

¿Debe realizarse una tomografía computarizada torácica a los niños con infección tuberculosa sin enfermedad aparente?

D. Gómez-Pastrana^a y A. Carceller-Blanchard^b

^aServicio de Pediatría. Hospital de Jerez. España. ^bDepartamento de Pediatría. CHU Sainte-Justine. Montreal. Canadá.

Antecedentes

En la infancia, la infección y la enfermedad tuberculosa forman parte de una acción continua. Cuando se hace la evaluación diagnóstica de un niño con sospecha de tuberculosis, la distinción entre infección o enfermedad recae con frecuencia en la interpretación de la radiografía de tórax. Algunos estudios han puesto de manifiesto mediante tomografía computarizada (TC) la presencia de adenopatías hiliares y mediastínicas en niños con infección tuberculosa sin aparente enfermedad, es decir, asintomáticos, con tuberculina positiva y con radiografía de tórax normal. Estos hallazgos abren el debate de si es necesario realizar TC torácica a niños con infección tuberculosa sin enfermedad aparente y si hay que administrar un tratamiento distinto según su resultado.

Métodos

Se analiza la fisiopatología de la infección y la enfermedad tuberculosa, su diagnóstico y tratamiento y la bibliografía existente sobre la utilización de la TC en la tuberculosis infantil.

Resultados

Las modernas TC helicoidales visualizan ganglios linfáticos hiliares y mediastínicos en muchos de los niños con infección tuberculosa sin aparente enfermedad. Sin embargo, ni por el tamaño ni por la morfología de estas adenopatías se puede afirmar que se correspondan con enfermedad activa. La historia natural de la tuberculosis indica que la mayoría de los niños presentan adenopatías hiliares tras la infección inicial y que la evolución a enfermedad es infrecuente y se caracteriza por la presencia de síntomas clínicos. La excepción la presentan los niños menores de 4 años y los niños con alteraciones de la inmunidad, en los que la infección progresa con mayor frecuencia a enfermedad y en los que habrá que hacer un estrecho seguimiento. Además, la experiencia acumulada durante

muchos años en el tratamiento de la infección tuberculosa con isoniácida ha demostrado su eficacia a corto y a largo plazo en la prevención de la enfermedad activa. Los consensos oficiales y la opinión de expertos no recomiendan la realización de TC en estos niños ni adecuar el tratamiento a sus resultados.

Conclusiones

Con frecuencia se encuentran ganglios en zonas hiliares y mediastínicas al realizar una TC en niños con infección tuberculosa sin enfermedad aparente. Sin embargo, no existen evidencias de que estos hallazgos se correspondan con enfermedad activa ni de que haya que tratarlos como tal. Mientras no se demuestre lo contrario, a los niños con infección tuberculosa no es necesario realizarles una TC torácica y se les debe administrar el tratamiento actualmente recomendado.

Palabras clave:

Tuberculosis. Niños. Tomografía computarizada.

SHOULD PULMONARY COMPUTED TOMOGRAPHY BE PERFORMED IN CHILDREN WITH TUBERCULOSIS INFECTION WITHOUT APPARENT DISEASE?

Background

During early childhood, in particular, there is a continuum between tuberculosis infection and disease. When establishing the diagnosis in a child with suspected tuberculosis, the distinction between infection and disease frequently depends on the interpretation of the chest X-ray. Some studies have shown hilar and mediastinal lymphadenopathies on computed tomography (CT) in children with tuberculosis infection without apparent disease, i.e., asymptomatic children with a positive tuber-

Correspondencia: Dr. D. Gómez-Pastrana.
Servicio de Pediatría. Hospital de Jerez.
Correo electrónico: dpastrana@ono.com

Recibido en septiembre de 2007.
Aceptado para su publicación en octubre de 2007.

culin skin test and normal chest X-ray. These observations raise the issue of whether pulmonary CT should be performed in children with tuberculosis infection without apparent disease and whether different types of therapy should be administered depending on the results.

Methods

We reviewed the physiopathology of tuberculosis infection and disease, diagnostic methods and treatment, and the literature on the use of pulmonary CT scan in pediatric tuberculosis.

Results

Modern CT scanners indicate hilar and mediastinal lymphadenopathies in many of the children with tuberculosis infection with no apparent disease on chest X-rays. However, neither the size nor the morphology of these adenopathies allows active tuberculosis to be diagnosed. The natural history of childhood tuberculosis indicates that most children show hilar lymphadenopathies after the primary infection, although progression to disease is rare and is characterized by the presence of clinical symptoms. The exceptions are children younger than 4 years old and those with immune alterations who more frequently show progression of infection to disease and who require close follow-up. In addition, the experience accumulated over many years in the treatment of tuberculosis infection with isoniazid has shown this drug to be effective in both short- and long-term prevention of active disease. Official guidelines and expert opinion do not recommend systematic pulmonary CT scan in these children or modification of treatment according to the results.

Conclusions

Hilar and mediastinal lymph nodes are frequently found in the CT scans of children with tuberculosis infection without apparent disease but there is no evidence that these adenopathies indicate active disease or that these children require different treatment. Consequently, until demonstrated otherwise, pulmonary CT scanning and changes in chemoprophylaxis are not justified in children with tuberculosis infection.

Key words:

Tuberculosis. Children. Computed tomography.

