



Sábado 14 de febrero de 2009

**Mesa redonda:
"Enfermedades infecciosas"**

Moderadora:

Isabel Mora Gandarillas

CS Infiesto. Asturias.

■ **Enfermedades infecciosas.**

Introducción

Isabel Mora Gandarillas

CS Infiesto. Asturias.

■ **Aportación de los reactantes de fase aguda y los test de diagnóstico rápido en la orientación del niño con fiebre sin focalidad aparente**

Javier Benito Fernández

*Jefe del Servicio de Urgencias de Pediatría.
Hospital de Cruces. Baracaldo, Vizcaya.*

■ **Control de la tuberculosis infantil desde Atención Primaria**

Jesús Ruiz Contreras

*Departamento de Pediatría del Hospital
Universitario 12 de Octubre. Universidad
Complutense de Madrid. Madrid.*

**Textos disponibles en
www.aepap.org**

¿Cómo citar este artículo?

Ruiz Contreras J. Control de la tuberculosis infantil desde Atención Primaria. En: AEPap ed. Curso de Actualización Pediatría 2009. Madrid: Exlibris Ediciones; 2009. p. 87-100.



Comisión de Formación Continuada
de las Profesiones Sanitarias de
la Comunidad de Madrid

Control de la tuberculosis infantil desde Atención Primaria

Jesús Ruiz Contreras

Departamento de Pediatría del Hospital Universitario 12 de Octubre.

Universidad Complutense de Madrid. Madrid.

jruizc.hdoc@salud.madrid.org

INTRODUCCIÓN

En el año 2004, se estimó que se produjeron 8,9 millones de casos nuevos de tuberculosis y 1,7 millones de muertes¹. Este aumento se ha producido, sobre todo, en África, de forma paralela al incremento de la infección por el VIH. Aproximadamente, un millón de los casos anuales de tuberculosis corresponde a los niños², que tienen un riesgo mucho mayor de enfermedad grave y de muerte que los adultos. Se ha estimado que aproximadamente 1.700 millones de personas (un tercio de la población mundial) está infectada por tuberculosis³.

Los casos de tuberculosis comunicados a la OMS en la región europea suponen el 10% de todos los casos de tuberculosis en el mundo⁴. Sin embargo, la incidencia es muy variable de unos países a otros, siendo más de 6-7 veces más alta en los países del Este de Europa como Rumanía y la antigua Unión Soviética⁴.

La tuberculosis infantil representa en los países desarrollados el 4-7% de todos los casos de tuberculosis, pero el porcentaje es mucho mayor en los países en vías de desarrollo²⁻⁶. En España, los niños menores de 14 años representan el 5,6% de todos los casos de tuberculosis⁴. Entre 1999 y 2000, alrededor de dos tercios de los casos de tuberculosis en niños europeos de 0 a 14 años ocurrieron en Europa del Este, a pesar de que esta área solo tiene un tercio de la población de la región europea de la OMS⁴. Estas cifras no son de extrañar, ya que en los países del Este de Europa la incidencia más alta de tuberculosis se da en adultos jóvenes, entre los 25-44 años, lo que condiciona que en estas regiones haya más niños expuestos a la enfermedad activa. Esta elevada incidencia en adultos jóvenes parece ser común a la población inmigrante de algunos países⁴.

El contagio de los niños se produce, casi siempre, desde un adulto con enfermedad cavitaria pulmonar. En los lactantes el adulto implicado suele ser un miembro de la familia², por lo que la incidencia de la tuberculosis en lactantes en un país da idea del volumen global de la enfermedad y de la frecuencia de transmisión de la misma en un momento determinado. Los niños mayores, sin embargo, pueden infectarse fuera de casa. Las condiciones socioeconómicas bajas, el hacinamiento y la higiene deficiente facilitan la transmisión de la enfermedad.

La repercusión de la pandemia de la infección por el VIH en el incremento de la carga global de tuberculosis ha sido bien estudiada en los adultos⁷. En los niños este fenómeno no está estudiado, pero, dada la epidemiología de la enfermedad, es muy probable que la infección por el VIH se haya acompañado de un incremento de los casos de tuberculosis infantil.

PATOGENIA DE LA ENFERMEDAD: INFECCIÓN VERSUS ENFERMEDAD

Más del 95% de los niños que desarrollan enfermedad tras un contacto lo hace en los 12 meses siguientes después de la infección^{2,8-14} y a veces en mucho menos tiempo, incluso antes de que el Mantoux tenga tiempo de positivizarse. En los niños, el riesgo de progresión a enfermedad activa es mucho más alto que en los adultos, especialmente en los lactantes menores de 2 años^{2,8-13}. Por el contrario, es más bajo en niños de 5 a 10 años. En los menores de un año, el riesgo de desarrollar enfermedad pulmonar tras infección es 30-40%, mientras que en los niños de 1-2 años es del 10-20%^{6,13}. Para las mismas edades, el riesgo de enfermedad diseminada o meningitis es 10-20% y 2-5% respectivamente¹².

El bacilo tuberculoso llega por vía aérea al alveolo donde varios componentes de la pared de la micobacteria, como glicolípidos, manósidos de fosfatidilinositol, mananos y lipoproteínas, son reconocidos por los *Toll-like receptor* (TLR), fundamentalmente el TLR1, el TLR2 y el TLR9, y otros receptores de la in-

munidad innata que se encuentran en la superficie de los macrófagos y células dendríticas¹. La unión de los TLR con los componentes de la micobacteria desencadena respuestas inmunitarias antimicobacterianas. La respuesta del huésped a la infección da lugar a una lesión en el parénquima pulmonar (foco de Ghon) que se disemina a través de los vasos linfáticos a los ganglios linfáticos paratraqueales o parahiliares. El foco de Ghon más la linfadenitis regional forma el complejo de Ghon o complejo primario. Durante el desarrollo de estas lesiones el bacilo tuberculoso puede diseminarse por vía linfática o por vía hematológica, dando lugar a la enfermedad tuberculosa diseminada¹⁵.

La mayor propensión de los niños a padecer enfermedad tuberculosa y formas diseminadas de la misma se debe a una inmadurez de las defensas pulmonares innatas. Algunas de las funciones de las células dendríticas, las células presentadoras de antígenos más importantes, están inmaduras o insuficientemente desarrolladas en los lactantes. Por otra parte, los linfocitos CD4 de los lactantes tienen una capacidad menor de generar respuestas inmunes TH1, esenciales para la defensa frente a micobacterias. La secuencia de los hechos que ocurren tras la infección es bien conocida¹². La fase 0 corresponde al periodo de incubación. La **fase 1** ocurre entre 3-8 semanas de la infección y clínicamente se caracteriza por la aparición de reacciones de hipersensibilidad, en un niño por otra parte asintomático hasta entonces, como fiebre, eritema nodoso, positivización del Mantoux y formación del complejo primario (complejo de Ghon) constituido por un foco pulmonar más la linfadenitis regional, en la radiografía de tórax. En la **fase 2**, que tiene lugar entre 1-3 meses después de la infección primaria, puede haber una diseminación hematológica que acabe en una meningitis o tuberculosis miliar; la **fase 3** acaece a los 3-7 meses después de la infección primaria, y es cuando aparecen los derrames pleurales en niños mayores de 5 años y la enfermedad bronquial en niños menores de 5 años. Por último, la **fase 4** dura hasta que el complejo primario se calcifica, 1-3 años, después de la infección.

