cucharada (5 gr) | Cualquier hora | Datos recientes muestran que las pruebas de heces con Xpert Ultra tienen resultados similares tanto al aspirado gástrico como al lavado gástrico. Las muestras de heces son más fáciles de recolectar de los niños que las muestras gástricas.  Las recomendaciones actualizadas de TB pediátrica de la OMS de 2021 indican que las heces son una muestra aceptable para la prueba con el  Xpert Ultra. KNCV ha desarrollado un método simple de un solo paso para preparar heces para la prueba en Xpert Ultra que se puede encontrar aquí: https://www.kncvtbc. org/es/sos-stoolbox/  Cabe destacar que las heces preparadas de esta manera no pueden  ser cultivadas para *M. tuberculosis y,* por lo tanto, se necesita una muestra de heces adicional para enviar a cultivo.  Como con todas las muestras, una muestra de heces negativa analizada en  Xpert Ultra NO descarta la TB. |
| Líquido cefalorraquídeo (LCR) | Punción lumbar | Cualquier edad | 2 mL | Cualquier hora | Envíe el 3er o 4to tubo para cultivo para reducir la posibilidad de contaminación debido a la flora de la piel. |
| Líquidos serosos y tejidos \*\* | Aspirado de líquido seroso seguido de biopsia de tejido seroso | Cualquier edad | 1 mL | Cualquier hora | El rendimiento bacteriológico del tejido es significativamente mayor que el del líquido. Marcadores bioquímicos útiles en todos los fluidos. |

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Muestra** | **Descripción breve del procedimiento de colección de muestra** | **Grupo de edad recomendado** | **Volumen mínimo recomendado para estudios\*** | **Tiempo de recolección óptimo** | **Comentarios** |
| Orina | Recolección de muestra limpia de orina a la mitad de la micción | Cualquier edad | 2 mL | Primera micción de la mañana | Crecimiento bacteriológico bajo excepto en TB del tracto urinario. La detección del antígeno lipoarabinomanano tiene una alta sensibilidad en pacientes  seropositivos gravemente inmunocomprometidos.  Es de destacar que hay un aumento en el número de  evidencias de que el uso del lipoarabinomanano urinario  (LAM) puede ser una prueba útil para el diagnóstico de niños o adultos que conviven con el VIH que presentan síntomas, están hospitalizados o tienen un recuento de CD4 inferior a 200 células/uL. El LAM de orina es más sensible si se utiliza además un paso de amplificación, como con la prueba SILVAMP TB-LAM. |
| Sangre | Flebotomía | Cualquier edad | 5 mL | Cualquier hora | Crecimiento bacteriológico muy bajo; uso en pacientes seropositivos gravemente enfermos. |
| Biopsia por aspiración con aguja fina | Biopsia por aspiración con aguja fina, según tipo de tejido y situación clínica | Cualquier edad | Basado en el tipo | Cualquier hora | También es útil porque las características histopatológicas compatibles con la TB pueden ser diagnósticas.  Tenga en cuenta que estos datos se refieren únicamente a la biopsia y no a una aspiración de líquido con aguja fina. |
| Médula ósea | Aspiración de médula ósea | Cualquier edad | 1 ml | Cualquier hora | Considerar la aspiración de médula ósea en niños con enfermedad diseminada. Debe hacerse la prueba de otros patógenos, especialmente en niños con VIH. |

\*\* Los fluidos serosos incluyen pleural, pericárdico, peritoneal y sinovial.

# DISEÑO DE RÉGIMEN

Los medicamentos que se usan para el tratamiento de niños con TB-MR son similares a los que se usan para los adultos. Sin embargo, muchas formulaciones de medicamentos de segunda línea no son aptas para niños y la preparación puede requerir mucho trabajo. No obstante, ahora hay fórmulas aptas para niños y de calidad garantizada de los siguientes medicamentos que se pueden obtener del Servicio Mundial de Medicamentos: bedaquilina (20 mg), clofazimina (50 mg), cicloserina (125 mg), etambutol (100 mg), etionamida (125 mg) , isoniazida (100 mg), levofloxacina (100 mg), moxifloxacina (100 mg) y pirazinamida (150 mg).

Está previsto que una formulación pediátrica de linezolid (150 mg) y delamanida (25 mg) estarán disponibles en el cuarto trimestre de 2021. La formulación pediátrica de delamanida también está disponible a través del uso compasivo de la compañía bajo acceso individualizado.

[(http:](http://www.stoptb.org/gdf/drugsupply/drugs_available.asp))/[/www.stoptb.org/gdf/drugsupply/drugs\_available.asp).](http://www.stoptb.org/gdf/drugsupply/drugs_available.asp))

Las pruebas farmacocinéticas y farmacodinámicas de los medicamentos antituberculosos de segunda línea realizadas en niños van en aumento y ahora hay datos que respaldan muchas de las dosis recomendadas de los medicamentos de segunda línea. Esta sección tratará sobre:

* + Principios del diseño del régimen en niños
  + Recomendaciones de dosificación para medicamentos antituberculosos de segunda línea en niños

Imágenes de los medicamentos de primera y segunda línea comúnmente utilizados se incluyen en el Apéndice B.

### Principios del diseño del régimen: Consideraciones pediátricas

En 2018, la Organización Mundial de la Salud actualizó su guía sobre el manejo de la TB-MR/RR. La principal de estas recomendaciones fue volver a priorizar los fármacos de segunda línea en medicamentos del Grupo A, Grupo B y Grupo C. Aunque los datos que respaldan esta reclasificación de medicamentos provienen en gran medida de adultos, los principios del diseño del régimen también son aplicables para los niños. A continuación se incluye un resumen de los nuevos grupos de medicamentos:

### Tabla 4. Nueva agrupación de medicamentos de 2018 para el tratamiento de la TB-MR

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Grupo** | **Fármaco** | **Abreviatura** |
| **Grupo A**  Incluye los tres medicamentos (a menos que no puedan ser utilizados) | Levofloxacino O Moxifloxacino | LFX/MFX |
| Bedaquilina | BDQ |
| Linezolid | LZD |
| **Grupo B**  Agregar ambos medicamentos  (a menos que no puedan ser utilizados) | Clofazimina | CFZ |
| Cicloserina O Terizidona | CS/TRD |
| **Grupo C**  Agregar para completar el régimen y cuando los medicamentos de los Grupos A y B no se puedan utilizar | Etambutol | EMB (E) |
| Delamanida | DLM |
| Pirazinamida | PZA (Z) |
| Imipenem/cilastatina | IPM-CLN |
| Meropenem | MPM |
| Amikacina O Estreptomicina | AM/SM (S) |
| Etionamida O Protionamida | ETO/PTO |
| Ácido p-aminosalicílico | PAS |

En general, los niños con TB-MR deben tratarse de acuerdo con los mismos principios que guían la terapia de adultos. Para los niños, sin embargo, se recomiendan los siguientes principios basados ​​en la opinión consensuada de los expertos involucrados en la redacción de esta guía:

* + El tratamiento debe basarse en el antibiograma del caso fuente más probable si el niño no tiene un antibiograma propio;
  + Desde 2016, la OMS recomienda regímenes sin inyectables para niños con enfermedad no grave, y en 2018, la OMS recomendó regímenes totalmente orales para la mayoría

de las personas que viven con TB-MR. LOS NIÑOS CON TB-MR DEBEN SER TRATADOS CON REGÍMENES SIN INYECTABLES EN CASI TODOS LOS CASOS. Puede haber un pequeño

porcentaje de niños con formas altamente resistentes de TB que requieren amikacina o un carbapenémico como parte de un régimen de "terapia de rescate". Si se va a administrar amikacina, se debe realizar un monitoreo formal de la audición, ya que cualquier grado de pérdida auditiva es devastador para un niño o adolescente. Algunos expertos también administran N-acetilcisteína (NAC) a los niños que toman medicamentos inyectables como parte de la terapia de rescate y esto podría considerarse como una terapia adyuvante para tratar de minimizar la ototoxicidad. LOS REGÍMENES TOTALMENTE ORALES DEBEN ADMINISTRARSE A LA MAYORÍA DE LOS NIÑOS CON TB-MR.

* + Las recomendaciones sobre los regímenes de tratamiento de la TB-MR para adultos también son aplicables a los niños con formas graves de TB-MR extrapulmonar. El tratamiento de la meningitis por TB-MR debe guiarse por la capacidad de los medicamentos para cruzar la barrera hematoencefálica. Consulte la Tabla 7 para obtener más detalles.
  + Los regímenes deben constar de al menos 4 fármacos a los que el organismo sea probablemente susceptible durante la duración de la terapia, con la posible adición de un quinto fármaco durante los primeros meses de terapia en casos de enfermedad grave. El uso de más de 5 fármacos aumenta la toxicidad sin mejorar necesariamente la eficacia del tratamiento, si se utilizan fármacos del grupo A y B y/o delamanida;
  + La elaboración del régimen debe dar prioridad a los fármacos del Grupo A y B de la OMS, así como a la delamanida.
  + La OMS ahora recomienda bedaquilina y delamanida para niños de todas las edades. La Figura 3 se puede utilizar para guiar el diseño de regímenes de tratamiento para niños con TB-MR, aunque será necesario que los regímenes sean diseñados de forma individual para cada paciente, teniendo en cuenta los patrones de resistencia únicos y los riesgos de toxicidad. Debe tenerse en cuenta que, aunque la autorización de delamanida y bedaquilina suele ser por seis meses, no se conocen problemas de seguridad con el uso de estos medicamentos durante más de seis meses (aunque los datos son limitados). Algunos niños pueden beneficiarse del uso de estos medicamentos durante toda la duración de su terapia. Además, existe información limitada sobre el uso

de bedaquilina en combinación con delamanida, aunque los datos existentes sugieren que la combinación de los dos medicamentos no produce ningún aumento en los acontecimientos adversos. En niños con resistencia a las fluoroquinolonas o para quienes las opciones de tratamiento son limitadas, se podría considerar la ampliación y combinación de bedaquilina y/o delamanida, paciente por paciente, con un monitoreo cuidadoso.

* + Aunque el linezolid es un fármaco del grupo A con eficacia comprobada, su uso se ha asociado con toxicidad frecuente. La toxicidad depende de la duración y aunque es probable que el uso durante el tratamiento mejore la eficacia, los acontecimientos adversos pueden limitar la duración del uso a los primeros meses. En niños con enfermedad mínima, el linezolid podría omitirse del régimen de tratamiento si no hay documentación o riesgo de resistencia a las fluoroquinolonas y si se puede elaborar un régimen de cuatro medicamentos que utilice fármacos del Grupo A y B y/o delamanida. Algunos programas administran linezolid durante ocho semanas, ya que el riesgo de acontecimientos neurológicos adversos es mayor después de ocho semanas. En niños con enfermedad grave y en aquellos con resistencia documentada o posible a las fluoroquinolonas, se debe administrar linezolid y se debe monitorear de cerca al niño para detectar toxicidad en la médula ósea, neuritis óptica y neuropatía periférica.
  + Se debe administrar amoxicilina-ácido clavulánico con cada dosis de imipenem-cilastatina o meropenem para ayudar a su eficacia. No debe contarse como un fármaco en el régimen de tratamiento de la TB-MR ni utilizarse sin un carbapenémico en el tratamiento de la TB-MR.
  + La pirazinamida solo debe usarse si existe susceptibilidad demostrada
  + La composición de los regímenes de tratamiento de la TB-MR es prácticamente la misma en los niños que conviven con el VIH. Al igual que con los adultos, existe evidencia que respalda el uso de los inhibidores

de la integrasa y estos medicamentos (es decir, dolutegravir, raltegravir) también deberían formar parte de la terapia fundamental contra el VIH para los niños. Efavirenz debe evitarse en niños que necesitan bedaquilina durante la duración de su tratamiento con bedaquilina, ya que efavirenz reduce las concentraciones de bedaquilina.

* + La duración de la terapia en niños debe depender del sitio y la gravedad de la enfermedad: los niños con enfermedad no grave pueden recibir tratamiento durante 6 a 9 meses, mientras que los niños con enfermedad grave requerirán de 9 a 12 meses de terapia dependiendo de su progreso clínico (ver Figura 4). Cabe destacar que las recomendaciones de la OMS de 2018 definen la enfermedad grave de la siguiente manera: “En niños menores de 15 años, la enfermedad grave generalmente se define por la presencia de cavidades o enfermedad bilateral en la radiografía de tórax o formas extrapulmonares de una enfermedad distinta de la linfadenopatía (ganglios linfáticos periféricos o masa mediastínica aislada

sin compresión)." En niños, la ocurrencia de desnutrición avanzada (definida por síntomas clínicos o por métrica) o inmunosupresión avanzada o positiva

La bacteriología de la TB (frotis, Xpert MTB/RIF, cultivo) también se puede considerar al determinar la duración del tratamiento. Los datos del ensayo SHINE para la TB susceptible a los medicamentos en niños respaldan el uso de regímenes más breves en niños con enfermedad no grave y es probable que los mismos principios sean aplicables a los regímenes de tratamiento de la TB-MR. Hay nueva información de múltiples ensayos de terapia de TB-MR en adultos que respaldan la reducción de la duración del tratamiento de 6 a 9 meses, especialmente si se usan los tres medicamentos del grupo A.

* + Siempre que sea posible, deben utilizarse medicamentos con fórmulas adaptadas a los niños.
  + El monitoreo y manejo de acontecimientos adversos es esencial;
  + Pretomanida es un nuevo nitroimidazol que ha sido recomendado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos como parte de un régimen que contiene bedaquilina y linezolid para el tratamiento de la tuberculosis extremadamente resistente a los medicamentos. Esta aprobación se otorgó bajo la Vía de Población Limitada para Medicamentos Antibacterianos y Antifúngicos y solo requirió evidencia mínima para su aprobación (un estudio de un solo brazo con datos de menos de 100 personas y sin un grupo de control contemporáneo). La pretomanida está relacionada

con algunos problemas de seguridad pediátricos específicos en adultos y hasta que el fármaco no haya sido evaluado en niños, actualmente no es una opción en esta población.

La TB ocurre a lo largo de un espectro que va desde la infección hasta la enfermedad leve y la enfermedad grave, y la gravedad de la enfermedad con frecuencia se relaciona con la carga bacilar en los niños. Debido a esto, los niños con enfermedad no grave generalmente pueden tratarse con terapias de menor duración. La enfermedad no grave se puede definir como la TB que está aislada de los ganglios linfáticos o que solo afecta a uno de los pulmones sin cavidades. En general, los niños con enfermedad no grave solo necesitan de 6 a 9 meses de tratamiento. Para la mayoría de los niños, no será necesario un tratamiento que dure más de 18 meses, y la experiencia clínica sugiere que se podrían considerar duraciones más cortas del tratamiento (es decir, 9 a 12 meses) en niños con enfermedad grave en función de su evolución clínica, comorbilidades y antibiograma.

La bedaquilina y la delamanida ahora son recomendadas por la OMS para niños de todas las edades, lo que significa que estos medicamentos más nuevos pueden usarse más ampliamente para tratar la TB-MR pediátrica. Los países y programas que tratan a niños tendrán ahora más opciones para regímenes terapéuticos totalmente orales. Hay dos enfoques diferentes que los países pueden usar para hacer que estos regímenes sean inmediatamente accesibles para los niños. El primero sería simplemente usar los

mismos regímenes que se usan en poblaciones adultas a niños con TB-MR confirmada o diagnosticada clínicamente, con dosificación para niños basada en el peso. La pretomanida aún no se puede administrar de manera segura a los niños, por lo que esto no aplicaría a los regímenes que contienen pretomanida que se usan para adultos.

El segundo enfoque sería uno más "personalizado" para la incorporación de bedaquilina y delamanida en los regímenes para la TB-MR pediátrica. Este enfoque se basa en la opinión de expertos y aún no ha sido evaluado en estudios formales. El enfoque personalizado no solo permitiría un uso más amplio de estos agentes más nuevos, sino que se basaría en la evidencia nueva de los ensayos de acortamiento del tratamiento en adultos con TB-MR (es decir, TB-PRACTECAL) donde estos medicamentos altamente efectivos del Grupo A permiten duraciones de terapia mucho más cortas. Este enfoque también se basaría en los nuevos datos de la TB pediátrica susceptible a los medicamentos (es decir, SHINE) que demuestran cómo se puede estratificar el tratamiento según la gravedad de la enfermedad.

En el enfoque personalizado, los regímenes pediátricos para la TB-MR se elaborarían en función de la gravedad de la enfermedad y la presencia de resistencia a las fluoroquinolonas (probable o sospechada). A los niños con enfermedad no grave se les podrían ofrecer regímenes de 6 meses que podrían extenderse a

9 meses, dependiendo de la mejoría. La enfermedad no grave se definiría como aquella que no tiene baciloscopia de esputo positiva, no es cavitaria, es unilateral o solo afecta a los ganglios linfáticos. A los niños con enfermedad grave se les podría ofrecer tratamiento con regímenes de 9 meses con la opción de extenderlo a 12 meses dependiendo de la mejoría. En particular, los niños con enfermedad osteoarticular que deben recibir un mínimo de 12 meses de terapia.

En cuanto a la composición del régimen, los niños que no tienen resistencia a las fluoroquinolonas o factores de riesgo de resistencia a las fluoroquinolonas, podrían tratarse con bedaquilina, levofloxacino, clofazimina y cicloserina, y linezolid podría administrarse durante 8 semanas (aunque en algunos niños, linezolid podría omitirse). En niños con resistencia documentada a las fluoroquinolonas o factores de riesgo de resistencia a las fluoroquinolonas, el régimen podría consistir en bedaquilina, delamanida, clofazimina, cicloserina y linezolid. El linezolid se puede administrar durante 8 semanas o durante el tiempo que se tolere.

Se debe prescribir un régimen completamente individualizado para los niños con resistencia documentada o posible a otros componentes del régimen, especialmente a los medicamentos del Grupo A. Es probable que estos niños necesiten tratamiento durante al menos 12 meses y posiblemente más, según los medicamentos de segunda línea que reciban y la gravedad de la enfermedad.

