

Enfermedades infecciosas

TOXOPLASMOSIS CONGÉNITA *pág. 163*

Puntos clave

● Más de la mitad de los casos con manifestaciones radiológicas no presenta clínica y se descubre en el estudio de contactos con un adulto bacilífero.

● La prueba de la tuberculina, con todas sus limitaciones, sigue centrando el diagnóstico y actuación posterior.

● En la infancia, la reacción en cadena de la polimerasa aplicada al diagnóstico no es mucho más rentable que el cultivo del aspirado gástrico. Su especificidad es más baja, incluso con resultados positivos falsos. Su ayuda es superior en los casos de tuberculosis extrapulmonar.

● La tomografía computarizada (TC) con contraste es particularmente sensible para demostrar adenopatías. Mediante TC se evidencian nódulos linfáticos, calcificaciones y cavitaciones pequeñas e insospechadas que no se han visto en la imagen convencional. La realización generalizada de la TC no está indicada.

● En la infección latente se debe completar el tratamiento prescrito para optimizar al máximo los efectos. En pacientes susceptibles a la isoniazida, el tratamiento será diario durante 9 meses (270 dosis, dentro de un período de 12 meses).

● En las formas pulmonares de enfermedad, el tratamiento es de 6 meses. Es fundamental el buen cumplimiento.

Tuberculosis

ANTONI MARTÍNEZ-ROIG

Servei de Pediatria. Hospital del Mar. Barcelona. España.
6226amr@comb.es

El descenso regular de la morbilidad y mortalidad de la tuberculosis observado en los países industrializados hacía esperar en la década de los ochenta una erradicación en dichos territorios, pero tal cosa no ha sucedido. Desde 1990 enfrentarse a dicha enfermedad vuelve a ser una prioridad. Factores de inestabilidad socioeconómica y la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) han contribuido al resurgimiento. La tuberculosis infantil, con su característica de que la mayoría de afectados no son infecciosos y con la dificultad de establecer un diagnóstico microbiológico, quizá ha quedado en segundo término en la estrategia global hacia la enfermedad. No obstante, no se puede olvidar que los casos detectados en la infancia son el aviso de lo que está sucediendo en la comunidad y representan los casos de transmisión reciente. Desde ahí deriva la importancia del diagnóstico y tratamiento correcto, con la adherencia como determinante del éxito. Se han estudiado nuevos métodos diagnósticos, sin que todos hayan llegado a la estandarización.

Aspectos epidemiológicos

En el año 2000, la Organización Mundial de la Salud hizo una estimación mundial de 8,3 millones de casos, con unos 884.019 en menores de 15 años y, de éstos, 659.397 ocurrían en 22 países con elevada prevalencia. Se habla de un porcentaje del 15% en países de renta baja, frente al 6% en los de renta alta, aunque entre algunos de los primeros se puede llegar al 40%^{1,2}. Son muchos los países industrializados que la han visto resurgir con casos importados de países con elevadas tasas de enfermedad. En la figura 1 se muestran los casos estimados por año/100.000 habitantes, en noviembre de 2004.

El niño infectado desarrolla con facilidad la enfermedad, así como las formas diseminadas y extrapulmonares, a la vez que representa el núcleo de donde partirá una proporción elevada de casos en la edad adulta. A pesar de la importancia de la tuberculosis infantil, existe poca información de su epidemiología³. La Organización Mundial de la Salud sólo recoge un pequeño porcentaje en sus cifras, aquellos con baciloscopia positiva. El 80% de los niños con tuberculosis no estarán representados en estas cifras, al no ser bacilíferos. La proporción variará según los países. En los de prevalencia baja será menor del 5%, mientras que en los de prevalencia alta puede ser 4 veces superior⁴.

En Europa, los casos pediátricos notificados son menos del 10% del total en el mundo, pero tampoco esta cifra es unitaria. En 2001, mientras que Inglaterra y Francia tenían 10 casos por 100.000 habitantes, en Rusia y Rumanía la cifra ascendía a 130 por 100.000. Asimismo se observan diferencias en relación con la distribución de la tuberculosis según la edad en adultos, las cuales pueden incidir directamente en la presentación de casos infantiles. En los países más industrializados, la distribución es parecida entre los de 25 a 34 años y los mayores de 65, mientras que en los países del Este, las de 25 a 34 años son 3 veces superiores a las de mayores de 65 años⁴.

Estas cifras globales no reflejan, sin embargo, los cambios específicos que se observan en las grandes ciudades de los países industrializados. Las cifras aumentan, pero no de forma uniforme en toda la ciudad, y tampoco entre toda la población. Los autóctonos mantienen unas tasas semejantes y es entre la población inmigrante donde aumenta, aunque tampoco del mismo modo entre todas las etnias. Inglaterra, Dinamarca y Suecia son ejemplos de lo antes mencionado⁵. En España, donde el fenómeno migratorio existía en menor porcentaje que en

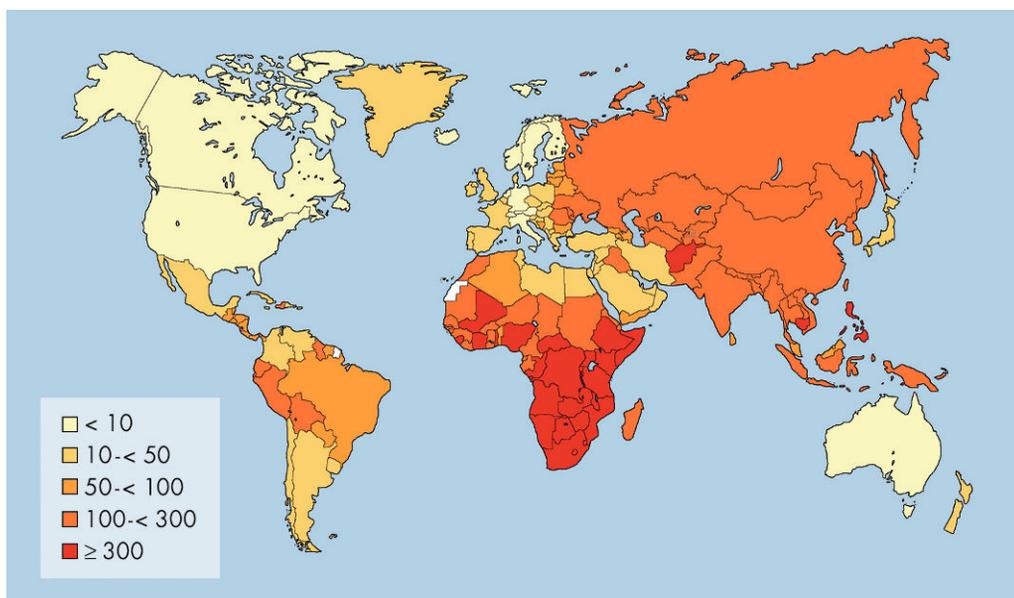


Figura 1. Incidencia estimada en razón de casos por 100.000 habitantes y año. Original de la Organización Mundial de la Salud, a 16 de noviembre de 2004.

otros países europeos, la epidemiología se había visto poco afectada. En los últimos años se ha observado cómo el declive medio anual de la tuberculosis en algunas comunidades autónomas se ha atenuado, debido al aumento de casos entre inmigrantes⁶. Su traducción en la infancia ha sido la reaparición de formas diseminadas en las primeras edades de la vida.

Los países de procedencia de la inmigración hacia el Estado español tienen una incidencia estimada por 100.000 habitantes de 100 o más casos en Perú, de 50-99 en Ecuador y Marruecos, de 25-49 en Pakistán, de 100 o superior en India, de 25-49 en China, de 25-49 en Filipinas y de 50-99 en Rusia, mientras que en España es de 10-24⁶.