DIAGNÓSTICO DE LA TUBERCULOSIS EN EL NIÑO: EL TEST CUTÁNEO A TUBERCULINA (MANTOUX) Y EL AISLAMIENTO DE *M. TUBERCULOSIS*

La sintomatología de la tuberculosis es bastante inespecífica y similar a la de otras enfermedades respiratorias o generales y en muchos casos puede no haber síntomas¹¹. En los lactantes y adolescentes, es más frecuente que la tuberculosis pulmonar curse de manera sintomática, mientras que en los niños de 5-10 años de edad la enfermedad pulmonar puede cursar de forma silente¹³ en los países desarrollados. Sin embargo, en los países endémicos los síntomas, si son bien definidos y se estratifica a los niños de riesgo, tienen un valor diagnóstico apreciable. Así, la combinación de tres síntomas (tos persistente o no remitente > 2 semanas de duración, pérdida de peso o fallo para crecer y fatiga, durante los 3 meses previos, tiene una sensibilidad del 62,6%, especificidad del 89,8%, y valor predictivo positivo (VPP) del 83,6%. Esta aproximación funciona mejor en los niños mayores de 3 años que en los menores de esta edad, y tiene poco valor en los niños con infección por el VIH¹⁶.

Dada la naturaleza paucibacilar de la tuberculosis infantil, el diagnóstico de la infección tuberculosa descansa fundamentalmente sobre el Mantoux, ya que en solo alrededor del 25-30% de los niños con tuberculosis pulmonar se aísla la micobacteria en los cultivos de aspirado gástrico, aunque este porcentaje es más alto en los lactantes^{6,17}.

La forma recomendada de llevar a cabo el Mantoux es la inyección intradérmica en la cara anterior del antebrazo, de forma que en la zona de la inyección aparezca una pequeña ampolla pálida de 6-10 mm de diámetro. Si esta ampolla no aparece, la inyección debe repetirse. La lectura se hace valorando el diámetro transversal de la induración a las 48-72 horas, cuando alcanza su grado máximo, y registrando la lectura en mm y no como positivo o negativo. Aunque el área esté eritematosa, solo debe medirse la induración, ya que se trata de valorar la reacción linfocitaria de hipersensibilidad

retardada a los antígenos de la micobacteria vacunal. Si la lectura se hace más allá de las 72 horas, puede infravalorarse la induración y la prueba debería repetirse nuevamente si es menor de 10 mm. Si es mayor de este tamaño, se da como positivo aunque la lectura se haya realizado tarde. Una lectura antes de las 48 horas con induración ≥ 10 mm es también positiva^{18,19}.

Aunque las variaciones interindividuales (medidas hechas por diferentes personas) e intraindividuales (medidas hechas por la misma persona) del Mantoux cuando la induración es 0 son muy escasas, aumentan, sin embargo, cuando hay algún grado de induración^{20,21} de manera que si la medida de la induración está cercana al punto de corte (*cut off*) el Mantoux puede darse como negativo o positivo equivocadamente. Se ha estimado que en un 5% de las medidas la variación interindividual e intraindividual puede ser desde 2,5 mm hasta más de 3 mm²⁰. Un estudio ha demostrado que la infravaloración en la lectura del Mantoux es frecuente, de forma que pacientes con Mantoux claramente positivo pueden ser dados como negativos¹. La variación es mayor si se utiliza el método de la palpación que si se emplea el método *ball-point pen* (un bolígrafo de punta de tamaño medio se desliza transversalmente por un lado hacia la induración, hasta que se nota una resistencia en un punto en el que se dibuja una marca; después se realiza la misma operación en el otro lado de la induración y se mide la distancia entre las dos marcas)²⁰.

Además de las variaciones en las medidas, hay otros factores que influyen en la sensibilidad y especificidad del Mantoux. Entre un 10-14% de niños con tuberculosis demostrada con cultivo (especialmente las formas diseminadas y las pulmonares graves) tienen el Mantoux negativo⁶, aunque en la mayoría de ellos se positivizará a lo largo del tratamiento. Algunas infecciones víricas como el sarampión y la varicela pueden disminuir transitoriamente la respuesta a tuberculina^{18,19}. Después de la administración de la vacuna triple vírica, puede producirse una disminución significativa del tamaño de la induración. Sin embargo, si la vacunación y el Mantoux se llevan a cabo el mismo día, la reacción a la tuberculina no se afecta, lo que apoya la recomenda-

ción de administrar simultáneamente la vacuna y el PPD^{18,19}. El uso de corticosteroides también disminuye e incluso negativiza el Mantoux, especialmente cuando se utilizan en dosis altas, aunque no se conoce con exactitud el efecto de las diferentes dosis. La hiporrespuesta es transitoria y se recupera después de retirar el fármaco. En la mayoría de los niños con tuberculosis miliar el Mantoux es positivo, pero en los casos en que es negativo se positiviza en 1-4 meses desde que se inicia el tratamiento¹². La vacunación previa con BCG puede dar lugar a falsos positivos en el Mantoux. Numerosos estudios han evaluado los efectos de la vacunación previa con BCG sobre el Mantoux. Un metaanálisis de 26 de ellos²² ha demostrado que los sujetos que han recibido BCG es más probable que tengan un Mantoux positivo,

tanto si se hace con 5 UU de PPD como si se lleva a cabo con 2 UU de tuberculina RT23, con unos RR de 2,12 (IC 95% 1,50-3,00) y 2,65 (IC 95% 1,83-3,85) respectivamente. El efecto es algo más frecuente y duradero con la RT23 que con el PPD, y prácticamente desaparece a los 15 años. Sin embargo, las induraciones > de 15 mm es menos probable que se deban a la BCG, independientemente de la tuberculina utilizada, y deberían ser siempre consideradas como infección tuberculosa^{22,23}. La situación es diferente en los lactantes y en los niños mayores. Menos de un 50% de los lactantes a los que se administra BCG después del nacimiento son positivos a los 6-12 meses²⁴. De hecho, casi todos los niños vacunados en el momento del nacimiento son negativos a los 5 años de edad²⁵, y un estudio reciente

Tabla I. Recomendaciones de intradermorreacción de Mantoux en lactantes, niños y adolescentes

Niños en los que está indicado realizarlo

- Contactos con casos de tuberculosis confirmada o sospechosa (investigación de contactos).
- Niños con hallazgos radiológicos o clínicos sospechosos de la enfermedad.
- Niños inmigrantes de países endémicos (Asia, Oriente Próximo, África, Latinoamérica, países de Europa del Este y países de la antigua Unión Soviética).
- Niños con antecedentes de viajes a zonas endémicas y contacto significativo con la población autóctona.

Niños en quienes se debe hacer un Mantoux anual

- Niños infectados VIH.
- Adolescentes encarcelados.

