

Directrices unificadas de la OMS sobre la tuberculosis

Módulo 5: Manejo de la
tuberculosis en la población
infantil y adolescente

OPS



Organización
Panamericana
de la Salud



Organización
Mundial de la Salud
Oficina Regional para las Américas

Directrices unificadas de la OMS sobre la tuberculosis

Módulo 5: Manejo de la
tuberculosis en la población
infantil y adolescente



Organización
Panamericana
de la Salud



Organización
Mundial de la Salud
OFICINA REGIONAL PARA LAS Américas

Versión oficial en español de la obra original en inglés
WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 5: management of tuberculosis in children and adolescents
© Organización Mundial de la Salud, 2022
ISBN 978-92-4-004676-4 (versión electrónica)

Directrices unificadas de la OMS sobre la tuberculosis. Módulo 5: Manejo de la tuberculosis en la población infantil y adolescente

ISBN: 978-92-75-32654-1 (PDF)

ISBN: 978-92-75-12654-7 (versión impresa)

© Organización Panamericana de la Salud, 2022

Algunos derechos reservados. Esta obra está disponible en virtud de la licencia Reconocimiento-NoComercial-CompartirIgual 3.0 Organizaciones intergubernamentales de Creative Commons (CC BY-NC-SA 3.0 IGO).



Con arreglo a las condiciones de la licencia, se permite copiar, redistribuir y adaptar la obra con fines no comerciales, siempre que se utilice la misma licencia o una licencia equivalente de Creative Commons y se cite correctamente, como se indica más abajo. En ningún uso que se haga de esta obra debe darse a entender que la Organización Panamericana de la Salud (OPS) respalda una organización, producto o servicio específicos. No está permitido utilizar el logotipo de la OPS.

Adaptaciones: si se hace una adaptación de la obra, debe añadirse, junto con la forma de cita propuesta, la siguiente nota de descargo: "Esta publicación es una adaptación de una obra original de la Organización Panamericana de la Salud (OPS). Las opiniones expresadas en esta adaptación son responsabilidad exclusiva de los autores y no representan necesariamente los criterios de la OPS".

Traducciones: si se hace una traducción de la obra, debe añadirse, junto con la forma de cita propuesta, la siguiente nota de descargo: "La presente traducción no es obra de la Organización Panamericana de la Salud (OPS). La OPS no se hace responsable del contenido ni de la exactitud de la traducción".

Cita propuesta: Organización Panamericana de la Salud. Directrices unificadas de la OMS sobre la tuberculosis. Módulo 5: Manejo de la tuberculosis en la población infantil y adolescente. Washington, DC: OPS; 2022. Disponible en: <https://doi.org/10.37774/9789275326541>.

Datos de catalogación: pueden consultarse en <http://iris.paho.org>.

Ventas, derechos y licencias: para adquirir publicaciones de la OPS, diríjase a sales@paho.org. Para presentar solicitudes de uso comercial y consultas sobre derechos y licencias, véase www.paho.org/es/publicaciones/permisos-licencias.

Materiales de terceros: si se desea reutilizar material contenido en esta obra que sea propiedad de terceros —como cuadros, figuras o imágenes—, corresponde al usuario determinar si se necesita autorización para tal reutilización y obtener la autorización del titular del derecho de autor. Recae exclusivamente sobre el usuario el riesgo de que se deriven reclamaciones de la infracción de los derechos de uso de un elemento que sea propiedad de terceros.

Notas de descargo generales: las denominaciones empleadas en esta publicación y la forma en que aparecen presentados los datos que contiene no implican, por parte de la OPS, juicio alguno sobre la condición jurídica de países, territorios, ciudades o zonas, o de sus autoridades, ni respecto del trazado de sus fronteras o límites. Las líneas discontinuas en los mapas representan de manera aproximada fronteras respecto de las cuales puede que no haya pleno acuerdo.

La mención de determinadas sociedades mercantiles o de nombres comerciales de ciertos productos no implica que la OPS los apruebe o recomiende con preferencia a otros análogos. Salvo error u omisión, las denominaciones de productos patentados llevan letra inicial mayúscula.

La OPS ha adoptado todas las precauciones razonables para verificar la información que figura en la presente publicación. No obstante, el material publicado se distribuye sin garantía de ningún tipo, ni explícita ni implícita. El lector es responsable de la interpretación y el uso que haga de ese material, y en ningún caso la OPS podrá ser considerada responsable de daño alguno causado por su utilización.

CDE/HT/2022

Diseño de Inís Communication

Índice

Agradecimientos.....	v
Abreviaturas y acrónimos	ix
Definiciones.....	xi
Resumen.....	xvii
1. Introducción.....	1
1.1. Antecedentes.....	1
1.2. Fundamento de la elaboración de las directrices unificadas del 2022.....	2
1.3. Objetivos de las directrices unificadas del 2022.....	2
1.4. Público destinatario.....	2
1.5. Recomendaciones de la OMS sobre el manejo de la TB en la población infantil y adolescente.....	3
1.6. Alcance de la actualización de las directrices.....	3
1.7. Publicación, difusión, evaluación y período de validez.....	7
1.8. Estructura del documento.....	7
2. Tamizaje de la TB e investigación de contactos.....	11
3. Prevención de la TB.....	13
4. Enfoques diagnósticos de la TB en la población infantil y adolescente.....	19
4.1. Uso de la prueba Xpert® MTB/RIF Ultra en muestras de aspirado gástrico y heces para el diagnóstico de la TB pulmonar y la resistencia a la rifampicina.....	20
4.2. Algoritmos de decisión sobre el tratamiento para el diagnóstico de la TB pulmonar en menores de 10 años.....	25
4.3. Recomendaciones unificadas sobre los medios de diagnóstico rápido de la TB y estrategias de diagnóstico que son pertinentes para la población infantil y adolescente.....	29

5. Tratamiento de la enfermedad por TB en la población infantil y adolescente.....	35
5.1. Acortamiento del tratamiento dirigido a la población infantil y adolescente con formas de TB farmacosenible que no son graves.....	36
5.2. Esquemas de tratamiento de la meningitis por TB en la población infantil y adolescente....	42
5.3. Tratamiento de la TB resistente a la rifampicina y multirresistente en la población infantil..	47
5.4. Recomendaciones unificadas sobre el tratamiento de la TB en la población infantil y adolescente.....	62
6. Modelos de atención para la detección de casos de TB y la provisión del TPT en la población infantil y adolescente.....	67
6.1. Modelos de atención descentralizados y modelos integrados centrados en la familia para prestar servicios de TB a la población infantil y adolescente.....	69
6.2. Recomendaciones unificadas sobre los modelos de atención de la TB que son pertinentes para la población infantil y adolescente.....	75
7. Situaciones especiales.....	77
8. Prioridades de investigación.....	81
9. Referencias.....	85
Anexo 1. Recomendaciones de la OMS incorporadas en las directrices sobre el manejo de la TB en la población infantil y adolescente.....	93
Anexo 2. Cuadro suplementario	95

Anexos publicados en línea [en inglés]:

Anexo 1: Métodos y cuadros de expertos

<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/352507/9789240046788-eng.pdf>

Anexo 2: Cuadros GRADE de resumen de resultados

<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/352508/9789240046795-eng.pdf>

Anexo 3: Cuadros GRADE de la evidencia a la decisión

<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/352509/9789240046801-eng.pdf>

Anexo 4: Resúmenes de datos no publicados

<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/352510/9789240046818-eng.pdf>

Anexo 5: Panorama general de las recomendaciones unificadas de la OMS

<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/352512/9789240046825-eng.pdf>

Agradecimientos

La coordinación de la elaboración y redacción de las *Directrices unificadas de la OMS sobre la tuberculosis. Módulo 5: Manejo de la tuberculosis en la población infantil y adolescente, 2022* estuvo a cargo de Sabine Verkuijl, Annemieke Brands, Kerri Viney y Tiziana Masini, con la orientación de Farai Mavhunga, jefe de la unidad de Grupos de Población, Comunidades Vulnerables a la TB y Comorbilidad y la dirección general de Tereza Kasaeva, Directora del Programa Mundial sobre la Tuberculosis (TB) de la Organización Mundial de la Salud (OMS). También contribuyeron a estas directrices colegas de la Unidad de Prevención, Diagnóstico, Tratamiento, Atención e Innovación del Programa Mundial de la OMS sobre la Tuberculosis, con la dirección de Matteo Zignol. El Programa Mundial de la OMS sobre la TB agradece la contribución de todos los expertos que han participado en la elaboración de estas directrices.¹

Grupo de Elaboración de las Directrices

El Grupo de Elaboración de las Directrices estuvo conformado por Susan Abdel-Rahman (Children's Mercy Research Institute, Estados Unidos de América [Estados Unidos]), Deepak Agrawal (Aarogyam Paediatrics Hospital, India), Shakil Ahmed (Dhaka Medical College, Bangladesh), Elie Akl (American University of Beirut y Center for Systematic Reviews of Health Policy and Systems Research, Líbano), Valentina Aksenova (Research Institute of Phthisiopulmonology of the First M.I. Sechenov Moscow State Medical University, Federación de Rusia), Farhana Amanullah (Indus Hospital, Pakistán), Grace Bolie (Programa Nacional de TB, República Democrática del Congo), Chishala Chabala (Hospital Universitario, Zambia), Gunta Dravniece (PATH, Ucrania), Connie Erkens (Fundación KNCV contra la TB, Países Bajos), Betina Mendez Alcântara Gabardo (Hospital Clínico de la Universidad Federal de Paraná, Brasil), Stephen Graham (Universidad de Melbourne, Australia), Patrik Hummel (Universidad Friederich-Alexander, Alemania), Amir M. Khan (Association for Social Development, Pakistán), Margaret Nasil Kal (Programa Nacional de TB, Papua Nueva Guinea), Tamara Kredo (Centro Cochrane de Sudáfrica, Consejo Sudafricano de Investigación Médica, Sudáfrica), Susan Maloney (Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, Estados Unidos), Anna Mandalakas (Baylor College of Medicine; Texas Children's Hospital, Estados Unidos), Sushant Mane (Grant Government Medical College y Sir J.J. Group of Hospitals, India), Lindsay McKenna (Treatment Action Group, Estados Unidos), Imran Pambudi (Programa Nacional de TB, Indonesia), Phan Huu Phuc (Hospital Pediátrico Nacional, Viet Nam), Moorine Sekadde (Programa Nacional de TB y Lepra, Uganda), Kathryn Snow (Universidad de Melbourne, Australia) y Sabira Tahseen (Laboratorio Nacional de Referencia de TB, Pakistán).

Elie Akl, Farhana Amanullah, Stephen Graham y Tamara Kredo copresidieron la reunión del Grupo de Elaboración de las Directrices.

Grupo de revisión externa

Los revisores externos de las presentes directrices fueron Martina Casenghi (Elizabeth Glaser Pediatric AIDS Foundation, Suiza), Anthony Enimil (Komfo Anokye Teaching Hospital, Ghana), Malgorzata Grzemska (antiguo miembro del personal de la OMS, Polonia), Catherine Hewison (Médicos Sin

¹ Para más información sobre las esferas de especialización, la distribución por sexo y zona geográfica de los participantes y sobre la declaración de intereses de los miembros del GED y el grupo de revisión externa y la gestión de posibles conflictos, consúltese el anexo 1 publicado en línea [en inglés].

Fronteras, Francia), Devan Jaganath (Universidad de California San Francisco, Estados Unidos), Kobto Ghislain Koura (Unión Internacional contra la Tuberculosis y las Enfermedades Respiratorias, Francia), Celia Martínez de Cuéllar (Hospital de Clínicas, Universidad Nacional de Asunción, Paraguay), Ya Diul Mukadi (Agencia de los Estados Unidos para el Desarrollo Internacional (USAID), Estados Unidos), Rahab Mwaniki (Kenya Aids NGO Consortium (KANCO), Kenya), Marc Nicol (Universidad de Australia Occidental, Australia), Elizabeth Maleche Obimbo (Universidad de Nairobi, Kenya), Peter Owiti (Wote Youth Development Project, Kenya), Nyan Win Phyoo (Grupo de Trabajo de la Sociedad Civil; World Vision, Tailandia), Ramatoulaye Sall (Consultor Independiente, Senegal), Rina Triasih (Universitas Gadyah Mada, Indonesia) y Eric Wobudeya (Mulago National Referral Hospital, Uganda; Colaboración de Investigación de la Universidad de Makerere y la Universidad Johns Hopkins (MU-JHU), Uganda).

Revisores de la evidencia

Las siguientes personas contribuyeron a las revisiones y al resumen de la evidencia para las directrices utilizando el marco PICO (población, intervención, comparador y resultados) (véase la sección 1.3 para obtener más información sobre las preguntas en el marco PICO).

Pregunta PICO 1 (Tamizaje de la TB en la población infantil): Bryan Vonasek (Baylor College of Medicine, Estados Unidos; Universidad de Wisconsin, Estados Unidos); Tara Ness, Alexander W. Kay, Anna Mandalakas (Baylor College of Medicine, Estados Unidos); Yemisi Takwoingi (Universidad de Birmingham, Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte [Reino Unido]); Susan S. van Wyk (Universidad de Stellenbosch (Sudáfrica); Laura Ouellette (Texas Medical Center Library, Estados Unidos); Ben J. Marais (Instituto Marie Bashir de Enfermedades Infecciosas; Universidad de Sídney, (Australia); Karen R. Steingart (Liverpool School of Tropical Medicine, Reino Unido).

Pregunta PICO 2a (Algoritmos integrados de decisión sobre el tratamiento para diagnosticar la TB pulmonar): Ted Cohen y Kenneth S. Gunasekera (Yale School of Public Health, Estados Unidos); James A. Seddon (Imperial College London, Reino Unido; Universidad de Stellenbosch (Sudáfrica);

Pregunta PICO 2b (Uso de la prueba Xpert® Ultra en muestras de aspirado gástrico o heces para diagnosticar la TB pulmonar y la resistencia a la rifampicina): Alexander W. Kay y Tara Ness (Baylor College of Medicine, Estados Unidos); Yemisi Takwoingi (Universidad de Birmingham, Reino Unido), Karen R. Steingart (Liverpool School of Tropical Medicine, Reino Unido).

Pregunta PICO 3 (Acortamiento del tratamiento en la población infantil y adolescente con una forma de TB farmacosensible que no es grave): Anna Turkova, Genevieve H. Wills, Louise Choo, Krissy LeBeau, Margaret J. Thomason, Angela M. Crook, Diana M. Gibb (University College London, Reino Unido); Chishala Chabala (University Teaching Hospital, Zambia), Helen McIlleron (Universidad de Ciudad del Cabo, Sudáfrica), Paul Revill, James Love-Koh (Universidad de York, Reino Unido), Graeme Hoddinott (Stellenbosch University, Sudáfrica), Hayley Jones (Universidad de Bristol, Reino Unido).

Pregunta PICO 4a y 4b (Uso de bedaquilina y delamanid en menores de 6 años con TB-RR/MDR, [bedaquilina] y menores de 3 años [delamanid]): *Farmacocinética y análisis de seguridad*: Susan M. Abdel-Rahman (Children's Mercy Research Institute, Estados Unidos); Conjunto de datos individuales de pacientes pediátricos con TB farmacorresistente: Anthony Garcia-Prats (Universidad de Stellenbosch, Sudáfrica; Universidad de Wisconsin, Estados Unidos); Vivian Cox, Rory Dunbar, Tina Sachs, Jessica Workman, Rose Brown, Anneke C. Hesseling (Universidad de Stellenbosch, Sudáfrica); Maria Garcia-Cremades, Kendra Radtke, Alexander Floren, Rada Savic (Universidad de California San Francisco, Estados Unidos), Tamara Kreda, Funeka Bango (South African Medical Research Council, Sudáfrica).

Pregunta PICO 5 (Tratamiento de la meningitis por TB en la población infantil y adolescente): Giorgia Sulis (Universidad McGill, Canadá), Gamuchirai Tavaziva, Andrea Benedetti y Faiz Ahmad Khan (Universidad McGill, Canadá), Geneviève Gore (Universidad McGill, Canadá), Regan Solomons y Ronald van Toorn (Universidad Stellenbosch, Sudáfrica), Stephanie Thee (Charité-Universitätsmedizin

Berlin, Alemania), Jeremy Day (Universidad de Oxford, Reino Unido), Silvia S. Chiang (Alpert Medical School of Brown University, Estados Unidos; Rhode Island Hospital, Estados Unidos).

Pregunta PICO 6 (Modelos de atención para la detección de casos de TB y la prevención de la TB en entornos con carga alta de la enfermedad): Yael Hirsch-Moverman (Universidad de Columbia, Estados Unidos), Hamidah Hussain (Interactive Research and Development (IRD) Global, Singapur), Daria Szkwarko (Brown University, Estados Unidos), Courtney Yuen (Harvard Medical School, Estados Unidos).

Preguntas generales 1 (Repercusión socioeconómica de la TB en las familias afectadas): Salla Atkins (Karolinska Institutet, Suecia; Universidad de Tampere, Finlandia), Kristi Sidney-Annerstedt y Knut Lönnroth (Instituto Karolinska, Suecia), Lauri Heimo, Maria Ribas Closa (Universidad de Tampere, Finlandia), Lieve Vanleeuw (Consejo de Investigación Médica de Sudáfrica, Sudáfrica), Peter Wambi (Uganda Tuberculosis Implementation Research Consortium, Uganda), Louisa Chenciner (Royal Free London NHS Foundation Trust, Reino Unido), Uzochukwu Egere (Liverpool School of Tropical Medicine, Reino Unido), Daniel J. Carter y Delia Boccia (London School of Hygiene and Tropical Medicine, Reino Unido), Tom Wingfield (Liverpool School of Tropical Medicine, Reino Unido; Liverpool University Hospital NHS Foundation Trust, Reino Unido; Instituto Karolinska, Suecia). (Encuestas sobre gastos de los pacientes): Nobuyuki Nishikiori (OMS, Suiza).

Preguntas generales 2 (Vincular a su cuidado a la población adolescente con TB o en riesgo de contraerla): Silvia S. Chiang (Alpert Medical School of Brown University, Estados Unidos; Rhode Island Hospital, Estados Unidos), Patricia Moscibrodzki (London School of Hygiene and Tropical Medicine, Reino Unido), Leslie A. Enane (Indiana University School of Medicine, Estados Unidos). Colaboradores: Margaux Amara, Meredith B. Brooks, Virginia Byron, Jennifer Furin (Harvard Medical School, Estados Unidos), Sarah Bernays (Universidad de Sídney, Australia; London School of Hygiene and Tropical Medicine, Reino Unido), Yaroslava Bondarenko (Bogomolets National Medical University, Ucrania), Márcia Cortez Bellotti de Oliveria (Universidade Federal do Rio de Janeiro, Brasil), Andrea T. Cruz (Baylor College of Medicine, Estados Unidos), Hernán Del Castillo Barrientos (Instituto Nacional de Salud del Niño-Breña, Perú), Anthony Enimil (Kwame Nkrumah University of Science and Technology, Ghana; Komfo Anokye Teaching Hospital, Ghana), Vivian Faith (Red de Campeones de la TB en Kenia, Kenia), Gabriella Ferlazzo (Médicos Sin Fronteras, Sudáfrica), Rashida Abbas Ferrand (Hospital de Rhode Island, Estados Unidos; Biomedical Research and Training Institute, Zimbabwe), Graeme Hoddinott (Stellenbosch University, Sudáfrica), Petros Isaakidis (Médicos Sin Fronteras, Sudáfrica), Evgenia Karayeva (Brown School of Public Health, Estados Unidos), Katharina Kranzer (Rhode Island Hospital, Estados Unidos; Biomedical Research and Training Institute, Zimbabwe), Homa Mansoor (Médicos Sin Fronteras, India), Ben J. Marais (Marie Bashir Institute for Infectious Diseases; Universidad de Sídney, Australia), Lily Meyersohn (Hospital de Rhode Island, Estados Unidos), Victoria Oliva Rapoport (Escuela de Medicina Alpert de la Universidad de Brown, Estados Unidos), Erika Mohr-Holland (Médicos Sin Fronteras, Sudáfrica), Anh Phuong Nguyen (Comunidad de Pacientes con TB de Viet Nam, Hanoi, Viet Nam), Joshua Ochieng Oliyo (Comité de Asesores de la Juventud Africana, Kenia), Clemax Couto Sant'Anna (Universidade Federal do Rio de Janeiro, Brasil), Saming'o Saruni (Haydom Lutheran Hospital, Tanzania), Susan M. Sawyer (Royal Children's Hospital y Murdoch Children's Research Institute, Australia; Universidad de Melbourne, Australia), H. Simon Schaaf (Universidad de Stellenbosch, Sudáfrica), James A. Seddon (Imperial College London, Reino Unido; Stellenbosch University, Sudáfrica), Sangeeta Sharma (Instituto Nacional de Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias, India), Alena Skrahina (The Republican Research and Practice Centre for Pulmonology and TB, Bielorrusia), Jeffrey R. Starke (Baylor College of Medicine, Estados Unidos), Tania A. Thomas (Universidad de Virginia, Estados Unidos), Rina Triasih (Universitas Gadjah Mada and Dr Sardjito Hospital, Indonesia), Bazarragchaa Tsogt (Mongolian Tuberculosis Coalition, Mongolia), Henry Welch (Baylor College of Medicine, Estados Unidos; La Universidad de Papua Nueva Guinea, Papua Nueva Guinea), Olga Zvonareva (Universidad de Maastricht, Países Bajos).

Revisores de la evidencia para factores contextuales: Olivier Marcy (Université de Bordeaux, Francia); Maryline Bonnet y Manon Lounnas (Institut de Recherche pour le Développement, Francia),

Eric Wobudeya (Mulago National Referral Hospital, Uganda; Colaboración de Investigación de la Universidad de Makerere y la Universidad Johns Hopkins (MU-JHU), Uganda); Pamela Nabeta (FIND, Suiza), Claudia M. Denkinger y Mary Gaeddert (Universidad de Heidelberg, Alemania); Sushant Mukherjee, Mario J.P. Songane, Jean-François Lemaire y Martina Casenghi (Elizabeth Glaser Pediatric AIDS Foundation, Suiza); Nyashadzaishe Mafirakureva y Peter J. Dodd (Universidad de Sheffield, Reino Unido); Nancy Medley y Melissa Taylor (Liverpool School of Tropical Medicine, Reino Unido), Susanna S. van Wyk (Stellenbosch University, Sudáfrica), Sandy Oliver (University College London, Reino Unido); y Universidad de Johannesburg, Sudáfrica), Joanna Orne-Gliemann (Universidad de Burdeos, Francia).

Grupo de Orientación de la OMS

El Grupo de Orientación de la OMS sobre las directrices estuvo integrado por Annabel Baddeley, Lice Gonzalez Angulo, Ernesto Jaramillo, Avinash Kanchar, Charalambos Sismanidis (Programa Mundial de la OMS sobre la TB); Martina Penazzato (Programa Mundial de la OMS sobre la Infección por el VIH, las Hepatitis y las Enfermedades de Transmisión Sexual); Bernadette Cappello, Lorenzo Moja (Departamento Políticas y Normas sobre Productos de Salud de la OMS); Marie Valentin (Departamento de Regulación y Precalificación de la OMS); Corinne Simone Collette Merle (Programa Especial de la OMS de investigación y formación en enfermedades tropicales); Valentina Baltag, Wilson Milton Were (Departamento de la OMS de Salud de la Madre, el Recién Nacido, el Niño y el Adolescente y Envejecimiento); Lina Mahy (Departamento de la OMS de Nutrición e Inocuidad de los Alimentos); Chiara Servili (Departamento de la OMS de Salud Mental y Consumo de Sustancias); Sarah Rylance (Departamento de la OMS de Gestión de Enfermedades No Transmisibles); y Ogtay Gozalov (Oficina Regional de la OMS para Europa). Mukta Sharma (Oficina Regional de la OMS para Asia Sudoriental); Kyung Hyun Oh (Oficina Regional de la OMS para la Región del Pacífico Occidental); Pedro Avedillo (Organización Panamericana de la Salud); Kenza Bennani, Martin van den Boom (Oficina Regional de la OMS para la Región del Mediterráneo Oriental); André Ndongosieme (Oficina Regional de la OMS para África).

Otros colaboradores

Pete Dodd (Universidad de Sheffield, Reino Unido), Anneke Hesselning (Universidad de Stellenbosch, Sudáfrica), Oliver Marcy (Universidad de Burdeos, Francia), Nicole Salazar-Austin (Universidad Johns Hopkins, Estados Unidos), James Seddon (Imperial College de Londres, Inglaterra) participaron como especialistas técnicos durante la reunión del Grupo de Elaboración de las Directrices.

Durante la reunión del Grupo de Elaboración de las Directrices participaron en calidad de observadores las siguientes personas: Draurio Barreira Cravo Neto (Unitaid, Suiza), Charlotte Colvin (USAID, Estados Unidos), Anne Detjen (UNICEF, Estados Unidos), Thomas Gradel (Unitaid, Suiza), Brian Kaiser (Servicio Farmacéutico Mundial de la Alianza Alto a la Tuberculosis, Suiza), Michael McCaul (Stellenbosch University, Sudáfrica), Lawrence Mbuagbaw (St. Joseph's Healthcare, Canadá), Celeste Naude (Stellenbosch University, Sudáfrica), Oxana Rucsineanu (Junta Asesora de la Comunidad de TB), Anna Scardigli (Fondo Mundial de Lucha contra el Sida, la Tuberculosis y la Malaria, Suiza), Cherise Scott (Unitaid).

El Programa Mundial sobre la Tuberculosis también agradece al Comité de Revisión de las Directrices de la OMS por su análisis y aprobación de las directrices.

Entidad financiadora

La presente actualización fue financiada por subvenciones otorgadas a la OMS por Unitaid y la Agencia de los Estados Unidos para el Desarrollo Internacional.

Abreviaturas y acrónimos

AIEPI	atención integrada a las enfermedades prevalentes de la infancia
BCG	bacilo de Calmette-Guérin (vacuna contra la tuberculosis)
DFC	dosis fijas combinadas (de fármacos)
DTG	dolutegravir
FDA	Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (por su sigla en inglés)
GDF	Servicio Farmacéutico Mundial (de la Alianza Alto a la TB) (por su sigla en inglés)
GRADE	clasificación de la valoración, elaboración y evaluación de las recomendaciones (por su sigla en inglés)
IGRA	pruebas de liberación de interferón g (por su sigla en inglés)
INRT	inhibidor nucleosídico de la retrotranscriptasa
KSP	plataforma de intercambio de conocimientos (por su sigla en inglés)
LAM-ICL	prueba de determinación del lipoarabinomanano (en orina) mediante inmunocromatografía de flujo lateral (por su sigla en inglés)
LAMP	amplificación isotérmica mediada por bucles (por su sigla en inglés)
LPA	pruebas en sonda lineal (por su sigla en inglés)
LPA-SL	pruebas en sonda lineal para fármacos de segunda línea
ODS	Objetivos de Desarrollo Sostenible
OMS	Organización Mundial de la Salud
PICO	preguntas sobre población, intervención, comparador y resultado (por su sigla en inglés)
PNT	programa nacional de tuberculosis
PSF	prueba de sensibilidad a fármacos
SAGE	Grupo de Expertos de la OMS en Asesoramiento Estratégico en materia de inmunización (por su sigla en inglés)
sida	síndrome de inmunodeficiencia adquirida
SOS	método sencillo en una etapa (por su sigla en inglés, método de procesamiento de heces)
SPK	estuche de procesamiento de heces (por su sigla en inglés)
TAR	tratamiento antirretroviral
TB	tuberculosis
TB-DR	tuberculosis farmacorresistente (por su sigla en inglés)
TB-DS	tuberculosis farmacosensible (por su sigla en inglés)
TB-Hr	tuberculosis resistente a la isoniácida (sensible a la rifampicina)
TB-MDR	tuberculosis multirresistente (por su sigla en inglés)
TB-RR	tuberculosis resistente a la rifampicina
TB-XDR	tuberculosis extensamente resistente

TPI	tratamiento preventivo (o monoterapia) con isoniacida
TPT	tratamiento preventivo de la tuberculosis
VIH	virus de la inmunodeficiencia humana

Definiciones

Salvo que se especifique otra cosa, las definiciones presentadas se aplican a los términos tal como se emplean en estas directrices. En otros contextos pueden tener significados diferentes.

Adhesión. Medida en que el comportamiento de una persona (p. ej., tomar los medicamentos, seguir un régimen alimentario determinado, cambiar el estilo de vida) corresponde a las recomendaciones acordadas con un prestador de atención de salud.

Algoritmo integrado de decisión sobre el tratamiento. Diagrama de flujo que asigna puntuaciones basadas en la evidencia a las características microbiológicas, clínicas y radiológicas, que permite a los médicos tomar decisiones con respecto al inicio del tratamiento de la TB en la población infantil.

Atención integrada centrada en la familia. Los modelos de atención centrados en la familia se refieren a intervenciones escogidas en función de las necesidades, los valores y las preferencias del niño o adolescente y su familia o cuidador. La atención puede incluir educación sobre la salud, comunicación, material o apoyo psicológico. Los servicios integrados consisten en enfoques encaminados a fortalecer la colaboración, coordinación, integración y armonización de los servicios de TB dirigidos a la población infantil y adolescente con otros programas y servicios relacionados con la salud de los niños y niñas. Puede incluir la integración de modelos de atención de tamizaje, prevención, diagnóstico y tratamiento de la TB con otras plataformas de prestación de servicios de salud maternoinfantil (p. ej., atención prenatal, atención integrada de los casos en la comunidad, atención integrada de las enfermedades prevalentes en la infancia) y otros servicios conexos (p. ej., infección por el VIH, nutrición, vacunación). Otros ejemplos incluyen la evaluación para diagnosticar la TB en la población infantil y adolescente con enfermedades concomitantes frecuentes (p. ej., meningitis, desnutrición, neumonía, enfermedad pulmonar crónica, diabetes, infección por el VIH) y estrategias de salud comunitaria que integran la sensibilización, educación, tamizaje, prevención y detección de casos de TB en la población infantil y adolescente en las actividades de capacitación y prestación de servicios.

Búsqueda activa de casos (de tuberculosis). Tamizaje y pruebas de detección realizados por iniciativa de los prestadores a cargo de equipos móviles en las comunidades, a menudo usando unidades móviles de rayos X y pruebas moleculares rápidas. El término a veces se utiliza como sinónimo de “detección sistemática”.

Búsqueda pasiva de casos. Trayectoria iniciada por el paciente hacia el diagnóstico de la TB, que involucra a una persona con enfermedad por TB que presenta síntomas que reconoce como graves; una persona que tiene acceso a la atención y la busca, y que acude de manera espontánea a un establecimiento de salud apropiado; un profesional de salud que evalúa correctamente que la persona satisface los criterios de TB presuntiva; y la utilización eficaz de un algoritmo diagnóstico con sensibilidad y especificidad suficientes para diagnosticar la TB.

Calificación de la valoración, elaboración y evaluación de las recomendaciones (GRADE). Sistema de clasificación de la calidad de la evidencia y la solidez de las recomendaciones. Este enfoque es explícito, exhaustivo, transparente y pragmático.²

² GRADE es un marco transparente destinado a la elaboración y la presentación de los resúmenes de la evidencia. El marco ofrece un método sistemático para formular recomendaciones sobre la práctica clínica y la salud pública. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ. 2008;336:924.

Caso índice o inicial de tuberculosis. Persona de cualquier edad, detectada inicialmente como un caso nuevo o recidivante de TB, en un hogar específico o en un entorno semejante, donde otras personas pueden haber estado expuestas. El caso inicial es la persona en quien se centra la investigación de contactos, pero no es necesariamente el caso original.

Caso nuevo. Episodio de TB recién registrado en una persona que nunca ha recibido tratamiento por TB o que ha tomado medicamentos contra la TB durante menos de un mes.

Caso original. Persona con enfermedad por TB que ha expuesto a otras personas en un entorno nuevo. Este caso podría ser el paciente índice u otra persona que no fue reconocida.

Contacto del hogar. Persona que ha compartido el mismo espacio vital cerrado con el caso índice durante una o varias noches o durante períodos diurnos frecuentes o prolongados en los tres meses anteriores al inicio del tratamiento actual.

Contacto. Toda persona que haya estado expuesta a una persona con TB.

Descentralización. Dependiendo de la norma utilizada como referencia en los entornos de investigación, la descentralización incluye la prestación de servicios de TB, el acceso a los mismos o la capacidad de estos servicios dirigidos a la población infantil y adolescente en un nivel del sistema de salud, que es inferior al nivel más bajo en el cual se prestan estos servicios de manera habitual en la actualidad. En la mayoría de los entornos, la descentralización se aplica al nivel de hospital de distrito (primer hospital de referencia), al nivel de atención primaria de salud o al nivel comunitario. Las intervenciones de descentralización comportan el fortalecimiento de la capacidad de diversos cuadros de trabajadores de salud, la ampliación del acceso a los servicios de diagnóstico, la garantía de la disponibilidad de medicamentos contra la TB para la población infantil y adolescente, y el seguimiento de niños y adolescentes que tienen TB o que reciben el tratamiento preventivo de la TB.

Desnutrición aguda grave. Presencia de edema de ambos pies o consunción grave (puntuación Z del peso para la estatura o la talla inferior a -3 desviaciones estándares o perímetro braquial inferior a 115 mm).³

Enfermedad avanzada por el VIH. En la población infantil de 5 años o más y adolescente, se define como una cifra de linfocitos CD4 <200 células/mm³ o un evento clínico correspondiente al estadio 3 o 4 según la clasificación de la OMS en la primera consulta. Se debe considerar que todos los menores de 5 años con infección por el VIH tienen una enfermedad avanzada cuando acuden a la primera consulta.

Ensayo de liberación de interferón γ (IGRA). Análisis de sangre utilizado para detectar la infección por *Mycobacterium tuberculosis*, al medir la respuesta inmunitaria del organismo a las bacterias de la TB.

Entorno con transmisión alta de tuberculosis. Medio con una prevalencia alta de enfermedad por TB no detectada o no diagnosticada, o donde están presentes pacientes con TB contagiosa y hay riesgo alto de transmisión de la enfermedad. Los pacientes con TB son más contagiosos cuando no reciben tratamiento o cuando su tratamiento es inadecuado. Los procedimientos que generan aerosoles y la presencia de personas muy vulnerables aumentan la transmisión.

Entorno de atención de salud ambulatoria. Establecimiento de salud donde se diagnostica a las personas y se les brinda tratamiento y atención, pero sin hospitalización (p. ej., un consultorio externo o un dispensario).

³ Organización Mundial de la Salud. Pocket book of hospital care for children: guidelines for the management of common childhood illnesses, 2ª edición. Ginebra: OMS; 2013 [consultado el 27 de septiembre del 2021]. Disponible en: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/81170/9789241548373_eng.pdf.

Entorno de atención de salud con hospitalización. Establecimiento de salud donde se ingresa a las personas y se les asigna una cama mientras se realiza el diagnóstico y se les brinda tratamiento y atención, al menos durante una noche.

Evento adverso grave. Es un acontecimiento adverso que puede llevar a la muerte o a una situación potencialmente mortal, a la hospitalización o a su prolongación, a una discapacidad persistente o importante o a una anomalía congénita. Se incluyen los eventos adversos graves que no causan uno de estos resultados de inmediato, pero que precisan una intervención para evitar este desenlace. Los eventos adversos graves pueden requerir una intervención radical, como retirar el medicamento que presuntamente dio origen al evento.

Evento adverso. Todo acontecimiento médico desfavorable que puede presentarse en una persona con TB durante el tratamiento con un producto farmacéutico, pero que no tiene necesariamente una relación causal con el tratamiento.

Gestión programática del tratamiento preventivo de la tuberculosis. Todas las actividades coordinadas de los cuidadores de salud, tanto públicos como privados y de la comunidad que tienen por objeto ampliar la utilización del tratamiento preventivo de la TB a quienes lo necesitan.

Grupos etarios. A menos que se indique otra cosa en el texto, las siguientes definiciones se aplican a los términos utilizados en las presentes directrices:

- Lactante: menor de 1 año (12 meses).
- Población infantil: menores de 10 años.
 - Población infantil de corta edad: menores de 5 años.
- Población adolescente: de 10 a 19 años (ambos inclusive).
 - Población adolescente joven: de 10 a 14 años.
 - Población adolescente mayor: de 15 a 19 años.
- Población adulta: de 20 años en adelante.

Infección por tuberculosis. Estado persistente de respuesta inmunitaria ante la estimulación por antígenos de *Mycobacterium tuberculosis* que no se acompaña de las manifestaciones clínicas de enfermedad por TB. Esta situación se denomina “infección por TB”, que es diferente de la “enfermedad por TB”. No hay una prueba de referencia para la confirmación directa de la infección por *M. tuberculosis* en el ser humano. La mayoría de las personas que tienen infección por TB no tienen signos ni síntomas de TB, pero corren el riesgo de presentar una enfermedad por TB. El término “infección tuberculosa latente” se ha reemplazado por el término “infección por TB”.

Investigación de contactos. Procedimiento sistemático encaminado a detectar a las personas, incluidos niños, niñas y adolescentes, con infección por TB y enfermedad por TB que no han sido diagnosticadas anteriormente, entre los contactos de un caso índice de TB en el hogar o en entornos similares donde hay transmisión. Consiste en la detección, la evaluación clínica o las pruebas diagnósticas y la provisión del tratamiento apropiado contra la TB (a las personas con TB confirmada) o de tratamiento preventivo (a las personas sin enfermedad por TB).

Investigación operativa o investigación para la ejecución. En el contexto de las presentes directrices, se refiere a la investigación encaminada a crear la base crítica de la evidencia para sustentar la adopción efectiva, sostenida e integrada de intervenciones en un sistema de salud, con el objeto de mejorar la salud o los resultados de los pacientes. Esta investigación aborda la brecha de conocimientos entre la eficacia, la efectividad y la práctica actual para lograr los mayores avances en el control de las enfermedades.⁴ La investigación operativa también proporciona a los responsables de tomar decisiones, la información que les permita mejorar el desempeño de sus programas de salud.⁵

⁴ Guide to operational research in programs supported by the Global Fund. Ginebra: Fondo Mundial de Lucha contra el Sida, la Tuberculosis y la Malaria; 2007 [consultado el 11 de marzo del 2022]. Disponible en: https://www.who.int/hiv/pub/operational/or_guide_gf.pdf, consultado el 11 de marzo del 2022.

⁵ Organización Mundial de la Salud. *Expanding capacity for operations research in reproductive health: summary report of a consultative meeting*. Ginebra: OMS; 2003 [consultado el 11 de marzo del 2022]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/67936>.

Modelo diferenciado de prestación de servicios. Enfoque centrado en la persona que busca simplificar la prestación de servicios en materia de infección por el VIH a lo largo del proceso de continuidad asistencial, de manera que se atiendan mejor las necesidades de las personas con infección por el VIH y al mismo tiempo se reduzcan las cargas innecesarias para el sistema de salud.

Neumonía grave. Tos o dificultad para respirar y al menos uno de los siguientes signos:

- cianosis central o saturación de oxígeno <90% en pulsioximetría;
- dificultad respiratoria grave (p. ej., quejido espiratorio, aleteo nasal, tiraje torácico muy grave);
- signos de neumonía con un signo general de peligro (incapacidad para mamar o beber, vómitos persistentes, letargo o inconsciencia, convulsiones, estridor en un niño tranquilo, desnutrición grave).⁸

Número necesario de personas a tamizar. Número de personas que es necesario incluir en el tamizaje para diagnosticar una persona con enfermedad por TB.

Personas que consumen drogas. Personas que hacen uso nocivo o peligroso de sustancias psicoactivas, lo que podría repercutir negativamente en su salud, vida social, recursos y situación jurídica.

Peso insuficiente. En la población adolescente, el término suele referirse a un índice de masa corporal inferior a 18,5. En los menores de 10 años, con frecuencia se refiere a una puntuación Z del peso para la edad por debajo de -2 desviaciones estándares.

Prevalencia de fondo de la infección por el VIH y de la resistencia a los medicamentos contra la tuberculosis. Se definen como entornos con prevalencia alta de infección por el VIH los que tienen una prevalencia igual o superior a 1% en las embarazadas adultas o igual o superior a 5% en las personas con TB. La OMS no pretende fijar umbrales para los niveles bajos, moderados o altos de prevalencia de resistencia a la isoniácida. Los programas nacionales de TB determinarán las definiciones para sus propios países.

Prueba de la tuberculina. Inyección intradérmica de una combinación de antígenos micobacterianos que provocan una respuesta inmunitaria (hipersensibilidad de tipo retardado), que se manifiesta por una induración y se mide en milímetros. La prueba de la tuberculina se utiliza para diagnosticar la infección por TB.

Pruebas de sensibilidad a fármacos (PSF). Pruebas *in vitro* en las que se utilizan técnicas moleculares genotípicas para detectar mutaciones que confieren resistencia o métodos fenotípicos que determinan la sensibilidad a un fármaco determinado.⁶

Resultados del tratamiento y recaída. Las categorías de los resultados del tratamiento utilizadas en estas directrices y el término “recaída” se aplicaron de acuerdo con las definiciones acordadas para su uso por los programas de TB, a menos que se especifique otra cosa.^{7,8}

Tamizaje sistemático de la enfermedad por tuberculosis. Detección sistemática de las personas con riesgo de contraer la enfermedad por TB en un grupo destinatario predeterminado, mediante la evaluación de los síntomas y el uso de pruebas, exámenes u otros procedimientos que se puedan aplicar con rapidez. En las personas con un resultado positivo del tamizaje, es necesario confirmar el diagnóstico mediante una o varias pruebas diagnósticas y evaluaciones clínicas adicionales. En ocasiones, este término se usa indistintamente con el de “búsqueda activa de casos de TB”. Se debe diferenciar de las pruebas de detección de la infección por TB (como una prueba de la tuberculina o un ensayo de liberación de interferón γ).

⁶ Organización Mundial de la Salud. *Implementing tuberculosis diagnostics: a policy framework*. Ginebra: OMS; 2015 [consultado el 11 de marzo del 2022]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/162712>.

⁷ Organización Mundial de la Salud. *Definiciones y marco de trabajo para la notificación de tuberculosis. Revisión 2013*. (WHO/HTM/TB/2013.2; 2011) Ginebra: OMS; 2013 [consultado el 11 de marzo del 2022]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/111016>.

⁸ Organización Mundial de la Salud. *Meeting report of the WHO expert consultation on drug-resistant tuberculosis treatment outcome definitions, 17-19 November 2020*. Ginebra: OMS; 2015 [consultado el 11 de marzo del 2022]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/162712>.

Tratada anteriormente. Persona que ha recibido en el pasado medicamentos contra la TB, durante un mes o más. El tratamiento previo puede haber consistido en un esquema de primera línea contra la TB farmacosensible o un esquema de segunda línea para formas farmacorresistentes.

Tratamiento preventivo de la tuberculosis (TPT). Tratamiento que se ofrece a las personas a las que se considera en riesgo de presentar enfermedad por TB, con el fin de disminuir este riesgo. También se denomina “tratamiento de la infección por TB” o “tratamiento preventivo de la TB”.

Tuberculosis (TB). Enfermedad causada por *Mycobacterium tuberculosis*. En estas directrices se suele denominar “enfermedad por TB” para diferenciarla de la “infección por TB”.

Tuberculosis confirmada bacteriológicamente. TB diagnosticada en una muestra biológica mediante una prueba molecular aprobada por la OMS como la prueba Xpert® MTB/RIF o LAM-FL, baciloscopia o cultivo.

Tuberculosis extensamente resistente (TB-XDR)⁹

- TB pre-XDR. TB causada por cepas de *Mycobacterium tuberculosis* que cumple con la definición de TB multirresistente (TB-MDR) o TB resistente a la rifampicina (TB-RR) y que también es resistente a cualquier fluoroquinolona.¹⁰
- TB XDR. TB causada por cepas de *M. tuberculosis* que cumple con la definición de TB-RR/MDR y que también es resistente a cualquier fluoroquinolona y al menos a otro medicamento del grupo A.¹¹

Tuberculosis extrapulmonar (TB extrapulmonar) (clasificación). Cualquier caso de TB confirmado bacteriológicamente o diagnosticado con criterios clínicos que afecta órganos diferentes de los pulmones (por ejemplo, pleura, ganglios linfáticos periféricos, abdomen, aparato genitourinario, piel, articulaciones y huesos, meninges).¹²

Tuberculosis extrapulmonar grave. Presencia de TB miliar (diseminada) o meningitis por TB. En los menores de 15 años, las formas extrapulmonares de TB distintas de las linfadenopatías (ganglios periféricos o masa mediastínica aislada sin compresión) se consideran graves.

Tuberculosis multirresistente (TB-MDR). TB causada por cepas de *M. tuberculosis* que son resistentes al menos a la isoniazida y la rifampicina.

Tuberculosis presuntiva. Impresión diagnóstica en una persona que presenta síntomas o signos indicativos de TB.

Tuberculosis pulmonar (TB pulmonar) (clasificación). Todo caso de TB confirmado bacteriológicamente o diagnosticado mediante criterios clínicos que afecta al parénquima pulmonar o el árbol traqueobronquial, incluidas las linfadenopatías intratorácicas por TB (mediastínicas o hiliares), sin anomalías radiográficas en los pulmones.¹³ La TB miliar se clasifica como TB pulmonar porque hay lesiones en los pulmones. Si una persona presenta tanto TB pulmonar como TB extrapulmonar se debe clasificar como un caso de TB pulmonar.

⁹ Organización Mundial de la Salud. Meeting report of the WHO expert consultation on the definition of extensively drug-resistant tuberculosis, 27-29 October 2020. Ginebra: OMS; 2021 [consultado el 11 de marzo del 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/meeting-report-of-the-who-expert-consultation-on-the-definition-of-extensively-drug-resistant-tuberculosis>.

¹⁰ Las fluoroquinolonas incluyen levofloxacina y moxifloxacina según las recomendaciones vigentes de la OMS para su inclusión en esquemas acortados y alargados.

¹¹ Los medicamentos del grupo A que se utilizan en la actualidad son levofloxacina, moxifloxacina, bedaquilina y linezolid; por lo tanto, la TB-XDR es una TB-RR/MDR que es resistente a una fluoroquinolona y, ya sea, a bedaquilina o linezolid (o a ambos). Los medicamentos del grupo A podrían cambiar en el futuro. Por consiguiente, la terminología “grupo A” es apropiada aquí y se aplicará a cualquier medicamento del grupo A en adelante.

¹² Tras una consulta de expertos de la OMS en septiembre del 2021, la TB ganglionar intratorácica se clasifica ahora como TB pulmonar en la población infantil.

¹³ Tras una consulta de expertos de la OMS realizada en septiembre del 2021, la TB ganglionar intratorácica se clasifica ahora como TB pulmonar en la población infantil.

Tuberculosis pulmonar extensa o avanzada. Presencia de enfermedad cavitaria bilateral o daño extenso del parénquima en la radiografía de tórax. En los menores de 15 años, la enfermedad avanzada suele definirse por la presencia de cavernas o afección bilateral en la radiografía de tórax.

Tuberculosis pulmonar que no es grave, a efectos de determinar la duración del tratamiento de la tuberculosis farmacosensible. TB ganglionar intratorácica sin obstrucción de las vías respiratorias; derrame pleural por TB sin complicación o enfermedad paucibacilar, sin cavernas, confinada a un lóbulo pulmonar y sin aspecto miliar.

Tuberculosis resistente a la isoniácida y sensible a la rifampicina (TB-Hr). TB causada por cepas de *M. tuberculosis* resistentes a la isoniácida y sensibles a la rifampicina.

Tuberculosis resistente a la rifampicina (TB-RR). TB causada por cepas de *M. tuberculosis* resistentes a la rifampicina. Estas cepas pueden ser sensibles o resistentes a la isoniácida (es decir, TB-MDR) o resistentes a otros medicamentos de primera o de segunda línea contra la TB. En estas directrices y en otros documentos, los casos de TB-MDR y TB-RR a menudo se agrupan como TB-RR/MDR y reúnen los criterios para recibir tratamiento con un esquema para la TB-MDR.

Resumen

Introducción

La población infantil y de adolescentes jóvenes (menores de 15 años) representa alrededor de 11% de todas las personas con tuberculosis (TB) en el mundo. Esto significa que 1,1 millones de niños y niñas enferman por TB cada año y cerca de la mitad son menores de 5 años. Los programas nacionales de TB (PNT) solo notifican menos de la mitad de estos casos, lo cual significa que existe una gran brecha en materia de detección de casos (1). Entre las razones de esta deficiencia se encuentran dificultades en la obtención de muestras y la confirmación bacteriológica de la TB en la población infantil de corta edad, debido al carácter paucibacilar de la enfermedad por TB en este grupo etario y la carencia de pruebas en el punto de atención que sean de gran sensibilidad. En el 2020, la pandemia de COVID-19 también afectó de forma negativa a la notificación de la TB en la población infantil. Además de la insuficiencia en la detección de casos, solo un tercio de los contactos menores de 5 años que reunían los criterios para recibir el tratamiento preventivo de la tuberculosis (TPT) realmente lo recibieron en el 2020. Después de la infección por TB, la población infantil de corta edad tiene un mayor riesgo de evolución hacia la enfermedad por TB, incluidas las formas graves y en la mayoría de los casos, esta ocurre unos pocos meses después de la exposición y la infección (2,3). Además de la población infantil y de adolescentes jóvenes, se estima que más de medio millón de adolescentes mayores (de 15 a 19 años) presentan enfermedad por TB cada año (4).

Los Objetivos de Desarrollo Sostenible de las Naciones Unidas (ODS) (5) y la Estrategia Fin de la TB de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (6) incluyen metas para disminuir en 80% la incidencia de TB y en 90% las muertes por TB para el 2030, con respecto a los niveles de referencia del 2015. Además, con el fin de acelerar el avance hacia estos objetivos mundiales, en la resolución aprobada por la Asamblea General de las Naciones Unidas en la reunión de alto nivel sobre la lucha contra la tuberculosis en septiembre del 2018, se asumió el compromiso de diagnosticar y tratar a 40 millones de personas con TB (incluidos 3,5 millones de niños) y 1,5 millones de personas con TB farmacorresistente (TB-DR) (incluidos 115 000 niños) para el 2022. También se asumió el compromiso de proporcionar el TPT, como mínimo, a 30 millones de personas (entre ellos 4 millones de contactos menores de 5 años), 20 millones de otros contactos del hogar (incluidos contactos pediátricos de 5 años o más) y 6 millones de personas con infección por el VIH (incluida la población infantil) para el 2022 (7).

Fundamento

Con el propósito de ayudar a los países a prevenir y tratar la TB en la población infantil y adolescente, el Programa Mundial de la OMS sobre la Tuberculosis publicó en el 2014 orientaciones dirigidas a los programas nacionales de TB sobre el manejo de la TB en la población infantil (segunda edición) (8). Desde la publicación de la segunda edición, se ha obtenido evidencia nueva sobre los enfoques diagnósticos de la TB, el tratamiento de la TB farmacosensible (TB-DS, por su sigla en inglés), la TB-DR y la meningitis por TB y también sobre los modelos de atención que son pertinentes para la población infantil y adolescente. Las *Directrices unificadas de la OMS sobre la tuberculosis. Módulo 5: Manejo de la tuberculosis en la población infantil y adolescente* (2022) es un acopio de directrices

con las recomendaciones nuevas y existentes (véase el [anexo 1](#)) y reemplaza las directrices del 2014. Complementa las directrices existentes de la OMS sobre el manejo de la TB, reconociendo las características y necesidades específicas de estos grupos, así como las de sus progenitores, cuidadores y familias. Las directrices se complementan con el *Manual operativo de la OMS sobre la tuberculosis. Módulo 5: Manejo de la tuberculosis en la población infantil y adolescente*, que aporta orientaciones sobre la forma de poner en práctica las recomendaciones de las directrices.

Objetivos

Los objetivos de las directrices unificadas del 2022 son: proporcionar a los responsables de la formulación de políticas y sus asociados en la ejecución, recomendaciones basadas en la evidencia sobre la continuidad asistencial en la población infantil y adolescente; apoyar la ejecución de actividades encaminadas a prevenir la TB en la población infantil y adolescente en riesgo de contraerla; mejorar los resultados de detección de casos de TB y del tratamiento en la población infantil y adolescente con TB, utilizando modelos de atención eficaces; y contribuir a la disminución de la morbilidad y la mortalidad por TB en esta población, en consonancia con las metas mundiales, incluidas las metas de los ODS (5), la Estrategia Fin de la TB (6) de la OMS y la declaración política de la reunión de alto nivel de la Asamblea General de las Naciones Unidas sobre la lucha contra la tuberculosis (7).