**Figura 2. Principios en la preparación de un régimen de TB-MR para niños**

**TB-MR DIAGNOSTICADA**

**USAR TODOS LOS MEDICAMENTOS DEL GRUPO A QUE SE PUEDAN**

**USAR TODOS LOS MEDICAMENTOS DEL GRUPO B QUE SE PUEDAN**

**INCLUIR MEDICAMENTOS DEL GRUPO C HASTA PRESCRIBIR CUATRO MEDICAMENTOS ACTIVOS**

Delamanida Etionamida/protionamida ácido *p*-aminosalicílico Etambutol

Pirazinamida Imipenem-cilastatina Amikacina/estreptomicina

Clofazimina Cicloserina/terizidona

Levofloxacina/Moxifloxacina Bedaquilina

Linezolid

**Figura 3. Regímenes sugeridos para niños con diferentes perfiles de resistencia**

**NIÑO CON TB-MR (CONFIRMADO O DIAGNÓSTICADO CLINICAMENTE)**

**DETERMINAR SI EL NIÑO TIENE CONOCIDA O POSIBLE RESISTENCIA AL FLQ PARA DECIDIR LA COMPOSICIÓN DEL RÉGIMEN**

**ENFERMEDAD NO GRAVE: DURACIÓN 6- 9 MESES**

**ENFERMEDAD SEVERA 9 a 12 MESES**

**DETERMINE SI EL NIÑO PADECE UNA ENFERMEDAD SEVERA O NO-SEVERA PARA DERMINAR LA DURACIÓN**

Resistencia a los FLQ no documentada o poco probable: BDQ-LFX-CFZ-CS-LZD\*

\*Se puede administrar LZD durante 8 semanas u omitirse si se trata de niños con enfermedad y factores de riesgos no severos

de toxicidad

Resistencia a los FLQ documentada o probable: BDQ-DLM-CFZ-CS-LZD\*

\*la duración del LZD puede ser determinada con base en la severidad de la enfermedad y los factores de riesgo de toxicidad

**Figura 4. Severidad de la enfermedad en niños con TB**

Infección por TB

TB no severa

TB severa

Severidad de la enfermedad en aumento

La Figura 3 incluye un diagrama de flujo para el diseño del régimen.

## Ejemplos de casos: Diseño del régimen

### Bangladesh

Rami es un niño de 3 años que presenta abultamientos inflamados en el cuello y su madre informa que ha estado enfermo por varias semanas. No juega como habitualmente lo hace y no está comiendo bien. La madre también informa que ha tenido fiebre y tos. También informa que la tía del niño, con la que este comparte la cama, tiene TB y está recibiendo tratamiento mediante un

programa especial para persona con TB resistente a los medicamentos. Los resultados del examen físico de Rami y su radiografía torácica son compatibles con TB. Su prueba rápida del VIH es negativa. Es incapaz de toser esputo, incluso con inducción, y se realizan dos aspirados gástricos que se envían para frotis y cultivo. No hay broncoscopia disponible donde vive Rami. Se le prescribe un tratamiento corto con amoxilina y se le solicita regresar en 2 semanas.

A su regreso a la clínica, la condición clínica de Rami ha empeorado. Ha perdido 1 kg y su madre informa que duerme todo el día. Los resultados de la frotis de esputo son negativos, y los cultivos aún están pendientes. Apenas se logra despertarlo. Se le realiza una punción lumbar que no muestra glóbulos rojos pero sí 15 células nucleadas de las cuales el 80 % son linfocitos. No se encontraron BAAR en el fluido espinal.

Se recibieron los resultados enviados por los médicos de su tía, que muestran que tiene resistencia a la isoniacida, la rifampicina, el etambutol y la estreptomicina.

A Rami se le diagnostica meningitis tuberculosa y enfermedad diseminada. Debido a su condición crítica, necesita comenzar el tratamiento de inmediato. Es probable que se haya contagiado de su tía con quien comparte la cama, y quien ha documentado resistencia a los medicamentos.

A Rami se le suministran nuevos medicamentos con base en el patrón de resistencia a los fármacos del paciente fuente, el que incluye Lfx-Lzd-Dlm-Cs-Ethio. Debido a que Rami tiene meningitis tuberculosa, el linezolid es uno de los fármacos más importantes en su régimen. Se prefiere la etionamida por sobre la clofazimina

ya que tiene mejor penetración a nivel del sistema nervioso central. Tampoco se le da bedaquilina ya que puede no penetrar en el sistema nervioso central. También se le comenzó a administrar prednisona ya que los corticoides son recetados en casos de meningitis tuberculosa.

La *M tuberculosis* nunca crece de sus aspirados gástricos y muestras de LCR (líquido cefalorraquídeo). Rami muestra mejoras y continuará con su régimen por un total de 18 meses. Luego se declara que Rami está curado después de un total de18 meses de terapia, basándose en su mejora clínica, la resolución de los hallazgos de la radiografía de tórax, la resolución de la linfadenopatía y el buen aumento de peso.

### Haití

Angelie es una niña de 12 años que es remitida al hospital central tras haber fracasado el régimen antituberculoso de primera línea. Angelie tomó los primeros medicamentos prescriptos diariamente bajo terapia observada. Los resultados del frotis de esputo que se le realizó durante el diagnóstico dieron positivos, los resultados se revirtieron en un segundo frotis de esputo realizados dos meses después, pero volvieron a dar positivos en el frotis realizado a los seis meses.

Las muestras no fueron enviadas para cultivo.

Ella informa que tiene tos, padece falta de aire y fiebre. También experimenta pérdida de peso. Informa, además, que durante el primer mes del tratamiento se sintió “un poco mejor” pero en general se siente mucho peor ahora de lo que se sentía desde el diagnóstico. Menciona también que su padre murió de TB y que se encontraba en prisión en es momento. Ambos tenían una relación muy cercana lo visitaba todos los meses.

Su examen clínico y su radiografía son compatibles con la tuberculosis, y presenta lesiones infiltrantes en el lóbulo superior derecho. Su esputo es positivo al frotis de AFB. Se envía para cultivo y para una prueba de Xpert MTB/RIF. Los resultados de la prueba GeneXpert® dan positivo para *M. tuberculosis*  y han detectado resistencia a la rifampicina. Su prueba rápida del VIH es negativa.

Angelie vuelve a la clínica 5 días después y ahora dice que tiene dificultad para respirar y sibilancias. Su cultivo está pendiente, pero dado su historial de contactos, su empeoramiento clínico y su resultado de GeneXpert®, se inicia el tratamiento para la TB-MR. Su padre nunca se hizo pruebas de susceptibilidad a las drogas.

A ella se le empiezan a administrar cuatro medicamentos a los que no ha estado expuesta anteriormente. Se ha empezado con Bdq-Lfx-Lzd-Cfz. También se le ha empezado a administrar un inhalador broncodilatador para sus sibilancias.

Cuatro semanas más tarde, se obtienen los resultados de las pruebas para la susceptibilidad a drogas, que muestran que el aislado de tuberculosis es resistente a la isoniazida y la rifampicina, pero sensible a todos los demás medicamentos de primera y segunda línea. Se le continúa administrando un régimen de Bdq-Lfx-Lzd-Cfz. Debido a que está tomando linezolid, se le realizan controles mensuales de su conteo sanguíneo completo, exámenes mensuales de la vista y un examen mensual de neuropatía periférica. En la revisión del cuarto mes, ha desarrollado una anemia con una hemoglobina de 9,2 g/dL. Se suspende el linezolid y se inicia la cicloserina. Después de 6 meses de cultivos negativos, se suspende su bedaquilina, y

completa 15 meses de terapia con Lfx-Cfz-Cs. Sus cultivos y frotis siguen siendo negativos, ha ganado peso, sus síntomas se han resuelto y, tras 15 meses de terapia, se la declara curada.

### Sudáfrica

JR es un niño de 7 años cuya madre fue diagnosticada con TB-MR con resistencia adicional a las fluoroquinolonas. Cuando se aplica un protocolo post-exposición y una enfermera visita la casa de JR para ver si hay alguien enfermo allí, descubre que JR lleva un mes tosiendo con esputo y ha perdido 3 kg. También tiene fiebre y sudores nocturnos y ya no quiere jugar al fútbol con sus compañeros en el colegio. Se hizo una prueba de VIH hace 2 meses que dio negativo.

Durante el examen se lo nota sudoroso, pálido y caliente al tacto. Pesa 26 kg. Sus conjuntivas están pálidas, no tiene ictericia, no tiene linfadenopatías y su examen cardíaco es normal. Su examen pulmonar revela crepitaciones y ruidos respiratorios bronquiales en el ápice derecho. Su abdomen es normal al igual que sus extremidades. Una radiografía de tórax muestra una gran lesión cavitaria en el lóbulo superior derecho. Su esputo se envía para Xpert MTB/RIF® y es positivo para ambos

*M. tuberculosis*  y la resistencia a la rifampicina. Debido a que tiene un contacto conocido con TB-XDR, se lo inicia empíricamente en un régimen de TB-XDR mientras se esperan las pruebas para la susceptibilidad a drogas de segunda línea.

Tiene un ECG de referencia que revela un intervalo QTc de 411 mseg y su conteo sanguíneo completo de referencia está dentro de los límites normales. Su régimen inicial es con Bdq-Lzd-Cfz-Cs-Dlm. Su dosis de delamanida es de 50 mg dos veces al día, tal y como se recomienda según los estudios farmacocinéticos y de seguridad y las recomendaciones de la OMS. Su dosis diaria de bedaquilina es de 200 mg por

14 días seguidos de 100 mg tres veces por semana, según los estudios farmacocinéticos y de seguridad y las recomendaciones de la OMS.

Le va bien, gana peso y vuelve a jugar al fútbol un mes después de empezar

tratamiento. Debido a que se encuentra bajo tratamiento con linezolid, se le controla mensualmente el recuento sanguíneo completo, la visión y los signos o síntomas de neuropatía periférica.

## Dosificación de medicamentos de segunda línea en niños

La dosificación adecuada de los fármacos antituberculosos de segunda línea en los niños es fundamental para garantizar buenos resultados y evitar el desarrollo de resistencias adicionales. En la actualidad existen datos farmacocinéticos (es decir, la forma en que el organismo metaboliza un fármaco) y de dosificación de poblaciones pediátricas, y las dosis de los fármacos de segunda línea recomendadas aquí se basan en esa información.

**PUNTOS CLAVE:**

* La terapia en ausencia de confirmación bacteriológica es la norma para la mayoría de los niños con TB-MR
* El tratamiento debe basarse en el patrón de antibiograma de cualquier contacto cercano conocido si el niño no tiene un antibiograma propio;
* Casi todos los niños deberían ser tratados con regímenes sin inyectables;
* La duración de la terapia en los niños debe depender de la extensión de la enfermedad: los niños con enfermedad no grave pueden ser tratados durante 6 a 9 meses, mientras que los niños con enfermedad grave requerirán de 9 a 12 meses de terapia, dependiendo de su evolución clínica;
* Los regímenes deben constar de 4 a 5 fármacos presuntamente eficaces para la duración de la terapia: el uso de más fármacos aumenta la toxicidad del régimen y no es probable que mejore la eficacia si se utilizan fármacos del grupo A y B y/o delamanida;
* La elaboración del régimen debe dar prioridad a los fármacos del Grupo A y B de la OMS, así como a la delamanida;
* El monitoreo y manejo de acontecimientos adversos es esencial;
* Siempre que sea posible, deben utilizarse medicamentos con fórmulas adaptadas a los niños.
* Los corticoides deben utilizarse en casos de meningitis, pericarditis y enfermedad diseminada.
* El linezolid debe administrarse a todos los niños con meningitis tuberculosa, ya que su uso se ha asociado a la mejora de los resultados del tratamiento.

*(Foto: Marcela Tommasi)*

Hay que tener en cuenta que las recomendaciones de dosificación para los niños muy pequeños pueden ser algo complicadas (es decir, niños menores de 3 años). Esto se debe al hecho de que los datos farmacocinéticos sobre la mayoría de los fármacos de segunda línea en niños son limitados, y las dosis óptimas aún no se han determinado.

Los estudios farmacocinéticos en curso proporcionarán mejores datos sobre el uso óptimo de los medicamentos de segunda línea contra la TB en niños de distintos grupos de edad. Esto debería incluir los nuevos fármacos, bedaquilina y delamanida, así como los agentes reutilizados, el linezolid y la clofazimina. Lo ideal es que se haga en todos los grupos de edad pertinentes, incluidos los niños de <3 años.

Otro desafío clave para garantizar un tratamiento óptimo para los niños es el acceso limitado a las formulaciones aptas para niños de los medicamentos utilizados para tratar la TB-MR en niños. La tabla 5 documenta las formulaciones que comenzaron a estar disponibles en 2018 para el tratamiento de la TB-MR a través de mecanismos de calidad garantizada del Fondo Mundial de Medicamentos. En la actualidad, la mayoría de los programas fraccionan los comprimidos para adultos, lo que puede dar lugar a una dosificación incoherente y viola las buenas prácticas clínicas y las buenas prácticas farmacéuticas, pero puede ser la única opción disponible. Cuando estén disponibles, se debe dar prioridad a las fórmulas adaptadas a los niños.

Existen datos emergentes sobre el uso de algunos de los fármacos de segunda línea en niños. Este manual proporciona los mejores datos disponibles en la actualidad, para orientar el manejo de los niños que necesitan ser tratados ahora. Se proporcionarán más actualizaciones a medida que se analicen más datos de este amplio estudio. Los programas deben utilizarlo reconociendo que pronto se dispondrá de recomendaciones de dosificación actualizadas.

**Tabla 5. Formulaciones disponibles del Fondo Mundial de Medicamentos**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Fármaco** | **Formulación** | **Aprobación** | **Proveedor** |
| Bedaquilina | comprimido dispersable de 20 mg | Administración de Medicamentos y Alimentos de Estados Unidos (FDA) | Via GDF |
| Levofloxacino | Comprimido dispersable de 100 mg | Precalificado(PQ) por la OMS | Via GDF |
| Moxifloxacino | Comprimido dispersable de 100 mg | OMS PQ | Via GDF |
| Linezolid | Comprimido dispersable de 150 mg | Bajo revisión del ERP | No disponible |
| Clofazimina | comprimido soluble en agua de 50 mg | Panel de Revisión de Expertos (ERP) | Via GDF |
| Cicloserina | mini-capsulas de 125 mg | OMS PQ | Via GDF |
| Delamanida | comprimido dispersable de 25 mg | Agencia Europea de Medicamentos (EMA) | Via GDF |
| Etambutol | Comprimido dispersable de 100 mg | OMS (PQ) | Via el Fondo Mundial para los Medicamentos (GDF) |
| Pirazinamida | Comprimido dispersable de 150 mg | OMS PQ | Via GDF |
| Etionamida | Comprimido dispersable de 125 mg | OMS PQ | Via GDF |
| Isoniazida | Comprimido dispersable de 100 mg | OMS PQ | Via GDF |

## Dosaje para niños basado en el peso

*FÁRMACOS DEL GRUPO A*

Las siguientes tablas de dosificación (6a-6n) están pensadas para ayudar al tratamiento óptimo de los niños con TB-MR. Los rangos de dosificación se basan en los últimos datos farmacocinéticos disponibles. Sin embargo, es importante tener en cuenta que las recomendaciones de dosificación pueden cambiar rápidamente a medida que se completan estudios adicionales, y estas recomendaciones podrían cambiar. La dosificación basada en el peso coincide con lo recomendado por la OMS en su guía de 2018 sobre la TB-MR. Sin embargo, algunas de bandas de peso son diferentes y la OMS comienza sus bandas de peso en 5 kg. Esto se debe a que cuando se utilizan los comprimidos dispersables, se puede lograr una dosificación más precisa dentro de las bandas de peso más estrechos. Los espectros de las bandas de peso se refieren al número entero más 0,99, de modo que 1 kg se refiere a 1,0-1,99 kg; 2 kg se refiere a 2,0-2,99 kg, etc.

**Tabla 6a: Levofloxacino**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Levofloxacino 100 mg comprimido dispersable**  Dosis recomendada: 15-20 mg/kg/dia basado en la dosis por peso | | | |
| **Banda de peso (kg)** | **Dosis** | **Cantidad de comprimidos de 100 mg** | **Cantidad de comprimidos de 250 mg** |
| 1 kg | 20 mg | Disuelva un comprimido de 100 mg en 10 ml de agua y  administre 2 ml de la mezcla inmediatamente | - |
| 2 kg | 40 mg | Disuelva un comprimido de 100 mg en 10 ml de agua y  administre 4 ml de la mezcla inmediatamente | - |
| 3 kg | 50 mg | 0,5 | - |
| 4-6 kg | 100 mg | 1 | 0,5 |
| 7-9 kg | 150 mg | 1,5 | 0,5 |
| 10-12 kg | 200-250 mg | 2,0 a 2,5 | 1 |
| 13-15 kg | 300 mg | 3 | 1-1,5 |
| 16-18 kg | 300-350 mg | 3-3,5 | 1,5 |
| 19-20 kg | 400 mg | 4 | 1,5 |
| 21-23 kg | 400-450 mg | 4-4,5 | 2 |
| 24-25 kg | 500 mg | - | 2 |
| 26-35 kg | 750 mg | - | 3 |

**Tabla 6b: Moxifloxacino**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Moxifloxacino**  Dosis recomendada: 10-15 mg/kg/dia basado en la dosis por peso | | | |
| **Banda de peso (kg)** | **Dosis** | **Cantidad de comprimidos de 100 mg (disolver en 10 ml de agua)** | **Cantidad de comprimidos de 400 mg (disolver en 10 ml de agua)** |
| 1 kg | 10 mg | 1 kg= 1 ml | - |
| 2 kg | 20 mg | 2 kg= 2 ml | - |
| 3 kg | 30 mg | 3 kg= 3 ml | - |
| 4-6 kg | 50-80 mg | 4-6 kg=6ml | 2 ml |
| 7-9 kg | 150 mg | 7-9 kg=1,5 comprimidos | 3 ml |
| 10-15 kg | 200 mg | 10-15 kg=2 comprimidos | 4 ml |
| 16-19 kg | 300 mg | 16-19 kg= 3 comprimidos | 0,5-0,75 de un comprimido de 400mg |
| 20-25 kg | 400 mg | 20-25 kg=4 comprimidos | 1 |
| 26-35 kg | 400 mg | 26-35 kg=4 comprimidos | 1 |

**Tabla 6c: Linezolid**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Linezolid**  Dosis recomendada: 15 mg/kg una vez al día en niños < 16 kg y 10-12 mg/kg/día en niños > 16 kg  Dosaje para niños basado en el peso | | | | |
| **Banda de peso (kg)** | **Dosis** | **Comprimido de 150 mg (No disponibles todavía)** | **Comprimido de 600 mg** | **Suspensión de 20 mg/ml** |
| 1 kg | 15 mg una vez al día | Mezclar un comprimido de 150 mg en 15 ml de agua y administrar 1,5 ml de la mezcla inmediatamente | - | 1 mg una vez al día |
| 2 kg | 30 mg una vez al día | Mezclar un comprimido de 150 mg en 15 ml de agua y administrar 3 ml de la mezcla inmediatamente | - | 1,5 ml una vez al día |
| 3 kg | 45 mg una vez al día | Mezclar un comprimido de 150 mg en 15 ml de agua y administrar 4,5 ml de la mezcla inmediatamente | - | 2,5 ml una vez al día |
| 4 kg | 60 mg una vez al día | Mezclar un comprimido de 150 mg en 15 ml de agua y administrar 6 ml de la mezcla inmediatamente | - | 3 ml una vez al día |
| 5 kg | 75 mg una vez al día | 0,5 de un comprimido de 150 mg | - | 4 ml |
| 6 kg | 90 mg una vez al día | Mezclar un comprimido de 150 mg en 15 ml de agua y administrar 9 ml de la mezcla inmediatamente | 0.25 | 4 ml |
| 7-9 kg | 75-150 mg una vez al día | 0.5-1.0 comprimidos | 0.25 | 6 mL |

