

Tuberculosis infantil: un enfoque actual

Omar Mejía Reyes*

RESUMEN

La tuberculosis es un problema de tal magnitud que la Organización Mundial de la Salud la ha declarado una emergencia global. El porcentaje exacto de niños con tuberculosis se estima que es de 3 a 13% de todos los casos. La patogénesis y el cuadro clínico de la tuberculosis infantil presentan características particulares debido a la inmadurez del sistema inmune y a la escasez de manifestaciones clínicas en el niño aún con tuberculosis activa. El diagnóstico es difícil y se basa en una combinación de criterios: 1-. Contacto con un adulto con tuberculosis. 2-. Cuadro clínico sugestivo (anorexia, falla en el medro, fiebre persistente, apatía, etc). 3-. Prueba de tuberculina positiva. 4-. Anormalidades en la radiografía de tórax (adenopatías hiliares, patrón miliar, cavernas, etc). 5-. Baciloscopía o cultivo positiva. 6-. Granuloma específico en resultado de anatomía patológica. El tratamiento se basa en una combinación de Isoniacida, Rifampicina, Pirazinamida y Etambutol (o Estreptomina) por dos meses, seguido de Isoniacida y Rifampicina por cuatro meses. La cuarta droga puede ser omitida si la drogoresistencia es poco probable o la enfermedad es mínima. La tuberculosis multidrogoresistente puede requerir de cuatro a siete drogas con una duración más prolongada y debe ser manejada por un experto en tuberculosis. La adherencia al tratamiento es esencial para el éxito de la terapia. La prevención se basa en el tratamiento de la enfermedad ac-

tiva, tratamiento de la infección tuberculosa latente y la vacunación con BCG.

Epidemiología e historia natural:

La tuberculosis (TB) es endémica en muchos países especialmente en los del tercer mundo y mata 2 millones de personas cada año. La organización mundial de la salud estima que entre el año 2000 y 2020, aproximadamente estarán infectadas un billón de personas; 200 millones enfermarán y 35 millones morirán por tuberculosis ⁽¹⁾. El resurgimiento de la tuberculosis en muchas partes del mundo ha hecho que las autoridades reevalúen y redoblen esfuerzos para una estrategia efectiva encaminada a eliminar esta enfermedad. En 1993 la OMS declaró a la Tuberculosis como una emergencia global.

El porcentaje exacto de niños con tuberculosis es desconocida; se estima que es de 3-13% de todos los casos. Muchos niños que entran en contacto con un adulto con TB pueden presentar infección tuberculosa latente o desarrollar enfermedad tuberculosa primaria y permanecer asintomáticos por muchos años; sin embargo, 10% de estos pacientes pueden desarrollar enfermedad tuberculosa activa. Por lo tanto, la tuberculosis en los niños da una indicación de una reciente diseminación en la población. En Honduras el Programa Nacional contra la Tuberculosis reportó 3139 casos, para una tasa de 42.6/100,000 habitantes en el año 2006.

La escala de tiempo aproximada para el desarrollo de varias formas de tuberculosis se da en el cuadro No. 1.

* Neumólogo – Pediatra. IHSS.

Dirigir correspondencia a: Correo electrónico: omarmejar@yahoo.es

Cuadro No. 1. Intervalo de tiempo entre el contagio y el desarrollo de varias formas de tuberculosis⁷

Forma de TB	Tiempo entre la Infección y el inicio del fenómeno
Conversión Inmune	4-8 Semanas
Complejo Primario	1-3 Meses
Complicaciones Locales Pulmonares	3-9 Meses
Efusiones pleurales (usualmente adolescentes)	3-12 meses
Miliar/meningea	3 meses en adelante
Ósea	10-36 meses
Piel	5 años en adelante
Renal	10 años en adelante

Los niños tienen mayor riesgo que los adultos, para progresar de infección a enfermedad y de desarrollar tuberculosis miliar o meningea. Esto se debe a la inmadurez cualitativa y cuantitativa del sistema inmune del niño en quien hay una reducción tanto en la quimiotaxis como en la activación y presentación del antígeno por macrófagos, así como una reducida maduración específica de las células T, siendo este último principalmente en lactantes. Este mayor riesgo es el fundamento para dar quimioprofilaxis a la infección latente en niños y no a los adultos.

En general, la enfermedad post-primaria con cavernas pulmonares es rara en niños y cuando se presenta es generalmente en adolescentes. La tuberculosis infantil es usualmente primaria y paucibacilar, y su transmisión, aun a contactos cercanos, es poco probable entre los niños.^{2,3}

Patogénesis

La tuberculosis humana es causada por el complejo *Mycobacterium tuberculosis*, (*M tuberculosis*, *M bovis* *M microtti* *M africanun*). Debido a que *M. bovis* causa enfermedad en gatos, humanos y otros mamíferos y *M. tuberculosis* causa enfermedad sólo en humanos, se cree que *M. tuberculosis* es una forma mutante de *M. bovis* y que el gato fue la fuente inicial de tuberculosis en humanos. La mayoría de los casos de tuberculosis humana en los países desarrollados resultan de la infección de *M. Tuberculosis*. La infección con *M. Bovis* se ha eliminado en la mayoría de estos países debido a la pasteurización de la leche y

al sacrificio de animales infectados; sin embargo, en los países subdesarrollados que no se adhieren a estas prácticas, la enfermedad por *M bovis* permanece prevalente. La TB también puede ser transmitida a través de membranas mucosas o piel lesionada contaminada con *M Tuberculosis*, inoculación con jeringa, transplacentaria o por inhalación de líquido amniótico infectado.^{4,5}

La TB pulmonar ocurre cuando microgotas conteniendo uno a tres bacilos son llevados hacia el árbol bronquial y se implantan en un bronquiolo respiratorio o en un alveolo, generalmente del lóbulo inferior derecho.⁶⁻⁷ Si el bacilo tuberculoso inhalado establece o no una infección en el pulmón depende de la virulencia del bacilo y de la actividad bactericida de los macrófagos alveolares que lo fagocitan. Si el bacilo es capaz de sobrevivir a las defensas iniciales, puede multiplicarse dentro del macrófago alveolar. El bacilo tuberculoso crece lentamente dividiéndose aproximadamente cada 25-32 horas dentro del macrófago. El *M tuberculosis* no tiene exotoxinas ni endotoxinas conocidas, por lo cual no hay una respuesta inmediata del huésped a la infección.