Público destinatario

El público destinatario de estas directrices unificadas consiste en primer lugar en los PNT, los programas de atención de salud primaria, los programas de salud maternoinfantil, los programas nacionales sobre el sida (o sus equivalentes en los ministerios de salud) y otros responsables de la formulación de políticas de salud. También se dirigen a pediatras generalistas y especialistas, médicos y profesionales de salud que trabajan en el ámbito de la TB, la infección por el VIH o las enfermedades infecciosas en el sector público y privado, el sector educativo, las organizaciones no gubernamentales, de la sociedad civil y comunitarias, así como a los asociados técnicos y los asociados en la ejecución.

Recomendaciones sobre el manejo de la TB en la población infantil y adolescente

Una reunión del Grupo de Elaboración de las Directrices convocada por la OMS en el 2021 dio lugar a ocho recomendaciones nuevas sobre el manejo de la TB en la población infantil y adolescente ([cuadro 1](#)). En el [cuadro 2](#) abajo se presenta un resumen de las recomendaciones unificadas en estas directrices.

En el [anexo 5 publicado en línea](#) [en inglés] se brinda un resumen de todas las recomendaciones nuevas y unificadas.

Cuadro 1. Recomendaciones nuevas en las *Directrices unificadas de la OMS sobre la tuberculosis. Módulo 5: Manejo de la tuberculosis en la población infantil y adolescente, 2022*

Enfoques diagnósticos

- 1 En la población infantil con signos y síntomas de TB pulmonar, debe usarse Xpert® Ultra como prueba diagnóstica inicial de la TB y para detectar la resistencia a la rifampicina en muestras de esputo o aspirado nasofaríngeo, en lugar de la baciloscopia, el cultivo y las pruebas de sensibilidad a fármacos (PSF) fenotípicas.

(ACTUALIZADA: recomendación firme, evidencia de certeza moderada para la exactitud de la prueba en muestras de heces y aspirado gástrico; evidencia de certeza baja para la exactitud de la prueba en muestras de esputo; evidencia de certeza muy baja para la exactitud de la prueba en muestras de aspirado nasofaríngeo)

-
- 2 En la población infantil con TB pulmonar presuntiva que acude a los establecimientos de salud, se pueden usar algoritmos integrados de decisión sobre el tratamiento para diagnosticar la TB pulmonar.

(NUEVA: recomendación provisional condicional, evidencia de certeza muy baja)

Esquemas de tratamiento

- 3 En la población infantil y adolescente de 3 meses a 16 años con una forma de TB que no es grave (sin presunción ni prueba de TB resistente a la rifampicina o TB multirresistente (TB-RR/MDR), debe usarse un esquema de tratamiento de cuatro meses (2HRZ(E)/2HR).

(NUEVA: recomendación firme, evidencia de certeza moderada)

-
- 4 En menores de 6 años con TB-RR/MDR, se puede usar un esquema de tratamiento totalmente oral que contenga bedaquilina.

(NUEVA: recomendación condicional, evidencia de certeza muy baja)¹⁴

-
- 5 En menores de 3 años con TB-RR/MDR, se puede usar delamanid como parte de los esquemas alargados.

(NUEVA: recomendación condicional, evidencia de certeza muy baja)¹⁵

-
- 6 En la población infantil y adolescente con meningitis por TB confirmada bacteriológicamente o diagnosticada mediante criterios clínicos (sin presunción ni prueba de TB-RR/MDR), se puede usar un esquema intensivo de seis meses (6HRZEto) como otra opción al esquema de 12 meses (2HRZE/10HR).

(NUEVA: recomendación condicional, evidencia de certeza muy baja)

Modelos de atención para la TB

- 7 En los entornos con carga alta de TB, se pueden utilizar servicios descentralizados de TB para la población infantil y adolescente con signos y síntomas de TB o expuesta a la TB.

(NUEVA: recomendación condicional, evidencia de certeza muy baja)

-
- 8 Se pueden utilizar servicios integrados centrados en la familia, además de los servicios habituales de TB en la población infantil y adolescente con signos y síntomas de TB o expuesta a la TB.

(NUEVA: recomendación condicional, evidencia de certeza muy baja)

¹⁴ Esta recomendación se aplica a las recomendaciones de la OMS del 2020 sobre los esquemas acortados y alargados que contienen bedaquilina y las complementa: Se recomienda un esquema totalmente oral acortado que contenga bedaquilina de nueve a 12 meses de duración en los pacientes que satisfagan los criterios, que tienen TB resistente a la rifampicina o tuberculosis multirresistente (TB-RR/MDR), que no hayan estado expuestos durante más de un mes a un tratamiento con los fármacos de segunda línea contra la TB que se utilizan en este esquema y en quienes se ha excluido la resistencia a las fluoroquinolonas (*Recomendación condicional, evidencia de certeza muy baja*); la bedaquilina debe incluirse en los esquemas alargados de tratamiento de la TB-MDR en los pacientes de 18 años en adelante (*Recomendación firme, certeza moderada en las estimaciones del efecto*); la bedaquilina también se puede incluir en los esquemas alargados de tratamiento de la TB-MDR en los pacientes de 6 a 17 años; (*Recomendación condicional, certeza muy baja en las estimaciones del efecto*) (9).

¹⁵ Esta recomendación complementa la recomendación de la OMS del 2020 sobre los esquemas alargados que contienen delamanid: El delamanid se puede incluir en el tratamiento de pacientes de 3 años o más con TB-RR/MDR, que reciben esquemas alargados (*Recomendación condicional, certeza moderada en las estimaciones del efecto*) (9).

Cuadro 2. Recomendaciones de las *Directrices unificadas de la OMS sobre la tuberculosis: Módulo 5: Manejo de la tuberculosis en la población infantil y adolescente, 2022*, por capítulo y tema

Capítulo	Tema
Tamizaje e investigación de contactos	Tamizaje de la TB en grupos destinatarios específicos
	Herramientas para el tamizaje de la TB
	Asesoramiento y pruebas del VIH para los contactos del hogar y los contactos directos de personas con TB
Prevención	Prevención y control de la infección por TB: controles administrativos
	Prevención y control de la infección por TB: controles ambientales
	Prevención y control de la infección por TB: protección respiratoria
	Vacunación contra la TB: Vacuna BCG al nacimiento en comparación con la vacunación a las seis semanas
	Vacunación contra la TB: Vacunación selectiva con la vacuna BCG
	Vacunación contra la TB: Necesidad de revacunación
	Vacunación contra la TB: Vacuna BCG para lactantes con infección por el VIH
	Tratamiento preventivo de la TB: Reconocer los grupos de población a los que se debe realizar las pruebas de la infección por TB y administrar el tratamiento preventivo de la TB. Personas con infección por el VIH
	Tratamiento preventivo de la TB: Reconocer los grupos de población a los que se debe realizar las pruebas de la infección por TB y administrar el tratamiento preventivo de la TB. Contactos del hogar (sea cual fuere su estado respecto al VIH)
	Tratamiento preventivo de la TB: Reconocer los grupos de población a los que se debe realizar las pruebas de la infección por TB y administrar el tratamiento preventivo de la TB. Otras personas en riesgo
	Tratamiento preventivo de la TB: Algoritmos para descartar la enfermedad por TB
	Tratamiento preventivo de la TB: Realización de pruebas para la infección por TB
	Tratamiento preventivo de la TB: Opciones de tratamiento preventivo de la TB
Enfoques diagnósticos	Uso de pruebas comerciales de diagnóstico serológico
	Xpert® MTB/RIF y Xpert® Ultra como pruebas iniciales en la población adulta e infantil con signos y síntomas de TB pulmonar
	Xpert® MTB/RIF y Xpert® Ultra como pruebas iniciales en la población infantil y adolescente con signos y síntomas de TB extrapulmonar
	Realización repetida de las pruebas Xpert® MTB/RIF y Xpert® Ultra en la población infantil y adolescente con signos y síntomas de TB pulmonar

Capítulo	Tema
	Pruebas Xpert® MTB/RIF y Xpert® Ultra como pruebas iniciales para detectar la TB pulmonar en adultos de la población general, ya sea que tengan signos y síntomas de TB, imágenes pulmonares anormales en la radiografía de tórax o ambos
	Pruebas Truenat MTB, MTB Plus y Truenat MTB-RIF Dx en la población adulta e infantil con signos y síntomas de TB pulmonar
	Pruebas automatizadas de amplificación de ácidos nucleicos de complejidad moderada para detectar la TB y la resistencia a la rifampicina y la isoniácida
	Amplificación isotérmica mediada por bucles
	Prueba de determinación del lipoarabinomanano (en orina) por flujo lateral (LAM-ICL)
	Pruebas sencillas de amplificación de ácidos nucleicos para detectar la resistencia a la isoniácida y a los fármacos de segunda línea contra la TB
	Pruebas en sonda lineal para fármacos de primera línea (LPA)
	Pruebas en sonda lineal para fármacos de segunda línea (LPA-SL)
	Pruebas de amplificación de ácidos nucleicos de gran complejidad, basadas en la hibridación inversa para detectar la resistencia a la pirazinamida
Tratamiento	Tratamiento de las formas graves de TB pulmonar en la población infantil
	Tratamiento de lactantes de 0 a 3 meses de edad con TB
	Tratamiento de la TB osteoarticular en la población infantil
	Administración tres veces por semana y comprimidos de dosis fijas combinadas
	Uso de corticosteroides en la meningitis por TB
	Esquema de tratamiento de cuatro meses compuesto por isoniácida, rifapentina, moxifloxacina y pirazinamida para el tratamiento de la TB pulmonar farmacosensible
	Esquema para la TB sensible a la rifampicina y resistente a la isoniácida
	Esquema acortado totalmente oral con bedaquilina para la TB resistente a la rifampicina o multirresistente (TB-RR/MDR)
	Esquemas alargados para la TB-RR/MDR
	Esquema con bedaquilina, pretomanid y linezolid (BPaL) para la TB-MDR con resistencia adicional a las fluoroquinolonas
	Seguimiento mediante el cultivo de la respuesta de los pacientes al tratamiento de la TB-MDR

Capítulo	Tema
Modelos de atención para la TB	Educación y asesoramiento en materia de salud
	Intervenciones orientadas a mejorar la adhesión al tratamiento
	Opciones de administración del tratamiento
	Atención ambulatoria para personas con TB-MDR
	Modelo descentralizado de atención a las personas con TB-MDR
Situaciones especiales	Realización sistemática de pruebas del VIH en las personas con TB presuntiva y TB diagnosticada
	Profilaxis con cotrimoxazol para lactantes, niños y adolescentes con infección por el VIH
	Recomendaciones generales sobre los criterios de selección para el TAR
	Momento adecuado de inicio del TAR en la población infantil y adolescente con TB
	Esquemas de TAR de primera línea
	Esquemas de TAR de segunda línea
	Manejo de la desnutrición aguda grave
	Manejo de la desnutrición moderada
	Investigación de contactos

Con base en las presentes directrices se han creado herramientas que apoyan su ejecución, incluidos nuevos algoritmos integrados de decisión sobre el tratamiento y un cuadro actualizado sobre la dosificación de los fármacos de segunda línea contra la TB. De conformidad con el procedimiento de actualización de directrices de la OMS, se empleará un proceso sistemático y continuo para reconocer y subsanar las lagunas de la evidencia, después de la difusión de las directrices. Si se encuentra evidencia nueva con posibles repercusiones en la evidencia actual sobre cualquiera de las recomendaciones, se examinará esta evidencia con miras a actualizar la recomendación. La OMS recibe con agrado los comentarios relacionados con temas nuevos para incluirlos en actualizaciones futuras de las directrices.¹⁶

Principales modificaciones a las orientaciones del 2014 en la presente actualización

Las directrices de la OMS del 2014 dirigidas a los programas nacionales de tuberculosis sobre el manejo de la TB en la población infantil (segunda edición) (8) incluían 28 recomendaciones sobre el manejo de la TB en este grupo de la población. Las directrices unificadas del 2022 incorporan: recomendaciones de las directrices del 2014 que siguen siendo válidas (en especial, sobre temas que siguen siendo componentes clave de una atención de la TB de alta calidad y sobre los cuales no se evaluó evidencia nueva), recomendaciones relevantes que se han publicado desde entonces en otras directrices de la OMS y recomendaciones nuevas publicadas en el 2022. En el cuadro complementario que figura en el [anexo 2](#) se presenta un resumen de las modificaciones aportadas a las directrices del 2014. Además, las directrices unificadas del 2022 se centran en la población infantil y adolescente de 0 a 19 años, mientras que las directrices anteriores se centraban en la población infantil y, en menor medida, en los adolescentes más jóvenes (de 10 a 14 años).

¹⁶ Se puede contactar con el Programa Mundial de la OMS sobre la Tuberculosis escribiendo a gtbprogramme@who.int.

1. Introducción

1.1. Antecedentes

La población infantil y de adolescentes jóvenes (menores de 15 años) representa alrededor de 11% de todas las personas con tuberculosis (TB) en el mundo. Esto significa que 1,1 millones de niños y niñas enferman por TB cada año, y cerca de la mitad son menores de 5 años. Los programas nacionales de TB (PNT) notifican menos de la mitad de estos casos, lo cual significa que hay una gran brecha en la detección de casos (7). Entre las razones de esta brecha se encuentran las dificultades en la obtención de muestras y la confirmación bacteriológica de la TB en la población infantil de corta edad, debido al carácter paucibacilar de la enfermedad por TB en este grupo etario y la carencia de pruebas en el punto de atención que sean de gran sensibilidad (10). En el 2020, la pandemia de COVID-19 también afectó negativamente a la notificación de la TB en la población infantil, que disminuyó 24%, en comparación con el 2019 (en contraste, las notificaciones en las personas de 15 años o más disminuyeron 18%). Además de la insuficiencia en la detección de casos, solo un tercio de los contactos menores de 5 años, que reunían los criterios para recibir el tratamiento preventivo de la tuberculosis (TPT) realmente lo recibieron en el 2020. Tras la infección por TB, la población infantil de corta edad tiene un mayor riesgo de evolución hacia la enfermedad por TB, incluidas las formas graves y, en la mayoría de los casos, esta ocurre unos pocos meses después de la exposición y la infección (2, 3). Además de la población infantil y de adolescentes jóvenes, se estima que más de medio millón de adolescentes mayores (de 15 a 19 años) presentan enfermedad por TB cada año (4).

Los Objetivos de Desarrollo Sostenible de las Naciones Unidas (ODS) (5) y la Estrategia Fin de la TB de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (6) incluyen metas para disminuir en 80% la incidencia de la TB y en 90% las muertes por TB para el 2030, con respecto a los niveles de referencia del 2015. Además, en la resolución aprobada por la Asamblea General de las Naciones Unidas en la reunión de alto nivel sobre la lucha contra la tuberculosis en septiembre del 2018, se asumió el compromiso de diagnosticar y tratar a 40 millones de personas con TB (incluidos 3,5 millones de niños) y 1,5 millones de personas con TB-DR (incluidos 115 000 niños) para el 2022. También se asumió el compromiso de proporcionar el TPT, como mínimo, a 30 millones de personas (entre ellos 4 millones de contactos menores de 5 años), 20 millones de otros contactos del hogar (incluidos contactos pediátricos mayores de 5 años) y 6 millones de personas con infección por el VIH (incluida la población infantil) para el 2022 (7).

Con el propósito de ayudar a los países a prevenir y tratar la TB en la población infantil y adolescente, el Programa Mundial de la OMS sobre la Tuberculosis, publicó en el 2014 orientaciones dirigidas a los PNT sobre el manejo de la TB en la población infantil (segunda edición). Desde la publicación de estas directrices, se han publicado nuevas recomendaciones y orientaciones sobre el manejo de la TB en directrices de la OMS y otros documentos de política sobre prevención, tamizaje, diagnóstico, tratamiento, manejo y modelos de atención para la TB. Muchas de estas recomendaciones también se aplican a la población infantil y adolescente. Además, en el 2021 la OMS contaba con evidencia nueva en materia de manejo de la TB en la población infantil y adolescente. Algunos de estos datos se recibieron en respuesta a una solicitud específica de la OMS de datos sobre el manejo de la TB en la población infantil y adolescente, emitida como una manifestación de interés en julio del 2020,¹⁷ que se elaboró en consulta con el equipo central del grupo de trabajo de TB en la población infantil

¹⁷ Convocatoria de la OMS para la presentación de datos sobre el tratamiento de la TB en la población infantil y adolescente. 24 de julio del 2020. OMS [sitio web] [consultado el 20 de enero del 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/articles-detail/who-public-call-for-data-on-the-management-of-tb-in-children-and-adolescents>.

y adolescente.¹⁸ En el 2021, se pusieron a disposición de la OMS datos de un ensayo aleatorizado sobre el tratamiento acortado dirigido a la población infantil con formas de TB que no son graves. En consecuencia, en el 2021, la OMS convocó un Grupo de Elaboración de las Directrices con el fin de revisar la evidencia nueva sobre el tratamiento de la TB en la población infantil y adolescente. Esta actualización de las orientaciones incluye recomendaciones nuevas que se formularon en la reunión del Grupo de Elaboración de las Directrices en mayo y junio del 2021, así como recomendaciones vigentes de otras directrices de la OMS que son relevantes para el tratamiento de la TB en la población infantil y adolescente (incluidas las que se encuentran en las directrices anteriores sobre el tratamiento de la TB en la población infantil que han sido validadas). La presente actualización unifica todas las recomendaciones en un solo documento.

1.2. Fundamento de la elaboración de las directrices unificadas del 2022

Desde la publicación de las directrices de la OMS dirigidas a los PNT sobre el manejo de la TB en la población infantil (segunda edición, 2014) (8), se han realizado numerosos estudios, incluidas revisiones, ensayos aleatorizados, estudios observacionales, estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos e investigaciones cualitativas y de costo-efectividad, que han evaluado el impacto de diversas intervenciones. Los estudios abordan los enfoques diagnósticos de la TB y el manejo de la TB farmacosensible (TB-DS), la TB farmacorresistente (TB-DR) y la meningitis por TB, así como los modelos de atención de la TB que son pertinentes para la población infantil y adolescente. Por lo tanto, fue oportuno analizar esta nueva evidencia y actualizar las recomendaciones del 2014. Se revisaron otras recomendaciones de las directrices del 2014 para determinar su pertinencia actual. Se acordó que debían unificarse las nuevas directrices, reuniendo las recomendaciones nuevas y las existentes que guardaban relación con la población infantil y adolescente.

1.3. Objetivos de las directrices unificadas del 2022

Los objetivos de las directrices unificadas del 2022 sobre el manejo de la TB en la población infantil y adolescente son:

1. proporcionar a los responsables de la formulación de políticas y sus asociados en la ejecución de recomendaciones basadas en la evidencia sobre la continuidad asistencial de la población infantil y adolescente; apoyar la ejecución de actividades encaminadas a prevenir la TB en la población infantil y adolescente en riesgo de contraerla; mejorar los resultados de detección de casos de TB y de tratamiento en la población infantil y adolescente con TB, utilizando modelos de atención eficaces; y
2. contribuir a la disminución de la morbilidad y la mortalidad por TB en esta población, en consonancia con las metas mundiales, incluidas las metas de los ODS (5), la Estrategia Fin de la TB de la OMS (6) y la declaración política de la reunión de alto nivel de la Asamblea General de las Naciones Unidas sobre la lucha contra la tuberculosis (7).

1.4. Público destinatario

El público destinatario de estas directrices unificadas consiste en primer lugar en los PNT, los programas de atención de salud primaria, los programas de salud maternoinfantil, los programas nacionales sobre el sida (o su equivalente en los ministerios de salud) y otros responsables de la formulación de políticas de salud. También se dirigen a pediatras generalistas y especialistas, médicos y profesionales de salud que trabajan en TB, infección por el VIH o enfermedades infecciosas en el sector público y privado,

¹⁸ Child and Adolescent TB Working Group (https://www.stoptb.org/wg/dots_expansion/childhoodtb/, consultado el 20 de enero del 2022).

el sector educativo, las organizaciones no gubernamentales, de la sociedad civil y comunitarias, así como a los asociados técnicos y los asociados en la ejecución.

1.5. Recomendaciones de la OMS sobre el manejo de la TB en la población infantil y adolescente

Las directrices unificadas del 2022 representan una actualización importante con respecto a las directrices anteriores publicadas en el 2014. Las directrices incluyen: 1) recomendaciones nuevas basadas en el análisis de la evidencia reciente relacionadas con las preguntas sobre población, intervención, comparador y resultados (PICO, por su sigla en inglés) que se formularon para actualizar esta guía; 2) recomendaciones que son pertinentes para la población infantil y adolescente en otras directrices de la OMS sobre la TB publicadas desde el 2014; y 3) algunas recomendaciones de las directrices del 2014 que permanecen sin cambios. Estas últimas cubren componentes clave de la atención de gran calidad de la TB, sobre los cuales se examinó la evidencia (como las pruebas del VIH para las personas con TB presuntiva y enfermedad por TB) o no había evidencia nueva disponible. En el cuadro complementario que figura en el [anexo 2](#) se presenta un resumen de las modificaciones de las directrices del 2014.

En las presentes directrices se presenta toda la información sobre las recomendaciones nuevas, incluidas la evidencia y el fundamento, y consideraciones relativas a los subgrupos, la puesta en marcha y el seguimiento y evaluación. Otras recomendaciones de la OMS que son pertinentes para el manejo de la TB en la población infantil y adolescente se han reunido en cuadros de los capítulos pertinentes. Es importante señalar que se ha incluido la redacción inicial de las recomendaciones con base en las directrices originales. En algunas directrices originales, los grupos etarios se definieron de manera diferente, en comparación con las directrices unificadas del 2022 sobre el manejo de la TB en la población infantil y adolescente, y el grupo de los adultos puede incluir adolescentes de 15 años o más. Estos casos se han indicado en los cuadros. Se recomienda a los lectores de la presente actualización que consulten las directrices originales para obtener la información completa relacionada con la recomendación. Además, todas las recomendaciones de la OMS sobre la TB están ahora incluidas en la plataforma de la OMS para el intercambio de conocimientos sobre la TB (KSP, por su sigla en inglés),¹⁹ en la cual se pueden hacer búsquedas por grupo de población (p. ej., población infantil o personas con infección por el VIH) o por tema (p. ej., diagnóstico o tratamiento). Consúltese la sección 1.7 para obtener más información.

Con el propósito de facilitar la consulta, en el [anexo 5 publicado en línea](#) [en inglés] se incluye una visión general completa de todas las recomendaciones nuevas y unificadas.

1.6. Alcance de la actualización de las directrices

La población de interés en estas directrices es la población infantil y adolescente, que se define como sigue:

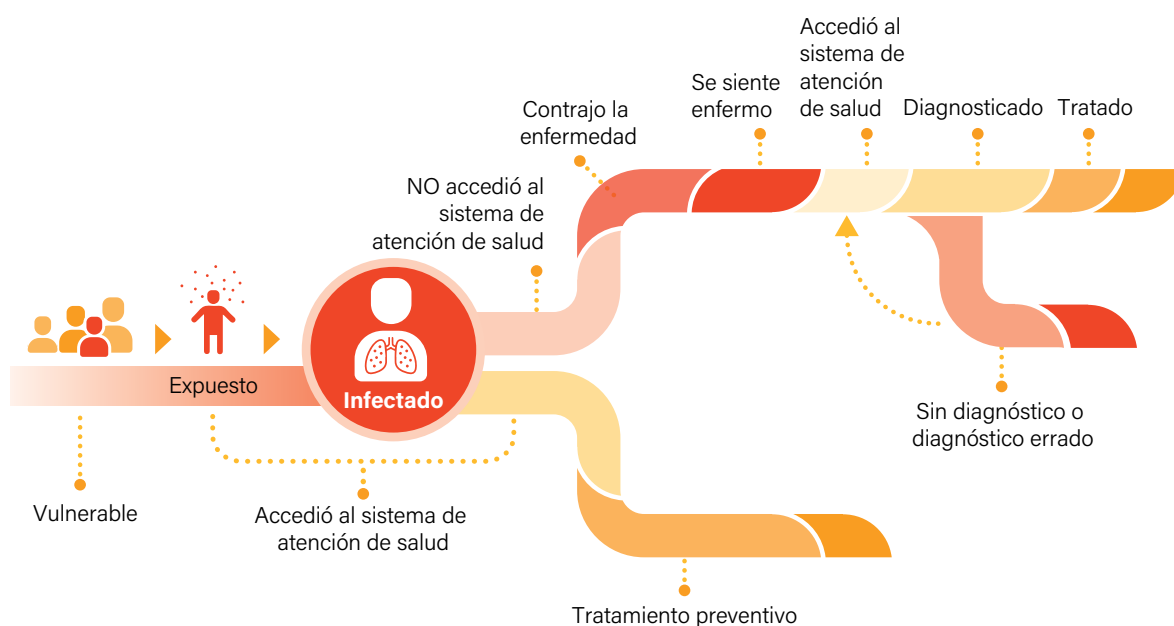
- Niño o niña es una persona menor de 10 años.
- Adolescente es una persona de 10 a 19 años (ambos inclusive).

Durante el proceso de determinación del alcance de esta actualización de directrices, se utilizó como marco conceptual la trayectoria de la infección y la enfermedad por TB de cada niño, niña o adolescente y las interacciones y la retención en todas las etapas consecutivas de la atención (denominada "continuidad asistencial") ([figura 1](#)) (10). Esta vía tiene múltiples etapas desde la exposición a una persona con una forma contagiosa de TB que lleva a una ulterior infección por TB y en algunos casos a la progresión hasta la enfermedad por TB. En cada una de las etapas de la continuidad

¹⁹ Plataforma de la OMS para el intercambio de conocimientos sobre la TB (<https://extranet.who.int/tbknowledge>).

asistencial se precisan intervenciones basadas en la evidencia, encaminadas a disminuir la transmisión de la TB, prevenir la enfermedad, facilitar un diagnóstico temprano y preciso de la TB y optimizar los resultados del tratamiento de la TB-DS o la TB-DR en la población infantil. Además, se necesitan servicios adaptados a la población infantil, la población adolescente y las familias, que optimicen el acceso a una atención de gran calidad.

Figura 1. Continuidad asistencial de la población infantil y adolescente expuesta a la TB y con enfermedad por TB, con los temas generales de las preguntas PICO y los números que corresponden en el apartado 1.3.1

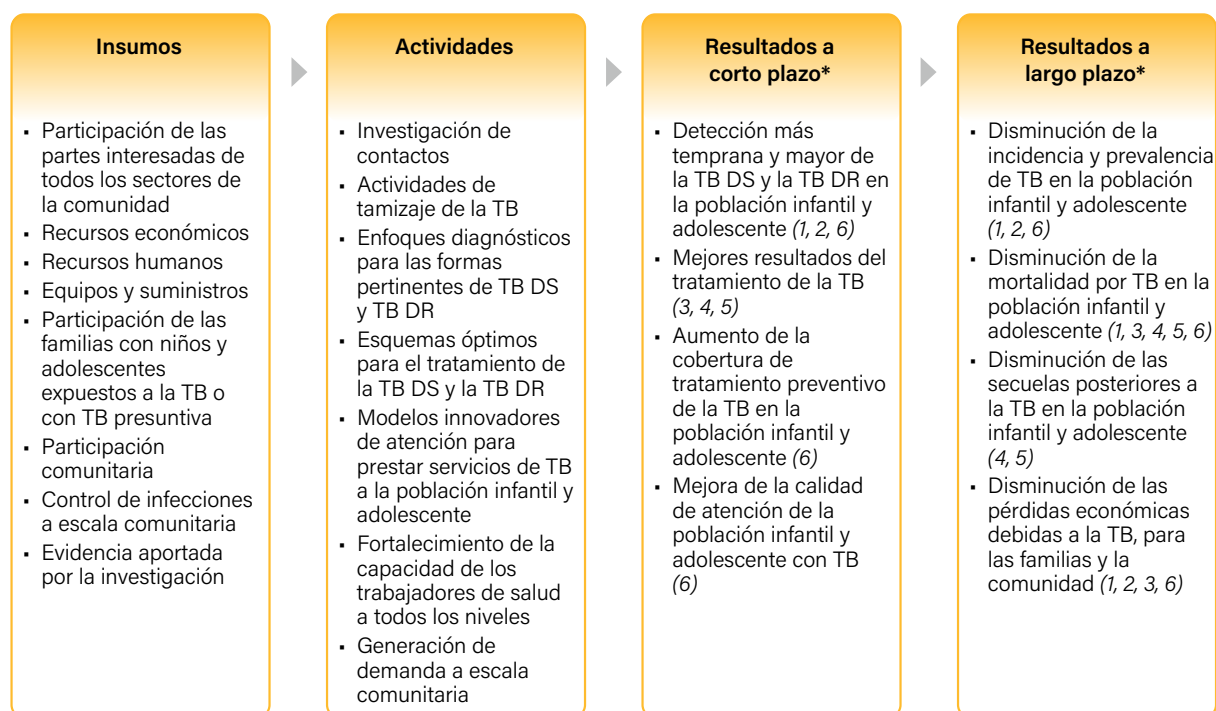


Fuente: Organización Mundial de la Salud. *Hoja de ruta para poner fin a la tuberculosis en niños y adolescentes. segunda edición*. Ginebra: OMS; 2018.

TB-DR: TB farmacorresistente; TB-DS: TB farmacosensible.

Con base en esta comprensión de la continuidad asistencial de la TB en la población infantil y adolescente, en el siguiente modelo lógico (que fue el modelo utilizado como marco conceptual para estas directrices) se resume la contribución posible de las intervenciones dirigidas a las diferentes etapas en la secuencia, con la contribución posible de la evidencia a los resultados a corto y largo plazo (figura 2).

Figura 2. Modelo lógico utilizado para las directrices sobre el manejo de la TB en la población infantil y adolescente



*Los números en los resultados a corto y largo plazo se refieren a las preguntas PICO del apartado 1.6.1.

TB-DR: TB farmacorresistente; TB-DS: TB farmacosensible

El Grupo de Orientación de la OMS redactó una serie de preguntas PICO, que fueron debatidas y acordadas por el Grupo de Elaboración de las Directrices durante un seminario preparatorio en línea. Se buscaron o encargaron revisiones sistemáticas u otros estudios para cada una de las preguntas PICO. Además, se formularon dos preguntas prioritarias generales con el fin de obtener información adicional sobre los aspectos de ejecución relacionados con la atención de la TB en la población infantil y adolescente. Después de un examen de los datos preliminares, el Grupo de Elaboración de las Directrices recomendó suspender el análisis de una pregunta PICO (pregunta PICO 1 sobre el tamizaje de la TB), dado que la evidencia sobre esta pregunta se superponía directamente con la evidencia examinada para las *Directrices unificadas de la OMS sobre la tuberculosis. Módulo 2: Tamizaje sistemático de la TB*, del 2021 (11). Por consiguiente, el Grupo de Elaboración de las Directrices no consideró esta pregunta PICO en su reunión de mayo y junio del 2021.

1.6.1. Preguntas PICO

Pregunta PICO 1: Estrategias de tamizaje en la población infantil y adolescente

¿Qué herramientas de tamizaje se deben utilizar para la detección sistemática de la enfermedad por TB en menores de 10 años que acceden a la atención de salud?

- En menores de 10 años que acceden a la atención de salud en entornos con prevalencia alta de TB, ¿debería utilizarse el tamizaje sistemático de la TB pulmonar mediante radiografía de tórax por comparación con un patrón de referencia compuesto?
- En menores de 10 años que acceden a la atención de salud en entornos con prevalencia alta de TB, ¿debería utilizar el tamizaje sistemático de la TB pulmonar usando el tamizaje de síntomas por comparación con un patrón de referencia compuesto?

Pregunta PICO 2: Enfoques diagnósticos de la TB en la población infantil

- a. En menores de 10 años con TB pulmonar presuntiva que acuden a los establecimientos de salud, ¿deberían utilizarse algoritmos integrados de decisión sobre el tratamiento para diagnosticar la TB pulmonar, por comparación con un patrón de referencia microbiológico o compuesto?
- b. En menores de 10 años con signos y síntomas de TB pulmonar, que buscan atención en establecimientos de salud, ¿debería usarse la prueba Xpert® Ultra en muestras de aspirado gástrico o heces para diagnosticar la TB pulmonar y la resistencia a la rifampicina, por comparación con un patrón de referencia microbiológico o compuesto?
 - i. ¿Cuál es la precisión diagnóstica de la prueba Xpert® Ultra en muestras de aspirado gástrico y heces para la TB pulmonar en menores de 10 años, comparada con un patrón de referencia microbiológico y compuesto?
 - ii. ¿Cuál es la precisión diagnóstica de la prueba Xpert® Ultra en muestras de aspirado gástrico y heces para la resistencia a la rifampicina en menores de 10 años, comparada con un patrón de referencia microbiológico y compuesto?

Pregunta PICO 3: Acortamiento del tratamiento en la población infantil y adolescente con una forma de TB farmacosensible que no es grave

En la población infantil y adolescente con una forma de TB que no es grave, ¿debería usarse un esquema de intervención de cuatro meses en lugar del esquema habitual de seis meses que se ajusta a las directrices de la OMS?

Pregunta PICO 4: Tratamiento de la TB resistente a la rifampicina/multirresistente (TB-RR/MDR)

- a. En los pacientes menores de 6 años con TB-RR/MDR, ¿debería usarse un esquema de tratamiento totalmente oral que contenga bedaquilina en lugar de otros esquemas sin bedaquilina que se ajustan a las directrices de la OMS?
- b. En los pacientes menores de 3 años con TB-RR/MDR, ¿debería usarse un esquema de tratamiento totalmente oral que contenga delamanid en lugar de otros esquemas sin delamanid que se ajustan a las directrices de la OMS?

Pregunta PICO 5: Tratamiento de la meningitis por TB en la población infantil

En la población infantil y adolescente con meningitis por TB farmacosensible presuntiva o bacteriológicamente confirmada, ¿debería usarse un esquema intensivo de seis meses en lugar del esquema de 12 meses que se ajusta a las directrices actuales de la OMS?

Pregunta PICO 6: Modelos de atención para la detección de casos de TB y la prevención de TB en entornos con una prevalencia de TB de 100 por 100 000 habitantes o más en la población general:

- a. En la población infantil y adolescente con signos y síntomas de TB, ¿deberían utilizarse servicios de TB descentralizados dirigidos a estos grupos en lugar de los servicios de TB centralizados (a nivel de hospital de referencia o terciario)?
- b. En la población infantil y adolescente expuesta a la TB, ¿deberían utilizarse servicios de TB descentralizados de prevención y atención de la TB dirigidos a estos grupos en lugar de los servicios centralizados de prevención y atención (a nivel de hospital de referencia o terciario), con el fin de aumentar la cobertura de TPT en la población infantil y adolescente que reúne los criterios para recibirlo?
- c. En la población infantil y adolescente con signos y síntomas de TB, ¿deberían utilizarse servicios integrados centrados en la familia en lugar de los servicios habituales, no centrados en la familia ni integrados?

- d. En la población infantil y adolescente expuesta a la TB, ¿deberían utilizarse servicios integrados centrados en la familia en lugar de los servicios habituales, no centrados en la familia ni integrados, con el fin de aumentar la cobertura de TPT en niños y adolescentes aptos para recibirlo?

1.6.2. Preguntas PICO generales

- a. ¿Cuál es el impacto socioeconómico de la TB en la población infantil y adolescente y en sus familias?
- b. ¿Cómo puede participar de manera óptima en su atención la población adolescente con TB o que reúne los criterios para recibir el TPT?

1.7. Publicación, difusión, evaluación y período de validez

La versión electrónica de las directrices unificadas sobre el manejo de la TB en la población infantil y adolescente formará parte de la [plataforma KSP de la OMS sobre la TB](#), que incluye los siguientes componentes para cada módulo de TB: 1) directrices unificadas, 2) manuales operativos con orientaciones de ejecución; y 3) un catálogo de materiales de la OMS de aprendizaje a distancia.

Otras estrategias de difusión son seminarios en línea y consultas a escala mundial, regional y nacional, elaboración de materiales de capacitación basados en las directrices y el manual operativo, además del apoyo técnico a los países durante el examen de los programas y otras misiones internas y el examen de los planes estratégicos nacionales y las solicitudes de financiamiento.

Se evaluarán los datos recopilados para los informes mundiales anuales sobre la TB, con el fin de dar seguimiento a las tasas de notificación de TB en la población infantil (0-4 años y 5-9 años) y adolescente (10-14 años y 15-19 años), la proporción de casos de TB notificados que corresponden a niños, niñas y adolescentes menores de 15 años (tanto para la TB-DS como la TB-DR) y las tasas de cobertura de tratamiento de la TB en menores de 5 años y los niños, niñas y adolescentes de 5 a 14 años de edad. Se dará seguimiento a otros indicadores como los resultados del tratamiento de la TB en la población infantil y adolescente menor de 15 años, además de la cobertura de TPT en los contactos menores de 5 años y contactos mayores que reúnen los criterios para recibirlo.

Dentro de cinco años, se considerará la actualización de las recomendaciones incluidas en las directrices unificadas del 2022 o antes si se dispone de evidencia nueva. Con respecto a la recomendación provisional sobre el uso de algoritmos de decisión sobre el tratamiento, se generarán datos nuevos que se analizarán en un plazo de dos años.

1.8. Estructura del documento

En el [recuadro 1](#) se presenta un resumen de la estructura de las directrices, con una descripción breve del contenido.

Recuadro 1. Objetivos de las directrices unificadas del 2022

- ➔ **Capítulo 1.** Es la introducción y proporciona información general, una visión global del alcance (incluidas las preguntas PICO y las preguntas generales), el fundamento, los objetivos y el público destinatario de las directrices.
- ➔ **Capítulo 2.** Incluye las recomendaciones de la OMS sobre el tamizaje de la TB y la investigación de contactos que son pertinentes para la población infantil y adolescente. El Grupo de Elaboración de las Directrices no formuló recomendaciones nuevas en estas esferas sobre el manejo de la TB en la población infantil y adolescente, pero la OMS emitió recomendaciones nuevas sobre el tamizaje de la TB en la población infantil y adolescente en el 2021. Estas incluyen recomendaciones sobre los grupos de población que se deben incluir en el tamizaje (personas con infección por el VIH y contactos directos) y las herramientas de tamizaje que se pueden utilizar. Las demás recomendaciones en este capítulo se refieren a la investigación de contactos.
- ➔ **Capítulo 3.** Se centra en la prevención de la TB. Incluye las recomendaciones existentes sobre la prevención y el control de la infección por TB, así como el TPT. Las recomendaciones sobre el TPT se refieren a la definición de los grupos de población que deben someterse a las pruebas para la infección por TB, los algoritmos para descartar la enfermedad por TB, las pruebas para la infección por TB y los esquemas de TPT. Este capítulo también incluye recomendaciones sobre la vacunación contra la TB que se publicaron en un documento de posición de la OMS en el 2018.
- ➔ **Capítulo 4.** Incluye recomendaciones de la OMS sobre los enfoques diagnósticos. En la reunión del Grupo de Elaboración de las Directrices del 2021 se formularon dos recomendaciones nuevas sobre: 1) el uso de la prueba Xpert® Ultra en muestras de aspirado gástrico y heces para diagnosticar la TB pulmonar y la resistencia a la rifampicina; y 2) el uso de algoritmos integrados de decisión sobre el tratamiento en la población infantil con TB pulmonar presuntiva. Otras recomendaciones en este capítulo incluyen las recomendaciones existentes de la OMS sobre las pruebas de diagnóstico rápido como Xpert® MTB/RIF, Xpert® Ultra, Truenat MTB, MTB Plus y Truenat MTB-RIF Dx, ensayos de determinación de lipoarabinomano en orina por inmunocromatografía de flujo lateral (LAM-ICL), pruebas automatizadas sencillas de amplificación de ácidos nucleicos, pruebas en sonda lineal (LPA, por su sigla en inglés) y pruebas de gran complejidad de amplificación de ácidos nucleicos basadas en la hibridación inversa.
- ➔ **Capítulo 5.** Se centra en el tratamiento de la TB. El Grupo de Elaboración de las Directrices sobre la TB en la población infantil y adolescente formuló cuatro recomendaciones nuevas sobre el tratamiento de la TB: 1) un esquema de cuatro meses dirigido a la población infantil y adolescente de 3 meses a 16 años de edad con una forma de TB farmacosensible que no es grave; 2) un esquema intensivo de seis meses para tratar la meningitis por TB, compuesto por isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etionamida; 3) el uso de bedaquilina como parte de esquemas acortados o alargados para tratar la TB-RR/MDR en la población infantil de todas las edades; 4) el uso de delamanid como parte de esquemas alargados para tratar la TB-RR/MDR en la población infantil de todas las edades. También se unifica en este capítulo un resumen de otras recomendaciones válidas de tratamiento de la TB-DS y la TB-DR y de formas graves de TB extrapulmonar.
- ➔ **Capítulo 6.** Incluye recomendaciones de la OMS sobre los modelos de atención. En el 2021 surgieron dos recomendaciones nuevas sobre los modelos de atención, entre ellas una sobre la atención descentralizada y otra sobre la atención integrada centrada en la familia. Otras recomendaciones de la OMS en este capítulo incluyen recomendaciones

existentes sobre la educación y asesoramiento en materia de salud, intervenciones para mejorar la adhesión al tratamiento, el apoyo al tratamiento y la atención descentralizada para las personas con TB-RR/MDR.

- ➔ **Capítulo 7.** Incluye las recomendaciones existentes de la OMS sobre varias cuestiones específicas como la atención de la población infantil o adolescente con TB e infección por el VIH, la atención de la población infantil con TB y desnutrición y la alimentación óptima de los lactantes de madres con TB. Las recomendaciones sobre el VIH se refieren a las pruebas del VIH, los criterios de selección y el momento adecuado para iniciar el tratamiento antirretroviral (TAR), la profilaxis con cotrimoxazol y los esquemas terapéuticos de TAR.
- ➔ **Capítulo 8.** Describe las prioridades de investigación que se definieron en la reunión del Grupo de Elaboración de las Directrices en el 2021. Estas prioridades destacan esferas en las cuales se necesita evidencia complementaria con el fin de mejorar la prevención, el manejo y la atención de la TB en la población infantil y adolescente.

2. Tamizaje de la TB e investigación de contactos

En este capítulo se incluyen las recomendaciones actuales de la OMS que se aplican a la población infantil y adolescente sobre el tamizaje de la TB y la investigación de contactos. Se han unificado a partir de las directrices actuales de la OMS sobre el tamizaje sistemático de la enfermedad por TB y la investigación de contactos, a saber, las *Directrices unificadas de la OMS sobre la tuberculosis. Módulo 2: Tamizaje. Tamizaje sistemático de la tuberculosis (11)* y *Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children* (segunda edición) (8). Para obtener más información sobre cada recomendación, incluidas las observaciones, la fuente de la evidencia, el fundamento, las consideraciones relativas a los subgrupos y la puesta en marcha y el seguimiento y evaluación, se deben consultar las directrices originales o la [plataforma KSP de la OMS sobre la TB](#).

Cuadro 3. Recomendaciones de la OMS sobre el tamizaje de la TB y la investigación de contactos que son pertinentes para la población infantil y adolescente.

Directrices unificadas de la OMS sobre la tuberculosis. Módulo 2. Tamizaje. Tamizaje sistemático de la TB, 2021 (11)

Tamizaje de la TB en los grupos destinatarios específicos

Se debe realizar el tamizaje sistemático de la enfermedad por TB en los contactos del hogar y otros contactos directos de las personas con enfermedad por TB.

(Recomendación firme, evidencia de certeza moderada)

Se debe realizar el tamizaje sistemático de la enfermedad por TB en las personas con infección por el VIH, cada vez que acudan a un establecimiento de salud.

(Recomendación firme, evidencia de certeza muy baja)

Se puede realizar el tamizaje sistemático de la TB en grupos de la población con factores de riesgo estructurales para contraer la TB como las comunidades pobres de zonas urbanas, las comunidades de personas sin hogar, las comunidades de zonas remotas o aisladas, las poblaciones indígenas, los migrantes y los refugiados, los desplazados internos y otros grupos vulnerables o marginados con un acceso limitado a la atención de salud.

(Recomendación existente: recomendación condicional, evidencia de certeza muy baja)

Herramientas para el tamizaje de la TB

Se puede realizar el tamizaje sistemático de la TB por síntomas, la radiografía de tórax o las pruebas moleculares de diagnóstico rápido recomendadas por la OMS, ya sea de manera aislada o combinada, en las personas de 15 años o más de los grupos de la población en los cuales se recomienda el tamizaje de la TB.

(Recomendación condicional, evidencia de certeza muy baja para la exactitud de la prueba)

Se puede recurrir a programas informáticos de detección asistida por computadora en lugar de una lectura humana, para la interpretación de las radiografías de tórax digitales en el tamizaje y el triaje de la TB en las personas de 15 años o más de grupos de la población en los cuales se recomienda el tamizaje de la TB.

(Recomendación condicional, evidencia de certeza baja)

Se debe realizar el tamizaje sistemático de la TB en la población adulta y adolescente con infección por el VIH usando los cuatro síntomas que recomienda la OMS, y las personas que refieran algún síntoma actual como tos, fiebre, pérdida de peso o sudoración nocturna pueden tener TB y deben evaluarse en busca de TB y otras enfermedades.

(Recomendación firme, evidencia de certeza moderada)

Se puede usar la determinación de la proteína C-reactiva con un umbral discriminatorio de >5 mg/l para el tamizaje de la enfermedad por TB en la población adulta y adolescente con infección por el VIH.

(Recomendación condicional, evidencia de certeza baja para la exactitud de la prueba)

Se puede usar la radiografía de tórax para el tamizaje de la enfermedad por TB en la población adulta y adolescente con infección por el VIH.

(Recomendación condicional, evidencia de certeza moderada para la exactitud de la prueba)

Se pueden usar las pruebas moleculares de diagnóstico rápido recomendadas por la OMS para el tamizaje de la enfermedad por TB en la población adulta y adolescente con infección por el VIH.

(Recomendación condicional, evidencia de certeza moderada para la exactitud de la prueba)

Se debe realizar el tamizaje sistemático de la TB en la población adulta y adolescente con infección por el VIH que esté hospitalizada en servicios médicos, en lugares donde la prevalencia de TB sea >10%, utilizando una prueba molecular de diagnóstico rápido recomendada por la OMS.

(Recomendación condicional, evidencia de certeza moderada para la exactitud de la prueba)

Se debe realizar el tamizaje sistemático de la TB usando un tamizaje de síntomas que incluya algún síntoma como tos, fiebre o ganancia ponderal insuficiente, radiografía de tórax o ambas cosas en menores de 15 años que sean contactos directos de una persona con TB.

(Recomendación condicional, evidencia de certeza moderada a baja para la exactitud de la prueba)

Se debe realizar el tamizaje sistemático de la TB mediante la detección de síntomas, que incluye algún síntoma actual como tos, fiebre, ganancia ponderal insuficiente o contacto directo con un paciente con TB, en menores de 10 años con infección por el VIH.

(Recomendación firme, evidencia de certeza baja para la exactitud de la prueba)

Directrices para los programas nacionales de tuberculosis sobre el manejo de la tuberculosis en la población infantil [en inglés]. segunda edición (8)

En los entornos con prevalencia alta de infección por el VIH, todos los contactos del hogar y los contactos directos de las personas con TB deben recibir asesoramiento y pruebas de detección del VIH.

(Recomendación firme, evidencia de certeza muy baja)

En los entornos con prevalencia baja de infección por el VIH, se puede ofrecer a todos los miembros del hogar y los contactos directos de las personas con TB, que tienen síntomas indicativos de enfermedad por TB, asesoramiento y pruebas de detección del VIH como parte de su evaluación clínica.

(Recomendación condicional, evidencia de certeza muy baja)

Todos los contactos del hogar de un caso índice que presenta infección por el VIH deben recibir asesoramiento y pruebas para el VIH.

(Recomendación firme, evidencia de certeza muy baja)

3. Prevención de la TB

En este capítulo se incluyen las recomendaciones actuales de la OMS sobre la prevención de la TB que se aplican a la población infantil y adolescente. Se han unificado a partir de las directrices actuales de la OMS sobre la infección, la prevención y el control de la TB, un documento de posición sobre la vacuna BCG y directrices sobre el TPT, a saber, *WHO guidelines on tuberculosis infection prevention and control, 2019 update* (12), *BCG vaccines: WHO position paper* (publicado en el *Weekly Epidemiological Record*) (13) y las *Directrices unificadas de la OMS sobre la tuberculosis. Módulo 1: Prevención. Tratamiento preventivo de la tuberculosis* (14). Para obtener más información sobre cada recomendación, incluidas las observaciones, la fuente de la evidencia, el fundamento, las consideraciones relativas a los subgrupos y la puesta en marcha y el seguimiento y evaluación, se deben consultar las directrices originales o la [plataforma KSP de la OMS sobre la TB](#).

Cuadro 4. Recomendaciones de la OMS sobre la prevención y el control de la infección por TB, la administración de la vacuna BCG y del TPT pertinentes para la población infantil y adolescente

Prevención y control de la infección por TB: Directrices de la OMS sobre prevención y control de la infección por tuberculosis, actualización del 2019 (12)

Controles administrativos

Se recomienda el triaje de las personas con signos y síntomas de TB o con enfermedad por TB, con el fin de disminuir la transmisión de *M. tuberculosis* a los trabajadores de salud (incluidos los agentes de salud comunitarios), en las personas que acuden a los establecimientos de salud o en otras personas de entornos con un riesgo alto de transmisión.

(Recomendación condicional, certeza muy baja en las estimaciones de los efectos)

Se recomienda la separación o aislamiento respiratorio de las personas con TB contagiosa presuntiva o confirmada, con el fin de disminuir la transmisión de *M. tuberculosis* a los trabajadores de salud o a las demás personas que acuden a los establecimientos de salud.

(Recomendación condicional, certeza muy baja en las estimaciones de los efectos)

Se recomienda iniciar con prontitud un tratamiento eficaz contra la TB en los pacientes con enfermedad por TB, con el fin de disminuir la transmisión de *M. tuberculosis* a los trabajadores de salud, las personas que acuden a los establecimientos de salud o a otras personas en entornos con un riesgo alto de transmisión.

(Recomendación firme, certeza muy baja en las estimaciones de los efectos)

Se recomienda la aplicación de la higiene respiratoria (incluidas las precauciones al toser o estornudar) a las personas con TB presuntiva o confirmada, con el fin de reducir la transmisión de *M. tuberculosis* a los trabajadores de salud, las personas que acuden a los establecimientos de salud o a otras personas en los entornos con un riesgo alto de transmisión.

(Recomendación firme, certeza baja en las estimaciones de los efectos)

Controles ambientales

Se recomiendan los sistemas de radiación ultravioleta microbicida de techo, con el fin de reducir la transmisión de *M. tuberculosis* a los trabajadores de salud, las personas que acuden a los establecimientos de salud o a otras personas en los entornos con un riesgo alto de transmisión.

(Recomendación condicional, certeza moderada en las estimaciones de los efectos)

Se recomiendan los sistemas de ventilación (incluida la ventilación mecánica natural, de modo mixto y la recirculación del aire a través de filtros de gran eficiencia de las partículas suspendidas en el aire [HEPA]), con el fin de reducir la transmisión de *M. tuberculosis* a los trabajadores de salud, las personas que acuden a los establecimientos de salud o a otras personas en los entornos con un riesgo alto de transmisión.

(Recomendación condicional, certeza muy baja en las estimaciones de los efectos)

Protección respiratoria

En el marco de un programa de protección respiratoria se recomiendan las mascarillas respiratorias con filtros de partículas, con el fin de reducir la transmisión de *M. tuberculosis* a los trabajadores de salud, las personas que acuden a los establecimientos de salud o a otras personas en los entornos con un riesgo alto de transmisión.

(Recomendación condicional, certeza muy baja en las estimaciones de los efectos)

Administración de la vacuna BCG: BCG vaccines: WHO position paper, 2018 (13)

Vacunación con el bacilo de Calmette-Guérin (BCG) al nacimiento en comparación con la vacunación a las seis semanas

En los países o entornos con una incidencia alta de TB o lepra, debe administrarse una dosis única de la vacuna BCG a los recién nacidos al nacer, o tan pronto como sea posible, con el fin de prevenir la TB y la lepra. Si no se puede aplicar al nacimiento, debe administrarse lo antes posible a partir de entonces y no debería retrasarse. Todo retraso en la vacunación puede dar lugar a una exposición conocida o desconocida a contactos con TB o lepra.