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Banda de peso (kg)** | **Dosis** | **Comprimido de 150 mg (No disponibles todavía)** | **Comprimido de 600 mg** | **Suspensión de 20 mg/ml** |
| 10-15 Kg | 150-225 mg una vez al día | 1-1.5 Comprimidos | 0.25 | 8 mL |
| 16-20 Kg | 225-250 mg una vez al día | 1.5-2 Comprimidos | 0,5 | 11 mL |
| 21-25 Kg | 300 mg una vez por día si es menor de 12 años | 2 | 0,5 | 14 mL |
| 36-35 Kg | 300 mg una vez por día si es menor de 12 años | - | 0,5 | - |

**Tabla 6d: Bedaquilina**

*Niños menores de 3 meses de edad deben recibir una dosis de 30 mg de bedaquilina diariamente por un periodo de 14 días seguido por 10 mg tres veces por semana y dicha dosis debería usarse independientemente del peso. Niños entre los 3 y 6 meses de edad deben recibir una dosis de 60 mg de bedaquilina diariamente por un periodo de 14 días seguido por 20 mg tres veces por semana y esta dosis debería ser seguida independientemente del peso Para niños de 6 meses de edad o mayores, deberá ser usada una dosis basada en su peso como se especifica en la tabla 6d.*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Bedaquilina**  Dosis en relación al peso corporal para niños de 6 meses o mayores | | | |
| **Banda de peso (kg)** | **Dosis** | **Comprimido de 20 mg** | **Comprimido de 100 mg** |
| 3-4.99 Kg | 60mg diarios por 14 días, seguido de 20 mg tres veces por semana (ejemplo L-M-V) | 3 Comprimidos diarios por los primeros 14 días, luego un comprimido tres veces por semana (ejemplo L-M-V) | --- |
| 5-6.99 Kg | 60 mg diarios por 14 días, seguido de 20 mg tres veces por semana (ejemplo L-M-V) | 3 Comprimidos diarios por los primeros 14 días, luego un comprimido tres veces por semana (ejemplo L-M-V) | --- |
| 7-9.99 Kg | 80 mg diarios por 14 días, seguido de 40 mg tres veces por semana (ejemplo L-M-V) | 4 Comprimidos diarios por los primeros 14 días, luego dos comprimidos tres veces por semana (ejemplo L-M-V) | --- |
| 10-15.99 Kg | 120 mg diarios por 14 días, seguido de 60 mg tres veces por semana (ejemplo L-M-V) | Usar un comprimido de 100 mg más un comprimido de 20 mg diariamente por 14 días, luego pasar a 3 comprimidos de 20 mg tres veces por semana (ejemplo  L-M-V) | 1 Comprimido diario por los primeros 14 días junto con un comprimido de 20 mg, luego pasar a los comprimidos dispersables de 20 mg que se administrarán como 3 comprimidos tres veces por semana (ejemplo  L-M-V) |
| 16-23.99 Kg | 200 mg diarios por 14 días, seguido de 100 mg tres veces por semana (ejemplo L-M-V) | --- | 2 comprimidos por los primeros 14 días, después 1 comprimido tres veces por semana (ejemplo L-M-V) |
| 24-29.99 Kg | 200 mg diarios por 14 días, seguido de 100 mg tres veces por semana (ejemplo L-M-V) | --- | 2 comprimidos por los primeros 14 días, después 1 comprimido tres veces por semana (ejemplo L-M-V) |
| >30 Kg | 400 mg diarios por 14 días, seguido de 200 mg tres veces por semana (ejemplo L-M-V) | --- | 4 Comprimidos diarios por los primeros 14 días, luego dos comprimidos tres veces por semana (ejemplo L-M-V) |

*DROGAS GRUPO B*

**Tabla 6e: Clofazimina**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Clofazimina**  Dosis recomendada: 2-5 mg/Kg/dia basado en la dosis por peso | | | | |
| **Banda de peso (kg)** | **Dosis** | **Comprimidos de 50 mg** | **Cápsulas de 50 mg** | **Cápsulas de 100 mg** |
| <5 Kg | 15 mg | Mezclar comprimido de 50 mg en 10 mL de agua para hacer una suspensión de 5 mg/mL. Administrar 3 mL de esta  Preparación extemporánea de 5 mg/mL inmediatamente | Dar 1 cápsula L-V | Consultar a un especialista |
| 5-6 Kg | 10-30 mg | 1/2 comprimido | Dar 1 cápsula en días alternados | 1 cápsula L-M-V |
| 7-9 kg | 15-30 mg | 1/2 comprimido | Dar 1 cápsula en días alternados | 1 cápsula L-M-V |
| 10-15 Kg | 20 a 75 mg | 1 comprimido | Dar una cápsula diariamente | 1 Cápsula  L-M-V |
| 16-23 Kg | 32-115 mg | 1 comprimido | Dar 1 cápsula al día | Dar 1 cápsula en días alternados |
| 24-35 Kg | 100 mg | 2 comprimidos | Dar 2 cápsulas diariamente | 1 cápsula diariamente |

**Tabla 6f: Cicloserina**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Cicloserina**  Dosis recomendada: 15-20 mg/kg/dia basado en la dosis por peso | | | |
| **Banda de peso (kg)** | **Dosis** | **mini-capsulas de 125 mg** | **Cápsula de 250 mg** |
| 1 kg | 20 mg | Mezclar una cápsula de 125 mg en 12 mL de agua y administrar 2 mL de la mezcla inmediatamente | - |
| 2 kg | 40 mg | Mezclar una cápsula de 125 mg en 12 mL de agua y administrar 4 mL de la mezcla inmediatamente | - |
| 3-4 Kg | 62.5 mg | Mezclar una cápsula de 125 mg en 12 mL de agua y administrar 6 mL de la mezcla inmediatamente | - |
| 5-9 Kg | 125 mg | 1 | - |
| 10-15 kg | 250 mg | 2 | 1 |
| 16-23 Kg | 375 mg | 3 | 2 |
| 24-35 Kg | 500 mg | 4 | 2 |

*GRUPO C DE DROGAS (en el orden que deben ser usadas)*

**Tabla 6g: Delamanida**

*Niños menores de 3 meses de edad deben recibir una dosis de 25 mg de delamanida diariamente y dicha dosis debería usarse independientemente del peso. Para niños de 3 meses de edad o mayores deberá ser usada una dosis basada en su peso como se especifica en la tabla 6g.*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Delamanida**  Dosis en relación al peso corporal para niños de 3 meses o mayores | | | |
| **Banda de peso (kg)** | **Dosis** | **Comprimido de 25 mg** | **Comprimido de 50 mg** |
| 3-4.99 Kg | 25 mg una vez al día | 1 Comprimido diario | Medio comprimido (0.5 comprimido) diariamente |
| 5-6.99 Kg | 25 mg dos veces al día | 1 comprimido dos veces al día | Medio comprimido (0.5 comprimido) dos veces al día |
| 7-9.99 Kg | 25 mg dos veces al día | 1 comprimido dos veces al día | Medio comprimido (0.5 comprimido) dos veces al día |
| 10-15.99 Kg | 25 mg dos veces al día | 1 comprimido dos veces al día | Medio comprimido (0.5 comprimido) dos veces al día |
| 16-23.99 Kg | 50 mg en la mañana, 25 mg en la noche | 2 comprimidos en la mañana, un comprimido en la noche | Un comprimido en la mañana, medio comprimido (0.5 comprimidos) en la noche |
| 24-29.99 Kg | 50 mg en la mañana, 25 mg en la noche | 2 comprimidos en la mañana, un comprimido en la noche | Un comprimido en la mañana, medio comprimido (0.5 comprimidos) en la noche |
| 30-49.99 Kg | 50 mg dos veces al día | 2 comprimidos dos veces al día | Un comprimido dos veces al día |
| > 50 Kg | 100 mg dos veces al día | 4 tabletas dos veces al día | Dos comprimidos dos veces al día |

Nótese que el comprimido de 50 mg de Delamanida cuando es molido, manipulado o mezclado no resulta en los mismos niveles de sangre como la formulación pediátrica de 25 mg. Hasta que la formulación pediátrica de 25 mg esté disponible, el comprimido de 50 mg debería ser usado con precaución. Los comprimidos partidos no deberían ser guardados para administración posterior por períodos mayores a 12 horas.

**Tabla 6h: Etambutol**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Etambutol 100 mg**  Dosis recomendada: 15-25 mg/Kg/día basado en la dosis por peso | | | |
| **Banda de peso (kg)** | **Dosis** | **Comprimidos de 100 mg** | **Comprimidos de 400 mg** |
| 1 kg | 20 mg | Mezclar un comprimido de 100 mg en 10 mL de agua y administrar 2 mL de la mezcla inmediatamente | - |
| 2 kg | 40 mg | Mezclar un comprimido de 100 mg en 10 mL de agua y administrar 4 mL de la mezcla inmediatamente | - |
| 3 kg | 70 mg | Mezclar un comprimido de 100 mg en 10 mL de agua y administrar 7 mL de la mezcla inmediatamente | - |
| 4-6 kg | 100 mg | 1 | - |
| 7-9 kg | 200 mg | 2 | - |
| 10-12 kg | 250 mg | 2.5 | - |
| 13-15 kg | 300 mg | 3 | - |
| 16-18 kg | 350 mg | 3.5 | - |
| 19-20 kg | 400 mg | 4 | 1 |
| 21-23 kg | 450 mg | 4.5 | 1 |
| 24-31 Kg | 500 mg | 5 | 1,5 |
| 31-35 Kg | 800 mg | - | 2 |

**Tabla 6i: Pirazinamida**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Pirazinamida**  Dosis recomendada: 30-35 mg/Kg/dia basado en la dosis por peso | | | |
| **Banda de peso (kg)** | **Dosis** | **Comprimidos dispersables de 150 mg** | **Comprimido de 500 mg** |
| 1 kg | 30 mg | Mezclar un comprimido de 150 mg en 10 mL de agua y administrar 2 mL de la mezcla inmediatamente | - |
| 2 kg | 60 mg | Mezclar un comprimido de 150 mg en 10 mL de agua y administrar 4 mL de la mezcla inmediatamente | - |
| 3 kg | 90 mg | Mezclar un comprimido de 150 mg en 10 mL de agua y administrar 6 mL de la mezcla inmediatamente | - |
| 4-6 kg | 150 mg | 1 | - |
| 7-9 kg | 225 mg | 2 | - |
| 10-12 kg | 375 mg | 2.5 | - |
| 13-15 kg | 450 mg | 3 | - |
| 16-18 kg | 525 mg | 3.5 | 1 |
| 19-20 kg | 600 mg | 4 | 1.25 |
| 21-23 kg | 675 mg | 4.5 | 1,5 |
| 24-30 Kg | 750 mg | 5 | 1.5-2 |
| 31-35 Kg | 1250 mg |  | 2.5 |

**Tabla 6j: Etionamida**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Etionamida**  Dosis recomendada: 15-20 mg/kg/dia basado en la dosis por peso | | | |
| **Banda de peso (kg)** | **Dosis** | **Comprimidos de 125 mg** | **Comprimidos de 250 mg** |
| 1 kg | 20 mg | Mezclar un comprimido de 125 mg en 12 mL de agua y administrar 2 mL de la mezcla inmediatamente | - |
| 2 kg | 40 mg | Mezclar un comprimido de 125 mg en 12 mL de agua y administrar 4 mL de la mezcla inmediatamente. | - |
| 3-4 Kg | 62.5 mg | 0,5 | - |
| 5-6 Kg | 125 mg | 1 | 0,5 |
| 7-9 kg | 187.5 mg | 1,5 | 0,5 |
| 10-13 Kg | 250 mg | 2 | 1 |
| 14-15 Kg | 312.5 mg | 2.5 | 1 |
| 16-20 Kg | 375 mg | 3 | 2 |
| 21-23 kg | 437.5 mg | 3.5 | 2 |
| 24-30 Kg | 500 mg | 4 | 2 |
| 31-35 Kg | 500 mg | - | 2 |

**Tabla 6k: PAS**

|  |  |
| --- | --- |
| **Ácido para-aminosalicílico (PAS, ya sea ácido o sal de sodio)**  Dosis recomendada: 200-300mg/Kg divididos en dos dosis diarias  Algunas clínicas dan 200mg/Kg PAS como una única dosis diaria y esto podría ser considerado. Debería ser dosificado con una cuchara para que la dosis sea más precisa  Dosaje para niños basado en el peso | |
| **Banda de peso (kg)** | **Dosis** |
| 1 kg | 150 mg dos veces al día |
| 2 Kg | 300 mg dos veces al día |
| 3-4 Kg | 500 mg dos veces al día |
| 5-6 Kg | 0.5-0.75 mg dos veces al día |
| 7-9 kg | 0.75-1.0 mg dos veces al día |
| 11-13 Kg | 1 mg dos veces al día |
| 14-15 Kg | 2 mg dos veces al día |
| 16-20 Kg | 2.5 mg dos veces al día |
| 21-23 kg | 3 mg dos veces al día |
| 24-30 Kg | 3.5 mg dos veces al día |
| 31-35 Kg | 4 mg dos veces al día |

PASER® (Ácido PAS) es estable por hasta 8 semanas a 40 °C y 75 % de humedad, y por lo tanto puede ser distribuido al paciente en base mensual en la mayoría de los ambientes sin la cadena fría. Si se necesita almacenamiento por más de 8 semanas, se requiere refrigeración por debajo de los 15 °C.

**Tabla 6l: Meropenem**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Meropenem/Amoxicilina/Clavulanato (Amx/Clv)** | | |
| **Fármaco** | **Dosis diaria** | **Dosis diaria máxima** |
| Amoxicilina/Clavulanato (Amx/Clv)\* | 40mg/Kg administrada dos veces diariamente basado en el componente de amoxicilina | 4000 mg de amoxicilina y 500 mg de clavulanato |
| Meropenem | 20-40 mg/Kg IV cada 8 horas | 6000 mg |

\*Amoxicilina-clavulanato sólo debería ser administrada en combinación con meropenem. Debería ser administrada 30 minutos antes de la IV infusión de meropenem o imipenem.

**Tabla 6m: Amikacina**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Amikacina** | | |
| **Fármaco** | **Dosis diaria** | **Dosis diaria máxima** |
| Amikacina | 15-20mg/Kg una vez al día | 1000 mg |

La amikacina debería ser solamente usada en situaciones donde la propensión ha sido confirmada y donde se puede realizar un monitoreo formal del oído mensualmente (a saber: emisiones otoacústicas en niños <5 años de edad, audiometría de tonos puros en niños de 5 años de edad en adelante). N-acetilcisteína podría ser

administrada a niños que requieren Amikacina como parte del tratamiento de rescate ya que podría reducir el riesgo de ototoxicidad.

**Tabla 6n: Isoniazida**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Isoniazida 100 mg\***  Dosis recomendada: Dosis de 15-20 mg/Kg basada en el peso | | | |
| **Banda de peso (kg)** | **Dosis** | **comprimido dispersable de 100 mg** | **Comprimido de 300 mg** |
| 1 kg | 15 mg | Mezclar un comprimido de 100 mg en 10 mL de agua y administrar 1.5 mL de la mezcla inmediatamente | - |
| 2 kg | 30 mg | Mezclar un comprimido de 100 mg en 10 mL de agua y administrar 3 mL de la mezcla inmediatamente | - |
| 3 kg | 50 mg | 0,5 | - |
| 4-6 kg | 100 mg | 1 | - |
| 7-9 kg | 150 mg | 1,5 | - |
| 10-15 Kg | 200 mg | 2 | - |
| 16-18 kg | 250 mg | 2.5 | - |
| 19-20 kg | 300 mg | 3 | 1 |
| 21-23 kg | 350 mg | 3.5 | 1 |
| 24-30 Kg | 400 mg | 4 | 1,5 |
| 31-35 Kg | 600 mg | - | 2 |

\*El rol de HD-INH en el tratamiento de TB-MR no está claro todavía pero el fármaco podría ser considerado en niños con mutaciones INH si no hay otras opciones para construir un régimen adecuado.

Se debería administrar siempre piridoxina con una alta dosis de isoniacida en niños (12.5 mg diariamente en <5 años de edad y 25 mg diarios en >4 años de edad).

**Tabla 7: Penetraciones del Sistema Nervioso Central de Medicación de Segunda Línea**

|  |  |
| --- | --- |
| **Medicación** | **Penetración del SNC** |
| Amikacina | Baja penetración excepto en presencia de inflamación meníngea |
| Bedaquilina | Pequeños estudios sugieren buena penetración en el LCR |
| Clofazimina | Información disponible limitada |
| Cicloserina | Niveles de LCR similares a los niveles de suero |
| Delamanida | Información humana limitada pero buena penetración de LCR en ratones: estudios en desarrollo |
| Etambutol | Baja penetración |
| Etionamida (Protionamida) | Niveles de LCR similares a los niveles de suero, pero mayor dosis (20 mg/Kg) recomendada en niños |
| Isoniazida | Más bajo que las concentraciones de suero excepto en presencia de inflamación meníngea |
| Levofloxacino | Probablemente adecuada comparada a las concentraciones de suero |
| Linezolid | Estudios en animales muestran niveles de LCR al 30 % de niveles de suero: ampliamente usado en humanos con excelentes resultados |
| Meropenem | Excelente |
| Moxifloxacino | Buena penetración en animales |
| PAS | Baja penetración excepto en presencia de inflamación meníngea |
| Pirazinamida | Niveles de LCR similares a los niveles de suero |

# MONITOREO

Diagnosticar niños con TB-MR y diseñar un régimen de tratamiento apropiado puede ser el mayor obstáculo en el manejo de la TB-MR pediátrica. Otro desafío es mantener al paciente en terapia por 9-18 meses y asegurarse de que él/ella sea seguido de cerca por médicos, enfermeros, trabajadores de la salud y cuidadores. Niños han sido tratados con éxito contra la TB-MR, pero sólo con monitoreos y seguimientos apropiados. El monitoreo es necesario para evaluar la eficacia terapéutica y para mitigar el desarrollo de acontecimientos adversos. Esta sección tratará sobre:

* + Los tiempos y los tipos de monitoreo
  + Acontecimientos adversos y estrategias de gestión
  + Gestión de comorbilidades
  + Apoyo para la adherencia al medicamento
  + Monitoreo nutricional y apoyo

**Tabla 8: Programa de monitoreo sugerido para el tratamiento**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Todos los niños** | **Inicio** | **Mes** | | | | | | | | | | **En curso** |
| **1** | **2** | **3** | **4** | **5** | **6** | **9** | **12** | **15** | **18** |
| Estado del VIH | • |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Toxicidad (Síntomas, señales) | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • |
| Altura y peso | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • |
| Audiología1 | • | • | • | • | • | • | • |  |  |  |  |  |
| Examen de agudeza visual | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • |
| Examen de visión de color2 | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • |
| RxTx3 | • |  |  | • |  |  | • |  |  |  |  |  |
| Cultivo de TB y PS4 | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • |
| HET (THS por sus siglas en inglés), T45 | • |  |  | • |  |  | • | • | • | • | • | • |
| Hematología (CSC, diff)6 | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • |
| LFTs , incluyendo ASAT, ALT y bilirrubina total | • |  |  | • |  |  | • | • | • | • | • |  |
| ECG para evaluar intervalo QT7 | • | • | • | • | • | • | • |  |  |  |  |  |
| Terapia psicosocial y apoyo a la adherencia | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • |
| **Niños VIH-positivos** | **Inicio** | **Mes** | | | | | | | | | | **En curso** |
| **1** | **2** | **3** | **4** | **5** | **6** | **9** | **12** | **15** | **18** |
| Colesterol8 | • |  |  |  |  |  | • |  |  |  | • | • |
| Recuento de CD4 y carga viral | • |  |  |  |  |  | • |  |  |  | • | • |

1 Mensualmente mientras se esté usando el inyectable y a los 6 meses después de terminar el inyectable

2 Si está bajo Etambutol

3 Si hay alguna implicación pulmonar

4 Mensualmente si tiene edad suficiente para expectorar; si no puede expectorar e inicialmente el frotis o el cultivo son positivos, mensualmente hasta que el cultivo se convierta y luego cada tres meses; si inicialmente el frotis y el cultivo son negativos, realizarlo si está clínicamente indicado. NO se recomienda repetir los aspirados gástricos mensualmente con fines de control. PS sólo deberían ser realizadas en especímenes que resultan positivos luego de que se ha documentado un cultivo negativo

5 Si está bajo Etionamida, Protionamida o PAS

6 Si está bajo Linezolid o VIH-positivo

7 Para niños bajo Bedaquilina, Clofazimina, Moxifloxacino o Delamanida. Hay evidencia creciente de seguridad cardíaca de la Bedaquilina y la Delamanida, y el monitoreo podría realizarse trimestralmente si el inicio y el mes 1 de los intervalos QtcF son normales y el infante no sufre vómitos o diarrea.