El microorganismo crece de 2 a 12 semanas hasta alcanzar el número de 10^3 a 10^4 , lo cual es suficiente para poder producir una respuesta inmune celular que puede ser detectada por una reacción a la prueba cutánea de tuberculina.^{4,6} Si el bacilo ingerido por los macrófagos alveolares, no es eliminado por estos, ocurre una multiplicación intracelular activa y destrucción de los mismos; luego monocitos y macrófagos del torrente sanguíneo son atraídos por quimiotaxis a todos los sitios donde los bacilos son liberados y ellos los ingieren sin poder matarlos.^{4, 8/10} Los macrófagos y los bacilos forman un tubérculo el cual contiene macrófagos vivos, macrófagos muertos (células epitelioides), macrófagos fusionados (células gigantes o de Langerhans) y linfocitos T. El tubérculo se vuelve un granuloma con necrosis central y fibrosis. Eventualmente puede ocurrir calcificación.^{4,11} Los granulomas tuberculosos pueden contener también inclusiones compuestas de cuerpos asteroides, los cuales tienen fragmentos esqueléticos y son encontrados en células gigantes, cuerpos de Schaumann, los cuales son laminados, contienen hierro y calcio y están localizados en el tejido fibrótico, en células gigantes y epitelioides.^{4,12} Antes del desarrollo de inmunidad celular el bacilo tuberculoso se disemina por vía linfática a los nódulos linfáticos hiliares vecinos y desde allí por el torrente sanguíneo a sitios más distantes. El sitio

alveolar inicial de infección, los nódulos linfáticos hiliares infectados y la linfangitis forman el complejo primario.¹³ El bacilo TB de los nódulos linfáticos hiliares infectados puede diseminarse por vía linfática y por el torrente sanguíneo a otros órganos, usualmente con altas tensiones de oxígeno tales como ápices de los pulmones, riñones y sitios de crecimiento vascular de los huesos largos. El bacilo puede causar enfermedad en estos órganos rápidamente después de la infección o permanecer dormido en los tejidos y causar tuberculosis décadas más tarde.

El tubérculo puede también resolver y desaparecer, calcificarse y formar un complejo de Gohn o volverse necrótico con material caseoso producido por macrófagos. El material caseoso permite a los bacilos TB replicarse extracelularmente. El bacilo entonces puede diseminarse por extensión directa para formar lesiones pulmonares secundarias tales como neumonía, enfermedad endobronquial o pleuritis o puede diseminarse por vía hematogena y causar lesión en otros órganos o enfermedad miliar en el pulmón. La expulsión de material caseoso licuefacto de la vía aérea resulta en la formación de una cavidad, la cual es rodeada de un tejido de granulación. La presencia de licuefacción caseosa y una elevada tensión de oxígeno en la cavidad promueven la replicación del bacilo resultando en más de 10^7 a 10^9 bacilos. En contraste a la rápida multiplicación del bacilo en estas cavidades extracelulares, éste puede permanecer quiescente sin replicación por años en lesiones intracelulares. En lesiones sólidas caseosas sin licuefacción con bajas tensiones de oxígeno, pH ácido y ácido grasos, el bacilo no puede replicarse bien o se inhibe la replicación, como sucede en aquellas lesiones vistas en la enfermedad de Pott que solamente alrededor de 10^2 a 10^3 bacilos. El bacilo TB se multiplica aún más lentamente en tejido calcificado y fibrótico. En general, excepto por la tuberculosis renal, la TB. extrapulmonar es caracterizada por un bajo número de bacilos.

Las lesiones de tuberculosis pulmonar pueden variar dentro de la misma región del pulmón, esto es que pueden coexistir resolución, calcificación, licuefacción y fibrosis. La lesión pulmonar primaria puede resultar en neumonía que afecta principalmente el lóbulo inferior derecho, pero puede involucrar cualquier parte del pulmón.

Las adenopatías mediastinales, perihiliares o paratraqueales, pueden producir obstrucción de la vía aérea lo cual pueden causar atelectasias o atrapamiento aéreo con reten-

ción de secreciones distales y perpetuar el proceso neumónico. Cuando la neumonía persiste, pueden presentarse bronquiectasias. Una fístula traqueoesofágica puede ocurrir si la enfermedad se disemina a una pared esofágica vecina.^{14,15} Los tuberculomas ocurren en TB pulmonar crónica, son áreas de necrosis caseosa parenquimatosa con linfocitos, células epiteloides, células plasmáticas y células de Langerhans rodeadas por tejido fibrótico.

La tuberculosis pleural ocurre cuando el bacilo entra en el espacio pleural del parénquima pulmonar o de una lesión pulmonar infectada o de una lesión espinal vecina y produce tubérculos en la pleura visceral o parietal. El derrame pleural también puede ser secundario a fenómenos de hipersensibilidad. Si se presenta una lesión tuberculosa caseosa asociada con una ruptura de la vía aérea en el espacio pleural, se presenta una fístula broncopleural y puede ocurrir empiema. Además, puede presentarse neumotórax con o sin hemotórax. La tuberculosis miliar se caracteriza por micronódulos blanco-amarillentos de 1 a 3mm de diámetro difusos en ambos pulmones y resulta de diseminación de bacilos TB de los nódulos linfáticos hiliares a través del conducto torácico y la circulación venosa al parénquima pulmonar donde ocluyen capilares pulmonares y causan necrosis de las paredes de los vasos. Éstas son lesiones granulomatosas compuestas por linfocitos, leucocitos polimorfonucleares, células epiteloides y de Langerhans con calcificación central y pocos bacilos.¹⁴

Inmunología

La inmunidad mediada por células y la hipersensibilidad retardada son las respuestas inmunológicas que protegen al cuerpo de la tuberculosis;^{4,7} Si estos procesos son débiles o fallan, la enfermedad tuberculosa puede desarrollarse en un individuo expuesto al bacilo TB. La inmunidad mediada por células causa proliferación de linfocitos T CD₄, los cuales sintetizan citoquinas localmente en respuesta a antígenos liberados por el *M tuberculosis*. Estas citoquinas son producidas por dos subtipos de linfocitos TCD₄: Th₁ los cuales son las células primarias que activan macrófagos para la respuesta inmune mediada por células y Th₂ los cuales aumentan la síntesis de anticuerpos por los linfocitos B. Dos citoquinas, el factor de necrosis alfa (TNF α) y el interferón gamma (INF γ) atraen monocitos sanguíneos hacia el sitio de lesión tuberculosa y los activa. Los monocitos activados, macrófagos y los linfocitos CD₄ producen enzimas lisosomales, radicales de oxígeno e interleuquina-2 los cuales ayudan a matar el bacilo TB.

La hipersensibilidad retardada es parte de la respuesta inmune mediada por células. Incluye linfocitos T CD₄ y CD₈ citotóxicos y células asesinas, los cuales destruyen a los macrófagos locales y el tejido que lo rodea y causa necrosis caseificada. La inmunidad mediada por células es un proceso benéfico que inhibe la replicación bacilar activando macrófagos que se vuelven bactericidas. La hipersensibilidad retardada inhibe la replicación bacilar destruyendo macrófagos no activados que contienen bacilos TB y previene la replicación intracelular del bacilo.^{4,15-18}

En presencia de bajo número de bacilos la inmunidad mediada por células activa macrófagos y destruye al bacilo mientras que en presencia de gran cantidad de bacilos, predomina la hipersensibilidad retardada y causa la necrosis del tejido. El neonato y el lactante menor son más propensos a desarrollar tuberculosis diseminada que los niños mayores y adolescentes como resultado de una inmadurez del sistema humoral, celular y las defensas inmune locales del pulmón.^{4,19}

Manifestaciones clínicas

Aproximadamente 10% de los individuos con infección tuberculosa eventualmente desarrollan enfermedad tuberculosa. El riesgo de desarrollar enfermedad después de la infección es de 5% por año durante los primeros 2 años y disminuye subsecuentemente; aunque la posibilidad de desarrollar TB permanece durante toda la vida si el niño con primoinfección no recibe quimioprofilaxis adecuada. Las manifestaciones clínicas de tuberculosis dependen de la cantidad del bacilo TB presente, la virulencia del organismo, la edad, inmunocompetencia y la susceptibilidad del huésped.⁴ Aunque los niños con TB pueden ser inicialmente asintomáticos, existe un cuadro clínico muy sugestivo de TB con una evolución subaguda o crónica caracterizado por: **1)** Disminución del apetito, **2)** falla para ganar peso (niño que no medra) o pérdida de peso por más de cuatro semanas. **3)** febrícula o fiebre por más de 1 semana sin otra explicación. **4)** apatía, desinterés en el juego. **5)** tos inicialmente paroxística y luego productiva.^{13,14,20,21}

