

Tuberculosis pediátrica y tuberculosis congénita

Paula Rodríguez-Molino⁽¹⁾, Begoña Santiago García⁽²⁾, M.ª José Mellado Peña⁽¹⁾

⁽¹⁾Servicio de Pediatría, Enfermedades Infecciosas y Tropicales. Hospital Infantil La Paz. Centro de Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Infecciosas (CIBERINFEC). Madrid.

⁽²⁾Sección de Enfermedades Infecciosas Pediátricas. Hospital Materno Infantil Gregorio Marañón. Madrid.

Rodríguez Molino P, Santiago García B, Mellado Peña MJ. Tuberculosis pediátrica y tuberculosis congénita. *Protoc diagn ter pediatr.* 2023;2:369-386.



RESUMEN

La tuberculosis (TB) es la principal causa de muerte por un solo agente infeccioso en el mundo y contribuye de forma notable a la mortalidad infantil. Sin embargo, la TB pediátrica ha sido una epidemia oculta por su escasa capacidad infectiva y menor incidencia comparada con adultos. Actualmente, las mayores limitaciones son las dificultades en el diagnóstico y la ausencia de formulaciones pediátricas óptimas.

A pesar de que en nuestro medio la mortalidad por TB pediátrica es excepcional, existe una importante morbilidad ocasionada especialmente por las formas extrapulmonares. Además, España es el país de Europa Occidental con mayor número de casos.

En este documento realizamos una revisión actualizada de la situación epidemiológica, las formas clínicas, los métodos diagnósticos y las recomendaciones de expertos a nivel nacional e internacional en relación al tratamiento de la TB pediátrica.

Palabras clave: tuberculosis pediátrica; exposición; infección tuberculosa latente; enfermedad tuberculosa; tratamiento tuberculosis.

PEDIATRIC TUBERCULOSIS AND CONGENITAL TUBERCULOSIS

ABSTRACT

Tuberculosis disease (TB) is the leading cause of death by a single infectious agent in the world and it contributes significantly to infant mortality. Pediatric TB has been a hidden epidemic due to its low infective capacity and lower incidence compared to adults. Currently the greatest

limitations are the difficulties in diagnosis and the absence of optimal pediatric formulations. Although pediatric TB mortality is exceptional in our setting, there is a significant morbidity caused especially by extrapulmonary forms of the disease. In addition, Spain is the country in Europe with the highest number of pediatric cases.

In this document we conduct an updated review of the current epidemiological situation, clinical forms, diagnostic methods, and national and international expert recommendations regarding the treatment of pediatric TB.

Key words: pediatric tuberculosis; exposure; latent tuberculosis infection; tuberculosis disease; tuberculosis treatment.

1. INTRODUCCIÓN

La tuberculosis (TB) es una enfermedad infecciosa producida por *Mycobacterium tuberculosis* (MTB), bacilo ácido-alcohol resistente (BAAR). La infección se transmite por vía respiratoria, inhalando gotitas contaminadas procedentes de enfermos bacilíferos (baciloscopia positiva en esputo). Los niños no suelen ser transmisores debido a su menor carga bacilar en secreciones respiratorias, lo cual, sumado a su incapacidad para expectorar, determina que hasta en la mitad de los casos no se alcance confirmación microbiológica¹. El diagnóstico de infección o enfermedad en un niño es siempre un “evento centinela” que refleja la transmisión reciente de MTB en la comunidad; aunque no lo demostremos, siempre hay un adulto cercano con enfermedad bacilífera. Todos los niños en contacto con MTB deberán ser diagnosticados adecuadamente en expuestos, infectados o enfermos. El desarrollo de una u otra situación dependerá de la intimidad del contacto con la fuente bacilífera, la cantidad de bacilos de la fuente, la duración de la exposición, la situación inmunológica y la edad del niño. El riesgo de desarrollar enfermedad tras la primoinfección, así como de padecer formas graves, es mayor en menores de un año².

2. EPIDEMIOLOGÍA

La TB es considerada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) una emergencia de salud global. Anualmente, fallecen 1,3 millones de personas a causa de esta enfermedad, fundamentalmente en países de baja renta. Representa la primera causa de mortalidad por un único agente infeccioso en la infancia, especialmente en menores de cinco años. Por cada niño enfermo de TB, se estima que existen diez niños infectados de forma latente, quienes, no habiendo desarrollado aún la enfermedad, son el reservorio de la TB de los próximos años. En general, la TB pediátrica afecta a lactantes y adolescentes, y es menos frecuente entre los 5-10 años. En el momento actual existe una gran preocupación por el aumento de los casos de TB multirresistente (MDR), sobre todo en países de Europa del Este, donde supone un 16% de los nuevos diagnósticos. La incidencia de TB resistente en niños no es bien conocida, pero se piensa que es similar a la población adulta. Mediante la estrategia “End TB”, la OMS pretende disminuir un 80% la incidencia y un 90% la mortalidad por TB para 2035³.

España es el país de Europa occidental con mayor número de casos pediátricos, aunque

la incidencia disminuye progresivamente⁴. En 2019, se produjeron en nuestro país 4 150 casos de tuberculosis, con una incidencia de 8,9 casos por cada 100.000 habitantes. En la población pediátrica de nuestro país la incidencia de la enfermedad es de tres casos por cada 100.000 niños⁵.

Los factores que determinan la epidemia en países desarrollados son fundamentalmente la situación de la infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y el porcentaje de inmigrantes de países con alta prevalencia de TB. En las últimas décadas ha incrementado el fenómeno de la inmigración, en ocasiones procedente de áreas con mayores tasas de resistencia a fármacos. En nuestro medio, el porcentaje de TB MDR en población general se sitúa en torno al 4% y es superior en población inmigrante⁶. Por todos estos motivos, está indicado realizar *screening* de TB a todo niño inmigrante procedente de zonas de alta epidemia, para detectar precozmente la infección y las fuentes de contagio e interrumpir el ciclo de la transmisión.