INTRODUCCIÓN

La tuberculosis continúa siendo un problema de magnitud mundial. De los 8,3 millones de casos nuevos de enfermedad diagnosticados en el año 2000, el 11 % fueron niños¹. En España, la llegada de inmigrantes, adultos y niños, procedentes de países de endemia elevada para la tuberculosis (tasas superiores a 80 casos por 100.000) contribuye de forma importante en la incidencia de la enfermedad^{2,3}. El problema de la infección tuberculosa en la infancia es doble. Por un lado, una mayor probabilidad de progresión a enfermedad, con la posibilidad de formas graves y extrapulmonares. Por otro, los niños infectados

constituyen el reservorio del que saldrán en el futuro nuevos casos de enfermedad⁴. Por tanto, en el control de la tuberculosis es importante el diagnóstico y el correcto tratamiento de los niños infectados y de los enfermos^{5,6}. Sin embargo, en la infancia puede ser difícil diferenciar entre infección y enfermedad. En los países desarrollados, con frecuencia, a raíz del estudio de contactos de un adulto con tuberculosis se diagnostica al niño, que presenta pocos o ningún síntoma. Teniendo en cuenta que la presentación más frecuente de la tuberculosis en los niños es la adenopatía hiliar o mediastínica, la interpretación de la radiografía de tórax es esencial en el diagnóstico y tratamiento del niño infectado o enfermo. Desde hace unos años se ha abierto el debate de si: *a)* hay que realizar una tomografía computarizada (TC) a los niños con infección tuberculosa y radiografía de tórax normal para detectar adenopatías hiliares o mediastínicas que hayan podido pasar inadvertidas en la placa de tórax, y *b)* si en los casos en los que aparecen en la TC debe cambiarse la actitud terapéutica y administrar varios fármacos como tratamiento de enfermedad activa.

En este artículo se repasan los conceptos fisiopatológicos de la infección y la enfermedad tuberculosa, su diagnóstico y las evidencias existentes sobre el tema.

INFECCIÓN TUBERCULOSA

Cuando un niño inhala una partícula infectada por bacilos del *Mycobacterium tuberculosis*, se produce un foco parenquimatoso pulmonar (foco de Ghon). En las primeras 4 o 6 semanas hay una multiplicación incontrolada de gérmenes y una diseminación por vía linfática a los ganglios linfáticos regionales. Los lóbulos superiores drenan a los ganglios paratraqueales ipsolaterales, mientras que el resto del pulmón drena a los ganglios perihiliares y subcarinales con un flujo dominante de izquierda a derecha⁷. El complejo de Ghon está formado por el foco pulmonar de Ghon, la linfangitis local y los ganglios linfáticos regionales. En esta fase precoz, antes de que se active la inmunidad celular, también puede producirse una diseminación hematogena oculta.

En pediatría, la adenopatía hiliar no complicada es la manifestación habitual de la tuberculosis primaria. Los estudios realizados anteriormente a la existencia de fármacos antituberculosos documentan la existencia de adenopatía hiliar transitoria en la mayoría de los niños con infección pulmonar primaria reciente, de los cuales sólo unos pocos evolucionan a enfermedad⁸. Durante el período de incubación, generalmente la infección es controlada por el sistema inmunitario, de tal forma que la progresión a enfermedad tuberculosa es poco frecuente y depende principalmente de la edad del niño⁸. Ésta es una diferencia fundamental con la tuberculosis del adulto, que con frecuencia es una reactivación de una infección latente. En la infancia, la enfermedad tuberculosa es habitualmente una continuación de la infección primaria y

por tanto, puede existir dificultad para diferenciar entre infección y enfermedad.

ENFERMEDAD TUBERCULOSA

La infección puede evolucionar a enfermedad por progresión de la afectación ganglionar o pulmonar y por diseminación hematológica. La lesión inicial parenquimatosa puede progresar hasta neumonía. La formación de caverna, si bien es poco frecuente en niños, se puede producir en ciertas circunstancias: lactantes, niños infectados con virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), adolescentes con enfermedad de tipo adulto y cuando un ganglio linfático afectado penetra en un bronquio vecino ocasionando una neumonía expansiva caseificante^{9,10}. Otra posible progresión es si los ganglios linfáticos regionales afectados crecen debido a la caseificación central y al edema inflamatorio circundante. En niños menores de 5 años, la enfermedad ganglionar es más frecuente tras la infección primaria. El relativo pequeño tamaño de la vía aérea los hace más vulnerables al desarrollo de tuberculosis linfobronquial, por compresión de la adenopatía al bronquio subyacente, posterior drenaje del material caseoso, formación de pólipos y tejido de granulación. Si la obstrucción del bronquio es parcial, se produce un enfisema valvular, mientras que si es total, se producirá un colapso del lóbulo o del segmento pulmonar¹¹. La afectación pleural puede ocurrir por una reacción de hipersensibilidad, por la progresión del foco de Ghon subpleural o por diseminación hematológica.

La enfermedad tuberculosa ocurre predominantemente en niños menores de 2 años de edad, inmunodeficientes (incluyendo la infección por VIH) o con malnutrición, todos ellos con una pobre respuesta inmune celular. Más del 95% de los niños que progresan a enfermedad lo hacen en el primer año de la infección primaria. Los lactantes tienen un riesgo más elevado de evolución a enfermedad pulmonar (30-40%) o tuberculosis miliar y meningitis tuberculosa (10-20%) que es la más grave complicación de esta enfermedad^{8,12,13}. La incidencia de enfermedad pulmonar o miliar y meníngea se mantiene apreciable en el segundo año de la vida (10-20% y 2-5%, respectivamente) y alcanza un nivel más bajo entre los 5 y 10 años de edad (2%).

DIAGNÓSTICO DE INFECCIÓN TUBERCULOSA

El diagnóstico de infección tuberculosa viene dado por la prueba de la tuberculina. En España, el dintel de positividad se ha establecido en 5 mm por la baja incidencia de micobacterias atípicas y en 15 mm en los vacunados con bacilo de Calmette-Guérin (BCG)¹⁴. Sin embargo, la American Thoracic Society aconseja un límite de 10 mm en niños sin contacto con una persona con tuberculosis, sin síntomas y sin radiología compatible con la enfermedad¹⁵. La prueba de tuberculina puede presentar falsos negativos en niños con alteraciones de la inmunidad y en el

período inicial de la infección (≤ 12 semanas) y falsos positivos en las infecciones por micobacterias atípicas, siendo la interpretación difícil en niños vacunados con BCG.