Otros síntomas y signos menos sugestivos son dolor abdominal, diarrea crónica, dolores articulares y óseos, adenopatías, nódulos linfáticos abscedados, cefalea e irritabilidad.¹⁴ Estos síntomas y signos pueden indicar la presencia de enfermedad TB pero también pueden enmascarar otras enfermedades pediátricas.^{4,14}

En los recién nacidos los síntomas son más inespecíficos, pueden iniciar desde el nacimiento o presentarse hasta las 8 semanas de vida y estos son: dificultad respiratoria, fiebre, hepatomegalia, esplenomegalia, irritabilidad, pobre succión, letargia, linfadenopatías, pápulas, ictericia y signos del sistema nervioso central.²²

Las adenopatías peribronquiales tuberculosas pueden complicarse con pericarditis, fístula broncoesofágica, parálisis del nervio laríngeo recurrente izquierdo, parálisis del nervio frénico, ruptura aórtica, compresión de la vena subclavia. La efusión pleural tuberculosa resulta de la ruptura de una lesión subpleural, diseminación de material caseoso de un nódulo linfático o hipersensibilidad retardada a la proteína tuberculínica. Se caracteriza por presencia de fiebre de inicio agudo con una duración de 14 a 21 días, dolor pleurítico localizado, disnea, matidez y disminución de los ruidos respiratorios. El líquido es usualmente unilateral pero puede ocurrir en ambos espacios pleurales con complejo primario bilateral. Aún sin tratamiento el líquido usualmente reabsorbe sin secuelas, pero puede producirse empiema, pleuritis caseosa, fístula broncopleural, neumotórax o hemotórax y como resultado de adhesiones pleurales puede ocurrir escoliosis.⁴

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la TB en niños es difícil porque los niños son paucibacilares y el aislamiento del bacilo sólo se logra en 6% de los niños con PPD positiva.²³ El diagnóstico clínico basado en síntomas y signos tiene poca sensibilidad y especificidad ya que la TB puede ser asintomática en casi 50% de los niños.² Por lo anterior, el diagnóstico de TB infantil es indirecto y se basa en una combinación de criterios.^{2,20} En 1969, Stegen, Kaplan y Jones establecieron varios criterios diagnósticos de la TB infantil y diez años después Toledo García y colaboradores, revisaron y modificaron estos criterios llegando a la conclusión que en casos dudosos pueden servir de pauta para establecer el diagnóstico.^{20,24} Estos criterios son los siguientes:

1) Aislamiento del bacilo = 7 puntos; 2) Granuloma específico = 4 puntos; 3) PPD mayor de 10mm = 3 puntos; 4) Antecedente epidemiológico de tuberculosis = 2 puntos; 5) Radiografía sugestiva = 2 puntos; 6) Cuadro clínico sugestivo = 2 puntos. La clasificación se realizaba de la siguiente manera: a) Hasta 2 puntos no es tuberculosis; b) De 3 a 4 puntos, el diagnóstico es posible, c) De

5 a 6 puntos, el diagnóstico es factible y amerita prueba terapéutica; d) De 7 puntos en adelante, el diagnóstico es de certeza.²⁰

Recientemente la O.M.S. recomendó una guía para mejorar el diagnóstico de la TB infantil en países pobres, basada en una cuidadosa y sistemática recolección de información diagnóstica. Esta guía es la siguiente:

CRITERIOS SUGERIDOS PARA EL DIAGNÓSTICO DE LA TUBERCULOSIS INFANTIL (OMS)¹

Sospechoso/ probable:

Al menos tres de los siguientes:

- 1) Historia de contacto con un adulto con tuberculosis
- 2) Síntomas y signos de TB tales como fiebre persistente, tos, pérdida de peso, falla en el medro, anorexia, dificultad respiratoria, linfadenopatías, etc.
- 3) PPD de 10mm o más de induración
- 4) Anormalidades en la radiografía de tórax tales como adenopatías hiliares, infiltrados o cavernas.

Confirmados:

- 1) Baciloscopía o cultivo positivo de aspirado gástrico u otro fluido corporal o
- 2) Hallazgos histológicos.²

La prueba de Mantoux o de tuberculina, usando 5 unidades de tuberculina o proteína pura derivada (PPD) o una unidad de su equivalente PPDRT-23, es el método estándar para detectar infección por *M tuberculosis*. La reacción debe ser medida cuantitativamente en milímetros de induración después de 48 a 72 horas. Una prueba de tuberculina negativa no descarta enfermedad tuberculosa en un niño. Aproximadamente 10% de niños con cultivos positivos por TB no reaccionan a la PPD inicialmente.

Varios factores están asociados a falsos positivos o falsos negativos. Falsos positivos a la prueba de tuberculina pueden ser atribuidos a infección asintomática por *Mycobacterium* no tuberculoso o vacunación previa con BCG. Sin embargo, la asociación de BCG previa con prueba de tuberculina positiva es más débil de lo que realmente se reconoce. Múltiples estudios han documentado que la mayoría de los niños (80% - 90%) que recibieron BCG tienen una prueba de tuberculina no reactiva a los 5 años de edad.^{2, 25} Más aún en los niños mayores (80% - 90%) que recibieron BCG, la reacción a la tuberculina se pierde

a los 10 o 15 años.^{26,27} Si el paciente tiene BCG y prueba de tuberculina positiva y está en alto riesgo de adquirir la enfermedad especialmente si tiene contacto reciente con un adulto bacilífero; se recomienda que la reacción se interprete independientemente de su estado vacunal previo. El valor predictivo positivo de la prueba de tuberculina puede mejorarse variando el tamaño de la induración, considerando positivo de acuerdo a los factores de riesgo para desarrollar la infección. Así en pacientes con categoría de riesgo alto como: contacto cercano con adulto bacilífero, evidencia clínica, Rx de tórax sugestiva de TB, terapia inmunosupresora, VIH y otras condiciones de inmunosupresión, una duración mayor o igual a 5 mm, se considerara positiva.^{28,29}

A continuación se da una lista de causas de falsos positivos y falsos negativos a la prueba de tuberculina: Falsos positivos: Error en la técnica (aplicación y lectura); tuberculosis previamente tratada; infección por otras micobacterias y vacunación con BCG. Falsos negativos: Error en la técnica (aplicación y lectura); infección recientemente adquirida (menos de ocho semanas); inmunosupresión (VIH, esteroides, agentes citotóxicos, leucemia, linfoma); desnutrición; infección (varicela, sarampión y vacunas vivas).¹⁶

Los hallazgos radiográficos en niños con tuberculosis incluyen: aumento de los nódulos linfáticos hiliares, mediastinales o subcarinales; consolidación, atelectasia, derrame pleural. Las cavernas son más comunes en los niños mayores o adolescentes. Todas estas imágenes pueden sugerir tuberculosis, pero el patrón de la tuberculosis miliar, es el más sugestivo. (Figura No. 1) La imagen radiológica más típica es la linfadenopatía hilar o paratraqueal. (Figura No. 2) Esta puede ocurrir con atelectasia, consolidación, sobredistensión localizada o con bronconeumonía. En algunos casos, la interpretación de la radiografía de tórax puede ser difícil y una tomografía computarizada (TAC) con contraste puede ser útil para decidir si los nódulos linfáticos aumentados están presentes y puede demostrar adenopatías mediastinales aún si la Rx de tórax es normal. Sin embargo, la TAC de tórax no se recomienda en forma rutinaria.^{2, 3,30}

Contrario a los adultos, los niños pequeños no expectoran y por lo tanto la confirmación microbiológica usualmente no es posible. Sin embargo, en escolares y adolescentes que ya expectoran deben realizarse al menos 3 baciloscopías en esputo. En lactantes y niños pequeños las posi-



Figura No. 1. Tuberculosis pulmonar primaria: prominente adenopatía mediastínica en el hilio derecho.