La tuberculosis infantil está íntimamente ligada a la del adulto. Ante un caso del adulto se debe establecer un estudio de contactos, pero también ante un caso infantil hay que estudiar a los adultos del entorno. El niño es el centinela que avisa a la comunidad.

Factores como inmigración, pobreza, marginación social, interrupción de los programas de control, tratamientos incompletos u otras enfermedades que afectan al niño y al adulto han influido en la epidemiología comunitaria³.

El inmigrante de países con un alto índice de tuberculosis tiene un riesgo superior de desarrollarla a su llegada, pero también después. Las precarias condiciones de las viviendas, el hacinamiento, el trasiego constante de familiares o los viajes a su país de origen contribuyen a ello. Los primeros 5 años en el país de acogida son el período de riesgo superior. En un estudio realizado en el barrio del Raval Nord de Barcelona, con una incidencia elevada de tuberculosis e inmigración, no se observaron di-

ferencias en las prevalencias de infección entre niños autóctonos e inmigrantes, aunque era más alta entre los inmigrantes (4,9%) que en los autóctonos (2,2%), lo que podría indicar que viven en un entorno de mayor exposición⁷. No obstante, no han cambiado las características básicas de la tuberculosis⁸.

Las resistencias primarias a la isoniacida son superiores en los países de origen de los inmigrantes, pero sin que estas cepas tengan una mayor capacidad infectante o facilidad superior para provocar formas más graves⁹.

Cadena epidemiológica

El agente puede permanecer en bacteriostasis intracelular. Es estrictamente aerobio, tiene un crecimiento lento, una virulencia variable y una estructura antigénica muy compleja, y comparte numerosos antígenos con otras especies del género *Mycobacterium*.

El reservorio y fuente de contagio casi exclusivo en nuestro ambiente es el ser humano con enfermedad pulmonar o laríngea. La mayor capacidad de contagio la tienen los individuos con baciloscopia positiva del esputo. Aquellos con cultivo positivo pero baciloscopia negativa contagian unas 10 veces menos. El desconocimiento de la enfermedad, el tratamiento incorrecto y la existencia de lesiones residuales no tratadas influyen en la contagiosidad.

La vía de transmisión habitual es la respiratoria. La inspiración del aire contaminado permite la llegada al alveolo. Al estornudar, toser, reír, cantar o hablar se emiten secreciones respiratorias al exterior, con posterior pérdida del contenido acuoso y reducción a núcleos de 1 a 10 μ que contienen bacilos. Estos núcleos forman un aerosol que se mantiene en suspensión

Lectura rápida



Aspectos epidemiológicos

A pesar de la importancia de la tuberculosis infantil, existe poca información de su epidemiología mundial. El niño infectado representa el núcleo de donde va a partir una proporción elevada de casos en la edad adulta.

El niño infectado desarrolla con facilidad la enfermedad si no se trata la infección latente. El 40-50% de los menores de 1 año, el 24% entre los de 1 a 5 años y el 15% en adolescentes desarrollarán enfermedad en 1-2 años. El riesgo de diseminación extrapulmonar es máximo en el primer año de vida.



Lectura rápida



En países de renta alta, con elevado movimiento migratorio, ha variado la situación epidemiológica en las grandes ciudades. Mientras que el número de infectados ha descendido entre la población autóctona, se ha incrementado entre la población inmigrante, si bien no uniformemente entre las diferentes etnias. Los países de procedencia de los flujos migratorios suelen poseer tasas elevadas de resistencia a la isoniazida (INH).

La tuberculosis del niño es el centinela que avisa a la comunidad. Hay relación recíproca entre la tuberculosis del niño y la del adulto. Entre los convivientes es imprescindible hacer estudio de contactos en los 2 sentidos ante el diagnóstico de un caso en cualquiera de los 2 grupos de edad.

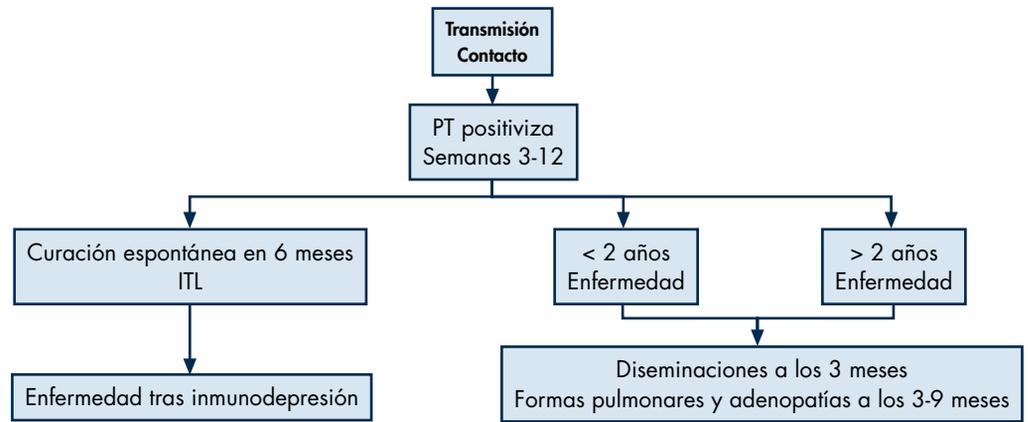


Figura 2. Evolución general de la infección tuberculosa en el niño. ITL: infección tuberculosa latente; PT: prueba de la tuberculina.

aérea algunas horas. La transmisión acostumbra a ser siempre del adulto o adolescente con lesiones bacilíferas hacia el niño. La duración de la exposición influye en la transmisión¹⁰. No todo individuo expuesto al bacilo se infecta, ni todo el que se infecta enferma (fig. 2). Un 40-50% de los menores de 1 año, el 24% de las personas de entre 1 y 5 años, y un 15% en adolescentes sin tratamiento de infección latente desarrollarán la enfermedad en 1-2 años¹¹. Aunque el riesgo de enfermar tras la infección existe toda la vida, es en los primeros 5 años cuando la tasa es más elevada, y especialmente en los 2 primeros, con máximo riesgo de diseminación extrapulmonar en el primer año de vida. Condicionan la aparición de enfermedad la dosis infectante, la virulencia del foco y el estado inmunitario.

Patogenia

El complejo primario se caracteriza por el chancro de Ghon, con el ganglio regional reaccional. Los macrófagos alveolares intervienen para fagocitar a los bacilos. Los virulentos se multiplicarán y destruirán a los macrófagos. Posteriormente serán de nuevo fagocitados por otros macrófagos, polinucleares y monocitos constituyendo un foco con necrosis (la liberación de factor de necrosis tumoral e interleucinas 1 y 6 pueden explicarla). Otros van a llegar a los ganglios linfáticos. Desde aquí se produce la respuesta inmunitaria, con activación de los linfocitos T, CD4 (linfocitos T *helper* 1) y CD8. A través de los linfáticos se puede producir la diseminación hematogena siguiendo el desarrollo de la lesión primaria o posteriormente. Hacia la tercera semana suelen producirse la respuesta inmunitaria celular y la hipersensibilidad retardada. No obstante, pueden aparecer entre las semanas 2 y 12, si bien lo

más frecuente es entre las semanas 4 y 8. Los anticuerpos no intervienen en los mecanismos de protección y pueden acrecentar las reacciones inflamatorias durante esta fase inicial.