La administración simultánea de la vacuna BCG con la dosis al nacimiento de la vacuna contra la hepatitis B es segura y se recomienda firmemente. Con el propósito de no desaprovechar las oportunidades de vacunación neonatal, los viales de dosis múltiples de la vacuna BCG deben abrirse y usarse, pese a cualquier desperdicio de vacuna no utilizada.

Si se omitió la dosis al nacimiento, se recomienda la vacunación de recuperación de los lactantes mayores y las niñas y niños no vacunados, dado que la evidencia demuestra su utilidad. La vacunación de recuperación debe realizarse en el primer contacto oportuno con el sistema de atención de salud, para reducir al mínimo una eventual exposición, conocida o desconocida, a contactos con TB o lepra.

Vacunación selectiva con la vacuna BCG

Los países con una incidencia baja de TB o lepra pueden optar por vacunar de manera selectiva a los recién nacidos de grupos reconocidos con riesgo de evolucionar hacia la enfermedad por TB. Entre los grupos de alto riesgo que se tendrán en cuenta para la administración de la vacuna BCG están los siguientes:

- Recién nacidos de progenitores (u otros contactos directos o parientes) con antecedentes de TB o lepra.
- Recién nacidos en hogares con contactos de países de incidencia alta de TB o lepra.
- Recién nacidos en cualquier otro grupo reconocido localmente en riesgo de contraer la TB o la lepra.

En algunos países con incidencia baja de TB, la administración de la vacuna BCG se reemplaza en gran parte por la intensificación de la detección de casos, el rastreo de contactos y el tratamiento temprano supervisado.

Necesidad de revacunación

Los estudios muestran una evidencia mínima o ninguna evidencia de beneficio adicional de la vacunación repetida contra la TB o la lepra. Por lo tanto, no se recomienda la revacunación incluso ante un resultado negativo de la prueba de la tuberculina o de un ensayo de liberación de interferón γ . La ausencia de cicatriz de la vacuna BCG después de la vacunación no es indicativa de falta de protección y no constituye una indicación de revacunación.

Vacunación contra la TB en lactantes con infección por el VIH

La población infantil con infección por el VIH, cuando se vacuna al nacer con la vacuna BCG, tiene un riesgo aumentado de presentar una enfermedad diseminada por el BCG. Sin embargo, deben vacunarse con la vacuna BCG las personas con infección por el VIH, incluida la población infantil, si están recibiendo TAR, se encuentran en un buen estado clínico y su estado inmunitario es estable (linfocitos CD4 >25% en menores de 5 años o cifra de CD4 \geq 200 en mayores de 5 años).

- En general, una población con prevalencia alta de infección por el VIH tiene también la mayor carga de TB y en este caso, los beneficios de una posible prevención de la TB grave mediante la vacunación al nacer, superan claramente los riesgos asociados con el uso de la vacuna BCG. Por consiguiente, en estas poblaciones se recomienda:
 - Vacunar a los recién nacidos de mujeres cuyo estado frente al VIH se desconoce, ya que los beneficios de la vacunación con la vacuna BCG superan los riesgos.
 - Vacunar a los recién nacidos, cuyo estado frente al VIH se desconoce y su madre tiene infección por el VIH, cuando no tienen signos clínicos indicativos de esta infección, independientemente de si la madre está recibiendo TAR.
 - Aunque la evidencia es limitada, en los recién nacidos con infección por el VIH confirmada por pruebas virológicas tempranas, debe retrasarse la administración de la vacuna BCG hasta que se haya iniciado el TAR y se confirme que el estado clínico e inmunitario del lactante es estable (linfocitos CD4 >25%).

Tratamiento preventivo de la TB: Directrices unificadas de la OMS sobre la tuberculosis. Módulo 1. Prevención. Tratamiento preventivo de la tuberculosis, 2020 (14)

Reconocimiento de los grupos de población para la realización de pruebas de detección de la infección por TB y administración del TPT. Personas con infección por el VIH

La población adulta y adolescente con infección por el VIH y poca probabilidad de tener enfermedad por TB debe recibir el TPT como parte de un conjunto integral de atención de la infección por el VIH. También se debe tratar a las personas que reciben tratamiento antirretroviral, las embarazadas y a quienes han recibido anteriormente tratamiento para la TB, independientemente del grado de inmunodepresión e incluso si no se dispone de pruebas de detección de la infección por TB.

(Recomendación firme, certeza alta en las estimaciones del efecto)

Los lactantes menores de 12 meses con infección por el VIH que estén en contacto con una persona con TB y con poca probabilidad de presentar la enfermedad por TB, según una evaluación clínica adecuada o de conformidad con las directrices nacionales, deben recibir el TPT.

(Recomendación firme, certeza moderada en las estimaciones del efecto)

A la población infantil a partir de los 12 meses con infección por el VIH y poca probabilidad de tener enfermedad por TB, según una evaluación clínica adecuada o de conformidad con las directrices nacionales, debe ofrecerse el TPT como parte de un conjunto integral de prevención y atención de la infección por el VIH si viven en un entorno con transmisión alta de la TB, independientemente de si tienen contacto con personas con TB.

(Recomendación firme, certeza baja en las estimaciones del efecto)

Toda la población infantil con infección por el VIH que haya finalizado con éxito el tratamiento de la TB puede recibir el TPT.

(Recomendación condicional, certeza baja en las estimaciones del efecto)

Reconocimiento de los grupos de población para la realización de pruebas de detección de la infección por TB y administración del TPT. Contactos del hogar (independientemente del estado frente a la infección por el VIH)

Los menores de 5 años que sean contactos del hogar de personas con TB pulmonar confirmada bacteriológicamente y que, según una evaluación clínica adecuada o de conformidad con las directrices nacionales, no tengan una enfermedad por TB deben recibir el TPT incluso si no se dispone de pruebas de detección de la infección por TB.

(Recomendación firme, certeza alta en las estimaciones del efecto)

La población infantil de 5 años en adelante y la población adolescente y adulta que sean contactos del hogar de personas con TB pulmonar confirmada bacteriológicamente y que, según una evaluación clínica adecuada o de conformidad con las directrices nacionales, no tengan una enfermedad por TB pueden recibir el TPT.

(Recomendación condicional, certeza baja en las estimaciones del efecto)

En ciertos contactos de alto riesgo del hogar con pacientes con TB multirresistente, se puede considerar el tratamiento preventivo con base en una evaluación individualizada del riesgo y una justificación clínica sólida.

(Recomendación condicional, certeza muy baja en las estimaciones del efecto)

Reconocimiento de los grupos de población para la realización de pruebas de detección de la infección por TB y administración del TPT. Otras personas en riesgo (estos grupos de la población pueden incluir niños, niñas y adolescentes)

Las personas que están comenzando un tratamiento con inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF)²⁰, las que están en diálisis, que se están preparando para recibir un trasplante de órgano o hematológico o que tienen silicosis deben someterse sistemáticamente a las pruebas de detección y el tratamiento de la infección por TB.

(Recomendación firme, certeza de baja a muy baja en las estimaciones del efecto)

Se pueden considerar las pruebas de detección y el tratamiento sistemáticos de la infección por TB en las personas privadas de libertad, el personal de salud, los inmigrantes de países con una carga alta de TB, las personas sin hogar y las que consumen drogas.

(Recomendación condicional, certeza de baja a muy baja en las estimaciones del efecto)

No se recomiendan las pruebas de detección ni el tratamiento sistemáticos de la infección por TB en las personas con diabetes, las personas con consumo nocivo de alcohol, los fumadores y las personas con peso inferior al normal, a no ser que pertenezcan también a otros grupos de riesgo incluidos en las recomendaciones anteriores.

(Recomendación condicional, certeza muy baja en las estimaciones del efecto)

Algoritmos para descartar la enfermedad por TB

La población adulta y adolescente con infección por el VIH debe someterse al tamizaje de la TB según un algoritmo clínico. Es poco probable que quienes no refieran algún síntoma como tos actual, fiebre, pérdida de peso o sudoración nocturna tengan enfermedad por TB, y se les debe ofrecer tratamiento preventivo, independientemente de su situación con respecto al tratamiento antirretroviral (TAR).

(Recomendación firme, certeza moderada en las estimaciones del efecto)

La población adulta y adolescente con infección por el VIH que se somete al tamizaje de la TB según un algoritmo clínico y que refiere algún síntoma como tos actual, fiebre, pérdida de peso o sudoración nocturna puede tener enfermedad por TB y debe evaluarse para determinar si tiene TB u otras enfermedades y si se descarta la enfermedad por TB, debe ofrecerse el tratamiento preventivo.

(Recomendación firme, certeza moderada en las estimaciones del efecto)

Se puede ofrecer la radiografía de tórax a las personas con infección por el VIH que estén recibiendo TAR y administrar tratamiento preventivo a las que no presenten signos radiográficos anormales.

(Recomendación condicional, certeza baja en las estimaciones del efecto)

A los lactantes, los niños y niñas con infección por el VIH que tengan una ganancia ponderal insuficiente, fiebre o tos actual o antecedentes de contacto con una persona con TB, se les debe evaluar para determinar si tienen TB u otras enfermedades que causen esos síntomas. Si se descarta la enfermedad por TB después de una evaluación clínica adecuada o de conformidad con las directrices nacionales, se les debe ofrecer el TPT, independientemente de su edad.

(Recomendación firme, certeza baja en las estimaciones del efecto)

La ausencia de síntomas de TB y de imágenes anormales en la radiografía de tórax pueden usarse para descartar la enfermedad por TB antes del tratamiento preventivo, en los contactos del hogar seronegativos que tengan 5 años o más y otros grupos de riesgo.

(Recomendación condicional, certeza muy baja en las estimaciones del efecto)

²⁰ TNF, por su sigla del inglés.

Realización de pruebas para detectar la infección por TB

Para detectar la infección por TB se puede usar la prueba de la tuberculina o la prueba de liberación de interferón γ (IGRA).

(Recomendación firme, certeza muy baja en las estimaciones del efecto)

Opciones de tratamiento preventivo de la TB

Se recomiendan las siguientes opciones para el tratamiento de la infección por TB, independientemente del estado serológico frente al VIH: administración diaria de isoniacida durante seis o nueve meses, un esquema de administración semanal de rifapentina más isoniacida durante tres meses²¹ o un esquema de administración diaria de isoniacida más rifampicina durante tres meses.

(Recomendación firme, certeza de moderada a alta en las estimaciones del efecto)

También se puede ofrecer como alternativa un esquema de administración diaria de rifapentina más isoniacida durante un mes²² o un esquema de administración diaria de rifampicina sola durante cuatro meses.

(Recomendación condicional, certeza de baja a moderada en las estimaciones del efecto)

En los entornos con transmisión alta de TB, la población adulta y adolescente con infección por el VIH que tenga resultados desconocidos o positivos de una prueba de detección de la infección por TB y poca probabilidad de tener enfermedad por TB debe recibir tratamiento preventivo con isoniacida (TPI) administrado a diario durante al menos 36 meses. Se debe administrar diariamente el TPI durante 36 meses, ya sea que la persona reciba TAR o no, e independientemente del grado de inmunodepresión, el antecedente de tratamiento contra la TB y embarazo, en entornos donde se considera que la transmisión de la TB es alta, según lo definido por las autoridades nacionales.

(Recomendación condicional, certeza baja en las estimaciones del efecto)

²¹ En niños de 2 años o más.

²² En niños de 13 años o más.

4. Enfoques diagnósticos de la TB en la población infantil y adolescente

De los 1,1 millones de niños y niñas que presentan TB cada año, en el 2020 solo se notificaron 399 000 casos (36,5%) a los PNT. La subnotificación de casos es mayor en los menores de 5 años, en quienes solo se notifica 27,5% de los casos de TB (7). Estos casos son “omitidos” al no diagnosticarse o notificarse. Se estimó que la mortalidad relacionada con la TB en menores de 15 años fue de 226 000 muertes en el 2020 (7). Los modelos han demostrado que 80% de las muertes relacionadas con la TB se produce en menores de 5 años y que 96% de los niños y niñas que mueren por TB no tuvieron acceso al tratamiento (15).

La tasa baja de detección de casos en la población infantil (de corta edad) se debe a varios factores, entre ellos: el hecho de que presentan una forma de TB paucibacilar y no producen un número suficiente de bacilos para que sean detectables por las pruebas bacteriológicas disponibles; la carencia de una prueba diagnóstica en el punto de atención que sea sensible; dificultades para obtener muestras respiratorias adecuadas para la confirmación bacteriológica; y diagnóstico erróneo debido a la superposición de síntomas inespecíficos de la TB con otras enfermedades comunes en la infancia. Con frecuencia, el primer punto de acceso a la atención de salud es un centro de atención primaria, donde hay poca o ninguna sensibilización y capacidad para diagnosticar y atender a quienes presentan TB en esta edad (esto incluye la capacidad de obtener muestras, el acceso a pruebas bacteriológicas y la radiografía de tórax, así como la capacidad y la confianza para hacer un diagnóstico clínico cuando las pruebas bacteriológicas no están disponibles o son negativas). Además, los servicios pediátricos de TB suelen estar muy centralizados en los niveles de atención secundaria o terciaria del sistema de salud y se gestionan de manera vertical y no integrada. A menudo, la detección de la TB no se incorpora de manera sistemática en los algoritmos clínicos de salud de la población infantil (10).

Este capítulo contiene dos recomendaciones nuevas de interés para el diagnóstico de la TB en la población infantil y adolescente, además de otras recomendaciones válidas de la OMS sobre el diagnóstico de TB que se aplican a esta población. Las dos recomendaciones nuevas se refieren al uso de la prueba Xpert® Ultra en muestras de aspirado gástrico y heces para el diagnóstico de la TB pulmonar y la detección de resistencia a la rifampicina en la población infantil y al uso de algoritmos integrados de decisión sobre el tratamiento²³ para el diagnóstico de la TB pulmonar en este grupo de la población. Antes del 2022, ya se había recomendado el uso de Xpert® Ultra en muestras de aspirado nasofaríngeo y esputo; por consiguiente, la recomendación del 2022 amplía el número de muestras que se pueden usar y lo armoniza con la recomendación de la OMS sobre la prueba Xpert® MTB/RIF (que la OMS recomienda en muestras de aspirado gástrico o nasofaríngeo, esputo y heces para diagnosticar la TB pulmonar y detectar la resistencia a la rifampicina) (16). Las dos recomendaciones nuevas se describen en detalle en este capítulo.

²³ Los algoritmos integrados de decisión sobre el tratamiento se definen como diagramas de flujo que asignan puntuaciones basadas en la evidencia a las características microbiológicas, clínicas y radiológicas, que permiten a los médicos tomar decisiones con respecto al inicio del tratamiento de la TB en la población infantil.

En la [sección 4.3](#) se unifican las recomendaciones de las directrices actuales de la OMS sobre las pruebas de diagnóstico rápido y el uso de pruebas comerciales de diagnóstico serológico, a saber, las *Directrices consolidadas de la OMS sobre la tuberculosis. Módulo 3. Diagnóstico. Medios de diagnóstico rápido para detección de tuberculosis*, actualización del 2021 (16) y *Commercial serodiagnostic tests for diagnosis of tuberculosis: policy statement* (17). Para obtener más información sobre cada recomendación, incluidas las observaciones, la fuente de la evidencia, el fundamento, las consideraciones relativas a los subgrupos y la puesta en marcha y el seguimiento y evaluación, se deben consultar las directrices originales o la [plataforma KSP de la OMS](#) sobre la TB.

La OMS convocó una consulta de expertos sobre la clasificación de la TB intratorácica en la población infantil en septiembre del 2021. Los expertos examinaron la evidencia desde el punto de vista de la fisiopatología, la clínica y la vigilancia y aconsejaron a la OMS que actualizara la clasificación de la linfadenopatía intratorácica por TB como TB pulmonar, en la población infantil.

4.1. Uso de la prueba Xpert® MTB/RIF Ultra en muestras de aspirado gástrico y heces para el diagnóstico de la TB pulmonar y la resistencia a la rifampicina

Recomendación:

En la población infantil con signos y síntomas de TB pulmonar, Xpert® Ultra debe usarse como la prueba diagnóstica inicial de la TB y para detectar la resistencia a la rifampicina, en muestras de esputo, aspirado nasofaríngeo o gástrico y heces, en lugar de la baciloscopia, el cultivo y las pruebas de sensibilidad a fármacos (PSF) fenotípicas.

(Recomendación firme, evidencia de certeza moderada para la exactitud de la prueba en muestras de heces y aspirado gástrico; evidencia de certeza baja para la exactitud de la prueba en muestras de esputo; evidencia de certeza muy baja para la exactitud de la prueba en muestras de aspirado nasofaríngeo)

Observaciones

- La recomendación sobre el uso de la prueba Xpert® Ultra para detectar la resistencia a la rifampicina en muestras de heces y aspirado gástrico se extrapoló de las recomendaciones existentes sobre su uso en otros tipos de muestras.
 - Se deben tener en cuenta aspectos relacionados con la aceptabilidad y la viabilidad de la obtención de ambos tipos de muestras, heces y aspirado gástrico.
-

4.1.1. Justificación y evidencia

El desarrollo de la prueba Xpert® MTB/RIF (Cepheid, Sunnyvale, Estados Unidos) fue un gran avance en la mejora del diagnóstico de la TB y la detección de resistencia a la rifampicina a escala mundial. Sin embargo, la sensibilidad de esta prueba es deficiente, en especial en las personas (incluida la población infantil) con TB y baciloscopia negativa y las personas (incluida la población infantil) con infección por el VIH. La prueba Xpert® MTB/RIF Ultra (Cepheid, Sunnyvale, Estados Unidos), en lo sucesivo denominada Xpert® Ultra, fue desarrollada por Cepheid como prueba de nueva generación para superar estas limitaciones. Xpert® Ultra tiene un límite de detección más bajo que la prueba Xpert® MTB/RIF, con una categoría semicuantitativa adicional de “trazas”. Utiliza la misma plataforma GeneXpert® que la prueba Xpert® MTB/RIF. Xpert® MTB/RIF se recomienda firmemente como la prueba diagnóstica inicial de la TB y para detectar la resistencia a la rifampicina en muestras de esputo (tanto el esputo inducido como espontáneo), aspirado gástrico y nasofaríngeo y heces, en lugar de

la baciloscopia, el cultivo y las PSF fenotípicas en menores de 15 años con signos y síntomas de TB pulmonar. La prueba Xpert® Ultra se recomienda en la misma población, como prueba diagnóstica inicial de la TB y para detectar la resistencia a la rifampicina en muestras de esputo o aspirado nasofaríngeo, en lugar de la baciloscopia, el cultivo y las PSF fenotípicas (16).

Las directrices sobre los métodos de diagnóstico rápido del 2020 y la actualización del 2021 mencionaban como una prioridad de investigación, la evaluación de la precisión diagnóstica de Xpert® Ultra en muestras de aspirado gástrico o heces para la TB pulmonar en la población infantil. Por lo tanto, se realizó una revisión sistemática y un metanálisis para evaluar el uso de la prueba Xpert® Ultra en dos tipos de muestras pediátricas, a saber, aspirado gástrico y heces, para las cuales no se disponía de datos suficientes sobre los ensayos moleculares en el momento de la reunión del Grupo de Elaboración de las Directrices en diciembre del 2019 (18).

Pregunta PICO: En menores de 10 años con signos y síntomas de TB pulmonar, que acuden en busca de atención a los establecimientos de salud, ¿debería usarse la prueba Xpert® Ultra en muestras de aspirado gástrico o heces para diagnosticar la TB pulmonar y la resistencia a la rifampicina, en comparación con un patrón de referencia microbiológico o compuesto?

Evidencia. Durante la preparación de la reunión del Grupo de Elaboración de las Directrices sobre el manejo de la TB en la población infantil y adolescente, se actualizó la revisión sobre la exactitud diagnóstica de Xpert® MTB/RIF y Xpert® Ultra para la enfermedad por TB en esta población (18). En enero del 2021 se realizó una búsqueda sistemática en las publicaciones científicas. Esta actualización se centró específicamente en la precisión de la prueba Xpert® Ultra en muestras de aspirado o lavado gástrico y heces para el diagnóstico de la TB pulmonar y la resistencia a la rifampicina en menores de 10 años de edad. Se encontraron nueve estudios que evaluaban la exactitud diagnóstica de Xpert® Ultra en muestras de aspirado gástrico, heces o ambas en la población infantil. Para el metanálisis, seis estudios (653 participantes) proporcionaron datos sobre muestras gástricas (19–24) y seis estudios (1278 participantes) sobre muestras de heces (20, 23–27). La revisión encontró que, en el aspirado gástrico, la sensibilidad de Xpert® Ultra fue de 64% entre 0 y 9 años, por comparación con un patrón de referencia microbiológica y la especificidad fue de 95%. En las heces, la sensibilidad de Xpert® Ultra fue de 53% entre 0 y 9 años y la especificidad fue de 98%, por comparación con el patrón de referencia microbiológica. Las estimaciones de sensibilidad con respecto a un patrón de referencia compuesto fueron más bajas con ambos tipos de muestras. No hubo estudios que evaluaran la exactitud diagnóstica de Xpert® Ultra en la detección de resistencia a la rifampicina en muestras de aspirado gástrico o heces.

De los nueve estudios, ocho (89%) comunicaban la proporción de resultados positivos con trazas de Xpert® Ultra. En estos ocho estudios, del total de resultados positivos de Xpert® Ultra, la proporción (expresada como porcentaje) de resultados con trazas osciló entre 0% y 66% (mediana 52%) en los estudios que evaluaban muestras gástricas y entre 0% y 84% (mediana 52%) en estudios que evaluaban muestras de heces.

Consideraciones del Grupo de Elaboración de las Directrices. Los miembros del Grupo de Elaboración de las Directrices comentaron que todas las pruebas de TB, incluido el patrón de referencia microbiológica (por lo general, cultivo o Xpert® Ultra en muestras respiratorias) tienen una sensibilidad insuficiente en la población infantil, debido al carácter paucibacilar de la TB en este grupo etario. Por consiguiente, el cuadro de expertos destacó que una prueba positiva determina con precisión un caso de enfermedad por TB, pero una prueba negativa no excluye la enfermedad. Dado que ningún estudio evaluó la exactitud diagnóstica de Xpert® Ultra para detectar resistencia a la rifampicina en la población infantil, las conclusiones relacionadas con el uso de Xpert® Ultra con este fin se basaron en los datos de adultos, evaluados para las guías de diagnóstico rápido del 2020. Los miembros del Grupo de Elaboración de las Directrices convinieron que los efectos deseables de la prueba en ambas muestras son moderados, pero altos en la detección de resistencia a la rifampicina, debido a su gran impacto en la elección de un tratamiento eficaz cuando se detecta este tipo de resistencia. El cuadro de expertos señaló que los resultados negativos falsos deben interpretarse en

el marco del cuadro clínico y los médicos no deben usar un resultado negativo único para descartar la enfermedad. El Grupo de Elaboración de las Directrices consideró que el balance de los efectos está en favor de la intervención (teniendo en cuenta los efectos deseables moderados y también los efectos adversos menores), con base en una evidencia de certeza moderada tanto en muestras de aspirado gástrico como de heces.

El Grupo de Elaboración de las Directrices consideró que se necesitaría más tiempo y recursos de capacitación para obtener muestras de aspirado gástrico y que a menudo el procedimiento también requeriría la hospitalización. El procesamiento de las heces puede necesitar algún tiempo adicional de preparación de la muestra, dependiendo del método. Los expertos decidieron comparar el costo de realizar las pruebas en los tipos de muestras con el de no hacer la prueba. Luego, el grupo llegó a la conclusión de que los costos varían con ambos tipos de muestras.

No hubo estudios sobre la relación costo-efectividad del aspirado gástrico, pero un estudio de costo-efectividad comparaba las pruebas en heces con el diagnóstico clínico en los centros de atención primaria de salud en Uganda, asumiendo que no se obtendrían muestras respiratorias sin una derivación al hospital o sin emplear técnicas de obtención de muestras traumáticas (véase el [anexo 4 publicado en línea](#) [en inglés]). En comparación con esta norma de atención, las pruebas en heces fueron más eficaces, pero también más costosas. Los miembros de Grupo de Elaboración de las Directrices comentaron que una prueba Xpert® Ultra en muestras de heces se vuelve rentable incluso en un nivel de prevalencia de TB de 3% con una tasa de descuento de 0% (práctica de descontar los efectos futuros en la salud). Aspectos relativos a la ejecución, como la importancia de obtener confirmación microbiológica y la detección de resistencia a la rifampicina, favorecerían aún más la rentabilidad de las pruebas en heces. Por lo tanto, el Grupo de Elaboración de las Directrices llegó a la conclusión de que la evidencia probablemente favorece el uso de las pruebas Xpert® Ultra en las muestras de heces.

Con respecto a la aceptabilidad, aunque se encontró que la obtención de muestras de aspirado gástrico era un procedimiento traumático (que podría ser incómodo para la población infantil), los expertos consideraron que el método es probablemente aceptable para los pacientes, los cuidadores y los trabajadores de salud, dada la función que cumple en la confirmación bacteriológica en establecimientos de nivel superior.

El Grupo de Elaboración de las Directrices señaló la importancia del carácter no traumático de las muestras de heces para las pruebas bacteriológicas en el diagnóstico de la TB en la población infantil y convino que este tipo de muestra era aceptable para todas las partes interesadas pertinentes, incluidos los trabajadores de salud, los técnicos de laboratorio, los progenitores y la población infantil.

El cuadro de expertos convino que, pese a los requisitos de capacitación y competencias, el uso de la prueba Xpert® Ultra en muestras de aspirado gástrico probablemente se puede ejecutar, sobre todo en los niveles superiores del sistema de atención de salud. La mayoría del grupo consideró que la realización de la prueba Xpert® Ultra en muestras de heces es factible en todos los niveles del sistema de atención de salud (véase el [anexo 3 publicado en línea](#) [en inglés]).

4.1.2. Consideraciones relativas a los subgrupos

Población infantil con desnutrición aguda grave. Se encontraron cuatro estudios (con 259 participantes, de los cuales nueve tenían enfermedad por TB) en la población infantil con desnutrición aguda en los cuales se usaba la prueba Xpert® Ultra en muestras de aspirado gástrico y tres estudios (428 participantes, 19 con TB) que la usaban en muestras de heces. El metanálisis en muestras de heces en este grupo con desnutrición aguda grave mostró una precisión equivalente a la del análisis general (sensibilidad 63,2%, especificidad 98,5%). No fue posible realizar un metanálisis de las muestras de aspirado gástrico debido a la insuficiencia de los datos.

Población infantil con infección por el VIH. Se encontraron cuatro estudios (99 participantes, ocho con enfermedad por TB) en la población infantil con infección por el VIH en los cuales se usaba la prueba Xpert® Ultra en muestras de aspirado gástrico y dos estudios (100 participantes, tres con TB) que la usaban en muestras de heces. No fue posible realizar un metanálisis de las muestras de heces o aspirado gástrico en esta población con infección por el VIH debido a la escasez de los datos.

Subgrupos etarios. Los análisis de los subgrupos etarios los realizaron encargados de la revisión sistemática.

- Con las muestras de **aspirado gástrico** en **menores de 1 año**, la sensibilidad y la especificidad combinadas de la prueba Xpert® Ultra (IC de 95%) fueron de 67,3% (43,5% a 84,6%) y de 94,0% (84,7% a 97,8%) respectivamente (cinco estudios, 182 participantes; evidencia de certeza baja [sensibilidad] y de certeza moderada [especificidad]). En el **subgrupo de 1 a 4 años**, la sensibilidad y la especificidad combinadas de la prueba Xpert® Ultra (IC de 95%) fueron de 71,5% (40,0% a 90,4%) y de 94,0% (73,8% a 98,9%), respectivamente (cuatro estudios, 327 participantes; evidencia de certeza baja).
- Con las muestras de **heces** en **menores de 1 año**, la sensibilidad y la especificidad combinadas de la prueba Xpert® Ultra (IC de 95%) fueron de 65,2% (33,7% a 87,3%) y de 96,2% (88,9% a 98,7%) respectivamente (cuatro estudios, 295 participantes; evidencia de certeza muy baja [sensibilidad] y de certeza moderada [especificidad]). En el **subgrupo de 1 a 4 años**, la sensibilidad y la especificidad combinadas de la prueba Xpert® Ultra (IC de 95%) fueron de 43,3% (27,1% a 61,2%) y de 97,1% (74,8% a 99,7%), respectivamente (tres estudios, 331 participantes; evidencia de certeza muy baja [sensibilidad] y de certeza baja [especificidad]). El escaso número de menores de 1 año y en el subgrupo de 1 a 4 años para ambos tipos de muestras limitó la confianza en la precisión de las estimaciones en estos grupos etarios.

En la revisión sistemática no se encontraron estudios que evaluaran Xpert® Ultra en muestras de aspirado gástrico o heces en la población infantil con **neumonía grave**.

La prueba Xpert® Ultra en muestras de aspirado gástrico, heces, aspirado nasofaríngeo y esputo (espontáneo o inducido) se puede utilizar en pediatría en todos los subgrupos etarios y de comorbilidad mencionados en esta sección, como la prueba inicial preferida para el diagnóstico de la TB pulmonar en la población infantil.

4.1.3. Consideraciones relativas a la puesta en práctica

Es necesario garantizar la obtención de muestras y la calidad de las mismas para optimizar el diagnóstico preciso con todos los tipos de muestras.

Muestras de aspirado gástrico. La obtención de muestras de aspirado gástrico en la población infantil requiere personal capacitado y acceso a suministros. También puede requerir la hospitalización y, por lo tanto, puede no ser factible en los niveles inferiores del sistema de salud. Se considera un procedimiento traumático, requiere ayuno y puede ser incómodo y menos aceptable para la población infantil y los cuidadores o tener efectos adversos. Se precisan sistemas de derivación operativos que garanticen que quienes necesiten la prueba en muestras de aspirado gástrico alcancen el nivel apropiado de atención.

Muestras de heces. La obtención de muestras de heces tiene la ventaja de no ser traumática y suele percibirse como fácil y factible por los trabajadores de salud y los cuidadores, independientemente del estado clínico del paciente. Un inconveniente posible es que las niñas y niños no sean capaces de evacuar heces cuando se les pide, lo cual causa un retraso en la obtención de la muestra. Es importante mejorar la toma de conciencia y sensibilizar a los cuidadores sobre la utilidad de las heces como una muestra adecuada para las pruebas de TB, con el fin de mejorar la aceptabilidad y la ejecución. El procesamiento de las heces es también un procedimiento aceptable para los técnicos de laboratorio y se considera una buena alternativa a las muestras de esputo. En los estudios incluidos

en la revisión sistemática se informaron tasas relativamente altas de resultados indeterminados con la prueba Xpert® Ultra (incluidos errores, resultados inválidos o nulos). Estas tasas oscilaron entre menos de 1% y 10% y pueden depender del método utilizado al procesar las heces.

Métodos de procesamiento de las heces. Se realizó un análisis de los resultados preliminares de un estudio comparativo directo de tres métodos de procesamiento de heces sin centrifuga, combinados con Xpert® Ultra, con el fin de fundamentar las consideraciones relativas a la puesta en práctica sobre el uso de Xpert® Ultra en muestras de heces. Los tres métodos de procesamiento fueron la flotación optimizada con sacarosa (28), el método sencillo en una sola etapa (SOS, por su sigla en inglés) (29) y el estuche de procesamiento de heces (SPK, por su sigla en inglés) (25). Los resultados en el momento de la reunión del Grupo de Elaboración de las Directrices mostraban un rendimiento equivalente de la prueba Xpert® Ultra en combinación con los tres métodos de procesamiento de heces, con respecto a la sensibilidad y la especificidad. Se encontró que todos los métodos eran sencillos de procesar por el personal del laboratorio al nivel de laboratorio de referencia y lograban una puntuación alta en la facilidad de utilización. Sin embargo, la mayoría de los usuarios opinó que un personal que no sea de laboratorio (como personal de enfermería o trabajadores de salud) no puede llevar a cabo estos métodos en los entornos de atención primaria sin acceso a un laboratorio. En general, el método SOS parecía ser el método preferido, ya que no requiere equipo adicional y es semejante al procesamiento de esputo utilizando Xpert® Ultra. El SPK aún se encuentra en etapa de prototipo, pero no se comercializará; la flotación optimizada con sacarosa todavía está en proceso de validación y, en un futuro próximo, se prevé su desarrollo en un formato de estuche para simplificar algunos de los pasos. En consecuencia, se puede utilizar cualquiera de los métodos disponibles de procesamiento de heces sin centrifuga, dependiendo de la preferencia local y la infraestructura del laboratorio.

Resultados de Xpert® Ultra con trazas. Un resultado con trazas es frecuente al utilizar la prueba Xpert® Ultra con todos los tipos de muestras pediátricas, lo cual denota el carácter paucibacilar de la enfermedad por TB en la población infantil. En esta población y en las personas con infección por el VIH en curso de evaluación para detectar la TB pulmonar y también en las personas evaluadas por TB extrapulmonar, un resultado Ultra de “complejo *M. tuberculosis* detectado, con trazas” se considera como confirmación bacteriológica de la TB (30). Esta es una consideración importante con respecto a la ejecución, en vista del riesgo de morbilidad y mortalidad en estos grupos de la población. El resultado con trazas dará un resultado indeterminado para la resistencia a la rifampicina; por lo tanto, puede ser necesario obtener otros tipos de muestras para procesar con Xpert® Ultra, en las personas con una probabilidad alta de farmacoresistencia.

4.1.4. Seguimiento y evaluación

Se recomienda dar seguimiento local a la obtención de muestras por tipo de muestra, prueba diagnóstica, resultado y diagnóstico clínico en un registro de laboratorio de TB (o su equivalente). Los resultados deben consignarse en un registro de TB.

La OMS recomienda el registro y notificación sistemáticos de las notificaciones de la población infantil y adolescente por grupos etarios de cinco años (es decir, 0–4, 5–9, 10–14, 15–19 años) en los países con sistemas electrónicos de registro y notificación por casos.

4.2. Algoritmos de decisión sobre el tratamiento para el diagnóstico de la TB pulmonar en menores de 10 años

Recomendación provisional

En la población infantil con TB pulmonar presuntiva que acude a los establecimientos de salud, se pueden usar algoritmos integrados de decisión sobre el tratamiento para diagnosticar la TB pulmonar.

(Recomendación condicional, evidencia de certeza muy baja).

Observaciones

- La TB presuntiva se refiere a la impresión diagnóstica en una persona que presenta síntomas o signos indicativos de TB.²⁴
 - Siempre que sea posible, se debe buscar la confirmación bacteriológica como parte de los algoritmos integrados de decisión sobre el tratamiento, utilizando las pruebas de diagnóstico rápido recomendadas por la OMS y las muestras pediátricas apropiadas (incluidas heces, aspirado nasofaríngeo, esputo inducido o expectorado o aspirado gástrico).
 - En seguimiento a la reunión del Grupo de Elaboración de las Directrices, se han desarrollado y validado internamente nuevos algoritmos integrados de decisión sobre el tratamiento dirigidos a grupos de la población y entornos específicos. Estos algoritmos se detallan con orientación práctica sobre su uso en el manual operativo sobre el manejo de la TB en la población infantil y adolescente.²⁵ Se alienta a los programas nacionales de TB y otros programas de salud a que utilicen estos algoritmos basados en la evidencia.
 - Esta recomendación provisional seguirá siendo válida durante un período de 24 meses a partir de la publicación de las presentes directrices, después del cual se examinará la evidencia nueva.
-

4.2.1. Justificación y evidencia

El diagnóstico de la TB en la población infantil se basa en una evaluación exhaustiva de toda la evidencia derivada de la obtención cuidadosa de los antecedentes de exposición, la exploración clínica y las pruebas complementarias pertinentes. Aunque existen diversos algoritmos y sistemas de puntuación para el diagnóstico de la TB en la población infantil, estos no se han evaluado de manera sistemática. Se necesitan algoritmos de decisión sobre el tratamiento que sean prácticos y basados en la evidencia, idealmente para entornos diferentes con un acceso variable a las pruebas de diagnóstico y la radiografía de tórax.

Pregunta PICO: En menores de 10 años con TB pulmonar presuntiva que acuden a los establecimientos de salud, ¿deberían utilizarse algoritmos integrados de decisión sobre el tratamiento para diagnosticar la TB pulmonar, en comparación con un patrón de referencia microbiológico o compuesto?

Evidencia. Con el propósito de abordar la necesidad de evaluar y elaborar algoritmos integrados de decisión sobre el tratamiento basados en la evidencia, idealmente para entornos diferentes con un acceso variable a las pruebas de diagnóstico y la radiografía de tórax, se realizó el metanálisis de un conjunto de datos de participantes individuales. Para este análisis, se creó una metacohorte de datos de participantes individuales, compuesta por datos de evaluaciones diagnósticas en menores de 10

²⁴ Organización Mundial de la Salud. *Definiciones y marco de trabajo para la notificación de tuberculosis, revisión del 2013* (actualizada en diciembre del 2014 y enero del 2020). Ginebra: OMS; 2013.

²⁵ Organización Mundial de la Salud. *Manual operativo de la OMS sobre la tuberculosis. Módulo 5. Manejo de la tuberculosis en la población infantil y adolescente* [de próxima publicación en español].

años, con el fin de inferir la sensibilidad y especificidad de los algoritmos (o puntuaciones) de decisión sobre el tratamiento en la detección de la TB pulmonar, utilizando las definiciones clínicas de caso actualizadas de clasificación de la TB intratorácica en la población infantil (37). Se solicitaron los datos a los investigadores en febrero del 2021. La información para el conjunto de datos de participantes individuales se obtuvo de varios estudios realizados en un conjunto geográficamente diverso de países con carga alta de TB. La sensibilidad y especificidad del algoritmo en la clasificación de la TB se evaluó por comparación con el algoritmo de la guía de diagnóstico y manejo de la TB publicada por la Unión Internacional contra la Tuberculosis y las Enfermedades Respiratorias (32), que se elaboró en un intento de poner en práctica las directrices de la OMS del 2014 (8) con la descripción de los pasos que debe seguir un trabajador de salud al evaluar a un niño o una niña con TB pulmonar presuntiva.

Con el objeto de hacer pleno uso de los datos disponibles para comparar el rendimiento de estos algoritmos en diferentes configuraciones, se imputaron las variables faltantes, se colapsaron las definiciones heterogéneas de variables y se introdujeron ligeras modificaciones en los algoritmos o puntuaciones para permitir el uso de las variables disponibles en el conjunto de datos de participantes individuales. Se incluyeron 14 estudios, que comprendían 5494 registros, de los cuales 4811 se incorporaron en este análisis (26, 33–47). Se incluyeron estudios de 13 países (entre ellos 12 países con carga alta de TB, TB/VIH o TB-MDR) de cinco de las seis regiones de la OMS. La cohorte del metanálisis que se utilizó para fundamentar esta recomendación tenía una mediana de edad de 26 meses (intervalo intercuartílico: 13,4-58,3); 38% de los participantes tenía TB, de los cuales 30% con confirmación bacteriológica; 20% de participantes tenía infección por el VIH; y 14% desnutrición aguda grave.

Se encontraron siete algoritmos o sistemas de puntuación para la evaluación, a saber: el algoritmo del Programa Nacional de Tuberculosis y Lepra de Uganda (NTLP) (48), el sistema de puntuación del Ministerio de Salud de Brasil sobre la TB pulmonar en la población infantil (49), el algoritmo de Gunasekera et al. 2021 (50), la puntuación de Keith Edward (51), el algoritmo de Marcy et al. 2019 (52), la puntuación de Stegen-Toledo (53) y los criterios de Marais et al. 2006 (54). Las estimaciones combinadas de sensibilidad y especificidad de cada algoritmo o puntuación se compararon con el algoritmo de las normas habituales de atención (es decir, el algoritmo de la guía de escritorio de La Unión, que constituyó el patrón de referencia [32]) en menores de 10 años, la población infantil con infección por el VIH, la población infantil con desnutrición aguda grave y menores de 1 año.

En la población general de menores de 10 años, la sensibilidad combinada de los siete algoritmos o sistemas de puntuación osciló entre 16% (criterios de Marais et al.) y 95% (algoritmo de Gunasekera et al.) y la especificidad combinada osciló entre 9% (algoritmo de Gunasekera et al.) y 89% (criterios de Marais et al.) (véase el [anexo 3 publicado en línea](#) [en inglés]).

Consideraciones del Grupo de Elaboración de las Directrices. El Grupo de Elaboración de las Directrices opinó que los algoritmos con criterios clínicos tienen una función importante en la toma de decisiones sobre el inicio del tratamiento de la TB en la población infantil, en especial en los niveles periféricos del sistema de salud. Los miembros del grupo llegaron a un consenso sólido sobre la necesidad y la importancia de trabajar en los algoritmos de decisión sobre el tratamiento para mejorar las insuficiencias en la detección de casos de TB en esta población. Una ventaja importante de los algoritmos basados en la evidencia (que asigna una ponderación modelizada a las características de la evaluación clínica), es que este proceso de creación de modelos permite especificar el peso de determinadas características clínicas, en lugar de basarse únicamente en la opinión de expertos. El cuadro de expertos recalcó que la información en el conjunto de datos de participantes individuales provenía sobre todo de entornos terciarios donde la proporción de TB confirmada en la población infantil es mayor que en el nivel de los hospitales de distrito o de la atención primaria. Se reconoció que este conjunto de datos tenía un grado alto de heterogeneidad. No fue posible realizar un análisis de metarregresión por niveles del sistema de atención debido al número limitado de estudios.

El Grupo de Elaboración de las Directrices concluyó que ninguno de los algoritmos evaluados era óptimo en cuanto a la sensibilidad ni la especificidad, además de que encontró una evidencia de

certeza muy baja. Asimismo, el grupo señaló que los algoritmos con una sensibilidad alta (es decir, un escaso número de negativos falsos) suelen tener una especificidad baja (es decir, un gran número de positivos falsos) y viceversa. El Grupo de Elaboración de las Directrices analizó las consecuencias de las conclusiones negativas falsas y positivas falsas basadas en algoritmos integrados de decisión sobre el tratamiento y convino que lo más importante era evitar la omisión del diagnóstico de TB en un niño o niña que tiene TB, teniendo en cuenta la gran insuficiencia en la detección de casos y las consecuencias de pasar por alto un diagnóstico de TB.

Durante las deliberaciones del Grupo de Elaboración de las Directrices, se analizaron las siguientes opciones que surgieron del examen de la evidencia: 1) escoger uno de los algoritmos revisados para una posible recomendación; 2) formular una recomendación genérica sobre el uso de algoritmos integrados de decisión sobre el tratamiento y presentar algoritmos nuevos basados la evidencia en el manual operativo; 3) formular una declaración sobre la necesidad de nuevas investigaciones de algoritmos de decisión sobre el tratamiento, reafirmando la necesidad de los mismos.

El Grupo de Elaboración de las Directrices consideró que la evidencia disponible era insuficiente para respaldar la recomendación de algún algoritmo específico; y, en su lugar, decidió formular una recomendación genérica sobre el uso de algoritmos de decisión sobre el tratamiento y describir en el manual operativo los algoritmos de creación reciente destinados a subgrupos y entornos pertinentes.

La decisión de una recomendación genérica tiene en cuenta la práctica actual de los trabajadores de salud que toman decisiones sobre el inicio del tratamiento de la TB en la población infantil, con base en una combinación de signos y síntomas clínicos, antecedentes de contacto con casos de TB y pruebas complementarias y la necesidad de desarrollar estrategias basadas en la evidencia para esta práctica. Además, se consideró como más apropiada una recomendación condicional provisional, teniendo en cuenta la necesidad de colmar la brecha en la detección de casos de TB en la población infantil y la necesidad de evidencia adicional sobre la utilización de algoritmos integrados de decisión para el tratamiento en marcos programáticos.

El Grupo de Elaboración de las Directrices también dio prioridad a la necesidad de disminuir los resultados negativos falsos, al tiempo que aceptaba un cierto grado de sobrediagnóstico, además de limitar las derivaciones y las pruebas innecesarias en la población infantil. Los miembros del Grupo de Elaboración de las Directrices juzgaron que una recomendación general con orientación operativa sobre el uso de algoritmos basados en la evidencia, que integren el uso de las pruebas de diagnóstico rápido con las características clínicas, facultaría a los trabajadores de salud, incluso aquellos en entornos con acceso limitado a herramientas de diagnóstico, para tomar decisiones sobre el inicio del tratamiento de la TB en la población infantil.

El Grupo de Elaboración de las Directrices concluyó que la recomendación condicional provisional necesitaría un período de 24 meses con el fin de poner en marcha y realizar estudios que generen datos nuevos, incluidos estudios de validación externa de los algoritmos, investigación operativa y sobre la aplicación, estudios basados en modelos que determinen el impacto posible de los algoritmos de decisión sobre el tratamiento e investigaciones cualitativas sobre la viabilidad y aceptabilidad por parte de los trabajadores de salud y las familias (consúltese el [capítulo 8](#) sobre las prioridades de investigación detalladas).

4.2.2. Consideraciones relativas a los subgrupos

En **menores de 10 años con infección por el VIH**, la sensibilidad combinada de los algoritmos revisados osciló entre 24% (criterios de Marais et al.) y 92% (algoritmo del NTLP de Uganda) y la especificidad entre 15% (algoritmo del NTLP de Uganda) y 87% (puntuación de Stegen-Toledo, umbral discriminatorio 5).

En la **población infantil con desnutrición aguda grave**, la sensibilidad combinada osciló entre 33% (criterios de Marais et al.) y 93% (algoritmo del NTLP de Uganda y puntuación de Keith Edward) y la

especificidad entre 10% (puntuación de Keith Edward) y 88% (puntuación de Stegen-Toledo, umbral discriminatorio 5).

En **menores de 1 año**, la sensibilidad combinada osciló entre 17% (criterios de Marais et al.) y 93% (algoritmo de Gunasekera et al.) y la especificidad entre 13% (algoritmo de Gunasekera et al.) y 86% (puntuación de Stegen-Toledo, umbral discriminatorio 5).

Los miembros del Grupo de Elaboración de las Directrices destacaron la necesidad de desarrollar, en la medida de lo posible, algoritmos específicos de decisión sobre el tratamiento basados en la evidencia destinados subgrupos específicos con riesgo alto de progresión rápida de la enfermedad por TB, incluida la población infantil con infección por el VIH, con desnutrición aguda grave y los lactantes.

4.2.3. Consideraciones relativas a la puesta en práctica

Algoritmos incluidos en el manual operativo. A raíz de la reunión del Grupo de Elaboración de las Directrices, se han desarrollado y validado internamente nuevos algoritmos integrados de decisión sobre el tratamiento dirigidos a grupos de la población y entornos específicos, utilizando modelos de regresión con umbrales predeterminados de sensibilidad y especificidad, por comparación con el patrón de referencia (utilizando las definiciones de caso clínico actualizadas para definir la TB pulmonar, descritas en Graham S. et al. [31]), con base en el conjunto de datos de pacientes individuales que se utilizó en la revisión de la evidencia realizada para responder a esta pregunta PICO. Los algoritmos se describen en el manual operativo y abordan el diagnóstico de la TB pulmonar en menores de 10 años, incluida la linfadenopatía intratorácica. Los algoritmos no son adecuados para el diagnóstico de la TB extrapulmonar.

Ejecución en los niveles periféricos del sistema de salud. Los algoritmos integrados de decisión sobre el tratamiento permiten tomar decisiones de tratamiento en niveles de atención más descentralizados, donde la población infantil suele acudir en primer lugar, con una enfermedad menos grave y tasas de confirmación bacteriológica más bajas. Los algoritmos que integran criterios clínicos desempeñan una función importante en estos niveles del sistema de salud.

La decisión de iniciar el tratamiento está vinculada con otras recomendaciones en estas directrices, como el acortamiento de la duración del tratamiento en la población infantil con una forma de TB que no es grave y la descentralización de los servicios de TB. Una vez que se ha tomado la decisión de comenzar el tratamiento de la TB, se debe evaluar la gravedad de la enfermedad con el fin de fundamentar la duración del tratamiento. Los criterios para evaluar la gravedad de la enfermedad se describen en el manual operativo.

Derivación. Es importante definir los criterios de derivación de la población infantil que se examina por TB pulmonar en los niveles periféricos del sistema de atención de salud utilizando los algoritmos. Algunos ejemplos de subgrupos que necesitan derivación son los lactantes, población infantil con presunción clínica de formas graves de TB extrapulmonar (como meningitis por TB, TB diseminada y TB osteoarticular) y con TB-DR presuntiva en regiones con una prevalencia alta de este tipo de TB. La población infantil que acude con neumonía aguda grave necesita derivación al nivel apropiado de atención para administrar oxígeno y cuando presentan desnutrición aguda grave debe recibir el apoyo nutricional adecuado. Es importante mantener un alto índice de presunción clínica en los lactantes con síntomas agudos, que son contactos de personas con TB confirmada bacteriológicamente, para tomar una decisión de tratamiento lo antes posible, en lugar de permitir que los síntomas persistan. Esto se debe al posible deterioro rápido del estado clínico de los lactantes y la evolución hacia una enfermedad grave por TB.

Supervisión clínica de la población infantil que inicia el tratamiento de la TB. Es importante reconocer que la preferencia por una sensibilidad suficiente de los algoritmos para detectar y tratar a la población infantil con TB significará que algunos casos que no tienen la enfermedad recibirán un tratamiento para la TB. El riesgo de toxicidad grave debida a los medicamentos en la población infantil

es muy bajo y los esquemas acortados para formas de TB que no son graves (véase el [capítulo 5](#)) reducirán aún más los riesgos relacionados con el tratamiento. Sin embargo, será primordial supervisar a estos niños que comienzan el tratamiento de la TB y derivarlos para evaluación y tratamiento adecuado de otras enfermedades, si no responden al tratamiento contra la TB en el plazo de un mes.

Ejecución en los entornos con carga alta de TB-DR. Los algoritmos integrados de decisión sobre el tratamiento se pueden aplicar en los entornos con una carga alta de TB-DR. La búsqueda de confirmación bacteriológica en muestras pediátricas apropiadas y con las pruebas de diagnóstico rápido recomendadas por la OMS (como Xpert® MTB/RIF o Ultra) es fundamental en la población infantil con antecedente de contacto con un caso original de TB-DR confirmada o sumamente probable (incluso con un paciente con TB que no responde al tratamiento o un caso original que murió por TB mientras estaba en tratamiento). Una vez que se ha tomado la decisión de tratar por TB a un niño o niña sin confirmación bacteriológica, con base en el algoritmo, es necesario evaluar los factores de riesgo de que tengan TB-DR. Los médicos deben mantener un alto índice de presunción clínica de la TB-DR en esta población y asegurarse de que se realicen las pruebas y reciban el tratamiento de la TB-DR según corresponda (véase el [capítulo 5](#)).

4.2.4. Seguimiento y evaluación

Es necesario dar seguimiento y evaluar la repercusión que tienen los algoritmos integrados de decisión sobre el tratamiento en las notificaciones de casos y los resultados del tratamiento.

De igual importancia es el seguimiento clínico de los pacientes que iniciaron el tratamiento de la TB con base en criterios clínicos y la necesidad de supervisar la respuesta al tratamiento (con el fin de reconocer un diagnóstico diferente en los casos cuyo diagnóstico de TB pudo haber sido errado), los eventos adversos y el deterioro del estado clínico.

4.3. Recomendaciones unificadas sobre los medios de diagnóstico rápido de la TB y estrategias de diagnóstico que son pertinentes para la población infantil y adolescente

Cuadro 5. Recomendaciones de la OMS sobre el tamizaje de la TB y la investigación de contactos que son pertinentes para la población infantil y adolescente.

Directrices unificadas de la OMS sobre la tuberculosis. Módulo 3. Diagnóstico. Métodos de diagnóstico rápido para la detección de la tuberculosis, 2021 [edición del 2020 disponible en español, actualización del 2021 disponible solo en inglés] (16).

Recomendaciones sobre Xpert® MTB/RIF y Xpert® Ultra como pruebas iniciales en la población adulta e infantil con signos y síntomas de TB pulmonar (nótese que en estas directrices el término población adulta se refiere a las personas de 15 años o más y población infantil a los menores de 15 años, por lo tanto, la población adulta incluye a los adolescentes mayores):

En la población adulta* con signos y síntomas de TB pulmonar, debe usarse Xpert® MTB/RIF como una prueba diagnóstica inicial de la TB y para detectar la resistencia a la rifampicina en el esputo, en lugar de la baciloscopia, el cultivo y las pruebas de sensibilidad a fármacos (PSF) fenotípicas.