En los últimos años se han evaluado métodos basados en la liberación de interferón gamma por los linfocitos T tras estimulación *in vitro* con antígenos específicos del *M. tuberculosis*, el QuantiFERON®-TB Gold y el T-SPOT-TB®. Estas técnicas presentan una mayor sensibilidad en pacientes inmunodeprimidos y en período de anergia inicial y una mayor especificidad con ausencia de falsos positivos en infecciones por micobacterias atípicas o en niños vacunados con BCG¹⁶. Sin embargo, hasta el presente, en la ausencia de signos clínicos y con radiografía de tórax normal, estas técnicas no han demostrado ser capaces de diferenciar la infección de la enfermedad tuberculosa¹².

DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDAD TUBERCULOSA

El diagnóstico de certeza de enfermedad tuberculosa viene determinado por el aislamiento mediante cultivo e identificación de su agente causal, el *M. tuberculosis*. En la infancia, la sensibilidad del cultivo es baja. Por un lado, las formas predominantes de la enfermedad son paucibacilares y, por otro, las muestras clínicas no suelen ser de esputo, al no ser factible la expectoración en muchos niños. Tradicionalmente, se han recogido muestras seriadas de jugo gástrico a primera hora de la mañana, con un rendimiento del 30-40%¹⁷ y de hasta el 80% en lactantes y en casos con enfermedad endobronquial avanzada¹⁸. Las muestras de esputo inducido o de aspirado nasofaríngeo pueden ser una alternativa válida sobre todo en niños no ingresados, aunque su sensibilidad es similar a la del jugo gástrico^{19,20}. La tinción directa en las muestras obtenidas proporciona un diagnóstico rápido de presunción que permite iniciar el tratamiento específico, pero su sensibilidad inferior al 15% es significativamente menor que la del cultivo^{17,21}. Las técnicas de amplificación de ácidos nucleicos, como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), permiten obtener un resultado rápido en 1-2 días y aumentar la sensibilidad hasta el 60%²². Las PCR realizadas de forma manual en el laboratorio (*in house* PCR) son más sensibles y específicas que los kits comerciales (Amplicolor PCR)²³. La PCR, a pesar de no ser la técnica ideal, realizada en centros con experiencia puede ser útil en niños con diagnóstico difícil²⁴.

Ante la dificultad para obtener una confirmación microbiológica, el diagnóstico suele basarse en la positividad de la prueba de la tuberculina, la historia de contacto con una persona afectada, la presencia de síntomas clínicos o la de alteraciones radiológicas. La sintomatología clínica, si está presente, es el mejor índice en la diferenciación entre infección y enfermedad tuberculosa. Sin embargo, en países desarrollados, los niños en contacto con un adulto con tuberculosis activa presentan pocos o ningún síntoma cuando se diagnostican en las primeras fases de la enfermedad. Por tanto, el diagnóstico de enfermedad recae con fre-

cuencia en la interpretación de la radiografía de tórax ante la presencia de una prueba de tuberculina positiva¹².

TÉCNICAS DE IMAGEN EN EL DIAGNÓSTICO DE TUBERCULOSIS INFANTIL

Entre las formas de presentación radiológica habitual, destacan por su frecuencia las adenopatías hiliares o mediastínicas y los infiltrados pulmonares. Las adenopatías tuberculosas se presentan en la radiografía de tórax como un aumento de densidad generalmente de límites poco nítidos debido a la afectación del parénquima pulmonar adyacente, si bien cuando se están curando, se visualizan con bordes mejor definidos⁸. En los casos de enfermedad linfobronquial se puede observar la compresión bronquial, como zonas hiperclaras por enfisema valvular o como atelectasias¹¹.

Diferentes estudios corroboran la dificultad y cautela que hay que tener al interpretar las posibles adenopatías torácicas en la radiografía de tórax de niños con sospecha de tuberculosis. En uno de ellos se demuestra una gran variabilidad interobservador e intraobservador en la visualización de adenopatías cuando cuatro neumólogos infantiles revisaron las radiografías de 100 niños con diagnóstico de tuberculosis pulmonar o neumonía²⁵. Otro estudio compara la sensibilidad y especificidad de la radiografía anteroposterior y/o lateral de tórax, interpretada por pediatras y médicos de atención primaria para detectar adenopatías torácicas en 100 niños estudiados por sospecha de tuberculosis pulmonar²⁶. Tomando como referencia la TC, la sensibilidad de la radiografía de tórax fue del 67%, y la especificidad, del 59%. Los médicos de familia presentaron una mayor sensibilidad y una menor especificidad que los pediatras. Por tanto, la interpretación de la radiografía de tórax para identificar las adenopatías tuberculosas no está exenta de problemas. La TC, la resonancia magnética y la ecografía torácica, en manos de un radiólogo experto, también pueden detectar las adenopatías mediastínicas y su evolución durante el tratamiento²⁷⁻³⁰.

TC en niños con enfermedad tuberculosa y sintomáticos

La TC y la TC de alta resolución pueden ayudar en el reconocimiento de la afectación pulmonar, las cavitaciones ocultas y la valoración de las formas ganglionares y reticulonodulares. Con la ayuda de un contraste intravenoso, se visualizan las adenopatías con un realce periférico en anillo²⁷. Su utilidad es incuestionable en el niño sintomático con radiografía normal o dudosa, ya que precisa la extensión de la enfermedad y ayuda a comprobar si los síntomas que presenta el paciente están en relación con la tuberculosis.

TC en niños con infección tuberculosa y sin enfermedad aparente

En 1993, Delacourt et al³¹ publicaron un estudio de 15 niños con infección tuberculosa sin evidencia de en-

fermedad, con tuberculina positiva, radiografía de tórax normal y cultivo en jugo gástrico negativo. A todos ellos se les realizó TC con contraste intravenoso, comprobando aumento del tamaño de los ganglios linfáticos en 9 pacientes (60%). Las adenopatías se detectaron fundamentalmente en los menores de cuatro años y en las cadenas paratraqueales derechas e hiliares. Posteriormente, otro grupo de trabajo realizó TC con contraste intravenoso en 22 niños con tuberculina positiva, asintomáticos, radiografía de tórax normal y con cultivo negativo. En 14 de ellos (63%) se encontraron adenopatías que habían pasado inadvertidas en la radiografía de tórax, fundamentalmente en las cadenas paratraqueales; la PCR fue positiva en 4 niños con TC patológica y en ninguno con TC normal³². Estudios posteriores han comunicado resultados similares en el 50 y el 58% de niños con infección tuberculosa en los que se detectaron mediante TC aumento del tamaño de los ganglios linfáticos hiliares o mediastínicos, que no habían sido apreciadas en la radiografía de tórax (Sánchez y Altet en comunicaciones en la XXIX Reunión de la SENP, Bilbao, 2007).