8 Para pacientes bajo TAR, dependiendo del régimen

**Tabla 9: Monitoreo sugerido por Medicamentos de Segunda línea (En orden alfabético)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Medicación** | **Pruebas de control sugeridas (frecuencia según el cuadro 8)** | **Comentarios** |
| Amikacina | Electrolitos, oído, función renal, | Deben realizarse pruebas auditivas formales, incluyendo una audiometría de tonos puros y/o emisiones otoacústicas.  Si no se puede evaluar formalmente la pérdida de audición, no se debe utilizar la amikacina |
| Bedaquilina | Electrolitos, función hepática, intervalo QT |  |
| Clofazimina | Electrolitos, función hepática, intervalo QT | Se debe aconsejar a los pacientes y a las familias sobre los cambios de color de la piel, ya que puede afectar a la adhesión y/o llevar a una revelación inadvertida. |
| Cicloserina | Asesoramiento psico-social |  |
| Delamanida | Electrolitos, función hepática, intervalo QT, control de los patrones de sueño, asesoramiento psicológico | Cada vez hay más informes sobre efectos secundarios neuropsiquiátricos en niños que toman delamanida, como pesadillas, terrores nocturnos y alucinaciones. Hay que aconsejar a las familias sobre estas posibilidades y vigilar al niño para detectar problemas de sueño y/o cambios de comportamiento. |
| Etambutol | Visión del colores, agudeza visual |  |
| Etionamida / Protionamida | Función viva, TSH/T4 |  |
| Isoniazida | Función hepática, neuropatía periférica | Debe administrarse con vitamina B6 |
| Levofloxacino | Electrolitos QT | Menos probable que cause prolongación del QT que la moxifloxacina |
| Linezolid | Agudeza visual, visión en color, recuento sanguíneo completo, neuropatía periférica |  |
| Meropenem |  |  |
| Moxifloxacino | Electrolitos QT | Menos probable que cause prolongación del QT que la moxifloxacina |
| PAS | Electrolitos, función hepática, TSH/T4 |  |
| Pirazinamida | Función del hígado |  |

### Vigilancia de la seguridad de los fármacos nuevos y repuestos

Los fármacos más nuevos (bedaquilina, delamanida) y los fármacos del grupo A y B reutilizados (linezolid, clofazimina) se recomiendan para los niños con TB-MR (estos agentes son preferibles a los inyectables, ya que los inyectables pueden provocar una pérdida de audición permanente y pueden asociarse a peores resultados) y estos fármacos han demostrado ser seguros y eficaces en adultos. Es posible que los proveedores no estén familiarizados con las estrategias ideales de control y gestión de los efectos adversos de estos medicamentos en los niños. Las cuestiones clave que deben tenerse en cuenta en los niños que toman estos medicamentos son:

* Se ha notificado prolongación del QT con clofazimina, bedaquilina y delamanida (y también con las fluoroquinolonas moxifloxacino y levofloxacino). Se deben evaluar los intervalos QT de los niños en la base de datos y aplicar estrategias correctivas (es decir, sustitución de electrolitos, suplementos nutricionales) si es necesario. Los valores del QT son los mismos en los niños que en los adultos. En el caso de los hombres, se considera normal un QT <450 mseg y en las mujeres un QT<470 mseg.. El tratamiento de la prolongación del QT en los niños debe seguir los mismos pasos que en los adultos, con la evaluación de los síntomas, la repetición del ECG, la reposición de electrolitos, la evaluación nutricional y la revisión de otros medicamentos y posibles condiciones clínicas. Si el paciente tiene síntomas o el QT es superior a 500 mseg, entonces hay que suspender los fármacos antituberculosos (normalmente empezando por las fluoroquinolonas, ya que tienen la vida media más corta) y luego posiblemente reintroducirlos, dependiendo de la situación clínica del niño. El orden preciso para suspender y reintroducir los fármacos antituberculosos dependerá del estado clínico del niño, del tiempo que lleve en tratamiento y de su perfil de resistencia conocido o probable. Cabe destacar que puede ser un reto utilizar cables/electrodos de adultos en niños, dado el tamaño de la pared torácica del niño. Si es posible, deben utilizarse cables pediátricos.
* La toxicidad de la médula ósea que se manifiesta como anemia, trombocitopenia o leucopenia puede observarse en niños que reciben linezolid, y esta toxicidad de la médula puede progresar rápidamente. Se debe realizar un recuento sanguíneo completo de referencia y repetirlo después de 2 semanas de tratamiento con linezolid y luego mensualmente. Cualquier síntoma indicativo de anemia, trombocitopenia o leucopenia debe impulsar la medición de un recuento sanguíneo completo. Cualquier disminución de 1 o más grados en los recuentos de plaquetas o leucocitos debe motivar la realización de recuentos sanguíneos completos semanales

y la interrupción (al menos temporalmente) de linezolid hasta que se puedan evaluar otras causas. El linezolid podría reiniciarse a una dosis menor si es un fármaco clave en el régimen. La anemia suele estar presente en los niños con MDR (y también en los niños con VIH y aquellos con desnutrición). Cualquier disminución de 1 grado

debe iniciar un control más frecuente. Cualquier anemia sintomática o de grado 3 o 4 debe llevar a la interrupción de linezolid hasta que se puedan evaluar otras causas. El linezolid podría reiniciarse a una dosis menor si es un fármaco clave en el régimen.

Aunque existen diferentes métodos para graduar la gravedad de las anomalías hematológicas, recomendamos los siguientes (basados en la versión 5.0 de CTCAE disponible en https:// ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic\_applications/docs/ctcae\_v5\_quick\_ reference\_8.5x11.pdf) en la Tabla 10 que aparece a continuación.

**Tabla 10: Criterios de clasificación de la gravedad de las anomalías hematológicas**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Anomalía** | **1er Grado (leve)** | **2do Grado (moderado)** | **3er Grado (grave)** |
| Hemoglobina | < límites inferiores de la normalidad a 10 g/dL | 8.09.9 g/dL | <8.0 g/dL |
| Recuento de plaquetas | < límites inferiores de la normalidad a 75000 g/dL | 50000-74000 células/uL | 25000-49000  células/uL |
| Recuento de glóbulos blancos | Linfocitos: < límites inferiores de la normalidad a 800 g/dL | 500-799/ mm3 | 200-499/ mm3 |
|  | Neutrófilos: < límites inferiores de |  |  |
|  | normal a 1500/ mm3 | 1000-1499/ mm3 | 500-999/ mm3 |

* La neuropatía periférica puede ser causada por el linezolid. Se debe preguntar a todos los niños y a sus cuidadores sobre cualquier síntoma de neuropatía o si el niño tiene problemas para tropezar, pisar cosas, etc. Todos los niños deben someterse a un examen del sistema nervioso periférico -especialmente de los reflejos- y documentarlo en cada visita. Si hay signos o síntomas de neuropatía periférica, debe suspenderse la administración de linezolid mientras se investigan otras causas de neuropatía. El linezolid podría reiniciarse a una dosis menor si es un fármaco clave en el régimen.
* La neuritis óptica también puede ser causada por el linezolid. El primer signo suele ser la pérdida de agudeza visual. Los niños deben someterse a pruebas de visión al inicio -utilizando herramientas apropiadas para su edad, como gráficos, seguimiento de objetos y respuestas papilares- y mensualmente mientras reciban linezolid. Cualquier cambio en la agudeza visual debe investigarse más a fondo y mantener el linezolid. Los corticosteroides deben administrarse si hay preocupación por la neuropatía óptica, ya que pueden preservar la visión. El linezolid debe suspenderse y no reintroducirse si no se encuentran otras causas de los cambios en la visión.
* Los cambios de color de la piel/hiperpigmentación suelen observarse con la clofazimina. Aunque esto se resolverá varios meses después de la interrupción del tratamiento, los pacientes y sus familias deben ser asesorados al respecto. Los cambios en la piel pueden ser angustiosos y pueden llevar a revelar inadvertidamente el estado de la tuberculosis.
* La delamanida se ha asociado a efectos secundarios neuropsiquiátricos, como pesadillas, terrores nocturnos y alucinaciones. Las familias y los niños deben ser asesorados sobre estos posibles efectos secundarios. Los profesionales de la salud deben realizar un seguimiento rutinario del sueño, el comportamiento y el estado de ánimo, y si aparecen problemas, se podría mantener o suspender la delamanida si no compromete la eficacia del régimen. Si bien las pesadillas y los terrores nocturnos pueden ser comunes en los niños, dependiendo de su edad, los que comienzan con el tratamiento y se resuelven con la toma de delamanida son más bien un efecto secundario de la medicación.

**Tabla 11: Identificación y Manejo de Eventos Adversos**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Acontecimiento adverso grave** | **Probables fármacos culpables** | **ID Identificación (del inglés "Identification")** | **Gestión:** |
| Hepatotoxicidad | Pirazinamida, rifampicina, etionamida/protionamida, bedaquilina, PAS, clofazimina, delamanida | Hígado sensible, ictericia visible | Suspender todos los medicamentos si ALT/AST> 5 veces el límite superior de la normalidad (7-55 U/L para ALT y 8-33 U/L para AST);  Esperar a que la función hepática se normalice; Reintroducir los fármacos uno a uno de forma secuencial, cada 2 días con control de la función hepática antes de introducir el siguiente fármaco. Los fármacos menos hepatotóxicos deben  añadirse primero: E-Cfz-Lzd, Mfx/Lfx, Dlm. Luego introducir los más hepatotóxicos uno a uno cada tres días: Bdq, Eto-H-Z mientras se controlan las pruebas de función hepática después de cada una para identificar el fármaco responsable |
| Problemas de visión | Ethambutol, linezolid | Pruebas periódicas (es decir, de referencia y mensuales) con la tabla de Snellen e Ishihara (o una medida apropiada para la edad que incluya las respuestas papilares y la respuesta de "fijar y seguir" en niños < 2 años de edad y las tablas de símbolos en niños de 3 a 5 años) | Suspender el etambutol o el linezolid (y no reintroducirlos), remitir al paciente al oftalmólogo para que lo evalúe y lo maneje, iniciar la prednisona (1 mg/Kg/día con una disminución planificada) y sustituirla por un medicamento alternativo. |
| Anemia | Linezolid | El control mensual del hemograma es esencial para los niños que reciben linezolid | Si es moderada o grave, suspender el linezolid hasta que se resuelva la anemia. Podría volver a empezar con una dosis más baja (es decir, 10 mg/Kg una vez al día)  Podría considerarse un tratamiento más corto de linezolid en niños pequeños |
| Trombocitopenia | Linezolid | El control mensual del hemograma es esencial para los niños que reciben linezolid | Si es moderada o grave, suspender el linezolid hasta que se resuelva la trombocitopenia. Podría volver a empezar con una dosis más baja (es decir, 10 mg/Kg una vez al día)  Podría considerarse un tratamiento más corto de linezolid en niños pequeños |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Acontecimiento adverso grave** | **Probables fármacos culpables** | **ID Identificación (del inglés "Identification")** | **Gestión:** |
| Leukopenia | Linezolid | El control mensual del hemograma es esencial para los niños que reciben linezolid | Si es moderada o grave, suspender el linezolid hasta que se resuelva la anemia. Podría volver a empezar con una dosis más baja (es decir, 10 mg/Kg una vez al día)  Podría considerarse un tratamiento más corto de linezolid en niños pequeños |
| Problemas de audición | Amikacina, estreptomicina | Identificado mediante audiometría o problemas de comunicación | Suspende el fármaco inyectable si la pérdida de audición es > 26 dB (Grado 1), sustituyéndolo por un fármaco alternativo como el delamanida.  Los agentes inyectables no deben utilizarse si la pérdida de audición no puede controlarse formalmente mediante audiometría. |
| **Disfunción de la tiroides** | Etionamida / Protionamida, PAS | Análisis de sangre regulares (TSH) , hipotiroidismo clínico o bocio | Considerar la administración de suplementos de tiroxina   1. si hay hipotiroidismo clínico, 2. o elevación de la TSH y disminución de la fT4;   Los niños eliminan la tiroxina más rápidamente que los adultos, por lo que las dosis diarias de sustitución pueden ser mayores.  Niños (4-15 años): 4 mcg/Kg/día (la dosis máxima es de 200 mcg).  Infantes (1-3 años): 10-15 mcg/Kg/día (la dosis máxima es de 200 mcg).  Controlar la TSH cada mes y aumentar la dosis en 25 mcg hasta que la TSH se normalice (TSH < 5 mLU/L).  Si la TSH está elevada y la fT4 es normal, repetir la prueba en 1 mes.  La disfunción tiroidea se resuelve  al suspender el agente causante. El reemplazo hormonal debe continuar por lo menos de 2 a 3 meses después de terminar el tratamiento de la DR-TB. |
| **Alteraciones electrolíticas (Hipocalemia)** | Amikacina, estreptomicina, kanamicina, capreomicina | Análisis de sangre regulares (potasio) | Si el potasio es bajo, sustituirlo por potasio oral y considerar la posibilidad  de sustituir también el magnesio. Si el potasio < 2.5 m eq hospitalizar y sustituir la vía. |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Acontecimiento adverso grave** | **Probables fármacos culpables** | **ID Identificación (del inglés "Identification")** | **Gestión:** |
| **Deterioro renal** | Amikacina, estreptomicina | Análisis de sangre regulares, síntomas de potasio alto | Si aumenta la creatinina o se eleva el potasio, suspender el inyectable, sustituirlo por un fármaco alternativo, dosificar tres veces por semana o reducir la dosis. |
| **Sarpullido grave (SJS)** | Cualquier fármaco, aunque algunos son más propensos a causar erupciones, como la PZA | Sarpullido grave, descamación de las mucosas, malestar del niño | Suspender todos los fármacos;  Esperar hasta que el estado clínico haya mejorado;  Reintroducir los fármacos uno a uno de forma secuencial, cada 2 días, controlando clínicamente. |
| **Náuseas y vómitos** | Etionamida / Protionamida, PAS | Clínicamente | Considerar la posibilidad de separar la dosis de etionamida/protionamida y también de PAS  de los otros fármacos, administrándola por la noche;  Considerar la posibilidad de reducir la dosis de etionamida/protionamida y aumentar la dosis hasta la dosis completa en 2 semanas.  Con náuseas y vómitos de nueva aparición, debe considerarse también la posibilidad de hepatotoxicidad, hepatitis, pancreatitis o aumento de la presión intracraneal. |
| **Neuropatía periférica** | Isoniazida, linezolid, menos frecuentemente cicloserina | Clínicamente | Administrar piridoxina.  Si la neuropatía es clínicamente evidente, suspender el linezolid o la isoniazida y sustituirlos por otro agente eficaz (por ejemplo, delamanida). Podría considerar la reintroducción de linezolid a una dosis más baja, pero debe vigilar con más frecuencia y suspender el linezolid si cualquier signo o síntoma progresa o se repite.  Puede ser difícil de controlar en niños pequeños, por lo que podría considerarse un tratamiento más corto de linezolid en niños pequeños. |
| **Diarrea** | PAS | Clínicamente | Conisder otras causas; Fomentar la hidratación; Reducir la dosis; Considerar la sustitución del fármaco  Considerar la loperamida si no hay sangre en las heces o no hay fiebre. |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Acontecimiento adverso grave** | **Probables fármacos culpables** | **ID Identificación (del inglés "Identification")** | **Gestión:** |
| **Problemas neuropsiquiátricos** | Terizidona, cicloserina, delamanida, isoniazida, levofloxacino, moxifloxacino, | Convulsiones, dolor de cabeza, cambios de comportamiento, depresión, trastornos del sueño | Verificar la dosis correcta; suspender el fármaco probablemente culpable; si los síntomas persisten, reintroducir y suspender el siguiente fármaco más probable; si los síntomas son graves o persistentes, suspender todos los fármacos probables o reducir la dosis. |
| **Problemas en las articulaciones** | Pirazinamida, levofloxacina, moxifloxacina | Clínicamente | Verificar que la dosificación sea correcta;  Considerar la posibilidad de reducir la dosis/suspender el posible fármaco culpable.  Dar medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), por ejemplo, ibuprofeno. Si hay hinchazón aguda, enrojecimiento y calor en una articulación, considerar la aspiración para el diagnóstico  de gota, infecciones, enfermedades autoinmunes, artritis tuberculosa, etc. |
| **Puntos de inyección dolorosos** | Amikacina, estreptomicina | Clínicamente | Añadir anestésico local al fármaco en volúmenes iguales; Variar el lugar de la inyección diariamente; Considerar la posibilidad de suspender la inyección y sustituirla por un agente diferente; Si es grave, considerar la posibilidad de dividir la dosis y administrar la mitad en dos lugares diferentes. |
| **Prolongación del intervalo QT** | Moxifloxacina, bedaquilina, clofazimina, delamanida | Evaluación mensual mediante ECG  Desmayos, taquicardia y fuerte dolor en el pecho  Un intervalo QT se considera prolongado si es > 500 mseg o si es  > 50 mseg y el paciente tiene síntomas | Repite el ECG;  Comprobar los electrolitos y sustituirlos si es necesario, repetir la prueba  Revisar los fármacos auxiliares para ver si alguno prolonga el intervalo QT; si es así, suspender el probable fármaco culpable;  Comprobar la tiroides (si hay hipotiroidismo, tratar en consecuencia); suspender la moxifloxacina y volver a evaluar; si sigue siendo prolongada, suspender la clofazimina o la bedaquilina. |
| **Pigmentación/decoloración de la piel** | Clofazimina | La piel adquiere un color marrón más oscuro o anaranjado mientras se toma el medicamento, y también puede volverse muy seca | Tranquilizar al paciente diciéndole que esto mejorará 2 ó 3 meses después de terminar el tratamiento y que la piel volverá a su color normal;  Si la piel se seca, utilizar cremas hidratantes. |

## Condiciones comórbidas

Los niños con TB-MR suelen padecer otras afecciones. Estos pueden ser preexistentes o desarrollarse como resultado de su TB-MR o pueden estar en conjunción con su TB-MR. Las afecciones comórbidas más comunes que se observan en los niños con TB-MR son el VIH, la diabetes mellitus, los problemas ortopédicos y la enfermedad reactiva de las vías respiratorias. En cada uno de estos casos, los niños obtienen mejores resultados en cuanto a la tuberculosis multirresistente cuando sus afecciones comórbidas también

se tratan y controlan de forma agresiva. El manejo de las condiciones co-mórbidas debe seguir estos principios:

* La gestión debe realizarse al mismo tiempo que el tratamiento de la TB-MR; esperar a que el tratamiento finalice o pase a una fase de "continuación" pone al paciente en riesgo de obtener malos resultados de ambas enfermedades.
* El tratamiento debe proporcionarse en un entorno integrado que facilite la atención al paciente y reduzca el riesgo de TB-MR en otros entornos clínicos (por ejemplo, clínica de diabetes, clínica de asma).
* La atención médica es necesaria para evitar la administración de fármacos con toxicidades superpuestas cuando sea posible.

