

DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS EN NIÑOS

María José Mellado. Hospital Carlos III. Servicio de Pediatría. Madrid

SITUACION ACTUAL

Según la Organización Mundial de la Salud¹, en el año 2000 se notificaron 3.671.973 casos de tuberculosis (TBC) en todo el mundo, lo que supone una tasa de incidencia mundial de 61 casos por 100.000 personas/año. La distribución es muy desigual, con incidencias muy elevadas en países como Africa con una tasa de 118 casos/100.000 personas/año o el sudeste asiático con una tasa de 91 casos/100.000 personas/año, que aportan casi el 80% de los casos. En Europa se declararon en el año 2000: 369.935 casos, lo que representa una incidencia de enfermedad tuberculosa de 42 casos/100.000 personas/año. Según la OMS entre los países pertenecientes a la Unión Europea, la incidencia más alta de TBC está en Portugal y en segundo lugar en España. En nuestro país se notificó una tasa de algo más de 20 casos/100.000 personas/año, pero la tasa estimada real es mayor.

En la actualidad, tras disminuir la tasa de tuberculosis en los pacientes VIH, hasta ahora el factor más determinante del incremento de casos en nuestro país; actualmente es la inmigración el factor que más contribuye. En especial las personas que proceden de países de alta endemia de TBC, que emigran a nuestro país: Marruecos, Perú, Ecuador, y países de Europa del este. En España las mayores incidencias de TBC por Comunidades autónomas, si sitúan en Ceuta:62, Galicia:58, Melilla:49, Cataluña:34. En un estudio realizado en Barcelona² en el año 2001, el porcentaje de enfermos de TBC extranjeros, se sitúa en el 32%, con tasas de incidencia en estas poblaciones superiores a 100 casos/100.000 habitantes y año en Cataluña. En la ciudad de Madrid, el porcentaje de extranjeros enfermos de TBC se calcula en 25%^{2,3}.

El grupo de menores de 15 años, se considera “grupo centinela”, ya que la curva de incidencia de casos a esta edad se superpone a la de la población general. En un estudio realizado en 13 Comunidades de nuestro país⁴, la tasa de enfermedad TBC en <14 años fué del 12,7/100.000, con una prevalencia de infección TBC en niños: a los 3 años del 0.3%, a los 6 años del 1-3% y a los 14 años del 4.7%. Un grupo pediátrico de interés para la TBC es el de niños inmigrantes y adoptados. En estudios realizados en Estados Unidos, la prevalencia de infección TBC entre los niños adoptados se sitúa en torno al 19%. En un estudio realizado en nuestro Hospital⁵, la prevalencia media de infección TBC en niños adoptados procedentes principalmente de India, China, Sudamérica y Europa del este fue del 10%, muy superior a la prevalencia de infección TBC de los niños en nuestro medio.

HISTORIA NATURAL DE LA TUBERCULOSIS EN NIÑOS

Desde el año 2000, se cambió la nomenclatura de los estadios de la TBC⁶.

Actualmente se reconoce, tres estadios básicos:

- 1.- EXPOSICION: Contacto reciente y sustancial con adulto sospechoso + mantoux negativo + Asintomático y radiología de tórax normal.
- 2.- INFECCION TUBERCULOSA: Con o sin contacto reciente con bacilífero + mantoux positivo + Asintomático, radiología normal ó calcificaciones residuales.
- 3.- ENFERMEDAD TUBERCULOSA: Con o sin contacto con TBC bacilífera + mantoux positivo (aunque pueden existir un 5-10% negativos y los anérgicos serán negativos) + clínica sugestiva aunque pueden estar asintomáticos + Radiología de tórax/TAC siempre sugestivo de TBC.

PRUEBA DE TUBERCULINA

En cualquier población la posibilidad de que una prueba de tuberculina (PT) positiva traduzca una verdadera infección tuberculosa, está influenciada por la prevalencia de la infección por *Mycobacterium tuberculosis* en esa población. Así en los países con baja tasa de infección el valor predictivo positivo de la PT es bajo y en los países de alta tasa será más elevado. Dependiendo de la sensibilidad y especificidad de la PT y de la prevalencia de la tuberculosis en los distintos grupos de población, es necesario establecer distintos puntos de corte para considerar positiva de la prueba de la tuberculina.