Realizarlo antes de iniciar un tratamiento con esteroides, inmunosupresores o con antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa (TNF α)

Tabla II. Interpretación de la reacción del Mantoux en niños

<i>British Thoracic Society</i>	OMS	<i>American Academy of Pediatrics</i>
<p>Positivo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 5-14 mm (sin BCG) • > 15 mm (con BCG) 	<p>Positivo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • \geq 10 mm (sin BCG) • \geq 14 mm (con BCG) <p>(induraciones entre 5 y 14 mm pueden ser positivas si hay sospecha clínica o radiológica de la enfermedad, o historia de contacto)</p>	<p>Positivo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • \geq 5mm en las siguientes circunstancias: <ul style="list-style-type: none"> • Niños en contacto estrecho con un caso de tuberculosis • Niños con sospecha de enfermedad tuberculosa (radiografía de tórax, o sospecha clínica) • Pacientes que reciben inmunosupresores o padecen una enfermedad inmunosupresora • \geq 10 mm en las siguientes circunstancias <ul style="list-style-type: none"> • Niños con riesgo de enfermedad diseminada: <ul style="list-style-type: none"> – Niños menores de 4 – Enfermedades crónicas: malnutrición, diabetes mellitus, linfoma, Hodgkin, insuficiencia renal crónica • Aumento de exposición a tuberculosis: <ul style="list-style-type: none"> – Niños nacidos en áreas con alta prevalencia – Niños expuestos a adultos con infección por VIH, adictos a drogas, residentes de geriátricos y cárceles • \geq 15 mm: niños de 4 años de edad o mayores sin factores de riesgo

ha demostrado que no hay diferencia en la positividad del Mantoux entre los lactantes vacunados y no vacunados²⁶. Por tanto, en áreas de alta prevalencia de tuberculosis, en personas con riesgo elevado de padecer la enfermedad y, en general, en cualquier circunstancia, la BCG debiera ignorarse a la hora de leer el Mantoux^{3,6,26,28,29}. El documento de Consenso de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica²⁷ considera que un Mantoux ≥ 10 mm debería considerarse positivo, incluso en niños sanos que no hayan sido vacunados en los 3 años anteriores. Si el niño está sano y ha sido vacunado con BCG en los tres años previos el Mantoux, debe considerarse positivo cuando es ≥ 14 mm. Dada la variabilidad del Mantoux, es importante realizar la prueba de manera dirigida, en poblaciones de alto riesgo^{28,29} (tabla I), toda vez que en las poblaciones de bajo riesgo conduce a diagnósticos equivocados y tratamientos innecesarios. El significado de la induración también está determinado por cómo de alto es el riesgo de padecer tuberculosis en la persona a la que se va a hacer la prueba (tabla II)^{28,29}. El valor predictivo positivo (VPP) depende de la prevalencia de tuberculosis en una población determinada. En poblaciones con prevalencia baja, la mayoría de los test positivos serán falsos positivos. Pero la especificidad del test también depende de criterio que se utiliza para considerarlo positivo. La especificidad se aumenta incrementando el *cut-off* que separa a los individuos positivos y negativos, pero eso disminuye la sensibilidad²⁸. En general, en nuestro país hay un acuerdo común en que una induración ≥ 10 mm sea considerada positiva en cualquier circunstancia. Sin embargo, induraciones ≥ 5 mm son consideradas en personas con riesgo alto de desarrollar infección tuberculosa como personas con infección por el VIH, aquellas que reciben tratamientos inmunosupresores y las que han estado en contacto estrecho con un caso de índice de tuberculosis o tienen radiografías de tórax compatibles con la enfermedad^{28,29}.

La confirmación microbiológica de la tuberculosis es deseable, tanto por motivos epidemiológicos, como para establecer el tratamiento adecuado en caso de cepas resistentes. En la tuberculosis pulmonar de los niños el aislamiento de la micobacteria se hace mediante el la-

vado gástrico, pero en el 60-70% de los niños no se logra^{2,9,15,17}. Sin embargo, en un estudio llevado a cabo en lactantes menores de 1 año con tuberculosis, se identificó la micobacteria hasta en un 70% de los aspirados gástricos³⁰. Tradicionalmente, en los niños se obtienen 3 lavados gástricos, consecutivamente en 3 días, en ayunas para obtener las secreciones respiratorias deglutidas. Para ello, se inserta una sonda nasogástrica por la mañana, antes de que el niño se levante, y se aspira el contenido gástrico. Si la cantidad de aspirado es menor de 20 ml, se introducen 20 ml de salino fisiológico, se dejan 2-3 minutos y se aspiran.

Un estudio reciente ha demostrado que la recogida de la muestra mediante esputo inducido proporciona más rendimiento que el lavado gástrico en lactantes y niños. Concretamente, una sola muestra de esputo inducido tiene un rendimiento doble que una muestra de lavado gástrico, y similar al rendimiento de 3 lavados gástricos¹⁷. La técnica del esputo inducido consiste en pretratar al niño con una dosis de 200 mg de salbutamol nebulizado para evitar la broncoconstricción. Posteriormente, se administran 5 ml de suero salino estéril nebulizados con oxígeno con un flujo de 5 l por minuto. A continuación, se hace percusión torácica anterior y posterior y se lleva a cabo el aspirado nasofaríngeo¹⁷. La Guía NICE de tratamiento de tuberculosis recomienda que en los niños se utilice preferentemente el esputo inducido para el diagnóstico de la enfermedad más que el lavado gástrico³¹.

TUBERCULOSIS ACTIVA

Debido a las limitaciones anteriores, el diagnóstico de tuberculosis en el niño en áreas no endémicas, como España, se basa en 3 puntos: 1) contacto conocido con un caso índice adulto; 2) Mantoux positivo; y 3) signos sugerentes en la radiografía de tórax^{22,33}. De hecho en los países desarrollados más de la mitad de los niños se diagnostican al investigar los contactos de un adulto con tuberculosis¹⁵.

El riesgo de tuberculosis de un niño en contacto con un adulto en el mismo domicilio es alto, por lo que un

Mantoux positivo o una radiografía anormal son muy sugerentes de infección o enfermedad tuberculosa. Un estudio llevado a cabo en Sudáfrica demostró que un 34% de los niños menores de 5 años en contacto con un adulto con tuberculosis que vive en el mismo domicilio desarrolla enfermedad tuberculosa; además, otro 14% padece infección latente¹¹. Otros autores han comunicado incluso cifras más altas¹⁰. También un 21% de los niños mayores de 5 años desarrollaron la enfermedad¹¹. No se sabe cuál es la tasa de infección en los niños que conviven con un adulto con tuberculosis en un país como el nuestro en que la endemidad no es muy alta, pero en cualquier caso parece elevado, lo que justifica el escrutinio en todos los niños que se encuentran en esta circunstancia. La probabilidad de adquirir la infección depende de la gravedad de la enfermedad en el caso índice y de la intimidad del contacto. Si el adulto enfermo tiene una cavidad y produce esputos muy bacilíferos la probabilidad de transmitir la infección es muy alta^{8,11,15}.

La historia natural de la enfermedad en los niños que se infectan está determinada, en gran medida, por la edad. Los niños menores de 2 años no solo desarrollan con más frecuencia enfermedad tuberculosa que los niños mayores de esta edad^{8,11}, sino que tienen mucho más riesgo de progresar a enfermedad grave^{8,10-12,14}, habitualmente en los 12 meses siguientes al contagio^{8,10,12}.

Se considera que las adenopatías hiliares son el hallazgo característico de la tuberculosis primaria del niño. Sin embargo, la adenopatía hilar asintomática es un fenómeno transitorio en un 50-60% de los niños que tienen una infección primaria, y, en ausencia de síntomas es más indicativa de infección primaria reciente que de enfermedad activa^{12,13,33,34}. Por orden descendente de frecuencia, las adenopatías que se afectan son las subcarinales, hiliares, mediastínicas anteriores, precarinales y paratraqueales derechas¹³. En general, en la tuberculosis pediátrica hay una combinación de adenopatías hiliares o paratraqueales e infiltrados parenquimatosos (complejo primario o de Ghon). No es infrecuente que existan alteraciones (hiperinsuflación, atelectasia o ambas) producidas por la compresión mecánica de los ganglios

aumentados de tamaño^{6,12-14,32,34}. Los derrames pleurales casi nunca se ven en niños menores de 5 años y aparecen, sobre todo, en adolescentes^{12,13}. A veces, también se produce cavitación, similar a la enfermedad del adulto, durante la adolescencia (enfermedad posprimaria)^{6,12-14} siendo extremadamente rara antes de esta edad.