3. DEFINICIÓN DE ESTADIOS DE LA ENFERMEDAD

3.1. Exposición a tuberculosis

Consideramos exposición cuando: a) existe contacto reciente (últimos tres meses) y estrecho (> 4 horas diarias en el mismo habitáculo cerrado) con un paciente confirmado/sospechoso de TB bacilífera; b) prueba de tuberculina (PT) y/o *interferon gamma release assay* (IGRA) negativas; y c) ausencia de síntomas clínicos y radiografía de tórax normal.

3.2. Infección tuberculosa latente (ITBL)

Consideramos ITBL cuando: a) PT/IGRA positivo; y b) ausencia de síntomas clínicos y radiografía de tórax normal, independientemente de que exista contacto conocido. En ausencia de contacto y sin factores de riesgo, el antecedente de vacunación BCG (bacilo de Calmette-Guérin) con PT positiva e IGRA negativo se interpreta como efecto de la BCG y estos casos no se consideran ITBL.

3.3. Enfermedad tuberculosa

Consideramos enfermedad TB cuando se dan al menos dos de los siguientes: a) clínica compatible; b) hallazgos radiológicos compatibles; c) exposición reciente o evidencia inmunológica de contacto (PT/IGRA positivo); y d) respuesta adecuada al tratamiento antituberculoso⁷. El diagnóstico de certeza lo proporciona un cultivo o una prueba de proteína C reactiva (PCR) positiva para MTB, aunque con frecuencia en niños no obtenemos confirmación microbiológica (formas paucibacilares), por lo que se realiza habitualmente un diagnóstico de sospecha. Los test inmunológicos (PT/IGRA) suelen ser positivos, aunque en formas iniciales o diseminadas pueden ser negativos. En caso de sospecha clínica, a pesar de test inmunológico negativo, deberemos instaurar tratamiento.

4. TERMINOLOGÍA SOBRE TUBERCULOSIS RESISTENTE

- **TB monorresistente:** TB producida por una cepa resistente a un solo fármaco de primera línea.

- **TB polirresistente:** TB producida por una cepa resistente a más de un fármaco diferente de H y R.
- **TB-MDR:** producida por una cepa resistente, al menos, a H y R.
- **TB extremadamente resistente (TB-XDR):** aquella TB-MDR que, además, presenta resistencia a una fluoroquinolona (FQ) y a uno de los fármacos inyectables de segunda línea.
- **TB-pre-XDR:** es un tipo de TB-MDR con resistencia adicional a una FQ o a uno de los fármacos inyectables de segunda línea, pero no a ambos.
- **TB resistente a rifampicina (TB-RR):** hasta que se disponga de sensibilidades adicionales, se debe considerar por igual cualquier tipo de resistencia a R, incluidas monorresistencia, polirresistencia, TB-MDR y TB-XDR, y se debe actuar como si se tratara de una TB-MDR, a la espera de conocer el resto del antibiograma.

5. CLÍNICA

5.1. Tuberculosis pulmonar

Es la presentación más frecuente en niños, ya que corresponde a un 85-90% de los casos. En la mayor parte de los niños, la TB pulmonar se debe a la progresión de una primoinfección TB en el primer año tras la infección, con afectación de los ganglios hiliares o mediastínicos, que puede extenderse al parénquima pulmonar, comprimir los bronquios adyacentes o afectar a la pleura como consecuencia de una reacción de hipersensibilidad o por el vertido de caseum al espacio pleural. Los niños pequeños

o inmunodeprimidos con TB diseminada presentan un patrón pulmonar característico que recuerda a las semillas de mijo (TB miliar). En niños mayores de diez años, es más común la **reactivación de una ITBL** antigua, superponible a la TB del adulto, con cavidades apicales posteriores.

Los síntomas de la TB pulmonar son superponibles a los de otras infecciones respiratorias, con tos, expectoración o dolor torácico, que se instauran de forma insidiosa y con mala respuesta a los tratamientos habituales. Habitualmente, se acompaña de síntomas constitucionales como fiebre, sudoración nocturna y pérdida de peso. Las adenopatías intratorácicas grandes pueden ocasionar un cuadro de dificultad respiratoria con estridor y sibilancias, como consecuencia de la obstrucción bronquial. Los niños con afectación miliar pueden presentar hipoxemia. No obstante, es importante señalar que gran parte de los niños en un entorno de baja prevalencia como España se encuentran asintomáticos o con síntomas muy leves.

5.2. Tuberculosis extrapulmonar

Un 10-15% de los casos pediátricos presentan afectación de estructuras extrapulmonares. Los niños más pequeños y aquellos con disfunción celular tienen mayor predisposición a desarrollar formas extrapulmonares tras la primoinfección.

- La **linfadenitis cervical** es la localización más frecuente. Se presenta como una masa cervical no dolorosa, violácea, con múltiples nodos empastados. La localización más frecuente es la región cervical anterior, seguida del triángulo posterior cervical, zona submandibular y zona supraclavicular. Si no

se tratan, estas lesiones fistulizan y tienden a la recurrencia⁸.

- La meningoencefalitis TB es la manifestación más grave. Tiene mayor incidencia en menores de dos años. Suele producirse tras la primoinfección, con afectación pulmonar en el 50% de los casos. Produce una meningoencefalitis basal con vasculitis, que lesiona pares craneales y, con frecuencia, hidrocefalia. El líquido cefalorraquídeo (LCR) presenta pleocitosis de predominio linfocitario (aunque en las primeras 48 horas predominan los polimorfonucleares), hipogluorraquia e hiperproteíorraquia. Se presenta de forma subaguda, con cefalea, irritabilidad, vómitos y, más tarde, afectación de pares craneales, disminución del nivel de conciencia, signos meníngeos y convulsiones.
- La **TB osteoarticular** habitualmente se presenta aislada y es rara en menores de cinco años, a excepción de la afectación espinal o enfermedad de Pott, que pueden aparecer en niños pequeños. Las lesiones óseas se pueden desarrollar más de diez años después de la primoinfección. Puede comprometer cualquier hueso o articulación y ocasiona secuelas importantes.