En el estudio más amplio realizado en este sentido en nuestro país, en 51.877 escolares (Cataluña 1992-1996)⁴, se observó una distribución del diámetro de induración del mantoux, según tres curvas diferentes:

- A) En la curva que representa los niños no infectados, las induraciones del mantoux oscilaron entre 0 y 4mm, siendo con mucho el pico más alto el de 0mm.
- B) En la curva que representa los niños infectados por micobacterias no tuberculosas, las induraciones del mantoux oscilaron entre 0 y 12mm con el pico máximo en 4mm.
- C) Los niños infectados por *Mycobacterium tuberculosis*, mostraron induraciones de mantoux entre 8 y 25 mm, siendo con mucho lo más frecuente induraciones en torno a 17 mm.

A pesar del que el consenso nacional para el control de la TBC del año 1992 (basado en la situación epidemiológica a finales de la década de los 80), realizó una definición epidemiológica de “caso de infección” con mantoux >5mm, esta conferencia estimó este dintel como “provisional” hasta que pudieran elaborarse histogramas de frecuencias de positividad de mantoux en estudios poblacionales, para establecer un dintel en nuestro medio. El trabajo que ha elaborado la Dirección de Salud Pública de Cataluña⁴ (basado en datos poblacionales de los años 92-96) demuestra que la estimación del dintel crítico de la positividad de la PT, según nuestra situación epidemiológica óptimo se situaría entre 12-13mm con un VPN y una especificidad del 100% y un VPP del 96.7%. Los mismos autores, sin embargo, y valorando el efecto de las infecciones por micobacterias no tuberculosas en nuestro medio, aconsejan utilizar el dintel de 10mm, que abarcaría a todos los verdaderamente positivos, aunque incluya a algunos que no lo son.

CONSENSO DE INTERPRETACION DE LA PRUEBA DE TUBERCULINA GRUPO DE TBC DE LA SOCIEDAD DE INFECTOLOGIA PEDIATRICA (SEIP)

Atendiendo a las tasas de enfermedad tuberculosa en España, a la prevalencia de la infección tuberculosa en nuestro medio y en especial en el grupo de menores de 14 años, a los estudios epidemiológicos antes mencionados y al aumento creciente de población de riesgo para tuberculosis, personas inmigrantes procedentes de países con tasas muy elevadas de enfermedad tuberculosa; el Grupo de trabajo de Tuberculosis, de la Sociedad de Infectología Pediátrica⁷, ha elaborado un documento de consenso, en cuanto a la interpretación de la PT en niños.

Se considera la intradermoreacción de mantoux positiva en niños:

1.- Con induración ≥ 5 mm en:

- Niños en contacto íntimo con casos índice ó sospechosos de tuberculosis
- Niños sospechosos de enfermedad tuberculosa clínica ó radiológica
- Niños en situaciones de inmunodepresión ó infección por VIH.
- Niños con conversión de mantoux previamente negativo.

2.- Con induración ≥ 10 mm en:

- Cualquier otro caso, incluidos: niños de comunidades de alto riesgo, niños inmigrantes y cribado de niños sanos.

Se ha suprimido la consideración que antes se incluía de mantoux > de 15 mm, y que sigue incluyendo todavía la Academia Americana de Pediatría (AAP), para exámenes de cribados⁸, ya que nuestras tasas de incidencia se sitúan en torno a 30/100.000 habitantes frente al 10/100.000 habitantes en Estados Unidos y nuestra prevalencia de infección a los 14 años ronda el 5%, se propone que todo mantoux ≥ 10 mm, deba considerarse positivo, a pesar de que se trate de un estudio de cribado.

Debido a que el efecto de la BCG sobre la reacción tuberculínica no se prolonga más allá de 3 años y la positivización de la reacción de mantoux por la BCG no suele exceder de los 10mm^{9,10}; en los niños que han recibido vacuna BCG en los últimos 3 años y tienen una PT ≤ 10 mm se considerará un efecto postvacunal. Los niños vacunados con BCG y reacción tuberculínica ≥ 15 mm siempre se considera positiva. Los niños vacunados con BCG y PT entre 11-14 mm habrá que individualizar teniendo en cuenta lo reseñado. Toda positividad ≥ 15 mm no se debe nunca a la vacuna y siempre se considera positiva. En situaciones de riesgo de desarrollar enfermedad tuberculosa, debe obviarse siempre antecedente de BCG, al interpretar la PT.