En esta guía de campo se incluye un algoritmo detallado sobre el manejo de los niños con VIH comórbido. Para otras condiciones comórbidas, recomendamos lo siguiente:

* Diabetes mellitus: Los resultados de la glucemia pueden fluctuar en el entorno de la TB-MR aguda, por lo tanto, es necesario un control más frecuente de la glucemia. Es posible que haya que ajustar los medicamentos para la diabetes en esta fase inicial. Además, los fármacos comunes utilizados para tratar la tuberculosis pueden exacerbar los problemas de control de la glucosa y podrían tener toxicidades superpuestas tanto con la propia enfermedad (por ejemplo, neuropatía periférica) como con los regímenes de tratamiento de la diabetes (por ejemplo, antihiperglucémicos orales). Es posible que los pacientes tengan que ajustar su dosis de insulina para lograr un control más estricto, especialmente en las primeras fases del tratamiento. Además, los pacientes deben recibir las calorías adecuadas para garantizar un aumento de peso saludable.
* Enfermedad reactiva de las vías respiratorias: La TB-MR activa puede exacerbar la enfermedad reactiva de las vías respiratorias existente o provocar una enfermedad reactiva de las vías respiratorias. Los broncodilatadores deben utilizarse tanto en situaciones de mantenimiento como de rescate. Los corticosteroides pueden utilizarse con seguridad en niños con TB-MR.
* Problemas ortopédicos: Los niños pueden desarrollar tuberculosis en la columna vertebral o en las articulaciones, lo que requiere el uso de aparatos ortopédicos u otros dispositivos de apoyo. Los niños también podrían necesitar fisioterapia como parte de su recuperación. En la medida de lo posible, deben utilizarse materiales locales para los dispositivos y diseñarse regímenes de fisioterapia sencillos (por ejemplo, palmadas en el pecho) que puedan realizarse en casa.
* Todos los niños con TB-MR deben tener un complemento completo de inmunizaciones. Es importante verificar las inmunizaciones en cada cita.
* El síndrome clínico COVID-19 causado por el SARS-CoV-2 surgió como una de las principales causas de morbilidad y mortalidad mundial en 2020 y puede afectar a niños de todas las edades. Hay datos que sugieren que las personas con tuberculosis tienen una mayor tasa de morbilidad y mortalidad

si desarrollan COVID-19, por lo que los niños que viven con TB-MR deben tener como prioridad la inmunización y las medidas preventivas para COVID-19. Los niños deben someterse a la prueba de COVID-19 si presentan signos y síntomas de la enfermedad. Aunque los datos muestran que la mayoría de los niños no desarrollan COVID-19 grave, si están hospitalizados con COVID-19 y están en tratamiento por TB-MR, su terapia para TB-MR debe ser continuada

y deben recibir dexametasona u otros corticosteroides según los protocolos de gestión clínica de COVID-19. El tratamiento de los niños con TB-MR fuera del entorno hospitalario puede ser una forma de disminuir la transmisión nosocomial de COVID-19, y los enfoques terapéuticos descentralizados y centrados en la familia para apoyar a los niños y adolescentes en la comunidad pueden ayudar a controlar la infección.

**Figura 5: Algoritmo para el manejo de niños en tratamiento para TB-MR y VIH**

Inicie el tratamiento de TB-MR lo antes posible. Intente iniciar TARGA 2 semanas después de iniciar el tratamiento de TB-MR (a menos que haya TB-MR del SNC, en cuyo caso el inicio de TARGA debe aplazarse)

**NIÑO DIAGNOSTICADO CON TB-MR**

El niño es VIH positivo y ya está tomando TARGA

Se descubre que el niño es VIH positivo o se sabe que es VIH positivo, pero aún no recibe TARGA

Inicie el tratamiento de TB-MR lo antes posible. Revise el recuento de CD4, la carga viral y considere el posible fracaso de TARGA

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Evite si es posible o vigile de cerca:   * La bedaquilina no puede utilizarse con efavirenz, y los inhibidores de la integrasa deben considerarse para todos los niños en tratamiento para TB-MR. Si no se puede utilizar un inhibidor de la integrasa, se debe considerar el uso de lopinavir/ritonavir mientras se toma bedaquilina | Esté atento a los signos del síndrome de reconstitución inmunitaria (empeoramiento paradójico de los síntomas en el marco del tratamiento): Empeoramiento de los síntomas o signos (respiratorios o linfadenopatía), fiebre, pérdida de peso, dolor abdominal | |
|  | Considere los esteroides si se detecta IRIS. Si es grave o pone en peligro la vida considere  interrumpir TARGA y reiniciarla cuando la TB-MR esté más establecida |
|  |
|  | |

TARGA: terapia antirretroviral altamente activa; TB-MR: tuberculosis multirresistente; SNC: sistema nervioso central, SRI: síndrome inflamatorio de reconstitución inmune

## Control nutricional de los niños con TB-MR

Uno de los indicadores clave para el seguimiento clínico en los niños que reciben tratamiento para TB-MR es la mejora del estado nutricional. Si un niño no tiene una mejora del estado nutricional mientras recibe tratamiento para TB-MR, ese niño tiene pocas posibilidades de tener un exitoso resultado del tratamiento.

Existen varias formas de controlar el estado nutricional de un niño sometido a tratamiento contra TB-MR. Debe realizarse una medición estándar del peso, la altura y la circunferencia de la parte superior del brazo (MUAC) en todos los niños con TB-MR. MUAC es un indicador de la malnutrición aguda; si existe tal malnutrición, se necesitan intervenciones nutricionales agudas, de acuerdo con las normas locales. En el seguimiento mensual, se debe evaluar la altura y el peso. El peso para la edad y el peso para la altura deben trazarse para todos los niños entre 0 y 5 años, y el índice de masa corporal (IMC) debe trazarse para todos los niños entre 5 y 19 años. Aunque hay muchos métodos que pueden utilizarse para evaluar el estado nutricional, lo importante en el seguimiento de los pacientes con TB-MR es que sus percentiles mejoren con el tiempo y no disminuyan en ningún momento.

Si un niño no muestra una mejora en su estado nutricional, es un signo de que su TB-MR no está siendo tratada adecuadamente (o puede haber otra condición clínica subyacente que deba ser diagnosticada y tratada). Los niños con TB-MR requieren una mayor ingesta calórica que sus homólogos sanos debido al metabolismo activo asociado a

TB-MR. El fracaso en la mejora del estado nutricional es un indicador temprano y claro de que la TB-MR podría no estar bajo control.

Además de que la TB-MR activa contribuye a un mal estado nutricional, muchos niños y sus familiares con TB-MR suelen vivir en la pobreza. Por lo tanto, las familias pueden no ser capaces de satisfacer sus necesidades nutricionales básicas. El apoyo nutricional a los niños y sus familiares debe considerarse una parte rutinaria de la atención clínica a las personas con TB-MR. Los médicos y las enfermeras suelen aconsejar a los niños y a sus padres que «el niño necesita comer mejor» Sin embargo, este consejo a menudo no se sigue porque la familia no puede acceder a alimentos.

El asesoramiento nutricional puede seguir dándose en este entorno, y a continuación se ofrecen algunos consejos prácticos.

Algunos programas intentan mejorar el estado nutricional al recetar vitaminas a los niños con TB-MR. Estas vitaminas pueden ser fuentes importantes de micronutrientes necesarios, y la vitamina B6 debe administrarse a todos los niños que reciban terapia para TB-MR. Sin embargo, demasiadas vitaminas pueden aumentar la carga de píldoras del niño y pueden no ser bien absorbidas. Siempre es preferible dar al niño vitaminas combinadas con calorías en forma de alimentos. Los alimentos terapéuticos listos para usar pueden ser una forma importante de suplemento nutricional en niños con TB-MR. Los programas deben esforzarse por proporcionar a las familias una cesta de alimentos suficiente para alimentar al niño y a sus hermanos, a fin de evitar el reparto excesivo de las porciones que recibe solo el paciente con TB-MR.

### Consejos nutricionales prácticos para niños y familias con TB-MR

A los niños con TB-MR y a sus familias se les suele decir que el niño tiene que «comer mejor.» Se les da pocos consejos prácticos, si es que se les da alguno, sobre cómo hacerlo, especialmente en los entornos en los que no pueden pagar por alimentos. Esta sección ofrece consejos prácticos sobre el asesoramiento nutricional para los niños y sus familias con TB-MR.

* Conozca los recursos de la comunidad que ofrecen asistencia nutricional. Los programas de tuberculosis pueden ofrecer asistencia directamente a los pacientes y a sus familias en el tratamiento de TB-MR. En otros casos, hay grupos adicionales que trabajan para brindar apoyo nutricional, como organizaciones no gubernamentales, organizaciones religiosas y grupos comunitarios. Estos grupos pueden dar provisiones de alimentos mensuales o trimestrales a las familias. Otros grupos (incluyendo las cocinas populares, los grupos alimentarios comunitarios y los bancos de alimentos) pueden proporcionar platos de comida únicos o continuos.
* Conozca los recursos del paciente y de la familia. En lugar de decirles que «coman mejor», pregúnteles sobre los alimentos que consumen. Empiece preguntando, «¿cuántos alimentos ingiere al día?” A continuación, proceda a preguntar sobre la composición de las comidas, quién come primero en la familia y si hay algún alimento que eviten. Pregunte específicamente si el niño puede tomar leche.
* Conozca los alimentos básicos disponibles localmente y los rangos de precios generales de estos alimentos. Esto puede lograrse si hace una visita a la tienda de alimentos de su vecindario. Una vez que se conozca la disponibilidad de los alimentos y los costos, los pacientes y las familias podrán recibir consejos nutricionales prácticos. Por ejemplo, en lugar de animarlos a "comer más proteínas" o "comer más carne", recomiende huevos (que contienen proteínas y a menudo no son tan caros como la carne) o diferentes cortes de carne (por ejemplo, el hígado o el corazón) que pueden costar menos que otros cortes. Si el niño puede tomar leche en polvo, la receta recomendada para preparar la leche podría "duplicarse" para aumentar el aporte calórico (es decir, añadir el doble de polvo a la misma cantidad de agua). Los frutos secos, las legumbres y el aceite son alimentos ricos en proteínas que pueden ser más asequibles, dependiendo del entorno. Lo mismo ocurre con las verduras de hoja y las verdes. Disuada a las familias de comprar suplementos vitamínicos costosos y, en su lugar, anímelas a invertir en alimentos ricos en calorías.
* Recomiende a la familia que el niño ingiera varias comidas pequeñas durante el día. Puede ser abrumador para un niño enfermo sentarse ante un plato de comida más grande. Comer varias comidas pequeñas y ricas en calorías puede ayudar al niño a ganar peso. Esto puede ser especialmente útil para los niños con náuseas y vómitos, que son comunes en los pacientes que reciben una terapia antituberculosa de segunda línea.



(Foto: Marcela Tommasi)

### Adhesión

La adherencia a la terapia contra la TB-MR es uno de los pilares del éxito del tratamiento. La hospitalización no es necesaria para la mayoría de los niños con TB-MR y, de hecho, puede disminuir las tasas de adherencia. Al igual que en el caso de los adultos, todos los niños deben recibir el tratamiento bajo DOT (por sus siglas en inglés) para cada dosis. El DOT basado en la clínica puede suponer una carga excesiva para los pacientes y sus familias y, cuando sea factible, debería considerarse el DOT basado en la comunidad (utilizando trabajadores sanitarios formados para proporcionar el tratamiento al niño en el hogar o la comunidad). En algunas situaciones, también podría considerarse la terapia administrada por el cuidador, siempre que haya una supervisión y un apoyo eficaces para el padre/cuidador. Si el DOT basado en la comunidad no es factible, los pacientes deben recibir incentivos (por ejemplo, cestas de alimentos) y facilitadores (por ejemplo, cupones de transporte) para ayudar a la adherencia al tratamiento y a las visitas de seguimiento mensuales. El suministro de

DOT debe ir más allá de la "deglución supervisada" e incluir la alfabetización continua del tratamiento, la supervisión de los acontecimientos adversos y la prestación de apoyo psicosocial a los niños y sus familias.

Los pacientes pediátricos con TB-MR se enfrentan a retos especiales en cuanto a la adherencia. Es posible que los niños muy pequeños no puedan o no quieran deglutir los comprimidos. Los pacientes adolescentes pueden utilizar la falta de adherencia como una forma de afirmar su independencia. Es importante reconocer que las estrategias de adherencia tendrán que adaptarse a cada paciente y pueden cambiar con el tiempo, incluso para el mismo paciente. Deben seguirse algunos principios comunes para mejorar la adherencia entre los pacientes pediátricos con TB-MR. Estos incluyen:

* Educación del paciente adecuada a la edad del niño y el cuidador. Esta es una parte extremadamente importante de la adherencia. El nivel de información que se dé y la forma en que se entregue deberán adaptarse en función de la edad del niño y del momento en que se encuentre en su tratamiento.
* Evite el uso de restricciones físicas y de sondas nasogástricas cuando sea posible. La evitación puede no ser posible en todos los entornos. Cuando se requieran restricciones o sondas nasogástricas, deberá realizarse una evaluación diaria de necesidad continua.
* La adherencia debe plantearse como una relación y ofrecer a los pacientes pediátricos cierto control sobre el proceso siempre que sea posible (es decir, sostener la cuchara de la medicación o el dispensador con el proveedor; decidir el orden en el que tomar los medicamentos).
* Puede ser conveniente dosificar todos los medicamentos al mismo tiempo, pero esto puede ser abrumador para los niños. Se puede considerar la posibilidad de administrar algunos medicamentos dos veces al día (por ejemplo, cicloserina, etionamida). Incluso con una dosis diaria, la mitad de las pastillas podría administrarse por la mañana y la otra mitad por la noche, siempre que los pacientes no reciban la misma medicamento más de una vez en 24 horas.
* Se puede considerar la sustitución de medicamentos para mejorar la adherencia (es decir, el cambio de un medicamento eficaz por otro en un régimen de tratamiento exitoso para ayudar a la gestión de los acontecimiento adverso), siempre que la sustitución no comprometa la integridad del régimen.
* La adherencia pediátrica depende de los cuidadores. Deben participar en todas las etapas y ayudar a tomar decisiones para mejorar la adherencia. Las herramientas de asesoramiento centrado en la familia han sido desarrolladas por el Proyecto Centinela y pueden solicitarse enviando un correo electrónico a [tbsentinelproject@gmail.com.](mailto:tbsentinelproject@gmail.com)
* Los incentivos deben proporcionarse a los niños de forma diaria o semanal, según la edad. Esto podría ser tan simple como una marca positiva en un gráfico de la pared, cantar su canción favorita o comer un alimento especial. Para los adolescentes, los minutos/datos del teléfono celular han demostrado ser un incentivo poderoso. También deberían ofrecerse incentivos a los cuidadores.

Es importante recordar que los niños suelen ser mucho más adherentes de lo que los proveedores se imaginan. La falta de adherencia también puede ser un signo de malestar psicológico o emocional, por lo que debe darse apoyo social tanto al niño como al cuidador.

Incluso con un tratamiento exitoso para la TB-MR, algunos niños desarrollarán una enfermedad pulmonar crónica posterior a la TB, incluida la enfermedad reactiva de las vías respiratorias/asma. Todos los niños deben ser evaluados para detectar la enfermedad pulmonar posterior a la tuberculosis tras la finalización del tratamiento TB-MR y se les debe ofrecer la terapia y el apoyo adecuados, incluida la rehabilitación pulmonar.



**PUNTOS CLAVE:**

* Los niños de diferentes edades tendrán diferentes necesidades de adherencia, y las necesidades de adherencia cambian con el tiempo.
* La colaboración con los niños y sus cuidadores es clave para mejorar la adherencia.
* Algunos efectos adversos son graves (por ejemplo, la trombocitopenia, la neuropatía), y si se pueden hacer modificaciones en el tratamiento sin afectar a la integridad del régimen, deben considerarse.
* Deben abordarse los factores familiares que afectan a la adherencia pediátrica. Las herramientas de asesoramiento centradas en la familia y las citas médicas familiares pueden ayudar a apoyar a toda la familia durante el tratamiento.

*(Foto: Jennifer Furin)*

## Ejemplos de casos: Adherencia

### Zimbabue

Liswelicha es un niño de 11 años al que se le ha diagnosticado TB-MR. Se le inicia un régimen de TB-MR basado en su PS que consiste en Bdq-Lfx-Lzd-Cfz. Empieza por tomar la medicamento en el hospital y al principio le va bien, pero después de varios episodios de vómitos, se niega a tomar «la píldora marrón" (es decir, la clofazimina) porque «huele mal, me hace doler el estómago y los demás niños se burlan de mi piel desde que empecé con a tomarla.” Intenta huir del hospital y una vez terminó en la carretera buscando un taxi. Insiste en que el problema es la clofazimina, y empieza a tener vómitos anticipados de todos sus medicamentos. Intentan sujetarlo y obligarlo a tragar la clofazimina, pero sigue vomitando y forcejea con fuerza. Se le coloca una sonda nasogástrica, pero se la saca en una hora, incluso con las dos manos inmovilizadas.