Existen otras formas de afectación extrapulmonar menos habituales como la TB abdominal, renal, genital, oftálmica y cutánea.

5.3. Tuberculosis diseminada o linfohematógena

Es más frecuente en lactantes y niños pequeños y tiene una elevada morbimortalidad. Ocurre por la diseminación de bacilos durante la

infección primaria. Habitualmente presenta afectación multiorgánica. Los niños presentan un cuadro clínico insidioso de fiebre, malestar general y pérdida de peso, asociando adenopatías generalizadas, hepatoesplenomegalia y clínica respiratoria. El 20-40% de los casos desarrollan meningitis. En la radiografía de tórax se evidencian infiltrados diseminados como imagen de “granos de mijo”. Más de la mitad de los casos pueden presentar PT/IGRA negativo.

5.4. Tuberculosis neonatal

La TB neonatal puede adquirirse de forma intrauterina (TB congénita) o por vía respiratoria tras el parto (TB posnatal). Debe sospecharse en caso de neumonía con patrón miliar, hepatoesplenomegalia con lesiones focales o meningitis linfocitaria con hipogluorraquia, especialmente si la madre procede de áreas endémicas. El riesgo de formas diseminadas y la mortalidad son elevados. La PT es habitualmente negativa y la sensibilidad de los IGRA es inferior a la de niños de mayor edad. Sin embargo, la baciloscopia y el cultivo de jugo gástrico tienen una rentabilidad superior, especialmente en la TB congénita. Las técnicas moleculares permiten un diagnóstico precoz y la detección de mutaciones de resistencia farmacológica⁹.

6. DIAGNÓSTICO

Es aconsejable seguir una metodología rigurosa:

1. Anamnesis:

- Buscar foco de contagio en el entorno habitual del niño. Si existe, confirmar el tiempo de exposición, la fecha de la última exposi-

ción, si el contacto es bacilífero y el estudio de resistencias.

- Vacunación BCG y fecha. Número de dosis y cicatriz posvacunal.
- PT/IGRA previo, fecha de realización y resultado (milímetros de induración en 48-96 horas).
- Existencia previa de cuadros febriles, adenopatías, síntomas constitucionales o respiratorios.

2. Prueba de tuberculina (intradermorreacción de Mantoux): el objetivo de la PT es identificar a los niños infectados por MTB, para: a) diagnosticar los casos de enfermedad TB; b) detectar precozmente los casos de infección latente para evitar su progresión a enfermedad; y c) controlar a los niños expuestos, no infectados. Se necesita un periodo de tiempo de entre 8-12 semanas después de la infección para que la PT se haga positiva; esta refleja el desarrollo de inmunidad celular frente a MTB.

La prueba consiste en la administración intradérmicamente de tuberculina o PPD (derivado proteico purificado), compuesto con > 200 antígenos comunes a MTB, BCG y otras micobacterias no tuberculosas (MNT). Si el niño ha tenido contacto previamente con el bacilo se producirá una reacción de hipersensibilidad retardada, conocida como intradermorreacción de Mantoux. Su positividad solo indica infección, por lo que es necesario realizar pruebas complementarias para descartar enfermedad activa.

- **Técnica:** inyección intradérmica de 0,1 ml del PPD, que contiene 2 U de PPD-RT23

(equivalente a 5 UI de PPD-S), utilizando aguja calibre 26, con bisel corto girado hacia arriba. La inyección se debe realizar en cara anterior externa de antebrazo y manteniendo la piel tensa. La introducción del líquido debe producir una pápula detectable de unos 6 mm.

- **Lectura:** debe leerse a las 72 horas, cuando se consigue la máxima induración, aunque es posible entre las 48 y 96 horas. Se mide el diámetro de induración máximo, transversal al eje mayor del brazo (por ejemplo, 15 mm; no 15 x 10 mm), anotándose siempre en milímetros con la fecha de lectura y la firma de la persona responsable. Si no hay induración, debe recogerse como 0 mm de induración, no negativo.
- Interpretación:
 - Se considera **positiva** una induración **≥ 5 mm** en:
 - Niños en contacto íntimo con el caso índice o sospechoso de TB.
 - Niños sospechosos de enfermedad TB clínica o radiológica.
 - Niños en situaciones de inmunodepresión o infección por VIH.
 - Niños con conversión de la PT previamente negativa.
 - Se considera **positiva** una induración **≥ 10 mm** en el resto de casos, incluido el niño inmigrante, viajero y el cribado de niños sanos, independientemente de existir antecedente de BCG.

3. IGRA: detectan la producción de interferón-gamma por las células T en contacto con los antígenos *early secretory antigenic target-6* (ESAT-6) y *culture filtrate protein-10* (CFP-10). Dichos antígenos están presentes en el grupo MTB y, por lo tanto, en cepas salvajes de *Mycobacterium bovis* (*M. bovis*), pero no en la cepa atenuada de la vacuna BCG, ni en la mayoría de micobacterias atípicas (aunque están presentes en *Mycobacterium kansasii* [*M. kansasii*], *Mycobacterium marinum* [*M. marinum*], *Mycobacterium szulgai* [*M. szulgai*], *Mycobacterium flavescens* [*M. flavescens*]). Como consecuencia, los IGRA son más específicos que la PT para diagnosticar la infección por MTB, ya que no tienen falsos positivos por BCG o por la mayoría de las MNT. Actualmente, existen dos IGRA disponibles en el mercado: el QuantiFERON®-TB Gold Plus y el T-SPOT®.TB.

Aunque la PT sigue siendo el test de elección en el cribado de la infección por MTB, los IGRA se utilizan como prueba complementaria en varias circunstancias:

- Sospecha de PT falso positivo: niños con infección previa por micobacterias atípicas y niños vacunados con BCG sin factores de riesgo de TB, o con contacto muy esporádico con un enfermo tuberculoso.
- Sospecha de PT falso negativo: niños inmunodeprimidos o con alto riesgo de enfermedad TB, incluidos niños con infección muy reciente, en edad de riesgo (menores de dos años, adolescentes y adultos jóvenes) y con otras comorbilidades o tratamientos que alteren la inmunidad⁶.