(Recomendación firme, evidencia de certeza alta para la exactitud de la prueba; evidencia de certeza moderada para resultados que son importantes para el paciente)

* Población adulta y adolescente a partir de los 15 años

En la población infantil con signos y síntomas de TB pulmonar, debe usarse Xpert® MTB/RIF como una prueba diagnóstica inicial de la TB y para detectar la resistencia a la rifampicina en muestras de esputo, aspirado gástrico y nasofaríngeo y heces en lugar de la baciloscopia, el cultivo y las PSF fenotípicas.

(Recomendación firme, evidencia de certeza moderada para la exactitud de la prueba en esputo; evidencia de certeza baja para la exactitud de la prueba en muestras de aspirado gástrico, nasofaríngeo y heces)

En la población adulta* con signos y síntomas de TB pulmonar y sin antecedentes de TB (cinco años o menos) o con antecedentes lejanos de tratamiento contra la TB (más de cinco años desde el final del tratamiento), debe usarse Xpert® Ultra como una prueba diagnóstica inicial de la TB y para detectar la resistencia a la rifampicina en muestras de esputo, en lugar de la baciloscopia, el cultivo o las PSF fenotípicas.

(Recomendación firme, evidencia de certeza alta para la exactitud de la prueba)

** Población adulta y adolescente a partir de los 15 años*

En la población adulta* con signos y síntomas de TB pulmonar, con antecedentes de TB y finalización del tratamiento de la TB en los últimos cinco años, se puede usar Xpert® Ultra como una prueba diagnóstica inicial de la TB y para detectar la resistencia a la rifampicina en muestras de esputo en lugar de la baciloscopia, el cultivo y las PSF fenotípicas.

Recomendación condicional, evidencia de certeza baja para la exactitud de la prueba)

** Población adulta y adolescente a partir de los 15 años*

Recomendaciones sobre las pruebas Xpert® MTB/RIF y Xpert® Ultra como pruebas iniciales en la población infantil y adolescente con signos y síntomas de TB extrapulmonar

En la población adulta e infantil con signos y síntomas de meningitis por TB, debe usarse Xpert® MTB/RIF o Xpert® Ultra en muestras de líquido cefalorraquídeo (LCR) como una prueba diagnóstica inicial de la meningitis por TB, en lugar de la baciloscopia y el cultivo.

(Recomendación firme, evidencia de certeza moderada para la exactitud de la prueba Xpert® MTB/RIF; evidencia de certeza baja para la exactitud de la prueba Xpert® Ultra)

En la población adulta e infantil con signos y síntomas de TB extrapulmonar, se puede usar Xpert® MTB/RIF en muestras de aspirado ganglionar, biopsia ganglionar, líquido pleural, líquido peritoneal, líquido pericárdico, líquido sinovial u orina como la prueba diagnóstica inicial de las formas respectivas de TB extrapulmonar en lugar de la baciloscopia y el cultivo.

(Recomendación condicional, evidencia de certeza moderada para la exactitud de la prueba en muestras de líquido pleural; certeza baja en muestras de aspirado ganglionar, líquido peritoneal, líquido sinovial y orina; certeza muy baja en muestras de líquido pericárdico y biopsia ganglionar)

En la población adulta e infantil con signos y síntomas de TB extrapulmonar, se puede usar Xpert® Ultra en muestras de aspirado ganglionar y de biopsia ganglionar como la prueba diagnóstica inicial de la TB ganglionar en lugar de la baciloscopia y el cultivo.

(Recomendación condicional, evidencia de certeza baja)

En la población adulta e infantil con signos y síntomas de TB extrapulmonar, debe usarse Xpert® MTB/RIF o Xpert® Ultra para detectar la resistencia a la rifampicina en lugar del cultivo y las PSF fenotípicas.

(Recomendación firme, evidencia de certeza alta para la exactitud de la prueba Xpert® MTB/RIF; certeza baja de la baja con la prueba Xpert® Ultra)

En la población adulta e infantil positiva frente al VIH con signos y síntomas de TB diseminada, se puede usar Xpert® MTB/RIF en muestras de sangre como una prueba diagnóstica inicial de la TB diseminada.

(Recomendación condicional, evidencia de certeza muy baja para la exactitud de la prueba)

Recomendaciones sobre la realización repetida de las pruebas Xpert® MTB/RIF y Xpert® Ultra en la población infantil y adolescente con signos y síntomas de TB pulmonar

En la población adulta* con signos y síntomas de TB pulmonar y un resultado positivo con trazas de Xpert® Ultra en la prueba inicial, no se puede usar Xpert® Ultra para la repetición de pruebas.

(Recomendación condicional, evidencia de certeza muy baja para la exactitud de la prueba)

Observación: En la población adolescente, tras un resultado positivo con trazas en la prueba Xpert® Ultra, será necesario realizar un seguimiento que incluya la reevaluación clínica de los síntomas y de la información sobre los antecedentes de TB. Si se sospecha que existe resistencia a la rifampicina, una repetición de pruebas puede aportar un beneficio adicional en cuanto a la detección, además de ser un intento inicial de evaluación de la resistencia a la rifampicina. Con respecto a la interpretación de los resultados con trazas en la población infantil, véase la sección 4.1.3.

* Población adulta y adolescente a partir de los 15 años

En la población infantil con signos y síntomas de TB pulmonar en entornos con una probabilidad preanalítica inferior a 5% y un resultado negativo de Xpert® MTB/RIF en la prueba inicial, no se puede usar Xpert® MTB/RIF para la repetición de pruebas en muestras de esputo, líquido gástrico, aspirado nasofaríngeo ni heces.

(Recomendación condicional, evidencia de certeza baja para la exactitud de la prueba en el esputo; y muy baja en otros tipos de muestras)

En la población infantil con signos y síntomas de TB pulmonar en entornos con una probabilidad preanalítica de 5% o más y un resultado negativo de Xpert® MTB/RIF en la prueba inicial, se puede usar Xpert® MTB/RIF para la repetición de pruebas (un total de dos pruebas) en muestras de esputo, líquido gástrico, aspirado nasofaríngeo y heces.

(Recomendación condicional, evidencia de certeza baja para la exactitud de la prueba en el esputo; y muy baja en otros tipos de muestras)

En la población infantil con signos y síntomas de TB pulmonar en entornos con una probabilidad preanalítica inferior a 5% y un resultado negativo de Xpert® Ultra en la prueba inicial, no se puede usar Xpert® Ultra para la repetición de pruebas en muestras de esputo o aspirado nasofaríngeo.

Recomendación condicional, evidencia de certeza muy baja para la exactitud de la prueba)

En la población infantil con signos y síntomas de TB pulmonar en entornos con una probabilidad preanalítica de 5% o más y un resultado negativo de Xpert® Ultra en la prueba inicial, se puede usar Xpert® Ultra para la repetición de pruebas (dos pruebas en total) en muestras de esputo y aspirado nasofaríngeo.

(Recomendación condicional, evidencia de certeza muy baja para la exactitud de la prueba)

Recomendaciones sobre las pruebas Xpert® MTB/RIF y Xpert® Ultra como pruebas iniciales para el diagnóstico de TB pulmonar en adultos de la población general, ya sea, con signos y síntomas de TB, imágenes pulmonares anormales en la radiografía de tórax o ambos

En los adultos* de la población general, ya sea con signos y síntomas de TB, imágenes pulmonares anormales en la radiografía de tórax o ambos, Xpert® MTB/RIF o Xpert® Ultra pueden reemplazar el cultivo como la prueba inicial para el diagnóstico de la TB pulmonar.

(Recomendación condicional, evidencia de certeza baja para la exactitud de la prueba para Xpert® MTB/RIF; y certeza moderada para la prueba Xpert® Ultra)

* Población adulta y adolescente a partir de los 15 años

En los adultos* de la población general, ya sea con un resultado positivo del tamizaje de síntomas de TB, imágenes pulmonares anormales en la radiografía de tórax o ambos, se puede usar una prueba Xpert® Ultra en lugar de dos pruebas Xpert® Ultra como la prueba inicial para el diagnóstico de la TB pulmonar.

(Recomendación condicional, evidencia de certeza muy baja para la exactitud de la prueba)

* Población adulta y adolescente a partir de los 15 años

Pruebas Truenat MTB, MTB Plus y Truenat MTB-RIF Dx en la población adulta e infantil con signos y síntomas de TB pulmonar (tipo de muestra: esputo)

En la población adulta* e infantil con signos y síntomas de TB pulmonar, se puede usar Truenat MTB o MTB Plus como una prueba diagnóstica inicial de la TB, en lugar de la baciloscopia y el cultivo.

(Recomendación condicional, evidencia de certeza moderada para la exactitud de la prueba)

* Población adulta y adolescente a partir de los 15 años

En la población infantil y adulta* con signos y síntomas de TB pulmonar y un resultado positivo de Truenat MTB o MTB Plus, se puede usar Truenat MTB-RIF Dx como una prueba inicial para detectar la resistencia a la rifampicina, en lugar del cultivo y PSF fenotípicas.

(Recomendación condicional, evidencia de certeza muy baja para la exactitud de la prueba)

* Población adulta y adolescente a partir de los 15 años

Pruebas automatizadas de amplificación de ácidos nucleicos de complejidad moderada para la detección de la TB y resistencia a la rifampicina y la isoniácida

En personas con signos y síntomas de TB pulmonar, se pueden usar pruebas automatizadas de amplificación de ácidos nucleicos de complejidad moderada en muestras respiratorias para la detección de la TB pulmonar y la resistencia a la rifampicina y la isoniácida, en lugar del cultivo y PSF fenotípicas.

(Recomendación condicional, evidencia de certeza moderada para la exactitud diagnóstica)

Amplificación isotérmica (del ADN) mediada por bucles (LAMP)

TB-LAMP se puede usar como prueba en reemplazo de la baciloscopia de esputo para el diagnóstico de la TB pulmonar en la población adulta* con signos y síntomas indicativos de TB.

(Recomendación condicional, evidencia de certeza muy baja)

* Población adulta y adolescente a partir de los 15 años

TB-LAMP se puede usar como una prueba consecutiva a la baciloscopia en la población adulta* con signos y síntomas indicativos de TB pulmonar, en especial cuando es necesario realizar otras pruebas en el caso de una baciloscopia negativa de esputo.

(Recomendación condicional, evidencia de certeza muy baja)

* Población adulta y adolescente a partir de los 15 años

Prueba de determinación del lipoarabinomano mediante inmunocromatografía de flujo lateral (LAM-ICL)

En los entornos de atención intrahospitalaria, la OMS recomienda firmemente que se utilice la LAM-ICL como ayuda al diagnóstico de enfermedad por TB en la población adulta, adolescente e infantil con infección por el VIH:

- a. con signos y síntomas de TB (pulmonar, extrapulmonar o ambas) *(recomendación firme, evidencia de certeza moderada para los efectos de la intervención)* o
- b. con enfermedad avanzada por el VIH o que esté gravemente enferma *(recomendación firme, evidencia de certeza moderada para los efectos de la intervención);* o
- c. independientemente de los signos y síntomas de TB y con una cifra de linfocitos CD4 $<200/\text{mm}^3$ *(recomendación firme, evidencia de certeza moderada para los efectos de la intervención).*

En los entornos de atención ambulatoria, la OMS recomienda firmemente que se utilice la LAM-ICL para apoyar el diagnóstico de la enfermedad por TB en la población adulta e infantil positiva frente al VIH:

- a. con signos y síntomas de TB (pulmonar, extrapulmonar o ambas) o que esté gravemente enferma *(recomendación condicional, evidencia de certeza baja para la exactitud de la prueba);* y
- b. independientemente de los signos y síntomas de TB y con una cifra de linfocitos CD4 $<100/\text{mm}^3$ *(recomendación condicional, evidencia de certeza muy baja para la exactitud de la prueba)*

En los entornos de atención ambulatoria, la OMS recomienda que **no** se utilice la LAM-ICL para apoyar el diagnóstico de enfermedad por TB en la población adulta e infantil positiva frente al VIH:

- a. sin una evaluación de los síntomas de TB *(recomendación firme, evidencia de certeza muy baja para la exactitud de la prueba);*
- b. sin síntomas de TB y una cifra desconocida de linfocitos CD4 o sin síntomas de TB y una cifra de linfocitos CD4 $\geq 200/\text{mm}^3$ *(recomendación firme, evidencia de certeza muy baja para la exactitud de la prueba);* y
- c. independientemente de los signos y síntomas de TB y con una cifra de linfocitos CD4 de 100 a $200/\text{mm}^3$ *(recomendación condicional, evidencia de certeza muy baja para la exactitud de la prueba).*

Pruebas sencillas de amplificación de ácidos nucleicos para la detección de resistencia a la isoniácida y medicamentos de segunda línea contra la TB

En personas con TB pulmonar confirmada bacteriológicamente, se pueden usar pruebas sencillas de amplificación de ácidos nucleicos en muestras de esputo para la detección inicial de resistencia a la isoniácida y las fluoroquinolonas, en lugar de PSF fenotípicas basadas en el cultivo.

(Recomendación condicional, evidencia de certeza moderada para la exactitud diagnóstica)

En personas con TB pulmonar confirmada bacteriológicamente y resistencia a la rifampicina, se pueden usar pruebas sencillas de amplificación de ácidos nucleicos en muestras de esputo para la detección inicial de resistencia a la etionamida, en lugar de la secuenciación del promotor del *inhA*.

(Recomendación condicional, evidencia de certeza muy baja para la exactitud diagnóstica)

En personas con TB pulmonar confirmada bacteriológicamente y resistencia a la rifampicina, se pueden usar pruebas sencillas de amplificación de ácidos nucleicos en muestras de esputo para la detección inicial de resistencia a la amikacina, en lugar de PSF fenotípicas basadas en el cultivo.

(Recomendación condicional, evidencia de certeza baja para la exactitud diagnóstica)

Pruebas en sonda lineal para fármacos de primera línea (LPA)

En personas con baciloscopia positiva en una muestra de esputo o con aislamientos del complejo *M. tuberculosis* obtenidos en cultivo, se pueden usar LPA moleculares comerciales como la prueba inicial, en lugar de las PSF fenotípicas basadas en el cultivo, con el fin de detectar la resistencia a la rifampicina y la isoniazida.

(Recomendación condicional, evidencia de certeza moderada para la exactitud de la prueba)

Pruebas en sonda lineal para fármacos de segunda línea (LPA-SL)

En pacientes con TB-RR/MDR confirmada, se pueden usar LPA-SL como la prueba inicial en lugar de la PSF fenotípica basada en el cultivo, con el fin de detectar la resistencia a las fluoroquinolonas.

(Recomendación condicional, evidencia de certeza moderada para la exactitud de la prueba directa en muestras de esputo; evidencia de certeza baja para la exactitud de la prueba indirecta en cultivos de Mycobacterium tuberculosis)

En pacientes con TB-RR/MDR confirmada, se pueden usar LPA-SL como la prueba inicial en lugar de la PSF fenotípica basada en el cultivo, con el fin de detectar la resistencia a los fármacos inyectables de segunda línea.

(Recomendación condicional, evidencia de certeza baja para la exactitud de la prueba directa en muestras de esputo; evidencia de certeza muy baja para la exactitud de la prueba indirecta en cultivos de M. tuberculosis)

Pruebas de gran complejidad de amplificación de ácidos nucleicos basadas en la hibridación inversa para la detección de resistencia a la pirazinamida

En personas con TB confirmada bacteriológicamente, las pruebas de gran complejidad de amplificación de ácidos nucleicos basadas en la hibridación inversa se pueden usar en aislamientos de *M. tuberculosis* obtenidos en cultivo, con el fin de detectar la resistencia a la pirazinamida, en lugar de PSF fenotípicas basadas en el cultivo.

(Recomendación condicional, evidencia de certeza muy baja para la exactitud diagnóstica)

Commercial serodiagnostic test for diagnosis of tuberculosis: policy statement, 2011 (17)

Las pruebas comerciales de diagnóstico serológico no deben usarse en la población infantil con presunción clínica de enfermedad por TB, pulmonar ni extrapulmonar, sea cual fuere su estado serológico frente al VIH.

(Recomendación firme, evidencia de certeza muy baja para el uso de pruebas comerciales de diagnóstico serológico)

5. Tratamiento de la enfermedad por TB en la población infantil y adolescente

El presente capítulo contiene cuatro recomendaciones nuevas (publicadas por primera vez y descritas plenamente aquí) de interés para el tratamiento de la enfermedad por TB en la población infantil y adolescente, además de otras recomendaciones válidas de la OMS que se aplican al tratamiento de la TB en estos grupos de la población ([sección 5.4](#)). Las cuatro recomendaciones nuevas se refieren a la TB farmacosenible (TB-DS): 1) un esquema de cuatro meses para menores de 16 años con una forma de TB farmacosenible que no es grave ([sección 5.1](#)); 2) un esquema intensivo de seis meses para tratar la meningitis por TB, compuesto por isoniacida, rifampicina, pirazinamida y etionamida ([sección 5.2](#)); 3) el uso de bedaquilina como parte de esquemas acortados o alargados para tratar la TB-RR/MDR en la población infantil de todas las edades ([sección 5.3.1](#)); y 4) el uso de delamanid como parte de esquemas alargados para tratar la TB-RR/MDR en la población infantil de todas las edades ([sección 5.3.2](#)).

En este capítulo se han unificado las recomendaciones a partir de las directrices actuales de la OMS sobre el tratamiento de la TB, a saber, *Directrices unificadas de la OMS sobre la tuberculosis. Módulo 4: Tratamiento. Tratamiento de la tuberculosis farmacosenible*, actualización del 2022 (55) y *Directrices unificadas de la OMS sobre la tuberculosis. Módulo 4: Tratamiento. Tratamiento de la tuberculosis farmacorresistente*, actualización del 2020 (9). Cuando procede, se ha incluido información sobre las recomendaciones que siguen siendo pertinentes de los documentos: *Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children* (segunda edición) (8) y *Rapid advice: treatment of tuberculosis in children* (56). Para obtener más información sobre cada recomendación, incluidas las observaciones, la fuente de la evidencia, el fundamento, las consideraciones relativas a los subgrupos y la puesta en marcha y el seguimiento y evaluación, se deben consultar las directrices originales o la [plataforma KSP de la OMS sobre la TB](#).

5.1. Acortamiento del tratamiento dirigido a la población infantil y adolescente con formas de TB farmacosensible que no son graves

Recomendación:

En la población infantil y adolescente de 3 meses a 16 años con una TB que no es grave (sin presunción ni prueba de TB-RR/MDR), debe usarse un esquema de tratamiento de cuatro meses (2HRZ(E)/2HR).

(Recomendación firme, evidencia de certeza moderada)

Observaciones

- Una forma de TB que no es grave se define como: TB de ganglios linfáticos periféricos; TB de ganglios linfáticos intratorácicos sin obstrucción de las vías respiratorias; derrame pleural por TB sin complicación o enfermedad paucibacilar, sin cavernas, confinada a un lóbulo pulmonar y sin aspecto miliar.
- La población infantil y adolescente que no reúne los criterios de una forma de TB que no es grave debe recibir el esquema de tratamiento habitual de seis meses (2HRZE/4HR) o los esquemas de tratamiento recomendados para las formas graves de TB extrapulmonar.
- Se recomienda el uso de etambutol en los primeros dos meses de tratamiento, en los entornos con prevalencia alta de infección por el VIH²⁶ o de resistencia a la isoniacida.²⁷

5.1.1. Justificación y evidencia

En los pacientes pediátricos, la mayoría de las formas de enfermedad por TB son menos graves que en la población adulta. Los esquemas de tratamiento, que son más cortos que los esquemas de los adultos, pueden ser eficaces para tratar a la población infantil con TB; sin embargo, hasta la fecha no se cuenta con una evidencia firme que lo respalde. Los esquemas acortados de tratamiento conllevan costos inferiores para las familias y los servicios de salud, menos toxicidad, menos riesgos de interacciones medicamentosas en las personas con infección por el VIH y menos problemas de adhesión al tratamiento. Los esquemas acortados de tratamiento seguros y eficaces para la población infantil tanto con TB-DS como TB-DR, aportan beneficios a estos pacientes con TB y sus familias y representan una intervención clave para alcanzar los objetivos de la Estrategia Fin de la TB, así como los objetivos relativos a la población infantil definidos durante la Reunión de Alto Nivel de la AGNU sobre la lucha contra la tuberculosis, del 2018. La evidencia nueva proveniente de un estudio completado hace poco sobre el tratamiento acortado de la TB-DS en la población infantil y adolescente abrió el camino a las recomendaciones nuevas sobre los esquemas acortados para este grupo etario.

El ensayo clínico SHINE (por su sigla en inglés) fue el primer y único ensayo de envergadura de fase III que evaluaba la duración del tratamiento de la TB en la población infantil con una forma de TB farmacosensible que no es grave. Por consiguiente, se utilizó la evidencia de este ensayo clínico en lugar de una revisión sistemática para responder a esta pregunta PICO (57). El estudio SHINE era un ensayo de ausencia de inferioridad, multicéntrico aleatorizado, sin enmascaramiento, de diseño en grupos paralelos, con dos ramas, que comparaba la duración del tratamiento de cuatro meses (16 semanas) con la duración habitual de seis meses (24 semanas) en menores de 16 años con una

²⁶ Definidos como países, unidades administrativas subnacionales o establecimientos escogidos, donde la prevalencia de infección por el VIH en las embarazadas adultas es $\geq 1\%$ o en pacientes con TB es $\geq 5\%$, en el documento *Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children*, segunda edición (8).

²⁷ La OMS no pretende fijar umbrales para los niveles bajos, moderados o altos de prevalencia de resistencia a la isoniacida. Los PNT determinarán las definiciones para sus propios países.

forma sintomática de TB que no era grave. Los menores de 16 años recibieron tratamiento con rifampicina, isoniacida, pirazinamida, con o sin etambutol, utilizando las dosis recomendadas por la OMS, apropiadas para la administración pediátrica (58).

Pregunta PICO: En la población infantil y adolescente con formas de TB que no son graves, ¿debería usarse un esquema de intervención de cuatro meses en lugar del esquema habitual de seis meses que se ajusta a las directrices de la OMS?

Evidencia. En el ensayo clínico SHINE, el criterio principal de eficacia fue un resultado compuesto de fracaso del tratamiento (incluida una prolongación del tratamiento más allá del reemplazo de las dosis omitidas, modificaciones o reinicio de los medicamentos del tratamiento de la TB debido a un presunto fracaso terapéutico), pérdida en el seguimiento durante el tratamiento, recaída de la TB o muerte a las 72 semanas (a partir de la aleatorización), excluyendo a los pacientes que no alcanzaron las 16 semanas de seguimiento (modificación de la población de análisis por intención de tratar). El límite para la ausencia de inferioridad del criterio principal de eficacia fue 6%. El principal resultado de seguridad fueron los eventos adversos de grado 3 a 5 registrados durante el tratamiento de la TB.

En el ensayo clínico SHINE, la definición de una forma de TB que no es grave fue: TB de ganglios linfáticos periféricos o TB respiratoria (incluida la enfermedad de ganglios linfáticos intratorácicos no complicada) confinada a un lóbulo, sin cavernas, sin obstrucción notable de las vías respiratorias, derrame pleural no complicado y sin aspecto de TB miliar.

Los criterios de inclusión del estudio SHINE fueron: menores de 16 años; peso igual o superior a 3 kg; ausencia de farmacoresistencia conocida; forma sintomática de TB que no es grave; baciloscopia negativa del aspirado gástrico u otra muestra respiratoria (se aceptaba un resultado positivo de la prueba Xpert® MTB/RIF, sensible a la rifampicina);²⁸ decisión del médico de tratar con un esquema habitual de primera línea; no haber recibido tratamiento contra la TB en los dos años anteriores; y estado conocido frente al VIH (positivo o negativo). Los criterios de exclusión del ensayo clínico fueron: baciloscopia positiva en muestra respiratoria (se aceptaba una muestra de ganglios linfáticos periféricos con frotis positivo); parto prematuro (menos de 37 semanas) y menores de 3 meses; TB miliar, TB vertebral, meningitis por TB, TB osteoarticular, TB abdominal, TB congénita; enfermedad preexistente diferente de TB que pudiese deteriorar la respuesta o la evaluación del tratamiento (como hepatopatía, nefropatía, neuropatía periférica o cavernas); toda contraindicación conocida a los fármacos de la TB; contacto conocido con un caso original adulto de TB farmacoresistente (incluida la TB monoresistente); niño o niña con farmacoresistencia conocida; estar gravemente enfermo; y embarazo.

Se incluyeron en el estudio 1204 niños y niñas entre julio del 2016 y julio del 2018. La mediana de edad de los participantes fue 3,5 años (intervalo de 2 meses a 15 años), 52% era de sexo masculino, 11% tenía infección por el VIH y 14% presentaba TB confirmada bacteriológicamente. La retención en el ensayo clínico a las 72 semanas fue de 95% y la adhesión al tratamiento asignado de la TB²⁹ fue de 94%. Fueron 16 participantes en la rama de 16 semanas (2,8%) contra 18 en la rama de 24 semanas (3,1%) alcanzaron el criterio principal de eficacia (fracaso del tratamiento), con una diferencia no ajustada de -0,3% (IC 95%: -2,3-1,6). Se notificó éxito del tratamiento en 97,1% de los participantes que recibieron el esquema de 16 semanas, contra 96,9% de los que recibieron el esquema de 24 semanas (riesgo relativo [RR]: 1,00; IC 95%: 0,98-1,02). La ausencia de inferioridad del esquema de 16 semanas fue constante en todos los análisis de intención por tratar, por protocolo y los análisis secundarios principales. Esto incluyó restringir el análisis a los 958 participantes (80%) que el comité de revisión de resultados definió de manera independiente que tenían TB al inicio del ensayo clínico.

²⁸ En el ensayo clínico SHINE, los participantes con resultados Xpert® MTB/RIF tuvieron resultados semicuantitativos bajos o muy bajos o un resultado negativo. En este estudio no se utilizó la prueba Xpert® Ultra.

²⁹ En el ensayo clínico SHINE, se definió la adhesión como la proporción de participantes que recibió una cantidad adecuada de tratamiento (tal como se definía en el plan de análisis estadístico tanto para los esquemas de intervención como para los de referencia; en general, se utilizó un límite de 80% de las dosis asignadas, en un período determinado desde el inicio de cada fase del tratamiento (es decir, la fase intensiva comparada con la fase de continuación).

En la rama de 16 semanas, 7,8% de los participantes presentaron un evento adverso de grado 3 a 5, comparados con 8,0% en la rama de 24 semanas (RR: 0,98; IC 95%: 0,67-1,44). Hubo 115 eventos adversos de grado 3 o más durante el tratamiento en 95 participantes (8%), 47 (8%) en la rama de 16 semanas y 48 (8%) en la rama de 24 semanas; los eventos más frecuentes fueron la neumonía u otras infecciones torácicas (29 [25%]) o los eventos relacionados con el hígado (11 [10%]) en ambas ramas. Se presentaron 17 eventos adversos de grado 3 o 4 (considerados posible, probable o confirmado) relacionados con los fármacos del estudio, incluidas 11 reacciones hepáticas; todas las reacciones adversas, excepto tres, ocurrieron durante las primeras ocho semanas de tratamiento.

Consideraciones del Grupo de Elaboración de las Directrices. El Grupo de Elaboración de las Directrices consideró que, si bien los efectos previstos asociados con esta pregunta PICO están relacionados con los resultados del tratamiento, también es importante y deseable acortar la duración del tratamiento (ya que un tratamiento acortado podría facilitar el tratamiento a los pacientes y cuidadores y reducir el costo para las familias y el sistema de salud). El Grupo de Elaboración de las Directrices consideró que, dado que el ensayo clínico SHINE era un estudio de ausencia de inferioridad, el estudio buscaba detectar que no había ninguna diferencia con respecto a los resultados desfavorables en ambos grupos. Por consiguiente, tanto los efectos deseables como los indeseables fueron juzgados por la mayoría de los miembros del Grupo de Elaboración de las Directrices como insignificantes. Dado que en el estudio se demostró la ausencia de inferioridad del esquema de cuatro meses, se consideró que el balance de los efectos no estaría en favor de la duración más corta del tratamiento ni de la más larga.

Sin embargo, el cuadro de expertos señaló que la duración del tratamiento es un elemento primordial, que se examinó más a fondo en aspectos como el costo, la aceptabilidad y la viabilidad.

Según el Grupo de Elaboración de las Directrices, también cabe suponer que una duración más corta del tratamiento reduciría los costos tanto para el sistema de salud como para los pacientes con TB y sus familias. En última instancia, el grupo convino con un “ahorro moderado” pese a las diferentes opiniones sobre la magnitud de este ahorro. El grupo juzgó que, con una duración más corta del tratamiento, era probable que aumentara la equidad. A pesar de que no hubo evidencia directa sobre la aceptabilidad, el Grupo de Elaboración de las Directrices consideró que el esquema acortado era aceptable para las partes interesadas.

Además, el Grupo de Elaboración de las Directrices opinó que en ausencia de exposición a la TB-DR, el acceso a la radiografía de tórax ayudaría a distinguir entre las formas graves y no graves de la enfermedad. Sin embargo, también reconoció que en los niveles inferiores del sistema de salud a menudo este acceso es limitado o es insuficiente la calidad de la radiografía y la capacidad de interpretación, lo cual puede tener un impacto en la equidad. Por lo tanto, se consideró que la viabilidad variaba en función del entorno. El Grupo de Elaboración de las Directrices señaló que es de vital importancia definir con claridad una enfermedad “que no es grave” y que se aliente a los PNT a que amplíen el acceso a la radiografía de tórax de buena calidad e impartan capacitación a los prestadores de atención en materia de interpretación. En general, el Grupo de Elaboración de las Directrices juzgó que siempre y cuando la gravedad de la enfermedad por TB en la población infantil se pueda determinar adecuadamente en condiciones programáticas, la ejecución de un esquema de cuatro meses es sumamente factible.

5.1.2. Consideraciones relativas a los subgrupos

Población infantil con TB de los ganglios linfáticos periféricos. Aunque el número de pacientes pediátricos con TB de los ganglios linfáticos periféricos en el estudio SHINE fue pequeño ($n = 19$ en la rama de 16 semanas y $n = 21$ en la rama de 24 semanas), no hubo diferencia en la proporción de resultados desfavorables en ambas ramas. En este ensayo clínico también se observó que 16 semanas de tratamiento no fueron inferiores en comparación con 24 semanas en los participantes que presentaban tanto enfermedad de los ganglios linfáticos periféricos como afectación pulmonar

($n = 182$ en la rama de 16 semanas y $n = 171$ en la rama de 24 semanas). Estos resultados pueden tranquilizar a los médicos con respecto a una respuesta clínica aparentemente tardía al tratamiento de la TB, que se observa con frecuencia en la población infantil con TB de los ganglios linfáticos periféricos (en quienes las adenomegalias persisten incluso después del tratamiento).

Población infantil y adolescente con infección por el VIH. La población infantil y adolescente con infección por el VIH reunía los requisitos para participar en el estudio SHINE; se escogieron 65 participantes (11%) en la rama de 16 semanas y 62 (10%) en la rama de 24 semanas. De estos participantes, en el momento de la inscripción, 49% de la rama de 16 semanas recibía TAR y 43% de la rama de 24 semanas. En ambas ramas, 20% tenía cifras de linfocitos CD4 inferiores a 200 células/mm³. La enfermedad por el VIH se clasificó como grave en 51% de los participantes en la rama de 16 semanas y en 63% de la rama de 24 semanas, según la clasificación inmunológica de la OMS de la infección por el VIH confirmada (59). En este subgrupo, el esquema de 16 semanas no fue inferior comparado con el esquema de 24 semanas, aunque el intervalo de confianza de 95% para la diferencia del riesgo fue amplio (diferencia de riesgo -4,3; IC 95%: -14,9-6,2).

En vista de la evidencia limitada, los médicos pueden decidir tratar durante cuatro meses a la población infantil y adolescente con infección por el VIH que presenta una forma de TB que no es grave, dependiendo del grado de inmunodepresión y su situación con respecto al TAR, así como de la presencia de otras infecciones oportunistas. Será necesario supervisar de cerca a estos pacientes, en especial a los cuatro meses de tratamiento y prolongarlo hasta seis meses si la mejoría es insuficiente.

Población infantil con desnutrición aguda grave. En el ensayo clínico SHINE, se definió la desnutrición aguda grave como la puntuación Z de peso para la estatura por debajo de -3 desviaciones estándares o el perímetro braquial inferior a 115 mm (60). En la rama de 16 semanas se incluyeron 30 participantes (5%) con desnutrición aguda grave y 33 (5%) en la rama de 24 semanas. Por lo tanto, en estos participantes no se realizó ningún análisis independiente por subgrupos.

Ante la evidencia insuficiente con respecto a este subgrupo y dado que la desnutrición aguda grave se define como un signo de alerta, la población infantil que la presenta y tiene una forma de TB que no es grave debe recibir de preferencia seis meses de tratamiento de la TB.

Lactantes menores de 3 meses o con un peso inferior a 3 kg. Los lactantes menores de 3 meses y los lactantes con un peso inferior a 3 kg (incluidos los prematuros [menos de 37 semanas]) no satisfacían los criterios de inclusión en el ensayo clínico SHINE. Tras una convocatoria para presentar datos, no se recibieron datos nuevos sobre el tratamiento de la TB congénita ni de lactantes muy pequeños (de 0 a 3 meses) con enfermedad por TB.

Por lo tanto, los lactantes de 0 a 3 meses con TB pulmonar presuntiva o confirmada o linfadenitis periférica por TB deben tratarse con prontitud con el esquema de seis meses (2HRZ(E)/4HR), según la recomendación existente en *Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children* (segunda edición) (8). El tratamiento puede precisar un ajuste de la dosis para conciliar el efecto de la edad y la posible toxicidad en los lactantes menores. La decisión de ajustar las dosis debe ser tomada por un médico con experiencia en el tratamiento de la TB pediátrica.

Población infantil tratada por TB en los últimos dos años. Dado el mayor riesgo de fracaso terapéutico y farmacorresistencia, la población infantil y adolescente que había recibido tratamiento en los dos años anteriores no se consideró apta para participar en el estudio SHINE; este subgrupo debería tratarse con el esquema de seis meses (2HRZ(E)/4HR).

5.1.3. Consideraciones relativas a la puesta en práctica

Apreciar la gravedad de la enfermedad. Se reconoció que la factibilidad de valorar la gravedad de la enfermedad por TB, sobre todo en los entornos sin acceso a la radiografía de tórax o capacidad para interpretarla y sin las pruebas de diagnóstico recomendadas por la OMS, es un aspecto importante

en materia de ejecución. El Grupo de Elaboración de las Directrices reconoció la radiografía de tórax como una herramienta primordial en la valoración de la gravedad de la enfermedad intratorácica. Como se indica en las observaciones de la recomendación, la enfermedad intratorácica o TB pulmonar que no es grave se refiere a: la TB de ganglios linfáticos intratorácicos sin obstrucción de las vías respiratorias; derrame pleural por TB sin complicación o enfermedad paucibacilar, sin cavernas, confinada a un lóbulo pulmonar y sin aspecto miliar. La enfermedad extensa o avanzada en menores de 15 años se suele definir por la presencia de cavernas o enfermedad bilateral en la radiografía de tórax (61). Se alienta a los PNT a que amplíen el acceso a la radiografía de tórax de buena calidad e impartan capacitación en materia de interpretación a los prestadores de atención de salud. Los gastos de bolsillo que origina la radiografía de tórax plantean un obstáculo posible al diagnóstico de la TB y al acceso a un esquema acortado de tratamiento dirigido a la población infantil y de adolescentes jóvenes que reúnen las condiciones para recibirlo. En el ensayo clínico SHINE, se consideró que la población infantil con un resultado Xpert® MTB/RIF positivo, pero baciloscopia negativa del esputo reunía los criterios de inclusión. Los 85 pacientes pediátricos (7%) con resultado positivo de la prueba Xpert® MTB/RIF (45 en la rama de cuatro meses y 40 en la rama de seis meses), obtuvieron resultados semicuantitativos muy bajos o bajos en esta prueba.

En el *Manual operativo sobre el manejo de la tuberculosis en la población infantil y adolescente* se proporciona orientación detallada sobre la puesta en práctica, teniendo en cuenta las diferencias en el sistema de salud y el contexto nacional, incluida la disponibilidad de herramientas para hacer el diagnóstico y valorar la gravedad de la enfermedad. Si bien el acceso a la radiografía de tórax es un aspecto importante de la ejecución, no debería constituir un obstáculo para que la población infantil y adolescente se beneficie del esquema acortado en los entornos con menos recursos. Las directrices de ejecución en el manual operativo abordan los criterios para apreciar la gravedad de la enfermedad, que incluyen criterios clínicos cuando no se cuenta con la radiografía de tórax o las pruebas de diagnóstico rápido u otras pruebas bacteriológicas, con el fin de determinar la elegibilidad para recibir el esquema acortado. La población infantil que obtiene resultados positivos con trazas en la prueba Xpert® MTB/RIF o muy bajos o bajos en la prueba Ultra, que cumple con los criterios radiográficos o clínicos de una forma de TB que no es grave, se puede tratar con el esquema de cuatro meses.

Continuidad entre la infección por TB y la enfermedad por TB. Otro aspecto de la ejecución que debe tenerse en cuenta es el hecho de que hay una secuencia continua entre la infección por TB y las formas no graves y más graves de enfermedad por TB en la población infantil. Los esquemas acortados de tratamiento contra la TB farmacosensible son ahora muy semejantes a los esquemas acortados recomendados recientemente para el tratamiento de la infección por TB, en lo que se refiere a su duración y composición, en especial el esquema que consiste en tres meses de isoniacida y rifampicina diarias (3HR) (14). Esto implica la posibilidad de que, en un paciente pediátrico, hacer un diagnóstico de enfermedad por TB que no es grave, cuando en realidad se trata de una infección por TB, no tiene consecuencias graves.

Investigación de contactos. Otra consideración relativa a la puesta en práctica es la ampliación de las estrategias de investigación de contactos, que pueden mejorar la detección temprana de la población infantil con una forma de TB que no es grave, que puede beneficiarse con el esquema de cuatro meses.

Uso de etambutol en la fase intensiva del tratamiento. La población infantil y de adolescentes jóvenes con una forma de TB que no es grave, que vive en entornos con prevalencia baja de infección por el VIH o prevalencia baja de resistencia a la isoniacida y con un estado seronegativo frente al VIH puede recibir tratamiento con un esquema de tres fármacos (HRZ) durante dos meses, seguidos de dos meses con HR.

La población infantil y de adolescentes jóvenes con una forma de TB que no es grave, que vive en entornos donde la prevalencia de infección por el VIH es alta³⁰ o la prevalencia de resistencia a la isoniacida es alta³¹ debe recibir tratamiento con HRZE durante dos meses, seguidos de HR durante dos meses. En el ensayo clínico SHINE, el etambutol se utilizó según estas recomendaciones, en consonancia con las directrices nacionales y todos los que presentaban infección por el VIH recibieron etambutol como parte del tratamiento. Para el esquema de seis meses que se usa para tratar las formas más graves de TB, se recomienda agregar etambutol al esquema de tratamiento (es decir, 4HRZE/2HR).

Presentaciones adaptadas a los pacientes pediátricos. Se alienta a los PNT a que den prioridad al uso de presentaciones en dosis fijas combinadas (DFC) aptas para el tratamiento de la TB en pacientes pediátricos hasta 25 kg de peso corporal, por ejemplo: 3-DFC HRZ 50/75/150 mg con o sin adición de etambutol dispersable y 2-DFC HR 50/75 mg (disponible en el Servicio Farmacéutico Mundial [GDF] de la Alianza Alto a la TB). El fortalecimiento de la capacidad de los trabajadores de salud en todos los niveles del sistema, en materia de enfoques diagnósticos (incluidos los algoritmos de decisión sobre el tratamiento), criterios de elegibilidad para recibir el esquema de cuatro meses y la supervisión de los pacientes que reciben tratamiento de primera línea contra la TB también serán factores fundamentales para una aplicación eficaz del esquema acortado.

Tratamiento de la TB pulmonar grave en la población infantil y de adolescentes jóvenes. La población infantil y de adolescentes jóvenes con formas de TB pulmonar que no reúnen las condiciones para recibir el esquema de cuatro meses deben recibir tratamiento con un esquema habitual de seis meses que incluya un cuarto fármaco (etambutol) en la fase intensiva (como 2HRZE/4HR).

Opciones de tratamiento para adolescentes a partir de los 12 años de edad. Otra consideración relativa a la ejecución es que los pacientes con TB, de 12 años o más, se pueden beneficiar con el esquema de cuatro meses que consiste en isoniacida, rifapentina, moxifloxacina y pirazinamida (HPMZ), que es ahora una recomendación condicional de la OMS (55). Por consiguiente, hay tres opciones de tratamiento para adolescentes entre 12 y 16 años: el esquema HPMZ de cuatro meses, el esquema 2HRZ(E)/2HR de cuatro meses y el esquema habitual de seis meses 2HRZ(E)/4HR. En el ensayo clínico SHINE no se incluyeron adolescentes de 16 años en adelante; por consiguiente, tienen dos opciones: el esquema HPMZ de cuatro meses y el esquema habitual 2HRZE/4HR de seis meses.

La elección de un esquema apropiado para este grupo etario dependerá de factores clínicos (como la presencia de una enfermedad grave o de infección por el VIH, la situación con respecto al TAR y la cifra de linfocitos CD4), así como de factores circunstanciales (incluida la disponibilidad del esquema HPMZ en el país).

5.1.4. Seguimiento y evaluación

Los requisitos de seguimiento clínico del esquema acortado permanecen iguales a los del esquema de seis meses y los resultados del tratamiento se determinan al final del esquema de cuatro meses.

Si no hay una mejoría clínica suficiente después de completar el esquema de cuatro meses, el médico puede decidir prolongar el tratamiento hasta seis meses y al mismo tiempo considerar otros diagnósticos posibles, incluida la TB-DR.

El seguimiento para detectar posibles recaídas es una prioridad con los esquemas acortados, en especial cuando se introducen en entornos programáticos. Por consiguiente, es importante el seguimiento de la población infantil y de adolescentes jóvenes hasta 12 meses después de la finalización del esquema de cuatro meses.

³⁰ Este nivel de resistencia se definió como países, unidades administrativas subnacionales o establecimientos seleccionados, donde la prevalencia de infección por el VIH en las embarazadas adultas es de $\geq 1\%$ o en los pacientes con TB es de $\geq 5\%$ en el documento *Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children* (segunda edición) (8).

³¹ La OMS no pretende fijar umbrales para los niveles bajos, moderados o altos de prevalencia de resistencia a la isoniacida; en su lugar, los PNT determinarán las definiciones para sus propios países.

5.2. Esquemas de tratamiento de la meningitis por TB en la población infantil y adolescente

Recomendación

En la población infantil y adolescente con meningitis por TB confirmada bacteriológicamente o diagnosticada mediante criterios clínicos (sin presunción ni prueba de TB-RR/MDR), se puede usar un esquema intensivo de seis meses (6HRZEto) como alternativa al esquema de 12 meses (2HRZE/10HR).

(Recomendación condicional, evidencia de certeza muy baja).

Observaciones

- El esquema acortado intensivo es adecuado en la población infantil y adolescente que no presenta evidencia de farmacoresistencia y tiene una probabilidad baja de TB farmacoresistente, por ejemplo, cuando no hay factores de riesgo para ninguna forma de TB farmacoresistente.
 - La recomendación de la *Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children* (segunda edición, 2014) sigue siendo una opción para el tratamiento de la población infantil y adolescente con presunción clínica de meningitis por TB o meningitis por TB confirmada. La población infantil y adolescente con meningitis por TB presuntiva o confirmada deben tratarse con un esquema de cuatro fármacos (HRZE) durante dos meses, seguidos de un esquema de dos fármacos (HR) durante diez meses, con una duración total del tratamiento de 12 meses *(Recomendación firme, evidencia de certeza baja)*.
 - Debido a la falta de datos, la recomendación de un esquema acortado de tratamiento intensivo no debe usarse en la población infantil y adolescente con infección por el VIH, en la cual se diagnostica meningitis por TB.
-

5.2.1. Justificación y evidencia

Después de la infección por *M. tuberculosis*, la población infantil de corta edad corre un riesgo alto de evolución hacia las formas más graves de la enfermedad, de las cuales la más mortífera es la meningitis por TB. Esta forma afecta principalmente a este grupo etario, con una frecuencia máxima de inicio entre 2 y 4 años (2). Hasta 15% de la TB pediátrica puede presentarse como meningitis por TB (62); dada una incidencia cada vez menor de meningitis bacteriana atribuida a otras causas, la TB es la principal causa de meningitis microbiana en muchos entornos (63). La meningitis por TB se asocia con una mortalidad y morbilidad considerables; en una revisión sistemática y metanálisis publicados en el 2014, se estimó un riesgo de muerte de 19,3% en pacientes de 0 a 14 años con meningitis por TB y un riesgo de 36,7% de secuelas neurológicas en los sobrevivientes (64). Incluso en quienes no tienen secuelas neurológicas graves, el déficit de atención y los trastornos del comportamiento son comunes y el costo humano y la carga económica para las familias y la sociedad son altos. El diagnóstico en la etapa clínica más avanzada, que ocurrió en casi 50% de la población infantil con meningitis por TB, se asoció con resultados más desfavorables según indican las conclusiones de la revisión. En la actualidad, la OMS recomienda un esquema de 12 meses de duración para tratar la meningitis por TB, que consiste en isoniacida, rifampicina, etambutol y pirazinamida, administrados diariamente durante los primeros dos meses, seguidos de isoniacida y rifampicina diarias durante otros diez meses (2HRZE/10HR) (8, 56). Las dosis que se recomiendan con este esquema son iguales a las dosis del tratamiento de la TB pulmonar (8).

La recomendación sobre el uso del esquema de 12 meses se basó en una revisión de las publicaciones científicas (65) y se incluyó por primera vez en el documento *Rapid advice: treatment of TB in children*, del 2010 (56). Esta revisión incluyó 46 estudios con información sobre la eficacia de diferentes esquemas y dosis para el tratamiento de la meningitis por TB (25 estudios incluían datos pediátricos

y 21 contenían datos sobre población adulta e infantil). La mayoría de estos estudios eran estudios no comparativos sin aleatorización. Los estudios tenían una calidad de baja a muy baja y no fue posible deducir conclusiones claras de los estudios de eficacia, dado que diferían ampliamente en cuanto al diseño, los fármacos utilizados y los grupos de población de los pacientes. Ninguno de los estudios de esta revisión se incorporó a la clasificación GRADE, dada la falta de datos comparativos.

En algunos entornos se utilizan esquemas acortados en el tratamiento de la meningitis por TB en la población infantil. Las Directrices Nacionales de Sudáfrica sobre la TB recomiendan un esquema compuesto por isoniacida, rifampicina, pirazinamida y etionamida diarias, administrado durante seis meses (6HRZEto) (66).

Las recomendaciones en Sudáfrica se basan en la opinión de expertos, en especial con respecto a la sustitución del etambutol por un fármaco (etionamida) que tenga una penetración más eficiente de la barrera hematoencefálica (65). Hay un ensayo clínico en curso que evalúa un esquema que consiste en dosis más altas de isoniacida, dosis más altas de rifampicina, pirazinamida y levofloxacina administradas cada día durante seis meses, comparado con el esquema recomendado por la OMS, pero los resultados no se prevén hasta el 2023 (ensayo clínico SURE, ISRCTN40829906). Los esquemas acortados pueden ser tan eficaces y seguros y pueden mejorar la adhesión al tratamiento y reducir la carga sobre las personas con meningitis por TB y los sistemas de salud, pero no se sabe cuál esquema ofrece los mejores resultados entre los esquemas acortados y el esquema de 12 meses recomendado por la OMS.

Pregunta PICO: En la población infantil y adolescente con meningitis por TB farmacosenible presuntiva o bacteriológicamente confirmada, ¿debería usarse un esquema intensivo de seis meses, en lugar del esquema de 12 meses que se ajusta a las directrices de la OMS?

Evidencia. Con el propósito de fundamentar las recomendaciones sobre el tratamiento de la meningitis por TB en la población infantil y adolescente, se realizó una revisión sistemática y un metanálisis para comparar la efectividad de los esquemas acortados con el esquema actual de 12 meses que recomienda la OMS (8). La principal intervención de interés fue el esquema utilizado en Sudáfrica en la actualidad (66); en los análisis secundarios se examinaron los resultados asociados con otros esquemas acortados. Se actualizaron los criterios de búsqueda de una revisión sistemática y metanálisis anteriores realizados en el 2014 y la búsqueda se llevó a cabo en febrero del 2021 (64). Se incluyeron estudios con información disponible al menos sobre la composición y duración de los esquemas de tratamiento. No reunían los criterios de inclusión los esquemas sin rifampicina, esquemas terapéuticos con una duración superior a 12 meses diferentes del esquema de la OMS, los esquemas intermitentes y esquemas acortados sin fase intensiva. Se estimaron las proporciones combinadas en todos los estudios y en los diferentes esquemas en un metanálisis a nivel agregado mediante modelos lineales generalizados mixtos, con el método de la cuadratura de Gauss-Hermite para los siguientes resultados: muerte al final del tratamiento; pérdida durante el seguimiento; éxito del tratamiento; secuelas neurológicas (en los sobrevivientes); y recuperación sin secuelas neurológicas (en los que iniciaron el tratamiento). Los análisis de subgrupos se planificaron, pero no fueron factibles debido a la insuficiencia de los datos.

De las 1820 citas únicas examinadas, se evaluó el texto completo de 149 artículos. De estos, cinco reunían los criterios de inclusión en la revisión sistemática. Además, dos cohortes no publicadas reunieron los criterios de inclusión. En total, se encontraron cuatro estudios con los esquemas de intervención o investigados (tres publicados y uno inédito) (67–70) y tres estudios con el esquema de referencia (dos publicados y uno inédito) (71–73). No se encontraron ensayos clínicos comparativos de los esquemas. Tres de los cuatro estudios con esquemas de intervención se realizaron en un centro de referencia único en Sudáfrica. Como solo un estudio en Viet Nam informaba sobre los resultados de un esquema de ocho meses (69), este se excluyó del metanálisis. Los dos estudios publicados sobre el esquema de referencia se llevaron a cabo en centros diferentes en India (71, 72) y los datos para el estudio inédito se recopilaron en varios centros de Europa por conducto de la red europea de estudio de la TB pediátrica (pTBnet, por su sigla en inglés) (73). Los esquemas de intervención se

administraron a 837 pacientes con meningitis por TB, cuya mediana de edad en cada estudio osciló entre 2,3 y 5,5 años (intervalo de edad: de 2 meses a 15 años). En los 282 pacientes tratados con el esquema de referencia, la mediana de edad en el estudio europeo fue 3,3 años, pero en los estudios de India no se comunicaron los datos resumidos sobre la edad.

El número acumulado de muertes se registró al final del tratamiento para cada esquema (es decir, a los seis meses después del inicio del tratamiento en los estudios con el esquema investigado y a los 12 meses después del inicio del tratamiento en los estudios con el esquema de referencia). En los estudios del esquema de intervención, de 0,0% a 9,6% de los pacientes murieron en un período de seis meses; la mayoría de las muertes ocurrió poco tiempo después de la hospitalización y sobre todo en pacientes diagnosticados en estadio 3 al inicio del estudio. En los estudios con el esquema de referencia (es decir, el tratamiento habitual) murieron de 7,1% a 30,0% de los pacientes. En uno de estos estudios, el diagnóstico en estadio 3 de la enfermedad tuvo la correlación más alta con la mortalidad, aunque no se notificaron datos de resultados específicos por estadio clínico. En un metanálisis de efectos aleatorios, la proporción combinada de muertes fue de 6,0% (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 2,0-13,0) en la población infantil y adolescente que recibió el esquema de intervención y de 24,0% (IC 95%: 18,0-32,0) en quienes recibieron el esquema de referencia. El porcentaje de pacientes con éxito terapéutico fue de 78,5% a 100,0%, con una proporción combinada de efectos aleatorios de 95,0% (IC 95%: 74,0-99,0) en los estudios con el esquema de intervención y de 70% a 85,7%, con una proporción combinada de efectos aleatorios de 75,0% (IC 95%: 69,0-81,0) en los estudios con el esquema de referencia. Las secuelas neurológicas se definieron y evaluaron de manera diferente en los estudios. En los pacientes tratados con el esquema de intervención, de 50,0% a 66,7% tuvo secuelas neurológicas, en su mayor parte clasificadas como leves. La gran mayoría de estas se observó en los pacientes diagnosticados en estadio clínico 2 o 3. En los pacientes tratados con el esquema de referencia, de 31,9% a 50,0% tuvo secuelas neurológicas. En un estudio con el esquema de referencia de India, 17 de los 29 casos (58,6%) se clasificaron como leves. La proporción combinada de efectos aleatorios de secuelas neurológicas en los sobrevivientes fue 66,0% (IC 95%: 55,0-75,0) con el esquema de intervención y 36,0% (IC 95%: 30,0-43,0) con el esquema de referencia. De los 135 pacientes seronegativos frente al VIH y 13 de los seropositivos que recibieron el esquema de intervención en Sudáfrica, ninguno tuvo recaída en los dos años posteriores al tratamiento. Otros estudios no informaron sobre las recaídas.