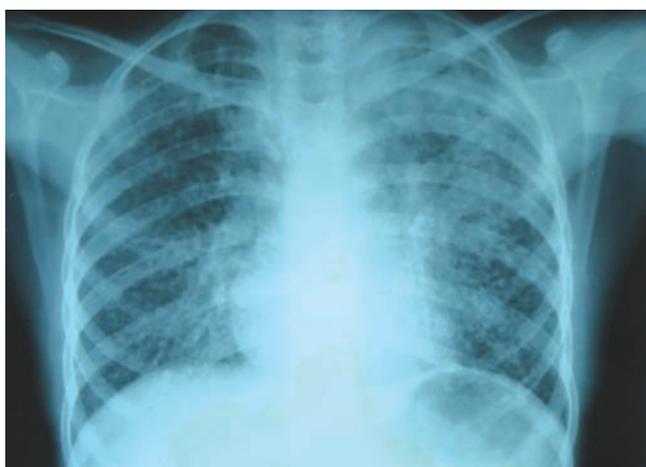


Figura No. 2. Tuberculosis Miliar: múltiples micronódulos miliares esparcidos en ambos campos pulmonares.

bilidades de aislar el bacilo es mayor en lavado gástrico que en muestras de broncoscopia (6% de positividad en pacientes con PPD positiva y hasta 50% en pacientes con cuadro clínico y radiológico sugestivo). La posibilidad de detectar el bacilo aumenta si el aspirado gástrico se realiza con agua destilada en lugar de solución salina, se neutraliza con carbonato de sodio y se procesa inmediatamente o se conserva en refrigeración.^{6,23}

La baciloscopía es un método directo de examen microscópico de cualquiera de las muestras biológicas extendidas sobre una lámina de vidrio y teñidas por el método

de Ziehl-Neelsen o por auramina-rhodamina. Con ambos métodos se detectan microorganismos (habitualmente calificados como bacilo ácido-alcohol resistente o BAAR). Con el método de Ziehl-Neelsen, los bacilos se tiñen de rojo y contrastan con un fondo azul, verde o ámbar. Los medios de cultivo para *M. tuberculosis* incluyen el Lowestein-Jensen que es un medio sólido constituido de huevo, papa y glicerol entre otros nutrientes. En este medio, el bacilo requiere 6 a 8 semanas para el crecimiento. Si la muestra biológica tiene un número suficiente de bacilos viables, el crecimiento se puede detectar en otro medio de cultivo denominado BACTEC que usa medio líquido 7H12 de Middelbrog. BACTEC es un método radiométrico que contiene ácido palmítico, Carbono 14 y cuando es metabolizado se produce CO_2 radioactivo, el cual se cuantifica indicando así el nivel de crecimiento y si es el caso se confirma la presencia de *M. tuberculosis*. Con este método el bacilo se puede detectar en 1 a 3 semanas y puede utilizarse para cultivar sangre, secreciones respiratorias y orina. Otro medio de cultivo más reciente que el BACTEC es el ESP Cultive System II Myco, también es un medio de cultivo líquido que mide la producción de CO_2 y el consumo de oxígeno; permite la detección del crecimiento en 1-2 semanas.³¹

Hay estudios adicionales disponibles como la reacción en cadena de polimerasa (PCR) los cuales son útiles para dar un diagnóstico rápido de TB. La PCR consiste en la ampliación enzimática del ADN o del ARN del *M. tuberculosis*; permite sintetizar por vía enzimática millones de copias de un fragmento específico de ADN o ARN para posteriormente por medio de técnica de hibridación o sondas genéticas identificar la especie y puede dar el diagnóstico en 48 horas. La PCR puede realizarse en esputo, jugo gástrico, lavado bronquioalveolar, líquido pleural, material de biopsia u orina lo cual sugiere la utilidad de la técnica debido a la rápida disponibilidad de resultado.³²

La sensibilidad de PCR en jugo gástrico en niños con baciloscopías y cultivos negativos y con evidencia clínica y radiológica de TB es sólo del 25 %. La posibilidad de obtener una PCR positiva aumenta con la presencia de síntomas sugestivos, radiología sugestiva, PPD positiva, contacto reciente con TB activa, y tomando múltiples muestras en diferentes días. Sin embargo, la especificidad del estudio puede ser tan alta como 100%.

La medición de los niveles de Adenosin deaminasa (ADA) y su isoenzima las cuales son sintetizados por linfocitos T

y monocitos están elevados en tuberculosis pleural, pericárdica, peritoneal y del LCR.^{4,31} Otra prueba con menos utilidad en pediatría es el test de ELISA para TB el cual se ha desarrollado para detectar IgG sérica contra el *M tuberculosis*. Su sensibilidad en varios estudios varía de 16% a 57% y una especificidad de 80% a 97%.²⁷ Estas pruebas de diagnóstico rápido son muy costosas y no se recomiendan en forma rutinaria.²

En algunas ocasiones la tuberculosis se diagnostica por la existencia de granulomas tuberculosos en especímenes obtenidos mediante diversas técnicas de biopsia de órganos (bronquial, pulmonar, ganglionar, de médula ósea, etc). El diagnóstico se basa en la presencia de granulomas caseificantes específicos.³

Diagnóstico de tuberculosis en niños según categorías (UICTER)^{33,34}

- 1) Niños aparentemente sanos, no vacunados con BCG
 - a. Contacto, tuberculino negativo. (Un test de tuberculina negativo no elimina la posibilidad de una infección tuberculosa.)
 - b. Contacto, tuberculino-positivo. (Un contacto estrecho con un adulto bacilífero conduce a una conversión tuberculínica en más de un 50% de los niños.)
 - c. Tuberculino positivo, sin contactos conocidos.
- 2) Niños aparentemente sanos, vacunados con BCG con contactos.
- 3) Niños con anormalidades clínicas y/o radiológicas.
 - a. Tuberculosis primaria. Existe una alteración radiológica definitiva, consistente en un complejo primario (infiltrado pulmonar más un aumento de tamaño de los linfonodos mediastinales o hiliares) o un aumento de los linfonodos mediastinales o hiliares únicamente.
 - b. Derrame pleural tuberculoso
 - c. Tuberculosis pulmonar post-primaria, incluyendo linfadenitis. Se observa más frecuentemente dentro de los 2 años después de la infección; la TB post-primaria es menos frecuente en los niños menores de 10 años de edad, pero su frecuencia aumenta durante la pubertad.
 - d. Tuberculosis extrapulmonar: nódulos linfáticos, cerebro y meninges, ósea (hueso y articulaciones), gastrointestinal (hígado, vesícula y páncreas), geni-

tourinaria, piel, ojos, oídos y mastoides, corazón, membranas serosas (peritoneo, pericardio), glándulas endocrinas, tracto respiratorio superior (amígdalas, laringe, glándulas salivares).