Debido a estos resultados existe el dilema sobre la necesidad de realizar una TC en los casos de niños asintomáticos, con prueba tuberculínica positiva y con radiografía de tórax normal para diferenciar una infección de una enfermedad tuberculosa. Para poder fundamentar una recomendación habría que contestar a las siguientes preguntas: ¿Qué significado tienen los ganglios torácicos descubiertos mediante TC? ¿Son indicativos de enfermedad tuberculosa activa? ¿Hay indicación de tratar de forma distinta a los niños que los presentan?

¿Cómo saber si los niños con adenopatías en la TC presentan enfermedad activa?

La enfermedad activa ganglionar se comprueba con su estudio anatomopatológico. En el caso de la tuberculosis, la identificación de *M. tuberculosis* confirma el diagnóstico y, en su defecto, la identificación de granulomas con necrosis caseosa es muy sugestiva, aunque no específica de la enfermedad. Sin embargo, la obtención de muestras clínicas de adenopatías mediastínicas es complicada y requieren toracotomía o toracoscopia. Por tanto, la aproximación al diagnóstico de enfermedad ganglionar activa por medios no invasivos puede obtenerse aislando *M. tuberculosis* en otras muestras clínicas del paciente o utilizando métodos de imagen como la TC, estableciendo previamente el tamaño y la morfología de los ganglios que se corresponde anatomopatológicamente con enfermedad tuberculosa activa.

Según el tamaño de los ganglios linfáticos

El criterio para considerar patológico un ganglio mediastínico se ha basado en datos de adultos con cáncer. En la edad pediátrica no hay estudios que correlacionen el tamaño ganglionar y la anatomía patológica. Delacourt

et al³¹ tomaron como referencia de tamaño normal de los ganglios linfáticos a 10 niños a los que se les realizó una TC por otro motivo. El tamaño anormal en función de la edad y de la localización fueron establecidos: en los niños menores de 4 años a partir de 5 mm en el área paratraqueal derecha y de 4 mm en la zona hilar, y en los mayores de 8 años: 7 y 6 mm, respectivamente. La presencia de ganglios linfáticos en otras localizaciones fue considerada anormal. Otro estudio tomó como referencia a 14 niños estudiados en el cribado de metástasis pulmonares considerando anormal un tamaño superior a 5 mm³². Algunos autores consideran que cualquier ganglio visualizado mediante TC es patológico^{33,34}. Sin embargo, con las nuevas técnicas de escáner, los ganglios linfáticos normales se visualizan con frecuencia. De hecho, en un estudio se apreciaron ganglios linfáticos en 92 de 100 niños con sospecha de tuberculosis, una frecuencia mucho mayor de la esperada. Al tomar como patológicos sólo los ganglios superiores a 10 mm, las adenopatías se detectaron en el 46%³⁵.

Parece evidente que la TC presenta una sensibilidad mayor que la radiografía convencional en el diagnóstico de la afectación ganglionar tuberculosa. Sin embargo, conviene saber si se puede considerar la TC como el patrón de referencia diagnóstica de las adenopatías mediastínicas tuberculosas. En un estudio reciente se realizó TC con contraste a 100 niños con sospecha clínica de tuberculosis y se pidió a cuatro radiólogos con experiencia en tuberculosis infantil, incluyendo un radiólogo pediátrico, que identificaran los ganglios linfáticos de cualquier tamaño³⁶. La concordancia entre los radiólogos fue tan sólo moderada en la detección de las adenopatías, existiendo la mayor discrepancia en las localizadas en el mediastino anterior y en el hilio izquierdo, teniendo dificultades para distinguir el timo normal de las adenopatías, y en la diferenciación de ganglios normales de patológicos sin haber predeterminado previamente un punto de corte de anormalidad. La concordancia fue mayor en la zona hilar derecha y en las situadas alrededor de la carina.

Estos estudios demuestran que probablemente el tamaño patológico de los ganglios linfáticos hiliares y mediastínicos se encuentra entre 5 y 10 mm y que existe variabilidad entre distintos radiólogos en la identificación de las adenopatías mediastínicas en la TC. Se necesitarían estudios con correlación anatomopatológica para establecer de forma definitiva cuál es el tamaño patológico de los ganglios visualizados mediante TC, ya que con las mejoras del equipamiento y de las técnicas radiológicas se visualizan tanto los ganglios linfáticos patológicos como los normales^{36,37}.

Según la morfología de los ganglios linfáticos

Existen estudios en adultos que han correlacionado la morfología que presentan las adenopatías en la TC y los hallazgos anatomopatológicos encontrados tras el análisis

de la biopsia ganglionar^{38,39}. El diagnóstico de tuberculosis ganglionar activa estuvo definido por el aislamiento del *M. tuberculosis* en cultivo o por la presencia de necrosis caseosa³⁹. Los pacientes con tuberculosis activa presentaron en la TC con inyección de contraste intravenoso, adenopatías más grandes con una hipodensidad central y un realce periférico. Las zonas de hipodensidad central correspondieron a la caseificación y la licuefacción encontradas en las biopsias, mientras que el realce periférico estuvo en relación con la hipervascularidad inflamatoria del tejido de granulación^{38,39}. Por otro lado, los pacientes con adenopatías sin enfermedad activa presentaron pocos o ningún síntoma, cultivo negativo, ninguna evidencia anatomopatológica de necrosis caseosa, ganglios más pequeños en la TC y, lo que es más importante, ninguno tuvo zonas de hipodensidad central tras la inyección del contraste intravenoso. La calcificación apareció fundamentalmente en pacientes sin enfermedad ganglionar activa, pero también apareció en algunos con enfermedad activa³⁹.