Dado el carácter no comparativo de los estudios, que fueron todos de tipo observacional, se presentaron descripciones narrativas sobre las proporciones combinadas, en lugar de mediciones estimadas del efecto. Se juzgó que la evidencia era de certeza muy baja para todos los resultados debido a un riesgo de sesgo muy alto, una heterogeneidad importante o muy importante entre los esquemas terapéuticos y un carácter indirecto de la evidencia considerado muy importante. No fue posible valorar la imprecisión debido a la falta de datos comparativos.

Los revisores concluyeron que las estimaciones combinadas se deben interpretar con precaución, habida cuenta del número escaso de estudios, los posibles factores de confusión para cada indicación, otros posibles factores de confusión residual y la heterogeneidad en los estudios con respecto a la evaluación de las secuelas neurológicas.

Consideraciones del Grupo de Elaboración de las Directrices: Si bien los miembros del Grupo de Elaboración de las Directrices analizaron la evidencia sobre los beneficios del esquema de intervención y la verosimilitud biológica, también señalaron la certeza muy baja de los datos. Los miembros del grupo decidieron que el balance de los efectos “no favorecía ni la intervención ni la referencia”. Esta decisión denota tanto la variabilidad de los efectos deseables y los indeseables, como una evidencia de certeza muy baja en general. Al reconocer la rapidez con que puede deteriorarse el cuadro clínico de los pacientes pediátricos con meningitis por TB, los miembros del grupo no se sintieron cómodos favoreciendo un esquema con respecto al otro, dada la certeza muy baja de los datos.

Los miembros del Grupo de Elaboración de las Directrices también señalaron que la viabilidad de la introducción del esquema intensivo acortado depende del entorno. La aceptabilidad, asequibilidad

y acceso a los fármacos de los esquemas (incluida la presentación de etionamida adecuada para pacientes pediátricos, en un comprimido dispersable de 125 mg) son factores contextuales importantes, así como toda consideración adicional relativa a la ejecución como la necesidad y disponibilidad de las pruebas de seguimiento que se necesitan con el esquema acortado. Los miembros de Grupo de Elaboración de las Directrices consideraron que el esquema intensivo acortado probablemente sería aceptable, ya que incluye fármacos que han estado en uso durante muchos años, incluidos los fármacos de primera línea y la etionamida. El esquema de intervención es más costoso que el esquema de referencia, pero esto solo se refiere a los costos de los fármacos; el grupo afirmó la importancia de otros costos (incluidos los costos de los pacientes, las familias y el sistema de salud).

El Grupo de Elaboración de las Directrices reconoció la limitación de los datos sobre otros esquemas de tratamiento de la meningitis por TB y la necesidad de continuar los esfuerzos para optimizar y comprender mejor las opciones de tratamiento, que incluyen consideraciones relativas a la ejecución y la administración.

5.2.2. Consideraciones relativas a los subgrupos

Población infantil con infección por el VIH. La mayoría de los estudios de la revisión se limitó a la población infantil seronegativa frente al VIH. Los pacientes seropositivos representaron una pequeña proporción de los casos con meningitis por TB en general y todos recibieron el esquema de intervención. En los tres estudios incluidos en la revisión de la evidencia que utilizaban el esquema de intervención se encontraban 11 casos con infección por el VIH (de un total de 724 casos). Por lo tanto, no fue posible realizar análisis estratificados según la infección por el VIH. En un estudio pequeño adicional de 13 niños y niñas en Sudáfrica se utilizó una duración prolongada del esquema de intervención (es decir, nueve meses de HRZEto). Por consiguiente, la recomendación sobre el esquema de seis meses no se aplica a los pacientes con infección por el VIH en quienes se diagnostica meningitis por TB.

Población adolescente. La población en la pregunta PICO era tanto infantil (de 0 a 9 años) como adolescente (de 10 a 19 años). A partir de la información disponible en los estudios, la mediana de la edad de los pacientes en los tres estudios que utilizaron el esquema de intervención fue 35 meses (entre 2 meses y 14 años), 28 meses (entre 2 meses y 15 años) y 30 meses (5 meses-82 meses). En los estudios que utilizaron el esquema de referencia, la estructura etaria notificada en dos de los tres estudios fue menores de 18 años y 3,3 años (entre 1 año y 16 años). Por lo tanto, esta recomendación se aplica tanto a la población adolescente como a la población infantil.

Otros análisis de subgrupos. Los revisores planificaron con antelación varios análisis de subgrupos (incluidos análisis de subgrupos por: grupo etario para pacientes con TB-DR (incluida la TB resistente a la isoniacida), pacientes con confirmación microbiológica frente a pacientes diagnosticados mediante criterios clínicos, por el estadio clínico según el Consejo de Investigación Médica en el momento del diagnóstico y por pacientes con complicaciones que incluían tuberculoma e hidrocefalia). Sin embargo, no fue posible realizar los análisis de subgrupos debido a la insuficiencia de los datos.

5.2.3. Consideraciones relativas a la puesta en práctica

Una consideración primordial de la ejecución es la administración del esquema de intervención con las dosis correctas de los fármacos incluidos, utilizando las presentaciones adecuadas para pacientes pediátricos disponibles en la actualidad, con DFC cuando sea posible. El esquema incluye isoniacida, rifampicina, pirazinamida y etionamida y se administra de la siguiente manera:

- Isoniacida: 20 mg/kg, máximo 400 mg diarios
- Rifampicina: 20 mg/kg, máximo 600 mg diarios
- Pirazinamida: 40 mg/kg, máximo 2000 mg diarios
- Etionamida: 20 mg/kg, máximo 750 mg diarios

Históricamente, el esquema se administraba en una DFC apta para pacientes pediátricos (comprimido dispersable) de isoniácida y rifampicina (60 mg/60 mg) añadiendo de manera independiente pirazinamida y etionamida. La disponibilidad de esta DFC de 60/60 mg es limitada a escala mundial, pero un comprimido dispersable de isoniácida/rifampicina de 50/75 mg está ampliamente disponible por conducto del Servicio Farmacéutico Mundial (GFD) de la Alianza Alto a la TB en más de cien países (en el momento de la reunión del Grupo de Elaboración de las Directrices). Usando esta presentación, la rifampicina se administra en dosis un poco más altas en mg/kg, ya que la razón entre la isoniácida y la rifampicina es de 1:1,5 en este comprimido. Se están utilizando dosis más altas de rifampicina en otros ensayos clínicos como el SURE, TBM Kids y OptiRif Kids. Se prevé que los resultados de SURE y TBM Kids estén disponibles en los próximos años y los resultados de OptiRif Kids (74) se publicaron después de la reunión de Grupo de Elaboración de las Directrices. La posología del esquema intensivo acortado fue objeto de una consulta de expertos convocada por la OMS después de la reunión del Grupo de Elaboración de las Directrices y la información sobre la posología de este esquema se incluye en el manual operativo.

Una presentación pediátrica dispersable de etionamida (125 mg) está disponible por conducto del GDF de la Alianza Alto a la TB desde marzo del 2018. Aunque los pedidos de etionamida se reciben de países con una carga alta de TB-MDR de manera constante (el GDF había suministrado esta presentación a 41 países del 2019 al 2021 en el momento de la reunión del Grupo de Elaboración de las Directrices), los miembros del cuadro de expertos consideraron que la presentación pediátrica de etionamida puede no estar disponible en todos los países o en todos los niveles de atención de salud donde se necesita. La etionamida es un componente de los esquemas acortados que contienen bedaquilina, de administración oral exclusiva, para el tratamiento de la TB-RR/MDR; sin embargo, en el momento en que tuvo lugar la reunión del Grupo de Elaboración de las Directrices (mayo y junio del 2021), el esquema acortado solo se recomendaba a partir de los 6 años.

Los miembros del Grupo de Elaboración de las Directrices también señalaron que, en condiciones ideales, este esquema debería usarse en la población infantil con meningitis por TB y confirmación bacteriológica de su farmacosenibilidad. Sin embargo, también se puede usar en casos diagnosticados mediante criterios clínicos, pero no debe haber presunción de TB-DR, como ocurre en la población infantil o adolescente con antecedente de contacto con un paciente con TB-DR confirmada (incluida la resistencia a la isoniácida, resistencia a la rifampicina o resistencia a múltiples fármacos). En países o zonas con una prevalencia de fondo alta de TB-DR y donde la etionamida se usa para tratar la TB-DR, los programas y los médicos deben sopesar los riesgos y beneficios de utilizar este esquema. La recomendación actual con respecto al diagnóstico de meningitis por TB es que en la población adulta e infantil con signos y síntomas de meningitis por TB debe usarse Xpert® MTB/RIF o Xpert® Ultra en muestras de líquido cefalorraquídeo como la prueba diagnóstica inicial, en lugar de la baciloscopia o el cultivo (recomendación firme, evidencia de certeza moderada para la exactitud de la prueba Xpert® MTB/RIF; evidencia de certeza baja para la exactitud de la prueba Xpert® Ultra) (76).

5.2.4. Seguimiento y evaluación

La ejecución de esta recomendación debe estar sujeta a un seguimiento y evaluación continuos, a fin de procurar una aplicación de gran calidad adaptada al contexto local. También es importante la aceptación del esquema y el seguimiento de los resultados del tratamiento en los pacientes que reciben el esquema. La incidencia general de meningitis por TB como una forma de TB extrapulmonar en la población infantil y adolescente es consecuencia de la transmisión continua de la TB a niños y de los retrasos en el diagnóstico de la TB; por lo tanto, también es importante darle seguimiento a esta información.

5.3. Tratamiento de la TB resistente a la rifampicina y multirresistente en la población infantil

Se estima que en la población infantil ocurren de 25 000 a 32 000 casos de TB-RR/MDR cada año (75-77). En el 2018, 3398 menores de 15 años comenzaron a recibir el tratamiento de segunda línea contra la TB-RR/MDR. Después de un aumento a 5586 en el 2019, como consecuencia de la pandemia de COVID-19, esta cifra disminuyó de nuevo a 3234 en el 2020, lo cual representa solo 2,5% del número total de personas con TB-RR/MDR que iniciaron tratamiento y solo 10,1% a 12,9% del número estimado de casos nuevos de TB-RR/MDR en la población infantil (78). Los resultados del tratamiento notificados en una revisión sistemática y metanálisis de datos de pacientes individuales realizados para fundamentar las directrices de la OMS sobre el tratamiento de la TB-DR del 2018 mostraron un resultado global de tratamiento exitoso de 78% en la población infantil tratada por TB-MDR (75% de ellos con diagnóstico confirmado y 89% con diagnóstico clínico) (79). El tratamiento adecuado de la TB-RR/MDR en la población infantil con un esquema recomendado por la OMS es una etapa importante, tanto para garantizar un resultado de tratamiento exitoso como para evitar que aumente la farmacoresistencia. Otras medidas de prevención de la farmacoresistencia o de limitación de su propagación son el tratamiento de la TB farmacosensible con un esquema recomendado por la OMS (con el fin de evitar el uso indebido o excesivo de antibióticos), la prevención y el control de infecciones, el uso de pruebas de diagnóstico molecular recomendadas por la OMS y el apoyo al paciente. Las recomendaciones sobre cada una de estas esferas se incluyen en las presentes directrices unificadas y en el [KSP sobre la TB de la OMS](#). La introducción y utilización de herramientas nuevas de diagnóstico molecular, algoritmos de decisión sobre el tratamiento y esquemas de tratamiento recomendados por la OMS son componentes primordiales que garantizan la optimización del uso de los antibióticos.

5.3.1. Uso de bedaquilina en menores de 6 años con TB-RR/MDR

Recomendación

En menores de 6 años con TB-RR/MDR se puede usar un esquema de tratamiento totalmente oral que contenga bedaquilina (*recomendación condicional, evidencia de certeza muy baja*).

Observaciones

- Esta recomendación se aplica a las recomendaciones vigentes de la OMS sobre los esquemas acortados y alargados que contienen bedaquilina y las complementa (9):
 - Se recomienda un esquema acortado totalmente oral que contenga bedaquilina, durante nueve a 12 meses, en pacientes que reúnen los criterios para recibirlo, que tengan TB resistente a la rifampicina o TB multirresistente (TB-RR/MDR) confirmada, que no hayan estado expuestos durante más de un mes a un tratamiento con los fármacos de segunda línea contra la TB que se utilizan en este esquema, y en quienes se haya descartado la resistencia a las fluoroquinolonas. (*Recomendación condicional, evidencia de certeza muy baja*)
 - La bedaquilina debe incluirse en los esquemas alargados de tratamiento de la TB-MDR en los pacientes de 18 años en adelante. (*Recomendación firme, certeza moderada en las estimaciones del efecto*)
 - La bedaquilina también se puede incluir en los esquemas alargados de tratamiento de la TB-MDR en los pacientes de 6 a 17 años. (*Recomendación condicional, certeza muy baja en las estimaciones del efecto*)
-

Justificación y evidencia

Pregunta PICO: En pacientes con TB-RR/MDR menores de 6 años, ¿debería usarse un esquema de tratamiento totalmente oral que contenga bedaquilina en lugar de otros esquemas sin bedaquilina que se ajustan a las directrices de la OMS?

Contexto histórico. En el 2012, por primera vez en más de cuarenta años, un fármaco nuevo contra la TB, con un nuevo mecanismo de acción, a saber, la bedaquilina, recibió la aprobación acelerada de la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA) para el tratamiento de la TB-MDR en la población adulta (a partir de los 18 años de edad) para la cual no se disponía de un esquema de tratamiento eficaz (80). En el 2013, tras la reunión de un grupo de expertos que examinó los datos disponibles de los ensayos clínicos de fase IIb sobre la eficacia y la seguridad de la bedaquilina, la OMS emitió una guía de política provisional que comportaba una recomendación condicional, basada en una confianza muy baja en las estimaciones del efecto e indicaba que la bedaquilina se puede agregar a un esquema recomendado por la OMS en la población adulta con TB-MDR (a partir de los 18 años de edad) en condiciones específicas (81).

En el 2016, después de la introducción y el despliegue de la bedaquilina en un número cada vez mayor de países y con más datos disponibles sobre su uso, la OMS convocó una reunión del Grupo de Elaboración de las Directrices con el fin de reevaluar el beneficio adicional de la bedaquilina en asociación con un esquema alargado recomendado por la OMS para el tratamiento de la TB-MDR. En ese momento, el grupo convino que la evidencia no era suficiente para motivar una modificación a la recomendación del 2013 (82).

En el 2019, después de una reunión del Grupo de Elaboración de las Directrices en la cual se revisó la evidencia nueva de la base de datos de pacientes adultos individuales y dos estudios pediátricos en curso (TMC207-C211 e IMPAACT P1108), la OMS publicó las directrices unificadas sobre el tratamiento de la TB-DR (83), en las cuales recomendaba incluir la bedaquilina en esquemas alargados contra la TB-MDR para las personas de 18 años o más (recomendación firme, certeza moderada en las estimaciones del efecto) y en esquemas alargados de tratamiento de la TB-MDR en la población infantil y adolescente de 6 a 17 años (recomendación condicional, certeza muy baja).

en las estimaciones de los efectos). También en el 2019, tras la revisión de los datos disponibles sobre la ejecución programática de un esquema de tratamiento acortado totalmente oral, que incluía la bedaquilina en Sudáfrica, la OMS recomendó un esquema acortado totalmente oral que contiene bedaquilina durante nueve a once meses, para las personas aptas para recibirlo, con TB-RR/MDR confirmada, que no hayan estado expuestas a un tratamiento con los fármacos de segunda línea contra la TB utilizados en este esquema durante más de un mes y en quienes se haya descartado la resistencia a las fluoroquinolonas (recomendación condicional, evidencia de certeza muy baja) (9). Esta recomendación sobre el esquema acortado totalmente oral que contiene bedaquilina reemplazó las recomendaciones anteriores sobre esquemas acortados que contenían un fármaco inyectable. En un nuevo metanálisis de datos de pacientes individuales empleado como evidencia para fundamentar las directrices de la OMS del 2020, la utilización de bedaquilina dio lugar a un número significativamente inferior de episodios de fracaso del tratamiento, recaída y muerte (84). En ese momento, la experiencia con el uso de bedaquilina en menores de 6 años era escasa, pero estaba aumentando la experiencia con su utilización en adolescentes, pacientes con TB extrapulmonar y personas con infección por el VIH. Las recomendaciones anteriores sobre la composición de los esquemas alargados indicaban que también se podría incluir la bedaquilina en esos esquemas para pacientes de 6 a 17 años de edad (71); por consiguiente, se formuló una recomendación condicional del esquema totalmente oral que contiene bedaquilina para su uso en la población infantil y adolescente de 6 años o más, que reúne las condiciones para recibirlo.

Laguna. Las recomendaciones dirigidas a la población infantil se basaron en la extrapolación de los datos de eficacia en la población adulta, en combinación con datos de farmacocinética y seguridad de ensayos clínicos de fase II en la población de 6 a 17 años. Sin embargo, una recomendación sobre el uso de bedaquilina en menores de 6 años no fue posible en el pasado, debido a la falta de evidencia, en especial en materia de farmacocinética, seguridad y tolerabilidad. Los fármacos que integran el esquema acortado totalmente oral con bedaquilina han formado parte de esquemas contra la TB-MDR durante muchos años, en asociaciones equivalentes, tanto para poblaciones adultas como pediátricas. Se han descrito ampliamente las reacciones adversas a los medicamentos y se han definido las dosis. Sin embargo, esto no se aplicaba a la bedaquilina en el momento de la reunión del Grupo de Elaboración de las Directrices del 2019 sobre la TB-DR y se reconoció que el uso de bedaquilina en esquemas acortados y alargados para la población infantil de corta edad era una laguna que debía abordarse como parte de la actualización del 2021 de las directrices sobre la TB en la población infantil y adolescente.

Evidencia. Con el propósito de responder a la pregunta PICO sobre el uso de bedaquilina en menores de 6 años, el Grupo de Elaboración de las Directrices revisó los datos de dos ensayos clínicos de fase II (TMC207-C211 e IMPAACT P1108). El TMC207-C211 es un estudio de fase II sin enmascaramiento, con una sola rama que evalúa la farmacocinética, la seguridad, la tolerabilidad y la actividad antimicrobacteriana de la bedaquilina en asociación con un esquema de fondo de fármacos contra la TB-MDR en el tratamiento de la población infantil y adolescente de 0 a 17 años de edad con TB-MDR pulmonar y formas extrapulmonares específicas, confirmadas bacteriológicamente o diagnosticadas mediante criterios clínicos.³² El IMPAACT P1108 es un estudio de fase I/II de búsqueda de dosis con disminución escalonada según la modificación de la edad, que evalúa la farmacocinética, la seguridad y la tolerabilidad de la bedaquilina en asociación con esquemas individualizados optimizados contra la TB-MDR en la población infantil con y sin infección por el VIH que presenta formas pulmonares (intratorácicas) confirmadas o diagnosticadas mediante criterios clínicos y formas específicas de TB-MDR extrapulmonar.³³

³² Estudio farmacocinético que evalúa la actividad antimicrobacteriana de TMC207 en asociación con el esquema de fondo con fármacos contra la TB multirresistente (TB-MDR), para el tratamiento de la TB-MDR en la población infantil y adolescente [consultado el 21 de enero del 2022] Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02354014>.

³³ P1108. Estudio clínico de fase I/II sin enmascaramiento y de una sola rama que evalúa la farmacocinética, la seguridad y la tolerabilidad de la bedaquilina (BDQ) en asociación con un tratamiento individualizado optimizado de la TB multirresistente (TB-MDR) en lactantes, niños, niñas y adolescentes con y sin infección por el VIH, que presentan enfermedad por TB-MDR [consultado el 21 de enero del 2022] Disponible en: <https://www.impaactnetwork.org/studies/p1108>.

Dado que los datos examinados del estudio TMC207-C211 correspondían a pacientes de 5 a 18 años y los del estudio IMPAACT P1108 incluían pacientes de 0 a 6 años, la revisión de los datos de farmacocinética y seguridad se centraron sobre todo en los datos del ensayo clínico IMPAACT P1108. Pese a que el tamaño de la muestra de los datos intermedios disponibles para análisis era pequeño ($n = 12$), el Grupo de Elaboración de las Directrices concluyó que en los pacientes de 0 a 6 años de edad, las señales de alerta cardíaca no diferían de las notificadas en los adultos. Los modelos de farmacocinética poblacional de ambos estudios indican que las exposiciones a los medicamentos observadas en adultos se pueden alcanzar en la mayor parte de la población infantil que recibe bedaquilina, aunque puede ser necesaria alguna modificación de la dosis dependiendo de su edad y su peso.

Se realizó además un análisis descriptivo de una base de datos pediátrica de pacientes individuales con TB-RR/MDR (24 231 registros de las seis regiones de la OMS, la mayoría de India y Sudáfrica). La búsqueda se llevó a cabo en abril del 2020. Se utilizaron poco menos de 20.000 de estos registros para un análisis emparejado de los resultados del tratamiento en pacientes pediátricos tratados por TB-DR. El análisis incluyó 40 pacientes menores de 6 años y 68 pacientes de 6 a 12 años que recibieron bedaquilina. En el análisis emparejado, la bedaquilina se asoció de manera significativa con una duración más corta del tratamiento y una razón de probabilidades ajustada más baja del uso de medicamentos inyectables contra la TB. No hubo diferencias estadísticamente significativas en los resultados de tratamiento exitoso en los menores de 6 años que recibieron un esquema totalmente oral basado en bedaquilina, comparados con los que no recibieron bedaquilina (89% contra 97%; $p = 0,9$). Se consideró que era probable una confusión residual (incluidos los factores de confusión por cada indicación).

En el estudio Janssen C211 se está utilizando una presentación de bedaquilina adaptada a la población pediátrica (comprimidos ranurados no recubiertos de 20 mg) para tratar a menores de 5 años y también se utilizará pronto en un protocolo actualizado del estudio IMPAACT P1108 (este estudio ha utilizado hasta la fecha la presentación de 100 mg en todos los grupos etarios). No se realizaron ensayos clínicos comparativos con tratamiento activo para examinar la bioequivalencia de la formulación de 20 mg y 100 mg de bedaquilina. Las pruebas indirectas de bioequivalencia mostraron que ambos comprimidos tienen la misma biodisponibilidad y se pueden utilizar indistintamente en la misma dosis total. Los resultados del estudio sobre trituración de la bedaquilina (85) también mostraron que la biodisponibilidad de los comprimidos de bedaquilina suspendidos en agua era equivalente a la de los comprimidos ingeridos enteros.

Consideraciones del Grupo de Elaboración de las Directrices. El Grupo de Elaboración de las Directrices examinó los efectos deseables notificados anteriormente y señaló que la inclusión de bedaquilina en los esquemas de administración oral exclusiva dirigidos a la población infantil permitirá el diseño de esquemas que sean mejor adaptados a esta población y las familias, con duraciones más cortas (como lo muestra el análisis de la base de datos de pacientes individuales, según el cual los esquemas que contienen bedaquilina solían ser más cortos que los esquemas sin bedaquilina). El Grupo de Elaboración de las Directrices calificó los efectos deseables como moderados. La principal preocupación señalada por el cuadro de expertos fue la falta de datos sobre la seguridad y los eventos adversos a largo plazo. Sin embargo, el Grupo de Elaboración de las Directrices señaló que la experiencia clínica con el uso de bedaquilina en la población infantil de corta edad mostraba que su tolerabilidad era adecuada y, a menudo, mejor que en la población adulta. En consecuencia, el Grupo de Elaboración de las Directrices convino que los efectos indeseables eran leves. En general, el grupo determinó que el balance entre los efectos deseables e indeseables probablemente favorecería el uso de bedaquilina en menores de 6 años. El Grupo de Elaboración de las Directrices destacó que los beneficios pueden variar en función de contextos específicos y de características de la población como el estado nutricional. El grupo también señaló que el posible costo mayor de la bedaquilina en un esquema de tratamiento de la TB-RR/MDR debe considerarse en el contexto de los beneficios de los esquemas acortados inyectables gratuitos (es decir, menos viajes, menos tiempo pasado en los consultorios y menos eventos adversos). Además, el grupo juzgó que se podría mejorar la

equidad cuando la bedaquilina esté disponible para la población infantil de menor edad, ya que su uso sería aceptable por la mayoría de las partes interesadas, y que uno de los principales aspectos de viabilidad estaría relacionado con la necesidad de farmacovigilancia (es decir, el acceso a la supervisión del ECG, así como la capacitación del personal para este seguimiento). Sin embargo, el cuadro de expertos consideró que la introducción del uso de bedaquilina en la población infantil de corta edad era probablemente factible.

Consideraciones relativas a los subgrupos

Población infantil con infección por el VIH. El estudio TMC207-C211 aún no ha incorporado a la población infantil con infección por el VIH, pero el estudio IMPAACT P1108 incluye a lactantes y población infantil y adolescente con y sin infección por el VIH con TB-MDR (de los nueve menores de 6 años inscritos y con datos de farmacocinética en el momento del informe Grupo de Elaboración de las Directrices, uno tenía infección por el VIH). En la base de datos pediátrica de pacientes individuales, de los 40 pacientes menores de 6 años tratados con un esquema que contenía bedaquilina, 12 (30%) eran seropositivos frente al VIH, en comparación con 364 de los 1992 (20%) que recibía esquemas contra la TB-DR que no incluían bedaquilina.

La composición de los esquemas de tratamiento contra la TB-RR/MDR no suele diferir de manera notable para las personas con infección por el VIH; la bedaquilina se puede usar en todos los pacientes pediátricos, independientemente de su estado serológico frente al VIH. Es necesario evitar las interacciones medicamentosas conocidas, por ejemplo, entre la bedaquilina y el efavirenz.

TB extrapulmonar. El esquema acortado, totalmente oral que contiene bedaquilina está contraindicado en pacientes pediátricos con formas extrapulmonares de TB diferentes de la linfadenopatía por TB (consúltense las consideraciones relativas a la puesta en práctica para conocer los criterios completos de elegibilidad para recibir el esquema). La población infantil con estas formas de TB extrapulmonar debe recibir tratamiento con esquemas alargados, compuestos por medicamentos de los grupos A, B y C (9). Los datos sobre la permeabilidad de la barrera hematoencefálica a la bedaquilina son escasos.

Consideraciones relativas a la puesta en práctica

Criterios de elegibilidad para recibir el esquema acortado totalmente oral, que contiene bedaquilina. La eliminación de la restricción de edad para el uso de bedaquilina significa que se puede ofrecer el esquema acortado totalmente oral con bedaquilina a pacientes pediátricos de todas las edades, con TB-RR/MDR confirmada y sin resistencia a las fluoroquinolonas, si reúnen las condiciones. Este esquema está compuesto por bedaquilina (utilizada durante seis meses), en asociación con levofloxacina/moxifloxacina, etionamida, etambutol, isoniacida (dosis alta), pirazinamida y clofazimina durante cuatro meses (con la posibilidad de prolongación a seis meses si la baciloscopia de esputo del paciente permanece positiva al final del cuarto mes); seguidos de cinco meses de tratamiento con levofloxacina/moxifloxacina, clofazimina, etambutol y pirazinamida. Los criterios de selección para recibir el esquema son los siguientes:

- Ausencia de enfermedad extensa por TB
- Ausencia de TB extrapulmonar grave (toda forma diferente de la linfadenopatía por TB)
- Ausencia de resistencia y de presunción de falta de eficacia de alguno de los fármacos del esquema acortado (excepto resistencia a la isoniacida)
- El paciente no ha recibido tratamiento anterior con los fármacos de segunda línea del esquema durante más de un mes (a menos que se confirme la sensibilidad a estos fármacos).

La TB extensa o avanzada en la población adulta es la presencia de enfermedad bilateral cavitaria o daño extenso del parénquima en la radiografía de tórax. En menores de 15 años, la enfermedad avanzada suele definirse como la presencia de cavernas o afección bilateral en la radiografía de tórax. La TB extrapulmonar grave se refiere a la presencia de TB miliar o meningitis por TB (es decir, enfermedad diseminada) (67). En menores de 15 años, las formas extrapulmonares de TB distintas de la

linfadenopatía (ganglios periféricos o masa mediastínica aislada sin compresión) se consideran graves (86). Cuando el LPA de primera línea (MTBDRplus) pone de manifiesto la existencia de mutaciones tanto en el promotor de *inhA* como en *katG* en un paciente pediátrico, no se debe utilizar el esquema acortado, dado que esto significa que la isoniacida en dosis altas y las tioamidas son ineficaces (87). Fomentar la utilización de bedaquilina en los esquemas de administración oral exclusiva dirigidos a la población infantil facilitará el diseño de esquemas que estén mejor adaptados a estos pacientes y a la familia y que sean más cortos, lo que puede reducir el uso de fármacos de segunda línea con eventos adversos que pueden ser más graves, comparados con la bedaquilina (entre otros, los fármacos inyectables). La introducción de esquemas acortados de administración oral exclusiva también puede facilitar la ejecución del tratamiento de la TB-DR en los niveles periféricos del sistema de salud. Por lo tanto, se desaconseja a los PNT y a los médicos que usen fármacos inyectables como parte de los esquemas de tratamiento de la TB-RR/MDR en la población infantil de todas las edades.

Diseño de esquemas dirigidos a la población infantil que no es apta para recibir el esquema acortado totalmente oral que contiene bedaquilina. Los pacientes pediátricos sin una confirmación bacteriológica de la TB o de los perfiles de resistencia, pero con una probabilidad alta de tener TB-RR/MDR (según los signos y síntomas clínicos de TB, además de antecedentes de contacto con un paciente con TB-RR/MDR confirmada), son aptos para recibir bedaquilina como parte de su esquema terapéutico. Sin embargo, no satisfacen los criterios para recibir el esquema acortado totalmente oral, que contiene bedaquilina, ya que este esquema solo se puede usar en personas con TB y confirmación al menos de la resistencia a la rifampicina, en quienes se ha descartado la resistencia a las fluoroquinolonas (84). Para estos pacientes será útil un esquema de tratamiento individualizado alargado, teniendo en cuenta el perfil de farmacosenibilidad (o de mutaciones) del caso original más probable, si esta información está disponible. La duración del tratamiento dependerá de la extensión y gravedad de la enfermedad y también de la respuesta al tratamiento. En los pacientes pediátricos que no tienen TB extensa, puede considerarse la posibilidad de acortar la duración total del tratamiento a menos de 18 meses (61). Los pacientes pediátricos con un diagnóstico de resistencia exclusiva a la rifampicina sin otra PSF (como un caso diagnosticado con la prueba Xpert® MTB/RIF o Xpert® Ultra en una muestra de heces, sin otra PSF en muestras respiratorias) podrían recibir tratamiento con los esquemas disponibles que contienen bedaquilina, a discreción del médico tratante.

En el manual operativo se proporciona orientación sobre la forma de diseñar esquemas óptimos de tratamiento totalmente oral destinados a la población infantil con TB-RR/MDR, que no es apta para recibir el esquema acortado totalmente oral que contiene bedaquilina, teniendo en cuenta la edad, perfiles de resistencia en el paciente o el caso original más probable y la extensión de la enfermedad por TB. El diseño de estos esquemas terapéuticos está en consonancia con la clasificación prioritaria de los medicamentos en los grupos A, B y C, además del número mínimo de fármacos eficaces necesarios del documento *Directrices unificadas de la OMS sobre la tuberculosis. Módulo 4: Tratamiento. Tratamiento de la tuberculosis farmacorresistente* (61).

Duración del uso de bedaquilina. La evidencia examinada por el Grupo de Elaboración de las Directrices en noviembre del 2019 respalda el uso seguro de la bedaquilina durante más de seis meses en personas con TB que han participado en programas apropiados de supervisión al inicio del tratamiento y durante el seguimiento.

Sin embargo, en ese momento, el Grupo de Elaboración de las Directrices no pudo evaluar la eficacia relativa del uso prolongado de bedaquilina, debido a la evidencia limitada y a posibles factores de confusión residual en los datos. Es necesario que el esquema cuente como mínimo con tres fármacos eficaces si se suspende la bedaquilina a los seis meses; por lo tanto, si después de seis meses, uno de los tres fármacos restantes debe suspenderse debido a la toxicidad, es necesario reemplazarlo. El fármaco alternativo se escogería ya sea del grupo B (a menos que el esquema ya contenga tanto clofazimina como cicloserina o terizidona) o del grupo C. La elección del grupo C suele estar determinada por el orden en que están clasificados los fármacos y por las circunstancias específicas del paciente y el entorno (9).

Uso simultáneo de bedaquilina y delamanid. El Grupo de Elaboración de las Directrices reunido en noviembre del 2019 encontró que la evidencia era insuficiente para formular una declaración sobre la eficacia del uso simultáneo de estos dos fármacos. Sin embargo, el grupo llegó a la conclusión de que los datos examinados en el 2019 no parecían indicar problemas adicionales de seguridad relativos al uso simultáneo de bedaquilina y delamanid. Por consiguiente, la bedaquilina y el delamanid se pueden utilizar en forma simultánea en pacientes con pocas opciones diferentes de tratamiento, es decir, los pacientes cuyo esquema contiene un número reducido de otros fármacos eficaces, probablemente debido a un perfil de farmacoresistencia extensa o a la intolerancia a otros fármacos de segunda línea contra la TB. En estos pacientes se deben definir pautas apropiadas de farmacovigilancia (al inicio del tratamiento y durante toda su duración) que incluyan el seguimiento del ECG y los electrolitos y los médicos deben conocer los demás fármacos del esquema que puedan prolongar el intervalo QT o provocar otros posibles eventos adversos (9).

Detección de casos de TB-RR/MDR en la población infantil. Las iniciativas de introducción de esquemas contra la TB-DR que contienen bedaquilina, adaptados a los pacientes pediátricos, deben ejecutarse al mismo tiempo que las iniciativas reforzadas a escala nacional, tendentes a superar la insuficiencia en la detección de casos. Los algoritmos integrados de decisión sobre el tratamiento basados en la evidencia (véase el [capítulo 4](#)), que son específicos para diferentes entornos con acceso variable a las pruebas de diagnóstico y la radiografía de tórax, se aplican también a la población infantil con presunción clínica de TB-RR/MDR y es necesario que su aplicación sea amplia de manera que se garantice la detección de la TB-RR/MDR y su tratamiento eficaz en esta población.

Administración de bedaquilina. En el manual operativo se aportan orientaciones de administración para el uso de bedaquilina en menores de 6 años, basadas en una consulta de expertos en materia de posología, que se llevó a cabo como continuación de la reunión del Grupo de Elaboración de las Directrices. Las orientaciones incluyen la presentación de bedaquilina adaptada a la población infantil, aprobada por la FDA de Estados Unidos en mayo del 2020 y que ha estado disponible por conducto del GDF de la Alianza Alto a la TB desde junio del 2020, a saber, un comprimido ranurado de 20 mg que se administra entero, o disuelto en agua a los pacientes con dificultad para deglutir los comprimidos intactos. Esta presentación de bedaquilina se ha incluido en la 8.ª Lista de Medicamentos Esenciales pediátricos de la OMS, publicada en octubre del 2021 (88). Con el propósito de facilitar la administración, la mezcla dispersa en agua se puede mezclar con una bebida o alimento blando o triturarse y mezclarse con alimentos blandos inmediatamente antes de su uso (consúltense más detalles abajo). Cabe anotar que los resultados del estudio sobre trituración de la bedaquilina también mostraron que la biodisponibilidad de los comprimidos de bedaquilina suspendidos en agua era equivalente a la de los comprimidos ingeridos enteros. Por lo tanto, si no se cuenta con la presentación de 20 mg de bedaquilina, se puede utilizar la presentación de 100 mg triturada y disuelta en agua para tratar a la población infantil de más corta edad, sin alterar la biodisponibilidad.

La ingesta concomitante de alimentos es un factor importante que debe tenerse en cuenta al evaluar la biodisponibilidad. La administración simultánea de una comida con contenido alto en grasas optimizó la biodisponibilidad de la bedaquilina en los ensayos clínicos. En la práctica, es necesario considerar la frecuencia de alimentación. En los lactantes, la frecuencia de alimentación es mayor y favorece su administración con comidas con contenido alto en grasas, pero también se debe tener presente que la capacidad amortiguadora aumenta con una mayor frecuencia de la alimentación. La presentación pediátrica de bedaquilina se puede preparar y administrar con una variedad de alimentos (como agua, productos lácteos, jugo de manzana, jugo de naranja, jugo de arándano, bebidas carbonatadas, yogur, compota de manzana, puré de banano y papillas), para que sea más agradable. La composición del medicamento también es estable durante ocho horas si se almacena la preparación en una jeringa. En condiciones ideales, debería tomarse con una comida de contenido alto en grasas y evitar la administración con el estómago vacío, porque se disminuye la exposición al fármaco.

Seguimiento clínico. El riesgo de aparición de resistencia a la bedaquilina debe ser un aspecto primordial para tener en cuenta cuando se usa este fármaco. La realización de PSF puede ser difícil, debido a las dificultades para obtener una muestra adecuada en menores de 6 años. Sin embargo, si existen dudas sobre una farmacoresistencia adquirida, se debe hacer todo lo posible por obtener una muestra adecuada, por ejemplo de aspirado gástrico, esputo inducido o aspirado nasofaríngeo (las heces no son una muestra adecuada para realizar PSF).

En el estudio IMPAACT P1108, ninguno de los menores de 6 años tuvo una prolongación del intervalo QT de 60 milisegundos o más en ninguna de las categorías. Casi todos los participantes también recibieron clofazimina. Tres (de once; 27%) presentaron una prolongación del intervalo QT de 30 a 60 milisegundos, que se describió como leve y sin significación clínica. En general, debe considerarse con cuidado el uso de bedaquilina en personas con anomalías subyacentes de la conducción cardíaca y el uso concomitante de fármacos que prolongan el intervalo QT. Un aspecto importante relativo a la ejecución es la necesidad de farmacovigilancia y además de mejorar la capacidad del personal (capacitación, fortalecimiento de la capacidad) para lograr una ejecución adecuada de la farmacovigilancia. Los costos adicionales asociados con una aplicación más amplia del uso de bedaquilina (además del mayor costo del medicamento), incluyen la disponibilidad de electrocardiógrafos, seguimiento apropiado y personal capacitado para realizar estas actividades. Sin embargo, el Grupo de Elaboración de las Directrices consideró que los ahorros asociados con la posible duración menor del tratamiento y al evitar recursos adicionales relacionados con el uso de fármacos inyectables (como el seguimiento con audiometrías y las consecuencias en el desarrollo infantil), superan los costos de introducción y ejecución del uso de bedaquilina.

La adaptación de la recomendación al contexto local exigirá la creación de capacidad y la capacitación del personal, seguidas de supervisión de apoyo y tutoría. La introducción de esquemas de tratamiento totalmente oral facilitará la descentralización de los servicios de tratamiento de la TB-MDR y, por lo tanto, puede mejorar el acceso a la atención centrada en el paciente.

Seguimiento y evaluación

Las personas con TB, incluidos los pacientes pediátricos que reciben un esquema acortado o alargado contra la TB-MDR, deben someterse al seguimiento de la respuesta al tratamiento y la vigilancia de la posible toxicidad durante su administración, con programas de pruebas clínicas y de laboratorio pertinentes. Este seguimiento se ha ejecutado con éxito en estudios previos de esquemas acortados, en condiciones de campo y en el marco programático en Sudáfrica.

Es necesario aplicar el marco de la OMS de farmacovigilancia activa (89) a las personas con TB que reciben cualquier tipo de esquema contra la TB-MDR, a fin de garantizar la adopción de las medidas apropiadas, así como un nivel aceptable de vigilancia y respuesta rápida ante los eventos adversos, junto con el seguimiento de los resultados del tratamiento. En los pacientes pediátricos que reciben esquemas con dos o tres fármacos que pueden prolongar el intervalo QT está indicado el seguimiento electrocardiográfico. También deben estar siempre disponibles pruebas bioquímicas específicas, en función de los fármacos incluidos en los esquemas.

En la población infantil puede ser difícil el seguimiento de la respuesta al tratamiento mediante baciloscopia y cultivo por la dificultad de obtener muestras adecuadas para las pruebas. Sin embargo, en pacientes pediátricos con un diagnóstico confirmado bacteriológicamente, deben tomarse todas las medidas posibles para demostrar la conversión bacteriológica. Una vez que los cultivos se han vuelto negativos, o en los casos en los cuales nunca se confirmó el diagnóstico, la obtención repetida de muestras respiratorias puede no ser útil, si el paciente presenta por lo demás una buena respuesta clínica. La regresión de las manifestaciones clínicas y la ganancia ponderal sirven como indicadores de la mejoría. En todos los pacientes pediátricos debe hacerse un seguimiento clínico periódico, que incluya la vigilancia del peso y la estatura. Las dosis de los medicamentos deben ajustarse conforme al aumento de peso, según sea necesario.

Es importante el registro y la notificación de la información sobre el diagnóstico, los esquemas de tratamiento, la supervisión clínica y los resultados del tratamiento de la población infantil y adolescente con TB-RR/MDR, para dar seguimiento a la aplicación programática de los esquemas de recomendación reciente y supervisar los esfuerzos encaminados a mejorar la búsqueda de casos pediátricos con TB-DR. Los datos de los programas nacionales sobre el uso de bedaquilina en la población infantil de todas las edades son importantes para ampliar la base de la evidencia.

5.3.2. Uso de delamanid en menores de 3 años con TB-RR/MDR

Recomendación

En menores de 3 años con TB-RR/MDR se puede usar el delamanid como parte de los esquemas alargados (*recomendación condicional, evidencia de certeza muy baja*).

Observaciones

- Esta recomendación complementa la recomendación vigente de la OMS sobre los esquemas alargados que contienen delamanid (9):
 - El delamanid se puede incluir en el tratamiento de pacientes de 3 años o más con TB-RR/MDR que reciben esquemas alargados (*recomendación condicional, certeza moderada en las estimaciones del efecto*).
-

Justificación y evidencia

Pregunta PICO: En pacientes menores de 3 años con TB-RR/MDR, ¿debería usarse un esquema de tratamiento de administración oral exclusiva que contenga delamanid en lugar de otros esquemas sin delamanid que se ajustan a las directrices de la OMS?

Contexto histórico. En el 2014, la Agencia Europea de Medicamentos otorgó una autorización de comercialización condicional al delamanid para el tratamiento de la población adulta (a partir de los 18 años de edad) con infecciones pulmonares debidas a TB-MDR cuando no era posible diseñar un esquema terapéutico eficaz por razones de resistencia o tolerabilidad (90). El mismo año, tras la reunión de un grupo de expertos convocada por la OMS que examinó los datos disponibles sobre la eficacia y seguridad toxicológica del delamanid, la organización emitió una guía de política provisional que comportaba una recomendación condicional, basada en una confianza muy baja en las estimaciones del efecto e indicaba que el delamanid se puede agregar a un esquema recomendado por la OMS en los adultos con TB-MDR pulmonar (a partir de los 18 años de edad) (91).

En el 2016, tras la publicación de datos nuevos sobre el uso de delamanid en pacientes pediátricos diagnosticados con TB-MDR, la OMS convocó otro grupo de expertos para evaluarlos y formular una adición a la guía provisional del 2014 sobre el delamanid, con recomendaciones específicas dirigidas a la población infantil con TB-MDR. Con base en la evaluación de esta evidencia y las recomendaciones del grupo de expertos, la OMS recomendó que se podía agregar el delamanid al esquema alargado recomendado por la OMS en la población infantil y adolescente (6-17 años) (recomendación condicional, confianza muy baja en las estimaciones del efecto) (92). La guía provisional de la OMS sobre el delamanid se basó en datos de ensayos clínicos de fase I y fase II (ensayos 242-12-232 y 242-12-233) y los resultados de otros estudios anteriores. La OMS aprobó con condiciones el uso de delamanid, dadas las opciones de tratamiento limitadas para las personas con TB-MDR, basada en que los beneficios posibles probablemente superaban los riesgos eventuales. Las recomendaciones de la OMS también estaban condicionadas a que se dispusiera de datos de eficacia y seguridad a más largo plazo en los años siguientes, en especial de ensayos clínicos aleatorizados de fase III.

En el 2016, la OMS convocó una reunión del Grupo de Elaboración de las Directrices en la cual se evaluó de nuevo el beneficio adicional del delamanid junto con un esquema alargado recomendado por la OMS para el tratamiento de la TB-MDR, pero en ese momento, el grupo convino que la evidencia no era suficiente para motivar una modificación en la recomendación incluida en la guía provisional (93). En el 2019, tras convocar una reunión del Grupo de Elaboración de las Directrices en la cual se examinó la evidencia nueva disponible de los estudios de delamanid en curso, la OMS publicó las directrices unificadas sobre el tratamiento de la TB-DR (83). Con respecto al uso de delamanid en menores de 6 años, el Grupo de Elaboración de las Directrices decidió que, con base en los resultados obtenidos en los adultos y los datos farmacológicos y de seguridad examinados, las extrapolaciones relativas a la eficacia y la seguridad deberían restringirse a los niños de 3 a 5 años,

con exclusión de los menores de 3 años, en espera de evidencia nueva. Los perfiles de exposición en la población infantil de 3 a 5 años fueron semejantes a los perfiles en la población adulta y no superiores a los de los niños de 6 años en adelante, para quienes los anteriores grupos de elaboración de directrices convocados por la OMS ya habían recomendado el uso de delamanid. Además, al considerar los datos de laboratorio y los datos cardiológicos proporcionados, no se observaron alertas de seguridad en el grupo de 3 a 5 años, diferentes a las notificadas en la población adulta. En consecuencia, la OMS recomendó que el delamanid puede incluirse en el tratamiento de la TB-RR/MDR en pacientes a partir de los 3 años de edad que reciben esquemas alargados (recomendación condicional, certeza moderada en las estimaciones del efecto); y se clasificó como fármaco del grupo C en el grupo de fármacos prioritarios para uso en los esquemas alargados (83). No obstante, el Grupo de Elaboración de las Directrices del 2019 expresó su preocupación sobre la factibilidad de administrar la dosis correcta en la población de 3 a 5 años, dado que solo se disponía en ese momento del comprimido para adultos (es decir, de 50 mg), lo cual planteaba dificultades para manipular su contenido sin alterar su eficacia. Las revisiones posteriores de las directrices de la OMS en el 2020 no suscitaron ninguna modificación de la recomendación del 2019, que regía en el momento de la reunión del Grupo de Elaboración de las Directrices sobre la TB en la población infantil y adolescente en mayo y junio del 2021.

Laguna. Las recomendaciones dirigidas a la población infantil se basaron en la extrapolación de los datos de eficacia en la población adulta, en combinación con datos de farmacocinética y seguridad de ensayos clínicos de fase II en la población infantil de 3 a 17 años. Sin embargo, una recomendación sobre el uso de delamanid en menores de 3 años no fue posible en el pasado, debido a la falta de evidencia, en especial en materia de farmacocinética, seguridad y tolerabilidad. Esto ha hecho que sea difícil para los médicos diseñar esquemas orales para menores de 3 años, sobre todo en casos (o con un caso original) con resistencia a las fluoroquinolonas, para los cuales las opciones son limitadas en los fármacos del grupo A y B. Por consiguiente, se reconoció que el uso de delamanid en menores de 3 años de edad era una laguna que debía abordarse como parte de la actualización de las directrices sobre la TB de la población infantil y adolescente del 2021.

Evidencia. Con el propósito de responder a la pregunta PICO sobre el uso de delamanid en menores de 3 años, el Grupo de Elaboración de las Directrices examinó los datos de un ensayo clínico de fase I sin enmascaramiento de búsqueda de dosis, con disminución escalonada según la edad, diseñado para evaluar la farmacocinética, la seguridad y la tolerabilidad del delamanid administrado dos veces al día durante diez días en la población infantil con TB-RR/MDR que recibe tratamiento con un esquema de fondo optimizado (protocolo 242-12-232)³⁴ y del correspondiente estudio de ampliación sin enmascaramiento (protocolo 242-12-233).³⁵ Se examinaron los datos de las cohortes 1 (de 12 a 17 años), 2 (de 6 a 11 años), 3 (de 3 a 5 años) y 4 (de 0 a 2 años) para ambos protocolos. Las exposiciones en el grupo etario de 0 a 2 años fueron inferiores a las del grupo de 3 años o más, por lo cual fue necesario un enfoque de simulación o modelizado de la posología. En la cohorte de 0 a 2 años no se observaron alertas de seguridad cardíaca diferentes de las notificadas en adultos. De todos modos, al considerar estos resultados debe tenerse en cuenta que en la población infantil se observó una exposición inferior a los fármacos en comparación con la población adulta. Sin embargo, las simulaciones farmacodinámicas indicaron que las modificaciones del QT (es decir, la prolongación) con significación clínica serían poco probables en los menores de 3 años de edad, incluso si se usan dosis más altas para alcanzar exposiciones farmacológicas equivalentes a las logradas en los adultos.

En la etiqueta del delamanid, se incluyeron los efectos en el sistema nervioso central tanto en la población adulta como infantil (parestesia, temblores, ansiedad, depresión e insomnio) como posibles preocupaciones de seguridad importantes del medicamento. En marzo del 2021, el patrocinador del estudio publicó una declaración de intenciones para modificar el etiquetado e incluir las alucinaciones

³⁴ Pharmacokinetic and safety trial to determine the appropriate dose for pediatric patients with multidrug resistant tuberculosis [consultado el 21 de enero del 2022]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01856634>.

³⁵ A 6-month safety, efficacy, and pharmacokinetic (PK) trial of delamanid in pediatric participants with multidrug resistant tuberculosis (MDR-TB) [consultado el 21 de enero del 2022]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01859923>.

como una reacción adversa. Esta nueva alerta de seguridad ha sido más frecuente en la población infantil (en comparación con la población adulta); ha habido 15 informes en 14 pacientes de 2 a 16 años de edad en India, Filipinas, Sudáfrica, Tayikistán y Ucrania. De los pacientes pediátricos que presentaron esta reacción, algunos tenían formas de TB extensamente resistentes (TB-MDR y TB-XDR) tratadas con delamanid en un marco programático (12 informes) y también pacientes inscritos en un ensayo clínico que examinaba el delamanid en la prevención de la TB (tres informes). Siete de los 15 informes concernían pacientes pediátricos que también recibían cicloserina (en condiciones programáticas). El Grupo de Elaboración de las Directrices destacó la importancia de los efectos secundarios en el sistema nervioso central en la población infantil de corta edad, habida cuenta de su desarrollo cerebral en curso.

Además de los datos de los ensayos clínicos, se realizó un análisis descriptivo de una base de datos pediátrica de pacientes individuales con TB-RR/MDR (24 231 registros de las seis regiones de la OMS, la mayoría de India y Sudáfrica). La búsqueda se llevó a cabo en abril del 2020. Se utilizaron poco menos de 20.000 de estos registros para un análisis emparejado de los resultados del tratamiento en pacientes pediátricos tratados por TB-DR. La base de datos pediátrica de pacientes individuales con TB-DR incluía solo siete menores de 3 años tratados con delamanid, 14 pacientes de 3 a 6 años y 69 pacientes de 6 a 12 años. Los 21 menores de 6 años lograron un tratamiento exitoso. El número de casos fue insuficiente para realizar un análisis emparejado.