4. Analítica general: suele ser inespecífica. Discreta anemia, leucocitosis y velocidad de sedimentación globular (VSG) elevada (parámetro

útil para seguir evolución). Estudio de función hepática previo a iniciar tratamiento.

5. Radiografía de tórax: para el diagnóstico radiológico es necesario realizar una radiografía torácica anteroposterior y una lateral. No existe patrón característico. Lo más frecuente es el ensanchamiento mediastínico por adenopatías, aislado o no a lesión parenquimatosa y/o atelectasia. Las lesiones cavitadas son formas posprimarias o del adulto, infrecuentes en la infancia, pero que pueden presentar los adolescentes. La TB miliar se caracteriza por micronódulos de densidad aumentada y contornos nítidos, no confluentes, de predominio en lóbulos inferiores. La evolución radiológica es mucho más lenta que la clínica y pueden existir lesiones residuales tras el tratamiento. En ocasiones, aparece un empeoramiento radiológico al iniciar el tratamiento, que es una reacción paradójica inmunológica que no comporta empeoramiento de la enfermedad.

6. Tomografía axial computarizada (TAC) torácica: es más sensible que la radiografía para detectar adenopatías. Las adenopatías patológicas miden entre 5-10 mm y muestran hipodensidad central y realce periférico tras la inyección de contraste. Indicaciones de TAC torácico⁶:

- Recomendado si:
 - Niño asintomático, con contacto bacilífero conocido, PT positiva y radiografía de tórax dudosa o no concluyente.
 - Niño sintomático, con contacto bacilífero, PT positiva y radiografía de tórax normal.
 - Niños inmunodeprimidos, con contacto bacilífero conocido y radiografía de tórax

normal, independientemente del resultado de la PT.

- Necesidad de definir complicaciones: adenopatías compresivas, áreas de atrapamiento aéreo o atelectasia, cavitaciones, bronquiectasias, fístulas broncopleurales.
- **Recomendación débil**, por existir menor evidencia:
 - En niños menores de dos años, asintomáticos, con contacto bacilífero conocido, PT positiva y radiografía de tórax normal.
 - En niños asintomáticos con contacto bacilífero conocido multirresistente, PT positiva y radiografía de tórax normal.

6. MICROBIOLOGÍA:

- **Muestras:** es necesario recoger tres muestras respiratorias de **esputo**, obtenidas en ayunas en tres días alternos. En niños sin capacidad de expectorar, se realiza aspirado de **jugo gástrico** inmediatamente tras el despertar mediante sonda nasogástrica. Tras la obtención del jugo se inyectan 3 cc de agua estéril y se aspira de nuevo, añadiendo lo obtenido al jugo previo. Otra posibilidad es la obtención de **esputo inducido**. Se realiza administrando salbutamol inhalado y posteriormente ClNa hipertónico nebulizado durante 15 minutos. De esta manera se facilita la expectoración de los niños o la obtención de material mediante aspirado nasofaríngeo. Otras muestras: esputo (adolescentes), LCR, líquido sinovial, material de biopsia, etc.

- **Tinción:** baciloscopia o visión directa de BAAR mediante fluorescencia con auramina o tinción de Ziehl-Neelsen. La sensibilidad en niños se encuentra entre el 10% y el 15%.
- **Cultivo:** en medios sólidos (tipo Lowenstein, 4-6 semanas) o líquidos (tipo Middlebrook, 15 días-1 mes). La sensibilidad en niños se encuentra entre el 35% y el 40%.
- **Técnicas moleculares:** la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) permite la amplificación de material genético específico de MTB. Su sensibilidad es del 65-70% respecto al cultivo, aunque presenta muy alta especificidad y permite resultados en pocas horas. Se puede realizar en líquidos orgánicos y muestras de tejidos. El desarrollo del Xpert® MTB/RIF y su versión mejorada Xpert® MTB/RIF Ultra ha permitido mejorar la rentabilidad de la técnica y detectar simultáneamente la resistencia a rifampicina (R).

7. Anatomía patológica: granulomas caseificantes y necrotizantes, con células gigantes. Se puede realizar en biopsias de ganglios, sinoviales, pleurales, pericárdicas, de placenta si sospecha de TB neonatal, etc.

8. Determinación de adenosindeaminasa (ADA): es una enzima cuya principal actividad se detecta en los linfocitos T. Su elevación es orientativa de TB, aunque no específica. Su estudio se realiza en líquidos orgánicos: LCR (normal 1-4 U/l) y líquido pleural (normal < 40 U/l).

7. PROFILAXIS EN PACIENTES EXPUESTOS

Ver **Tablas 1-3**.

Tabla 1. Dosis recomendadas de fármacos antituberculosos de primera línea

	Dosis en pautas diarias en mg/kg/d (rango de dosis)	Dosis máxima diaria (mg)
Isoniazida (H)	10 (7-15) ^{a,b}	300
Rifampicina (R)	15 (10-20) ^a	600
Pirazinamida (Z)	35 (30-40)	2 000
Etambutol (E)	20 (15-25) ^c	2 500
Estreptomina (S)	15-20	1 000

^aLas dosis más altas de isoniazida y rifampicina se utilizan en meningitis tuberculosa. ^bAsociar piridoxina 15-50 mg/día (máximo 50 mg/día) si lactancia materna exclusiva, vegetarianos, alteraciones nutrición, VIH y adolescentes gestantes. ^cSe recomienda que durante el periodo de inducción de la enfermedad se utilice etambutol a dosis bactericida 20-25 mg/kg/día; durante el periodo de mantenimiento, disminuir a 15-20 mg/kg/día. Fuente: Grupo de Trabajo de Tuberculosis e Infección por otras Micobacterias de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica. Documento de consenso sobre el tratamiento de la tuberculosis pulmonar en niños (2018).