No se aconseja realizar cribados repetidos con PT a la población infantil de bajo riesgo ya que tiene bajo rendimiento. Se indicará una prueba de tuberculina de manera inmediata si: La enfermedad lo sugiere, si existe un contacto con un adulto con sospecha ó certeza de tuberculosis activa, en la primera valoración pediátrica de niños inmigrantes y antes de iniciar tratamientos prolongados con medicamentos inmunosupresores. En niños que viven en comunidades de riesgo elevado para TBC, es aconsejable prueba de tuberculina anual y en niños sanos que residen en áreas de alta prevalencia, entre los 4-6 años y /o entre los 11-16 años.

Es importante recordar que los niños con situación de desnutrición grave, o niños con parasitación intestinal importante, deben ser revalorados con una PT, dos meses después de su normalización clínica¹¹.

MANEJO DE LA EXPOSICION A TUBERCULOSIS BACILIFERA

Es aconsejable administrar profilaxis en todos los menores de 16 años. Si se decide no hacer profilaxis, igualmente es obligado repetir la PT a los 2m. La profilaxis se realiza con: isoniacida (H) a 5-10mg/k/d, durante 8-12 semanas. La American Thoracic Society (ATS)¹², aconseja dosis de 10mg/k/d, mientras que la British Thoracic Society (BTS)¹³, mantiene que la dosis de 5 mg/k/d, consigue niveles terapéuticos eficaces. En la actualidad la OMS recomienda dosis de 5 mg/k/d. En nuestro medio, el consenso español de expertos¹⁴ indicó una dosis de 5 mg/k/d. En la actualidad, en el manejo pediátrico en nuestro medio, no existe acuerdo y en algunas Comunidades se utilizan dosis de 10mg y en otras de 5mg.

Deberá repetirse la PT a las 8-12 semanas. Si el mantoux es < 5mm se suspende H y si el mantoux es ≥5mm, se continuará hasta completar el tratamiento de la infección tuberculosa latente entre 6-9 meses.

En caso de RN hijo de madre bacilífera, se iniciará profilaxis con H, durante 8 semanas, realizando entonces PT. Si el mantoux < 5mm, se retira H y se valora BCG, según situación materna, si el mantoux ≥5mm, se continúa con H, entre 6-9 meses.

TRATAMIENTO DE LA INFECCION TUBERCULOSA LATENTE

El empleo de isoniacida en el tratamiento de la infección TBC latente disminuye entre un 50-80% el riesgo de enfermedad y esta protección se prolonga más allá de 20 años¹². Al igual que en el empleo de H para la exposición a TBC no existe consenso en la dosis de tratamiento. La ATS¹² y la AAP⁸ recomiendan 10mg/k/d y una duración de 9 meses. La BTS aconseja¹³ 5mg/k/d durante 6 meses. El consenso español del año 2000¹⁴ aconsejó dosis de 5mg y duración de 6 meses.

Actualmente el tratamiento de la infección tuberculosa en niños en nuestro país no sigue unas directrices únicas y podemos encontrar cualquier pauta terapéutica de las anteriores. No es obligado control analítico en niños a no ser que presente alteración clínica sugestiva y el control radiológico tampoco es obligado, es opcional según clínica.

En caso de infección tuberculosa latente y caso índice con resistencia a isoniacida, la alternativa aconsejada en niños es rifampicina (R) durante 6 meses. Actualmente está aceptado en adultos rifampicina durante 4 meses y rifampicina + pirazinamida (Z) durante 2 meses, aunque parece que más hepatotóxico, esta última pauta ha sido utilizada en niños con menos efectos adversos que en adultos. La BTS también incluye como profilaxis eficaz en niños tres meses con HR. Si el caso índice, fuera multirresistente, no existe experiencia en niños y en algunos casos puede optarse por el tratamiento estándar o bien hacer observación sin tratar.

DIAGNOSTICO DE LA TUBERCULOSIS PULMONAR EN NIÑOS

El diagnóstico de la tuberculosis pulmonar en niños se basa en: 1) Prueba de tuberculina. 2) Baciloscopia en jugo gástrico 3) Cultivo del bacilo tuberculoso en jugo gástrico 4) PCR en tejidos y fluidos 5) Detección de antígenos y serología. 6) Radiología/ scanner. 7) Histología. 8) Clínica/ADA/bioquímica. La rentabilidad diagnóstica de las pruebas es variable siendo las de uso habitual y más rentables: PT entre 85-90%, la Rx de tórax 75% que si se asocia a TAC aumenta al 90% y el jugo gástrico con alrededor del 30-50% de rentabilidad¹⁵.