Manifestaciones clínicas

No existe una forma clínica específica de tuberculosis infantil. Los síntomas y los hallazgos exploratorios son exigüos, comparados con las manifestaciones radiológicas. Las manifestaciones físicas suelen ser inversamente proporcionales a la edad de inicio. La sintomatología es polimorfa e inespecífica. En ocasiones la desaparición de manifestaciones con el tratamiento hace considerar la existencia de síntomas que no se habían valorado inicialmente¹². Las manifestaciones clínicas pueden ser: *a*) inespecíficas, de la propia impregnación bacilar, como astenia, anorexia, aplanamiento de la curva ponderal, artralgias, etc.; *b*) síndrome febril, muy variable, con inclusión de posible diagnóstico ante síndrome febril prolongado o inespecífico, aunque, dadas las características de la enfermedad, no debe extrañar que se encuentren formas radiológicas graves afebriles; *c*) respiratorias, dependientes del tipo y la extensión de las lesiones, sin olvidar que a menor edad es más fácil la presentación de dificultad respiratoria, que la hemoptisis es una manifestación excepcional en el niño, que la tos no es frecuente y que a veces la repetición de procesos respiratorios puede ser el detonante de la sospecha, y *d*) de hipersensibilidad, como eritema nodoso o queratoconjuntivitis flictenular¹³. Las diseminaciones linfohematógenas, con las formas miliar y meníngea, son las más habituales, su aparición es temprana, con posible negatividad de la prueba de la tuberculina (PT) e importante afectación del estado general. Las

formas extrapulmonares, en el sentido amplio, pueden llegar a alcanzar el 35% de los casos; son las ganglionares, principalmente en las zonas cervical y supraclavicular, sin reacción inflamatoria y con posibilidad de fistulización, la pleural o pericárdica, así como las manifestaciones cutáneas del tipo de las tuberculides o el propio chancro de inoculación y adenopatía satélite, sin olvidar la forma congénita con afectación hepatosplénica. En países con baja incidencia y elevada presencia de inmigración han reaparecido formas extrapulmonares que el pediatra casi había olvidado entre la población autóctona.

En países industrializados, la infección por el VIH en el niño, a diferencia de lo que ocurre en el adulto, no supone el factor de riesgo más conocido para desarrollar tuberculosis. Las manifestaciones de los niños con infecciones por el VIH suelen ser semejantes a las de los inmunocompetentes, aunque con progresión más rápida y formas más graves. La dificultad principal residirá en establecer el diagnóstico, dada la negatividad de la PT, por lo que es fundamental el estudio de contactos¹⁴.

Las situaciones clínicas con las que el pediatra se va a enfrentar son:

– *Exposición*: existencia de contacto significativo y reciente con enfermo bacilífero. La PT es negativa. El paciente está asintomático y no presenta manifestaciones radiológicas.

– *Infección latente*: tras la implantación del bacilo en el alveolo y tejido linfático. No hay manifestaciones clínicas ni lesión radiológica, pero la PT es positiva.

– *Enfermedad*: existencia de manifestaciones clínicas y/o radiológicas, con PT mayoritariamente positiva

Métodos diagnósticos

El diagnóstico de certeza requiere la identificación de la micobacteria, pero es difícil en las formas pediátricas, por lo que se basará en la epidemiología, la PT y una radiología indicativa o evidencia clínica y/o patológica de la enfermedad¹⁵.

Prueba de la tuberculina

Es la prueba en la que se fundamentan la evaluación y el diagnóstico. En muchas ocasiones la respuesta se presenta al cabo de 2-6 semanas de la infección, pero en otras puede tardar hasta 3 meses. La prueba estándar es la reacción de Mantoux o intradérmica con lectura de induración en milímetros a las 48-72 h. La positividad indica la infección, pero la negatividad no permite excluir el diagnóstico. Del 10 al

20% de los enfermos presentan una PT negativa, en ocasiones debido a la propia enfermedad, que actúa como inmunodepresora en la fase inicial, o bien en pacientes desnutridos o con enfermedades o tratamientos anergizantes. La cifra puede superar el 50% en las diseminaciones hematógenas. En infectados por el VIH se desconoce la frecuencia de los falsos negativos, pero se cree superior al 10% y dependiente del grado de inmunodepresión.

También se producen casos de falsa positividad, sobre todo en infecciones por micobacterias ambientales y pacientes con vacunación antituberculosa, con induraciones que no suelen superar los 5 mm. La vacuna antituberculosa da una respuesta incierta a la prueba. Se han observado casos de niños vacunados con reacción negativa a los 5 años de la vacunación. Un reciente metaanálisis apunta que el efecto de la vacunación en la respuesta a la PT baja la reactividad después de 15 años¹⁶. En vacunados con resultado negativo puede buscarse el efecto de refuerzo de la respuesta (mediante la repetición a los 7-10 días), que persiste durante un mínimo de 2 años. Este efecto debe buscarse tempranamente, pues de lo contrario la posible conversión positiva será imposible de atribuir al efecto buscado o bien a un contacto posterior. En la valoración ante un contacto, prevalece el valor de éste sobre el de la vacunación previa, y se evalúa como en no vacunados¹⁷. En la tabla 1 se indica la interpretación de la PT propuesta por la Sociedad Española de Infectología Pediátrica¹⁸.

No se aconseja la práctica sistemática de cribados de PT en la población de riesgo bajo, debido a su escaso rendimiento. Las indicaciones

Tabla 1. Interpretación de la positividad de la prueba de la tuberculina en niños, en relación con grupos de riesgo¹⁸

Induración \geq 5 mm

Contacto íntimo con caso índice o sospechoso

Sospecha clínica o radiológica de enfermedad

Situación de inmunodepresión o infección por el virus de la inmunodeficiencia humana

Conversión reciente de la prueba de la tuberculina

Induración \geq 10 mm

Cualquier otro caso, entre ellos, inmigrantes recientes (< 5 años) y cribado en niños sanos

Lectura rápida



La transmisión es del adulto hacia el niño. La duración de la exposición favorece el contagio. A la hora de valorar el riesgo se consideran 3 grupos: la convivencia de más de 6 h diarias, de menos de 6 h diarias y la esporádica.

Manifestaciones clínicas

La clínica es polimorfa e inespecífica. Hay manifestaciones consecutivas a la impregnación bacilar, síndrome febril, posibles manifestaciones respiratorias y manifestaciones de hipersensibilidad. En países de baja incidencia de la enfermedad, reaparecen las formas extrapulmonares entre la población inmigrante.



Lectura rápida



Métodos diagnósticos

Una prueba de la tuberculina positiva indica infección tuberculosa, pero su negatividad no permite excluir el diagnóstico. Actualmente, en países de renta alta no se aconseja la práctica sistemática de cribados con dicha prueba entre la población de bajo riesgo, debido a su bajo rendimiento.

Un 10% de los niños con tuberculosis pulmonar confirmada puede presentar una radiología convencional normal. La tomografía computarizada (TC) debe reservarse para casos dudosos o con radiología convencional normal y una muy fuerte constatación epidemiológica. La TC es primordial en la evaluación endobronquial, cavitación temprana y bronquiectasias con imagen radiológica convencional normal, así como en las meningitis tuberculosas.

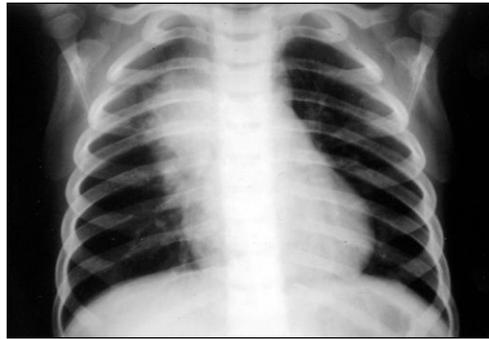


Figura 3. Masa mediastínica que corresponde a una adenopatía tuberculosa con imagen de periaadenitis.