Un estudio analizó la morfología de las adenopatías en niños con enfermedad tuberculosa activa confirmada de forma bacteriológica o clínica, con tuberculina positiva, evolución con el tratamiento y persona contagiosa en el entorno; la mayoría de los niños presentaron en la TC adenopatías hiliares o mediastínicas y 85% de los casos mostraron una hipodensidad central y realce periférico tras la inyección del contraste²⁷. Otro estudio reciente realizó TC a 100 niños con sospecha clínica de tuberculosis por infiltrados pulmonares en la radiografía de tórax y la presencia de alguna otra manifestación como tuberculina positiva, contacto con tuberculosis, fallo de medro en los 2 meses precedentes o tos de más de un mes de evolución. Sorprendentemente, en este grupo de niños en los que no se especifica claramente que tuvieran tuberculosis activa, las adenopatías presentaron habitualmente un realce difuso sin hipodensidad central³⁵.

En adultos, la presencia de adenopatías grandes en la TC, con hipodensidad central y realce periférico es sugestiva de enfermedad tuberculosa activa; al contrario, la presencia de adenopatías pequeñas homogéneas sin hipodensidad central tras la administración de un contraste intravenoso no son sugestivas de enfermedad activa. En pediatría no existen estudios concluyentes que correlacionen el aspecto de las adenopatías tuberculosas con la actividad detectada por anatomía patológica (necrosis caseosa o crecimiento bacteriano).

Relación entre los ganglios linfáticos en la TC y la actividad microbiológica en las muestras clínicas

Algunos estudios han puesto de manifiesto que hasta el 10% de niños con tuberculosis activa confirmada mediante cultivo tenían radiografía de tórax normal⁴⁰. Por otro lado, cuando se han tomado muestras de jugo gástrico en niños con infección tuberculosa y sin enfermedad

aparente, se aísla *M. tuberculosis* en el 8,5% de ellos⁴¹. No existen estudios amplios que hayan analizado si los niños con adenopatías exclusivamente visualizadas en la TC tienen actividad microbiológica detectada en las muestras clínicas recogidas habitualmente, jugo gástrico o lavado broncoalveolar. Se podría especular que los niños con radiografía de tórax normal y cultivo positivo corresponden a los niños con adenopatías en la TC. Sin embargo, también se ha argumentado que la existencia de cultivos positivos en muestras clínicas de niños asintomáticos correspondería a la diseminación de la infección tuberculosa que ocurre en la fase proliferativa inicial antes de que se active la inmunidad celular⁷.

En un estudio se realizó cultivo y PCR a niños con infección tuberculosa sin enfermedad aparente. Se encontró un niño con cultivo positivo y cinco con PCR positiva que tuvieron adenopatías en la TC; al contrario, todos los niños con TC normal tuvieron sus muestras con cultivo y PCR negativas²². Swaminathan et al⁴² realizaron TC torácica a 9 niños con cultivo positivo a *M. tuberculosis* en muestras de jugo gástrico y radiografía de tórax normal (aunque dos de ellos con calcificaciones visibles). Ocho pacientes presentaron anomalías en la TC: adenopatías torácicas (n: 5) o lesiones pulmonares (n: 3); sin embargo, en un niño la TC fue normal a pesar de tener cultivo positivo. Por tanto, no es posible sacar conclusiones definitivas sobre si los niños con infección tuberculosa y radiografía de tórax normal que presentan actividad microbiológica detectada mediante cultivo o PCR se corresponden con los que presentan adenopatías en la TC.

¿Cómo saber si los niños con adenopatías en la TC se deben tratar de forma distinta?

Evolución natural de la enfermedad y experiencia previa a la existencia del tratamiento antituberculoso

En el período comprendido entre 1920 y 1950, la disponibilidad de la radiografía de tórax permitió la realización de estudios descriptivos de la historia natural de la tuberculosis sin la influencia de un tratamiento eficaz⁸. Con estos estudios se documentó que tras la infección primaria, el 50-70% de los niños presentaban aumento de las adenopatías regionales hiliares o mediastínicas^{43,44}. Los estudios radiológicos seriados demostraban que en el 40% de los casos las adenopatías desaparecían en los primeros 6 meses y en el 30%, en el primer año⁴⁵. La evolución espontánea era favorable independientemente del tamaño de los ganglios linfáticos o de que existiera una lesión parenquimatosa visible⁴⁵. Por el contrario, la edad menor de 2 años^{43,44}, así como los síntomas clínicos persistentes, eran factores de riesgo de progresión de la enfermedad, mientras que la ausencia de síntomas era indicativa de una buena contención del germen¹².

Bases fisiopatológicas del tratamiento

A partir de 1950, el descubrimiento de los distintos fármacos antituberculosos consiguió las primeras pautas efectivas del tratamiento de la enfermedad. El tratamiento antituberculoso se basa, por un lado, en la población bacilar estimada en el paciente y, por otro, en la probabilidad de aparición de mutantes resistentes espontáneos a los fármacos antituberculosos⁴⁶. Cuando existe una población bacilar alta, como en el caso de neumonía o caverna, la utilización de un solo fármaco produce una selección de los mutantes resistentes que se convierten en la población dominante y, por tanto, se produce el fracaso del tratamiento y la inutilización del fármaco empleado, por ser esta resistencia cromosómica e irreversible⁴⁷. Cuando la población bacilar estimada es pequeña, como en la infección tuberculosa latente, la utilización de un solo fármaco es suficiente. En el caso de la adenopatía torácica hilar o mediastínica, la población bacilar estimada es de 10^2 - 10^5 , mientras que la probabilidad de aparición de mutantes resistentes a la isoniacida es de 10^5 - 10^6 . Por tanto, teóricamente la utilización de isoniacida es suficiente para tratar la población bacilar existente en los casos de infección tuberculosa latente incluyendo aquellos que presentan adenopatías en la TC.