TRATAMIENTO DE ENFERMEDAD TBC PULMONAR

En el enfermo de TB coexisten diferentes poblaciones bacilares: 1) Bacilos de multiplicación rápida: responsables de la formación de las cavernas. 2) Bacilos de multiplicación lenta: son los que se multiplican en macrófagos. 3) Bacilos de crecimiento intermitente: forman el caseum, y la población de bacilos extracelulares. 4) Bacilos en situación latente: no son susceptibles a fármacos, son los responsables de las reactivaciones y recidivas.

Los fármacos son capaces de actuar sobre las distintas poblaciones bacilares, los tuberculostáticos de acción bactericida precoz, isoniacida (H) y rifampicina (R) son activos frente a bacilos de multiplicación rápida y son capaces de disminuir rápidamente la carga bacilar. Los fármacos de acción esterilizante, rifampicina, pirazinamida (Z) e isoniacida, son activos frente a bacilos de multiplicación lenta e intermitente.

Los objetivos del tratamiento deben incluir: 1) Disminución rápida de capacidad la infectante, para lo cuál utilizaremos fármacos de acción bactericida precoz. 2) Curar sin recidivas, para lo cuál utilizaremos fármacos con efecto esterilizante y mantendremos un tratamiento prolongado. 3) Evitar la selección de resistencias, para lo cuál utilizaremos asociaciones de fármacos

El tratamiento de la tuberculosis tiene dos fases: A) Fase inicial o de inducción o bactericida, que tiene una duración de 2 meses. En esta fase existe mucha destrucción de bacilos, una rápida mejoría clínica y biológica y disminución franca de la capacidad de transmitir. B) Fase mantenimiento o esterilización que tiene una duración de 4 ó más meses. En esta fase, se produce una disminución de los bacilos que están en fase quiescente.

La combinación de elección para tratamiento de primoinfección TBC en niños es: 2HRZ+4HR, este tratamiento consigue > 95% curación con < 2% de efectos adversos¹⁶. En niños la pauta recomendada es la diaria aunque en casos especiales puede utilizarse la pauta de 2 días por semana con dosis más altas y en estos casos es obligada la terapia directamente observada (DOT). Se han comunicado buenos resultados incluso con terapia intermitente en niños, si se utiliza DOT^{17,18}. La AAP y la ATS aconsejan que todos los niños, independientemente del régimen de tratamiento deberían usar DOT¹⁶. Los regímenes a utilizar en niños son:

1) TBC pulmonar y adenopatía hilar:

- Pauta estandar diara 6 m (26 semanas): 2HRZ y 4HR

- Pauta intermitente 6 m: 2 meses (8 semanas)/ diario HRZ y 4m HR 2x semana

2) Sólo para adenopatía hilar:

- Pauta diaria 9m: HR

- Pauta intermitente 9m: HR diaria 1 mes y 8m HR 2x semana

Los fármacos deben tomarse todos juntos en ayunas, no deben darse en tomas separadas. Si existe mala tolerancia, pueden tomarse con alimentos ya que tiene poco efecto en la biodisponibilidad. Es muy importante, evitar siempre que sea posible, cambiar a fármacos de segunda línea por intolerancia ó toxicidad. Siempre es mejor disminuir dosis, utilizar pautas de 2 días por semana, hacer pautas de desensibilización y seguir utilizando los fármacos de primera línea.

NOVEDADES TERAPEUTICAS DE LA TBC PULMONAR EN NIÑOS

Un tratamiento completo se basa sobretodo en el número total de dosis ingeridas de cada fármaco¹⁶. Así en el tratamiento estándar de 6 meses: 2HRZ+4HR, se tomarán un mínimo de 182 dosis de H y R y 56 de Z. Si por algún motivo el tratamiento se interrumpe, el número total de dosis debe ser el mismo aunque se tarde más de 6 meses en terminarlo. La experiencia clínica en adultos, sugiere que terapias de 5 días a la semana utilizando DOT, muestran la misma eficacia que 7 días a la semana sin supervisión, por tanto si se plantea un tratamiento con sólo 5 días en semana, el número mínimo de dosis de H/R, será sólo de 130.