TRATAMIENTO

El objetivo del tratamiento es erradicar la infección y la enfermedad con el uso de múltiples drogas que son seguras y efectivas. Las drogas deben tener mínimas reacciones adversas y el pediatra debe ser capaz de monitorizar la respuesta al tratamiento de cerca. La promoción y monitorización de la adherencia al tratamiento son esenciales para el éxito de la terapia. Aunque muchos regímenes han sido exitosos para el tratamiento de la TB, los tratamientos intensivos cortos son esenciales en la prevención del surgimiento de resistencia y en la curación del paciente.²

Bases bacteriológicas para el tratamiento de la tuberculosis

Uno de los objetivos del tratamiento antituberculoso es prevenir la aparición de resistencias y para esto se debe enfatizar que todos los bacilos que forman una colonia, a pesar de proceder de una sola célula, no tienen un comportamiento homogéneo frente a todas las formas bacilares, y así a partir de un determinado número de bacilos surgen mutantes naturales espontáneos que se comportan como resistentes a alguno de los fármacos. Esta mutación es un azar accidental que está en función del tipo de fármaco administrado y de la concentración de este, existiendo para cada fármaco mayor número de mutantes cuando se utiliza en concentraciones bajas de la sustancia que cuando estas son elevadas. En un cultivo del bacilo tuberculoso salvaje, aparece por mutación espontánea un microorganismo resistente a la Isoniacida (INH) por cada 10^5 - 10^6 bacilos; un mutante resistente a rifampicina (RIF) por cada 10^7 - 10^8 bacilos; siendo esta frecuencia 1 por 10^6 para Etambutol (EMB) y 1 por 10^5 - 10^6 para estreptomina (SM); 1 por 10^2 - 10^4 para pirazinamida (PZ). Esta mutación de los bacilos es independiente para cada uno de los medicamentos por lo que la posibilidad de que se presenten imitaciones asociados es igual al producto de sus tasas respectivas de mutación. Si se inicia tratamiento con un solo fármaco en una TB cavitaria, se eliminarán la mayoría de los bacilos sensibles y el enfermo mejorará; sin embargo se producirá una selección de bacilos resistentes que en poco tiempo llegarán a ser la población dominante

(*fenómeno de fall and rise*). El fármaco será inservible en el futuro ya que el enfermo portará gérmenes resistentes siendo esta resistencia irreversible. Por lo tanto toda monoterapia real o encubierta por asociación con fármacos previamente resistentes o ineficaces llevará ineludiblemente al fracaso y a la selección de resistencias. Al administrar tres fármacos, la probabilidad de aparición de resistencias es prácticamente nula ya que se necesitaría una población bacilar que por su peso y volumen es imposible que pueda alojarse en el cuerpo humano (10^{13} para INH + RIF y 10^{19} para INH + RIF + EMB).³⁵ Existen zonas del mundo donde la resistencia primaria a INH la presentan más del 10% de los tuberculosos iniciales, llegando estos porcentajes a superar el 25% en algunas zonas de Latinoamérica e incluso el 50% en determinadas regiones del lejano oriente. En Honduras, no se conocen con exactitud las tasas de resistencia primaria.

Es muy importante tener en cuenta este concepto por lo altamente peligroso que puede resultar el tratar tuberculosis estas zonas, con sólo dos fármacos en la fase inicial de la enfermedad. Al superar el segundo ó tercer mes de tratamiento cuando el número de bacilos se ha reducido por debajo del 10% de los iniciales, se podrá continuar con tan sólo dos fármacos hasta completar el tratamiento. La segunda gran consideración bacteriológica se puede explicar a raíz de los trabajos de Mitchinson y Jindani.^{35,36} El primero de estos autores construyó la actualmente aceptada hipótesis de las distintas poblaciones bacilares del *M. tuberculosis*. El mayor crecimiento bacilar es en los sitios con Ph de 7.4 y presión de oxígeno entre 110 y 140 mmHg, así los gérmenes localizados en el interior de las cavidades tienen un crecimiento más rápido y los localizados en los macrófagos o en el caseum sólido lo hacen de una manera más lenta. En base a estas distintas características se admite que existen 4 tipos de poblaciones bacilares que son las que condicionan los fundamentos de las actuales asociaciones de fármacos y la duración del tratamiento. Estas poblaciones bacilares son:

- 1) **Metabólicamente activas y en crecimiento continuo.** Están situados en el interior de las paredes cavitarias. Esta población es rápidamente exterminada por la acción bactericida de la INH y con menor rapidez por la SM y RIF.
- 2) **Gérmenes en fase de inhibición ácida.** Población poco numerosa de aproximadamente 10^3 - 10^5 bacilos.

Están localizados intracelularmente y su crecimiento es inhibido por el medio ambiente ácido del interior de los fagolisosomas de los macrófagos, pared cavitaria o por la deficiente oxigenación de su entorno. Al no tener actividad metabólica difícilmente pueden ser eliminados por la acción de los fármacos. Ésta es la principal fuente de las recidivas bacteriológicas de la enfermedad. El medicamento más activo frente a esta población bacilar es la pirazinamida. La INH y la RIF también tienen acción esterilizante sobre esta población bacilar, aunque ésta es muy inferior a la pirazinamida.

- 3) **Gérmenes de fase de multiplicación esporádica.** Población bacilar similar a la anterior 10^3 - 10^5 gérmenes. Están localizados preferentemente en el caseum sólido donde el Ph es neutro. Presentan largos periodos durmientes con cortos periodos metabólicos. Son los responsables junto con la población anterior de las recidivas bacterianas tras la conclusión de la terapia. El fármaco de elección para eliminar esta población es la RIF. La INH también actúa en esta población bacilar pero más lentamente.
- 4) **Población persistente o totalmente durmiente.** No tiene actividad metabólica por lo que no existe capacidad destructiva por parte de los fármacos y es probable que sólo los mecanismos de defensa individuales sean capaces de ejercer algún control sobre ellos. Son los responsables de las recidivas en pacientes con inmunodeficiencias.³³

Tratamiento de la Tuberculosis Pulmonar:

En base a los anteriormente expuesto, la Academia Americana de Pediatría (AAP), la Sociedad Americana del Tórax (ATS), el Centro para Control y Prevención de Enfermedades (CDC), la Sociedad Torácica Británica y la Unión Internacional contra Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias (UICTER) recomiendan regímenes cortos. Una combinación de INH, RIF, PZ y Etambutol (o estreptomina) por 2 meses seguido de INH y RIF 3 veces por semana por 4 meses, es el tratamiento preferido en la mayoría de las formas no complicadas de TB pulmonar. La cuarta droga (etambutol) puede ser omitida si la drogoresistencia es poco probable o la enfermedad es mínima. Se han desarrollado nuevas drogas de acción larga tales como la rifapentina, ofloxacina y PA-824 que prometen mejorar la adherencia y ampliar el espectro. Las dosis en los niños

se calculan por Kg de peso y se presentan en el cuadro No. 2 (Ref. 28,34,36-39).