En los lactantes es muy frecuente que coexistan la afectación pulmonar con diseminación extrapulmonar (30% de los casos) en forma de afectación del sistema nervioso central o enfermedad diseminada^{13,30}. Además, un 80% de los niños de esta edad tienen habitualmente síntomas como tos, fiebre, pérdida de apetito, sibilancias y pérdida de peso³⁰, a diferencia de los niños mayores de esta edad en los que la enfermedad cursa de forma mucho más larvada.

La adenitis cervical tuberculosa representa el 50% de las formas de TBC extrapulmonar en los niños. Aparece entre 6-12 meses después de la infección inicial. En un 30-40% de los casos se acompañan de enfermedad hilar, y la edad media al diagnóstico tiende a ser más elevada que en las adenitis por micobacterias no tuberculosas (MNTBC)^{6,13}.

Muchas veces los cambios radiológicos son mucho más llamativos que las manifestaciones clínicas. La TC de tórax es más sensible para detectar las adenopatías y cavitación precoz que la radiografía de tórax³³, aunque dado que las adenopatías hiliares pueden considerarse como transitorias en muchos casos hay autores que no recomiendan el uso del TC para su detección^{13,32,33}, ya que los niños con infección tuberculosa y adenopatía hilar evolucionan bien con isoniazida como único fármaco. De hecho, se ha sugerido que la TC no tiene ningún papel en la evolución de un niño con infección tuberculosa (Mantoux positivo) que esté asintomático. Por el contrario, en un niño con radiografía anormal la TC ayuda a demostrar la enfermedad endobronquial, la tuberculosis miliar, la cavitación incipiente y las bronquiectasias.

La tuberculosis miliar aparece, sobre todo, en los lactantes. El niño aparece con fiebre, tos, decaimiento, ano-

Tabla III. Pautas de tratamiento de la tuberculosis

<i>British Thoracic Society</i> (Guía NICE)	<i>American Academy of Pediatrics</i>	OMS
Tuberculosis pulmonar y extrapulmonar (excepto meningitis) IRPE 2 meses y después 4 meses con IR	Tuberculosis pulmonar y extrapulmonar (excepto meningitis) IRP 2 meses, seguidos de 4 meses de IR	Tuberculosis pulmonar, tuberculosis extrapulmonar grave (diseminada aguda, abdominal, espinal, pericárdica) IRPE 2 meses, seguidos de 4 meses de IR
Meningitis tuberculosa IRPE 2 meses y después 10 meses con IR	Meningitis tuberculosa IRPS 2 meses, seguidos de 7-10 meses de IR	Meningitis tuberculosa IRPS 4 meses, seguidos de 2 meses de IR Adenitis tuberculosa o linfadenopatía mediastínica tuberculosa IRP 2 meses seguidos de IR 4 meses

rexia y pérdida de peso. En la exploración física se constatan taquipnea y hepatoesplenomegalia. Las lesiones miliares aparecen 7-21 días después del comienzo y al inicio del cuadro son difíciles de visualizar; de forma que un 30-40% de los casos demostrados por autopsia pasan desapercibidos en la radiografía de tórax^{12,13}. La frecuencia de tubérculos coroides oscila entre un 10% y un 70%^{12,13}. En un 20-40% de los niños puede haber una meningitis tuberculosa concomitante¹³.

El tratamiento de las formas pulmonares de tuberculosis activa del niño se realiza con isoniacida y rifampicina, 6 meses, suplementadas con pirazinamida durante los 2 primeros meses. En el tratamiento de la meningitis y otras formas extrapulmonares se recomiendan pautas más largas (tabla III). En casos procedentes de áreas con tasas elevadas de resistencias, se debería añadir un fármaco más (aminoglucósido o etambutol) hasta conocer los resultados de sensibilidad si es posible²⁹. La Guía NICE recomienda la misma pauta, pero utilizando, durante los primeros 2 meses, 4 fármacos: isoniacida, rifampicina, pirazinamida y etambutol³¹.

Cuando la cepa es resistente a isoniacida, se recomiendan tratamientos más largos, con rifampicina, pirazinamida y etambutol durante 2 meses, continuado después con rifampicina y etambutol hasta completar 9-12 meses⁶. La Guía NICE recomienda tratar con rifampicina, pirazinamida, etambutol y estreptomina durante 2 meses seguidos de rifampicina y etambutol durante 7

meses³¹.

La resistencia a rifampicina habitualmente ocurre, casi de forma exclusiva, en el marco de la resistencia a isoniacida (la llamada tuberculosis *Multi-drug-resistant* o MDR). En estos casos, el tratamiento debería ser llevado a cabo por un especialista, en hospitales donde existan todos los medios necesarios para lograr el aislamiento de la cepa. Los regímenes de tratamiento incluyen 5 o más fármacos, que comprendan como mínimo 4 a los que la cepa sea sensible. En este caso la duración del tratamiento debe ser 2 años^{6,29}.

Según un informe de la OMS³⁵, la mayor prevalencia de cepas MDR ocurre en Bakú, Azerbaiyán y la República de Moldavia, donde representan alrededor del 20% de todos los aislados. Además, de las 20 áreas con mayor prevalencia de estas cepas, 14 se encuentran en la antigua Unión Soviética y 4 en China. En Marruecos, un país del que procede una proporción importante de nuestra población inmigrante, la frecuencia de MDR es del 0,5%. En la Unión Europea, las Américas y África la frecuencia de MDR es muy baja con la excepción de Perú, Ruanda y Guatemala con cifras de 5,3%, 3,9% y 3,0% respectivamente. En Perú se aprecia un incremento de tuberculosis MDR en los últimos casos diagnosticados.

Se definen como cepas *Extensive-drug-resistant* (XDR) aquellas que son resistentes a isoniacida, rifampicina y también a una quinolona y un agente antituberculoso inyectable (kanamicina, amikacina o capreomici-

na)³⁵. El tratamiento de las infecciones por estas cepas es muy difícil de realizar y debería ser llevado por un especialista en la enfermedad. Con todo, su pronóstico es mucho peor que el de las cepas MDR. En algunos de los países de la antigua Unión Soviética, como Armenia y Letonia, se encuentran las tasas más altas de XDR entre las cepas MDR, oscilando entre un 5% y más de 20%³⁵. La prevalencia de cepas MDR y XRD está estrechamente ligada a la infección por el VIH, circunstancia que debiera ser tomada en cuenta a la hora de tratar niños con esta infección o expuestos a adultos infectados.

Todas las cepas de *Mycobacterium bovis* son resistentes a pirazinamida, por lo que en caso de sospecha de infección por esta especie se deberían utilizar 3 ó 4 fármacos diferentes al anterior. La duración recomendada del tratamiento es de 9-12 meses²⁹. En el año 2007, en 11 de Madrid, se detectó una tasa global de resistencia del 6%. El porcentaje de resistencia a isoniacida fue 2,19% y el porcentaje de MDR fue 0,55%. De los 11 pacientes con resistencias, 2 eran procedentes de Perú, 1 de Marruecos, 1 de Rumanía y 7 nacidos en España (datos no publicados).