7.1. Exposición a TB sensible

Iniciar profilaxis con isoniazida (H) en:

- Todos los niños menores de cinco años.
- Niños de cualquier edad con tratamiento inmunosupresor (uso prolongado de corticoides, inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa [anti-TNF- α], fármacos inmunosupresores, etc.) o comorbilidades del sistema inmunitario (VIH, insuficiencia renal crónica, tumores sólidos o hematológicos, inmunodeficiencias primarias, etc.).

Una vez transcurridas 8-10 semanas tras el último contacto de riesgo, se realizará nueva PT, independientemente de si recibió profilaxis o no. Se procederá según resultados:

Tabla 2. Preparados comercializados disponibles de fármacos antituberculosos en España

Primera línea	
H	Cemidón B6[®]: <ul style="list-style-type: none"> • Comprimidos: 50 mg, 150 mg, 300 mg • Vial para administración intravenosa: 300 mg
R	Rifaldin[®]: <ul style="list-style-type: none"> • Cápsulas: 300 mg • Suspensión: 20 mg/ml • Vial para administración intravenosa: 600 mg Rimactan[®]: <ul style="list-style-type: none"> • Comprimidos recubiertos: 300 mg
Z	Pirazinamida Prodes[®]: <ul style="list-style-type: none"> • Comprimidos: 250 mg
E	Myambutol[®]: <ul style="list-style-type: none"> • Comprimidos: 400 mg
S	Estreptomina sulfato[®]: <ul style="list-style-type: none"> • Vial para administración intramuscular: 1 g
Fármacos combinados a dosis fijas (FDC)	
HR	Rifinah[®]: <ul style="list-style-type: none"> • Comprimidos recubiertos: H 150 mg + R 300 mg
HRZ	Rifater[®]: <ul style="list-style-type: none"> • Comprimidos recubiertos: H 50 mg + R 120 mg + Z 300 mg
HRZE	Rimstar[®]: <ul style="list-style-type: none"> • Comprimidos recubiertos: H 75 mg + R 150 mg + Z 400 mg + E 275 mg

H: isoniazida; **R:** rifampicina; **Z:** pirazinamida; **E:** etambutol; **S:** estreptomina; **FDC:** *fixed dose combinations*. Fuente: Grupo de Trabajo de Tuberculosis e Infección por otras Micobacterias de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica. Documento de consenso sobre el tratamiento de la tuberculosis pulmonar en niños (2018).

- Si la segunda PT es < 5 mm (o IGRA negativo, si se hubiese realizado) en ausencia de clínica: retirar profilaxis, si se hubiese iniciado. Excepciones: inmunodeprimidos o menores de tres meses con contacto de alto riesgo (contacto íntimo no cumplidor, retratamiento)

Tabla 3. Fórmulas magistrales para fármacos antituberculosos. Proyecto Magistral¹³

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

c.s.p.: cantidad suficiente para. Fuente: Grupo de Trabajo de Tuberculosis e Infección por otras Micobacterias de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica. Documento de consenso sobre el tratamiento de la tuberculosis pulmonar en niños (2018).

to, etc.), en los que se recomienda completar tratamiento de ITBL aun en ausencia de conversión de la PT.

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

Temporalmente, es importante romper el contacto entre el niño expuesto y el enfermo bacilífero. Se recomienda ventilación frecuente del hogar y que ocupe una dependencia aislada en el domicilio hasta que la fuente no sea bacilífera, habitualmente tras dos semanas de tratamiento adecuado.

En **recién nacidos de madres bacilíferas**, iniciar profilaxis con H durante al menos 12 semanas tras descartar infección y enfermedad TB en el

niño. Cuando la segunda PT/IGRA sean negativas a las 12 semanas (ya que el periodo ventana puede ser mayor), se puede interrumpir la profilaxis si la madre cumple bien el tratamiento o lo ha finalizado. Se recomienda repetir PT/IGRA a los seis meses y al año. Se evaluará la conveniencia de la vacuna BCG. La lactancia materna no está contraindicada, salvo en mastitis TB. Se recomienda extraer la leche y administrarla en biberón para evitar contacto con el bebé en las siguientes situaciones⁹:

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

7.2. Exposición a TB monorresistente

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

7.3. Exposición a TB-MDR

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

1. Observación clínica sin profilaxis, especialmente en niños sin factores de riesgo y mayores de cinco años¹⁰.
2. Administrar profilaxis con uno o dos fármacos con sensibilidad conocida¹¹.
 - Monoterapia con una FQ (levofloxacino o moxifloxacino)¹².
 - Combinación de una FQ y etambutol (E) o etioniamida, para evitar monoterapia, que podría crear resistencias si luego fuese necesario tratamiento. Algunos autores recomiendan incluso añadir H a altas dosis, hasta confirmar la negatividad del segundo PT/IGRA a las 10-12 semanas.

Ambas opciones son válidas. Es necesario individualizar según: a) riesgo de progresión; b) perfil de resistencias; y c) riesgo de reacciones adversas. Algunas guías recomiendan tratar siempre en menores de cinco años y en inmunodeprimidos.

El seguimiento debe prolongarse al menos dos años, inicialmente cada 2-3 meses y posterior-

mente cada seis meses, comprobando que la fuente ha completado el tratamiento con éxito y es dado de alta. En todos estos casos se recomienda que el tratamiento sea dirigido desde una unidad especializada.

7.4. Exposición a TB XDR o pre-XDR resistente a FQ

Se recomienda observación estrecha sin tratamiento. No existe ninguna opción terapéutica adecuada.

8. TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN TUBERCULOSA LATENTE

Todos los niños y adolescentes diagnosticados de ITBL deben recibir tratamiento en cuanto se diagnostiquen para evitar el desarrollo de la enfermedad. Es fundamental descartar enfermedad activa antes de iniciar dicho tratamiento.