Estudios clínicos

El tratamiento de la infección tuberculosa latente con isoniacida reduce el riesgo de progresión a enfermedad en más del 90% de casos⁴⁸. En niños, esta efectividad se acerca al 100% y su efecto dura al menos 30 años⁴⁹. La duración aconsejada del tratamiento es de 9 meses⁵⁰, aunque el nivel de protección probablemente es similar con 6 meses⁵¹. Los consensos recomiendan la utilización de isoniacida entre 6 y 9 meses en el tratamiento de la infección tuberculosa latente¹⁵. La administración de isoniacida y rifampicina durante 3 o 4 meses parece tener una eficacia similar^{52,53}, presentando escasos fallos terapéuticos, por lo que puede ser una alternativa fundamentalmente en los casos en los que sea necesario reducir el tiempo de tratamiento⁵⁴.

En el niño que presenta sólo adenopatía hilar en la radiografía de tórax se recomienda por consenso el mismo tratamiento que en la enfermedad activa: al menos tres fármacos (isoniacida, rifampicina y pirazinamida) durante 2 meses, seguido de 4 meses con isoniacida y rifampicina^{55,56}. Esto se debe a la relativa inocuidad del tratamiento antituberculoso en la infancia⁵⁷, aunque fisiopatológica y microbiológicamente estos casos se encuentran más cerca de la infección que de la enfermedad^{8,46}. De hecho, los niños con adenopatía hilar aislada en la radiografía de tórax, o incluso con tuberculosis pulmonar primaria no complicada, han presentado una buena respuesta a la asociación de isoniacida y rifampicina^{58,59} y sin recaídas en 2 años de seguimiento⁵⁹. Por tanto, en los niños que presentan adenopatía hilar en la radiografía de

tórax es aceptable la utilización sólo de isoniacida y rifampicina durante 6 meses siempre que no exista alta probabilidad de resistencia a fármacos⁶⁰.

No existen estudios que hayan comparado la monoterapia con la utilización de varios fármacos en el niño asintomático con infección tuberculosa latente que presenta exclusivamente adenopatías en la TC.

RECOMENDACIONES ACTUALES

¿Es recomendable realizar una TC con contraste intravenoso a todos los niños asintomáticos, con tuberculina positiva y con radiografía de tórax normal, es decir, sin enfermedad aparente?

La realización de una TC está indicada en el niño sintomático, con radiografía normal o dudosa y en la evaluación de la extensión o complicaciones de la enfermedad tuberculosa o cuando el diagnóstico de enfermedad tuberculosa es dudoso o urgente⁶¹. En ninguno de los consensos se recomienda la realización de una TC en los niños asintomáticos con tuberculina positiva y radiografía normal^{52,55,56}. Delacourt⁶², autor del primer artículo sobre la detección de adenopatías en niños con infección tuberculosa sin aparente enfermedad, no recomienda la utilización sistemática de TC en el niño inmunocompetente con infección tuberculosa.

Argumentos a favor de la realización de una TC

– La radiografía de tórax es demasiado subjetiva y con poca sensibilidad y especificidad para la detección de adenopatías hiliares o mediastínicas. Las adenopatías localizadas en la zona hilar derecha son fácilmente reconocidas en la radiografía de tórax, mientras que las existentes en las cadenas paratraqueales o subcarinales son difíciles de visualizar en la radiografía convencional.

– En ocasiones, la radiografía tampoco detecta los infiltrados pulmonares pequeños.

– La TC es un método más objetivo y preciso en la detección de adenopatías hiliares y mediastínicas y de la afectación pulmonar. Estas adenopatías e infiltrados pulmonares podrían representar una forma de mínima enfermedad activa.

– Son precisamente los niños menores de 4 años los que tienen mayor probabilidad de que la infección tuberculosa evolucione a enfermedad, y en los que se encuentran con mayor frecuencia TC patológicas con radiografías normales.

Argumentos contra la realización de una TC

– Hay que someter al niño a radiación, a un contraste intravenoso y, a veces, a sedación o anestesia.

– La TC puede presentar falsos negativos y positivos en la detección de adenopatías hiliares y mediastínicas al existir variabilidad interobservador e intraobservador entre los radiólogos.

– No se conoce con precisión en la edad infantil cuál es el tamaño de las adenopatías que debe considerarse patológico.

– Tampoco se conoce en la edad pediátrica la morfología que presentan en la TC los ganglios hiliares y mediastínicos en los casos de enfermedad activa. Los estudios realizados en adultos indican que en la enfermedad activa las adenopatías presentan hipodensidad central y realce periférico; este patrón no es el predominante en niños.

¿Hay que tratar de forma distinta al niño asintomático, con radiografía de tórax normal que presenta ganglios linfáticos en la TC?

– Delacourt et al³¹, en su estudio preliminar, recomendaban la utilización de isoniacida y rifampicina en los niños pequeños por presentar con más frecuencia adenopatías en la TC. Actualmente, consideran que no está justificado cambiar el esquema terapéutico en niños asintomáticos en función de los hallazgos de adenopatías en la TC, ya que el tratamiento habitual de la infección tuberculosa con radiografía de tórax normal es eficaz⁶².

– En los consensos se recomienda el tratamiento de la adenopatía hilar visualizada en la radiografía de tórax como enfermedad activa. Por tanto, podría existir la duda de si es necesario realizar una TC y tratar como enfermedad activa si hay presencia de adenopatías en la TC. Sin embargo, en el niño asintomático, tanto los ganglios linfáticos como los pequeños infiltrados pulmonares representan la primoinfección tuberculosa. La historia natural de la enfermedad indica que las adenopatías hiliares aparecen con mucha frecuencia en los niños infectados, pero en la mayoría de ellos se resuelven de forma espontánea y la evolución a enfermedad se caracteriza por la asociación con síntomas clínicos. La relativa inocuidad del tratamiento antituberculoso en la edad infantil crea una tendencia a sobretratar a los niños con adenopatías hiliares en la radiografía de tórax, aunque estos casos están más cerca de la infección que de la enfermedad^{8,46,63}.