El empleo de etambutol (E) en los niños pequeños, actualmente es más libre, ya que parece tener mucha menos toxicidad que en los adultos. Es decir que si es necesario utilizar una cuarta droga en los niños pequeños, es preferible usar etambutol a 15-20 mg/k/d, que presenta menos resistencia que estreptomycin y que además se administra por vía oral, y se ha demostrado segura, incluso si no es posible el estudio oftalmológico¹⁹. Es posible también utilizar como cuarta droga, estreptomycin, amikacina o kanamicina.

En los niños/adolescentes bacilíferos que no negativizan el cultivo en los primeros 2 meses de tratamiento y que presentaban cavitación, es aconsejable, al igual que en los adultos, prolongar la duración del tratamiento más de 6 meses, habitualmente 9 meses. Existe la posibilidad en niños mayores de utilizar los preparados combinados, si el peso es >40 kg. Se han demostrado útiles y seguros y cuando existen adultos en tratamiento en el mismo núcleo familiar facilita mucho el cumplimiento²⁰. En los niños infectados por VIH, no existen guías de tratamiento, pero se aconsejan pautas de al menos tres fármacos (2HRZ+4HR) y de al menos 9 meses de duración.

Como ya se ha comentado previamente, los niños y adolescente se consideran situaciones prioritarias para DOT. En niños pequeños sospechosos de enfermedad TBC, el inicio del tratamiento deberá ser inmediato, sin esperar a resultados de cultivos, debido al riesgo de hacer una enfermedad diseminada¹⁶.

El empleo de corticoides en la TBC infantil sigue contemplándose en casos de pericarditis, tuberculosis endobronquial, miliar con participación alveolar y meningitis. Se aconseja suplementar con piridoxina el tratamiento en recién nacidos, lactantes, niños infectados por VIH y aquellos que padecen enfermedades crónicas.

FARMACOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS. DOSIS EN NIÑOS

1.- Fármacos de primera línea²¹:

- Isoniacida (H) 5-15 mg/k/d (< 300mg). 2xsem: 20-30 mg/k/d (<600).
- Rifampicina (R) 10-20 mg/k/d (< 600mg). 2xsem: 10-20 mg/k/d (<900)
- Pirazinamida (Z) 15-30mg/k/d (< 2g). 2xsem: 50 mg/k/d (< 2g)
- Etambutol (E) 15-20mg/k/d (<2.5g). 2xse: 50 mg/k/d (<2.5g)
- Estreptomina (S) 20 mg/k/d (<1g)

2.- Fármacos de segunda línea: PAS, capreomicina, clofazimina, etionamida, cicloserina, thiacetazona, amikacina, kanamicina, ofloxacino, rifabutina

3.- Nuevos fármacos, no aprobados en niños: moxifloxacino, linezolid y rifapentina.

PUNTUALIZACIONES AL TRATAMIENTO EN NIÑOS

Dada la dificultad de obtener esputo, es mandatorio en los niños realizar jugos gástricos, con baciloscopia y cultivos de todas las muestras o valorar lavado broncoalveolar ó biopsia diagnósticos¹⁶. Los lactantes y niños < 4años, tienen un riesgo muy elevado de realizar una diseminación TBC, por tanto el tratamiento en estos niños debe iniciarse en cuanto se sospeche el diagnóstico y no esperar resultados de laboratorio.

Los niños habitualmente desarrollan TBC pulmonar primaria, es decir imágenes radiológica pulmonar con adenopatía intratorácica y/o infiltrados pulmonares, mas frecuentes en lóbulos medio o inferior. Algunos niños mayores y la mayoría de adolescentes desarrollan TBC tipo adulto, es decir radiología pulmonar con infiltrado en lóbulo superior, cavitación y producción de esputo. Las lesiones de TBC primaria contienen pocos bacilos, es decir, escasa probabilidad de fallo terapéutico, de recidiva y de resistencia secundaria, a diferencia de TBC tipo adulto. Por tanto a pesar de que un niño proceda de zona de endemia elevada de resistencias para tuberculosis, en tratamientos empíricos, es preferible utilizar el régimen estándar con 3 drogas, debido a la menor carga bacilar y a una mejor tolerancia¹⁶. En caso de un niño o adolescente procedente de área de endemia elevada para TBC resistente, que presente TBC tipo adulto, deberá utilizarse de entrada un régimen con 4 fármacos incluyendo etambutol como cuarta droga, hasta conocer la sensibilidad del bacilo. Dado que el porcentaje global de resistencia a isoniacida en nuestro medio es inferior al 4%²², en el caso de adolescentes españoles con imágenes cavitarias, de entrada se indicará tratamiento con tres fármacos, hasta obtener cultivos y sensibilidades.