- **ITBL por cepa sensible:** existen varias pautas con eficacia similar⁴ (**Tabla 1**):
 - **H 6-9 meses** (6H o 9H).
 - **H y R tres meses** (3HR). Está especialmente recomendada en adolescentes o si se sospecha mala adherencia.
 - **R cuatro meses** (4R). Esta pauta ha demostrado similar eficacia y seguridad a las pautas, mejorando la adherencia.
 - **H y rifapentina, una dosis semanal, 12 semanas.** Está aprobada en mayores de 12 años. Sin embargo, rifapentina no está disponible en España.

En niños coinfectados con VIH, no se recomiendan pautas con R; es un fármaco fundamental si desarrollara la enfermedad y podría quedar inutilizado. Además, la R interacciona con antirretrovirales, especialmente inhibidores de proteasas, disminuyendo sus niveles y aumentando la toxicidad de R.

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

- **ITBL por cepa monorresistente:** los niños con ITBL por cepa H-resistente deberán recibir 4R. Los pacientes con ITBL por cepa sensible a H y resistente a otros fármacos recibirán pauta habitual 6H o 9H.
- **ITBL por cepa MDR:** el régimen más aceptado es una FQ 6-9 meses (moxifloxacino solo en mayores de 12 años), en combinación con otro fármaco (E o etioniamida), valorando asociar H a altas dosis. En ITBL por cepa XDR o pre-XDR resistente a FQ, no existe opción terapéutica adecuada; se recomienda observación estrecha sin tratamiento. En menores de cinco años o inmunodeprimidos, pueden plantearse dos fármacos de sensibilidad conocida durante 9-12 meses. En todos estos casos se recomienda que el tratamiento sea dirigido desde una unidad especializada.

9. TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD TUBERCULOSA

9.1. Régimen clásico

El régimen estándar de tratamiento de la TB es de seis meses (dos meses HRZE + cuatro meses HR) (6). En la primera fase, de inducción o bactericida, se produce una rápida disminución del número de bacilos, con mejoría clínica franca y disminución de la capacidad de contagio. En la segunda fase, de mantenimiento, tiene lugar la eliminación de bacilos en estado quiescente. Cuando se conozca la sensibilidad del caso índice, y no existan resistencias, se pueden ajustar tres fármacos en la fase de inducción (dos meses HRZ + cuatro meses HR) (4). Este tratamiento consigue curación en > 95% casos, con escasos efectos adversos. Los fármacos deberán tomarse todos juntos y en ayunas. No se recomiendan pautas intermitentes, salvo excepciones. En pacientes con riesgo de incumplimiento, inmunodeprimidos o cepas resistentes, se recomienda tratamiento supervisado o directamente observado (TDO).

9.2. Régimen corto en TB no grave¹⁴

En niños con TB no grave se recomienda régimen corto de cuatro meses (dos meses HRZE + dos meses HR), siempre que se cumplan los siguientes criterios:

- Edad mayor de tres meses.
- TB no grave: TB ganglionar intratorácica sin obstrucción de vías respiratorias; TB pulmonar limitada a un lóbulo pulmonar, sin patrón miliar, sin cavernas, con derrame pleural no complicado; TB ganglionar periférica.

- TB no bacilífera.
- No sospecha o evidencia de TB resistente.

Consideraciones y limitaciones a los regímenes cortos:

- Los niños y adolescentes que no cumplen los criterios de TB no grave deben recibir tratamiento estándar de seis meses o bien, los regímenes recomendados para las formas graves de TB extrapulmonar.
- Los menores de tres meses deben recibir siempre régimen de seis meses.
- Los niños y adolescentes con infección VIH que cumplen criterios de TB no grave pueden recibir tratamiento durante cuatro meses, dependiendo del grado de inmunosupresión y del estado de la terapia antirretroviral (TAR), así como de la presencia de otras infecciones oportunistas. Estos niños

deberán ser vigilados de cerca, especialmente a los cuatro meses de tratamiento, y ampliar el tratamiento a seis meses si hay dudas sobre su evolución.

- Los niños y adolescentes que han recibido tratamiento para la TB en los dos años anteriores deben ser tratados con el régimen estándar de seis meses (2HRZE/4HR).

9.3. Seguimiento del niño con TB pulmonar

Ver (Tabla 4).

- Analítica basal con transaminasas pretratamiento y, posteriormente, valorar a las 2-3 semanas o antes si clínica.
- Seguimiento radiológico: en los casos con buena evolución sin enfermedad pulmonar extensa, se realizará un control radiológico al final de la fase de inicio y al terminar el tratamiento. En los casos con hipoventila-

Tabla 4. Seguimiento del niño con tuberculosis pulmonar en tratamiento

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

VGD: velocidad de sedimentación globular. ^aSe repetirán solo en casos especiales (según clínica, alteración analítica previa, inmunodeprimidos, lactantes, toma concomitante de fármacos con posible toxicidad). ^bEn adolescentes, formas cavitadas e inmunodeprimidos con baciloscopia previa positiva. ^cEn caso de reacción paradójica, valorar realizar otro control radiográfico posterior tras finalizar tratamiento con corticoides, en caso de haberse administrado. Nota general: se realizarán las pruebas complementarias y visitas adicionales que sean necesarias según clínica y características del paciente. Fuente: Grupo de Trabajo de Tuberculosis e Infección por otras Micobacterias de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica. Documento de consenso sobre el tratamiento de la tuberculosis pulmonar en niños (2018).

ción, sibilancias focales, enfermedad extensa, cavitación, derrame, incumplimiento o resistencia farmacológica, se valorará la realización de TAC pulmonar o fibrobroncoscopia cuando sea preciso.

- Tras alta domiciliaria y asegurado cumplimiento, se recomienda esperar unos días de convalecencia para incorporarse a actividad normal. En adolescentes bacilíferos, se debe esperar al resultado de esputo en dos semanas.

9.4. Pautas de tratamiento de TB extrapulmonar

En la **Tabla 5** se recogen las recomendaciones sobre el tratamiento farmacológico y quirúrgico de las principales formas de TB extrapulmonar⁴.