Una enfermera habla con Liswelicha, y él vuelve a afirmar que es la "píldora marrón" lo que le molesta. Dice que tomará todos sus otros medicamentos - "incluso una inyección"- mientras no tenga que tomar la clofazimina. Una evaluación de su antibiograma confirma la sensibilidad a la cicloserina, y el hospital tiene un suministro adecuado. Se suspende la Clofazimina, se inicia un tratamiento con cicloserina, Liswelicha acepta, y se resuelven sus problemas de comportamiento.

Al paciente le dan el alta hospitalaria y evoluciona favorablemente durante 7 meses,y se documenta el cumplimiento del 100%. Lo llevan diariamente a una clínica local para tomar su medicamentos. La clínica llama en su décimo mes de tratamiento y dice que no ha venido en la última semana. Se realiza una visita a domicilio y su madre explica que se ha ido a un campamento para chicos que buscan trabajo en la ciudad. Liswelicha está en una visita al campo y afirma que ya no necesita su medicamento porque se siente bien. También señala que ahora que tiene 12 años, necesita trabajar para ganar dinero para su familia. Realizan una reunión con Liswelicha y su madre, y él acepta volver a casa y terminar su tratamiento. La clínica se compromete a ofrecer a su familia una cesta mensual de alimentos por cada mes que Liswelicha siga en terapia. Completa 18 meses de tratamiento y luego se va a otro país para trabajar

### Georgia

Nino es una niña de 2 años y 10 kg de peso que recibe tratamiento para TB-MR. Su padre tenía tuberculosis multirresistente confirmada y falleció mientras recibía tratamiento. Nino está en el hospital para su tratamiento, y se le empieza a administrar Bdq-Lzd-Lfx-CS-Cfz, ya que su padre tenía resistencia a la isoniacida, la rifampicina y el etambutol. Nino está bastante enferma y tiene suele vomitar sus medicamentos. Como está en el hospital, sus enfermeros y cuidadores pueden distribuir sus medicamentos a lo largo del día, ya que el la cantidad por sí solo puede provocarle vómitos. También ha desarrollado diarrea y se ensucia la ropa al menos tres veces al día. Llora y se niega a salir de su habitación. Su madre está angustiada y amenaza con llevársela a casa.

Los médicos revisan sus medicamentos, pero ninguno de los efectos secundarios es típico de aquellos de su régimen de tratamiento. Tratan sus síntomas con rehidratación y loperamida y mejora. Un grupo benéfico ha traído al hospital unos muñecos y Nino está encantada con una pequeña muñeca bebé. Los enfermeros utilizan la muñeca para calmar a Nino cuando llora, y ella desarrolla un juego en el que finge que le da la medicina a la muñeca cuando tiene que tomar la suya. Nino sigue llorando, pero su muñeca le sirve de consuelo y para representar algunos de sus miedos. Completa 9 meses de terapia, y tanto ella como su muñeca se curan.

### Grupos de poblaciones especiales

*Recién nacidos*

Los recién nacidos (es decir, los bebés de menos de 28 días de edad) corren un alto riesgo de contraer la infección y la enfermedad de la tuberculosis, incluida la tuberculosis multirresistente, y hay pocos datos o experiencia en el tratamiento de esta enfermedad en estos niños vulnerables. En general, si una mujer tiene TB-MR y el cultivo es positivo en el último mes de embarazo, se puede presumir que el niño recién nacido ha estado expuesto a la enfermedad. El bebé puede contraer la enfermedad, que se adquiere de forma congénita en el útero o de forma postnatal a través del contagio por vía aérea. Aunque hay pocos datos sobre el tratamiento de la TB-MR durante el embarazo, la experiencia clínica sugiere que las mujeres pueden ser tratadas con la mayoría de los fármacos utilizados habitualmente para esta, incluidos los nuevos agentes, delamanida y bedaquilina. Sin embargo, deben evitarse los inyectables, debido a sus efectos adversos

en el oído fetal en desarrollo. Las decisiones terapéuticas relativas al tratamiento de la TB-MR durante el embarazo deben sopesar los riesgos de la enfermedad no tratada -incluyendo la muerte de la madre y la transmisión al neonato- frente a los riesgos de exponer al recién nacido a la toxicidad de los fármacos de segunda línea. En la gran mayoría de las situaciones, el tratamiento de la TB-MR favorece

el embarazo. Debe administrarse piridoxina (vitamina B6) a todas las mujeres embarazadas que reciban tratamiento para la tuberculosis multirresistente.

En cuanto al control de los bebés nacidos de mujeres con TB-MR, deben ser evaluados en busca de signos o síntomas de enfermedad activa al nacer y luego de forma regular. La TST y el IGRA (Prueba de liberación de Interferon Gamma) tienen una utilidad muy limitada. Para complicar las cosas, los neonatos son más propensos a desarrollar la enfermedad diseminada y a presentar síntomas de tuberculosis no clásicos,

como irritabilidad, mala alimentación, esplenomegalia y hepatomegalia. Para confirmar el diagnóstico de TB-MR en un neonato cuya madre tuvo la enfermedad activa durante el embarazo, debe examinarse la placenta en busca de indicios patológicos de TB. Los estudios diagnósticos adicionales en los bebés en los que se sospecha que tienen TB-MDR deben incluir un aspirado gástrico inmediato y luego 3 aspirados gástricos adicionales, una punción lumbar, muestras de sangre, hisopos de piel y otros hisopos/muestras relevantes para la evaluación micobacteriológica, con radiografía de tórax u otras imágenes según se indique. Si se sospecha que existe la enfermedad, el tratamiento debe iniciarse lo antes posible y debe basarse en la prueba de diagnóstico de la madre. Las recomendaciones de dosificación son las mismas que para los niños mayores.

Los niños nacidos de mujeres en tratamiento contra la TB-MR deben ser amamantados si la madre puede hacerlo. La leche materna contiene pequeñas concentraciones de fármacos de segunda línea, por lo que el recién nacido debe recibir piridoxina (vitamina B6). Las mujeres, quienes aún son la cultura positiva que deben llevar una mascarilla quirúrgica cuando den el pecho y el bebé no debe compartir la cama con la madre. Sin embargo, no suele ser necesario separar a la pareja madre-hijo como parte de la atención rutinaria de la TB-MDR, aunque en algunas situaciones puede considerarse separarlos durante un periodo lo más breve posible. Los neonatos enfermos y expuestos deben ser seguidos de cerca

preferiblemente por un neonatólogo o un clínico con experiencia en TB-MR en recién nacidos. La terapia preventiva debe administrarse en función del patrón de susceptibilidad a los fármacos de la madre, siendo las fluoroquinolonas la opción ideal. Si se administra una terapia preventiva, la vacunación con BCG (Bacillus Calmette-Guérin) debe posponerse hasta que se complete dicho tratamiento, ya que estos medicamentos también matan el BCG y lo hacen ineficaz.

*Adolescentes*

Los adolescentes (definidos por la OMS como personas de entre 10 y 19 años de edad) son a menudo un grupo que puede pasarse por alto cuando se habla de la TB-MR pediátrica. Esta

presentación clínica de la tuberculosis en este grupo y su capacidad para proporcionar esputo para el diagnóstico hace que a menudo se les considere como pacientes adultos. Algunos estudios han demostrado que los adolescentes tienen peores resultados de tratamiento en comparación con los adultos, especialmente los adolescentes coinfectados por el VIH: otros han demostrado resultados equivalentes o incluso mejores cuando se compara a los adolescentes con los adultos. Si bien las cuestiones relativas al cumplimiento requieren una atención especial en esta población con necesidades emocionales y sociales cambiantes, los datos muestran que los adolescentes también pueden tener una mayor tasa de mortalidad en comparación con los adultos. Estas muertes parecen ocurrir al principio del curso de la terapia, lo que sugiere un retraso en el diagnóstico. Por estas razones, es importante tener en cuenta las necesidades de esta grupo especial a la hora de diagnosticar la TB-MR y apoyar el cumplimiento. El uso de clubes de apoyo a los adolescentes, como los que se han utilizado para apoyar a los que tienen VIH, podría ser de gran utilidad.

La OMS ha publicado una declaración sobre "Las mejores prácticas" para apoyar a estos pacientes que viven con tuberculosis y tuberculosis multirresistente, de modo que puedan recibir atención en un entorno de apoyo. Todos los países deben desarrollar planes específicos para este grupo que incluyan

modelos descentralizados e integrados de atención que aborden sus necesidades sociales y de desarrollo únicas.

# CONTROL DE LAS PERSONAS EXPUESTAS A LA TB-MR EN EL HOGAR

La OMS sugiere ahora que una opción para controlar la exposición doméstica a la TB-MR es el suministro de terapia preventiva contra la TB-MR al contacto. Aunque se han planificado o están en curso estudios aleatorios sobre el tratamiento positivo de estas personas, los datos observacionales muestran un claro beneficio cuando el tratamiento a la infección por TB-MR (es decir, terapia preventiva)

es proporcionada. Dados los elevados riesgos asociados al desarrollo de la tuberculosis multirresistente, una evaluación del riesgo-beneficio de la provisión de dicha terapia favorece su uso. Una discusión detallada de esto está más allá del alcance de esta Guía de Campo, pero se puede encontrar en el documento del Proyecto Centinela sobre cómo ayudar a las personas expuestas a la TB-MR [(http:](http://sentinel-project.org/2018/03/29/how-)/[/sentinel-project.org/2018/03/29/how-](http://sentinel-project.org/2018/03/29/how-) to-care-for-people-exposed-to-drug-resistant-tuberculosis-a-practical-guide/).

Después de la exposición a esta, todos los contactos del hogar deben ser evaluados para detectar evidencias del problema. Si se descarta la TB-MR, creemos que se debe ofrecer a todos los miembros de la casa una terapia preventiva contra la enfermedad. En algunos centros, solo se ofrece esta terapia a los niños menores de 5 años o a los que tienen VIH. En otros, solo se ofrece tratamiento a los niños menores de 5 años, a los que tienen el VIH y a los que tienen una prueba de infección positiva (TST e IGRA). Tanto si se trata como si no, uno de los aspectos más importantes del control de los contactos con TB-MR es el seguimiento estrecho (probablemente cada 3 meses como mínimo) durante al menos un año después de la exposición para detectar de antemano los casos de TB incidental, de modo que puedan ser tratados a tiempo cuando no se haya permitido que la enfermedad se desarrolle en gravedad.

En la mayoría de los casos, el tratamiento preventivo será una fluoroquinolona de tercera generación, como la levofloxacina o la moxifloxacina. En un meta-análisis, se encontró que la profilaxis basada en fluoroquinolonas reduce el desarrollo de la transmisión en un 90%. Puede administrarse solo o en combinación con otro medicamento (como el etambutol, la isoniazida en dosis altas o la etionamida).

En los casos de tuberculosis multirresistente a las fluoroquinolonas, podría considerarse la posibilidad de administrar altas dosis de isoniazida (15-20mg/kg) si el paciente tiene una mutación inhA. Si no, se podría considerar el delamanida

Uso en condiciones de investigación operativa. No hay pruebas que apoyen el uso de delamanida para el tratamiento de la infección por TB-MR, pero el fármaco se está probando en un ensayo clínico sobre el tratamiento de la infección por TB-MR. Aunque es difícil conocer el impacto exacto de COVID-19 en la transmisión de la tuberculosis en la población general, es probable que la transmisión doméstica de la

prueba de síntomas 2 sola o de la prueba de síntomas y la CXR

Ya sea a través de una visita a domicilio, en la clínica o en ambas

La TB y la TB-MR aumentaron durante el COVID-19. Esto se debe a que el diagnóstico se retrasó bastante, la gente tuvo que refugiarse en casa durante los cierres, la gente no llevaba máscaras en casa, y la inseguridad alimentaria y financiera aumentó. Como consecuencia, los miembros del hogar de las personas recién diagnosticadas pueden estar en mayor riesgo y podrían recibir una ayuda adicional de la terapia preventiva contra la TB-MR.

Se desconoce la duración ideal del tratamiento preventivo, pero nuestra experiencia sugiere que 6 meses es lo adecuado. Véase el Apéndice C para el formulario de gestión de contactos.

**Figura 6. Algoritmo de gestión sugerido para los contactos infantiles de pacientes con TB-MR\*\***

Preocupación

por la investigación

de

la

enfermedad

de la

tuberculosis

Enfermedad

**SE IDENTIFICA UN CASO DE ORIGEN INFECCIOSO DE TB-MR 1**

**IDENTIFICAR TODOS LOS CONTACTOS**

**EXAMINAR A TODOS LOS CONTACTOS PARA DETECTAR LA ENFERMEDAD DE LA TB**

Sin preocupaciones

Sin enfermedad de tuberculosis

* RMR-TB: 6 meses de isoniazida 3
* HMR-TB: 4 meses de rifampicina
* TB-MR 6 meses de una fluoroquinolona sola o en combinación con otro agente (etambutol o etionamida)
* TB-MR con resistencia adicional a la fluoroquinolona: Dosis altas de isoniazida o considerar la delamanida

**Opciones:**

1. Contacto en el hogar
2. Decisiones basadas en la edad/el estado del VIH
3. Decisiones basadas en el estado de IGRA/TST
4. Combinación

de 2 y 3

Tratamiento de infecciones

Seguimiento de cerca

Decidir a quién se le dará tratamiento para la infección por TB-MR

1 Se define como infecciosa la tuberculosis pulmonar con baciloscopia o cultivo de Xpert MTB/RIF o Xpert Ultra positivo

2 Tos, disminución del juego, fiebre, letargo, anomalías óseas o articulares, peso vacilante

3 Si se diagnostica con Xpert MTB-RIF, se considera MDR hasta que se confirme con una prueba de sonda de línea (LPA) o DST RXC: radiografía de tórax; IGRA: prueba de liberación de interferón gamma; TST: prueba cutánea de tuberculina

## Caso ejemplo: Contacto

### Sudáfrica

Lelethu es una niña de 2 años y medio que ha sido remitida a su clínica, ya que es un contacto conocido de alguien con TB-MR. La persona con la enfermedad es su tío, que vive en la misma casa que ella pero duerme en una habitación separada. Había sido tratada con la terapia de primer nivel durante 5 meses antes de que se le diagnosticara la tuberculosis multirresistente y ha estado tosiendo durante meses. Pasa la mayor parte del tiempo con Lelethu porque sus padres trabajan durante el día, y él es su principal cuidador.

La madre de Lelethu no sabe mucho sobre su tuberculosis, así que llama al laboratorio para obtener los resultados de su tío. Se ve que el tío tenía una baciloscopia de esputo 3+, y su tuberculosis es resistente a la isoniazida y a la rifampicina, pero susceptible a las fluoroquinolonas, a la amikacina y a la etionamida.

Lelethu está muy bien, y durante la consulta corre por la sala de la clínica jugando con todo, y se ve muy feliz. Su madre dice que no tose y que no tiene fiebre ni sudoración. Miden su peso, su estatura y su perímetro braquial (MUAC) y luego piden que muestren su tarjeta "camino a la salud".

Parece que está creciendo muy bien en el percentil 25. El examen clínico es completamente normal.

Deciden que debe recibir un tratamiento preventivo contra la TB-MR con levofloxacino a una dosis de 15-20mg/kg/día durante 6 meses. También solicitan una prueba de VIH (aunque su madre dice que se hizo la prueba en el embarazo y resultó negativa). La prueba del VIH es negativa. La enfermera revisa a Lelethu todos los meses para evaluar su peso, verificar cómo está con los medicación y preguntar si hay algún problema. Cada 3 meses, Lelethu regresa a la clínica para que la vea una enfermera y un médico. Ella toma su terapia preventiva durante 6 meses y en el duodécimo mes, todavía está en forma y bien. Su peso y estatura han aumentado. Luego es dada de alta.

# CONTROL DE INFECCIÓN

Aunque la mayoría de los niños pequeños con tuberculosis no contagian, el control de la infección es de suma importancia en el manejo de la TB-MR (tuberculosis multidrogorresistente) en los niños. Los niños deben estar protegidos contra la infección por TB-MR tanto en el centro de salud como en el hogar. Los niños con TB-MR deben ser manejados de una manera segura para no causar estrés psicosocial innecesario y evitar convertirlos en víctimas de la estigmatización. A los niños con TB-MR generalmente están mejor en una ambiente hogareño y cuando pueden reanudar sus actividades normales, como ir a la escuela. En la mayoría de los casos, siempre que el niño reciba la terapia adecuada para la TB-MR, el riesgo de transmitir la enfermedad es bajo. Esta sección ofrece una guía práctica sobre el control de infecciones en los establecimientos y el control de infecciones en el hogar o en la comunidad que reconoce la necesidad de reducir el riesgo de transmisión de la TB-MR y, al mismo tiempo, reconoce las importantes necesidades de desarrollo de un niño en crecimiento. Esta sección tratará sobre:

* + Evaluación de los miembros del hogar
  + Control de infecciones en las instalaciones
  + Control de infecciones comunitarias

*Evaluación de los miembros del hogar*

Para los programas de tuberculosis, es prioritario y urgente proporcionar pruebas de detección a cualquier miembro del hogar expuesto a la TB-MR. Para obtener información sobre cómo implementar programas de detección efectivos, consulte el manual Sentinel Project sobre el manejo de personas expuestas a TB-MR en el hogar [(http:](http://sentinel-project.org/2018/03/29/how-to-care-for-people-exposed-to-)/[/sentinel-project.org/2018/03/29/how-to-care-for-people-exposed-to-](http://sentinel-project.org/2018/03/29/how-to-care-for-people-exposed-to-) drug-resistant-tuberculosis-a-practical-guide/). Cabe destacar que si a un niño se le diagnostica TB-MR, todos los miembros del hogar deben ser evaluados para tratar de identificar un posible paciente fuente

para que también pueda comenzar el tratamiento.

## Control de infecciones en las instalaciones

Si bien las habitaciones de aislamiento con flujo de aire de presión negativa y las precauciones son el estándar de oro en el control de la infección por TB, existen medidas simples de control de infecciones que se pueden implementar fácilmente para reducir la probabilidad de transmisión nosocomial de la TB-MR. Estos incluyen:

* + Hacer que los pacientes esperen al aire libre;
  + Usar ventanas para ventilación natural;
  + Tener áreas de espera separadas para pacientes con TB y TB-MR con entradas y suministros de aire separados;
  + Considerar áreas de espera separadas para pacientes con tos si el espacio lo permite;
  + Separar las áreas de espera para las clínicas de ART (terapia antirretroviral) y las clínicas de TB;
  + Asegurar que el flujo de aire esté lejos del proveedor de atención médica durante la consulta;
  + Reorganizar los muebles del área de la consulta de acuerdo a la dirección del flujo de aire (es decir, para garantizar que los proveedores de atención médica y las áreas de espera generales estén lejos de la dirección del flujo de aire contaminado);
  + Evitar la programación de los pacientes para visitas de control en los días en que se atiende a pacientes con TB-MR conocida; especialmente de los niños más pequeños
  + Garantizar que se administre y se mantenga la terapia adecuada para todos los pacientes con TB;
  + Hacer que los pacientes con tos activa usen mascarillas quirúrgicas para disminuir la transmisión, es una práctica que se ha vuelto mucho más común en la era del COVID-19
  + Evitar hospitalizaciones innecesarias;
  + Dar de alta a los pacientes en tratamiento de las unidades lo más rápido posible una vez que se haya iniciado la terapia efectiva y se pueda mantener en la comunidad. Esto puede ocurrir dentro de los días o semanas posteriores al inicio de la terapia para la TB-MR;
  + Tomar medidas especiales de control de infecciones durante los procedimientos de diagnóstico altamente infecciosos, como la recolección de esputo inducido;
  + Considerar otras medidas de control de infecciones ambientales, como el uso de luces ultravioleta.