TRATAMIENTO DE TUBERCULOSIS RESISTENTE

1.- Resistencia aislada a isoniacida: Es deseable tratar con 4 drogas y prolongar el tratamiento a 9 meses. Se sustituye isoniacida por etambutol y se añade estreptomina: 2 RZE +S y 7RE. Si se había iniciado previamente tratamiento y ha recibido 2 meses con HRZ, pueden completar con RE 12 meses¹⁶.

- 2.- Resistencia aislada a rifampicina: Es muy infrecuente y suele ser un marcador de multirresistencia. Si se confirma, prolongar el tratamiento hasta 18 meses: 2HZE + 16HE.^{13,16}
- 3.- Resistencia a pirazinamida: La micobacteria resistente a pirazinamida por definición es el *Mycobacterium bovis*, por lo tanto, habrá que descartar antes que no sea un *M.bovis* multirresistente. El tratamiento se hará con: 2 HRE y 7-9 HR¹³
- 4.- Resistencia a etambutol y estreptomina: Ambas tienen poca relevancia clínica. Se administra terapia estándar con HRZ y si es necesaria una cuarta droga utilizar la que es sensible.
- 5.-Multirresistencia: Se emplea este término cuando existe resistencia al menos a isoniazida y rifampicina. Es necesario utilizar drogas de segunda línea y seguimiento por experto

INTERRUPCIONES TERAPEUTICAS

La actitud dependerá de cuando y cuanto tiempo se ha interrumpido el tratamiento:

- Si la interrupción de la terapia se produce en la fase de tratamiento inicial y ha suspendido la medicación durante menos de 14 días, se continuará hasta completar el tratamiento. Si ha suspendido más de 14 días, se recomienda reiniciar de nuevo¹⁶.
- Si la interrupción de la terapia se produce durante la fase de mantenimiento y se ha tomado > 80% de las dosis programadas, se puede suspender, si ha tomado menos del 80% deberá continuar. Si la interrupción es menor de 3 meses, podrá continuarse hasta completar lo que falta, si ha interrumpido más de 3 meses, habrá que comenzar por la fase inicio de nuevo¹⁶.

SEGUIMIENTO DE NIÑOS EN TRATAMIENTO DE TBC PULMONAR

Las nuevas guías americanas de la ATS, puntualizan sobre la responsabilidad del buen cumplimiento terapéutico y de la ruptura de la cadena epidemiológica de transmisión. El responsable del tratamiento no es el paciente, es el Sistema sanitario²³.

En el caso del tratamiento de un niño, es indispensable instruir al responsable del tratamiento del menor. Es competencia del médico vigilar la adherencia o arbitrar los mecanismos para que pueda ser vigilada. También es responsabilidad del pediatra evaluar la posible toxicidad. La terapia directamente observada (DOT) será obligada en casos de sospecha de mala adherencia, en terapias intermitentes y en caso de TBC multirresistente, pero es deseable siempre en niños.

Se realizará un primer control clínico entre 2-6 semanas del inicio, según el caso. No se realizará analítica de rutina, a no ser que se sospeche mala evolución clínica o toxicidad, el riesgo de hepatotoxicidad en niños es <1%²⁴. A causa de la falta de cultivo en niños es vital el seguimiento radiológico, podrá realizarse según situación un control entre 1-2 meses y/o al terminar tratamiento. Un estudio radiológico normalizado no indica retirada del tratamiento antes de cumplir con el tiempo previsto. Las adenopatías y atelectasias pueden tardar 2-3 años desaparecer y no está justificado prolongar la terapia una vez completada en base sólo a radiología sin resolución.