Cuadro No. 2. Drogas comúnmente usadas para el tratamiento de la TB en niños y dosis según peso

Drogas	mg/kg/dosis
Isoniacida (INH)	10-15
Rifampicina (RIF)	10-20
Pirazinamida (PZ)	20-40
Etambutol (EMB)	15-25
Estreptomina (SM)	20-40

Tratamiento de la Tuberculosis Extrapulmonar (Excepto meningitis TB, TB miliar, TB de huesos y articulaciones)

El manejo de la tuberculosis en estos casos es idéntico al de la TB pulmonar.

Tratamiento de la meningitis tuberculosa, TB miliar, TB ósea, de articulaciones y tuberculosis congénita

Las formas severas de TB son difíciles de tratar y requieren una terapia agresiva y de larga duración. Una combinación de INH, RIF, PZ y etambutol (EMB) o estreptomina (SM) por 2 meses seguida de INH y RIF por 10 meses es el tratamiento preferido. Terapia de duración más corta tal como 6 meses de tratamiento para meningitis tuberculosa y miliar han mostrado tener respuestas similares comparadas con períodos más largos pero no son recomendados rutinariamente.^{2,39}

Terapia directamente supervisada

La adherencia a la terapia antituberculosa siempre ha sido un gran problema en el control de la enfermedad. La terapia estrictamente supervisada es una medida estándar en la mayoría de los países. Ésta asegura que el trabajador de salud vigila que el paciente traga los medicamentos. Esto tiene un impacto en el control de la TB, de tal manera que se reduce la transmisión y las recaídas incluyendo la TB multidrogorresistente.⁴⁰

Terapia adjunta

Los corticoides tienen un rol potencial en el tratamiento de muchas formas de tuberculosis. Estos actúan disminu-

yendo la respuesta inflamatoria del huésped y por lo tanto reduciendo el daño tisular. Reducen la mortalidad y las secuelas neurológicas en niños con meningitis tuberculosa.³⁸ También están indicados en tuberculosis endobronquial, miliar, pleural o pericárdica. Un régimen común es prednisona 1-2 mg /Kg día por 4 a 6 semanas y luego disminución progresiva por 2 semanas.

Actualmente, la cirugía se indica sólo en raras ocasiones y se usa para obtener muestras de tejido para diagnóstico, para tratamiento de pericarditis constrictiva, descompresión espinal para enfermedad de Pott y raramente para resecar enfermedad pulmonar localizada debido a TB multidrogorresistente.

Monitorización y seguimiento

Todos los niños con TB, deben ser controlados regularmente por lo menos cada 4 a 6 semanas. Deben evaluarse adherencia al tratamiento, respuesta al tratamiento (resolución de los síntomas, ganancia de peso, mejoría radiográfica, evaluación bacteriológica si fuera necesario) y reacciones adversas a medicamentos. Las pruebas de función hepática no son recomendadas rutinariamente ya que los niños toleran bien los medicamentos antituberculosos. Sin embargo en los niños desnutridos, con TB miliar o diseminada, con enfermedad hepática crónica deben realizarse pruebas de función hepática cada 4 a 6 semanas. El etambutol puede potencialmente causar toxicidad ocular, pero la literatura revela que es una droga segura en niños mayores de 5 años de edad si es usada adecuadamente.^{2, 41,42}

Consideraciones especiales

Niños con VIH o Inmunocomprometidos

Los niños con infección por VIH, leucemias, linfomas y aquellos que reciben esteroides en forma crónica tienen los mismos signos y síntomas que los niños inmunocompetentes. Sin embargo, aquellos con enfermedad avanzada pueden presentarse con formas severas de TB tales como enfermedad diseminada, TB miliar o meníngea. El diagnóstico es más difícil en tales pacientes debido a la débil respuesta a la prueba de tuberculina y a que otras enfermedades oportunistas pueden simular una tuberculosis. La duración del tratamiento es usualmente 12 a 18 meses.² La Academia Americana de Pediatría recomienda el mismo esquema de tratamiento tanto para los niños VIH negativos como VIH positivos agregando tres meses a la fase de sostén y la terapia puede extenderse hasta 12 me-

ses si no hay mejoría clínica, radiográfica o microbiológica.^{4,29}

Drogorresistencia

La tuberculosis drogorresistente ha emergido como un gran reto para el control de TB en muchas partes del mundo. Es comúnmente vista en pacientes que toman medicamentos irregularmente, que han tenido tratamientos previos, tienen co-infección con VIH y en niños en contacto con un adulto que tiene cultivo probado resistente a INH o RIF.

Idealmente en todo niño con TB, debe contarse con la información del cultivo y la drogo-sensibilidad para TB del adulto con quien estuvo en contacto. El tratamiento de la tuberculosis drogorresistente en niños debe ser individualizado de acuerdo a la información sobre la drogo-sensibilidad disponible y la tolerancia del paciente a las drogas. Los regímenes terapéuticos deben incluir dos drogas bactericidas a los cuales el organismo es totalmente susceptible y todo el tratamiento debe ser estrictamente supervisado. Para TB resistente a INH pero sensible a RIF, un régimen de 9 a 12 meses de RIF, PZ y etambutol o estreptomycinina es altamente efectivo. Para TB resistente a RIF pero sensible a INH, una combinación de INH, PZ, etambutol o estreptomycinina por 12 meses es efectiva. Algunos expertos recomiendan una cuarta droga inicialmente (estreptomycinina o etionamida).

Los gérmenes que son resistentes a INH y RIF se les llaman multidrogorresistentes (MDR). En estos casos, el tratamiento consiste en cuatro a siete drogas (incluyendo drogas de segunda línea como: etionamida, ofloxacina, etc) al cual el microorganismo es sensible.^{2,28} Un régimen recomendado es una combinación de: pirazinamida, etambutol, etionamida, ofloxacina, INH a dosis altas. Debe incluir por lo menos 2 ó 3 drogas a las cuales el germen del caso índice adulto es sensible. La duración del tratamiento es de 6 a 12 meses, dependiendo de la extensión de la enfermedad. La toxicidad es más alta en estos regímenes de múltiples drogas, usualmente los pacientes necesitan hospitalización y una adecuación de las dosis y los esquemas.^{43,44,45} El costo, las reacciones adversas, la falta de disponibilidad de presentaciones pediátricas y algunas veces de drogas de segunda línea hace más difícil el manejo en países pobres y endémicos.⁴⁴ Un médico que sospecha drogorresistencia debe tratar de realizar cultivo y drogo-sensibilidad en el adulto índice o en las muestras

tomadas al niño. Estos pacientes deben ser manejados por un experto en tuberculosis.^{2, 46}