Consideraciones de Grupo de Elaboración de las Directrices. El Grupo de Elaboración de las Directrices señaló que al iniciar el ensayo clínico de fase II de delamanid, no se contaba disponibilidad amplia de muchos de los fármacos complementarios del esquema de fondo optimizado (como linezolid y moxifloxacina). En el momento en que comenzó el ensayo de fase III, el linezolid y la moxifloxacina eran más accesibles, con lo cual los esquemas de fondo optimizados en el ensayo eran probablemente más eficaces; esta situación complicó la demostración del efecto agregado de un medicamento (es decir, del delamanid) en el esquema de intervención. El Grupo de Elaboración de las Directrices concluyó que los efectos deseables son pequeños. El análisis del grupo en torno a los efectos indeseables se centró en los eventos adversos, incluidos los relacionados con el sistema nervioso central y la toxicidad cardíaca, además del evento adverso informado recientemente de alucinaciones, que preocupaba en cierta medida a los miembros del cuadro de expertos, habida cuenta del período de desarrollo del cerebro en la infancia. El grupo consideró que los riesgos y beneficios (y el balance entre ambos) son muy diferentes en el tratamiento de un paciente pediátrico con formas resistentes de TB (es decir, TB-RR/MDR y TB-XDR) y con opciones de tratamiento limitadas, en comparación con un niño sano con un riesgo futuro de presentar TB-MDR (es decir, en quien delamanid se usaría para prevención). Por lo tanto, el Grupo de Elaboración de las Directrices concluyó que el balance entre los efectos deseables e indeseables probablemente está en favor de la intervención. El grupo afirmó además que con el comprimido dispersable de 25 mg, que estaría disponible en el futuro, podrían variar las implicaciones en materia de recursos. Se pensó que los esquemas alargados de tratamiento que contienen delamanid podrían mejorar la equidad y ser aceptables por las partes interesadas. Además, el Grupo de Elaboración de las Directrices afirmó que probablemente el uso de delamanid en la población infantil de todas las edades sería factible, en especial porque se preveía la disponibilidad de una presentación adaptada a los pacientes pediátricos hacia el 2021 (esta presentación ya está disponible). Esta declaración también consideró que los comprimidos destinados a la población adulta no pueden dividirse, triturarse ni disolverse para facilitar su administración a la población infantil, sin alterar potencialmente su biodisponibilidad.

Consideraciones relativas a los subgrupos

TB extrapulmonar. Se puede considerar el uso de delamanid en la población infantil con TB-RR/MDR extrapulmonar (como parte de esquemas alargados destinados esta población con este tipo de TB extrapulmonar), al extrapolar los datos de pacientes con TB pulmonar; sin embargo, los ensayos con delamanid han estudiado la farmacocinética y la seguridad en pacientes pediátricos con TB-RR/MDR de localización pulmonar.

Población infantil con infección por el VIH. En los ensayos clínicos 242-12-232 y 233 no se incluyeron pacientes pediátricos con infección por el VIH. Sin embargo, los informes de estudios sobre interacciones medicamentosas de los fármacos antirretrovirales en adultos sanos voluntarios indican que lopinavir/ritonavir, que es inhibidor del CYP3A4, aumenta hasta en 25% la exposición corporal total al delamanid (cocientes de la media geométrica: 1,22 [IC 90%: 1,06-1,40]) (90). Este aumento no tiene significación de interés clínico y no requiere ningún ajuste de la dosis. No se observaron cambios en la exposición al delamanid en administración simultánea con tenofovir, que es un inhibidor de CYP1A2 (cocientes de la media geométrica: 0,96 [IC 90%: 0,84-1,10]), o efavirenz, que es un inductor débil de CYP3A4 (cocientes de la media geométrica: 0,94 [IC 90%: 0,72-1,23]). El delamanid no altera la concentración plasmática de los fármacos antirretrovirales tenofovir, lopinavir/ritonavir ni efavirenz (94). No se han realizado estudios de interacción farmacológica de delamanid con inhibidores de la integrasa, pero según los conocimientos sobre las vías metabólicas, se prevé que el riesgo de una posible interacción farmacológica metabólica sea bajo (95). Por lo tanto, a partir de la evidencia disponible, el delamanid se puede administrar a la población infantil con infección por el VIH que presenta TB-RR/MDR y que recibe TAR, sin necesidad de ajustar las dosis.

Consideraciones relativas a la puesta en práctica

El delamanid se ha utilizado en la población adulta y adolescente desde el 2014 y en la población infantil desde el 2016 (a partir de los 6 años) y el 2019 (a partir de los 3 años) y, por lo tanto, las consideraciones relativas a la ejecución relacionadas con su uso en menores de 3 años son una extensión de las que existen actualmente. Las principales consideraciones relativas a la puesta en práctica, específicas en este grupo etario son la administración basada en la disponibilidad de la presentación dispersable de 25 mg y los efectos secundarios neuropsiquiátricos.

Presentaciones de delamanid. En el ensayo clínico, se administró el delamanid con el comprimido dispersable de 25 mg examinado en pacientes de 3 a 5 años. La biodisponibilidad del delamanid puede alterarse cuando el comprimido de 50 mg se parte, se tritura o se disuelve. También se teme que el comprimido destinado a la población adulta pueda desintegrarse si se intenta partirlo y que su contenido tenga un sabor excesivamente amargo y desagradable. Los comprimidos son sensibles a la oxidación y al calor; y por lo tanto, conservar los fragmentos para usarlos en un momento posterior, puede llevar a que se administre una cantidad de principio activo inferior a la prevista, junto con subproductos inespecíficos de su oxidación. La presentación de delamanid adaptada a la población infantil (comprimido dispersable de 25 mg, no ranurado) se ha incluido en la 8.ª Lista de Medicamentos Esenciales pediátricos de la OMS, publicada en octubre del 2021 (88), fue aprobada por la Agencia Europea de Medicamentos en septiembre del 2021 y ha estado disponible por conducto del GDF de la Alianza Alto a la Tuberculosis desde octubre del 2021. En el estudio 242-12-233, se administró a la cohorte de 0 a 2 años en una presentación dispersable pediátrica de 5 mg, cuya comercialización no está prevista. No ha habido una comparación directa de bioequivalencia de la presentación pediátrica de 5 mg y el comprimido de 50 mg para adultos. En un estudio cruzado de bioequivalencia, ni la C_{max} [IC 90% de cocientes de la media geométrica: 0,701-0,809] ni el área bajo la curva [IC 90% de cocientes de la media geométrica: 0,775-0,909] cumplieron con los criterios de bioequivalencia especificados por los organismos regulatorios. Como tal, la presentación pediátrica de 5 mg no es intercambiable con la presentación de 50 mg destinada a la población adulta (96).

En el manual operativo se aportan orientaciones de dosificación para el uso de delamanid en menores de 6 años, con base en una consulta de expertos en materia de posología, que se llevó a cabo como continuación de la reunión del Grupo de Elaboración de las Directrices. Las orientaciones tienen en cuenta la disponibilidad de la presentación de delamanid dispersable de 25 mg.

Administración del delamanid. La administración simultánea de una comida con contenido alto en grasas optimizó la biodisponibilidad del delamanid en los ensayos clínicos y, por lo tanto, su administración con alimentos es un aspecto importante que debe tenerse en cuenta en su aplicación

práctica. En los recién nacidos, la frecuencia de alimentación es más alta, lo cual se ajusta al objetivo de administrar el delamanid con un contenido mayor de grasa.

Diseño de esquemas alargados. En el manual operativo se aportan orientaciones sobre la forma de diseñar esquemas alargados óptimos de tratamiento de la TB-RR/MDR en la población infantil (con fármacos basados en la clasificación recomendada por la OMS y con la duración óptima del tratamiento) que no reúne los criterios para recibir esquemas acortados de administración oral exclusiva.

Duración del tratamiento. En pacientes pediátricos sin una enfermedad extensa por TB, puede considerarse la posibilidad de acortar la duración total del tratamiento a menos de 18 meses. La TB extensa (o avanzada) es la presencia de enfermedad bilateral cavitaria o daño extenso del parénquima en la radiografía de tórax. La TB extrapulmonar grave se refiere a la presencia de TB miliar o meningitis por TB en adolescentes y adultos mayores de 15 años. En menores de 15 años, las formas extrapulmonares de TB distintas de la linfadenopatía (ganglios periféricos o masa mediastínica aislada sin compresión) se consideran graves (adaptado de [86]).

Uso simultáneo de delamanid y bedaquilina, y uso de delamanid por más de seis meses. Con respecto al uso concomitante de delamanid y bedaquilina, la evidencia evaluada por un Grupo de Elaboración de las Directrices en noviembre del 2019 incluía datos nuevos al respecto. La nueva evidencia fue insuficiente para permitir que el grupo formulara una declaración sobre la eficacia del uso simultáneo de ambos fármacos. Sin embargo, el grupo llegó a la conclusión de que los datos examinados en el 2019 no parecen señalar otros problemas de seguridad relativos al uso simultáneo de bedaquilina y delamanid. Por consiguiente, la bedaquilina y el delamanid se pueden usar en personas con TB-RR/MDR y con pocas opciones diferentes de tratamiento, es decir, los pacientes cuyo esquema contiene un número reducido de otros fármacos eficaces, probablemente debido a un perfil de farmacoresistencia extensa o a la intolerancia a otros fármacos de segunda línea contra la TB. En estos pacientes, se deben definir pautas apropiadas de farmacovigilancia (al inicio del tratamiento y durante toda su duración) que incluyan la vigilancia del ECG y los electrolitos, y los médicos deben tener presentes los demás fármacos del esquema que puedan prolongar el intervalo QT o provocar otros posibles eventos adversos. La evidencia disponible sobre el uso de delamanid se limita actualmente a la duración de seis meses que aparece en la ficha técnica, junto con otros medicamentos, en un esquema alargado; la conveniencia de su utilización durante más de seis meses debe evaluarse caso por caso (9).

Seguimiento y evaluación

En la población infantil, puede ser difícil el seguimiento de la respuesta al tratamiento mediante baciloscopia y cultivo, debido a las dificultades para obtener muestras apropiadas para las pruebas y por las mismas razones que es difícil obtener una confirmación bacteriológica del diagnóstico. En pacientes pediátricos con un diagnóstico confirmado bacteriológicamente, deben tomarse todas las medidas razonables para demostrar la conversión bacteriológica. Una vez que los cultivos se han vuelto negativos o en los casos en los cuales nunca se confirmó el diagnóstico, la obtención repetida de muestras respiratorias puede no ser útil, si el paciente presenta por lo demás una buena respuesta clínica. La regresión de las manifestaciones clínicas y la ganancia ponderal sirven como indicadores de la mejoría. En todos los pacientes pediátricos debe hacerse un seguimiento clínico periódico, que incluya la vigilancia del peso y la estatura. Las dosis de los medicamentos deben ajustarse conforme al aumento de peso, según sea necesario.

El riesgo de aparición de resistencia al delamanid debe ser un aspecto primordial para tener en cuenta cuando se usa este fármaco. Debido a las dificultades para obtener una muestra adecuada en menores de 6 años, la realización de PSF puede ser difícil. Sin embargo, si existen dudas sobre una farmacoresistencia adquirida, se debe hacer todo lo posible por obtener una muestra adecuada, por ejemplo de aspirado gástrico, esputo inducido o aspirado nasofaríngeo.

En los pacientes de 0 a 2 años no se observaron alertas de seguridad cardíaca diferentes de las notificadas en la población adulta; sin embargo, esto se basa en gran medida en concentraciones subterapéuticas. Dado que no siempre es posible realizar una evaluación del QT corregido antes de administrar el delamanid, puede ser importante adaptar las estrategias de mitigación de riesgos cuando se administra delamanid en asociación con otros fármacos que prolongan el intervalo QTc (como mantener la estabilidad de los electrolitos).

Será muy importante supervisar la aparición de efectos neuropsiquiátricos (incluidas las alucinaciones) en los pacientes pediátricos tratados con delamanid, ya sea hospitalizados o en el hogar. Se debe prestar una atención especial a los que reciben otros fármacos con efectos neuropsiquiátricos conocidos como la cicloserina. Por lo tanto, es primordial que haya sistemas funcionales de farmacovigilancia activa y gestión de los medicamentos contra la TB con el fin de detectar, manejar y notificar de manera oportuna las toxicidades o confirmadas de los fármacos.

Es importante el registro y la notificación de la información sobre el diagnóstico, los esquemas de tratamiento, la supervisión clínica y los resultados del tratamiento de la TB-RR/MDR en la población infantil y adolescente, para dar seguimiento a la aplicación programática de los esquemas de recomendación reciente y supervisar los esfuerzos tendientes a mejorar la búsqueda de casos pediátricos de TB-DR. Los datos de los programas nacionales sobre el uso de delamanid en la población infantil de todas las edades son importantes para ampliar la base de la evidencia.

5.4. Recomendaciones unificadas sobre el tratamiento de la TB en la población infantil y adolescente

Cuadro 6. Recomendaciones de la OMS sobre el tratamiento de la TB que son pertinentes para la población infantil y adolescente

Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. segunda edición (8)

La población infantil con TB pulmonar o linfadenitis periférica por TB que vive en entornos con prevalencia baja de infección por el VIH o prevalencia baja de resistencia a la isoniácida y la población infantil seronegativa frente al VIH, se pueden tratar con un esquema de tres fármacos (HRZ) durante dos meses, seguidos de un esquema de dos fármacos (HR) durante cuatro meses en las dosis habituales.

(Recomendación firme, evidencia de calidad moderada)

La población infantil y adolescente con enfermedad pulmonar grave debe tratarse con un esquema de cuatro fármacos (HRZE) durante dos meses, seguidos de un esquema de dos fármacos (HR) durante cuatro meses en las dosis habituales.

(Recomendación firme, evidencia de certeza moderada)

Los lactantes de 0 a 3 meses de edad con TB pulmonar presuntiva o confirmada o linfadenitis periférica por TB deben tratarse con prontitud con el esquema de seis meses (2HRZ(E)/4HR).

El tratamiento puede precisar un ajuste de la dosis para conciliar el efecto de la edad y la posible toxicidad en los lactantes menores. La decisión de ajustar las dosis debe ser tomada por un médico con experiencia en el tratamiento de la TB pediátrica.

(Recomendación firme, evidencia de certeza baja)

La población infantil con TB osteoarticular presuntiva o confirmada debe tratarse con un esquema de cuatro fármacos (HRZE) durante dos meses, seguidos de un esquema de dos fármacos (HR) durante diez meses, con una duración total del tratamiento de 12 meses.

(Recomendación firme, evidencia de certeza baja)

La estreptomicina no debe usarse como parte de los esquemas de tratamiento de primera línea en la población infantil con TB pulmonar o linfadenitis periférica por TB.

(Recomendación firme, evidencia de certeza moderada)

Directrices de la OMS sobre la tuberculosis. Módulo 4: Tratamiento de la tuberculosis farmacosensible, actualización del 2022 [de próxima publicación en español] (55)

Los pacientes nuevos con TB pulmonar deben recibir un esquema de tratamiento que incluya seis meses de rifampicina: 2HRZE/4HR.³⁶

(Recomendación firme, evidencia de certeza alta)

En todos los pacientes con TB pulmonar farmacosensible, no se recomienda una administración tres veces por semana ni en la fase de tratamiento intensivo ni en la fase de continuación y la administración diaria sigue siendo la frecuencia recomendada.

(Recomendación condicional, evidencia de certeza muy baja)

Se recomienda el uso de comprimidos con dosis fijas combinadas (DFC) en lugar de las presentaciones de los fármacos por separado, en los pacientes con TB farmacosensible.

(Recomendación condicional, evidencia de certeza baja)

³⁶ Esta recomendación se aplica a la población adolescente a partir de los 15 años de edad.

En los pacientes con meningitis por TB, debe usarse un tratamiento adyuvante inicial con corticosteroides como la dexametasona o la prednisona, que se disminuye poco a poco hasta suspenderlo en un plazo de seis a ocho semanas

(Recomendación firme, evidencia de certeza moderada)

Los pacientes de 12 años o más con TB pulmonar farmacosensible pueden recibir un esquema de cuatro meses de isoniacida, rifapentina, moxifloxacina y pirazinamida.

(NUEVA en las directrices sobre TB farmacosensible: Recomendación condicional, evidencia de certeza moderada)

WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment – drug-susceptible tuberculosis treatment, actualización del 2020 (9)

Esquema para la tuberculosis sensible a la rifampicina y resistente a la isoniacida

En los pacientes con tuberculosis sensible a la rifampicina y resistente a la isoniacida (TB-Hr) confirmada, se recomienda el tratamiento con rifampicina, etambutol, pirazinamida y levofloxacina durante seis meses.

(Recomendación condicional, certeza muy baja en las estimaciones del efecto)

En los pacientes con tuberculosis sensible a la rifampicina y resistente a la isoniacida (TB-Hr) confirmada, no se recomienda añadir estreptomina u otros fármacos inyectables al esquema de tratamiento.

(Recomendación condicional, certeza muy baja en las estimaciones del efecto)

Esquema acortado de administración oral exclusiva con bedaquilina para la tuberculosis resistente a la rifampicina o multirresistente (TB-RR/MDR)

Se recomienda un esquema acortado de administración oral exclusiva que contenga bedaquilina, durante nueve a 12 meses, en pacientes que reúnen los criterios para recibirlo, que tengan TB resistente a la rifampicina o TB multirresistente (TB-RR/MDR) confirmada, que no hayan estado expuestos durante más de un mes a un tratamiento con los fármacos de segunda línea contra la TB que se utilizan en este esquema y en quienes se haya descartado la resistencia a las fluoroquinolonas.

(Recomendación condicional, evidencia de certeza muy baja en adultos y adolescentes)

Esquemas alargados para la TB-RR/MDR

En los pacientes con tuberculosis resistente a la rifampicina o multirresistente (TB RR/MDR) que reciben esquemas alargados, deben incluirse los tres fármacos del grupo A y al menos un fármaco del grupo B para asegurarse de que el tratamiento comience al menos con cuatro fármacos contra la TB que probablemente son eficaces, y que comporte como mínimo tres fármacos durante el resto del tratamiento, en caso de suspender la administración de bedaquilina. Si solo se utilizan uno o dos fármacos del grupo A, se incluirán ambos fármacos del grupo B. Si el esquema no puede diseñarse solo con fármacos de los grupos A y B, se agregan fármacos del grupo C para completarlo.

(Recomendación condicional, certeza muy baja en las estimaciones del efecto)

La kanamicina y la capreomicina no pueden incluirse en el tratamiento de los pacientes con TB-RR/MDR que reciben esquemas alargados.

(Recomendación condicional, certeza muy baja en las estimaciones del efecto)

La levofloxacina o la moxifloxacina deben incluirse en el tratamiento de los pacientes con TB-RR/MDR que reciben esquemas alargados.

(Recomendación firme, certeza moderada en las estimaciones del efecto)

El linezolid debe incluirse en el tratamiento de los pacientes con TB-RR/MDR que reciben esquemas alargados.

(Recomendación firme, certeza moderada en las estimaciones del efecto)

La clofazimina y la cicloserina o la terizidona se pueden incluir en el tratamiento de los pacientes con TB-RR/MDR que reciben esquemas alargados.

(Recomendación condicional, certeza muy baja en las estimaciones del efecto)

El etambutol se puede incluir en el tratamiento de pacientes con TB-RR/MDR que reciben esquemas alargados.

(Recomendación condicional, certeza muy baja en las estimaciones del efecto)

La pirazinamida se puede incluir en el tratamiento de pacientes con TB-RR/MDR que reciben esquemas alargados.

(Recomendación condicional, certeza muy baja en las estimaciones del efecto)

La combinación de imipenem y cilastatina (imipenem-cilastatina) o el meropenem se pueden incluir en el tratamiento de pacientes con TB-RR/MDR que reciben esquemas alargados.³⁷

(Recomendación condicional, certeza muy baja en las estimaciones del efecto)

La amikacina se puede incluir en el tratamiento de la TB-RR/MDR en pacientes de **18 años en adelante** que reciben esquemas alargados, cuando se haya demostrado la sensibilidad a este fármaco y se puedan garantizar las medidas adecuadas para dar seguimiento a las reacciones adversas. Si no se dispone de amikacina, la estreptomicina puede reemplazarla en las mismas condiciones.

(Recomendación condicional, certeza muy baja en las estimaciones del efecto)

La etionamida o la protionamida se pueden incluir en el tratamiento de pacientes con TB-RR/MDR que reciben esquemas alargados siempre y cuando no se utilicen la bedaquilina, el linezolid, la clofazimina ni el delamanid o que no se dispone de mejores opciones para configurar un esquema.

(Recomendación condicional contra el uso, certeza muy baja en las estimaciones del efecto)

El ácido *p*-aminosalicílico se puede incluir en el tratamiento de pacientes con TB-RR/MDR que reciben esquemas alargados siempre y cuando no se utilicen la bedaquilina, el linezolid, la clofazimina ni el delamanid o que no se dispone de mejores opciones para configurar un esquema.

(Recomendación condicional contra el uso, certeza muy baja en las estimaciones del efecto)

El ácido clavulánico no debe incluirse en el tratamiento de pacientes con TB-RR/MDR que reciben esquemas alargados.

(Recomendación firme contra el uso, certeza baja en las estimaciones del efecto)

³⁷ La combinación de imipenem-cilastatina y el meropenem se administran con ácido clavulánico, que solo está disponible en presentaciones en combinación con amoxicilina. La combinación de amoxicilina y ácido clavulánico no se cuenta como un fármaco adicional eficaz contra la TB y no debe usarse sin administrar también imipenem-cilastatina o meropenem.

Esquema de bedaquilina, pretomanid y linezolid (BPaL) para la tuberculosis multirresistente con resistencia adicional a las fluoroquinolonas

En condiciones de investigación operativa se puede usar un esquema de tratamiento de seis a nueve meses de duración, compuesto por bedaquilina, pretomanid y linezolid (BPaL), en los pacientes con tuberculosis multirresistente (TB-MDR) con resistencia a las fluoroquinolonas, que reúnan los siguientes requisitos: que no hayan tenido ninguna exposición a la bedaquilina ni el linezolid o que no hayan estado expuestos durante más de dos semanas a estos fármacos.

(Recomendación condicional, certeza muy baja en las estimaciones del efecto)

Nota: esta recomendación se refiere a pacientes de 14 años o más.

Seguimiento de la respuesta de los pacientes al tratamiento de la TB-MDR mediante el cultivo

En pacientes con tuberculosis resistente a la rifampicina o multirresistente (TB-RR/MDR) que reciben esquemas alargados, se recomienda realizar un cultivo de esputo además de la baciloscopia de esputo para dar seguimiento a la respuesta al tratamiento.

(Recomendación firme, certeza moderada en las estimaciones de la exactitud de la prueba). Es aconsejable repetir el cultivo de esputo con intervalos mensuales.

Consideraciones relativas a los subgrupos. Los pacientes menores de 15 años con TB-RR/MDR representaron menos de 2% en el metanálisis de datos de pacientes individuales correspondiente a la pregunta PICO 11 (TB-RR/MDR, 2018). Por lo general, la población infantil de más corta edad no puede producir de manera espontánea una cantidad de esputo suficiente para hacer el diagnóstico bacteriológico (muchos pacientes pediátricos suelen tener resultados negativos en la baciloscopia de esputo). En estos pacientes, el cultivo puede ser un medio más sensible para detectar bacilos tuberculosos viables, aun cuando en el esputo u otras muestras haya muy pocos microorganismos, por debajo del umbral de detección de la baciloscopia. Sin embargo, en los pacientes pediátricos que no pueden expectorar, se puede recurrir a la aspiración gástrica o la inducción del esputo, pero es posible que la repetición mensual de estas pruebas no sea aceptable.

6. Modelos de atención para la detección de casos de TB y la provisión del TPT en la población infantil y adolescente

Este capítulo contiene dos recomendaciones nuevas y otras recomendaciones válidas de la OMS que conciernen al apoyo al paciente y los modelos de atención (sección 6.2). Las dos recomendaciones nuevas, sobre la aplicación de modelos descentralizados de atención y modelos integrados de atención centrados en la familia, encaminados a mejorar tanto la detección de casos como la provisión del TPT, se describen de manera exhaustiva, dado que esta información se publica por primera vez. Otras recomendaciones unificadas incluidas en este capítulo se relacionan con el apoyo al paciente, la educación y el asesoramiento en materia de salud, la prestación de apoyo al tratamiento o el tratamiento apoyado por video y los modelos descentralizados de atención para los servicios de TB-RR/MDR.

Las recomendaciones de este capítulo se han unificado a partir de las directrices actuales de la OMS sobre el tratamiento de la TB y el contexto en el cual debe prestarse, a saber, *Guidelines for treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care*, actualización del 2017 (97) y *Directrices unificadas de la OMS sobre la tuberculosis. Módulo 4: Tratamiento. Tratamiento de la tuberculosis farmacorresistente*, actualización del 2020 (9). Para obtener más información sobre cada recomendación, incluidas las observaciones, la fuente de la evidencia, el fundamento, las consideraciones relativas a los subgrupos y la puesta en práctica y el seguimiento y evaluación, se deben consultar las directrices originales o la [plataforma KSP de la OMS sobre la TB](#).

La capacidad en materia de TB pediátrica suele estar muy centralizada en el nivel de atención secundaria o terciaria, donde los pacientes que acuden pueden presentar una enfermedad extensa, después de retrasos en el acceso a la atención. En los niveles más altos de atención, los servicios a menudo se gestionan de manera vertical y no integrada (10, 98). Es posible que los trabajadores de salud a nivel de la atención primaria tengan capacidad y confianza limitadas en el tratamiento de la TB pediátrica, pese a que es aquí donde busca atención la mayoría de la población infantil con TB o en riesgo de contraerla (10). Además, con frecuencia el tamizaje de la TB no forma parte sistemática de los algoritmos clínicos de la salud infantil, como la atención integrada de las enfermedades prevalentes de la infancia (AIEPI) y la atención integrada de los casos en la comunidad. Los prestadores de atención de salud del sector privado desempeñan un papel cada vez más importante como primer punto de atención en muchos países (99). Hay muchas oportunidades desaprovechadas de rastreo de contactos, así como de prevención, detección y atención de la TB debido a la integración deficiente de los servicios de TB para la población infantil y adolescente con otros programas y servicios.

La descentralización y la prestación de una atención integrada centrada en la familia se destacan como una de las diez acciones clave de la hoja de ruta del 2018 (10). La Hoja de Ruta destaca que abordar de manera coherente y sistemática las deficiencias y los cuellos de botella a lo largo de la vía de atención de la población infantil y adolescente, desde la exposición a la TB y la infección

hasta la enfermedad por TB, puede contribuir a disminuir la transmisión de la enfermedad, ampliar la prevención de la infección por TB y lograr un diagnóstico más temprano de la TB con mejores resultados. Lograr esta continuidad asistencial precisa la colaboración entre las esferas de servicios, las disciplinas y sectores de práctica, la participación de la comunidad y también la descentralización e integración de la prestación de servicios a nivel de la atención primaria (10).

La hoja de ruta indica medidas para integrar los servicios de TB para la población infantil y adolescente en la atención centrada en la familia y la comunidad, entre ellas: 1) fortalecer la colaboración y la coordinación a escala nacional en todos los programas relacionados con la salud, que se ocupan de la salud de la mujer, el adolescente y el niño, en especial la salud reproductiva, la salud de la madre, el recién nacido, el niño y el adolescente, la nutrición, la infección por el VIH y la salud primaria y comunitaria, con una clara definición de las funciones y responsabilidades y una responsabilización conjunta; 2) descentralizar e integrar modelos eficaces de atención para la detección, prevención y diagnóstico de la TB con otras plataformas existentes de prestación de servicios de salud maternoinfantil (como los servicios de atención prenatal, atención integrada en la comunidad y atención de las enfermedades prevalentes en la infancia), así como otros servicios conexos (como del VIH, la nutrición y la vacunación); 3) velar por que la población infantil y adolescente con otras comorbilidades frecuentes (como meningitis, desnutrición, neumonía, enfermedad pulmonar crónica e infección por el VIH) se evalúe de manera sistemática para detectar la TB; 4) procurar que las estrategias comunitarias de salud integren la educación, la detección, la prevención y la detección de casos de TB en la población infantil y adolescente a las actividades de capacitación y prestación de servicios; y 5) aumentar el nivel de concientización y la demanda de servicios de TB destinados a la población infantil y adolescente, por parte de las comunidades y los trabajadores de salud (10).

Este conjunto de preguntas PICO examinó el impacto que tienen: 1) la descentralización y 2) los enfoques integrados centrados en la familia de los servicios de TB dirigidos a la población infantil y adolescente, sobre la detección de casos en las personas de estos grupos que presenten signos y síntomas de TB. También examinan el impacto de estas estrategias en la cobertura del TPT en la población infantil y adolescente.

6.1. Modelos de atención descentralizados y modelos integrados centrados en la familia para prestar servicios de TB a la población infantil y adolescente

Recomendaciones:

En los entornos con carga alta de TB, se pueden utilizar modelos de atención descentralizados con el objeto de prestar servicios de TB a la población infantil y adolescente que presente signos y síntomas de TB o que se ha expuesto a una persona con TB (*recomendación condicional, evidencia de certeza muy baja*).

Los modelos integrados de atención centrados en la familia se pueden utilizar con el objeto de prestar servicios de TB a la población infantil y adolescente que presente signos y síntomas de TB o que se ha expuesto a la enfermedad, además de los modelos habituales de atención (*recomendación condicional, evidencia de certeza muy baja*).

Observaciones

- Estas recomendaciones se aplican a los servicios de TB a lo largo de toda la continuidad asistencial, con un interés especial en la detección de casos y la provisión del TPT.
 - Son pertinentes para la población infantil y adolescente con signos y síntomas de TB, en cuanto se refiere al impacto en la detección de casos. También conciernen a la población infantil y adolescente que se haya expuesto a la TB (contactos de casos de TB) y que reúna las condiciones para recibir el TPT, en cuanto se refiere al impacto en la provisión del TPT. La población infantil y adolescente con signos y síntomas que precisa evaluación para detectar la enfermedad por TB también puede tener antecedentes de exposición a la enfermedad (contactos de casos de TB). En niños y adolescentes que son contactos de casos de TB y que no presenten signos y síntomas se deben evaluar los criterios de elegibilidad para recibir el TPT.
 - La recomendación sobre los servicios descentralizados se refiere a fortalecer los servicios de TB dirigidos a la población infantil y adolescente en los niveles periféricos del sistema de salud y más cercanos a la comunidad, pero no a reemplazar los servicios especializados de TB pediátrica en los niveles más altos del sistema de salud.
 - Se debe dar prioridad a la descentralización en los entornos y poblaciones con acceso deficiente a los servicios existentes o en zonas con prevalencia alta de TB.
 - Se recomiendan enfoques integrados centrados en la familia como una alternativa que complementa los servicios corrientes de TB, por ejemplo, junto con servicios especializados que pueden tener un grado limitado de integración con otros programas o pocos vínculos con los servicios generales de salud.
 - La atención centrada en la familia es un principio intersectorial de la atención de la población infantil en todos los niveles del sistema de salud.
-

6.1.1. Justificación y evidencia

Preguntas PICO

- a. En la población infantil y adolescente con signos y síntomas de TB, ¿deberían utilizarse servicios de TB descentralizados, en lugar de los servicios de TB centralizados dirigidos a estos grupos (a nivel de hospital de referencia o terciario)?
- b. En la población infantil y adolescente expuesta a la TB, ¿deberían utilizarse servicios descentralizados de prevención y atención de la TB dirigidos a estos grupos, en lugar de los servicios centralizados de prevención y atención (a nivel de hospital de referencia o terciario), con el fin de aumentar la cobertura del TPT en niños y adolescentes que reúnen los criterios para recibirlo?

- c. En la población infantil y adolescente con signos y síntomas de TB, ¿deberían utilizarse servicios integrados centrados en la familia, en lugar de los servicios habituales, no centrados en la familia ni integrados?
- d. En la población infantil y adolescente expuesta a la TB, ¿deberían utilizarse los servicios integrados centrados en la familia, en lugar de los servicios habituales, no centrados en la familia ni integrados, con el fin de aumentar la cobertura del TPT en niños y adolescentes que reúnen los criterios para recibirlo?

Para conocer las definiciones de descentralización y servicios integrados de atención centrada en la familia, consúltense la [sección de definiciones de la página xi](#).

Evidencia. Con el propósito de responder a este grupo de preguntas PICO se realizó una revisión sistemática de estudios que evaluaban el impacto de los modelos de atención descentralizados o de modelos integrados centrados en la familia sobre los resultados del diagnóstico, tratamiento o prevención de la TB en la población infantil y adolescente con TB, entre 0 y 19 años de edad, que comprendían tanto niños y niñas (0-9 años) como adolescentes (10-19 años). En febrero del 2021 se realizaron búsquedas en las bases de datos PubMed, Embase, Web of Science, Global Index Medicus, Global Health y Cochrane Central, así como en las referencias de 17 revisiones afines. En las bases de datos se encontraron 3265 resúmenes que se examinaron, además de 129 referencias adicionales de revisiones afines. Se evaluó el texto completo de 516 artículos para definir si reunían los criterios de selección y de ellos se escogieron 25 estudios comparativos (siete aleatorizados, 18 observacionales); se agregó un estudio observacional inédito, para un total de 26 estudios. Cuatro estudios (uno aleatorizado y tres observacionales) se excluyeron después de examinarlos, porque el modelo de atención descrito era el apoyo comunitario al tratamiento, sobre el cual ya existe una recomendación de la OMS (100). De los estudios restantes, 16 tenían elementos de descentralización, cinco tenían elementos de integración y tres tenían elementos de atención centrada en la familia; cuatro estudios tenían elementos de más de un modelo de atención de interés, pero solo se incluyeron en función de su modelo principal como la descentralización o la atención integrada centrada en la familia. La mayoría de los estudios se centraba en el grupo etario de 0 a 14 años.

Los estudios en los cuales la intervención primaria fue la descentralización evaluaban sobre todo los resultados de diagnóstico o de notificación de casos ($n = 16$) (48, 101-115) y unos pocos evaluaban resultados del TPT ($n = 3$) (106, 116, 117). En general, las intervenciones que incluían tanto el fortalecimiento de la capacidad de diagnóstico en los entornos de atención primaria como el fortalecimiento de los vínculos entre las comunidades y los establecimientos de salud mostraron de manera constante un aumento en la notificación de casos y el inicio del TPT, que no se observó en las intervenciones que comprendían solo actividades comunitarias.

Se encontraron dos estudios de integración de servicios (118, 119) que mostraron un impacto limitado en la notificación de los casos del tamizaje de los consultorios de AIEPI o de servicios de TB y TAR en el mismo establecimiento. Los dos estudios encontrados de atención centrada en la familia (120, 121) mostraron que la provisión de un conjunto de medidas de apoyo socioeconómico a las familias afectadas por la TB se asociaba con un aumento del inicio y la finalización del TPT.

Los revisores señalaron que, si bien se dispone de publicaciones más amplias y abundantes sobre la integración y la atención centrada en la familia, la evidencia de su impacto específico sobre los resultados de la TB en la población infantil y adolescente es limitada. Se observó una cierta duplicación entre la integración de los servicios de TB en entornos no especializados como los servicios generales de consulta externa o de atención primaria y la descentralización. Con fines del examen de la evidencia, esta separación fue un tanto artificial, pero en la práctica, la descentralización y la integración en la atención primaria pueden darse al mismo tiempo.

Consideraciones del Grupo de Elaboración de las Directrices: Con respecto a la evidencia examinada sobre el impacto de la descentralización en la detección de casos de TB, el Grupo de Elaboración de las Directrices observó que dos ensayos clínicos (109, 111) y un estudio observacional

de tamizaje en el hogar (sin refuerzo en los establecimientos) (174) tuvieron menos diagnósticos o notificaciones en los menores de 15 años en el grupo de intervención, comparado con el grupo de control, pero ninguna de las diferencias alcanzó significación estadística. El Grupo de Elaboración de las Directrices opinó que, aunque puede haber una reducción en la notificación de casos en niveles superiores de atención, la detección de la TB puede mejorar si los pacientes pediátricos son atendidos por un médico competente en el primer punto de acceso (como el nivel de atención primaria). Se encontró que la evidencia en general era incierta. Se consideró que el beneficio del aumento en la detección de casos y de un mayor número que inicia el tratamiento de la enfermedad supera la preocupación por un tratamiento excesivo. Por lo tanto, los efectos indeseables de la detección de casos se calificaron como leves. El Grupo de Elaboración de las Directrices analizó los riesgos posibles de la provisión y gestión del TPT a nivel periférico, incluida la falta de detección de eventos adversos asociados con los medicamentos como la hepatotoxicidad y la capacidad insuficiente para manejarlos. Asimismo, puede haber un riesgo de tratar la enfermedad por TB con un ciclo de TPT en lugar de un esquema de tratamiento completo. Todos estos eventos indeseables pueden suceder, pero se consideró que eran raros y no planteaban mayor inquietud. Por lo tanto, los efectos indeseables de la provisión de TPT se calificaron como leves. En general, el Grupo de Elaboración de las Directrices convino que el balance entre los efectos deseables e indeseables probablemente estaba en favor de los servicios descentralizados de TB para la detección de casos y la provisión de TPT a la población infantil y adolescente. El grupo observó que las diferencias del entorno y la disponibilidad de recursos adecuados eran aspectos importantes que debían tenerse en cuenta.

El Grupo de Elaboración de las Directrices opinó que la atención integrada centrada en la familia incluye intervenciones en el hogar para reconocer a los miembros que precisan evaluación de la enfermedad por TB, TPT, apoyo al tratamiento, etc. Se observó una cierta duplicación entre la integración de los servicios de TB en entornos no especializados como los servicios generales de consulta externa o de atención primaria y la descentralización. Con fines del examen de la evidencia, esta separación fue un tanto artificial, pero en la práctica, la descentralización y la integración en la atención primaria pueden darse al mismo tiempo. En general, pese a la falta de evidencia sobre los efectos indeseables y la baja calidad de los datos, el cuadro de expertos convino que hay evidencia de efectos positivos de la atención integrada centrada en la familia. Se comentó que la atención integrada centrada en la familia podría ser un complemento a la norma de atención actual y también a los servicios especializados que no tienen un componente de integración. Se destacó la atención centrada en la familia en el sentido de la participación de la familia como un principio básico de la atención de salud infantil.

El Grupo de Elaboración de las Directrices afirmó que los factores específicos del entorno relacionados con la carga de TB o la organización de los servicios de salud puede afectar la viabilidad, la aceptabilidad y las consideraciones relativas a la equidad. También consideró que los costos iniciales para el sistema de salud, de crear servicios descentralizados e integrados centrados en la familia, pueden ser relativamente altos (infraestructura, recursos humanos, capacitación, equipos, participación de la comunidad), pero que es probable que disminuyan con el transcurso del tiempo, suponiendo que las personas con TB reciben un tratamiento eficaz y se suministra el TPT a nivel periférico, con lo cual disminuye la incidencia de TB. Los servicios descentralizados e integrados centrados en la familia pueden procurar ahorros notables a las familias afectadas. Se consideró que la equidad era un aspecto intersectorial importante que también influye en los costos. El Grupo de Elaboración de las Directrices hizo hincapié en que la aplicación del TPT puede plantear dificultades importantes, con una proporción alta de pérdidas durante el seguimiento en los programas ejecutados en niveles más altos del sistema de salud, teniendo en cuenta que los niños que reúnen los requisitos para recibir el TPT no están enfermos. El grupo convino en que la descentralización y la integración de los servicios pueden aumentar la equidad y mejorar la eficacia del programa y consideró que la rentabilidad está probablemente en favor de los enfoques descentralizados e integrados centrados en la familia, tanto para la búsqueda de casos como para la provisión del TPT.

Si bien el Grupo de Elaboración de las Directrices destacó la importancia de tener en cuenta el posible impacto de la estigmatización al descentralizar a los niveles inferiores los servicios de TB dirigidos a la población infantil y adolescente, también juzgó que es probable que los enfoques descentralizados sean aceptables para las principales partes interesadas. En general, se consideró factible la aplicación de enfoques descentralizados e integrados centrados en la familia, aunque la viabilidad puede variar en función de la infraestructura, el financiamiento disponible y la estructura del PNT, entre otros factores. Sin embargo, es fundamental una inversión adecuada que favorezca la aceptabilidad, la equidad y la viabilidad de los enfoques descentralizados.

6.1.2. Consideraciones relativas a los subgrupos

Adolescentes. El cuadro clínico en la población adolescente es semejante a la presentación en los adultos y, por lo tanto, pueden necesitar intervenciones diferentes de las que se dirigen a la población infantil. En el manual operativo se incluyen otras consideraciones relativas a los subgrupos para la población adolescente, teniendo en cuenta su comportamiento específico de búsqueda de atención de salud y su necesidad de servicios adaptados.

Contactos de casos de TB. Durante muchos años, la provisión del TPT se ha centrado sobre todo en los menores de 5 años. En el 2018, se ampliaron los grupos destinatarios del TPT, con el fin de incluir los contactos de todas las edades (722). Los datos disponibles en la base de datos mundial sobre la TB (78) indican que la cobertura del TPT en los contactos del hogar es deficiente, en especial en los mayores de 5 años.

En la población infantil que presenta enfermedades comunes con signos y síntomas que se superponen a los de la TB, las estrategias de integración de los servicios de TB a su atención de salud pueden mejorar la detección de casos y la provisión del TPT.

Estos subgrupos son los siguientes:

- Población infantil con desnutrición aguda grave
- Población infantil con neumonía grave
- Población infantil con infección por el VIH
- Población infantil con otras enfermedades crónicas.

6.1.3. Consideraciones relativas a la puesta en práctica

Requisitos del sistema de salud. La capacitación de los trabajadores de salud en los niveles periféricos del sistema de salud es un requisito primordial, para procurar una ejecución adecuada de los enfoques descentralizados. Del mismo modo, se precisan recursos a nivel periférico, sobre todo al principio cuando se crean los servicios. Se prevé que a medida que se crean los servicios y se ponen en marcha de manera eficaz, el impacto a largo plazo dará lugar a una disminución en la incidencia de TB con una reducción derivada de la necesidad de recursos. Se puede aplicar un enfoque gradual si es más apropiado en el país o la zona, dependiendo de la carga local de TB, la disponibilidad de fondos nacionales o de donantes y del apoyo técnico y programático.

Entre los factores que se deben tener en cuenta en la descentralización de los servicios de TB dirigidos a la población infantil y adolescente se cuentan los siguientes: la infraestructura disponible (como la infraestructura de salud de base y las necesidades de ampliación o mejora), el marco regulatorio aplicable, el financiamiento, la elección entre un ambiente de investigación operativa o la ejecución programática, los aspectos de recursos humanos (incluidas las necesidades de personal y el desarrollo de los recursos humanos como el fortalecimiento de la capacidad, la capacitación y las aptitudes para la consulta), el seguimiento y evaluación, la realización de investigaciones cualitativas sobre las necesidades, las percepciones de la comunidad (incluidas las opiniones sobre la estigmatización) y las sugerencias. La descentralización de los servicios a nivel de la atención primaria requiere que los

servicios de TB dirigidos a la población infantil y adolescente se integren en los servicios generales de atención primaria de salud, lo cual puede dar lugar a una superposición importante entre la descentralización y los enfoques integrados centrados en la familia.

Investigación de contactos. La investigación activa de contactos a escala comunitaria y familiar es una intervención primordial para mejorar tanto la búsqueda de casos como la provisión del TPT en la población infantil y adolescente.

Redistribución de tareas. La descentralización no solo implica los niveles del sistema de salud, sino que, en condiciones ideales, también debe tener lugar en la misma estructura, mediante la capacitación de todos los prestadores de atención de salud, en todos los servicios de atención dirigidos a la población infantil y adolescente, en materia de reconocimiento y manejo de la TB. El Grupo de Elaboración de las Directrices mencionó la redistribución de tareas como un factor importante de la ejecución.

Atención integrada centrada en la familia. Aunque en materia de salud infantil la atención evoluciona en torno a la familia, el concepto de atención centrada en la familia no está bien definido. La atención centrada en la familia se relaciona con el concepto más común de atención centrada en el paciente. En la Estrategia de Fin de la TB (6): “La atención centrada en el paciente implica evaluar y abordar de manera sistemática las necesidades y expectativas de los pacientes. El objetivo es proporcionar un diagnóstico y tratamiento de la TB de gran calidad a todos los pacientes, hombres, mujeres y niños, sin que tengan que incurrir en gastos catastróficos. Dependiendo de las necesidades de los pacientes, se debe prestar apoyo educativo, emocional y económico para permitirles completar el proceso de diagnóstico y el ciclo completo del tratamiento recetado”. Existen múltiples descripciones que incluyen componentes de apoyo y educación basados en las necesidades individuales, la construcción de un vínculo paciente-prestador de atención de salud y la toma de decisiones colaborativa. La atención centrada en la familia también incluye intervenciones a nivel del hogar, tendentes a reconocer a los miembros del hogar que precisan evaluación de la enfermedad por TB, TPT, apoyo al tratamiento, etc. Dado que el concepto de atención integrada centrada en la familia puede ser específico del entorno, una de las primeras etapas en la ejecución incluye aclarar qué definición se aplica al entorno en el cual se introduce. Del mismo modo, la estrategia de ejecución varía según el entorno y debe ser específica de cada país o región, en función de los valores sociales y culturales.

El PNT debe definir y elaborar el conjunto de servicios de TB que se prestan, en estrecha coordinación con otros programas pertinentes, por ejemplo, por conducto de un grupo técnico de trabajo ya existente sobre la TB en la población infantil y adolescente. Este conjunto de servicios se debe basar en el reconocimiento y la satisfacción de las necesidades de capacidad de los programas nacionales que se interesan en la adopción de las intervenciones propuestas y, en condiciones ideales, a partir de las percepciones de las familias y la comunidad sobre el modelo ideal de atención centrado en la familia. Podría incluir modelos comunitarios para la investigación activa de contactos, la detección de las niñas y niños con signos y síntomas de TB o exposición a la enfermedad, como parte de los servicios de control sistemático del crecimiento o un modelo integrado de la AIEPI, que comience con el niño enfermo y reconozca los signos y síntomas que señalan una probabilidad alta de TB.

La integración puede comenzar en la familia, dotándola de conocimientos para reconocer los signos y síntomas y comprender la importancia de un antecedente de contacto, saber cuándo buscar ayuda en un establecimiento de salud y cómo minimizar la estigmatización asociada con la TB. Los puntos de entrada de alto rendimiento ofrecen un buen punto de partida en el sistema de salud. Por ejemplo, los servicios de TB en la población infantil y adolescente pueden integrarse en los consultorios que atienden los trastornos de la nutrición, el control prenatal, el programa ampliado de vacunación, los centros de hospitalización, los consultorios de TB y neumología dirigidos a la población adulta, los consultorios de atención de la infección por el VIH y de pediatría general. En condiciones ideales, la atención de la TB debería integrarse en los servicios generales de salud, en lugar de limitarse a buscar una mejor coordinación entre dos programas. Sin embargo, sigue siendo esencial definir un flujo óptimo de pacientes entre los servicios y crear vínculos sólidos entre los puntos de entrada de

la salud infantil y los consultorios de TB, sobre todo en establecimientos donde los servicios están separados físicamente. Esto es fundamental para mejorar la calidad de los servicios, incluido el seguimiento de las personas con TB durante la evaluación diagnóstica, a fin de garantizar también la precisión del registro y la notificación. En la fase inicial, podría optarse por programas piloto, que se evaluarían y ajustarían según fuese necesario y luego se ampliarían.

Entre los factores que se deben tener en cuenta al diseñar un enfoque de atención de la TB dirigida a la población infantil y adolescente se cuentan los siguientes: la infraestructura disponible (como la infraestructura de salud de base y las necesidades de ampliación o mejora), el marco regulatorio aplicable, el financiamiento, la elección entre un ambiente de investigación operativa o la ejecución programática, los aspectos de recursos humanos (incluidas las necesidades de personal y el desarrollo de los recursos humanos como el fortalecimiento de la capacidad, la capacitación y las aptitudes para la consulta), el seguimiento y evaluación, la realización de investigaciones cualitativas sobre las necesidades, las percepciones de la comunidad (incluidas las opiniones sobre la estigmatización) y las sugerencias.

Modelo diferenciado de prestación de servicios. Este es un enfoque centrado en la persona, elaborado en el marco del programa del VIH que simplifica y adapta los servicios del VIH a lo largo de la secuencia asistencial, de manera que satisfaga las necesidades de las personas con infección por el VIH y las personas vulnerables a la misma y optimice los recursos disponibles en los sistemas de salud. Los principios del modelo diferenciado de prestación de servicios se pueden aplicar a la prevención, la realización de pruebas, la vinculación con la atención, el inicio y el seguimiento del TAR y la integración de la atención de la infección por el VIH y las coinfecciones y enfermedades concomitantes (123). Este enfoque adopta la idea de que el hecho de dar a las familias la opción de interactuar con el sistema de salud, proporcionaría un mecanismo posible de integración de los servicios de TB de la población infantil y adolescente en los programas de atención primaria de salud u otros programas. En el manual operativo se proporcionan ejemplos de la aplicación de este modelo dirigido a niños y adolescentes con TB o que corren el riesgo de contraer la enfermedad.

6.1.4. Seguimiento y evaluación

Evolucionar hacia servicios descentralizados, integrados y centrados en la familia precisa una planificación cuidadosa y un seguimiento periódico de la ejecución del plan. Es necesario reconocer las necesidades de fortalecimiento de la capacidad de los PNT para ejecutar las intervenciones propuestas y satisfacer estas necesidades.

Reforzar la recogida de datos sobre la TB en la población infantil y adolescente puede requerir una cantidad importante de tiempo adicional y es posible que la obtención de datos detallados solo sea factible en entornos de investigación operativa específicos. Los programas suelen contar con registros establecidos para la investigación de contactos, el registro del tratamiento y los resultados, así como registros del TPT. El uso de estas herramientas (de preferencia en formato electrónico) es importante a medida que los programas evolucionan hacia un enfoque más descentralizado, integrado y centrado en la familia, a fin de garantizar un manejo y tratamiento integrales. Es necesario evaluar la utilización de estas herramientas y mejorarla, incluso mediante la investigación operativa.

Será importante dar seguimiento al número de pacientes pediátricos diagnosticados en los diferentes niveles del sistema de salud, incluida la proporción de casos con confirmación bacteriológica, la proporción diagnosticada mediante criterios clínicos, además del número de casos que iniciaron y completaron el TPT. El desglose de los datos por sexo será importante para evaluar el impacto en la equidad de género. Otros componentes importantes son la evaluación de la calidad de los servicios (que cubre la calidad de todas las etapas en la vía de atención del paciente, desde el tamizaje hasta el diagnóstico y el tratamiento) y la satisfacción del usuario.

6.2. Recomendaciones unificadas sobre los modelos de atención de la TB que son pertinentes para la población infantil y adolescente

Cuadro 7. Recomendaciones unificadas sobre los modelos de atención de la TB que son pertinentes para la población infantil y adolescente

WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment – care and support during tuberculosis treatment (100)

A los pacientes que reciben tratamiento contra la TB debe proporcionarse educación en salud y asesoramiento sobre la enfermedad y la adhesión al tratamiento.

(Recomendación firme, evidencia de certeza moderada)

A los pacientes que reciben tratamiento contra la TB se puede ofrecer un conjunto de intervenciones³⁸ que mejoren la adhesión al tratamiento, junto con la elección de una opción adecuada de administración del tratamiento.³⁹

(Recomendación condicional, evidencia de certeza baja)

Se pueden ofrecer una o varias de las siguientes intervenciones para promover la adhesión al tratamiento (complementarias y no excluyentes entre sí) a los pacientes que reciben tratamiento por TB o a los prestadores de atención de salud:

- a. mecanismos de rastreo⁴⁰ o monitores digitales para el control de la medicación⁴¹
(Recomendación condicional, evidencia de certeza muy baja)
- b. apoyo material al paciente⁴² *(Recomendación condicional, evidencia de certeza moderada);*
- c. apoyo psicológico al paciente⁴³ *(Recomendación condicional, evidencia de certeza baja)*
- d. formación del personal⁴⁴ *(Recomendación condicional, evidencia de certeza baja).*

³⁸ Entre las intervenciones que mejoran la adhesión al tratamiento se cuentan el apoyo social como la educación y el asesoramiento del paciente, el apoyo material (por ejemplo, alimentos, incentivos económicos, gastos de transporte); apoyo psicológico; mecanismos de rastreo como visitas domiciliarias o comunicaciones de salud digital (p. ej., SMS, llamadas telefónicas); los monitores digitales para el control de la medicación; y la formación del personal. Las intervenciones deben escogerse con base en una evaluación de las necesidades individuales del paciente, los recursos del prestador y las condiciones de ejecución.

³⁹ Entre las opciones adecuadas de administración del tratamiento hay varias formas de apoyo al tratamiento como el soporte al tratamiento con video y el apoyo comunitario al tratamiento en el hogar.

⁴⁰ Los mecanismos de rastreo se refieren a la comunicación con el paciente, mediante el servicio de mensajes cortos (SMS), llamadas telefónicas (de voz) o visitas al hogar.