Figura 4. Atelectasia del lóbulo superior derecho por adenopatía.

actuales en nuestro ambiente son: *a)* sospecha clínica; *b)* estudio de contactos, con 3 grupos en relación con el riesgo (contacto íntimo superior a 6 h diarias; contacto frecuente inferior a 6 h diarias, y contacto esporádico o no diario); *c)* primera valoración de niños inmigrantes o procedentes de adopción internacional, y *d)* previa a tratamientos inmunodepresores.

En zonas urbanas con factores de alto riesgo es aconsejable la repetición anual, y en áreas de alta prevalencia a los 4-6 años y/o entre los 11 y 16 años^{7,19,20}.

Estudios de imagen

No existen signos patognomónicos, pero se piensa en la posibilidad de tuberculosis pulmonar ante la presencia de adenopatías y la combinación de infiltrados parenquimatosos y cambios mecánicos inducidos por la compresión de las vías aéreas por adenopatías. Las imágenes más frecuentes son: *a)* adenopatías hiliares o mediastínicas (fig. 3); *b)* atelectasia o hiperinsuflación derivadas de obstrucción completa o parcial del bronquio (figs. 4 y 5); *c)* consolidación alveolar; *d)* infiltrados periaadenopáticos; *e)* cavitaciones, propias del adolescente (fig. 6); *f)* diseminación broncogénica; *g)* afectación pleural, y *h)* diseminación hematogénica con elementos



Figura 5. Enfisema obstructivo con atelectasia en el hemitórax derecho por compresión de adenopatía, e imagen de diseminación broncogénica en el hemitórax izquierdo.



Figura 6. Imagen cavitaria en un adolescente inmunocompetente.

miliares^{11,21,22}. Un 10% de los niños con tuberculosis pulmonar confirmada pueden presentar una imagen radiológica convencional normal¹².

La tomografía computarizada (TC) ha sido una nueva ayuda, pero se plantean dudas sobre el significado de los hallazgos en niños asintomáticos. Ha sido determinante en la evaluación endobronquial, cavitación temprana y bronquiectasias con imagen radiológica convencional normal, así como en las meningitis tuberculosas. Se considera muy útil en estudios de adenopatías mediastínicas o hiliares para ver mejor su número, localización y carácter compresivo, y puede permitir diferenciarlas de otras enfermedades (fig. 7)²³. La presencia de aire intraganglionar es un signo de fistulización. La determinación de la progresión ante situaciones dudosas puede conseguirse con las TC de alta definición²⁴⁻²⁶.

Las imágenes nodulares en niños asintomáticos, con infección reciente, que presentan una imagen convencional normal, tienen un significado poco claro. Podrían corresponder a una población bacteriana muy baja y, por tanto, a una infección latente más que a una enfermedad.

La TC no debe usarse de forma sistemática^{19,25}. En la fase diagnóstica estaría indicada en casos de imagen convencional dudosa o



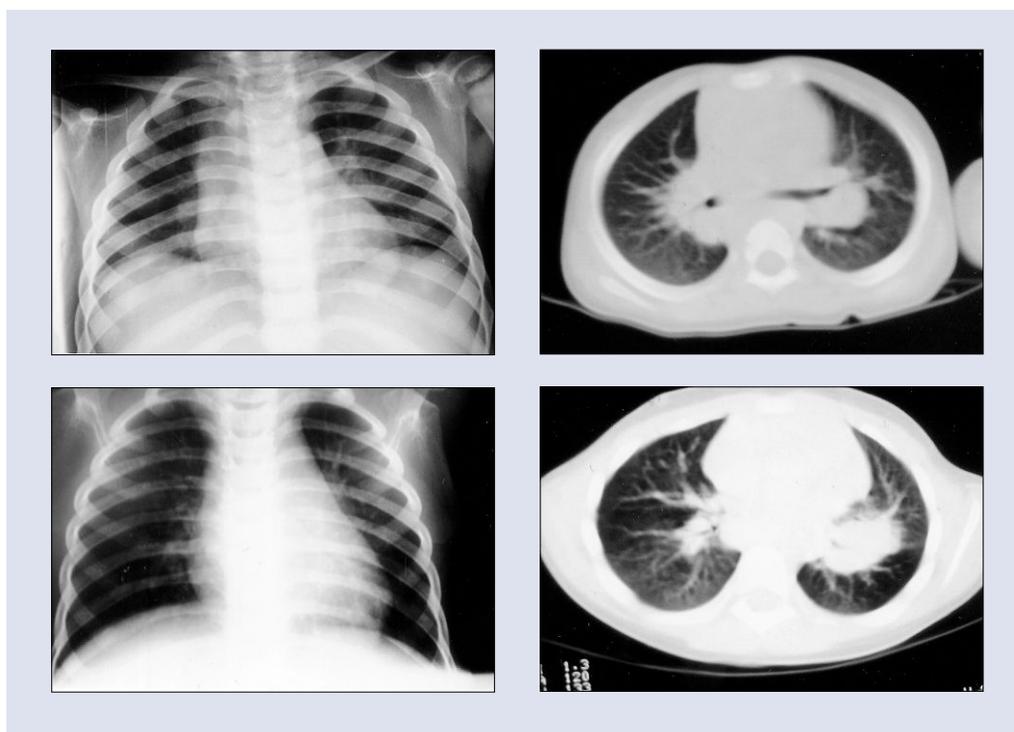


Figura 7. Imágenes de 2 casos, en las que se puede comprobar cómo con la tomografía computarizada las adenopatías biliares, paratraqueales y paravertebrales aparecen más definidas que en las radiografías convencionales, en especial en el caso de las imágenes inferiores.

normal con fuerte sospecha clínica y epidemiológica²⁷.

Estudios microbiológicos

Menos del 20% de los niños con tuberculosis tendrán una baciloscopia del esputo o aspirado gástrico positiva. Tres aspirados gástricos matutinos en días consecutivos pueden conseguir cultivos positivos en el 30-50% de los casos. La inducción de esputo con suero salino nebulizado incrementa la positividad de los cultivos obtenidos con el aspirado gástrico²⁸.

La reacción en cadena de la polimerasa tiene un limitado papel en el diagnóstico de la tuberculosis del niño. A pesar de ser un método rápido, su especificidad varía entre laboratorios, presenta alto riesgo de contaminación, determina gérmenes vivos y muertos, y tiene un coste elevado. Se valoran más sus indicaciones epidemiológicas, en el estudio de resistencias y en la tuberculosis extrapulmonar. Las indicaciones clínicas son limitadas^{29,30,31}.

Diagnóstico serológico

El método ELISA utilizando el antígeno A60 es relativamente simple y barato, pero tiene una pobre sensibilidad y especificidad. Los resultados en niños son contradictorios²¹.

Diagnóstico inmunológico

La pobre especificidad de la PT, con reacciones cruzadas por vacunación antituberculosa y

micobacterias ambientales, ha estimulado el estudio de nuevos métodos para la respuesta inmunitaria celular. En algunos países empiezan a utilizarse, de forma limitada, el **QUANTIFERON®-TB test** y **ELISPOT®**. Se basan en la cuantificación del interferón gamma secretado por los linfocitos frente al PPD (purificado proteico derivado de *Mycobacterium tuberculosis*) o antígeno ESAT-6. Tendrían la ventaja de diferenciar la respuesta dudosa que nos ofrece la PT frente a la vacunación antituberculosa. Asimismo, la rapidez del resultado favorecería la introducción temprana del tratamiento y, al evitar la lectura a las 48 h de la PT, permitiría que el personal que actúa en los controles se dedicara mejor y más horas a la adherencia al tratamiento.

No están todavía incluidas en la práctica diagnóstica habitual de la tuberculosis infantil, ya que su evaluación en menores de 17 años aún no es adecuada^{29,32-34}.