Tuberculosis en el recién nacido

La tuberculosis congénita es una forma rara de tuberculosis y es más probable que ocurra cuando la madre tiene TB miliar; sin embargo, la enfermedad puede ocurrir en un infante nacido de una madre asintomática. Se han propuesto tres modos de adquisición de la infección en este grupo de edad: **a)** Prenatal. Es la menos frecuente, se produce por diseminación hematogena del bacilo tuberculoso a través de la vena umbilical; el complejo primario se forma en el hígado. También puede ocurrir por extensión local de endometritis tuberculosa a la cavidad amniótica donde el feto adquiere la infección por aspiración o ingestión de líquido amniótico. **b)** Adquisición o ingestión perinatal. Ocurre durante el parto por ingestión o inhalación de secreciones infectadas o por ingestión de leche infectada; esta forma se vincula con enfermedad primaria en pulmones o tracto gastrointestinal. **c)** Adquisición postnatal. Es la forma más común de infección en el neonato. El mecanismo de transmisión es la vía aérea. Las manifestaciones clínicas varían de acuerdo al sitio y al tamaño de la lesión. Los datos clínicos suelen ser sepsis neonatal, dificultad respiratoria de naturaleza inespecífica, tos, fiebre, hepatoesplenomegalia, linfadenopatías, pobre succión, letargia, irritabilidad, vómitos, evacuaciones con sangre, estreñimiento, falla en el medro y neumonía persistente. El diagnóstico debe considerarse en cualquier niño con diagnóstico de sepsis neonatal que no responda al tratamiento antibiótico con el esquema empírico adecuado y en quien se haya descartado otro tipo de infección congénita. También se sospecha por el antecedente materno. Un recién nacido en quien se sospecha TB congénita debe ser evaluado con prueba de tuberculina, radiografía de tórax, punción lumbar, aspirado gástrico y otros cultivos apropiados. La placenta debe ser examinada por histopatología y cultivo para *M Tuberculosis*.

Un neonato nacido de una madre con tuberculosis activa usualmente se separa de la madre hasta que ya no es infecciosa. Si el neonato está asintomático, la prueba tuberculínica es negativa y la Rx de tórax es normal se debe iniciar quimioprofilaxis con INH 10mg/Kg/día por 3 meses y repetir la prueba tuberculínica al completar 3 meses de quimioprofilaxis; si la prueba es negativa se suspende la quimioprofilaxis y se aplica BCG. Si la prueba es mayor

o igual a 5 mm y el niño sigue asintomático, completar quimioprofilaxis por 6 a 9 meses; sin embargo, si presenta síntomas de TB deberá darse tratamiento completo.

Si la prueba tuberculínica (PT) es positiva en el recién nacido y está asintomático con radiografía de tórax normal, deberá darse quimioprofilaxis y si presenta cuadro clínico sugestivo de TB dar tratamiento según esquema indicado anteriormente.^{29, 39,47}

Prevención

Hay varios métodos para prevenir la diseminación de la tuberculosis tales como el tratamiento efectivo de la TB pulmonar activa; control del ambiente (mascarillas, adecuada ventilación e iluminación); quimioprofilaxis o tratamiento de la infección tuberculosa latente (TITL) y la vacunación con BCG.

Manejo de los contactos con adultos tuberculosos

Se recomienda enfáticamente la investigación de la familia completa en contacto con un adulto tuberculoso. Debido a que el riesgo de progresión de infección a enfermedad puede ser rápido en niños, estos deben ser identificados y tratados con INH a tiempo. La AAP, ATS, UICITER y la OMS recomiendan quimioprofilaxis para todos los niños menores de 5 años expuestos a un adulto con TB, aún si la tuberculina es negativa. Aquellos niños en quienes se sospecha enfermedad tuberculosa deben estudiarse y recibir tratamiento antituberculoso completo. Los expertos proponen mejorar el diagnóstico y tratamiento de estos casos con infección tuberculosa latente como un medio para prevenir futuras casos de enfermedad tuberculosa.

La quimioprofilaxis está indicada además para infección con VIH, individuos con riesgo aumentado de desarrollar tuberculosis tales como diabetes mellitus, cáncer, enfermedad renal terminal, desnutrición e inmunosupresión. Se recomienda INH 5 a 10 mg/kg/día por 6 a 9 meses. Para pacientes expuestos a adultos con TB resistente a INH, se recomienda quimioprofilaxis con INH 10 mg/Kg/día + RIF 10 mg/Kg/día por 9 meses.^{2,29,32,38} Las recomendaciones de quimioprofilaxis para la exposición a TB MDR continúa siendo un problema y deberá individualizarse e interconsultar a un experto en TB MDR. Schaaf y colaboradores recomiendan una combinación de altas dosis de INH (15 a 20 mg/kg/día), PZ (25 A 35 mg/Kg/día), etio-

namida 10 a 15 mg/Kg/día y/o etambutol 15 a 20 mg/Kg/día y/o ofloxacina 15 mg/Kg/día por 6 meses, las últimas 2 drogas se incluyen dependiendo de la susceptibilidad de los cultivos del adulto índice.^{43,44} Existen estudios que han demostrado que un tratamiento de infección tuberculosa latente (TITL) bien llevado tiene una efectividad de 95% en prevenir tuberculosis activa y/o reactivación tuberculosa por un período de 20 a 30 años. Sin embargo, el grupo de trabajo europeo considera que el TITL no debe administrarse de manera indiscriminada.^{48,49}

Vacunación con BCG

La vacuna BCG contiene bacilos vivos atenuados de *M. bovis*. Su eficacia para la prevención de TB oscila en un rango de 0% a 80%, con solamente 38% a 75% de protección contra tuberculosis pulmonar. Esta variabilidad es atribuida a diferencias en la inmunogenicidad de las cepas utilizadas, factores nutricionales e inmunes y la presencia de coinfección con otras micobacterias. Puede ser efectiva contra el desarrollo de TB miliar y meningitis tuberculosa en niños; sin embargo, no previene la adquisición de infección tuberculosa. Se han buscado alternativas a la BCG o utilizar dosis bajas de BCG para generar una respuesta mediada por células sin un componente significativo Th₂ y mejorar de esta forma la protección contra tuberculosis; sin embargo, no existe evidencia suficiente de este efecto.^{3,50}

CONCLUSIÓN

La tuberculosis continúa causando considerable morbilidad y mortalidad tanto en niños como en adultos sobretudo en países pobres con altas tasas de co-infección con VIH. El curso clínico, los patrones de transmisión y la epidemiología de la enfermedad han sido alterados por factores biológicos y sociales. La certeza diagnóstica sigue siendo difícil en pediatría y continúa basándose en una combinación de criterios. La adherencia al tratamiento es esencial para el éxito de la terapia y disminuir la posibilidad de drogoresistencia. Es una enfermedad con implicaciones médicas, económicas y sociales y es solamente con educación del personal de salud e incrementando los esfuerzos financieros por parte de los gobiernos que puede alcanzarse la erradicación de la tuberculosis.