BIBLIOGRAFIA.-

- 1.- Anónimo. World health Organization. Global TBC control. Report 2002. Geneva 2002. OMS, 2002.
- 2.- M. Balagué, A. Orcau, P. Sánchez, C. Tortajada y J.A. Caylà. Programa de prevención y control de la TBC y Unidad de investigación en TBC de Barcelona. Epidemiología de la tuberculosis en España: Hacia una mejor vigilancia y control. www.seimc.org.2004.
- 3.- Anónimo. Incidencia de tuberculosis en España: resultado del proyecto multicéntrico de tuberculosis en España (MPTR). Grupo de trabajo del MPTR. Med Clin Barc 2000; 114:530
- 4.- J Alcaide Megías, MN Altet Gómez, J Canela i Soler. Epidemiología de la tuberculosis. An Esp Ped 2000; 53: 449-57
- 5.- M Garcia Hortelano. Protocolos de estudio en nuestra Unidad pediátrica. Experiencia en Paludismo. MCM Pediatría,2002;5:57
- 6.- American Thoracic Society, Centers for Disease Control and prevention. 2000. Diagnostic standards and classification of tuberculosis in adults and children. Am J. Resp Crit.Care 2000; 161: 1376-1396
- 7.- Grupo de trabajo de la tuberculosis de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica. Interpretación de la prueba de tuberculina en niños. An Pediatr (Barc) 2003; 59 (6):582-5.
- 8.- Academia Americana de pediatría. Tuberculosis. En: Pickering LK, Peter G, Baker CJ, Gerber MA, Macdonald ME, Oresteina WA, Patriarca P. ed, 2000 Red Book :Informe del Comité de enfermedades infecciosas. 25ª ed. Española Elk, Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2000: 559-77.
- 9.- Donald PR. Childhood tuberculosis . Current Opinion in Pulmonary Medicine. 2000; 6: 187-192.
- 10.- Nemir RL, Teichner A. Management of tuberculin reactors in children and adolescents previously vaccinated with BCG. Pediatr Infect Dis 1983; 2:446-51.
- 11.- Staat MA. Infectious Disease Issues in internationally adopted children. Pediatr Infect Dis J 2002; 21: 257-8
- 12.- American Thoracic Society, Centers for Disease Control and prevention. Targetd tuberculine testing and treatment of latent tuberculosis infection. N Eng J Med 2001;345:189-200
- 13.- Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society. Chemotherapy and management of tuberculosis in the United Kingdom: recommendations 2000. Thorax 2000,55:887-901
- 14.- Grupo de Estudio de Contactos de la Unidad de Investigación en Tuberculosis de Barcelona (UITB). Documento de Consenso sobre el estudio de Contactos en los pacientes tuberculosos. Med Clin (Barc) 1999; 112: 151-156.
- 15.- Hesselning AC, Schaaf HS, Gie RP, Starke JR, Beyers NS. A critical review of diagnostic approaches used in the diagnosis of childhood tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis 2002; 6: 1038-45.
- 16.- American Thoracic Society and Centers for Diseases Control. Treatment of tuberculosis. Recommendations and Reports 2003; 52 (RR 11): 1-77.
- 17.- The Water Naude JM, Donald PR, Hussey GD, Kibel MA, Low A, Perkins DR and Schaaf HS. Twice weekley vs. Daily chemotherapy for childhood tuberculosis. Ped Infect Dis J 2000; 19(5):405-10 Pediatr Infec Dis J 2000; 19: 405-410

- 18.- Al-Dossary FS, Ong LT, Correa AG, Starke JR. Treatment of childhood tuberculosis using a 6-month, directly observed regimen with only 2 weeks of daily therapy. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21: 91-97.
- 19.- Trebucq A. Should ethambutol be recommended for routine treatment of tuberculosis in children?. A review of the literature. *Int J Tuberc lung Dis* 1997; 1:12-15.
- 20.- Acocella G, Nonis A, Perna G, Patane E, Gialdrone-Grassi G, Grassi C. Comparative bioavailability of isoniazid, rifampin, and pyrazinamide administered in free combination and in fixed triple formulation designed for daily use in antituberculosis chemotherapy. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138: 886-890.
- 21.- <http://www.cdc.gov/mmwr>
- 22.- N Martin-Casabona, F Alcaide, P Coll, J González, JM Manterola, M Salvado, JA Cayla. Resistencia a drogas en *Mycobacterium tuberculosis*. Estudio multicéntrico en el área de Barcelona. Grupo de trabajo sobre Resistencias en tuberculosis. *Med Clin (Barc)* 2000; 115:493-8
- 23.- Simone PM, Fujiwara PI. Role of the health department: legal and public health implications. In: Schlossberg D, editor. *Tuberculosis and nontuberculous mycobacterial infections*, 4th edition. Philadelphia: W.B. Saunders, 1999: 130-9.
- 24.- Corrigan D and Paton J. Hepatic enzyme abnormalities in children on triple therapy for tuberculosis. *Pediatr Pulmonol* 1999; 27: 37-42.