Tratamiento

Se utilizan simultáneamente fármacos diferentes y durante tiempo prolongado, por las peculiaridades del microorganismo (aerobiosis con diferente número de bacilos en las distintas lesiones, multiplicación enlentecida, comportamiento no homogéneo frente a los fármacos en la misma colonia, diferentes poblaciones

Lectura rápida



Tratamiento

El tratamiento de la enfermedad se basa en las características del microorganismo, el individuo y los fármacos. Sus objetivos son: a) ofrecer una actividad bactericida rápida con el fin de que disminuyan el número de bacilos, la morbilidad y, en las formas abiertas, la diseminación; b) no favorecer la emergencia de resistencias, y c) la eliminación del bacilo persistente para prevenir recaídas y reapariciones. La duración estándar es de 6 meses en las formas pulmonares.



Lectura rápida



El tratamiento directamente observado debe ser la meta a conseguir para todos. Los tratamientos intermitentes son una alternativa para conseguir un mejor cumplimiento en pacientes "difíciles". Su aplicación sigue a la fase inicial diaria de 2 meses. En general existen pocos efectos adversos del tratamiento en el niño.



bacilares extracelulares, fagocitadas por macrófagos, de multiplicación activa) y sus relaciones con el individuo. La edad no es un factor que influya en el tratamiento. La eficacia dependerá no sólo de un buen planteamiento terapéutico, sino también del correcto cumplimiento, así como del estudio de contactos³⁵.

Tratamiento de la enfermedad

Ha de impedir la selección de mutantes resistentes y suprimir los bacilos sensibles de la forma más rápida posible. Existe una primera fase de ataque con 3 o 4 fármacos, los de mayor poder bactericida, para reducir rápidamente la abundante población con riesgo de presencia de mutantes dobles. La segunda fase, de

consolidación, persigue eliminar los bacilos que han sobrevivido, sólo monomutantes, y en ella se actuará con 2 fármacos, nunca con uno. La duración está relacionada con el crecimiento intermitente de un grupo de población bacilar en bacteriostasis, con accesos ocasionales de actividad metabólica. Conseguir concentraciones elevadas mediante una única dosis matinal facilita la obtención de una mayor actividad inhibitoria del lento crecimiento de las micobacterias. El tratamiento puede ser diario o intermitente. Esta última modalidad está apoyada en la capacidad que tienen los distintos fármacos de inhibir el crecimiento entre uno y 9 días.

Interesa conocer las resistencias del ámbito sanitario propio para la administración inicial de 3 o 4 fármacos. En el Estado español^{6,36}, la población autóctona, en general, no supera el 4% de resistencia a la isoniazida (INH), cifra que marca la necesidad de utilizar 4 fármacos en la fase inicial. Sin embargo, en los países que mayoritariamente nos aportan inmigrantes, estas cifras alcanzan entre el 5,6 y el 24%⁶, dato que debe valorarse ante los contactos con estos adultos y en niños de estas procedencias para iniciar tratamientos con 4 fármacos.

Existen diferencias en las pautas de tratamiento con las bases expuestas anteriormente según las recomendaciones de distintas sociedades científicas^{15,35,37}. La pauta de INH, rifampicina (RIF) y pirazinamida (PZ) durante 2 meses, seguida de INH-RIF hasta completar 6 meses, tiene unas tasas de éxito del 95%. En la tabla 2 se resume la pauta terapéutica actual.

El cumplimiento es el mayor determinante del éxito del tratamiento. En la infancia el problema estriba en la adaptación a las preparaciones galénicas existentes, no siempre fáciles de tomar para el niño pequeño. El tratamiento directamente observado, al menos durante los 2 primeros meses, es un eslabón importante para conseguir el éxito del cumplimiento³⁸. Esta modalidad terapéutica no es universal en nuestro medio, donde sólo se suele utilizar en casos seleccionados en que el riesgo de incumplimiento va ser muy elevado^{39,40}. El número de dosis tomadas tiene tanto interés como la duración total del tratamiento. El máximo tiempo permisible para conseguir las 182 dosis de RIF-INH, con el régimen diario de 7 días semanales durante 6 meses, sería de 9 meses desde el inicio, contando con que no se haya mantenido una monoterapia, ya que 15 días de ésta invalida a este fármaco. Si la interrupción es superior a un mes, la duración será la del nuevo tratamiento instaurado. Los tratamientos intermitentes con observación directa, en la segunda fase, dan unos resultados semejantes a los de régi-

Tabla 2. Pauta recomendada de tratamiento en la enfermedad tuberculosa

Fase inicial o intensiva de 2 meses, 56 dosis, 8 semanas

Enfermedad pulmonar o extrapulmonar

Isoniazida: 5-10 mg/kg

Rifampicina: 10-20 mg/kg

Pirazinamida: 20-30 mg/kg

Ante sospecha de caso índice resistente a la isoniazida, procedencia de país con elevada prevalencia de resistencias a la isoniazida, habitar en zonas con resistencia primaria a la isoniazida se añade un cuarto fármaco

Etambutol o estreptomina: 15-25 mg/kg

Meningitis tuberculosa

Isoniazida

Rifampicina

Pirazinamida

Etambutol o estreptomina: 20-30 mg/kg

Fase de continuación de 4 meses, 126 dosis, 18 semanas

Isoniazida

Rifampicina

Dosis administrada en una sola toma diaria matinal

Duración total de 6 meses o 182 dosis

Meningitis tuberculosa

La fase de continuación será de 7-10 meses

La duración total será de 9-12 meses

Pautas intermitentes directamente observadas

Fase intensiva: 5 días a la semana (40 dosis)

Fase de continuación: 2 días a la semana (36 dosis, 18 semanas)

men diario⁴¹. Las pautas no variarán para los niños infectados por el VIH.

Los fármacos se dividen, según su eficacia, tolerabilidad y efecto tóxico, en fármacos de primera línea –RIF, INH, PZ, etambutol (ETM) y estreptomicina (SM)– y de segunda línea. Estos últimos se utilizan en el tratamiento de la tuberculosis resistente a fármacos de primera línea o como alternativa en determinadas situaciones especiales. El uso de los de segunda línea debe ser guiado desde un centro especializado. En la tabla 3 se resumen los fármacos, sus actividades, dosis y efectos adversos. En la meningitis tuberculosa habrá que iniciar

un tratamiento con 4 fármacos y su duración será de 9-12 meses. En la linfática se puede emplear el régimen de 6 meses. En la osteoarticular se recomienda mantener el tratamiento de 9 a 12 meses.

El tratamiento de niños infectados con bacilos multirresistentes puede ser de 2 años, debe ser guiado por especialistas en tuberculosis y es preciso asegurarse del cumplimiento. La incidencia de bacilos multirresistentes entre los niños refleja la circulación de aquéllos en la comunidad²⁸. La resistencia más frecuente es a INH y su sospecha comportará añadir ETM o SM como cuarto fármaco inicial. Tras la

Tabla 3. Fármacos antituberculosos

	Actividad	Dosis	Efectos adversos
Primera línea			
Isoniazida	Bactericida	5-10 mg/kg (diaria o intermitente)	Hepatotoxicidad Neurotoxicidad
Rifampicina	Bactericida	10 mg/kg (diaria o intermitente)	Hepatotoxicidad Fiebre Trombopenia Seudogripe
Pirazinamida	Bactericida en medio ácido	25-35 mg/kg (diaria o intermitente)	Hepatotoxicidad Exantema Artralgias Hiperuricemia Fotosensibilidad
Etambutol	Bacteriostático	15-25 mg/kg (diaria o intermitente)	Visión colores Agudeza visual
Estreptomicina	Bactericida	20-25 mg/kg	Renales Óticos
Segunda línea			
Capreomicina	Bactericida	15-30 mg/kg	Renales Óticos Potasio, magnesio
Quinolonas			
Levofloxacin, Ciprofloxacina, Ofloxacina	Bactericida débil	15-20 mg/kg	Osteoarticulares Gastrointestinales
Cicloserina	Bacteriostático	10-20 mg/kg	Convulsiones Psiquiátricos Exantemas
Etionamida	Bactericida	15-20 mg/kg	Digestivos Hepáticos Tiroideos
Kanamicina			
Amikacina	Bactericida	15-30 mg/kg	Renales Óticos
Rifabutin	Bactericida	10-20 mg/kg	Hepático Fiebre Exantema Inducción enzimática

Lectura rápida



En los casos procedentes de países con un índice elevado de resistencias o consecutivas a un contacto, presuntamente resistentes, así como en las meningitis tuberculosas, se iniciará el tratamiento con 4 fármacos. El tratamiento frente a un caso índice multirresistente debe ser guiado por un centro especializado.