INFECCIÓN TUBERCULOSA LATENTE (ITBL)

Se define como infección tuberculosa latente el caso de una persona que tiene un Mantoux positivo sin manifestaciones clínicas de enfermedad y con una radiografía de tórax normal. También se considera ITBL a las personas con evidencia de infección tuberculosa curada (calcificaciones pulmonares o en ganglios linfáticos).

El diagnóstico de la tuberculosis latente es de importancia primordial en cualquier programa de control de tuberculosis y está basado en la existencia de un Mantoux positivo con radiografía de tórax y una historia clínica detallada que descartan tuberculosis activa^{3,28}.

Como quiera que el valor predictivo positivo (VPP) del Mantoux depende de la prevalencia de la enferme-

dad, esta prueba solo se debería realizar en poblaciones seleccionadas. Varios autores^{3,28} han señalado que la decisión de hacer un Mantoux debe ir acompañada de la decisión de tratar si es positivo, y que, por tanto, no se debería hacer si no se da esta premisa. Hay dos tipos de poblaciones en las que está indicado hacer esta prueba: personas que pueden haberse infectado recientemente y personas con riesgo de adquirir la enfermedad por padecer diferentes condiciones clínicas.

Las personas que se infectan por *M. tuberculosis* tienen un riesgo alto, que se acumula sobre todo durante el año siguiente de la infección, de desarrollar enfermedad^{8,10,12,28}. Los lactantes y niños pequeños con ITBL no tratada, tienen un riesgo particularmente alto de enfermedad (hasta un 40%) y de enfermedad grave o diseminada^{8,10-12,28}.

El tratamiento de la ITBL con isoniacida durante 6-9 meses elimina, hasta en un 90%, el riesgo de tuberculosis en niños expuestos^{3,8,28,29}. Un curso de 3 meses de isoniacida y rifampicina es también eficaz³⁶ y la rifampicina sola durante 3-4 meses es equivalente a la isoniacida durante 6 meses^{3,28,29}. Algunos autores, los CDC y la AAP, recomiendan como régimen preferido el de isoniacida durante 9 meses, ya que parece ser superior al de 6 meses, y el análisis de varios estudios ha demostrado que probablemente el efecto máximo de la isoniacida se alcanza a los 9 meses^{3,28,29}. Sin embargo, en algunos casos en los que el cumplimiento de un régimen de 9 meses no pueda garantizarse, el tratamiento de 6 meses es una buena alternativa y es el recomendado por la Guía NICE del Ministerio de Salud del Reino Unido³¹. Como alternativa, esta organización propone una pauta de isoniacida y rifampicina durante 3 meses. Si el paciente tiene infección por el VIH o está inmunodeprimido es recomendable utilizar el curso de 9 meses, que tiene eficacia, aunque más baja que en personas sanas²⁸. La rifampicina durante 4 meses es el régimen recomendado en personas que no toleran la isoniacida o en los casos en que se sospecha resistencia a este fármaco³.

El régimen de rifampicina y pirazinamida durante 2 meses ha sido eficaz en personas con infección latente

tuberculosa e infección por el VIH²⁸. Sin embargo, la hepatotoxicidad de esta pauta, demostrada en adultos, no la hace aconsejable^{1,3,29,37}. La dosis de isoniacida en la TBC latente es 5-10 mg/kg/día, mientras que la de la rifampicina es 10-20 mg/kg/día.

En España, el porcentaje de cepas resistentes a isoniacida es del 8,4% y el porcentaje de cepas multirresistentes del 3,2%. Estas cifras son, sin embargo, mucho más altas en algunos países del este de Europa, como Lituania y Estonia⁴. Si se conoce la resistencia de la cepa causal y es resistente a la isoniacida y susceptible a rifampicina, se recomienda tratamiento con rifampicina y pirazinamida durante 2 meses, o con rifampicina sola durante 4 meses²⁸.

EFFECTO PROTECTOR DE LA BCG

Un metaanálisis reciente ha demostrado que la BCG tiene una efectividad del 73% frente a la meningitis tuberculosa y del 77% frente a la tuberculosis miliar³⁸. En otro estudio similar la efectividad frente a cualquier forma de tuberculosis fue alrededor del 50% mientras que para la tuberculosis diseminada fue del 78%³⁹. También se ha demostrado que la BCG no solo protege frente a la enfermedad tuberculosa, sino que tiene un efecto protector del 60% frente a la infección tuberculosa⁴⁰. Se ha estimado que la duración de la protección de la BCG se extiende hasta 15 años¹⁸.

La Academia Americana de Pediatría recomienda que se administre BCG cuando el niño va a estar expuesto continuamente a una persona o personas con TBC pul-

monar resistente a isoniacida y rifampicina y no es posible evitar su exposición. También lo recomienda en los casos en los que el niño va a estar expuesto a personas con TBC no tratada o tratada de manera ineficaz²⁹. Las recomendaciones de la Guía NICE son similares, añadiendo, además la vacunación de los niños Mantoux-negativo en contacto con personas con TBC pulmonar activa³¹. El *Green Book* de vacunaciones del Departamento de la Salud del Reino Unido recomienda la administración de la BCG en todas las circunstancias en que hay un riesgo aumentado de exposición a tuberculosis activa o de desarrollar enfermedad grave (tabla IV)¹⁸.

La vacuna BCG no está indicada en las personas que han sido previamente vacunadas, ya que aumentan los efectos secundarios. Tampoco debe administrarse en niños con historia de haber padecido tuberculosis, ni a los neonatos que tienen un contacto domiciliario, sospechoso o confirmado, con una persona con TBC activa. Por ser una vacuna de microorganismos vivos atenuados, la BCG está contraindicada en personas con inmunodepresión secundaria a tratamiento inmunosupresor o enfermedades malignas¹⁸.

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS BASADOS EN LA DETECCIÓN DE INTERFERÓN- γ Y LA REACCIÓN DE LA POLIMERASA EN CADENA (PCR)

El derivado proteico purificado (PPD) utilizado en el Mantoux es una mezcla de antígenos, muchos de los cuales son compartidos entre *M. tuberculosis*, la *M. bovis* de la BCG y algunas micobacterias no tuberculosas

Tabla IV. Recomendaciones para el uso de la vacuna BCG

- Lactantes menores de 12 meses que viven en áreas de alta incidencia anual (40/100.000 o más).
- Lactantes menores de 12 meses con unos padres o abuelos que nacieron en un país con una incidencia anual de 40/100.000 o más.
- Niños de 1-5 años no inmunizados previamente con unos padres o abuelos que nacieron en un país con una incidencia anual de 40/100.000 o más. Estos niños pueden ser vacunados sin realizar previamente un Mantoux.
- Niños de 5-16 años, no vacunados previamente, con Mantoux negativo, con unos padres o abuelos que nacieron en un país con una incidencia anual de 40/100.000 o más. Una vez que se identifica a estos niños se les debería realizar un Mantoux y, si es negativo, se administra la BCG.
- Niños en contacto con un caso de tuberculosis, no vacunados previamente, si su Mantoux es negativo.
- Niños menores de 16 años que van a vivir con la población autóctona, durante más de 3 meses, en un país con una incidencia anual de 40/100.000 casos o más.