## Caso ejemplo: Control de infecciones

### Ruanda

En una clínica de atención primaria en la zona rural de Ruanda, la enfermera observa que tres pacientes han sido diagnosticados y ahora están siendo tratados por MR-TB. Uno de ellos es un niño de 5 años que fue atendido en la clínica hace 6 meses por diarrea. La enfermera está muy preocupada por la transmisión de la TB en su pequeña clínica de cuatro habitaciones. Esta solicita algunos bancos al gobierno para que los pacientes puedan esperar afuera, pero sabe que esto no funcionará en la temporada de lluvias. Dirige una clínica prenatal los miércoles por la mañana y una clínica de vacunación los miércoles y jueves por la mañana. Ella le pide a todos los pacientes con TB concurrir a hacerse la prueba de esputo y la terapia de observación directa (DOT, por sus siglas en inglés) después de las 2 p.m. los miércoles y jueves, y deja las ventanas de la clínica abiertas por la noche. También organiza la DOT domiciliaria para sus pacientes con TB-MR y los visita en sus hogares mensualmente para realizar chequeos de seguimiento y recolectar muestras. También solicita un pequeño toldo para la clínica, de modo que todas las muestras de esputo puedan recolectarse afuera, incluso bajo la lluvia.

## Control de infecciones de la comunidad

Los pacientes con TB-MR pueden ser tratados de manera segura en el entorno comunitario, y el riesgo de transmisión continua es bajo, una vez que el paciente recibe la terapia adecuada para la TB-MR. Se deben tomar algunas medidas comunitarias y domésticas para disminuir la transmisión en el hogar y la comunidad. Estos incluyen:

* + Lo ideal es que los pacientes con TB-MR duerman en una habitación separada.
  + Las ventanas de la casa de un paciente con TB-MR deben mantenerse abiertas con la mayor frecuencia posible.
  + Los pacientes con TB-MR deben pasar la mayor cantidad de tiempo al aire libre siempre que sea posible, incluidas las visitas a amigos y familiares.
  + Los pacientes con TB-MR deben recibir apoyo social para poder continuar con la terapia de TB-MR.

Los miembros del hogar y de la comunidad a menudo temen infectarse con la enfermedad cuando un niño con TB-MR regresa a la comunidad. Siempre que el niño reciba el tratamiento adecuado para la TB-MR, su riesgo de contagio es bajo. Si usa medicamentos del grupo A, no hay resistencia de segunda línea y los medicamentos se toman bien, el individuo generalmente no infecta después de 2 semanas, y puede regresar a sus actividades normales, incluida la escuela y los equipos deportivos, siempre que su estado clínico lo permita. Se debe brindar educación a los miembros de la familia y miembros clave de la comunidad (es decir, maestros, entrenadores, ministros). Esto disminuirá el estigma y la discriminación. Los puntos específicos a tratar incluyen:

* + Una vez que el niño recibe tratamiento para la TB-MR, es poco probable que transmita la enfermedad.
  + Los niños con TB-MR pueden compartir baños, utensilios, pelotas, herramientas, crayones, etc.
  + Los niños con TB-MR se sienten mejor física y psicológicamente cuando pueden regresar a sus entornos y actividades habituales.

## Caso ejemplo: Control de infecciones

### Perú

Blanca es una niña de 9 años a la que le diagnosticaron TB-MR hace 3 meses. Está clínicamente mejor y lista para regresar a casa. Su familia y amigos están contentos de que regrese, pero les preocupa que se enfermen a causa de ella. Comienzan a chismear en el vecindario, y algunas personas incluso la amenazan con impedirle entrar a su edificio.

Preocupada, su madre habla con el sacerdote local, quien accede a ayudarla a hablar sobre la TB-MR con la comunidad. Con el permiso de la familia, el sacerdote se reúne con el médico y la enfermera de TB-MR de Blanca para aprender más sobre la enfermedad. Predica un sermón el domingo antes de que Blanca llegue a casa en el que le da a la comunidad datos sobre TB-

MR. Él y la mamá de Blanca responden cualquier pregunta que tenga la gente. El departamento de Blanca es pequeño y no tiene su propio dormitorio. La iglesia dona un colchón a la familia para que Blanca pueda tener su propio dormitorio. Ella regresa a la escuela una semana

después de llegar a casa. Su maestra envía una nota a casa la segunda semana diciendo que Blanca fue castigada por tomar prestado el lápiz de otro niño. La madre de Blanca organiza para que el sacerdote hable también con la escuela. Blanca recibe su DOT de un agente comunitario de salud antes de ir a la escuela todos los días. Después de 2 meses, está prosperando en la comunidad y jugando en el equipo de fútbol femenino.



*Autor de la foto: Marcela Tommasi*

# REFERENCIAS SELECCIONADAS

Esta guía práctica está destinada a proporcionar consejos prácticos para médicos y programas que manejan niños expuestos, infectados y enfermos con formas multidrogoresistente de TB. Gran parte del material de este manual proviene de opiniones recopiladas de expertos. Además de la opinión de expertos, se utilizaron algunas referencias clave en el desarrollo de esta guía. Estos incluyen:

### Artículos revisados por colegas

Al-Dabbagh M, Lapphra K, McGloin R, Inrig K, Schaaf HS, Marais BJ, et al. Tuberculosis farmacorresistente: directrices pediátricas. Pediatr Infect Dis J. 2011 Jun;30(6):501-5.

Cohen T, Murray M, Abubakar I, Zhang Z, Sloutsky A, Arteaga F, et al. Múltiples introducciones de tuberculosis multidrogoresistente en los hogares, Lima, Perú. Enfermedades infecciosas emergentes. 2011 Jun;17(6):969-75.

Cruz AT, Garcia-Prats AJ, Furin J, Seddon JA. Tratamiento de la infección tuberculosa multidrogoresistente en niños. Pediatr Infect Dis J. 2018 Oct; 37(10):1061-4.

Dheda K, Chang KC, Guglielmetti L, Furin J, Schaaf HS, Chesov D, et al. Manejo clínico de adultos y niños con tuberculosis multidrogoresistente y extremadamente resistente a los medicamentos. Clin Microbiol Infect. 2017;23(3):131-40

Ettehad D, Schaaf HS, Seddon JA, Cooke GS, Ford N. Resultados del tratamiento para niños con tuberculosis multidrogoresistente: revisión sistemática y metaanálisis. Lancet Infect Dis. 2012 Jun;12(6):449-56.

Golla V, Snow K, Mandalakas AM, Schaaf HS, Du Preez K, Hesseling AC, et al. El impacto de la resistencia a los medicamentos en el riesgo de infección y enfermedad de tuberculosis en contactos domésticos infantiles: un estudio transversal. BMC enfermedades infecciosas. 2017;17(1):593.

Harausz EP, Garcia-Prats AJ, Law S, Schaaf HS, Kredo T, Seddon JA, et al. (2018) Tratamiento y resultados en niños con tuberculosis multidrogoresistente: Una revisión sistemática y un metaanálisis de datos de pacientes individuales. PLoS Med 15(7): e1002591. https://doi.org/10.1371/ journal.pmed.1002591

Harausz EP, Garcia-Prats AJ, Seddon JA, Schaaf HS, Hesseling AC, Achar J, et al. Fármacos nuevos y reutilizados para la tuberculosis pediátrica multidrogoresistente. Recomendaciones basadas en la práctica. Am J Respir Crit Care Med. 2017;195(10):1300-10.

Jenkins HE, Tolman AW, Yuen CM, et al. Incidencia de la enfermedad de tuberculosis multidrogoresistente en niños: revisión sistemática y estimaciones globales. Lancet. 2014;383:1572–9

Jonckheree S, Furin J. Superando los desafíos en el diagnóstico, la prevención y el tratamiento de la tuberculosis pediátrica multidrogoresistente. Expert Rev Respir Med. 2017;11(5):385-94.

Marks SM, Mase SR, Morris SB. Revisión sistemática, metaanálisis y rentabilidad del tratamiento de la tuberculosis latente para reducir la progresión a tuberculosis multidrogoresistente. Clin Infect Dis. 2017 Jun 15;64(12):1670-1677. doi: 10.1093/cid/cix208.

McAnaw SE, Hesseling AC, Seddon JA, Dooley KE, Garcia-Prats AJ, Kim S, et al. Ensayos clínicos de tuberculosis multidrogoresistente pediátrica: desafíos y oportunidades. Int J Infect Dis. 2017;56:194-9.

Nachman S., Ahmed A., Amanullah F., et al. Hacia la inclusión temprana de niños en ensayos de medicamentos contra la tuberculosis: una declaración de consenso. Lancet Infect Dis. 2015 Jun; 15(6):711-20

Reubenson G. Tuberculosis pediátrica resistente a los medicamentos: una perspectiva global. Paediatr Drugs. 2011 Dic 1;13(6):349-55.

Schaaf HS, Marais BJ. Manejo de la tuberculosis multidrogoresistente en niños: guía de supervivencia para pediatras. Paediatr Respir Rev. 2011 Mar;12(1):31-8.

Schaaf, HS., Garcia-Prats, A., McKenna, L. y Seddon, J. Desafíos del uso de medicamentos nuevos y reutilizados para el tratamiento de la tuberculosis multidrogoresistente en niños. Revisión de expertos en farmacología clínica 2018, 11 (3): 233-44.

Seddon JA, Godfrey-Faussett P, Hesseling AC, Gie RP, Beyers N, Schaaf HS. Manejo de niños expuestos a Mycobacterium tuberculosis multidrogoresistente. Lancet Infect Dis. 2012 Jun;12(6):469-79.

Seddon JA, Hesseling AC, Finlayson H, Fielding K, Cox H, Hughes, et al. Terapia preventiva para niños contactos de tuberculosis multidrogoresistente: un estudio de cohorte prospectivo. Clin Infect Dis. 2013 Dic;57(12)1676-84.

Walters, E., van der Zalm, M., Palmer, M., et al. Xpert MTB/RIF en heces es útil para el diagnóstico rápido de tuberculosis en niños pequeños con enfermedad pulmonar grave. Revista de enfermedades infecciosas pediátricas 2017, 36(9): 837-43

### Libros, actas de congresos y guías clínicas

Curry International Tuberculosis Center, Departamento de Salud Pública de California, Tuberculosis multidrogoresistente: Una guía de supervivencia para los clínicos, 2011. [Puede acceder en: http:// [www.](http://www/) nationaltbcenter.ucsf.edu/drtb/docs/MDRTB\_book\_2011.pdf]

Centro Europeo para la Prevención y el Control de Enfermedades. Gestión de contactos de pacientes con TB-MR y TB-XDR (extremadamente resistente). Estocolmo: Centro Europeo para la Prevención y el Control de Enfermedades; 2012. [Puede acceder en: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/> Publications/201203-Guidance-MDR- TB-contacts.pdf]

Instituto de Medicina (EE. UU.), Academia de Ciencias de Sudáfrica. Tuberculosis multidrogoresistente en niños. La amenaza emergente de la tuberculosis resistente a los medicamentos en el sur de

África: Desafíos y soluciones globales y locales: Resumen de un taller conjunto, Washington,

D.C.: Prensa de las Academias Nacionales (EE. UU.); 2011. [Puede acceder en: http:// [www.ncbi.nlm.nih.gov/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/) books/NBK55582/pdf/TOC.pdf]

Médecins Sans Frontières. Tratamiento de la tuberculosis resistente a los medicamentos: ¿qué se necesita? Médecins Sans Frontières; 2011. [Puede acceder en: <http://www.msf.org.uk/TB_> Report\_2011.aspx]

Partners In Health. Guía PIH para el manejo médico de la tuberculosis multidrogoresistente. Boston: Partners In Health; 2003. [Puede acceder en: http:// parthealth.3cdn. net/9512565bbaca05aca2\_aqm6v2gyk.pdf]

Proyecto Sentinel sobre tuberculosis pediátrica multidrogoresistente. Consejo clínico rápido: El uso de delamanid y bedaquilina para niños con tuberculosis multidrogoresistente. Boston:

Proyecto Sentinel sobre tuberculosis multidrogoresistente. 2016. [Puede acceder en: [http://sentinel-project.](http://sentinel-project/) org/2016/05/16/advancing-access-for-new-tb-drugs-for- children/]

Organización Mundial de la Salud. Comunicación rápida sobre orientación actualizada del manejo de la tuberculosis en niños y adolescentes. Agosto de 2021. Disponible en: https:// [www.who.int/publications/i/item/9789240033450.](http://www.who.int/publications/i/item/9789240033450)

Grupo de acción para el tratamiento. HIV, TB, HCV Pipeline Report, 2018. Disponible en [www.](http://www/) treatmentactiongroup.org/pipeline-report.

Organización Mundial de la Salud. Directrices de tratamiento de la OMS para la tuberculosis resistente a múltiples fármacos y a la rifampicina: actualización del 2018. Texto pre-final. Disponible en: https://[www.who.int/tb/](http://www.who.int/tb/) publications/2018/WHO.2018.MDR-TB.Rx.Guidelines.prefinal.text.pdf.

Organización Mundial de la Salud. Comunicación rápida. Cambios clave en el tratamiento de la tuberculosis resistente a múltiples fármacos y a la rifampicina. Agosto 2018. https://[www.who.int/tb/](http://www.who.int/tb/) publications/2018/WHO\_RapidCommunicationMDRTB.pdf.

Organización Mundial de la Salud. Directrices de tratamiento de la OMS para la tuberculosis resistente a múltiples fármacos y a la rifampicina. Actualización del 2018. Disponible en: https://[www.who.int/tb/publications/2018/](http://www.who.int/tb/publications/2018/) WHO.2018.MDR-TB.Rx.Guidelines.prefinal.text.pdf.

Organización Mundial de la Salud. Lineamientos para el manejo programático de la tuberculosis farmacorresistente: Actualización de emergencia 2008. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2008. [Disponible en: <http://whqlibdoc.who.int/> publications/2008/9789241547581\_eng.pdf]

Organización Mundial de la Salud. Manejo de la TB-MR: Una guía práctica. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2008. [Disponible en: <http://whqlibdoc.who.int/> publications/2009/9789241547765\_eng.pdf]

Organización Mundial de la Salud, 2014. Orientación para los programas nacionales de tuberculosis sobre el manejo de la tuberculosis en niños. <http://apps.who.int/iris/bitstream/> handle/10665/112360/9789241548748\_eng.pdf?sequence=1

Organización Mundial de la Salud. Hacia el acceso universal al diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis multirresistente y extremadamente resistente a los medicamentos para 2015 Ginebra, Suiza. ISBN: 978 92 4 150133 . WHO/HTM/TB/2011.3. 2011.

# APÉNDICE A: FORMULARIO DE ADMISIÓN DE MUESTRA

|  |  |
| --- | --- |
| **INFORMACIÓN PERSONAL** | |
| Nombre: | Fecha de evaluación: |
| Cuidador/a: | Fecha de nacimiento: |
| Lugar de residencia: | Edad: |
| Sexo: |
| Número de historia clínica: |
| Teléfono: |  |
| Dirección y número de teléfono móvil (si es diferente al anterior): | |
| Nombre del/la evaluador/a: | |
| Establecimiento de salud: | |
| **HISTORIAL DE TB** | |
| □ Nunca diagnosticado | Año del primer diagnóstico de TB: |
| ¿Alguna vez recibió BCG (vacuna del bacilo Calmette-Guerin)?   * Sí, año(s): * No * Desconocido | Diagnosticado por:   * Bacilo ácido-resistente (BAAR) □ Xpert MTB/RIF: * Cultivo □ Otro (especifique) * Radiografía de tórax |
| Probable TB-MR   * Sí □ No | |
| Marque todos los factores de riesgo que correspondan:   * Contacto estrecho con alguien conocido que padece TB-MR * Contacto estrecho con una persona que falleció por TB o cuyo tratamiento de la TB fracasó * Tratamiento previo * Falta de mejoría en el tratamiento actual de TB | |
| Resumen del uso previo de medicamentos antituberculosos  (marque cada fármaco que el paciente haya recibido durante >1 mes en el niño o en el contacto conocido)   * INH (isoniacida) □ SM □ FQ □ AMX-CLV * RIF (rifampina) □ KM □ THA/PTO □ CFZ * EMB (etambutol) □ AMK □ CS □ Otro: * PZA (pirazinamida) □ CM □ PAS □ Otro: | |
| **HISTORIAL DE INMUNIZACIONES** | |
| ¿El niño ha sido inmunizado completamente para su edad?:   * Sí * No   Si no, ¿qué vacunas le faltan? | ¿El paciente ha recibido la BCG?   * Sí * No   ¿Hay una cicatriz de la BCG presente?   * Sí * No |

|  |  |
| --- | --- |
| **DATOS SOCIO-DEMOGRÁFICOS** | |
| Actualmente asiste a la escuela:   * Sí * No * N/A | ¿Quiénes son los cuidadores primarios?  ¿Están empleados los cuidadores?   * Sí * No   En caso afirmativo, ¿cuál es su trabajo? |
| Número de miembros del hogar: |
| Número de miembros del hogar cuando se le diagnosticó TB: |
| Número de miembros del hogar cuando se le diagnosticó TB-MR: |
| ¿A qué distancia vive el paciente del centro de salud? | ¿Se ha hecho la prueba del VIH a los padres?   * Sí * No   En caso afirmativo, indique la fecha y el resultado: |
| ¿Cómo llegó el paciente al centro de salud? |
| ¿Cuánto tiempo tarda el paciente en llegar al establecimiento de salud? |
| **REVISIÓN DE SISTEMAS** | |
| Elija todas las opciones que correspondan   * Tos □ Falta de aire en reposo □ Hinchazón o "bultos" en el cuello, los brazos o la ingle * Esputo □ Falta de aire cuando □ Dolor vertebral * Falta de apetito hace esfuerzos □ Dolor de espalda * Pérdida de peso □ Cansado, apático, no □ Otro: * Broncoespasmos quiere jugar | |
| * Hemoptisis   Mayor cantidad en ml: Fecha del primer episodio de hemoptisis:  Cantidad más reciente en ml: Fecha del episodio de hemoptisis más reciente: | |
| Medicamentos actuales: | Alergias o reacciones adversas: |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **HISTORIAL MÉDICO** | | |
| Diabetes   * Sí □ No | Asma   * Sí □ No | ¿Alguna hospitalización previa?   * Sí □ No   ¿Alguna hospitalización en la sala de neumología?   * Sí □ No   Motivo de la/s hospitalización/es: |
| Otros: | |
|  | | Nombre del/los hospital/es: |
| ¿Se ha realizado al paciente la prueba del VIH?   * Sí * No   En caso afirmativo, indique la fecha y el resultado: | |  |
| Transfusiones previas   * Sí * No | | Fecha de la/s transfusión/es: Indicación para la/s transfusión/es: |
| **HISTORIAL DEL NACIMIENTO E HISTORIAL QUIRÚRGICO PREVIO** | | |
| ¿Nació el paciente en casa?   * Sí * No   ¿La madre recibió atención prenatal?   * Sí * No   ¿Hubo algún problema en el parto?   * Sí * No   En caso afirmativo, describa: | | ¿Cirugía previa?   * Sí * Número de procedimiento/s:   Fecha/s de la/s cirugía/s: |
|  | | Complicaciones: |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **EXÁMEN FÍSICO** | | | |
| Temp: | PA: | FC: | RR: |
| Peso: | Altura: | IMC: | CMB: |
| APARIENCIA GENERAL | | | |
| **Ojos y Orofaringe**  Conjuntiva: | **¿Linfadenopatía presente?**  Distensión venosa yugular: | **Corazón**  ¿Taquicardia? | **Pulmones**  ¿Sibilancias? |
| Esclerótico: | Tiromegalia: | ¿Soplos? | ¿Crujidos? |
| Orofaringe: |  | ¿Sonidos cardíacos adicionales? | ¿Sonidos respiratorios bronquiales? |
| **Abdomen**  ¿Sonidos intestinales? | **Extremidades**  ¿Edema? | **Neuro**  Estado mental: | **Del desarrollo** Describa el desarrollo para la edad: |
| ¿Organomegalia? | ¿Cianosis? | Reflejos: |  |
| ¿Sensible? | Pulsos: | Fuerza: |  |
|  |  | Marcha: |  |