REFERENCIAS

1. WHO World Report 2002. Global Tuberculosis Control, WHO/CDS/TB/2002.295
2. Ejas AK y Mumtaz H. Recognition and management of tuberculosis in children. *Current Paediatrics* 2002; 12:545-550.
3. Hoskyns W. Pediatric Tuberculosis. *Postgrad Med J* 2003; 79:272 - 278.
4. Inselman LS. Tuberculosis in Children: An Update. *Pediatric Pulmonology* 1996; 21:101- 120.
5. Rose AMC, Waltson JM, Graham C. Tuberculosis at the end of the 20th century in England and Wales: results of a national survey in 1998. *Thorax* 2001; 56: 173-9
6. American Thoracic Society. Diagnostic Standards and Classification of Tuberculosis in Adults and Children. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1376-1395
7. Smith S, Jacobs RF, Wilson CB. Immunobiology of childhood tuberculosis: a window on the ontogeny of cellular immunity. *J Pediatr* 1997; 131, 16-26
8. Falkow S. What is a Pathogen? *ASM News* 1998; 63: 359-365
9. Orme IM. The Immunopathogenesis of Tuberculosis: A new working hypothesis. *Trens Microbiol* 1998; 6: 94-97
10. Cardona PJ, Latjós R, Gordillo S, Díaz J, Ojanguren I, Ariza A. Evolution of Pulmonary Granulomas in mice infected aerogenically with mycobacterium tuberculosis. *Scan J Immunol* 2000; 52: 156-163
11. Doenhoff MJ. Granulomatous inflammation and the transmission of infection: schistosomiasis- and TB too? *Immunol Today* 1998; 19:462-467
12. Cardona PJ Ausina V. Histopatología de la Tuberculosis. Aproximación a la evolución de las lesiones pulmonares en modelos de experimentación animal inducidos mediante aerosol. *Arch Bronconeumo1* 2000; 36: 645-650
13. Dozor Allen J. Primary Pediatric Pulmonology. first edition. New York: Futura Publishing Company, Inc; 2001
14. Crofton J, Horne N, Miller F. Clinical Tuberculosis. Second edition. London and Basingstoke: Macmillan Education LTD; 1999
15. Cardona PJ Ausina V. Hipersensibilidad retardada y necrosis caseosa en el granuloma tuberculoso. Nuevas ideas para el diseño de una nueva vacuna contra la tuberculosis humana. *Med Clin (Barc)* 2000; 115: 503-509
16. Lalvani A. Rapid detection of Mycobacterium tuberculosis infection by enumeration of antigen-specific T cells. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 824-8
17. Dannenberg AM. Rabbit model of tuberculosis. En: Bloom BR, editor Tuberculosis: pathogenesis, protection, and control. Washington DC. American Society for Microbiology, 1994; 149-156
18. Barnes R. Cytokine production in tuberculosis. En: Romm y Garay, editores. Tuberculosis. Boston: Little, Brown and Company; 1996; 291-303
19. Tascon RE, Stavropoulos E, Lukacs KV, Colston MJ. Protection against Mycobacterium tuberculosis infection by CD8+ T cells requires the production of gamma interferon. *Infect Immunol* 1998; 66: 830-834
20. Toledo AG, Katz F, Montiel J, Rico F. Criterios de diagnóstico en tuberculosis infantil. *Revista mexicana de pediatría* 1979; septiembre-octubre: 239-243.
21. Inselman LS. Pediatric Pulmonary Pearls. Philadelphia: PA. Hanley & Belfus INC. Medical Publishers; 2001.
22. Cloherty JP, Stark AR. Manual of Neonatal Care. Fourth edition. Philadelphia & New York: Lippincot-Raven Publishers; 1998.
23. Chernick V, Boat TF, Kendig EL. Kendig's Disorders of the Respiratory tract in children. Sixth edition. Philadelphia, PA: W.B. Saunders Company; 1998
24. Stegen G, Jones K, Kaplan P. Criteria for guidance in the diagnosis of tuberculosis. *Pediatrics* 1969; Vol 43:260-263.
25. Enarson DA. Use of the tuberculosis skin test in children. *Pediatric respiratory reviews* 2004; 5 (Suppl A):S143-S145
26. Johnson H, Lee B, Kelly E, McDonnell T. Tubercullin sensitivity and the BCG scar in tuberculosis contacts. *Tuberc Lung Dis* 1995; 35: 113-117
27. Ferrufino T, Varela-Martínez C. Índice de conversión de la tuberculina en médicos residentes del Postgrado de Medicina *Rev Med Hondur* 2006; 74:120-125.
28. Pottumarthy S, Wells VC, Morris AJ. A comparison of seven tests for serological diagnosis of tuberculosis. *J Clin Microbiol* 2000; 38(6): 2227-2231.
29. American Academy of Pediatrics. Report of the Committee on infectious diseases 25th ed. 2000.
30. Kirks DR, Griscom T. Radiología Pediátrica. 3era edición. Madrid, España: Marban Libros S.L; 2000.
31. Báez R. Curso Abierto y a Distancia sobre Tuberculosis: Fascículo 1. 1era edición. México, D.F. Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER).
32. Fúnez R, Varela-Martínez C. Método diagnóstico en Tuberculosis: Lo convencional y lo nuevo. *Rev Med Hondur* 2006; 74: 93-101.
33. Caminero Luna JA, Casal Román M, Ausina Ruiz V, Gutiérrez Pina J M, Valet Sauret J. Diagnóstico de la Tuberculosis (Normativas Separ). *Arch Bronconeumol* 1996; 32: 85-99.
34. Comisiones científicas de la UICTER. Tuberculosis en los niños: Normas para el diagnóstico, prevención y tratamiento. *Bol. Union Int Tuberc Enf Resp* 1991; Vol1 66: 65-71.
35. Caminero Luna JA. Guia de la Tuberculosis para médicos especialistas. Unión Internacional contra la tuberculosis y Enfermedades respiratorias (UICTER); París: 2003.
36. Mitchinson DA. Basic mechanisms of chemotherapy. *Chest*, 1979; 76 (Suppl.): 771-81.
37. American Thoracic Society. Treatment of Tuberculosis infection and disease in adults and children. *Am J Resp Crit Care Med* 1994; 149: 1359-1374.
38. Chemotherapy and management of tuberculosis in the United Kingdom: recommendations 1998. Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society. *Thorax* 1998; 53(7): 536-548.
39. Ministerio de Salud Pública de Honduras. Manual de normas de control de tuberculosis. Honduras. Programa Control de Tuberculosis, 2003.
40. Te W, Naude J M. Twice weekly vs. daily chemotherapy for childhood tuberculosis. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19(5): 405-410.
41. Corrigan D., Paton J. Hepatic enzyme abnormalities in chil-

- dren on triple therapy for tuberculosis. *Pediatr Pulmonol* 1999; 27(1): 37-42.
42. 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 (1): 12-15.
43. Schaaf H S, Gie Robert P, Kennedy M, Nurs Dipl B, Nulda H P, Donald Peter R Evaluation of young children in contact with adult multidrug-resistant pulmonary tuberculosis: A 30-month follow-up. *Pediatrics* 2002; 109: 765-771.
44. Schaaf HS, Vermeulen HAS, Gie RP, Beyers N, Donald PR. Evaluation of young children in household contact with adult multidrug resistant pulmonary tuberculosis cases. *Pediatr Infect Dis J.* 1999; 18: 494-500.
45. Schaaf HS, Van Rie A, Gie RP. Transmission of multidrug resistant tuberculosis. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 695-699
46. Karande S, Kelkar A, Jagiasi A, Kulkarni M. Acquired multidrug-resistant tuberculosis in an immunocompetent adolescent. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21:5778.
47. Figueroa D, García JL. Neonatal outcome of children born to women with tuberculosis. *Archives of Medical .Research* 2001; 32: 66-69.
48. Hsu. KHK. Thirty years after isoniazid: Its impact on tuberculosis in children and adolescents. *JAMA* 1984; 251:1283-1285.
49. Caminero Luna JA. ¿Es la quimioprofilaxis una buena estrategia para el control de la tuberculosis? *Med Clin (Barc)* 2001; 116: 223-229.
50. Bretscher P, Menon J, Power C, Uzonna J, Wei G. A case for a neonatal, low-dose BCG vaccination trial. *Scan J Infect Dis* 2001;33: 253-257.