– También podría especularse, aunque sin justificación, que estas formas de mínima enfermedad activa descubiertas mediante TC estarían infratratadas al recibir sólo isoniacida, y son responsables de la progresión de infección a enfermedad o de reactivaciones a largo plazo, al no producirse una esterilización completa de las lesiones. Sin embargo, el tratamiento con isoniacida ha sido eficaz casi en el 100% de los niños con infección tuberculosa latente⁴⁸, aunque no se supiera si presentaban o no adenopatías en la TC, ya que la población bacilar existente es menor que la probabilidad de aparición de mutantes resistentes al fármaco⁴⁶. La experiencia de más de 30 años también ha demostrado que la isoniacida ha sido eficaz en la prevención de la enfermedad tuberculosa a largo plazo⁴⁹.

En conclusión, en el niño asintomático con infección tuberculosa y radiografía de tórax normal se visualizan con frecuencia ganglios linfáticos mediastínicos en la TC. Sin embargo, no existen evidencias en su tamaño y morfología de que se correspondan con enfermedad activa y la historia natural de la enfermedad orienta a que sean parte de la primoinfección tuberculosa. Las recomendaciones oficiales nacionales e internacionales y la opinión de autores de prestigio no recomiendan la realización de TC en el niño asintomático, con prueba de tuberculina positiva y con radiografía de tórax normal, ni tomar una actitud terapéutica particular según su resultado. Además, la experiencia acumulada con la isoniacida ha demostrado su eficacia en la prevención de la enfermedad tuberculosa. Por tanto, mientras no se demuestre que la evolución clínica de los niños con adenopatías visibles sólo en la TC es distinta de los que no la presentan, no es necesario realizar una TC a los niños con tuberculina positiva, asintomáticos y con radiografía de tórax normal y se les debería recomendar alguno de los tratamientos aceptados para la infección tuberculosa.

BIBLIOGRAFÍA

- 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.
- Ministerio del Interior. Anuario estadístico de extranjería. Boletín estadístico de extranjería, 31 de diciembre de 2004. Disponible en: http://dgei.mir.es/es/general/anuario_de_extranjeria.
- WHO Report 2004 Global Tuberculosis Control. Surveillance, Planning, Financing WHO/HTM/TB/2004.331. Disponible en: http://www.who.int/tb/publications/global_report/2004/en/ Accessed August 13, 2007.
- Starke JR. Pediatric tuberculosis. Time for a new approach. *Tuberculosis.* 2003;83:208-12.
- Starke JR, Jacobs RF, Jereb J. Resurgence of tuberculosis in children. *J Pediatr.* 1992;120:839-55.
- Bass JB Jr. Tuberculin test, preventive therapy and elimination of tuberculosis. *Am Rev Respir Dis.* 1990;141:812-3.
- Wallgren A. Primary pulmonary tuberculosis in childhood. *Am J Dis Child.* 1935;49:1105-36.
- Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, Hesselning AC, Obihara CC, Starke JJ, et al. The natural history of childhood intra-thoracic tuberculosis: A critical review from the pre-chemotherapy era. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2004;8:392-402.
- Marais BJ, Donald PR, Gie RP, Schaaf HS, Beyers N. Diversity of disease in childhood pulmonary tuberculosis. *Ann Trop Paediatr.* 2005;25:79-86.
- Goussard P, Gie RP, Kling S, Beyers N. Expansile pneumonia in children caused by *Mycobacterium tuberculosis*: Clinical, radiological and bronchoscopic appearances. *Pediatric Pulmonol.* 2004;38:451-5.
- Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, Starke JR, Hesselning AC, Donald PR, et al. A proposed radiologic classification of childhood intrathoracic tuberculosis. *Pediatr Radiol.* 2004;34:886-94.
- Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, Beyers N, Donald PR, Starke JR. Childhood pulmonary tuberculosis: Old wisdom and new challenges. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173:1078-90.
- Hussey G, Chisholm T, Kibel M. Miliary tuberculosis in children: A review of 94 cases. *Pediatr Infect Dis J.* 1991;10:832-6.
- Grupo de Trabajo sobre Tuberculosis. Consenso nacional para el control de la tuberculosis en España. *Med Clin (Barc).* 1992;98:24-31. Disponible en: <http://www.sepeap.es/Hemeroteca/EDUKINA/Artikulu/VOL98/M0980107.pdf> Accessed August 13, 2007.
- Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. This official statement of the American Thoracic Society and the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) was endorsed by the ATS Board of Directors and by the Council of the Infectious Diseases Society of America. (IDSA). *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161:S221-47.
- Liebeschuetz S, Bamber S, Ewer K, Deeks J, Pathan AA, Lalvani A. Diagnosis of tuberculosis in South African children with a T-cell-based assay: A prospective cohort study. *Lancet.* 2004;364:2196-203.
- Gómez-Pastrana D, Torronteras R, Caro P, López AM, Macías P, Andrés A, et al. Rentabilidad de la baciloscopia y el cultivo en muestras de jugo gástrico para el diagnóstico de la tuberculosis. *An Esp Pediatr.* 2000;53:405-11.
- Marais BJ, Hesselning AC, Gie RP, Schaaf HS, Enarson DA, Beyers N. The bacteriologic yield in children with intrathoracic tuberculosis. *Clin Infect Dis.* 2006;42:e69-71.
- Zar HJ, Hanslo D, Apolles P, Swingler G, Hussey G. Induced sputum versus gastric lavage for microbiological confirmation of pulmonary tuberculosis in infants and young children: A prospective study. *Lancet.* 2005;365:130-4.
- Owens S, Abdel-Rahman IE, Balyejesa S, Musoke P, Cooke RP, Parry CM, et al. Nasopharyngeal aspiration for diagnosis of pulmonary tuberculosis. *Arch Dis Child.* 2007;92:693-6.
- Bahammam A, Choudhri S, Long R. The validity of acid-fast smears of gastric aspirates as an indicator of pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 1999;3:62-7.
- Gómez-Pastrana D, Torronteras R, Caro P, Anguita ML, López Barrio AM, Andrés A, et al. Diagnosis of tuberculosis in children using a polymerase chain reaction. *Pediatr Pulmonol.* 1999;28:344-51.
- Gómez-Pastrana D, Torronteras R, Caro P, Anguita ML, López Barrio AM, Andrés A, et al. Comparison of Amplicor, in-house PCR and conventional culture for the diagnosis of tuberculosis in children. *Clin Infect Dis.* 2001;32:17-22.
- Gómez-Pastrana D. Tuberculosis in children. Is PCR the diagnostic solution? *Clin Microbiol Infect.* 2002;8:541-4.
- Du Toit G, Swingler G, Iloni K. Observer variation in detecting lymphadenopathy on chest radiography. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2002;6:814-7.
- Swingler GH, du Toit G, Andronikou S, Van der Merwe L, Zar HJ. Diagnostic accuracy of chest radiography in detecting mediastinal lymphadenopathy in suspected pulmonary tuberculosis. *Arch Dis Child.* 2005;90:1153-6.
- Kim WS, Moon WK, Kim IO, Lee HJ, Im JG, Yeon KM, et al. Pulmonary tuberculosis in children. Evaluation with CT. *AJR Am J Roentgenol.* 1997;168:1005-9.
- Moon WK, Im JG, Yu IK, Lee SK, Yeon KM, Han MC. Mediastinal tuberculous lymphadenitis: MR imaging appearance with clinicopathologic correlation. *AJR Am J Roentgenol.* 1996;166:21-5.
- Bosch-Marcet J, Serres-Creixams X, Zuasnabar-Cotro A, Codina-Puig X, Catala-Puigbo M, Simon-Riazuelo JL. Comparison of ultrasound with plain radiography and CT for the detection