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **RESULTADOS DE LA PRUEBA** | | | | | | | | | | | | |
| Pruebas de susceptibilidad a medicamentos: | | | | | | | | | | | | |
|  | Número de muestra | Fecha de recolección de la muestra | Fecha de los resultados | Resultados del BAAR (bacilo ácido-resistente) (**P**os, **N**eg, **D**esconocido) | | | | Laboratorio (es decir, Xpert MTB/RIF, cultivo, etc.) | | Resistente a | | Susceptible a |
| 1 |  |  |  | P |  | N | D |  | |  | |  |
| 2 |  |  |  | P |  | N | D |  | |  | |  |
| 3 |  |  |  | P |  | N | D |  | |  | |  |
| 4 |  |  |  | P |  | N | D |  | |  | |  |
| 5 |  |  |  | P |  | N | D |  | |  | |  |
| 6 |  |  |  | P |  | N | D |  | |  | |  |
| Radiografía de tórax: | | | | | | | | | | | | |
| Otros resultados de laboratorio: | | | | | | | | | | | | |
| Impresión/plan: | | | | | | | | | | | | |
| **RESUMEN DE CONTACTOS DE TB CONOCIDOS** | | | | | | | | | | | | |
| Nombre | Relación | Fecha del | Vivía | Historial | | | | Falleció | Antecedentes | Actual | Actual | Resistente a |
| de | con | tuberculosis | en el | de múltiples | | | | durante | de TB- | actual | actual del | qué fármacos |
| contacto | el paciente | de tuberculosis | mismo | tratamientos | | | | el | MR | de Xpert | contacto |  |
|  |  |  | hogar |  | | | | tratamiento | documentados | RIF (rifampina) | de TB\*\* |  |
|  |  |  | cuando |  | | | |  |  | RIF\* |  |  |
|  |  |  | contacto |  | | | |  |  |  |  |  |
|  |  |  | tenía TB? |  | | | |  |  |  |  |  |
|  |  |  | S N D |  | S | N D |  | S N D | S N D | P N D | C T S  F D |  |
|  |  |  | S N D |  | S | N D |  | S N D | S N D | P N D | C T S  F D |  |
|  |  |  | S N D |  | S | N D |  | S N D | S N D | P N D | C T S  F D |  |
|  |  |  | S N D |  | S | N D |  | S N D | S N D | P N D | C T S  F D |  |

A menos que se indique lo contrario, indique **S**í, **N**o o **D**esconocido Para el estado BAAR, indique **P**ositivo, **N**egativo o **D**esconocido

\*\* Para el estado actual, indique **C**urado, en **T**ratamiento, **S**intomático pero no en tratamiento, **F**allecido o **D**esconocido

**ANEXO B1: MEDICAMENTOS UTILIZADOS PARA TRATAR LA TB-MR**

|  |  |
| --- | --- |
| Bedaquilina (Bdq) comprimidos, 100 mg |  |
| Delamanida (Dlm) comprimidos, 50 mg |  |
| Linezolida (Lzd) comprimidos, 600 mg | Graphical user interface, text, application  Description automatically generated |
| Levofloxacino (Lfx) comprimido de 250 mg, comprimido dispersable de 100 mg |  |
| Etionamida (Tha) Forma: comprimido  Dosis: comprimido dispersable de 250 mg o 125 mg |  |
| Amoxicilina-ácido clavulánico (Amx-clv Forma: comprimido  Dosis: 500 mg |  |

|  |  |
| --- | --- |
| Moxifloxacino (Mfx) Forma: comprimido  Dosis: comprimido dispersable de 400 mg o 100 mg |  |
| Clofazimina (Cfz) Forma: gel blando  Dosis: 100 mg, 50mg |  |
| Cicloserina (Cs) Forma: cápsula  Dosis: cápsula de 250 mg o 125 mg |  |
| Amikacina 500 mg vial, IM |  |
| Ácido paraaminosalicílico (Pas) Forma: gránulos  Dosis: 4 g |  |

**ANEXO B2: FÓRMULAS PEDIÁTRICAS SELECCIONADAS DE MEDICAMENTOS UTILIZADOS PARA TRATAR LA TB-MR**

|  |  |
| --- | --- |
| Bedaquilina 20 mg comprimido dispersable |  |
| Clofazimina 50 mg comprimido | Text, letter  Description automatically generated |
| Delamanida 25 mg comprimido dispersable | Text, whiteboard  Description automatically generated |

|  |  |
| --- | --- |
| Levofloxacino 100 mg comprimido dispersable |  |

**APÉNDICE C: FORMULARIO DE GESTIÓN DE CONTACTO PARA NIÑOS EXPUESTOS A TB-MR**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **INFORMACIÓN PERSONAL DEL NIÑO** | | | |
| Nombre del niño: | | Nombre de la clínica: | |
| Fecha de nacimiento del niño: | | Número de teléfono de la clínica: | |
| Número de carpeta del niño: | | Número de fax de la clínica: | |
| Dirección del niño: | | | |
| **INFORMACIÓN DEL PACIENTE FUENTE** | | | |
| Nombre del paciente fuente: | | Fecha de producción de la muestra: | |
| Relación con el niño: | | Resultados del esputo (es decir, frotis, Xpert MTB/RIF, cultivo): | |
| Resultados de DST (prueba de susceptibilidad a medicamentos): | | | |
|  | Resistente | Susceptible | No probado |
| Isoniazida |  |  |  |
| Rifampicina |  |  |  |
| Fluoroquinolonas |  |  |  |
| Amikacina |  |  |  |
| Etionamida |  |  |  |
| **EXÁMEN FÍSICO** | | | |
| Peso: | Fecha de prueba de VIH: | Fecha de prueba de Mantoux: | Fecha de radiografía de tórax: |
| Altura/longitud: | Resultado de la prueba de VIH: | Tamaño de la prueba de Mantoux (mm): | Impresión de la radiografía de tórax: |
| Síntomas:  □ Tos por > 2 semanas □ Fiebre  □ Pérdida de peso □ Energía reducida  □ Sudoración nocturna □ Articulaciones/columna vertebral  anormales | | Gestión:   * Derivación * Profilaxis * Alta/observación | |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **TRATAMIENTO PREVENTIVO** | | | |
|  | Fecha de inicio | Dosis | Número de comprimidos |
| Isoniazida |  |  |  |
| Levofloxacino |  |  |  |
| Etambutol |  |  |  |
| Otros (es decir, delamanida, moxifloxacino): |  |  |  |
| **CUADRO DE SEGUIMIENTO** | | | |
| Mes | Peso | Altura | Revisión clínica completada |
| 1 |  |  |  |
| 2 |  |  |  |
| 3 |  |  |  |
| 4 |  |  |  |
| 6 |  |  |  |
| 9 |  |  |  |
| 12 |  |  |  |

**APÉNDICE D: PROTOCOLOS PARA LA RECOLECCIÓN DE MUESTRAS**

## Aspiración gástrica

La aspiración gástrica se puede usar en niños cuando los esputos no se pueden expectorar ni inducir espontáneamente con solución salina hipertónica. Dado que la aspiración gástrica no es un procedimiento que genera aerosoles, presenta un bajo riesgo de transmisión. Se deben implementar las medidas

normales de control de infecciones y el personal debe usar respiradores (ya que el procedimiento puede inducir accidentalmente la tos en el paciente), protección para los ojos y guantes no estériles.

Procedimientos para la aspiración gástrica adaptados de las guías de la OMS, 2006. Puede encontrar un video instructivo sobre el procedimiento en el siguiente sitio web: https://[www.youtube.com/](http://www.youtube.com/) watch?v=IWl\_TY\_LbZk&feature=youtu.be

### Contraindicaciones

* El niño no ayunó durante 4 horas
* Recuento bajo de plaquetas (es decir, < 50 mm3) o tendencia al sangrado

### Material requerido

* Guantes no estériles
* Sonda nasogástrica (10F)
* Jeringa 5-30ml con conector adecuado para sonda nasogástrica
* Papel de tornasol
* Contenedor de muestras
* Formularios de solicitud de laboratorio
* Lapicera
* Agua estéril o solución salina normal
* Solución de bicarbonato de sodio (8 %)
* Alcohol/clorhexidina

### Procedimiento

* Coloque al niño boca arriba o de costado.
* Pida a un asistente que sostenga al niño.
* Mida la distancia entre la nariz y el estómago para estimar la distancia que se requerirá para insertar el tubo en el estómago.
* Conecte una jeringa a la sonda nasogástrica.
* Inserte suavemente la sonda nasogástrica a través de la nariz y hágala avanzar hasta el estómago.
* Extraiga el contenido gástrico (2-5 ml) con la jeringa conectada a la sonda nasogástrica.
* Para verificar que la posición del tubo es correcta, pruebe el contenido gástrico con papel tornasol: el tornasol azul se vuelve rojo en respuesta al contenido ácido del estómago. La posición del tubo también se puede verificar empujando 3-5 ml de aire dentro del estómago y escuchando con un estetoscopio sobre el estómago.
* Si no se aspira líquido, inserte de 5 a 10 ml de agua estéril o solución salina normal e intente aspirar nuevamente. Si aún no tiene éxito, inténtelo nuevamente. No repita el proceso más de tres veces.
* Extraiga el contenido gástrico (idealmente al menos 5-10 ml).
* Transfiera el líquido gástrico de la jeringa a un recipiente estéril.
* Agregue un volumen igual de bicarbonato de sodio a la muestra para neutralizar el contenido gástrico ácido y evitar la destrucción de los bacilos tuberculosos.

### Después del procedimiento

* Limpie el recipiente de la muestra con alcohol/clorhexidina para evitar infecciones cruzadas y etiquete el recipiente.
* Rellene los formularios de solicitud de laboratorio.
* Transporte la muestra en una caja fría al laboratorio para su procesamiento lo antes posible (dentro de las 4 horas).
* Dele al niño su comida habitual.

## Inducción de esputo

La inducción de esputo (IS por sus siglas en inglés) es un procedimiento útil para obtener muestras de esputo en situaciones en las que los pacientes con TB sospechadas o conocidas, no pueden expectorar por sí mismos, y donde se desea un resultado bacteriológico para el diagnóstico o el seguimiento.

### Puntos de práctica

* El procedimiento puede repetirse dos veces en el mismo día, con al menos 4 horas de diferencia, para obtener las muestras.
* Debido al riesgo de broncoespasmo, solo personal de salud capacitado debe realizar el procedimiento, preferiblemente una enfermera.
* La inducción de esputo es un procedimiento que genera aerosoles. Por lo tanto, se deben tomar las medidas adecuadas de control de infecciones. Específicamente:

− Debe haber un sitio apropiado disponible. El requisito mínimo es una habitación pequeña con buena ventilación.

− El personal debe usar respiradores, protección para los ojos y guantes no estériles.

### Material requerido

*General*

* Máscara (respirador) para el operador y el cuidador (si está presente)
* Protección ocular y guantes no estériles para el operador
* Oxígeno (en espera para casos de emergencia)
* Oxímetro de pulso
* Formulario de solicitud

*Preparación de Prenebulización*

* Dispositivo espaciador (cámara de sujeción) y máscara
* Inhalador de dosis medida de salbutamol

*Nebulización*

* Máscara, cámara y tubo
* Filtro antibacteriano
* Nebulizador (ultrasónico, preferiblemente)
* Solución estéril de cloruro de sodio al 3-6%, refrigerada si es posible (más irritante)

*Aspiración*

* El material de succión generalmente se requiere solo para niños menores de 5 años.
* Catéter de succión (7 u 8F)
* Dispositivo de succión mecánica y trampa de mucosidad o jeringa de 50 ml si no está disponible
* Recipiente de recolección de esputo
* Solución estéril de cloruro de sodio al 0,9 %

### Medidas de control de infecciones

*Manejo de materiales*

* Los dispositivos espaciadores (cámaras de sujeción) deben esterilizarse después de cada paciente (preferiblemente) o desinfectarse después de cada paciente sumergiéndolos en hexanios durante al menos
* 15 minutos, luego enjuagar y sumergir nuevamente en hexanios durante 15 minutos. Enjuague bien y luego seque.
* Todas las máscaras, tubos, catéteres de succión y jeringas deben desinfectarse con cloro al 2 % y luego desecharse.
* Se deben colocar y cambiar filtros antibacterianos para cada paciente para proteger el nebulizador, el cilindro de oxígeno (si se usa) y cualquier dispositivo de aspiración (si se usan).

*Gestión del entorno*

El sitio debe dejarse sin usar con las ventanas abiertas o el ventilador de extracción encendido durante al menos 30 minutos después del procedimiento para permitir una adecuada reposición de aire en la habitación. Nadie debe ingresar a esta habitación durante ese período sin un respirador.

### Contraindicaciones

* El paciente no ayunó durante 2 horas
* Dificultad respiratoria grave
* Saturación de oxígeno inferior al 92 % en el aire de la habitación
* Sangrado: recuento bajo de plaquetas (< 50 mm3), sangrado nasal u otra fuente de sangrado
* Nivel de conciencia reducido
* Antecedentes de asma importante o enfermedad obstructiva crónica de las vías respiratorias

### Procedimiento

*Antes de la nebulización*

* Explique el procedimiento al paciente y al adulto acompañante.
* Mantenga al paciente en posición sentada.
* Pida a los niños mayores que se enjuaguen la boca con agua.
* Utilice un oxímetro de pulso para obtener la saturación de oxígeno de referencia.
* Administre 2 inhalaciones de salbutamol con 10 segundos de diferencia. Utilice una cámara de sujeción para todos los niños. Espere 5 minutos antes de iniciar la nebulización.
* Prepare un contenedor de esputo.

*Nebulización*

* Llene el nebulizador con 5 ml de solución salina hipertónica al 3-6 %.
* Póngase un respirador N95 o FFP2 y proporcione uno para cualquier adulto que lo acompañe.
* Coloque la máscara del nebulizador sobre la cara del paciente.
* Deje que el paciente inhale.
* Detenga el procedimiento y obtenga una muestra tan pronto como el paciente comience a toser productivamente. En niños pequeños es fundamental una cuidadosa atención, con aspiración en el momento adecuado para evitar la deglución de la muestra. Si no se induce el esputo durante el procedimiento, continúe hasta que el reservorio esté vacío (no más de 15 minutos), luego intente recolectar la muestra.

Se debe observar al paciente en busca de dificultad respiratoria y se debe detener el procedimiento en cualquier momento si se presenta tos intensa o sibilancias.

*Succión nasofaríngea (generalmente requerida para niños < 5 años)*

* Haga palmadas en el pecho durante 1 o 2 minutos.
* Acueste al niño de costado, de espaldas al operador.
* Si dispone de un dispositivo de succión mecánico y un extractor de mucosidad, utilícelos. Si no:

− Coloque un catéter de succión en una jeringa de 50 ml. Lubrique el extremo del catéter.

− Mida la distancia desde la punta de la nariz hasta el trago de la oreja.

− Introduzca el catéter de succión hasta esa profundidad.

− Al insertar y retirar el tubo, tire del émbolo de la jeringa para crear succión.

− Una vez que la jeringa esté llena de aire y mucosidad, desconéctela del catéter de succión y purgue el aire (punta hacia arriba), de modo que solo quede mucosidad en la jeringa.

− Para recolectar la mucosidad, extraiga 2 ml de solución salina al 0,9 % en la jeringa para enjuagar, luego vacíe el contenido en el recipiente de la muestra.

Tenga en cuenta que a veces es posible que no se produzca esputo hasta 24 horas después. Por lo tanto, si no se produce inmediatamente una buena muestra de esputo, se puede dar a los niños mayores un recipiente de recolección para que se lo lleven a casa.

Se debe observar a todos los pacientes durante al menos 15 minutos después del procedimiento para asegurarse de que no haya signos de dificultad respiratoria. Vuelva a comprobar la saturación de oxígeno después del procedimiento. Administre oxígeno si la saturación ha caído por debajo del 90 %.

### Posibles efectos adversos a prever

En todos los casos, trate de obtener una muestra solo si la condición del paciente lo permite. No repita el procedimiento en caso de efectos adversos graves.

* Accesos de tos (~40%)

Si es grave, suspenda el procedimiento y administre salbutamol. El oxígeno debe estar disponible y puede administrarse en casos graves.

* Sangrados nasales (~8%)

Detenga el procedimiento y aplique presión constante en la parte media de la nariz hasta que se detenga el sangrado. Tenga en cuenta que es muy común ver sangre en las muestras recolectadas por succión nasofaríngea; esto en sí mismo no es un efecto adverso.

* Sibilancias (<1%)

Supervise de cerca al niño. Detenga el procedimiento si aumentan las sibilancias. Administre salbutamol, y oxígeno si es grave.

* Vómitos (<1%)

Detenga el procedimiento y observe de cerca al niño hasta que cese el vómito.

*Protocolos cortesía de Michael Rich*



The Sentinel Project on Pediatric Drug-Resistant Tuberculosis c/o the Department of Global Health and Social Medicine Harvard Medical School

641 Huntington Avenue Boston, MA 02115 USA

[www.sentinel-project.org](http://www.sentinel-project.org/)