(MNT). Como consecuencia de ello, el VPP del Mantoux es menor en poblaciones vacunadas con la BCG y con un índice alto de exposición a las MNT. Además hay alguna evidencia de que la prueba del Mantoux podría actuar como una microvacunación y dar lugar a efecto sistémico sobre la respuesta inmune de las células T a la tuberculosis⁴¹.

Los métodos diagnósticos que se fundan en la detección de interferón- γ están basados en el hecho de que los linfocitos que han sido sensibilizados con los antígenos de la tuberculosis (por infección previa) producen interferón- γ cuando son nuevamente expuestos "in vitro a estos antígenos". Los primeros métodos se basaban en la producción de interferón- γ por los linfocitos T, usando PPD como antígeno estimulante, lo que condicionaba una especificidad baja del test. Los nuevos test, sin embargo, utilizan proteínas mucho más específicas de *M. tuberculosis*, codificadas por la denominada región de diferencia I (DFI) de esta bacteria, que no son compartidos por las cepas de BCG ni por la mayoría de micobacterias no tuberculosas. Ello ha dado lugar a que los nuevos test tengan mucha mayor especificidad para detectar infección tuberculosa^{33,41-43}.

Los dos test principales son el QuantiFERON-TB y el T SPOT-TB. El QuantiFERON-TB mide la producción de interferón- γ mediante ELISA tras la incubación de las células mononucleares de sangre periférica, utilizando sangre total, con el antígeno PPD o antígenos de la DFI. El T SPOT-TB usa células mononucleares de sangre periférica y determina el número de células T que producen, mediante un ELISPOT⁴¹.

Una de las aplicaciones principales de estos test es discriminar en las personas previamente vacunadas con BCG si la positividad del Mantoux se debe a este hecho (en este caso el QuantiFERON-TB o el T SPOT-TB son negativos) o a infección latente tuberculosa (en este caso los nuevos test son positivos). Estos test también son capaces de diferenciar entre un Mantoux positivo debido a micobacterias no tuberculosas y el debido a infección tuberculosa. Estos test pueden ayudar a identificar a personas inmunodeprimidas con infección tuberculosa, en las

que el Mantoux puede ser negativo. También hay alguna evidencia de que son capaces de identificar a los individuos con infección latente tuberculosa que tienen más riesgo de desarrollar enfermedad activa. Sin embargo, serán necesarios nuevos estudios para determinar su papel en poblaciones como los niños, pacientes inmunodeprimidos y pacientes con tuberculosis extrapulmonar^{41,43}. La FDA ha establecido que el QuantiFERON-TB puede utilizarse en lugar del Mantoux en cualquiera de las circunstancias⁴³. Sin embargo, el Comité de Canadá para la Tuberculosis, basándose en la discordancia en los diferentes estudios, no recomienda, en la actualidad, el uso de estos test en niños⁴².

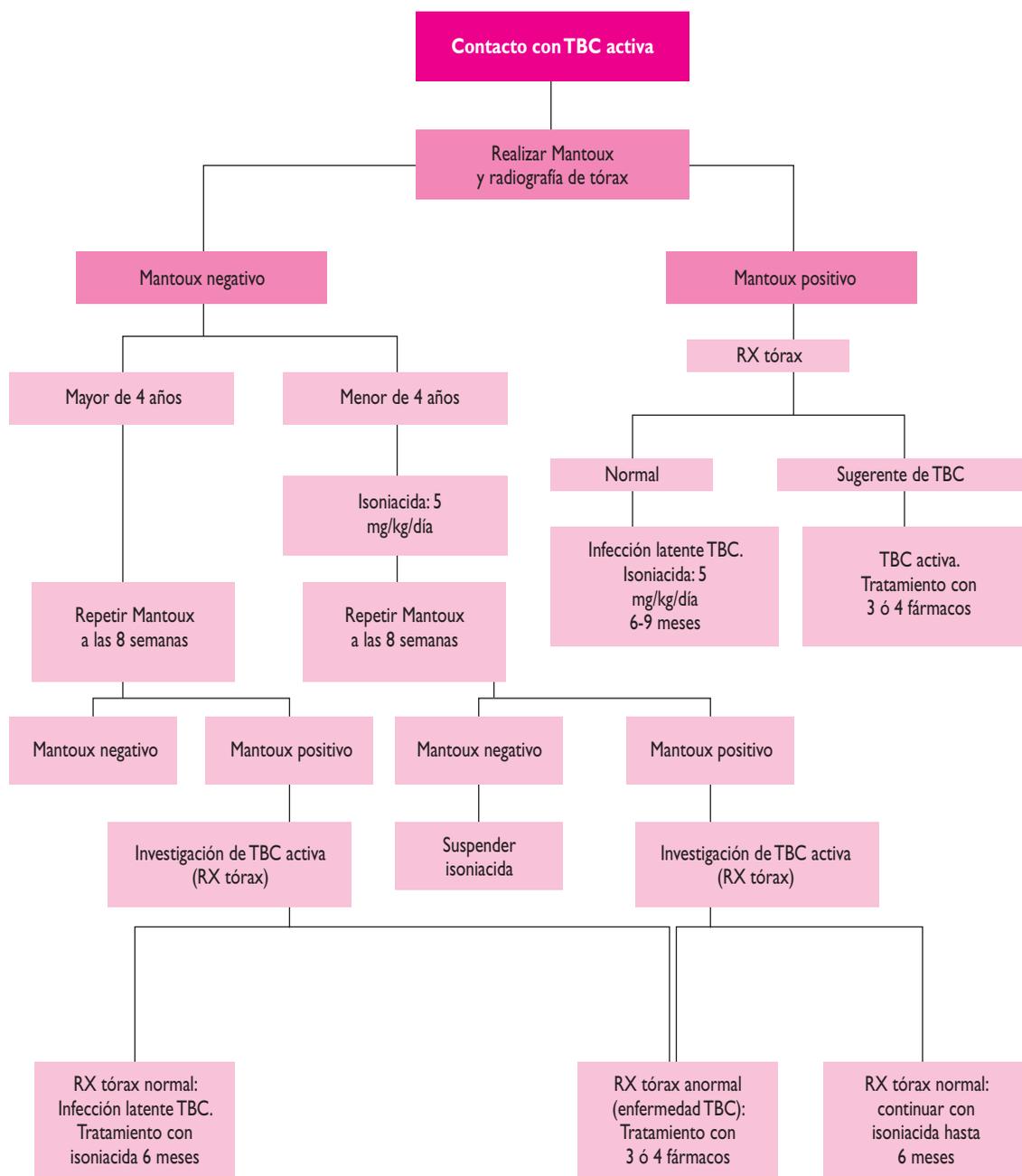
La PCR para amplificar y detectar el genoma de *M. tuberculosis* tiene una sensibilidad del 40-60% en comparación con el diagnóstico clínico de tuberculosis con una especificidad del 80-95%^{6,44}. Comparada con los cultivos de aspirado gástricos, la sensibilidad de la PCR parece ser similar⁴⁵. En el diagnóstico del derrame pleural tuberculoso, la PCR tiene una sensibilidad notablemente mayor que la de los cultivos^{46,47}. Por todo lo anterior, unido a que en niños con meningitis y otras formas paucibacilares no tiene buena sensibilidad³³ y que en algunos estudios ha mostrado un importante número de falsos positivos, la PCR no tiene un papel importante en la tuberculosis del niño.