⁴¹ Un monitor digital para el control de la medicación es un dispositivo que puede medir el tiempo que transcurre entre las aperturas del pastillero. El monitor puede tener recordatorios sonoros o enviar un SMS para recordar al paciente que tome la medicación, junto con un registro de cuándo se abre el pastillero.

⁴² El apoyo material puede ser apoyo alimentario o económico, comidas, cestas de alimentos, complementos alimenticios, vales para alimentos, ayuda para el transporte, ayuda para gastos de manutención, incentivos para la vivienda o bonificaciones económicas. Este apoyo aborda los costos indirectos que asumen los pacientes o los cuidadores para acceder a los servicios de salud e intenta mitigar en lo posible las consecuencias de la pérdida de ingresos por causa de la enfermedad.

⁴³ El apoyo psicológico puede consistir en sesiones de asesoramiento o apoyo en grupos de pares.

⁴⁴ La formación del personal puede consistir en educación sobre la adhesión al tratamiento, recordatorios gráficos o visuales, herramientas pedagógicas y ayudas de escritorio para la toma de decisiones y recordatorios.

A los pacientes que reciben tratamiento por TB se pueden ofrecer las siguientes opciones de administración del tratamiento:

- a. Se recomienda el apoyo al tratamiento en la comunidad o en el hogar, mejor que en establecimientos de salud o que el tratamiento sin apoyo (*recomendación condicional, evidencia de certeza moderada*).
- b. Se recomienda el apoyo al tratamiento brindado por prestadores no profesionales capacitados o por trabajadores de salud, mejor que el apoyo al tratamiento administrado por miembros de la familia o el tratamiento sin apoyo (*recomendación condicional, evidencia de certeza muy baja*).
- c. El tratamiento observado por video (TOV) puede reemplazar el apoyo al tratamiento cuando se dispone de tecnologías de comunicación por video y cuando los prestadores de atención de salud y los pacientes pueden organizarlo y utilizarlo de manera adecuada (*recomendación condicional, evidencia de certeza muy baja*)

Los pacientes con TB multirresistente (TB-MDR) deben tratarse utilizando ante todo un esquema de atención ambulatoria, en lugar de modelos de atención basados principalmente en la hospitalización.

(*Recomendación condicional, evidencia de certeza muy baja*)

En los pacientes que reciben tratamiento por TB-MDR, se recomienda un modelo descentralizado de atención, en lugar de un modelo centralizado.

(*Recomendación condicional, evidencia de certeza muy baja*)

7. Situaciones especiales

Este capítulo incluye recomendaciones válidas de la OMS que se aplican a la población infantil y adolescente en situaciones especiales como el manejo de la TB en el contexto de la infección por el VIH o la desnutrición y la alimentación óptima de los lactantes de madres con TB. Las recomendaciones se han unificado a partir de varias directrices vigentes de la OMS sobre coinfección TB/VIH y nutrición, a saber: Política de la OMS sobre actividades de colaboración TB/VIH: guías para programas nacionales y otros interesados directos (124), *Consolidated guidelines on HIV prevention, testing, treatment, service delivery and monitoring: recommendations for a public health approach*, julio del 2021 (125), Directriz: actualizaciones sobre la atención de la desnutrición aguda severa en lactantes y niños, 2013 (60) y *Guideline: Nutritional care and support for patients with tuberculosis*, 2013 (126). Para obtener más información sobre cada recomendación, incluidas las observaciones, la fuente de la evidencia, el fundamento, las consideraciones relativas a los subgrupos y la puesta en marcha y el seguimiento y evaluación, se deben consultar las directrices originales.

Cuadro 8. Recomendaciones de la OMS sobre la coinfección por TB/VIH y la nutrición que son pertinentes para la población infantil y adolescente.

Política de la OMS sobre actividades de colaboración TB/VIH: guías para programas nacionales y otros interesados directos, 2012 (124)

Se debe ofrecer de manera sistemática la realización de pruebas del VIH a todos los pacientes con TB presuntiva y diagnosticada.

(Recomendación firme, evidencia de certeza baja)

***Consolidated guidelines on HIV prevention, testing, treatment, service delivery and monitoring: recommendations for a public health approach*, julio del 2021 (125)**

Profilaxis con cotrimoxazol para lactantes, niños y adolescentes con infección por el VIH

La profilaxis con cotrimoxazol se recomienda en lactantes, niños, niñas y adolescentes con infección por el VIH, sea cual fuere su estado clínico e inmunitario. Se debe dar prioridad a todos los menores de 5 años, sin tener en cuenta las cifras de linfocitos CD4 ni su estadio clínico y a la población infantil con enfermedad grave o avanzada por el VIH (estadio clínico 3 o 4 según la clasificación de la OMS) o cifras de linfocitos CD4 ≤ 350 células/mm³.

(Recomendación firme, evidencia de certeza alta)

En los entornos con prevalencia muy alta de malaria o infecciones bacterianas graves, la profilaxis con cotrimoxazol debe continuarse hasta la edad adulta, independientemente de que se administre o no TAR.

(Recomendación condicional, evidencia de certeza moderada)

En los entornos con prevalencia baja tanto de malaria como de infecciones bacterianas, la profilaxis con cotrimoxazol puede suspenderse en la población infantil de 5 años de edad en adelante, que están clínicamente estables o con supresión de la viremia que han recibido TAR durante al menos seis meses y tienen cifras de linfocitos CD4 > 350 células/mm³.

(Recomendación firme, evidencia de certeza muy baja)

La profilaxis con cotrimoxazol se recomienda en los lactantes de 4 a 6 semanas de edad con exposición al VIH y debe continuarse hasta que se descarte la infección por el VIH mediante una prueba apropiada para su edad, para hacer el diagnóstico final después del cese completo de la lactancia materna.

(Recomendación firme, evidencia de certeza muy baja)

Se debe administrar de manera sistemática la profilaxis con cotrimoxazol a todos los pacientes con infección por el VIH con enfermedad por TB, sin tener en cuenta las cifras de linfocitos CD4.

(Recomendación firme, evidencia de certeza alta)

Recomendaciones generales sobre los criterios para recibir el TAR

El TAR debe iniciarse en todas las personas con infección por el VIH, sea cual fuere el estadio clínico según la clasificación de la OMS y con cualquier cifra de linfocitos CD4.

- Embarazadas y mujeres que amamantan (*recomendación firme, evidencia de certeza moderada*)
 - Adolescentes (*recomendación condicional, evidencia de certeza baja*)
 - Población infantil con infección por el VIH, desde 1 año hasta menos de 10 años de edad (*recomendación condicional, evidencia de certeza baja*)
 - Lactantes diagnosticados durante el primer año de vida (*recomendación firme, evidencia de certeza moderada*)
-

Se debe ofrecer el inicio rápido del TAR a todas las personas con infección por el VIH después de recibir la confirmación del diagnóstico y realizar una evaluación clínica.

(Recomendación firme, evidencia de certeza alta para la población adulta y adolescente; evidencia de certeza baja para la población infantil).

El inicio rápido se define como un lapso de siete días después del día del diagnóstico de infección por el VIH; se debe dar prioridad para la evaluación y el inicio del TAR a las personas con enfermedad avanzada por el VIH.

Se debe ofrecer el inicio del TAR el mismo día a las personas que estén preparadas para comenzar.

(Recomendación firme, evidencia de certeza alta para la población adulta y adolescente; evidencia de certeza baja para la población infantil)

Momento adecuado para iniciar el TAR en la población infantil y adolescente con TB

El TAR debe iniciarse lo antes posible, en las dos semanas posteriores al inicio del tratamiento de la TB, independientemente de la cifra de linfocitos CD4, en la población infantil y adolescente con infección por el VIH (excepto cuando haya signos y síntomas de meningitis). (*Adolescentes: recomendación firme, evidencia de certeza baja a moderada*); *niños y lactantes: recomendación firme, evidencia de certeza muy baja*)

El TAR debe retrasarse al menos cuatro semanas (e iniciarse en un lapso de ocho semanas) después de que se inicie el tratamiento de la meningitis por TB.

Esquemas de TAR de primera línea

Se recomienda dolutegravir (DTG) en asociación con un inhibidor nucleosídico de la retrotranscriptasa (INRT) de base como el esquema de primera línea preferido para las personas con infección por el VIH que inician el TAR

- Adolescentes (*recomendación firme, evidencia de certeza moderada*)
 - Lactantes y niños con posología aprobada de DTG (*recomendación condicional, evidencia de certeza baja*)
-

Se puede recomendar un esquema basado en raltegravir (RAL) como el esquema de primera línea preferido en los recién nacidos.

(Recomendación condicional, evidencia de certeza muy baja)

Esquemas de TAR de segunda línea

Se recomienda la asociación de DTG con una base optimizada de INRT como tratamiento de segunda línea preferido en las personas con infección por el VIH, en quienes están fracasando los esquemas distintos a los basados en DTG.

- Adolescentes *(recomendación condicional, evidencia de certeza moderada)*
- Lactantes y niños con posología aprobada de DTG *(recomendación condicional, evidencia de certeza baja)*

Se recomienda la asociación de inhibidores de la proteasa potenciados con una base optimizada de INRT como tratamiento de segunda línea preferido en las personas con infección por el VIH, en quienes están fracasando los esquemas basados en DTG.

(Recomendación firme, evidencia de certeza moderada)

Directriz: actualizaciones sobre la atención de la desnutrición aguda severa en lactantes y niños, 2013 (60)

Los lactantes con desnutrición aguda grave hospitalizados deben recibir antibióticos parenterales para tratar la posible sepsis y el tratamiento adecuado de otras complicaciones médicas como la TB, la infección por el VIH, las afecciones quirúrgicas o la discapacidad.

(Recomendación firme, evidencia de certeza muy baja)

Guideline: nutritional care and support for patients with tuberculosis (126)

Manejo de la desnutrición aguda grave

La población infantil y adolescente en edad escolar (de 5 a 19 años) y la población adulta, incluidas las embarazadas y las mujeres que amamantan, que tienen enfermedad por TB y desnutrición aguda grave (índice de masa corporal muy bajo para la edad), deben tratarse en conformidad con las recomendaciones de la OMS sobre el manejo de la desnutrición aguda grave.

(Recomendación firme, evidencia de certeza muy baja)

Los menores de 5 años con enfermedad por TB y desnutrición aguda grave (perímetro braquial inferior a 115 mm o más de tres desviaciones estándares del peso por la estatura por debajo de los patrones de crecimiento infantil de la OMS o con cualquier grado de edema bilateral con fóvea) deben tratarse en conformidad con las recomendaciones de la OMS para el manejo de la desnutrición aguda grave en menores de 5 años.

(Recomendación firme, evidencia de certeza muy baja)

Manejo de la desnutrición moderada

La población infantil y adolescente en edad escolar (5 a 19 años) y la población adulta, incluidas las mujeres que amamantan, que tienen enfermedad por TB y desnutrición moderada, que no logran recuperar el índice de masa corporal normal después de dos meses de tratamiento de la TB, así como la personas que pierden peso durante el tratamiento de la TB, se deben valorar para determinar la adhesión al tratamiento y detectar afecciones concomitantes. También deben recibir evaluación y asesoramiento nutricional y, si está indicado, se les deben proporcionar suplementos alimentarios ricos en nutrientes o fortificados que estén disponibles localmente, según sea necesario para restaurar el estado nutricional normal.

(Recomendación condicional, evidencia de certeza baja)

Los menores de 5 años de edad con enfermedad por TB y desnutrición moderada deben recibir tratamiento como todo niño con desnutrición moderada. Esto incluye el suministro de suplementos alimentarios ricos en nutrientes o fortificados que estén disponibles localmente, con el fin de restaurar el peso adecuado para la estatura.

(Recomendación firme, evidencia de certeza muy baja)

A los pacientes con TB multirresistente y desnutrición moderada se les deben proporcionar suplementos alimentarios ricos en nutrientes o fortificados que estén disponibles localmente, según sea necesario para restaurar el estado nutricional normal.

(Recomendación firme, evidencia de certeza muy baja)

Se debe proporcionar un suplemento diario de micronutrientes múltiples al 1× de la ingesta recomendada, en las situaciones en que según el tratamiento habitual de la desnutrición moderada,⁴⁵ deberían haberse proporcionado alimentos fortificados o suplementos pero no están disponibles.

(Recomendación condicional, evidencia de certeza muy baja)

Tamizaje nutricional como parte de la investigación de contactos

En los entornos donde se ejecuta el rastreo de contactos, los contactos del hogar de las personas con enfermedad por TB deben someterse a un tamizaje y evaluación nutricional como parte de la investigación de contactos. Si se detecta desnutrición, debe tratarse en conformidad con las recomendaciones de la OMS.

(Recomendación condicional, evidencia de certeza muy baja)

Observaciones:

- *No hay evidencia de que el manejo nutricional de la desnutrición aguda de los pacientes con enfermedad por TB deba diferir del tratamiento de los pacientes sin TB.*
 - *Las preocupaciones sobre la pérdida de peso o la falta de ganancia ponderal deben desencadenar una evaluación clínica complementaria (p. ej., para determinar si hay resistencia a los medicamentos contra la TB, deficiencia en la adhesión al tratamiento o enfermedades concomitantes) y una valoración nutricional con el fin de determinar las intervenciones más apropiadas.*
 - *Se debe considerar la posibilidad de un seguimiento nutricional más estrecho y un inicio más temprano del apoyo nutricional (antes de que se completen los primeros dos meses de tratamiento de la TB) si el indicador nutricional se acerca al umbral de diagnóstico de desnutrición grave.*
-

⁴⁵ El suplemento con piridoxina se recomienda junto con el tratamiento con isoniácida a todas las embarazadas (o mujeres que amamantan) y a las personas con afecciones como la infección por el VIH, dependencia del alcohol, desnutrición, diabetes, hepatopatía crónica o insuficiencia renal. La provisión de piridoxina junto con el tratamiento con isoniácida no se analizó con ocasión de las directrices nutricionales del 2013.

8. Prioridades de investigación

Este capítulo incluye las lagunas o prioridades de investigación reconocidas por los miembros del Grupo de Elaboración de las Directrices al examinar la evidencia relacionada con cada una de las preguntas PICO. Abordar estas lagunas de investigación puede fundamentar la formulación de futuras preguntas de investigación que puedan mejorar la prevención y la atención de la TB. Esta lista de prioridades de investigación no es exhaustiva, pero complementa el programa de investigación actual, esbozado en *Research priorities for paediatric tuberculosis* (127) y otras directrices de la OMS.

Tamizaje de la TB (adaptado de *Directrices unificadas de la OMS sobre la tuberculosis*.

Módulo 2: Tamizaje. Tamizaje sistemático de la tuberculosis [1])

- Estudios que evalúen la utilización de las pruebas moleculares de diagnóstico rápido recomendadas por la OMS en el tamizaje de la población infantil y adolescente.
- Más investigación y creación de mejores herramientas y estrategias de tamizaje dirigidas a la población infantil y adolescente (estrategias de tamizaje dirigidas a grupos etarios específicos y diferenciados, incluidos los menores de 12 meses, menores de 5 años, hasta la edad de 10 años y de 10 a 19 años).
- Datos que permitan determinar la frecuencia con la que debe realizarse el tamizaje en los subgrupos de la población infantil en mayor riesgo de contraer la TB.
- Ensayos clínicos bien diseñados que aporten evidencia sobre los resultados importantes para el paciente en el tamizaje de la TB en la población infantil.

Enfoques diagnósticos

Utilización de algoritmos integrados de decisión sobre el tratamiento en la población infantil con TB pulmonar presuntiva que acuden a los establecimientos de salud

- Validación externa de los algoritmos integrados de decisión sobre el tratamiento de creación reciente, incluidos los dirigidos a subgrupos específicos de la población y en diversos entornos.
- Investigación sobre la aplicación e investigación operativa sobre el uso y el impacto de los algoritmos integrados de decisión sobre el tratamiento de creación reciente, incluida la forma de adaptarlos a entornos epidemiológicos locales (como los medios con diferentes cargas de TB, diferentes ámbitos de atención de salud, incluidos los entornos con acceso limitado a la radiografía de tórax).
- Estudios basados en modelos que determinen el impacto posible de los algoritmos de decisión sobre el tratamiento en la detección de casos y el inicio del tratamiento.
- Estudios cualitativos sobre la viabilidad y aceptabilidad de los algoritmos integrados de decisión sobre el tratamiento de creación reciente, por las partes interesadas pertinentes en diversos entornos.
- Estudios de exactitud de las pruebas diagnósticas y estudios de efectividad de los algoritmos de diagnóstico de la TB extrapulmonar.

Uso de la prueba Xpert® Ultra en muestras de aspirado gástrico o heces para diagnosticar la TB pulmonar en niños (adaptado de las directrices sobre pruebas de diagnóstico rápido del 2021 [16] y *Research priorities for paediatric tuberculosis*, del 2018 [127])

- Evaluación de los beneficios y el rendimiento diferencial de la combinación de múltiples tipos de muestras. Los datos limitados indicaban que la combinación de muestras no traumáticas tenía un rendimiento comparable a las muestras gástricas o las muestras de esputo inducido convencionales.

- Nuevas investigaciones operativas y cualitativas con el fin de determinar la mejor estrategia de obtención de muestras menos traumáticas en la población infantil como estudios de aplicación sobre un método de succión para la aspiración nasofaríngea que sea apropiado en entornos con escasas competencias o bajos recursos; investigación sobre el uso de las heces como muestra para diagnóstico en los algoritmos de decisión sobre el tratamiento; definición de protocolos de laboratorio que logren un equilibrio eficaz entre la facilidad de ejecución y el rendimiento diagnóstico; y el impacto de la realización de pruebas en las heces sobre los resultados importantes para el paciente.
- Encontrar, evaluar y validar biomarcadores asociados al huésped y al patógeno en los grupos pediátricos como posibles pruebas innovadoras de la infección por TB, la enfermedad por TB, el riesgo de progresión hacia la enfermedad y la respuesta al tratamiento en la población infantil y que en condiciones ideales, precisen muestras no traumáticas que se utilicen en el punto de atención.
- Optimización del patrón de referencia microbiológica actual mediante la mejora y armonización de la obtención de muestras; apoyo a la investigación de laboratorio encaminada a mejorar el procesamiento de muestras con el fin de perfeccionar el rendimiento diagnóstico, utilizando las pruebas actuales; y la mejora de las pruebas fenotípicas y genotípicas de farmacosenibilidad en muestras clínicas pediátricas, incluidas las muestras de heces.
- Investigación cualitativa sobre los aspectos de equidad, aceptabilidad y viabilidad de los enfoques de diagnóstico, incluidos los tipos de muestras y las herramientas de diagnóstico.

Un esquema de tratamiento de cuatro meses dirigido a la población infantil y adolescente con formas clínicas de TB farmacosenible que no son graves

- Evidencia más sólida sobre la viabilidad de hacer el diagnóstico de una forma de TB farmacosenible que no es grave en la población infantil y adolescente de entornos sin acceso a herramientas de diagnóstico, en especial a la radiografía de tórax.
- Evaluación de los costos para la sociedad, incluidos los gastos directos e indirectos para las personas con TB, con la ejecución de esquemas acortados de tratamiento de la TB farmacosenible (entre otros, los costos de transporte y la pérdida de ingresos familiares).
- Programas informáticos de interpretación automatizada de la radiografía de tórax, que comporten la diferenciación de las formas graves y no graves de la enfermedad por TB intratorácica en la población infantil.

Esquemas de tratamiento de la TB-RR/MDR en la población infantil

Bedaquilina

- Resultados del tratamiento en la población infantil de todas las edades con TB-RR/MDR, que recibe esquemas acortados y alargados de administración oral exclusiva que contienen bedaquilina.
- Estudios encaminados a optimizar la administración de bedaquilina en la población infantil.
- Análisis específicos de costo-efectividad sobre el uso de bedaquilina en la población infantil.
- Estudios que examinen los mecanismos de adquisición de resistencia a la bedaquilina y marcadores genéticos que la detecten (es probable que esta evidencia provenga de estudios en adultos con TB-RR/MDR, pero tendrá repercusiones en la población infantil y adolescente).
- Estudios que examinen la optimización de la duración del uso de bedaquilina en la población infantil con respecto a la farmacocinética y la seguridad.
- Estudios que examinen el uso combinado de bedaquilina y delamanid en la población infantil, con respecto a la farmacocinética y la seguridad.
- Investigación cualitativa sobre aspectos de aceptabilidad, equidad y factibilidad.

Delamanid

- Datos sobre la seguridad y los efectos secundarios a largo plazo del delamanid, en especial los relacionados con las alertas de seguridad neuropsiquiátricas.

- Estudios encaminados a optimizar la administración de delamanid en la población infantil (algunos estudios ya están en curso, como IMPAACT P2005, “Un estudio sin enmascaramiento de fase I/II de una sola rama, que evalúa la farmacocinética, la seguridad y la tolerabilidad de delamanid en asociación con un esquema de polifarmacoterapia de base optimizado, para la tuberculosis multirresistente (TB-MDR) en niños con TB-MDR, con o sin infección por el VIH”).
- Análisis específicos de costo-efectividad sobre el uso de delamanid en la población infantil.
- Estudios que examinen los mecanismos de adquisición de resistencia al delamanid y marcadores genéticos que detecten la resistencia.
- Estudios que examinen la optimización de la duración del uso de delamanid en la población infantil con respecto a la farmacocinética y la seguridad.

Tratamiento de la meningitis por TB farmacosensible presuntiva o confirmada bacteriológicamente en la población infantil y adolescente

- Datos comparativos de eficacia y seguridad en los esquemas de tratamiento acortados intensivos y los esquemas habituales.
- Dosificación del esquema acortado intensivo y otros esquemas en curso de investigación, entre ellos los esquemas que incluyen dosis de fármacos más altas de las recomendadas en la actualidad.
- Consideraciones relativas a la equidad, incluido el acceso equitativo a los fármacos en el esquema acortado intensivo.
- Costo-efectividad de los esquemas acortados en comparación con la norma de referencia actual.
- Viabilidad y aceptabilidad de los esquemas de tratamiento de la meningitis por TB.
- Investigación sobre las secuelas de la meningitis por TB (incluido el tipo y la gravedad de las secuelas y la capacidad de prevenirlas o tratarlas), así como medidas objetivas de calidad de vida y funcionalidad después del tratamiento.
- Administración simultánea de antiinflamatorios en el tratamiento de la meningitis por TB en la población infantil y adolescente.
- Esquemas óptimos de tratamiento de la meningitis por TB en la población infantil y adolescente con infección por el VIH.

Modelos de atención de la TB dirigidos a la población infantil y adolescente

Descentralización de los servicios de TB dirigidos a la población infantil y adolescente con signos y síntomas de TB o expuesta a la TB

- Costo-efectividad de la descentralización e integración para la detección de casos y la provisión del TPT.
- Impacto de la descentralización de los servicios sobre la equidad en salud.
- Aceptabilidad y viabilidad de los enfoques descentralizados de atención de la TB en la población infantil y adolescente para la detección de casos y la provisión del TPT.

Servicios integrados centrados en la familia dirigidos a la población infantil y adolescente con signos y síntomas de TB o expuesta a la TB

- Descripción detallada de los servicios integrados centrados en la familia que funcionan en la actualidad; costos asociados y costo-efectividad.
- Investigaciones sobre la aplicación de los componentes de estas intervenciones; evaluación de la aplicación de estos programas.
- Viabilidad y aceptabilidad de los enfoques integrados de atención de la TB centrada en la familia o descentralizados, dirigidos a la población infantil y adolescente para la detección de casos y la provisión del TPT en diferentes entornos, desde la perspectiva de la persona con TB, el cuidador y el prestador de atención.
- Costos y costos catastróficos.

- Evaluaciones de costo-efectividad de los enfoques integrados centrados en la familia o descentralizados, teniendo en cuenta los recursos disponibles en la actualidad (algunos modelos asumen que estas intervenciones dependen de estructuras que pueden no estar disponibles).
- Resultados de interés: inicio del TPT; número adicional de niños y adolescentes diagnosticados; retraso, retención en la atención, finalización del tratamiento, resultados clínicos (como el éxito del tratamiento); investigación cualitativa relacionada con la estigmatización, resultados en materia de salud mental, interrupción de la escolaridad, equidad.
- Evaluación de resultados de interés mediante diseños aleatorizados o no aleatorizados y diseños cualitativos.
- Evaluación de las necesidades iniciales en la comunidad, percepciones de la comunidad con respecto a la atención y prevención de la TB en la población infantil y adolescente.
- Investigación sobre la calidad del diagnóstico de TB en la población infantil, abordando tanto el subdiagnóstico como el sobrediagnóstico.

9. Referencias

1. Organización Mundial de la Salud. Global tuberculosis report 2021. Ginebra: OMS; 2021 [consultado el 1 de diciembre del 2021] Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/346387>.
2. Marais B. The natural history of childhood intra-thoracic tuberculosis: a critical review of literature from the pre-chemotherapy era. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2004;8(4):392-402.
3. Martinez L, Cords O, Horsburgh CR, Andrews JR, Pediatric TB Contact Studies Consortium. The risk of tuberculosis in children after close exposure: a systematic review and individual-participant meta-analysis. *Lancet*. 2020;395(10228):973-84.
4. Snow KJ, Sismanidis C, Denholm J, Sawyer SM, Graham SM. The incidence of tuberculosis among adolescents and young adults: a global estimate. *Eur Respir J*. 2018;51:1702352.
5. Naciones Unidas. La Agenda para el Desarrollo Sostenible [sitio web] [consultado el 1 de diciembre del 2021]. Disponible en: <https://www.un.org/sustainabledevelopment/es/development-agenda/>.
6. Organización Mundial de la Salud. Estrategia mundial y metas para la prevención, la atención y el control de la tuberculosis después de 2015. Ginebra: OMS; 2014 [consultado el 1 de diciembre del 2021]. Disponible en: https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA67/A67_R1-sp.pdf.
7. Naciones Unidas. Declaración política de la reunión de alto nivel de la Asamblea General sobre la lucha contra la tuberculosis. Nueva York: Naciones Unidas; 2018 [consultado el 1 de diciembre del 2021]. Disponible en: <https://documents-dds-ny.un.org/doc/UNDOC/GEN/N18/315/57/pdf/N1831557.pdf?OpenElement>.
8. Organización Mundial de la Salud. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. Segunda edición. Ginebra: OMS; 2014 [consultado el 1 de diciembre del 2021]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/112360>.
9. Organización Panamericana de la Salud. Directrices unificadas de la OMS sobre la tuberculosis. Módulo 4: Tratamiento. Tratamiento de la tuberculosis farmacorresistente. Washington, D.C.: OPS; 2022 [consultado el 1 de diciembre del 2021]. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/56062>.
10. Organización Panamericana de la Salud. Hoja de ruta para poner fin a la tuberculosis en niños y adolescentes. Segunda edición. Washington, D.C.: OPS; 2020 [consultado el 1 de diciembre del 2021]. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/52187>.
11. Organización Panamericana de la Salud. Directrices unificadas de la OMS sobre la tuberculosis. Módulo 2: Tamizaje. Tamizaje sistemático de la tuberculosis. Washington, D.C.: OPS; 2021 [consultado el 1 de diciembre del 2021].
12. Organización Mundial de la Salud. WHO guidelines on tuberculosis infection prevention and control, 2019 update. Ginebra: OMS; 2019 [consultado el 1 de diciembre del 2021]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/311259>.
13. BCG vaccines: WHO position paper – February 2018. *Weekly Epidemiological Record*. 2018;93(8):73-96.
14. Organización Panamericana de la Salud. Directrices unificadas de la OMS sobre la tuberculosis. Módulo 1: Prevención. Tratamiento preventivo de la tuberculosis. Washington, D.C.: OPS; 2020 [consultado el 1 de diciembre del 2021]. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/52261>

15. Dodd PJ, Yuen CM, Sismanidis C, Seddon JA, Jenkins HE. The global burden of tuberculosis mortality in children: a mathematical modelling study. *Lancet Glob Health*. 2017;5(9):e898-e906.
16. Organización Panamericana de la Salud. Directrices unificadas de la OMS sobre la tuberculosis. Módulo 3: Diagnóstico. Diagnóstico rápido para la detección de la tuberculosis, Washington, D.C.: OPS; 2021 [consultado el 1 de diciembre del 2021]. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/55926> [edición del 2020 disponible en español, actualización del 2021 disponible solo en inglés].
17. Organización Mundial de la Salud. Commercial serodiagnostic tests for diagnosis of tuberculosis: policy statement. Ginebra: OMS; 2011 [consultado el 1 de diciembre del 2021]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44652>.
18. Kay AW, Gonzalez Fernandez L, Takwoingi Y, Eisenhut M, Detjen AK, Steingart KR, et al. Xpert® MTB/RIF and Xpert® MTB/RIF Ultra assays for active tuberculosis and rifampicin resistance in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;8:CD013359.
19. Jaganath D, Wambi P, Reza TF, Nakafeero J, Aben EO, Kiconco E, et al. A prospective evaluation of Xpert® MTB/RIF Ultra for childhood pulmonary tuberculosis in Uganda. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2021;10(5):586-92.
20. Liu XH, Xia L, Song B, Wang H, Qian XQ, Wei JH, et al. Stool-based Xpert® MTB/RIF Ultra assay as a tool for detecting pulmonary tuberculosis in children with abnormal chest imaging: A prospective cohort study. *J Infect*. 2021;82(1):84-9.
21. Parigi S, Venturini E, Galli L, Chiappini E. Xpert®(®) MTB/RIF Ultra performance in diagnosing paediatric pulmonary TB in gastric aspirates. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2021;25(1):75-7.
22. Ssengooba W, Iragena JD, Nakiyingi L, Mujumbi S, Wobudeya E, Mboizi R, et al. Accuracy of Xpert® Ultra in diagnosis of pulmonary tuberculosis among children in Uganda: a substudy from the SHINE trial. *J Clin Microbiol*. 2020;58(9): e00410-20.
23. Validation of a tuberculosis treatment decision algorithm in HIV-infected children (TB-Speed HIV). París: Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale; 2021 [consultado el 1 de diciembre del 2021]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT04121026>.
24. Development of a diagnostic prediction score for tuberculosis in hospitalized children with severe acute malnutrition (TB-Speed SAM). París: Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale; 2021 [consultado el 1 de diciembre del 2021] Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT04240990>.
25. Stool Processing Kit (SPK) evaluation for paediatric TB. Switzerland: Foundation for Innovative New Diagnostics; 2021 [consultado el 22 de febrero del 2021]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04899076>.
26. Kabir S, Rahman SMM, Ahmed S, Islam MS, Banu RS, Shewade HD, et al. Xpert® Ultra assay on stool to diagnose pulmonary tuberculosis in children. *Clin Infect Dis*. 2021;73(2):226-34.
27. Evaluation of four stool processing methods combined with Xpert® MTB/RIF Ultra for diagnosis of intrathoracic paediatric TB (TB-Speed – stool processing). París: Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale; 2021 [consultado el 1 de diciembre del 2021]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04203628>.
28. TB-Speed stool processing – instructions for use – sucrose flotation method. París: University of Bordeaux; 2020 [consultado el 1 de diciembre del 2021]. Disponible en: https://www.tb-speed.com/wp-content/uploads/2020/09/TB-Speed_Stools_Standard_Operating_Procedures.pdf.
29. Simple One Step (SOS) stool processing method and Xpert® MTB/RIF (Ultra) testing for the detection of Mycobacterium tuberculosis complex and rifampicin resistance. The Hague: KNCV Tuberculosis Foundation; 2021 [consultado el 1 de diciembre del 2021]. Disponible en: <https://www.kncvtbc.org/uploaded/2021/03/Stoolbox-SOP1.pdf>.

30. Organización Panamericana de la Salud. Manual operativo de la OMS sobre la tuberculosis. Módulo 3: Diagnóstico. Métodos de diagnóstico rápido para detectar la tuberculosis, Washington, D.C.: OPS; 2021 [consultado el 1 de diciembre del 2021]. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/55927> [edición del 2020 disponible en español, actualización del 2021 disponible solo en inglés].
31. Graham SM, Cuevas LE, Jean-Philippe P, Browning R, Casenghi M, Detjen AK, et al. Clinical case definitions for classification of intrathoracic tuberculosis in children: an update. *Clin Infect Dis*. 2015;61Suppl 3:S179-87.
32. The Union's desk guide for diagnosis and management of TB in children. Third edition, 2016. París: Unión Internacional contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias; 2016 [consultado el 3 de diciembre del 2021]. Disponible en: https://theunion.org/sites/default/files/2020-08/2016_Desk-guide_Africa_Web.pdf.
33. Aurilio RB, Luiz RR, Land MGP, Cardoso CAA, Kritski AL, Sant'Anna CC. The clinical and molecular diagnosis of childhood and adolescent pulmonary tuberculosis in referral centers. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2020;53 [consultado el 1 de diciembre del 2021]. Disponible en: <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0205-2020>.
34. Song R, Click ES, McCarthy KD, Heilig CM, McHembere W, Smith JP, et al. Sensitive and feasible specimen collection and testing strategies for diagnosing tuberculosis in young children. *JAMA Pediatr*. 2021;175(5):e206069 [consultado el 1 de diciembre del 2021]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33616611>.
35. López-Varela E, Augusto OJ, Gondo K, García-Basteiro AL, Fraile O, Ira T, et al. Incidence of tuberculosis among young children in rural Mozambique. *Pediatr Infect Dis J*. 2015;34(7):686-92.
36. Myo K, Zaw M, Swe TL, Kyaw YY, Thwin T, Myo TT, et al. Evaluation of Xpert® MTB/RIF assay as a diagnostic test for pulmonary tuberculosis in children in Myanmar. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2018;22(9):1051-5.
37. Marcy O, Ung V, Goyet S, Borand L, Msellati P, Tejiokem M, et al. Performance of Xpert® MTB/RIF and alternative specimen collection methods for the diagnosis of tuberculosis in HIV-infected children. *Clin Infect Dis*. 2016;62(9):1161-8.
38. Hamid M, Brooks MB, Madhani F, Ali H, Naseer MJ, The Childhood Tuberculosis Karachi Group, et al. Risk factors for unsuccessful tuberculosis treatment outcomes in children. *PLoS ONE*. 2019;14(9):e0222776 [consultado el 1 de diciembre del 2021]. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0222776>.
39. Mesman AW, Calderon R, Soto M, Coit J, Aliaga J, Mendoza M, et al. Mycobacterium tuberculosis detection from oral swabs with Xpert® MTB/RIF ULTRA: a pilot study. *BMC Res Notes*. 2019;12(1):349.
40. Mesman AW, Soto M, Coit J, Calderon R, Aliaga J, Pollock NR, et al. Detection of Mycobacterium tuberculosis in pediatric stool samples using TruTip technology. *BMC Infect Dis*. 2019;19(1):563.
41. Tafur KT, Coit J, Leon SR, Pinedo C, Chiang SS, Contreras C, et al. Feasibility of the string test for tuberculosis diagnosis in children between 4 and 14 years old. *BMC Infect Dis*. 2018;18(1):574.
42. Walters E, Demers AM, van der Zalm MM, Whitelaw A, Palmer M, Bosch C, et al. Stool culture for diagnosis of pulmonary tuberculosis in children. *J Clin Microbiol*. 2017;55(12):3355-65.
43. Walters E, Scott L, Nabeta P, Demers AM, Reubenson G, Bosch C, et al. Molecular detection of Mycobacterium tuberculosis from stools in young children by use of a novel centrifugation-free processing method. *J Clin Microbiol*. 2018;56(9): e00781-18.
44. Walters E, van der Zalm MM, Palmer M, Bosch C, Demers A-M, Draper H, et al. Xpert® MTB/RIF on stool is useful for the rapid diagnosis of tuberculosis in young children with severe pulmonary disease. *Pediatr Infect Dis J*. 2017;36(9):837-43.
45. Nicol MP, Workman L, Prins M, Bateman L, Ghebrekristos Y, Mbhele S, et al. Accuracy of Xpert® MTB/RIF ultra for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2018;37(10): e261-e263.
46. Orikiriza P, Nansumba M, Nyehangane D, Bastard M, Mugisha IT, Nansera D, et al. Xpert® MTB/RIF diagnosis of childhood tuberculosis from sputum and stool samples in a high TB-HIV-prevalent setting. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2018;37(8):1465-73.

47. Giang do C, Duong TN, Ha DT, Nhan HT, Wolbers M, Nhu NT, et al. Prospective evaluation of GeneXpert® for the diagnosis of HIV- negative pediatric TB cases. *BMC Infect Dis.* 2015;15:70.
48. Zawedde-Muyanja S, Nakanwagi A, Dongo JP, Sekadde MP, Nyinoburyo R, Ssentongo G, et al. Decentralisation of child tuberculosis services increases case finding and uptake of preventive therapy in Uganda. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2018;22(11):1314-21.
49. Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde; 2019 [consultado el 30 de noviembre del 2021]. Disponible en: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_recomendacoes_controle_tuberculose_brasil_2_ed.pdf.
50. Gunasekera KS, Walters E, van der Zalm MM, Palmer M, Warren JL, Hesselning AC, et al. Development of a treatment-decision algorithm for HIV-uninfected children evaluated for pulmonary tuberculosis. *Clin Infect Dis.* 2021;73(4):e904-e12.
51. Edwards K. The diagnosis of childhood tuberculosis. *P N G Med J.* 1987;30(2):169-78.
52. Marcy O, Borand L, Ung V, Msellati P, Tejiokem M, Huu KT, et al. A treatment-decision score for HIV-infected children with suspected tuberculosis. *Pediatrics.* 2019;144(3):e20182065.
53. Montenegro SH, Gilman RH, Sheen P, Cama R, Caviedes L, Hopper T, et al. Improved detection of *Mycobacterium tuberculosis* in Peruvian children by use of a heminested IS6110 polymerase chain reaction assay. *Clin Infect Dis.* 2003;36(1):16-23.
54. Marais BJ, Gie RP, Hesselning AC, Schaaf HS, Lombard C, Enarson DA, et al. A refined symptom-based approach to diagnose pulmonary tuberculosis in children. *Pediatrics.* 2006;118(5):e1350-9.
55. Directrices unificadas de la OMS sobre tuberculosis. Módulo 4: tratamiento. Tratamiento de la tuberculosis farmacosenible, actualización del 2022. Washington, D.C.: Organización Panamericana de la Salud; 2022.
56. Rapid advice: treatment of tuberculosis in children. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2010 [consultado el 23 de febrero del 2022]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44444>.
57. Turkova A, Wills GA, Wobudeya E, Chabala C, Palmer M, Kinikar A, et al. Shorter treatment for nonsevere tuberculosis in African and Indian children. *N Engl J Med.* 2022;386(7).
58. Chabala C, Turkova A, Thomason MJ, Wobudeya E, Hissar S, Mave V, et al. Shorter treatment for minimal tuberculosis (TB) in children (SHINE): a study protocol for a randomised controlled trial. *Trials* 2018;19(1):237 [consultado el 23 de febrero del 2022]. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13063-018-2608-5>.
59. WHO case definitions of HIV for surveillance and revised clinical staging and immunological classification of HIV-related disease in adults and children. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2007 [consultado el 6 de diciembre del 2021]. Disponible en: (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/43699>).
60. Directriz: actualizaciones sobre la atención de la desnutrición aguda severa en lactantes y niños. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2016 [consultado el 23 de febrero del 2022]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/249206>.
61. Manual operativo de la OMS sobre la tuberculosis. Módulo 4: Tratamiento. Tratamiento de la tuberculosis farmacoresistente. Washington, D.C.: Organización Panamericana de la Salud; 2022 [consultado el 2 de diciembre del 2021]. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/55997>.
62. Schaaf HS, Marais BJ, Whitelaw A, Hesselning AC, Eley B, Hussey GD, et al. Culture-confirmed childhood tuberculosis in Cape Town, South Africa: a review of 596 cases. *BMC Infect Dis.* 2007;7(1):140 [consultado el 6 de diciembre del 2021]. Disponible en: (<https://doi.org/10.1186/1471-2334-7-140>).
63. Wolzak NK, Cooke ML, Orth H, van Toorn R. The changing profile of pediatric meningitis at a referral centre in Cape Town, South Africa. *J Trop Pediatr.* 2012;58(6):491-5.
64. Chiang SS, Khan FA, Milstein MB, Tolman AW, Benedetti A, Starke JR, et al. Treatment outcomes of childhood tuberculous meningitis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2014;14(10):947-57.

65. Donald PR. The chemotherapy of tuberculous meningitis in children and adults. *Tuberculosis (Edinb)*. 2010;90(6):375-92.
66. Guidelines for the management of tuberculosis in children. Pretoria, Sudáfrica: Departamento de Salud; 2013.
67. van Toorn R, Schaaf HS, Laubscher JA, van Elsland SL, Donald PR, Schoeman JF. Short intensified treatment in children with drug-susceptible tuberculous meningitis. *Pediatr Infect Dis J*. 2014;33(3):248-52.
68. van Well GT, Paes BF, Terwee CB, Springer P, Roord JJ, Donald PR, et al. Twenty years of pediatric tuberculous meningitis: a retrospective cohort study in the western cape of South Africa. *Pediatrics*. 2009;123(1):e1-8.
69. Bang ND, Caws M, Truc TT, Duong TN, Dung NH, Ha DTM, et al. Clinical presentations, diagnosis, mortality and prognostic markers of tuberculous meningitis in Vietnamese children: a prospective descriptive study. *BMC Infect Dis*. 2016;16(1):573.
70. Solomons R. Developmental outcome at treatment completion in South African children with tuberculous meningitis. 2015.
71. Dhawan SR, Gupta A, Singhi P, Sankhyani N, Malhi P, Khandelwal N. Predictors of neurological outcome of tuberculous meningitis in childhood: a prospective cohort study from a developing country. *J Child Neurol*. 2016;31(14):1622-7.
72. Gupta R, Kushwaha S, Thakur R, Jalan N, Rawat P, Gupta P, et al. Predictors of adverse outcome in patients of tuberculous meningitis in a multi-centric study from India. *Indian J Tuberc*. 2017;64(4):296-301.
73. Thee S, Basu RR, Blázquez-Gamero D, Falcón-Neyra L, Neth O, Noguera-Julian A, et al. Treatment and outcome in children with tuberculous meningitis – a multi-centre Paediatric Tuberculosis Network European Trials Group study. *Clin Infect Dis*. 2021; ciab982 [consultado el 23 de febrero del 2022]. Disponible en: doi:10.1093/cid/ciab982.
74. Garcia-Prats AJ, Svensson EM, Winckler J, Draper HR, Fairlie L, van der Laan LE, et al. Pharmacokinetics and safety of high-dose rifampicin in children with TB: the Opti-Rif trial. *J Antimicrob Chemother*. 2021; 76(12):3237-46.
75. Dodd PJ, Sismanidis C, Seddon JA. Global burden of drug-resistant tuberculosis in children: a mathematical modelling study. *Lancet Infect Dis*. 2016;16(10):1193-1201.
76. Jenkins HE, Tolman AW, Yuen CM, Parr JB, Keshavjee S, Pérez-Vélez CM, et al. Incidence of multidrug-resistant tuberculosis disease in children: systematic review and global estimates. *Lancet*. 2014;383(9928):1572-9.
77. Jenkins HE, Yuen CM. The burden of multidrug-resistant tuberculosis in children. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2018;22(5):3-6.
78. Global tuberculosis report 2020. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2020 [consultado el 1 de diciembre del 2021]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/336069>.
79. Harausz EP, Garcia-Prats AJ, Law S, Schaaf HS, Kredo T, Seddon JA, et al. Treatment and outcomes in children with multidrug-resistant tuberculosis: A systematic review and individual patient data meta-analysis. *PLoS Med*. 2018;15(7):e1002591 [consultado el 23 de febrero del 2022]. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1002591>.
80. Prescribing information. Sirturo (bedaquiline) product insert. Silver Spring: Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos [consultado el 1 de diciembre del 2021]. Disponible en: (https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/204384s000lbl.pdf).
81. Uso de bedaquilina en el tratamiento de la tuberculosis multidrogorresistente. Guía provisional de políticas. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2013 [consultado el 1 de diciembre del 2021]. Disponible en: <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2013/Use-Bedaquiline-Treatment-TB-2013-Spa.pdf>.
82. Report of the Guideline Development Group Meeting on the use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis, A review of available evidence (2016). Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2017 [consultado el 1 de diciembre del 2021]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/254712>.

83. Directrices unificadas de la OMS sobre el tratamiento de la tuberculosis farmacorresistente. Washington, D.C. : Organización Panamericana de la Salud; 2020 [consultado el 1 de diciembre del 2021]. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/5226>.
84. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment – drug-resistant tuberculosis treatment. Online annexes. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2020 [consultado el 1 de diciembre del 2021]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/332678>.
85. Svensson EM, du Bois J, Kitshoff R, de Jager VR, Wiesner L, Norman J, et al. Relative bioavailability of bedaquiline tablets suspended in water: Implications for dosing in children. *Br J Clin Pharmacol*. 2018; 84(10):2384-92.
86. Wiseman CA, Gie RP, Starke JR, Schaaf HS, Donald PR, Cotton MF et al. A proposed comprehensive classification of tuberculosis disease severity in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31(4):347-52.
87. Catalogue of mutations in Mycobacterium tuberculosis complex and their association with drug resistance. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2021 [consultado el 1 de diciembre del 2021]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/341981>.
88. Model List of Essential Medicines for Children – 8th List (2021). Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2021 [consultado el 1 de diciembre del 2021]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/345534>.
89. Active tuberculosis drug-safety monitoring and management (aDSM). Framework for implementation. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2015 [consultado el 1 de diciembre del 2021]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/204465>.
90. Delyba: EPAR – Product Information. Ámsterdam: European Medicines Agency; 2014 [consultado el 1 de diciembre del 2021]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/delyba-epar-product-information_en.pdf.
91. The use of delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Interim policy guidance. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2014 [consultado el 1 de diciembre del 2021]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/137334>.
92. The use of delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis in children and adolescents: interim policy guidance. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2016 [consultado el 1 de diciembre del 2021]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/250614>.
93. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis, 2016 update. October 2016 revision. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2016 [consultado el 1 de diciembre del 2021]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/250125>.
94. Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2014 [consultado el 1 de diciembre del 2021]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/130918>.
95. A5343. A trial of the safety, tolerability, and pharmacokinetics of bedaquiline and delamanid, alone and in combination, among participants taking multidrug treatment for drug-resistant pulmonary tuberculosis. A limited-center trial of the AIDS Clinical Trials Group (ACTG). Rockville: National Institute of Allergy and Infectious Diseases; 2018 [consultado el 1 de diciembre del 2021]. Disponible en: https://clinicaltrials.gov/ProvidedDocs/48/NCT02583048/Prot_001.pdf.
96. Consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment, 2018 update [online annexes]. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2018 [consultado el 1 de diciembre del 2021]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/332678>.
97. Guidelines for treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care, 2017 update. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2017 [consultado el 23 de febrero del 2022]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/255052>.

98. Hoja de ruta para abordar la TB infantil: hacia cero muertes. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2016 [consultado el 23 de febrero del 2022]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/89506>.
99. Public-private mix for TB prevention and care: a roadmap. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2018 [consultado el 1 de diciembre del 2021]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/333885>.
100. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment – care and support during tuberculosis treatment. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2022.
101. Talukder K, Salim MA, Jerin I, Sharmin F, Talukder MQ, Marais BJ, et al. Intervention to increase detection of childhood tuberculosis in Bangladesh. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2012;16(1):70-5.
102. Khan AJ, Khowaja S, Khan FS, Qazi F, Lotia I, Habib A, et al. Engaging the private sector to increase tuberculosis case detection: an impact evaluation study. *Lancet Infect Dis*. 2012;12(8):608-16.
103. Malik AA, Amanullah F, Codlin AJ, Siddiqui S, Jaswal M, Ahmed JF, et al. Improving childhood tuberculosis detection and treatment through facility-based screening in rural Pakistan. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2018;22(8):851-7.
104. Maha A, Majumdar SS, Main S, Phillip W, Witari K, Schulz J, et al. The effects of decentralisation of tuberculosis services in the East New Britain Province, Papua New Guinea. *Public Health Action*. 2019;9(Suppl 1):S43-S49.
105. Islam Z, Sanin KI, Ahmed T. Improving case detection of tuberculosis among children in Bangladesh: lessons learned through an implementation research. *BMC Public Health*. 2017;17(1):131.
106. Catalyzing Pediatric TB Innovation (CaP-TB) project. Datos sin publicar. 2021.
107. Oshi DC, Chukwu JN, Nwafor CC, Meka AO, Madichie NO, Ogbudebe CL, et al. Does intensified case finding increase tuberculosis case notification among children in resource-poor settings? A report from Nigeria. *Int J Mycobacteriol*. 2016;5(1):44-50.
108. Joshi B, Chinnakali P, Shrestha A, Das M, Kumar AM, Pant R, et al. Impact of intensified case-finding strategies on childhood TB case registration in Nepal. *Public Health Action*. 2015;5(2):93-8.
109. Hanrahan CF, Nonyane BAS, Mmolawa L, West NS, Siwelana T, Lebina L, et al. Contact tracing versus facility-based screening for active TB case finding in rural South Africa: A pragmatic cluster-randomized trial (Kharitode TB). *PLoS Med*. 2019;16(4):e1002796 [consultado el 23 de febrero del 2022]. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosmedicine/article/file?id=10.1371/journal.pmed.1002796&type=printable>.
110. Moyo S, Verver S, Hawkridge A, Geiter L, Hatherill M, Workman L, et al. Tuberculosis case finding for vaccine trials in young children in high-incidence settings: a randomised trial. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2012;16(2):185-91.
111. Davis JL, Turimumahoro P, Meyer AJ, Ayakaka I, Ochom E, Ggita J, et al. Home-based tuberculosis contact investigation in Uganda: a household randomised trial. *ERJ Open Res*. 2019;5(3): 00112 [consultado el 23 de febrero del 2022]. Disponible en: [doi:10.1183/23120541.00112-2019](https://doi.org/10.1183/23120541.00112-2019).
112. Fatima R, Qadeer E, Yaqoob A, Haq Mu, Majumdar SS, Shewade HD, et al. Extending 'contact tracing' into the community within a 50-metre radius of an index tuberculosis patient using Xpert MTB/RIF in urban, Pakistan: did it increase case detection? *PLoS ONE*. 2016;11(11):e0165813 [consultado el 1 de diciembre del 2021]. Disponible en: (<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0165813>).
113. Reddy KK, Ananthakrishnan R, Jacob AG, Das M, Isaakidis P, Kumar AMV. Intensified tuberculosis case finding amongst vulnerable communities in southern India. *Public Health Action*. 2015;5(4):246-8.
114. Bayona J, Chavez-Pachas AM, Palacios E, Llaro K, Sapag R, Becerra MC. Contact investigations as a means of detection and timely treatment of persons with infectious multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2003;7(12 Suppl 3):S501-9.

115. Sachdeva KS, Raizada N, Sreenivas A, van't Hoog AH, van den Hof S, Dewan PK, et al. Use of Xpert MTB/RIF in decentralized public health settings and its effect on pulmonary TB and DR-TB case finding in India. *PLoS ONE*. 2015;10(5):e0126065 [consultado el 1 de diciembre del 2021]. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0126065>.
116. Yassin MA, Datiko DG, Tulloch O, Markos P, Aschalew M, Shargie EB, et al. Innovative community-based approaches doubled tuberculosis case notification and improve treatment outcome in Southern Ethiopia. *PLoS ONE*. 2013;8(5):e63174 [consultado el 1 de diciembre del 2021]. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0063174>.
117. Zachariah R, Spielmann MP, Harries AD, Gomani P, Graham SM, Bakali E, et al. Passive versus active tuberculosis case finding and isoniazid preventive therapy among household contacts in a rural district of Malawi. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2003;7(11):1033-9.
118. Ketema L, Dememew ZG, Assefa D, Gudina T, Kassa A, Letta T, et al. Evaluating the integration of tuberculosis screening and contact investigation in tuberculosis clinics in Ethiopia: A mixed method study. *PLoS ONE*. 2020;15(11):e0241977 [consultado el 23 de febrero del 2022]. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0241977>.
119. Miyano S, Dube C, Kayama N, Ishikawa N, Nozaki I, Syakantu G. Association between tuberculosis treatment outcomes and the mobile antiretroviral therapy programme in Zambia. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2013;17(4):540-5.
120. Wingfield T, Tovar MA, Huff D, Boccia D, Montoya R, Ramos E, et al. A randomized controlled study of socioeconomic support to enhance tuberculosis prevention and treatment, Peru. *Bull World Health Organ*. 2017;95(4):270-80.
121. Rocha C, Montoya R, Zevallos K, Curatola A, Ynga W, Franco J, et al. The Innovative Socio-economic Interventions Against Tuberculosis (ISIAT) project: an operational assessment. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2011;15 Suppl 2(Suppl 2):50-7.
122. Infección latente por tuberculosis. Directrices actualizadas y unificadas para el manejo programático. Washington, D.C.: OPS, 2018 [consultado el 23 de febrero del 2022]. Disponible en: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/50986/9789275320570_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y.
123. Updated recommendations on service delivery for the treatment and care of people living with HIV. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2021 [consultado el 23 de febrero del 2022]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/341052>.
124. Política de la OMS sobre actividades de colaboración TB/VIH : guías para programas nacionales y otros interesados directos. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2012 [consultado el 1 de diciembre del 2021]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44838>.
125. Consolidated guidelines on HIV prevention, testing, treatment, service delivery and monitoring: recommendations for a public health approach. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2021 [consultado el 1 de diciembre del 2021]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/342899>.
126. Guideline: nutritional care and support for patients with tuberculosis. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2013 [consultado el 6 de diciembre del 2021]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/94836>.
127. Research priorities for paediatric tuberculosis. Nueva York: Treatment Action Group, Child and Adolescent TB Working Group; 2018 [consultado el 1 de diciembre del 2021]. Disponible en: (https://www.treatmentactiongroup.org/wp-content/uploads/2018/09/Paediatric_TB_ResearchPriorities_10_8_18_Web.pdf).