Lectura rápida



Tratamiento de la infección latente

La infección latente y la exposición, debido al escaso número de bacilos, permiten el tratamiento o la profilaxis con un solo fármaco. En los pacientes procedentes de países con resistencia a la INH > 4%, se debe emplear rifampicina. La duración del tratamiento de la infección latente no debe ser menor de 9 meses en los infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana.

confirmación, se completarán 2 meses con RIF-PZ-ETM, para continuar hasta 9-12 meses con RIF-ETM.

Los efectos adversos deben valorarse en las primeras semanas de tratamiento. La hepatotoxicidad posible de RIF, INH y PZ raras veces suele producir manifestaciones clínicas evidentes en el niño, e incluso las elevaciones de las cifras de transaminasas son poco habituales. La neuritis óptica por ETM es difícil de controlar tempranamente antes de los 6 años, aunque parece que a dosis de 15 mg/kg/día no se presenta⁴². En niños desnutridos puede presentarse déficit de piridoxina con manifestaciones clínicas, por lo que se recomienda la prescripción de suplementos de vitamina B₁. Existen interacciones de las rifamicinas con la ciclosporina o los inhibidores de las proteasas, y de la INH con el valproato o el paracetamol³⁵.

Los corticoides puede estar indicados en casos de meningitis, trastornos de ventilación consecutivos a la compresión bronquial por la inflamación periaenopática, los granulomas intra-bronquiales o en pleuritis y pericarditis.

Tratamiento de la infección latente

La población bacilar existente permite utilizar pautas con un solo fármaco o la asociación de 2. En la edad pediátrica y adolescencia siempre está indicada, ya que el riesgo de desarrollar enfermedad es alto y la toxicidad de la INH es muy baja. En la tabla 4 se muestra la pauta de tratamiento. No hay unanimidad en cuanto a la duración⁴³. Los mejores resultados se obtuvieron con un cumplimiento del 70-80% de las dosis para 12 meses, con un 93% de reducción de la morbilidad. Con 6 meses y una proporción de dosis del 80% la reducción

fue del 69%. Se situó en cifras superiores al 80% cuando el régimen fue de 9 meses⁴⁴⁻⁴⁷. Los infectados por el VIH no deben recibir menos de 9 meses.

La utilización de RIF sería conveniente ante: a) niños procedentes de países con valores de resistencia primaria a la INH superior al 4%; b) dudas en la sensibilidad de la cepa contagiosa, y c) casos en los que sea aconsejable una pauta corta de tratamiento para asegurar el cumplimiento.

Lo ideal sería que todos los niños recibieran el tratamiento de la infección latente en forma de tratamiento directamente observado, ya sea en la escuela, en casa, por el médico, etc., si bien casi nunca existen recursos para llevarlo a cabo. Se acepta que el tratamiento en régimen diario se ha completado correctamente cuando el paciente ha recibido 270 dosis en un período de 9-12 meses^{48,49}. Ante una interrupción de 2 meses o mayor, se debe revalorar la situación clínica antes de reiniciar el tratamiento.

En cuanto a la multiresistencia inicial, hay pocos estudios en niños y el tratamiento deberá adaptarse a la sensibilidad cuando ésta sea conocida. Cuando la resistencia es a INH y RIF, se debe dejar en manos de unidades especializadas. En estas situaciones se piensa incluso en no realizar tratamiento y sólo hacer vigilancia muy estricta.

Profilaxis de la exposición

El riesgo de desarrollar infección o enfermedad en la infancia tras un contacto con bacilíferos hace recomendable la profilaxis. Tras practicar una PT se iniciará tratamiento con INH a dosis de 5-10 mg/kg/día durante 10 semanas, al cabo de las cuales se repetirá nuevamente la PT y se obrará según el resultado. Si es negati-

Tabla 4. Tratamiento de la infección latente

Fármacos	Duración (meses)	Intervalo	Evidencia	
			VIH positivo	VIH negativo
Isoniazida	9	Diario	A, II	A, II
Isoniazida	9	2-3 veces semana, DOT	B, I	B, II
Isoniazida	6	Diario	C, I	B, I
Isoniazida	6	2-3 veces semana	C, I	B, II
Rifampizina*	4	Diario	B, III	B, II
Rifampicina + pirazinamida	2	No recomendable en niños		

DOT: tratamiento directamente observado.

A: opción preferida; B: alternativa aceptable; C: cuando A y B no pueden ofrecerse.

I: datos sobre ensayos aleatorizados; II: datos sobre ensayos no aleatorizados o en poblaciones diferentes;

III: opinión de expertos.

*En casos de resistencia a la isoniazida > 4% o sospecha de ésta.

Bibliografía recomendada

Schlossberg D, editor. *Tuberculosis and nontuberculous mycobacterial infections*. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders Co; 1999.

Podríamos decir que es un compendio general sobre temas relativos a la tuberculosis, en el que únicamente faltan los métodos más modernos para su diagnóstico, algunos de ellos aún en fase de valoración. Refleja los aspectos fundamentales de las diversas formas clínicas así como el tratamiento. La revisión sobre las micobacterias ambientales es importante. Recomendables los capítulos 6 y 7, acerca del tratamiento; 29 y 30, dedicados al niño, embarazo y puerperio, así como el 32, sobre la asociación del virus de la inmunodeficiencia humana con la tuberculosis.

Frieden T, editor. *Toman's tuberculosis. Case detection, treatment, and monitoring-questions and answers*. 2nd ed. Geneva: World Health Organization; 2004.

Se trata de un libro ideado en forma de preguntas, con sus respuestas correspondientes. Son aquellas cuestiones que en algún momento u otro de la práctica diaria se formula el clínico que visita tuberculosos o sus contactos. Se refieren a la detección de los casos, el tratamiento y el seguimiento. Son respuestas sencillas y bien documentadas bibliográficamente.