9.5. Pautas de tratamiento de TB congénita

En la fase de inducción, se recomienda combinar cuatro fármacos de primera línea durante dos meses (HRZ y, como cuarto fármaco, amikacina o E). El cuarto fármaco debe retirarse cuando se constate la sensibilidad del aislamiento del paciente o del caso índice a los fármacos de primera línea. Habitualmente, se prefiere el E por su administración oral y su menor toxicidad, ya que la neuritis óptica es infrecuente si no se sobrepasan las dosis recomendadas. Sin embargo, es preferible la amikacina como tratamiento de inicio en caso de enfermedad grave o diseminada o afectación del sistema nervioso central (SNC). En la fase de mantenimiento, tras comprobar una adecuada evolución clínica, se combinan H y R a las dosis habituales.

Se recomienda un tiempo mínimo de tratamiento de nueve meses, aunque debe alargarse

se hasta un mínimo de 12 meses en las formas diseminadas o con afectación meníngea y hasta los 18-24 meses en la TB-MDR⁹.

9.6. Tratamiento de la TB resistente

9.6.1. TB resistente a H

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

9.6.2. TB resistente a R

Recibirán el mismo tratamiento de TB-MDR, independientemente de resistencia a H, hasta que esta pueda confirmarse; si no es posible, se considerará MDR.

9.6.3. TB-MDR

El **régimen convencional** de tratamiento de la TB-MDR tiene una duración de 18-24 meses. La fase inicial consta de 6-8 meses, aunque puede acortarse a 4-6 meses en niños con adenopatías mediastínicas exclusivamente, incluyendo al menos cinco fármacos con sensibilidad conocida. En la fase de mantenimiento se deben administrar al menos tres fármacos útiles. El diseño del régimen se explica en la **Figura 1**.

La OMS establece un **régimen corto** de tratamiento de la TB-MDR de 9-12 meses. Consta de una fase inicial intensiva, de seis meses, que incluye bedaquilina (seis meses), levofloxacino/moxifloxacino, etionamida, E, H (a dosis altas), pirazinamida (Z) y clofazimina (cuatro meses, con la posibilidad de ampliarlo a seis meses si el paciente sigue siendo bacilífero al final de

Tabla 5. Recomendaciones sobre el tratamiento de las principales formas de tuberculosis extrapulmonar

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

TB: tuberculosis; **SNC:** sistema nervioso central; **H:** isoniazida; **R:** rifampicina; **Z:** pirazinamida; **E:** etambutol; **MTB:** *Mycobacterium tuberculosis*; **m:** meses. ^aLa OMS contempla pautas cortas con un régimen intensivo de seis meses (6HRZEto) como opción al régimen de 12 meses. Además, etionamida/protonamida tienen mejor penetración en SNC y se consideran fármacos alternativos. Las dosis en TB del SNC deben ser las de mayor rango indicadas. Estas pautas no se pueden utilizar en pacientes con VIH ni en pacientes en los que existe sospecha o evidencia de tuberculosis multirresistente/resistente a rifampicina (TB MDR/RR). ^bComo cuarto fármaco hasta llegada de antibiograma: valorar mantener dos meses (etambutol) o 4-6 semanas (aminoglucósido) si no se aísla cepa. ^cSeis meses si existe buena evolución, sin afectación del SNC, ausencia de desnutrición o inmunodeficiencia y la cepa es sensible; 12 meses en caso contrario. ^dEn caso de sospecha de *Mycobacterium bovis* (antecedente de ingesta de lácteos no pasteurizados, procedencia de país endémico), asegurar cepa antes retirar la pirazinamida. Fuente: Grupo de Trabajo de Tuberculosis e Infección por otras Micobacterias de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica. Documento de consenso sobre el tratamiento de la tuberculosis pulmonar en niños (2018).

Figura 1. Recomendaciones para el diseño del régimen de tratamiento de la TB-MDR y TB-XDR. Fuente: elaboración propia.

1. ^a Todos los fármacos posibles del grupo A	Grupo A	Levofloxacino o moxifloxacino Linezolid Bedaquilina
2. ^a Al menos un fármaco del grupo B	Grupo B	Clofazimina Cicloserina/terizodona
3. ^a Si sensibilidad, embutol y pirazinamida	Grupo C	Etambutol Delamanid Pirazinamida Imipenem-ciclastatina o meropenem Amikacina o estreptomicina Etionamida/protionamida PAS
4. ^a Añadir fármacos grupo C si preciso		

los cuatro meses). La fase de mantenimiento consta de cinco meses con levofloxacino/moxifloxacino, clofazimina, E y Z. Los criterios de elegibilidad son:

- No enfermedad TB extensa.
- No TB grave (cualquier forma distinta de la linfadenopatía tuberculosa).
- No resistencia a un fármaco del régimen corto (excepto la resistencia a la H).
- No haber recibido tratamiento con fármacos de segunda línea incluidos en el régimen durante más de un mes.

El tratamiento y seguimiento de niños con TB-MDR se realizará en unidades expertas, con experiencia en esta patología. El niño, a pesar de no ser bacilífero, permanecerá ingresado en una habitación con presión negativa hasta obtener tres muestras BK negativas, separadas

una semana. Los acompañantes y el personal sanitario llevarán mascarilla con filtro FFP3 hasta asegurar la no contagiosidad. Se procurará disminuir el impacto psicosocial derivado del ingreso prolongado ofreciendo apoyo social y psicológico⁴.

9.7. TB en niños y adolescentes con infección por el VIH

La progresión de la infección a enfermedad TB es más frecuente en los pacientes VIH. Además, el diagnóstico de TB en un paciente procedente de un país endémico debe orientarnos a realizar un estudio de infección VIH. Uno de los objetivos constantes debe ser evitar el desarrollo de TB multirresistente o con resistencias extensas.