Anexo 1. Recomendaciones de la OMS incorporadas en las directrices sobre el manejo de la TB en la población infantil y adolescente

Por orden de presentación:

Directrices unificadas de la OMS sobre la tuberculosis. Módulo 2. Tamizaje. Tamizaje sistemático de la TB. Washington, D.C.: OPS; 2021 [de próxima publicación en español].

Recommendations for investigating contacts of persons with infectious tuberculosis in low- and middle-income countries. Ginebra: OMS; 2012.

WHO guidelines on tuberculosis infection prevention and control, 2019 update. Ginebra: OMS; 2019.

BCG vaccines: WHO position paper – February 2018. Weekly Epidemiological Record. 2018;93(08):73–96.

Directrices unificadas de la OMS sobre la tuberculosis. Módulo 1: Prevención. Tratamiento preventivo de la tuberculosis. Washington, D.C.: OPS; 2020.

Directrices unificadas de la OMS sobre la tuberculosis. Módulo 3: Diagnóstico. Diagnóstico rápido para la detección de la tuberculosis. Washington, D.C.: OPS; 2022 [edición correspondiente al 2020 disponible en español, actualización del 2021 disponible solo en inglés].

Directrices unificadas de la OMS sobre tuberculosis. Módulo 4: tratamiento. Tratamiento de la tuberculosis farmacosensible, 2022 [de próxima publicación en español].

Directrices unificadas de la OMS sobre la tuberculosis. Módulo 4: Tratamiento. Tratamiento de la tuberculosis farmacorresistente. Washington, D.C.: OPS; 2022.

WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment – care and support during tuberculosis treatment. Ginebra: OMS; 2022.

Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. segunda edición. Ginebra: OMS; 2014.

Updated recommendations on HIV prevention, infant diagnosis, antiretroviral initiation and monitoring: March 2021. Ginebra: OMS; 2021.

Guideline: nutritional care and support for patients with tuberculosis. Ginebra: OMS; 2013.

Directriz: actualizaciones sobre la atención de la desnutrición aguda severa en lactantes y niños. Ginebra: OMS; 2016.

Essential nutrition actions: mainstreaming nutrition through the life-course. Ginebra: OMS; 2019.

Anexo 2. Cuadro suplementario

Resumen de las modificaciones aportadas a las recomendaciones como aparecen en la segunda edición de *Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children*, 2014

Núm.	Recomendación en <i>Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children</i> , segunda edición, 2014 y directriz de origen	Estado ⁴⁶	Recomendación y directriz de origen actualizadas
1 2	<p>En la población infantil con presunción clínica de TB-MDR o con TB asociada a la infección por el VIH debe usarse la prueba Xpert® MTB/RIF como la prueba diagnóstica inicial, en lugar de la baciloscopia y el cultivo.</p> <p><i>(Recomendación firme, evidencia de calidad muy baja)</i></p> <p>Fuente: Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert® MTB/RIF system for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB in adults and children. Actualización de política. 2013.</p> <p>En la población infantil con presunción clínica de TB se puede usar la prueba Xpert® MTB/RIF como la prueba diagnóstica inicial, en lugar de la baciloscopia y el cultivo convencionales.</p> <p><i>(Recomendación condicional que reconoce las implicaciones en materia de recursos, evidencia de calidad muy baja)</i></p> <p>Fuente: Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert® MTB/RIF system for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB in adults and children. Actualización de política. 2013.</p>	Actualizada	<p>En la población infantil con signos y síntomas de TB pulmonar, debe usarse Xpert® MTB/RIF como una prueba diagnóstica inicial de la TB y para detectar la resistencia a la rifampicina en muestras de esputo, aspirado gástrico o nasofaríngeo y heces, en lugar de la baciloscopia y el cultivo y las PSF fenotípicas.</p> <p><i>(Recomendación firme, evidencia de certeza moderada para la exactitud de la prueba en muestras de esputo; evidencia de certeza baja para la exactitud de la prueba en muestras de aspirado gástrico, nasofaríngeo y heces)</i></p> <p>En la población infantil con signos y síntomas de TB pulmonar debe usarse Xpert® Ultra como la prueba diagnóstica inicial de la TB y para detectar la resistencia a la rifampicina en muestras de esputo o aspirado nasofaríngeo, en lugar de la baciloscopia, el cultivo y las PSF fenotípicas.</p> <p>(NUEVA) <i>recomendación firme, evidencia de certeza moderada para la exactitud de la prueba en muestras de heces y aspirado gástrico; evidencia de certeza baja para la exactitud de la prueba en muestras de esputo; evidencia de certeza muy baja para la exactitud de la prueba en muestras de aspirado nasofaríngeo)</i></p> <p>Fuentes: Directrices unificadas de la OMS sobre la tuberculosis. Módulo 3: Diagnóstico. Diagnóstico rápido para la detección de la tuberculosis, actualización del 2021. Directrices unificadas de la OMS sobre la tuberculosis. Módulo 5: Manejo de la tuberculosis en la población infantil y adolescente, 2022.</p>

⁴⁶ Estado: Eliminada (la recomendación ha sido sustituida y ya no es pertinente); copiada (la recomendación sigue siendo válida y se conserva sin cambios); revisada (no hay ningún cambio en la evidencia ni en la intención de la recomendación, pero se ha modificado su formulación); actualizada (se realizó una nueva síntesis de la evidencia con revisión por parte del GED y un procedimiento completo de la evidencia a la decisión); formulada *de novo* (se ha cubierto un tema, subgrupo o intervención nuevos, con una nueva síntesis de la evidencia y un procedimiento completo desde la evidencia a la decisión por parte del GED).

Núm.	Recomendación en <i>Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children</i> , segunda edición, 2014 y directriz de origen	Estado ⁴⁶	Recomendación y directriz de origen actualizadas
3	<p>En la población infantil con presunción clínica de TB extrapulmonar, se puede usar Xpert® MTB/RIF como una prueba de sustitución en la práctica corriente (que incluye la baciloscopia, el cultivo convencionales y la histopatología) para examinar determinadas muestras que no son del aparato respiratorio (ganglios linfáticos y otros tejidos).</p> <p><i>(Recomendación condicional, evidencia de calidad muy baja)</i></p> <p>Fuente: Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert® MTB/RIF system for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB in adults and children. Actualización de política. 2013.</p>	Actualizada	<p>En la población adulta e infantil con signos y síntomas de TB extrapulmonar, se puede usar Xpert® MTB/RIF en muestras de aspirado ganglionar, biopsia de ganglios linfáticos, líquido pleural, líquido peritoneal, líquido pericárdico, líquido sinovial u orina como la prueba diagnóstica inicial, en lugar de la baciloscopia y el cultivo.</p> <p><i>(Recomendación condicional, evidencia de certeza moderada para la exactitud de la prueba en muestras de líquido pleural; certeza baja en muestras de aspirado ganglionar, líquido peritoneal, líquido sinovial y orina; certeza muy baja en muestras de líquido pericárdico y biopsia ganglionar)</i></p> <p>En la población adulta e infantil con signos y síntomas de TB extrapulmonar, se puede usar Xpert® Ultra en muestras de aspirado y biopsia ganglionar como la prueba diagnóstica inicial, en lugar de la baciloscopia y el cultivo.</p> <p><i>(Recomendación condicional, evidencia de certeza baja)</i></p> <p>En la población adulta e infantil con signos y síntomas de TB extrapulmonar, debe usarse Xpert® MTB/RIF o Xpert® Ultra para detectar la resistencia a la rifampicina, en lugar del cultivo y las PSF fenotípicas.</p> <p><i>(Recomendación firme, evidencia de certeza alta para la exactitud de la prueba Xpert® MTB/RIF; evidencia de certeza baja para la prueba Xpert® Ultra)</i></p> <p>En la población adulta e infantil positiva frente al VIH con signos y síntomas de TB diseminada, se puede usar Xpert® MTB/RIF en muestras de sangre como una prueba diagnóstica inicial de la TB diseminada.</p> <p><i>(Recomendación condicional, evidencia de certeza muy baja para la exactitud de la prueba)</i></p> <p>Fuente: Directrices unificadas de la OMS sobre la tuberculosis: Módulo 3: Diagnóstico. Métodos de diagnóstico rápido para la detección de la tuberculosis, actualización del 2021.</p>

Núm.	Recomendación en <i>Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children</i> , segunda edición, 2014 y directriz de origen	Estado ⁴⁶	Recomendación y directriz de origen actualizadas
4	<p>En la población infantil con presunción clínica de meningitis por TB, debe usarse de preferencia la prueba Xpert® MTB/RIF en lugar de la baciloscopia y el cultivo convencionales como la prueba diagnóstica inicial en muestras de líquido cefalorraquídeo.</p> <p><i>(Recomendación firme dada la urgencia del diagnóstico rápido, evidencia de calidad muy baja)</i></p> <p>Fuente: Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert® MTB/RIF system for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB in adults and children. Actualización de política. 2013.</p>	Actualizada	<p>En la población adulta e infantil con signos y síntomas de meningitis por TB, debe usarse Xpert® MTB/RIF o Xpert® Ultra en muestras de líquido cefalorraquídeo (LCR) como una prueba diagnóstica inicial de la meningitis por TB, en lugar de la baciloscopia y el cultivo.</p> <p><i>(Recomendación firme, evidencia de certeza moderada para la exactitud de la prueba Xpert® MTB/RIF; evidencia de certeza baja para la exactitud de la prueba Xpert® Ultra)</i></p> <p>Fuente: Directrices unificadas de la OMS sobre la tuberculosis. Módulo 3: Diagnóstico. Métodos de diagnóstico rápido para la detección de la tuberculosis, actualización del 2021.</p>
5	<p>Los ensayos de liberación de interferón γ no deben reemplazar la prueba de la tuberculina en países de ingresos bajos y medianos para el diagnóstico de la infección por TB en la población infantil ni para la evaluación diagnóstica de la población infantil con presunción clínica de enfermedad por TB en estos entornos (sea cual fuere su estado frente al VIH).</p> <p><i>Recomendación firme, evidencia de calidad baja</i></p> <p>Fuente: Use of Tuberculosis Interferon-Gamma Release Assays (IGRAs) in Low- and Middle- Income Countries: Policy Statement. 2011.</p>	Actualizada	<p>Se puede usar la prueba de la tuberculina o la prueba de liberación de interferón γ (IGRA) para detectar la infección por TB.</p> <p><i>(Recomendación firme, certeza muy baja en las estimaciones del efecto)</i></p> <p>Fuente: Directrices unificadas de la OMS sobre la tuberculosis: Módulo 1: Prevención. Tratamiento preventivo de la tuberculosis. 2020.</p>
6	<p>Las pruebas comerciales de diagnóstico serológico no se deben usar en la población infantil con presunción clínica de enfermedad por TB, pulmonar ni extrapulmonar, sea cual fuere su estado serológico frente al VIH.</p> <p><i>(Recomendación firme, evidencia de calidad muy baja para el uso de pruebas comerciales de diagnóstico serológico)</i></p> <p>Fuente: Commercial serodiagnostic tests for diagnosis of tuberculosis: policy statement. 2011.</p>	Copiada	<p>Las pruebas comerciales de diagnóstico serológico no se deben usar en la población infantil con presunción clínica de enfermedad por TB, pulmonar ni extrapulmonar, sea cual fuere su estado serológico frente al VIH.</p> <p><i>(Recomendación firme, evidencia de certeza muy baja para el uso de pruebas comerciales de diagnóstico serológico)</i></p> <p>Fuente: Commercial serodiagnostic tests for diagnosis of tuberculosis: policy statement. 2011.</p>

Núm.	Recomendación en <i>Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children</i> , segunda edición, 2014 y directriz de origen	Estado ⁴⁶	Recomendación y directriz de origen actualizadas
7	<p>Se debe ofrecer de manera sistemática la realización de pruebas del VIH a todos los pacientes, incluso pacientes pediátricos, con TB presuntiva y confirmada.</p> <p><i>(Recomendación firme, evidencia de calidad baja)</i></p> <p>Fuente: Política de la OMS sobre actividades de colaboración TB/VIH : guías para programas nacionales y otros interesados directos. 2012.</p>	Copiada	<p>Se debe ofrecer de manera sistemática la realización de pruebas del VIH a todos los pacientes con TB presuntiva y confirmada.</p> <p><i>(Recomendación firme, evidencia de certeza baja)</i></p> <p>Fuente: Política de la OMS sobre actividades de colaboración TB/VIH : guías para programas nacionales y otros interesados directos. 2012.</p>
8	<p>Las siguientes dosis de fármacos contra la TB deben usarse diariamente para el tratamiento de la TB en la población infantil:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Isoniacida (H) 10 mg/kg (entre 7 y 15 mg/kg); dosis máxima 300 mg/día • Rifampicina (R) 15 mg/kg (entre 10 y 20 mg/kg); dosis máxima 600 mg/día • Pirazinamida (Z) 35 mg/kg (entre 30 y 40 mg/kg) • Etambutol (E) 20 mg/kg (entre 15 y 25 mg/kg) <p><i>(Recomendación firme, evidencia de calidad moderada)</i></p> <p>Fuentes: Rapid advice: treatment of tuberculosis in children. 2010. Intervalo de dosificación actualizado para isoniácida de Thee S, Seddon JA, Donald PR, Seifart HI, Werely CJ, Hesselning AC, et al. Pharmacokinetics of isoniazid, rifampin, and pyrazinamide in children younger than two years of age with tuberculosis: evidence for implementation of revised World Health Organization recommendations. <i>Antimicrob Agents Chemother.</i> 2011;55:5560–7.</p>	Copiada y desplazada al cuadro de dosificación en el manual operativo.	<p><i>Las dosis de los fármacos se incluyen en un cuadro de dosificación en el manual operativo sobre el manejo de la TB en la población infantil y adolescente.</i></p>

Núm.	Recomendación en <i>Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children</i> , segunda edición, 2014 y directriz de origen	Estado ⁴⁶	Recomendación y directriz de origen actualizadas
9	<p>La población infantil con TB pulmonar presuntiva o confirmada o linfadenitis periférica por TB que vive en entornos con prevalencia baja de infección por el VIH,⁴⁷ prevalencia baja de resistencia a la isoniácida o ambas⁴⁸ y la población infantil seronegativa frente al VIH, se pueden tratar con un esquema de tres fármacos (HRZ) durante dos meses, seguidos de un esquema de dos fármacos (HR) durante cuatro meses en las dosis especificadas en la recomendación 8 (arriba).</p> <p><i>(Recomendación firme, evidencia de calidad moderada)</i></p> <p>Fuente: Rapid advice: treatment of tuberculosis in children. 2010.</p>	<p>Dividida en dos recomendaciones, teniendo en cuenta que el ensayo clínico SHINE fue un estudio de ausencia de inferioridad.</p> <p>Por lo tanto, el esquema de seis meses sigue siendo una opción que se puede utilizar.</p>	<p>En la población infantil y adolescente de 3 meses a 16 años con una forma de TB que no es grave (sin presunción ni prueba de TB-RR/MDR), debe usarse un esquema de tratamiento de cuatro meses (2HRZ(E)/2HR).</p> <p>(NUEVA Recomendación firme, evidencia de certeza moderada)</p> <p>Se recomienda el uso de etambutol en los primeros dos meses de tratamiento, en los entornos con prevalencia alta de infección por el VIH⁴⁴ o de resistencia a la isoniácida.⁴⁵</p> <p>La población infantil con TB pulmonar o linfadenitis periférica por TB que vive en entornos con prevalencia baja de infección por el VIH,⁴⁴ prevalencia baja de resistencia a la isoniácida o ambas⁴⁵ y la población infantil seronegativa frente al VIH, se pueden tratar con un esquema de tres fármacos (HRZ) durante dos meses, seguidos de un esquema de dos fármacos (HR) durante cuatro meses en las dosis habituales.</p> <p><i>(Recomendación firme, evidencia de calidad moderada)</i></p> <p>Fuente: Directrices unificadas de la OMS sobre la tuberculosis. Módulo 5: Manejo de la tuberculosis en la población infantil y adolescente, 2022.</p>
10	<p>La población infantil con TB pulmonar presuntiva o confirmada o linfadenitis periférica por TB y la población infantil con enfermedad pulmonar extensa que viven en entornos donde la prevalencia del VIH es alta, la prevalencia de resistencia a la isoniácida es alta o ambas^{44,45} se deben tratar con un esquema de cuatro fármacos (HRZE) durante 2 meses, seguidos de un esquema de dos fármacos.</p> <p>(HR) durante 4 meses en las dosis especificadas en la recomendación 8.</p> <p><i>(Recomendación firme, evidencia de calidad moderada)</i></p> <p>Fuente: Rapid advice: treatment of tuberculosis in children. 2010.</p>	<p>Dividida en dos recomendaciones:</p> <p>Actualizada (como se mencionó arriba)</p> <p>i. Copiada y revisada para la población infantil y adolescente con TB pulmonar extensa que no es apta para recibir el nuevo esquema de cuatro meses (eliminación de la</p>	<p>La población infantil con enfermedad pulmonar grave debe tratarse con un esquema de cuatro fármacos (HRZE) durante dos meses, seguidos de un esquema de dos fármacos (HR) durante cuatro meses.</p> <p><i>(Recomendación firme, evidencia de calidad moderada)</i></p> <p>Fuente: Rapid advice: treatment of tuberculosis in children. 2010.</p>

⁴⁷ Definidos como países, unidades administrativas subnacionales o establecimientos escogidos, donde la prevalencia de la infección por el VIH en las embarazadas adultas es $\geq 1\%$ o en los pacientes con TB es $\geq 5\%$, en *Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children* (segunda edición) (8).

⁴⁸ La OMS no pretende fijar umbrales para niveles bajos, moderados o altos de prevalencia de resistencia a la isoniácida: Los PNT determinarán las definiciones para sus propios países.

Núm.	Recomendación en <i>Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children</i> , segunda edición, 2014 y directriz de origen	Estado ⁴⁶	Recomendación y directriz de origen actualizadas
11	<p>Los lactantes de 0 a 3 meses de edad con TB pulmonar presuntiva o confirmada o linfadenitis periférica por TB deben tratarse con prontitud con los esquemas habituales, como se describe en la recomendación 9 o 10. El tratamiento puede precisar un ajuste de la dosis para conciliar el efecto de la edad y la posible toxicidad en los lactantes menores. La decisión de ajustar las dosis debe ser tomada por un médico con experiencia en el manejo de la TB pediátrica.</p> <p><i>(Recomendación firme, evidencia de calidad baja)</i></p> <p>Fuente: Rapid advice: treatment of tuberculosis in children. 2010.</p>	<p>referencia a la recomendación 8 y de la afirmación sobre la prevalencia de la infección por el VIH o la resistencia a la isoniacida, ya que esto se aplica a ambas recomendaciones ahora).</p> <p>Copiada y revisada ligeramente (se elimina la referencia a las recomendaciones 9 y 10 y se reemplaza el esquema de tratamiento de referencia por el esquema de tratamiento de seis meses).</p>	<p>Los lactantes de 0 a 3 meses de edad con TB pulmonar presuntiva o confirmada o linfadenitis periférica por TB deben tratarse con prontitud con el esquema de seis meses (2HRZ(E)/4HR). El tratamiento puede precisar un ajuste de la dosis para conciliar el efecto de la edad y la posible toxicidad en los lactantes menores. La decisión de ajustar las dosis debe ser tomada por un médico con experiencia en el manejo de la TB pediátrica.</p> <p><i>(Recomendación firme, evidencia de certeza baja)</i></p> <p>Fuente: Rapid advice: treatment of tuberculosis in children. 2010.</p>

Núm.	Recomendación en <i>Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children</i> , segunda edición, 2014 y directriz de origen	Estado ⁴⁶	Recomendación y directriz de origen actualizadas
12	<p>Durante la fase de continuación del tratamiento, se pueden considerar esquemas administrados tres veces por semana en la población infantil cuando se sabe que no tiene infección por el VIH y que vive en entornos donde funciona bien el tratamiento directamente observado (TDO).</p> <p><i>(Recomendación condicional, evidencia de calidad muy baja para el uso del tratamiento intermitente en niños de entornos específicos)</i></p> <p>Fuente: Rapid advice: treatment of tuberculosis in children. 2010.</p>	Actualizada	<p>En todos los pacientes con TB pulmonar farmacosensible, no se recomienda una administración tres veces por semana ni en la fase de tratamiento intensivo ni en la fase de continuación y la administración diaria sigue siendo la frecuencia recomendada.</p> <p><i>(Recomendación condicional, evidencia de certeza muy baja)⁴⁹</i></p> <p>Fuente: Directrices unificadas de la OMS sobre la tuberculosis. Módulo 4> Tratamiento. Tratamiento de la tuberculosis farmacosensible, actualización del 2022 [de próxima publicación en español].</p>
13	<p>La estreptomycinina no debe usarse como parte de los esquemas de tratamiento de primera línea en la población infantil con TB pulmonar o linfadenitis periférica por TB.</p> <p><i>(Recomendación firme, evidencia de calidad moderada)</i></p> <p>Fuente: Rapid advice: treatment of tuberculosis in children. 2010.</p>	Copiada	<p>La estreptomycinina no debe usarse como parte de los esquemas de tratamiento de primera línea en la población infantil con TB pulmonar o linfadenitis periférica por TB.</p> <p><i>(Recomendación firme, evidencia de certeza moderada)</i></p> <p>Fuente: Rapid advice: treatment of tuberculosis in children. 2010.</p>

⁴⁹ Se desaconseja firmemente la administración dos veces por semana. Véase Guidelines for treatment of tuberculosis, cuarta edición. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2010 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/44165>).

Núm.	Recomendación en <i>Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children</i> , segunda edición, 2014 y directriz de origen	Estado ⁴⁶	Recomendación y directriz de origen actualizadas
14	<p>La población infantil con meningitis por TB presuntiva o confirmada o con TB osteoarticular presuntiva o confirmada debe tratarse con un esquema de cuatro fármacos (HRZE) durante dos meses, seguidos de un esquema de dos fármacos (HR) durante diez meses; la duración total del tratamiento es de 12 meses. Las dosis recomendadas para el tratamiento de la meningitis por TB son las mismas que las descritas para la TB pulmonar.</p> <p><i>(Recomendación firme, evidencia de calidad baja)</i></p> <p>Fuente: Rapid advice: treatment of tuberculosis in children. 2010.</p>	<p>Actualizada y validada la recomendación sobre el tratamiento de la meningitis por TB (se recomienda un nuevo esquema como opción al esquema existente).</p> <p>Copiada y revisada la recomendación sobre el tratamiento de la TB osteoarticular.</p>	<p>La población infantil y adolescente con meningitis por TB presuntiva o confirmada debe tratarse con un esquema de cuatro fármacos (HRZE) durante dos meses, seguidos de un esquema de dos fármacos (HR) durante diez meses; la duración total del tratamiento es de 12 meses.</p> <p><i>(Recomendación firme, evidencia de certeza baja)</i></p> <p>Fuente: Rapid advice: treatment of tuberculosis in children. 2010.</p> <p>En la población infantil y adolescente con meningitis por TB con confirmación microbiológica de farmacosenibilidad o que tiene meningitis por TB diagnosticada mediante criterios clínicos, con presunción de farmacosenibilidad (sin sospecha ni prueba de TB-RR/MDR), se puede usar un esquema intensivo de seis meses (6HRZEto) como otra opción al esquema de 12 meses (2HRZE/10HR).</p> <p>(NUEVA) <i>Recomendación condicional, evidencia de certeza muy baja)</i></p> <p>Fuente: Directrices unificadas de la OMS sobre la tuberculosis. Módulo 5: Manejo de la tuberculosis en la población infantil y adolescente, 2022.</p> <p>La población infantil con TB osteoarticular presuntiva o confirmada debe tratarse con un esquema de cuatro fármacos (HRZE) durante dos meses, seguidos de un esquema de dos fármacos (HR) durante diez meses, con una duración total del tratamiento de 12 meses.</p> <p><i>(Recomendación firme, evidencia de certeza baja)</i></p> <p>Fuente: Rapid advice: treatment of tuberculosis in children. 2010.</p>

Núm.	Recomendación en <i>Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children</i> , segunda edición, 2014 y directriz de origen	Estado ⁴⁶	Recomendación y directriz de origen actualizadas
15	<p>En entornos donde la TB es sumamente endémica o donde hay un riesgo alto de exposición a la TB, debe administrarse una dosis única de la vacuna BCG a todos los lactantes.</p> <p><i>(La fuerza de la recomendación y la calidad de la evidencia no han sido clasificadas)</i>⁵⁰</p> <p>Fuente: Revised BCG vaccination guidelines for infants at risk for HIV infection. Weekly Epidemiological Record. 2007;82:193–196.</p>	<p>Actualizada en el documento de posición de la OMS (con base en la indicación del Grupo de Expertos en Asesoramiento Estratégico sobre vacunación [SAGE]).</p>	<p>En los países o entornos con una incidencia alta de TB o lepra, debe administrarse una dosis única de la vacuna BCG a los recién nacidos en el momento del nacimiento o tan pronto como sea posible en adelante, con el fin de prevenir la TB y la lepra. Si no se puede aplicar al nacimiento, debe administrarse lo antes posible a partir de este momento y no debería retrasarse. Todo retraso en la vacunación puede dar lugar a ocasiones de exposición, conocida o desconocida, a contactos con TB o lepra.</p> <p>La administración simultánea de la vacuna BCG con la dosis al nacimiento de la vacuna contra la hepatitis B es segura y se recomienda firmemente. Con el propósito de evitar las oportunidades desaprovechadas de vacunación neonatal, los viales de dosis múltiples de vacuna BCG deben abrirse y usarse, pese a cualquier desperdicio de vacuna no utilizada.</p> <p>Si se omitió la dosis al nacimiento, se recomienda la vacunación de recuperación de los lactantes mayores y niñas y niños no vacunados, dado que la evidencia demuestra su utilidad. La vacunación de recuperación debe realizarse en el primer contacto oportuno con el sistema de atención de salud, con el fin de minimizar una exposición, conocida o desconocida, a contactos con TB o lepra.</p> <p>Los países con una incidencia baja de TB o lepra pueden optar por vacunar de manera selectiva a los recién nacidos de grupos reconocidos con riesgo de evolucionar hacia la enfermedad por TB. Entre los grupos en alto riesgo que se tendrán en cuenta para la administración de la vacuna BCG están los siguientes:</p>

⁵⁰ El Comité Consultivo Mundial sobre Seguridad de las Vacunas (GACVS, por su sigla en inglés) no utiliza el método GRADE para clasificar la calidad de la evidencia; por consiguiente, las recomendaciones en materia de la vacuna BCG permanecen sin clasificación.

Núm.	Recomendación en <i>Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children</i> , segunda edición, 2014 y directriz de origen	Estado ⁴⁶	Recomendación y directriz de origen actualizadas
			<ul style="list-style-type: none"> • Recién nacidos de progenitores (u otros contactos directos o parientes) con antecedente de TB o lepra • Recién nacidos en hogares con contactos de países con incidencia alta de TB o lepra • Recién nacidos en cualquier otro grupo reconocido localmente en riesgo de contraer la TB o la lepra <p>En algunos países con incidencia baja de TB, la administración de la vacuna BCG se reemplaza en gran parte por la intensificación de la detección de casos, el rastreo de contactos y el tratamiento temprano supervisado.</p> <p>Los estudios muestran una evidencia mínima o ninguna evidencia de beneficio adicional de la vacunación repetida contra la TB o la lepra. Por lo tanto, no se recomienda la revacunación incluso ante un resultado negativo de la prueba de la tuberculina o de un ensayo de liberación de interferón γ. La ausencia de cicatriz de la vacuna BCG después de la vacunación no es indicativa de falta de protección y no constituye una indicación de revacunación.</p> <p>Fuente: BCG vaccines: WHO position paper – February 2018. Weekly Epidemiological Record. 2018;93(8):73–96.</p>

Núm.	Recomendación en <i>Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children</i> , segunda edición, 2014 y directriz de origen	Estado ⁴⁶	Recomendación y directriz de origen actualizadas
16	<p>En la población infantil con infección por el VIH conocida, no se debe administrar la vacuna BCG.</p> <p><i>(La fuerza de la recomendación y la calidad de la evidencia no han sido clasificadas)</i>⁴</p> <p>Fuente: Revised BCG vaccination guidelines for infants at risk for HIV infection. Weekly Epidemiological Record. 2007;82:193–196.</p>	<p>Actualizada en un documento de posición de la OMS (con base en la indicación del SAGE de la OMS)</p>	<p>La población infantil con infección por el VIH, cuando se vacuna al nacer con la vacuna BCG tiene un riesgo aumentado de presentar una enfermedad diseminada por el BCG. Sin embargo, deben vacunarse con el BCG las personas con infección por el VIH, incluida la población infantil, si están recibiendo TAR, se encuentran en buenas condiciones clínicas y su estado inmunitario es estable (CD4 >25% en menores de 5 años o cifra de linfocitos CD4 ≥200 en mayores de 5 años).</p> <ul style="list-style-type: none"> • En general, los grupos de la población con prevalencia alta de infección por el VIH tienen también la mayor carga de TB y en este caso, los beneficios de una posible prevención de la TB grave mediante la vacunación al nacer, superan claramente los riesgos asociados con el uso de la vacuna BCG. Por consiguiente, en estos grupos se recomienda: • Vacunar a los recién nacidos de mujeres cuyo estado frente al VIH se desconoce, ya que los beneficios de la vacunación con la vacuna BCG superan los riesgos. • Vacunar a los recién nacidos, cuyo estado frente al VIH se desconoce y su madre tiene infección por el VIH, cuando no tienen signos clínicos indicativos de esta infección, independientemente de si la madre está recibiendo TAR. <p>Aunque la evidencia es limitada, en los recién nacidos con infección por el VIH confirmada por pruebas virológicas tempranas, debe retrasarse la vacunación con la vacuna BCG hasta que se haya iniciado el TAR y se confirme que el estado clínico e inmunitario del lactante es estable (CD4 >25%).</p> <p>Fuente: BCG vaccines: WHO position paper – February 2018. Weekly Epidemiological Record. 2018;93(8):73–96.</p>

Núm.	Recomendación en <i>Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children</i> , segunda edición, 2014 y directriz de origen	Estado ⁴⁶	Recomendación y directriz de origen actualizadas
17	<p>En los lactantes cuyo estado serológico se desconoce, nacidos de madres seropositivas y que carecen de síntomas indicativos de infección por el VIH, se debe administrar la vacuna BCG después de considerar los factores locales.</p> <p><i>(La fuerza de la recomendación y la calidad de la evidencia no han sido clasificadas)</i>⁴</p> <p>Fuente: Revised BCG vaccination guidelines for infants at risk for HIV infection. Weekly Epidemiological Record. 2007;82:193–196.</p>	<p>Actualizado en el documento de posición de la OMS (con base en la indicación del SAGE de la OMS).</p>	<p>La población infantil con infección por el VIH, cuando se vacuna al nacer con la vacuna BCG tiene un riesgo aumentado de presentar una enfermedad diseminada por el BCG. Sin embargo, deben vacunarse con la vacuna BCG las personas con infección por el VIH, incluida la población infantil, si están recibiendo TAR, se encuentran en buenas condiciones clínicas y su estado inmunitario es estable (CD4 >25% en menores de 5 años o cifra de linfocitos CD4 ≥200 en mayores de 5 años).</p> <ul style="list-style-type: none"> • En general, los grupos de la población con prevalencia alta de infección por el VIH tienen también la mayor carga de TB y en este caso, los beneficios de una posible prevención de la TB grave mediante la vacunación al nacer, superan claramente los riesgos asociados con el uso de la vacuna BCG. Por consiguiente, en estos grupos se recomienda: <ul style="list-style-type: none"> – Vacunar a los recién nacidos de mujeres cuyo estado frente al VIH se desconoce, ya que los beneficios de la vacunación con la vacuna BCG superan los riesgos. – Vacunar a los recién nacidos, cuyo estado frente al VIH se desconoce y su madre tiene infección por el VIH, cuando no tienen signos clínicos indicativos de esta infección, independientemente de si la madre está recibiendo TAR. – Aunque la evidencia es limitada, en los recién nacidos con infección por el VIH confirmada por pruebas virológicas tempranas, debe retrasarse la vacunación con la vacuna BCG hasta que se haya iniciado el TAR y se confirme que el estado clínico e inmunitario del lactante es estable (CD4 >25%). <p>Fuente: BCG vaccines: WHO position paper – February 2018. Weekly Epidemiological Record. 2018;93(8):73–96.</p>

Núm.	Recomendación en <i>Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children</i> , segunda edición, 2014 y directriz de origen	Estado ⁴⁶	Recomendación y directriz de origen actualizadas
18	<p>La evaluación clínica de los contactos del hogar y los contactos directos en busca de una enfermedad por TB debe realizarse según su riesgo de tener o desarrollar la enfermedad por TB o de las posibles consecuencias de la enfermedad, en caso de que se presente. Se debe dar prioridad a los siguientes casos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • contactos pediátricos con síntomas indicativos de TB; • menores de 5 años; • contactos pediátricos con afecciones conocidas o presuntivas que cursan con inmunodepresión (en especial la infección por el VIH); y • contactos pediátricos de casos índices con TB multirresistente o extensamente farmacorresistente (confirmada o presuntiva). <p><i>(Recomendación firme, evidencia de calidad muy baja)</i></p>	Eliminada	

Fuente: Recommendations for investigating contacts of persons with infectious tuberculosis in low- and middle-income countries. 2012.

Núm.	Recomendación en <i>Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children</i> , segunda edición, 2014 y directriz de origen	Estado ⁴⁶	Recomendación y directriz de origen actualizadas
19	<p>Se recomienda que se realice una investigación de contactos en los contactos del hogar y los contactos directos cuando el caso índice presente alguna de las siguientes características:</p> <ul style="list-style-type: none"> • TB pulmonar con baciloscopia positiva del esputo; • TB multirresistente o extensamente farmacorresistente (confirmada o presuntiva). • tiene infección por el VIH; o • es menor de 5 años. <p><i>(Recomendación firme, evidencia de calidad muy baja)</i></p> <p>Fuente: Recommendations for investigating contacts of persons with infectious tuberculosis in low- and middle-income countries. 2012.</p>	Eliminada	
20	<p>Se puede llevar a cabo una investigación de contactos en los contactos del hogar y los contactos directos de todos los demás casos índice con TB pulmonar, además de los casos índice cubiertos en la recomendación 19.</p> <p><i>(Recomendación condicional, evidencia de calidad muy baja)</i></p> <p>Fuente: Recommendations for investigating contacts of persons with infectious tuberculosis in low- and middle-income countries. 2012.</p>	Eliminada	

Núm.	Recomendación en <i>Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children</i> , segunda edición, 2014 y directriz de origen	Estado ⁴⁶	Recomendación y directriz de origen actualizadas
21	<p>Los menores de 5 años que son contactos del hogar o contactos directos de personas con TB y que, después de una evaluación clínica adecuada, se encuentra que no tienen enfermedad por TB, deben recibir seis meses de tratamiento preventivo con isoniácida (TPI; 10 mg/kg por día, entre 7 mg y 15 mg/kg, dosis máxima de 300 mg/día).</p> <p><i>(Recomendación firme, evidencia de calidad alta)</i></p> <p>Fuente: Recommendations for investigating contacts of persons with infectious tuberculosis in low- and middle-income countries. 2012.</p>	Actualizada	<p>Los menores de 5 años que son contactos del hogar de personas con TB pulmonar confirmada bacteriológicamente y que, según una evaluación clínica adecuada o de conformidad con las directrices nacionales, no tienen enfermedad por TB, deben recibir el TPT incluso si no se dispone de pruebas de detección de la infección por TB.</p> <p><i>(Recomendación firme, certeza alta en las estimaciones del efecto)</i></p> <p>A la población infantil a partir de los 5 años, la población adolescente y la población adulta que son contactos del hogar de personas con TB pulmonar confirmada bacteriológicamente y que según una evaluación clínica apropiada o de conformidad con las directrices nacionales se encuentra que no tienen enfermedad por TB, se les puede administrar el TPT.</p> <p><i>(Recomendación condicional, certeza baja en las estimaciones del efecto)</i></p> <p>Se recomiendan las siguientes opciones para el tratamiento de la infección por TB, sea cual fuere estado serológico frente al VIH: administración diaria de isoniácida durante seis o nueve meses, un esquema de administración semanal de rifapentina más isoniácida durante tres meses⁵¹ o un esquema de administración diaria de isoniácida más rifampicina durante tres meses.</p> <p><i>(Recomendación firme, certeza de moderada a alta en las estimaciones del efecto).</i></p>

⁵¹ A partir de los 2 años de edad.

Núm.	Recomendación en <i>Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children</i> , segunda edición, 2014 y directriz de origen	Estado ⁴⁶	Recomendación y directriz de origen actualizadas
			<p>También se puede ofrecer como alternativa un esquema de administración diaria de rifapentina más isoniacida durante un mes⁵² o un esquema de administración diaria de rifampicina sola durante cuatro meses.</p> <p><i>(Recomendación condicional, certeza baja a moderada en las estimaciones del efecto)</i></p> <p>En los entornos con transmisión alta de TB, la población adulta y adolescente con infección por el VIH con un resultado desconocido o positivo de una prueba para la infección por TB y poca probabilidad de tener enfermedad por TB debe recibir como mínimo 36 meses de tratamiento preventivo con isoniacida (TPI). Se debe administrar diariamente el TPI durante 36 meses, ya sea que la persona reciba TAR o no, e independientemente del grado de inmunodepresión, el antecedente de tratamiento contra la TB y embarazo, en entornos donde se considera que la transmisión de la TB es alta, según lo definido por las autoridades nacionales.</p> <p><i>(Recomendación condicional, certeza baja en las estimaciones del efecto)</i></p> <p>Fuente: Directrices unificadas de la OMS sobre la tuberculosis. Módulo 1: Prevención. Tratamiento preventivo de la tuberculosis. 2020.</p>

⁵² A partir de los 13 años de edad.

Núm.	Recomendación en <i>Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children</i> , segunda edición, 2014 y directriz de origen	Estado ⁴⁶	Recomendación y directriz de origen actualizadas
22	<p>En entornos con alta prevalencia de infección por el VIH, todos los contactos del hogar y los contactos directos de las personas con TB deben recibir asesoramiento y pruebas de detección del VIH.</p> <p><i>(Recomendación firme, evidencia de calidad muy baja)</i></p> <p>Fuente: Recommendations for investigating contacts of persons with infectious tuberculosis in low- and middle-income countries. 2012.</p>	Copiada	<p>En los entornos con alta prevalencia de infección por el VIH, todos los contactos del hogar y los contactos directos de las personas con TB deben recibir asesoramiento y pruebas de detección del VIH.</p> <p><i>(Recomendación firme, evidencia de calidad muy baja)</i></p> <p>Fuente: Recommendations for investigating contacts of persons with infectious tuberculosis in low- and middle-income countries. 2012.</p>
23	<p>En los entornos con prevalencia baja de infección por el VIH, se puede ofrecer a todos los miembros del hogar y los contactos directos de las personas con TB, que tienen síntomas indicativos de enfermedad por TB, asesoramiento y pruebas de detección del VIH como parte de su evaluación clínica.</p> <p><i>(Recomendación condicional, evidencia de calidad muy baja)</i></p> <p>Fuente: Recommendations for investigating contacts of persons with infectious tuberculosis in low- and middle-income countries. 2012.</p>	Copiada	<p>En los entornos con prevalencia baja de infección por el VIH, se puede ofrecer a todos los miembros del hogar y los contactos directos de las personas con TB, que tienen síntomas indicativos de enfermedad por TB, asesoramiento y pruebas de detección del VIH como parte de su evaluación clínica.</p> <p><i>(Recomendación condicional, evidencia de calidad muy baja)</i></p> <p>Fuente: Recommendations for investigating contacts of persons with infectious tuberculosis in low- and middle-income countries. 2012.</p>
24	<p>Todos los contactos del hogar de un caso índice que presenta infección por el VIH deben recibir asesoramiento y pruebas de detección del VIH.</p> <p><i>(Recomendación firme, evidencia de calidad muy baja)</i></p> <p>Fuente: Recommendations for investigating contacts of persons with infectious tuberculosis in low- and middle-income countries. 2012.</p>	Copiada	<p>Todos los contactos del hogar de un caso índice que presenta infección por el VIH deben recibir asesoramiento y pruebas de detección del VIH.</p> <p><i>(Recomendación firme, evidencia de calidad muy baja)</i></p> <p>Fuente: Recommendations for investigating contacts of persons with infectious tuberculosis in low- and middle-income countries. 2012.</p>

Núm.	Recomendación en <i>Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children</i> , segunda edición, 2014 y directriz de origen	Estado ⁴⁶	Recomendación y directriz de origen actualizadas
25	<p>A la población infantil mayor de 12 meses con infección por el VIH, con poca probabilidad de tener enfermedad por TB según el tamizaje de síntomas y que no tienen contacto con un caso de TB:</p> <ul style="list-style-type: none"> • debe ofrecerse seis meses de TPI (10 mg/kg por día, entre 7 y 15 mg/kg, dosis máxima de 300 mg/día) como parte de un conjunto integral de servicios de prevención y atención de la infección por el VIH si viven en entornos con prevalencia alta de TB. (Recomendación firme, evidencia de calidad baja) • se podría ofrecer seis meses de TPI (10 mg/kg por día, entre 7 y 15 mg/kg, dosis máxima de 300 mg/día) como parte de un conjunto integral de servicios de prevención y atención de la infección por el VIH si viven en entornos con prevalencia media o baja de TB. (Recomendación condicional, evidencia de calidad baja) <p>Fuente: Guidelines for intensified tuberculosis case-finding and isoniazid preventive therapy for people living with HIV in resource-constrained settings. 2011.</p> <p>Esta recomendación se actualizó a partir de: <i>Guidelines for intensified case-finding for tuberculosis and isoniazid preventive therapy for people living with HIV in resource-constrained settings on the basis of more recent evidence</i>, del 2011.</p>	Actualizada	<p>La población adulta y adolescente con infección por el VIH y poca probabilidad de tener enfermedad por TB debe recibir el TPT como parte de un conjunto integral de atención de la infección por el VIH. También debe darse el tratamiento a las personas que reciben tratamiento antirretroviral, las embarazadas y quienes han sido tratados anteriormente por TB, independientemente del grado de inmunodepresión e incluso si no se dispone de pruebas de detección de la infección por TB. (Recomendación firme, certeza alta en las estimaciones del efecto)</p> <p>Los lactantes menores de 12 meses con infección por el VIH que sean contactos de una persona con TB y con poca probabilidad de presentar una enfermedad por TB, según una evaluación clínica apropiada o de conformidad con las directrices nacionales, deben recibir el TPT. (Recomendación firme, certeza moderada en las estimaciones del efecto)</p> <p>A la población infantil a partir de los 12 meses con infección por el VIH y poca probabilidad de tener enfermedad por TB, según una evaluación clínica adecuada o de conformidad con las directrices nacionales, debe ofrecerse el TPT como parte de un conjunto integral de prevención y atención de la infección por el VIH si viven en un entorno con transmisión alta de TB, independientemente de si tienen contacto con personas con TB. (Recomendación firme, certeza baja en las estimaciones del efecto)</p> <p>Toda la población infantil con infección por el VIH que haya finalizado con éxito el tratamiento de la TB puede recibir el TPT. (Recomendación condicional, certeza baja en las estimaciones del efecto)</p> <p>Fuente: Directrices unificadas de la OMS sobre la tuberculosis. Módulo 1: Prevención. Tratamiento preventivo de la tuberculosis. 2020.</p>

Núm.	Recomendación en <i>Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children</i> , segunda edición, 2014 y directriz de origen	Estado ⁴⁶	Recomendación y directriz de origen actualizadas
26	<p>La población infantil con TB pulmonar presuntiva o confirmada o linfadenitis periférica por TB que vive en entornos con una prevalencia alta de infección por el VIH (o con infección confirmada por el VIH) no se debe tratar con esquemas intermitentes (es decir, dosis dos veces por semana o tres veces por semana).</p> <p><i>(Recomendación firme, evidencia de calidad baja a moderada contra el uso de un tratamiento intermitente en niños)</i></p> <p>Fuente: Rapid advice: treatment of tuberculosis in children. 2010.</p>	Actualizada	<p>En todos los pacientes con TB pulmonar farmacosensible, no se recomienda el uso de una administración tres veces por semana ni en la fase de tratamiento intensivo ni en la fase de continuación y la administración diaria sigue siendo la frecuencia recomendada.</p> <p><i>(Recomendación condicional, evidencia de certeza muy baja)</i></p> <p>Fuente: Directrices unificadas de la OMS sobre la tuberculosis. Módulo 4: Tratamiento. Tratamiento de la tuberculosis farmacosensible, actualización del 2022 [de próxima publicación en español].</p>
27	<p>La población infantil con TB pulmonar o meningitis por TB presuntivas o confirmadas, causadas por bacilos multirresistentes se puede tratar con una fluoroquinolona en el marco de un programa de control de la TB-MDR que funciona bien y dentro de un esquema adecuado contra la TB-MDR. La decisión de tratar debe estar a cargo de un médico con experiencia en el manejo de la TB pediátrica.</p> <p><i>(Recomendación firme, evidencia de calidad muy baja)</i></p> <p>Fuente: Rapid advice: treatment of tuberculosis in children. 2010.</p>	Actualizada	<p>En menores de 6 años con TB-RR/MDR, se puede usar un esquema de tratamiento de administración oral exclusiva que contenga bedaquilina.</p> <p>(NUEVA) <i>Recomendación condicional, evidencia de certeza muy baja)</i></p> <p>Esta recomendación se aplica a las recomendaciones vigentes de la OMS sobre los esquemas acortados y alargados que contienen bedaquilina y complementa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Se recomienda un esquema acortado de administración oral exclusiva que contenga bedaquilina, durante nueve a 12 meses, en pacientes que reúnen los criterios para recibirlo, que tengan TB resistente a la rifampicina o TB multirresistente (TB-RR/MDR) confirmada, que no hayan estado expuestos durante más de un mes a un tratamiento con los fármacos de segunda línea contra la TB que se utilizan en este esquema, y en quienes se haya descartado la resistencia a las fluoroquinolonas. <p><i>(Recomendación condicional, evidencia de certeza muy baja)</i></p>

Núm.	Recomendación en <i>Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children</i> , segunda edición, 2014 y directriz de origen	Estado ⁴⁶	Recomendación y directriz de origen actualizadas
			<ul style="list-style-type: none"> • La bedaquilina debe incluirse en los esquemas alargados de tratamiento de la TB-MDR en los pacientes de 18 años en adelante. (Recomendación firme, certeza moderada en las estimaciones del efecto) • La bedaquilina también se puede incluir en los esquemas alargados de tratamiento de la TB-MDR en los pacientes de 6 a 17 años. (Recomendación condicional, certeza muy baja en las estimaciones del efecto) <p>En menores de 3 años con TB-RR/MDR, se puede usar delamanid como parte de los esquemas alargados. (NUEVA Recomendación condicional, evidencia de certeza muy baja).</p> <p>Esta recomendación complementa las recomendaciones vigentes de la OMS sobre los esquemas alargados que contienen delamanid:</p> <ul style="list-style-type: none"> • El delamanid se puede incluir en el tratamiento de pacientes de 3 años o más con TB-MDR/RR, que reciben esquemas alargados. (Recomendación condicional, certeza moderada en las estimaciones del efecto) <p>Fuente: Directrices unificadas de la OMS sobre la tuberculosis. Módulo 5: Manejo de la tuberculosis en la población infantil y adolescente, 2022.</p>

Núm.	Recomendación en <i>Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children</i> , segunda edición, 2014 y directriz de origen	Estado ⁴⁶	Recomendación y directriz de origen actualizadas
			<p>En los pacientes con tuberculosis resistente a la rifampicina o multirresistente (TB-RR/MDR) que reciben esquemas alargados, deben incluirse los tres fármacos del grupo A y al menos un fármaco del grupo B para asegurarse de que el tratamiento comience al menos con cuatro fármacos contra la TB que probablemente son eficaces, y que comporte como mínimo tres fármacos durante el resto del tratamiento, en caso de suspender la administración de bedaquilina. Si solo se utilizan uno o dos fármacos del grupo A, se incluirán ambos fármacos del grupo B. Si el esquema no puede diseñarse solo con fármacos de los grupos A y B, se agregan fármacos del grupo C para completarlo.</p> <p><i>(Recomendación condicional, certeza muy baja en las estimaciones del efecto)</i></p> <p>Para obtener información sobre la clasificación de los fármacos y las recomendaciones sobre fármacos individuales para usarlos en esquemas alargados, consúltese el documento fuente a continuación.</p> <p>Fuente: Directrices unificadas de la OMS sobre la tuberculosis. Módulo 4: Tratamiento. Tratamiento de la tuberculosis farmacosenible, actualización del 2022 [de próxima publicación en español].</p>

Núm.	Recomendación en <i>Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children</i> , segunda edición, 2014 y directriz de origen	Estado ⁴⁶	Recomendación y directriz de origen actualizadas
28	<p>El PNT debe registrar y notificar a toda la población infantil tratada por TB en uno de dos grupos etarios (0-4 años y 5-14 años)</p> <p>(Esta recomendación no ha sido clasificada: se basa en las buenas prácticas clínicas)</p> <p>Fuentes: <i>Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children</i>. 2006.</p> <p>Definiciones y marco de trabajo para la notificación de tuberculosis. Revisión 2013. 2013.</p>	Copiada y desplazada al manual operativo	<p>Esta es una declaración de buenas prácticas y se incorporará en el manual operativo, con revisión de los grupos etarios para la notificación. Las categorías de edad para notificar la TB en la población infantil y adolescente se han actualizado y ahora son: 0-4, 5-9, 10-14 y 15-19 años.</p>
-	Nueva recomendación provisional	Formulada <i>de novo</i>	<p>En la población infantil con TB pulmonar presuntiva que acude a establecimientos de salud, se pueden usar los algoritmos integrados de decisión sobre el tratamiento para diagnosticar la TB pulmonar.</p> <p>(NUEVA Recomendación condicional provisional, evidencia de certeza muy baja)</p> <p>Fuente: Directrices unificadas de la OMS sobre la tuberculosis. Módulo 5: Manejo de la tuberculosis en la población infantil y adolescente, 2022.</p>

Núm.	Recomendación en <i>Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children</i> , segunda edición, 2014 y directriz de origen	Estado ⁴⁶	Recomendación y directriz de origen actualizadas
-	Nueva recomendación	Formulada <i>de novo</i>	<p>En los entornos con carga alta de TB, pueden utilizarse servicios descentralizados de TB para la población infantil y adolescente que presente signos y síntomas de TB o que se haya expuesto a la TB.</p> <p>(NUEVA Recomendación condicional, evidencia de certeza muy baja)</p> <p>Se pueden utilizar servicios integrados y centrados en la familia, además de los servicios habituales de TB en la población infantil y adolescente que presente signos y síntomas de TB o que se haya expuesto a la TB.</p> <p>(NUEVA Recomendación condicional, evidencia de certeza muy baja)</p> <p>Fuente: Directrices unificadas de la OMS sobre la tuberculosis. Módulo 5: Manejo de la tuberculosis en la población infantil y adolescente, 2022.</p>



OPS



Organización
Panamericana
de la Salud



Organización
Mundial de la Salud
OFICINA REGIONAL PARA LAS Américas