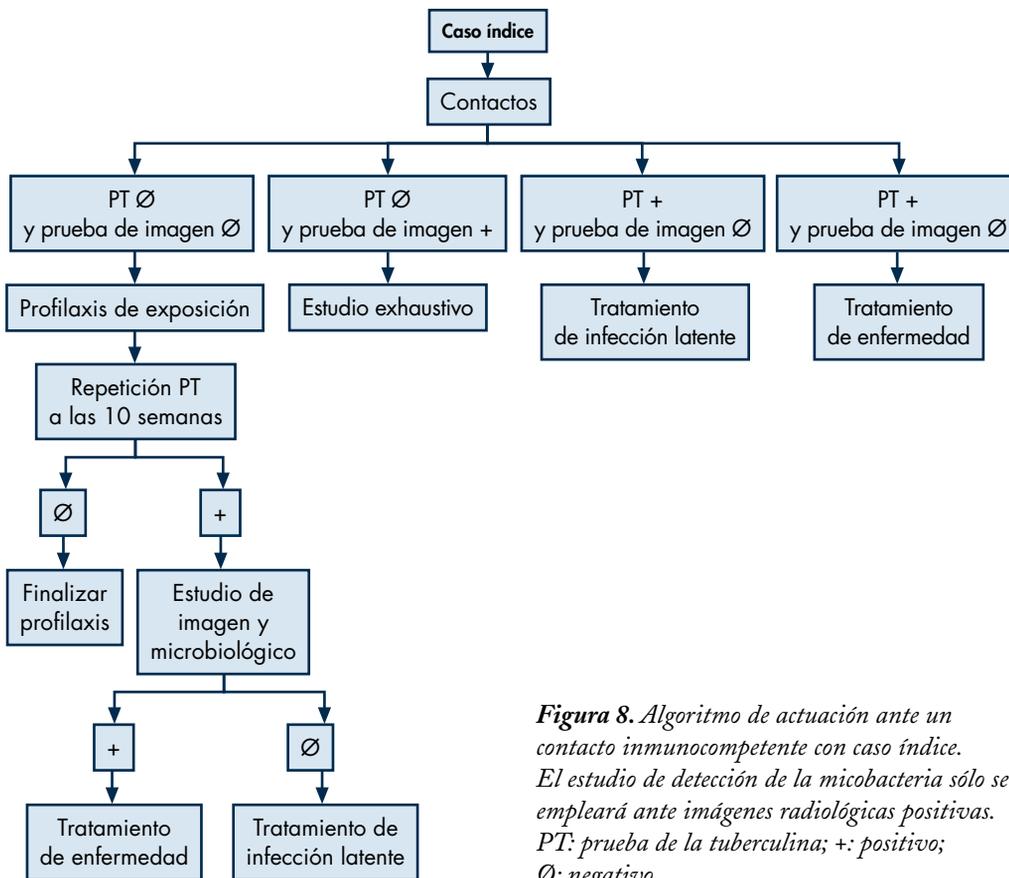


Figura 8. Algoritmo de actuación ante un contacto inmunocompetente con caso índice. El estudio de detección de la micobacteria sólo se empleará ante imágenes radiológicas positivas. PT: prueba de la tuberculina; +: positivo; Ø: negativo.

va, se suspenderá la medicación; en el caso de que fuera positiva, se valorará si se trata de enfermedad o infección latente. En menores de 5 años, con contacto frecuente con el caso índice, se recomienda realizar una radiografía de tórax al mismo tiempo que la PT. En la figura 8 se ofrece el algoritmo de actuación tras el contacto de un inmunocompetente con un tuberculoso activo.

Si la exposición se produce en el período neonatal, a partir de una madre tuberculosa bacilífera activa, se debe separar el niño de la madre y administrar INH, practicar PT al mes y valorar la situación. Si la prueba es negativa y no hay enfermedad, se mantiene la INH hasta los 3-4 meses, en que se revalúa. Si sigue siendo negativa, se mantiene la INH hasta los 6 meses, momento en que, de no detectarse enfermedad y con PT negativa, se interrumpe el tratamiento.

Seguimiento médico

En la enfermedad será mensual, con valoraciones clínicas. Las radiológicas se efectuarán a las 2-3 semanas, a los 2 meses y en el momento del alta si la evolución es favorable. Se debe recordar que las anomalías radiológicas se resuelven muy lentamente, que en más de la mitad de los casos no existe normalización al final del tratamiento, aunque sí una gran mejoría⁴². Se

aprovecharán las visitas para valorar las posibles reacciones adversas y comprobar el cumplimiento⁴⁰. El seguimiento postratamiento debe ser como mínimo de un año.

En la infección latente no hace falta controlar las reacciones adversas. Las visitas han de ser mensuales, dirigidas fundamentalmente al control del cumplimiento.

Vacunas

La vacuna con el bacilo Calmette y Guérin es la más conocida y utilizada. Es una vacuna viva que no impide la infección por la micobacteria, pero contribuye a limitar y retrasar la multiplicación bacilar en el foco primario y prevenir la diseminación linfohematógena masiva y, por tanto, sus formas clínicas. Uno de sus problemas es que no se puede predecir la eficacia de una determinada vacuna en una población concreta.

Se han elaborado otras con antígenos ESAT-6 y Ag85 unidos a adyuvantes químicos, integrados en vectores como virus o insertados en células del hospedador mediante ADN. Buscan una respuesta inmunitaria específica que genere linfocitos T *helper* 1 capaces de sintetizar interferón gamma y activar los macrófagos infectados, que serían los responsables de la destrucción bacilar. Sin embargo, no existe ninguna en el mercado⁵⁰.



Bibliografía recomendada

Loeffler AM. Pediatric tuberculosis. Semin Respir Infect. 2003;18:272-91.

Se trata de una actualización de los distintos aspectos de la tuberculosis: epidemiología, respuesta inmunológica, cribado mediante prueba de la tuberculina con los posibles errores en la interpretación, evaluación del niño con prueba de tuberculina positiva. Se ofrece una explicación exhaustiva de los distintos métodos utilizados en el diagnóstico de la enfermedad y se detalla la aplicación del tratamiento farmacológico.

Shingadia D, Novelli V. Diagnosis and treatment of tuberculosis in children. Lancet Infect Dis. 2003;3:624-32.

Los autores han realizado una actualización de la enfermedad, su diagnóstico y tratamiento para el pediatra general, con la finalidad de que actualice sus conocimientos. Está muy equilibrada en sus distintas partes, como el diagnóstico y sus nuevos métodos, así como el tratamiento de la enfermedad y la infección latente.

American Thoracic Society, Center for Disease Control and Prevention and Infectious Diseases Society of America. MMWR Recomm Rep. 2003;52(RR-11):1-78.

Se trata de una actualización exhaustiva de todos los aspectos relacionados con el tratamiento de la tuberculosis, con esquemas recordatorios que facilitan la comprensión al clínico.

Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

■ Epidemiología

- Corbett EL, Watt CJ, Walker N, Maher D, Williams BG, Raviglione MC, et al. The growing burden of tuberculosis: global trends and interactions with the HIV epidemic. Arch Intern Med. 2003;163:1009-21.
- LJ, Wells CD. Tuberculosis in children: considerations for children from developing countries. Semin Pediatr Infect Dis. 2004;15:150-4.
- Walls T, Shingadia D. Global epidemiology of paediatric tuberculosis. J Infect. 2004;48:13-22.
- WHO. Global tuberculosis control. Geneva: World Health Organisation; 2003.
- Rosenfeldt V, Paerregaard A, Fuursted K, Braendholt V, Valearius N. Childhood tuberculosis in a Scandinavian metropolitan area 1984-93. Scand J Infect Dis. 1998;30:53-7.
- Grupo de trabajo de los talleres de 2001 y 2002 de la Unidad de Investigación en Tuberculosis de Barcelona. Prevención y control de las tuberculosis importadas. Med Clin (Barc). 2003;121:549-62.
- Masvidal Aliberch RM, Gil BM, Vall Mayans M, Zabaleta del Olmo E, Carnero Olmedo E, Rodríguez de la Rubia Rodríguez-Manzanares C. Estudio de infección tuberculosa en una zona de gran incidencia de tuberculosis y con un elevado porcentaje de inmigrantes. An Pediatr (Barc). 2004;60:22-7.
- Enarson D. The International Union Against Tuberculosis and Lung Disease model National Tuberculosis Programmes. Tuberc Lung Dis. 1995;76:95-9.
- Tiexeira L, Perkins MH, Johnson J. Infection and disease among house-hold contacts of patients with multidrug-resistant tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis. 2001;5:321-8.
- Starke JR. Transmission of Mycobacterium tuberculosis to and from children and adolescents. Semin Pediatr Infect Dis. 2001;12:115-23.
- Khan E, Starke J. Diagnosis of tuberculosis in children: increased need for better methods. Emerg Infect Dis. 1995;1:115-23.
- Schaaf HS, Beyers N, Gie RP, Nel ED, Smuts NA, Scott FE, et al. Respiratory tuberculosis in childhood; the diagnostic value of clinical features and special investigations. Pediatr Infect Dis J. 1995;14:189-94.
- Sánchez-Albisua I, Baquero-Artigao F, Del Castillo F, Borque C, García-Miguel J, Vidal ML. Twenty years of pulmonary tuberculosis in children: what has changed? Pediatr Infect Dis J. 2002;21:49-53.
- Chan SP, Birnbaum J, Rao M, Steiner P. Clinical manifestations and outcome of tuberculosis in children with acquired immunodeficiency syndrome. Pediatr Infect Dis J. 1996;15:443-7.
- American Academy of Pediatrics. Tuberculosis. En: Pickering LK, editor. Red Book 2003. Report of the Committee on Infectious Diseases. 26th ed. Elk Grove Village: American Academy of Pediatrics; 2003. p. 642-60.
- Wang L, Turner M, Elwood R, Schulzer M, et al. A meta-analysis of the effect of bacille Calmette Guérin vaccination on tuberculin skin test measurements. Thorax. 2002;57:804-9.
- Lee E, Holzman RS. Evolution and current use of the tuberculin test. Clin Infect Dis. 2002;34:365-70.
- Grupo de Trabajo de Tuberculosis de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica. Interpretación de la prueba de tuberculina en niños. An Pediatr (Barc). 2003;59:582-5.
- Starke JR. Diagnosis of tuberculosis in children. Pediatr Infect Dis J. 2000;19:1095-6.
- Alcaide Megías J, Altet Gómez MN, Canela i Soler J. Epidemiología de la tuberculosis. An Esp Pediatr. 2000;53:449-57.
- Shingadia D, Novelli V. Diagnosis and treatment of tuberculosis in children. Lancet Infect Dis. 2003;3:624-32.
- Kisembo HN, Kawooya MG, Zirembuzi G, Okwera A. Serial chest radiographs in the management of children with a clinical suspicion of pulmonary tuberculosis. J Trop Pediatr. 2001;47:276-83.
- Champion V, Adamsbaum C. Cas radiologique. Tuberculose. Arch Pédiatr. 2004;11:180-1.
- Delacourt C, Mani T, Bonnerot V. Computed tomography whit normal chest radiograph in tuberculosis infection. Arch Dis Child. 1993;69:430-2.
- Uzum K, Karahan OI, Dogan S, Coskun A, Topcu F. Chest radiography and thoracic computed tomography findings in children who have family members with active pulmonary tuberculosis. Eur J Radiol. 2003;48:258-62.
- Goo JM, Im JG. CT of tuberculosis and nontuberculous infections. Radiol Clin North Am. 2002;40:73-87.
- Uzum K, Karahan OI, Dogan S, Coskun A, Topcu F. Chest radiography and thoracic computed tomography findings in children who have family members with active pulmonary tuberculosis. Eur J Radiol. 2003;48:258-62.
- Baculard A, Audry G, Bosson N, Carlioz H, Milon E. Tuberculose de l'enfant. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), 1997. Pédiatrie, 4-281-A-10, Maladies infectieuses, 8-038-C-30.
- Donald PR. Childhood tuberculosis: out of control? Curr Opin Pulm Med. 2002;8:178-82.
- De Charnace G, Delacourt C. Diagnostic techniques in pediatric tuberculosis. Paediatr Respir Rev. 2001;2:120-5.
- Gómez-Pastrana D, Torronteras R, Caro P, Anguita MJ, Barrio AM, Andrés A, et al. Diagnosis of tuberculosis in children using a polymerase chain reaction. Pediatr Pulmonol. 1999;28:344-51.
- Swaminathan S, Umadevi P, Shantha S, Radhakrishnan A, Datta M. Sero diagnosis of tuberculosis in children using two ELISA kits. Indian J Pediatr. 1999;66:837-42.
- Center for Disease Control and Prevention. Guidelines for using the QuantiFERON-TB test for diagnosing latent Mycobacterium tuberculosis infection. MMWR Recomm Rep. 2003;52(RR-2):15-8.
- Ewer K, Deeks J, Alvarez L, Bryant G, Waller S, Andersen P, et al. Comparison of T-cell-based assay with tuberculin skin test for diagnosis of Mycobacterium tuberculosis infection in a school tuberculosis outbreak. Lancet. 2003;361:1168-73.
- Menzies D. What is the current and potential role of diagnostic tests other than sputum microscopy and culture? En: Frieden T, editor. Toman's tuberculosis. Case detection, treatment, and monitoring. Questions and answers. 2nd ed. Geneva: WHO; 2004. p. 87-91.
- American Thoracic Society, Center for Disease Control and Prevention and Infectious Diseases Society of America. MMWR Recomm Rep. 2003;52(RR-11):1-78.
- Martín-Casabona N, Alcaide F, Coll P, González J, Mantecón JM, Salvadó M, et al. Farmacoresistencia de Mycobacterium tuberculosis. Estudio multicéntrico en el área de Barcelona. Med Clin (Barc). 2000;115:493-8.
- Chemotherapy and management of tuberculosis in the United Kingdom: recommendations 1998. Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society. Thorax. 1998;53:536-48.
- Ross Hill A, Manikal VM, Riska PF. Effectiveness of directly observed therapy (DOT) for tuberculosis. A review of multinational experience reported in 1990-2000. Medicine (Baltimore). 2002;81:179-93.
- Galván Olivares F, Santiuste de Pablos C. Factores relacionados con el cumplimiento de la quimioterapia contra la tuberculosis. Med Clin (Barc). 1998;111:655-7.
- Martínez Roig A, Sánchez Sánchez X, Torruella M, Cuesta MJ, Fernández O, Salas Sánchez E. Comportamiento del tratamiento tuberculostático entre la población visitada a l'Hospital del Mar de Barcelona. 10 anys de control. Pediatr Catalana. 2003;63:7-12.
- Al-Dossary FS, Ong LT, Correa AG, Starke JR. Treatment of childhood tuberculosis with a six month directly observed regimen of only two weeks of daily therapy. Pediatr Infect Dis J. 2002;21:91-7.
- Trebuq A. Should ethambutol be recommended for routine treatment of tuberculosis in children? A review of the literature. Int J Tuberc Lung Dis. 1997;1:12-5.
- Nelson LJ, Jereb JA, Castro KG. Nuevas normas sobre la infección tuberculosa latente en niños y adolescentes: un avance bienvenido. Pediatrics (ed. esp.). 2004;58:213-4.
- Small PM, Fujiwara PI. Management of tuberculosis in the United States. N Engl J Med. 2001;345:189-200.
- Horsburgh CR. Prioritis for the treatment of latent tuberculosis infection in the United States. N Engl J Med. 2004;350:2060-7.
- Saiman L. Targeted tuberculin skin testing and treatment of latent tuberculosis infection in children and adolescents. Pediatrics. 2004;114:1174-201.
- Loeffler AM. Pediatric tuberculosis. Semin Respir Infect. 2003;18:272-91.
- Miret P, Pina JM. La prueba de la tuberculina en los vacunados con BCG. Arch Bronconeumol. 1998;34:421-4.
- Olsen AW, Andersen P. A novel TB vaccine; strategies to combat a complex pathogen. Immunol Lett. 2003;85:207-11.