ACTUACIÓN EN CASOS DE NIÑOS EN CONTACTO CON PERSONAS CON TBC ACTIVA^{18,29}

A los niños en contacto con un caso de tuberculosis activa se les debe realizar un Mantoux, y, si es positivo, iniciar la evaluación diagnóstica de la tuberculosis. La negatividad del Mantoux no excluye la infección porque el paciente puede no haber desarrollado la hipersensibilidad retardada. Por esta razón, se recomienda realizar un segundo Mantoux 8-12 semanas más tarde. Si esta segunda prueba es positiva, se inicia la evaluación diagnóstica de la tuberculosis. Si es negativa, se vacuna con BCG al niño, si es menor de 16 años.

La AAP recomienda que al tiempo que se hace el

Figura 1. Actuación en los niños en contacto con un caso de tuberculosis activa



Mantoux al contacto se le haga una radiografía de tórax. Esta organización indica tratamiento con isoniacida en los contactos menores de 4 años o con infección por el VIH, aunque el Mantoux sea negativo, dado el elevado riesgo de infección y enfermedad grave en estos grupos. El tratamiento se continua hasta que la infección se descarta

cuando el segundo Mantoux es negativo (figura 1). Si el segundo Mantoux es positivo y no hay evidencia de enfermedad tuberculosa (radiografía de tórax normal y ausencia de síntomas), se continúa el tratamiento con isoniacida hasta completar 6 ó 9 meses²⁹. El *Green Book* de inmunizaciones en el Reino Unido recomienda iniciar tra-

tamiento en los contactos cuyo primer Mantoux es negativo, solo si su edad es inferior a 2 años¹⁸.

Cuando la madre u otro conviviente domiciliario de un recién nacido tienen una enfermedad tuberculosa activa, se debe separar al niño de la madre o del contacto, hasta que estén recibiendo tratamiento antituberculoso. El niño, una vez descartada la TBC congénita, si la madre padece TBC activa debe iniciar tratamiento con isoniacida, realizando Mantoux 3-6 meses más tarde. Si en este momento es positivo, debe hacerse una nueva evaluación del niño y si es negativo, suspenderse el tratamiento y considerar la inmunización con BCG. Una vez que el niño está recibiendo isoniacida, puede convivir con la madre, que deberá utilizar mascarilla hasta que el esputo sea negativo, a no ser que se sospeche o se tenga la certeza de que la infección de la madre está producida por una cepa MDR, en cuyo caso la separación del niño es primordial^{18,29}.

NIÑOS INMIGRANTES Y ADOPTADOS

Entre un 5% y un 20% de los niños adoptados de otros países distintos de España tienen un Mantoux positivo⁴⁸⁻⁵¹. En España, se ha encontrado una prevalencia de infección TBC del 6% en 170 niños adoptados⁵². Como se ha visto más arriba, los niños tienen mayor riesgo de infección tuberculosa y de enfermedad grave tras un contacto con un caso de TBC activa. Por otra parte, muchos de los niños adoptados e inmigrantes que llegan a nuestro país provienen de áreas en las que existe una alta prevalencia de tu-

berculosis y de cepas MDR. Además del peligro para el propio niño, el pasar por alto un caso de TBC puede dar lugar a un problema de salud pública. Se han descrito brotes de tuberculosis por diseminación de la enfermedad desde un niño adoptado al que no se hizo escrutinio⁵³.

Por todo ello, se debería realizar un Mantoux en todos los niños inmigrantes y adoptados procedentes de áreas con alta incidencia de la enfermedad^{27-29,48,49}. Como quiera que, en la actualidad, no es posible diferenciar entre positividad del Mantoux por infección tuberculosa o por la BCG, la mayoría de los expertos está de acuerdo en que la historia de vacunación previa no debería tenerse en cuenta a la hora de valorar el Mantoux, particularmente en los niños que fueron vacunados en los primeros meses de vida^{3,6,25,26,28,29}. El tamaño de la induración sólo debería tener en cuenta los datos epidemiológicos e individuales expuestos en la tabla 2. Algunos autores, si el primer Mantoux es negativo, recomiendan realizar una segunda prueba 6-12 meses más tarde⁴⁸. En el Reino Unido, el número de casos de tuberculosis en niños inmigrantes es más alto en los 5 años siguientes a su llegada que posteriormente, lo que sugiere que la fuente de contacto es su familia o entorno⁴. Un estudio reciente, ha demostrado que un 20% de los niños adoptados que tienen un Mantoux negativo en el escrutinio inicial son positivos 3 meses más tarde⁴⁹. Esto demuestra que el riesgo de tuberculosis en los niños inmigrantes o adoptados sigue existiendo después de llegar al país de adopción, por lo que el seguimiento, especialmente cuando

Bibliografía

1. Maartens G, Wilkinson RJ. Tuberculosis. *Lancet*. 2007;370:2030-43.
2. Newton SM, Brent AJ, Anderson S, Whittaker E, Kampmann B. Paediatric tuberculosis. *Lancet Infect Dis*. 2008;8:498-510.
3. Jasmer RM, Nahid P, Hopewell PC. Clinical practice. Latent tuberculosis infection. *N Engl J Med*. 2002;347:1860-6.
4. Walls T, Shingadia D. The epidemiology of tuberculosis in Europe. *Arch Dis Child*. 2007;92:726-9.
5. Nelson LJ, Schneider E, Wells CD, Moore M. Epidemiology of childhood tuberculosis in the United States, 1993-2001: the need for continued vigilance. *Pediatrics*. 2004;114:333-41.
6. Shingadia D, Novelli V. Diagnosis and treatment of tuberculosis in children. *Lancet Infect Dis*. 2003;3:624-32.
7. 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.
8. Marais BJ, Obihara CC, Warren RM, Schaaf HS, Gie RP, Donald PR. The burden of childhood tuberculosis: a public health perspective. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2005;9:1305-13.
9. Starke JR. Pediatric tuberculosis: time for a new approach. *Tuberculosis (Edinb)*. 2003;83:208-12.
10. Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, Hesselink AC, Obihara CC, Nelson LJ, et al. The clinical epidemiology of childhood pulmonary tu-