El tratamiento de la TB en pacientes con infección por VIH consta de los mismos fármacos y la misma duración que en las personas VIH-negativas¹⁵. La duración se prolongará a nueve meses en caso de:

- Dudosa respuesta al tratamiento.
- Inadecuada recuperación inmunológica a pesar del TAR.
- Formas extrapulmonares de TB sensible a fármacos (9-12 meses).

Si el paciente todavía no ha comenzado el TAR, se recomienda su inicio precoz en las dos semanas posteriores tras el inicio de tratamiento antituberculoso. Debemos tener en cuenta que la R interacciona con algunos fármacos, como los inhibidores de proteasa, por lo que se priorizarán regímenes de TAR que no contengan estos fármacos.

9.8. Reacción paradójica

En los primeros dos meses de tratamiento, puede aparecer reacción paradójica en un 5-10% de los casos, caracterizada por un empeoramiento clínico-radiológico. En estos casos, se asociarán corticoides orales 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente, durante 3-4 semanas, con descenso progresivo en dos semanas⁴.

9.9. Toxicidad

En niños, la toxicidad de los fármacos usados habitualmente es escasa y puede solventarse con modificaciones del régimen terapéutico. El efecto adverso más importante es la toxicidad hepática, principalmente por H. No es necesaria la realización rutinaria de analítica, salvo sospecha clínica. Si hepatotoxicidad leve, ajustar la dosis de H a 5 mg/kg/día o instaurar pauta intermitente. Si el paciente presenta sintomatología con cifras de transaminasas superiores a tres veces el límite de la normalidad, debemos suspender el fármaco temporalmente y valorar cambio a otro fármaco no hepato-

tóxico, principalmente E o estreptomycin (S), realizando controles clínicos más frecuentes y alargando el tiempo de tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tebruegge M, Ritz N, Curtis N, Shingadia D. Diagnostic tests for childhood tuberculosis: past imperfect, present tense and future perfect? *Pediatr Infect Dis J.* 2015;34:1014-9.
2. Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, Hesselink AC, Obihara CC, Starke JJ, et al. 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. Global Tuberculosis Report 2021. En: World Health Organization [en línea] [consultado el 09/03/2022]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240037021>
4. Grupo de Trabajo de Tuberculosis e Infección por otras Micobacterias de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica. Documento de consenso sobre el tratamiento de la tuberculosis pulmonar en niños. *An Pediatr (Barc).* 2018;88(1):52.e1-e12.
5. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2021. En: European Centre for Disease Prevention and Control [en línea] [consultado el 09/03/2022]. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/tuberculosis-surveillance-monitoring-Europe-2021.pdf>
6. Moreno-Pérez D, Andrés-Martín A, Altet Gómez N, Baquero-Artigao F, Escribano Montaner A, Gómez-Pastrana Durán D, et al. Diagnóstico de la tuberculosis en la edad pediátrica. *An Pediatr (Barc).* 2010;72:283.e1-e14.
7. Graham SM, Cuevas LE, Jean-Philippe P, Browning R, Casenghi M, Detjen AK, et al. Clinical case defi-

- nitions for classification of intrathoracic tuberculosis in children: an update. *Clin Infect Dis.* 2015; 61(Suppl 3):S179-87.
8. Martínez-Planas A, Baquero-Artigao F, Santiago B, Fortuny C, Méndez- Echevarría A, Del Rosal T, *et al.*; Spanish Pediatric TB Research Network (pT-Bred), European Nontuberculous Mycobacterial Lymphadenitis in childrEn (ENSEMBLE) Study. Interferon-gamma release assays differentiate between Mycobacterium avium complex and tuberculous lymphadenitis in children. *J Pediatr.* 2021;236:211-8.e2.
 9. Grupo de Trabajo de Tuberculosis Gestacional, Congénita y Posnatal de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP). Guía de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica sobre tuberculosis en la embarazada y el recién nacido (I): epidemiología y diagnóstico y (II): profilaxis y tratamiento. Tuberculosis congénita. *An Pediatr (Barc).* 2015;83(4):286.e1-e7.
 10. The use of molecular line probe assays for the detection of resistance to second line anti-tuberculosis drugs. Policy guidance. En: World Health Organization; 2016 [en línea] [consultado el 09/03/2022]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/246131>
 11. Seddon J, Fred D, Amanullah F, Schaaf HS, Starke JR, Keshavjee S, *et al.* Post-exposure management of multidrug-resistant tuberculosis contacts: evidence based recommendations. Policy Brief No. 1. United Arab Emirates. En: Harvard Medical School Center for Global Health - Dubai; 2015 [en línea] [consultado el 09/03/2022]. Disponible en: <http://sentinel-project.org/wp-content/uploads/2015/11/HarvardPolicy-Brief-revised-10Nov2015.pdf>
 12. Thee S, García-Prats AJ, Draper HR, McIlleron HM, Wiesner L, Castel S, *et al.* Pharmacokinetics and safety of moxifloxacin in children with multidrug-resistant tuberculosis. *Clin Infect Dis.* 2015;60:549-56.
 13. Piñeiro Pérez R, Santiago García B, Rodríguez Marrodán B, Baquero-Artigao F, Fernández-Llamazares CM, López-Ramos MG, *et al.*; Grupo de Trabajo del Proyecto Magistral de pTBred. Recomendaciones para la elaboración y administración de fármacos antituberculosos en niños. Segunda fase del Proyecto Magistral de la Red Española de Estudio de la Tuberculosis Pediátrica (pTBred). *An Pediatr (Barc).* 2016;85(6):323.e1-e11.
 14. WHO Consolidated Guidelines on Tuberculosis. Module 5: management of tuberculosis in children and adolescents. Geneva: WHO; 2022.
 15. Panel de Expertos de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP) y de la División de Control de VIH, ITS, Hepatitis Virales y Tuberculosis (DCVIHT). Documento de consenso sobre tratamiento antirretroviral en niños y adolescentes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Madrid: Ministerio de Sanidad; 2019. Disponible en: https://www.seipweb.es/wp-content/uploads/2022/01/Gui%CC%81as-TARNinos_enero_2022_def.pdf