- berculosis: a critical review of literature from the pre-chemotherapy era. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2004;8:278-85.
11. Beyers N, Gie RP, Schaaf HS, Van Zyl S, Talent JM, Nel ED, et al. A prospective evaluation of children under the age of 5 years living in the same household as adults with recently diagnosed pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 1997;1:38-43.
 12. Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, Hesselting AC, Obihara CC, Starke J, 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;8:392-402.
 13. Cruz AT, Starke JR. Clinical manifestations of tuberculosis in children. *Paediatr Respir Rev.* 2007;8:107-17.
 14. World Health Organization. Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes. Third Edition. WHO;2003.
 15. Starke JR. Transmission of Mycobacterium tuberculosis to and from children and adolescents. *Semin Pediatr Infect Dis.* 2001;12:115-23.
 16. Marais BJ, Gie RP, Hesselting AC, Schaaf HS, Lombard C, Enarson DA, et al. A refined symptom-based approach to diagnose pulmonary tuberculosis in children. *Pediatrics.* 2006;118:e1350-9.
 17. Zar HJ, Hanslo D, Apolles P, Swingle G, Hussey G. Induced sputum versus lavage for microbiological confirmation of pulmonary tuberculosis in infants and young children. *Lancet.* 2005;365:130-4.
 18. Department of Health. Immunisation against infectious disease - the Green Book. Tuberculosis [consultado el 1/12/2008]. Disponible en <http://www.dh.gov.uk/en/PublicHealth/HealthProtection/Immunisation/Immunisationgeneralinformation/index.htm>
 19. Pediatric Tuberculosis Collaborative Group. Targeted tuberculin skin testing and treatment of latent tuberculosis infection in children and adolescents. *Pediatrics.* 2004;114:1175-201.
 20. Pouchot J, Grasland A, Collet C, Coste J, Esdaile JM, Vinceneux P. Reliability of tuberculin skin test measurement. *Ann Intern Med.* 1997;126:210-4.
 21. Kendig EL, Kirkpatrick BV, Carter H, Hill FA, Caldwell K, Entwistle M. Underreading of the tuberculin skin test reaction. *Chest.* 1998;113:1175-7.
 22. Wang L, Turner MO, Elwood RK, Schulzer M, FitzGerald JM. A meta-analysis of the effect of Bacille Calmette Guérin vaccination on tuberculin skin test measurements. *Thorax.* 2002;57:804-9.
 23. García-Sancho MC, García-García L, Jiménez-Corona ME, Palacios-Martínez M, Ferreyra-Reyes LD, Canizales-Quintero, et al. Is tuberculin skin testing useful to diagnose latent tuberculosis in BCG-vaccinated children? *Int J Epidemiol.* 2006;35:1447-54.
 24. Lifschitz M. The value of the tuberculin skin test as a screening test for tuberculosis among BCG-vaccinated children. *Pediatrics.* 1965;36:624-7.
 25. Starke JR, Correa AG. Management of mycobacterial infection and disease in children. *Pediatr Infect Dis J.* 1995;14:455-69; quiz 469-70.
 26. Sleiman R, Al-Tannir M, Dakdouki G, Ziade F, Assi NA, Rajab M. Interpretation of the tuberculin skin test in bacille Calmette-Guérin vaccinated and nonvaccinated school children. *Pediatr Infect Dis J.* 2007;26:134-8.
 27. Grupo de Trabajo de Tuberculosis de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica. Documento de consenso sobre el tratamiento de la exposición a tuberculosis y de la infección tuberculosa latente en los niños. *An Esp Pediatr (Barc).* 2006;64:59-65.
 28. Centers for Disease Control and Prevention. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *MMWR.* 2000;49 (No. RR-6):1-51.
 29. American Academy of Pediatrics. Tuberculosis. En: Pickering LK, Baker CJ, Long SS, McMillan JA, Dirs. *Red Book: Enfermedades infecciosas en Pediatría.* 27.ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2007. p. 736-57.
 30. Vallejo JG, Ong LT, Starke JR. Clinical features, diagnosis and treatment of tuberculosis in infants. *Pediatrics.* 1994;94:1-7.
 31. National Institute for Health and Clinical Excellence. CG33 tuberculosis: NICE Guidelines [consultado el 1/12/2008]. Disponible en <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG033nicguideline.pdf>
 32. Starke JR. Diagnosis of tuberculosis in children. *Pediatr Infect Dis J.* 2000;19:1095-9.
 33. Marais BJ, Pai M. Recent advances in the diagnosis of childhood tuberculosis. *Arch Dis Child.* 2007;92:446-52.
 34. Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, Starke JR, Hesselting AC, Donald PR, et al. A proposed radiological classification of childhood intra-thoracic tuberculosis. *Pediatr Radiol.* 2004;34:886-94.
 35. World Health Organization. Antituberculosis-drug resistance in the world. Fourth global report. WHO/HTM/2008.394.
 36. Ormerod LP. Rifampicin and isoniazid prophylactic chemotherapy for tuberculosis. *Arch Dis Child.* 1998;78:169-71.
 37. Jasmer RM, Saukkonen JJ, Blumberg HM, Daley CL, Bernardo J, Vittinghoff E, et al. Short-course rifampin and pyrazinamide compared with isoniazid for latent tuberculosis infection: a multicenter clinical trial. *Ann Intern Med.* 2002;137:640-7.
 38. Trunz BB, Fine PEM, Dye E. Effect of BCG vaccination on childhood tuberculous meningitis and miliary tuberculosis worldwide: a meta-analysis and assessment of cost-effectiveness. *Lancet.* 2006;367:1173-80.
 39. Colditz GA, Berkey CS, Mosteller F, Brewer TF, Wilson ME, Burdick E, et al. The efficacy of bacillus Calmette-Guérin vaccination of newborns and infants in the prevention of tuberculosis: meta-analyses of the published literature. *Pediatrics.* 1995;96:29-35.
 40. Soysal A, Millington KA, Bakir M, Dosanjh D, Aslan Y, Deeks JJ, et al. Effect of BCG vaccination on risk of Mycobacterium tuberculosis infection in children with household tuberculosis contact: a prospective community-based study. *Lancet.* 2005;366:1443-51.
 41. Pai M, Riley LW, Colford JM. Interferon-g assays in the immunodiagnosis of tuberculosis: a systematic review. *Lancet Infect Dis.* 2004;4:761-76.

42. Canadian Tuberculosis Committee. Interferon gamma release assays for latent tuberculosis infection. An Advisory Committee Statement (ACS). *Can Commun Dis Rep.* 2007;33:1-18.
43. Pai M, Dheda K, Cunningham J, Scano F, O'Brien R. T-cell assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: moving the research agenda forward. *Lancet Infect Dis.* 2007;7:428-38.
44. Fauville-Dufaux M, Waelbroeck A, De Mol P, Vanfleteren B, Levy J, Debusschere P, et al. Contribution of the polymerase chain reaction to the diagnosis of tuberculous infections in children. *Eur J Pediatr.* 1996;155:106-11.
45. Smith KC, Starke JR, Eisenach K, Ong LT, Denby M. Detection of *Mycobacterium tuberculosis* in clinical specimens from children using a polymerase chain reaction. *Pediatrics.* 1996;97:155-60.
46. Nagesh BS, Sehgal S, Jindal SK, Arora SK. Evaluation of polymerase chain reaction for detection of *Mycobacterium tuberculosis* in pleural fluid. *Chest.* 2001;119:1737-41.
47. Mishra OP, Kumar R, Ali Z, Prasad R, Nath G. Evaluation of polymerase chain reaction and adenosine deaminase assay for the diagnosis of tuberculous effusions in children. *Arch Dis Child.* 2006;91:985-9.
48. Miller LC. International adoption: infectious diseases issues. *Clin Infect Dis.* 2005;40:286-93.
49. Trehan I, Meinen-Derr JK, Jamison L, Staat MA. Tuberculosis screening in internationally adopted children: the need for initial and repeat testing. *Pediatrics.* 2008;122:e7-14.
50. Mandalakas AM, Kirchner L, Iverson S, Chesney M, Spencer MJ, Sidler A, et al. Predictors of *Mycobacterium tuberculosis* infection in international adoptees. *Pediatrics.* 2007;120:e610-6.
51. Chen LH, Barnett ED, Wilson ME. Preventing infectious diseases during and after international adoption. *Ann Intern Med.* 2003;139:371-8.
52. Hueriga Aramburu H, López-Vélez R. Estudio comparativo de la patología infecciosa en niños inmigrantes de distintas procedencias. *An Pediatr (Barc).* 2004;60:16-21.
53. Curtis AB, Ridzon R, Vogel R, McDonough S, Hargeraves J, Ferry J, et al. Extensive transmission of *Mycobacterium tuberculosis* from a child. *N Engl J Med.* 1999;341:1491-5.