- of mediastinal lymphadenopathy in children with tuberculosis. *Pediatr Radiol*. 2004;34:895-900.
30. Bosch-Marcet J, Serres-Creixams X, Borrás-Pérez V, Coll-Sibina MT, Guitet-Julia M, Coll-Rosell E. Value of sonography for follow-up of mediastinal lymphadenopathy in children with tuberculosis. *J Clin Ultrasound*. 2007;35:118-24.
 31. Delacourt C, Mani TM, Bonnerot V, de Blic J, Sayeg N, Lallemand D, et al. Computed tomography with normal chest radiograph in tuberculous infection. *Arch Dis Child*. 1993;69:430-2.
 32. Gómez-Pastrana D, Caro P, Torronteras R, Anguita ML, López Barrio AM, et al. Tomografía computarizada y reacción en cadena de la polimerasa en la infección tuberculosa de la infancia. *Arch Bronconeumol*. 1996;32:500-4.
 33. Miller FH, Fitzgerald SW, Donaldson JS. CT of the azygoesophageal recess in infants and children. *Radiographics*. 1993;13:623-34.
 34. Lien HH, Lund G. Computed tomography of mediastinal lymph nodes. Anatomic review based on contrast enhanced nodes following foot lymphography. *Acta Radiol Diagn (Stockh)*. 1985;26:641-7.
 35. Andronikou S, Joseph E, Lucas S, Brachmeyer S, Du Toit G, Zar H, et al. CT Scanning for the detection of tuberculous mediastinal and hilar lymphadenopathy in children. *Pediatr Radiol*. 2004;34:232-6.
 36. Andronikou S, Brauer B, Galpin J, Brachmeyer S, Lucas S, Joseph E, et al. Interobserver variability in the detection of mediastinal and hilar lymph nodes on CT in children with suspected pulmonary tuberculosis. *Pediatr Radiol*. 2005;35:425-8.
 37. Andronikou S. Pathological correlation of CT-detected mediastinal lymphadenopathy in children: The lack of size threshold criteria for abnormality. *Pediatr Radiol*. 2002;32:912.
 38. Im JG, Song KS, Kang HS, Park JH, Yeon KM, Han MC, et al. Mediastinal tuberculous lymphadenitis: CT manifestations. *Radiology*. 1987;164:115-9.
 39. Moon WK, Im JG, Yeon KM, Han MC. Mediastinal tuberculous lymphadenitis: CT findings of active and inactive disease. *AJR Am J Roentgenol*. 1998;170:715-8.
 40. Schaaf HS, Beyers N, Gie RP, Nel ED, Smuts NA, Scott FE, et al. Respiratory tuberculosis in childhood: The diagnostic value of clinical features and special investigations. *Pediatr Infect Dis J*. 1995;14:189-94.
 41. Fox TG. Occult tuberculous infection in children. *Tubercle*. 1977;58:91-6.
 42. Swaminathan S, Raghavan A, Datta M, Paramasivan CN, Saravanan KC. Computerized tomography detects pulmonary lesions in children with normal radiographs diagnosed to have tuberculosis. *Indian Pediatr*. 2005;42:258-61.
 43. Gedde-Dahl T. Tuberculous infection in the light of tuberculin matriculation. *Am J Hygiene*. 1952;56:139-214.
 44. Davies PDB. The natural history of tuberculosis in children. A study of child contacts in the Brompton Hospital Child Contact Clinic from 1930 to 1952. *Tubercle*. 1961;42:1-40.
 45. Bentley FJ, Grzybowski S, Benjamin B. Tuberculosis in childhood and adolescence. The National Association for Prevention of Tuberculosis. London, England: Warlow and Sons Ltd; 1954. p. 1-213 y 238-53.
 46. Mitchison DA. Role of individual drugs in the chemotherapy of tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2000;4:796-806.
 47. Mitchison DA. How drug resistance emerges as a result of poor compliance during short course chemotherapy for tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 1998;2:10-5.
 48. Smieja MJ, Marchetti CA, Cook DJ, Smaill FM. Isoniazid for preventing tuberculosis in non-HIV infected persons. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;2:CD001363.
 49. Hsu KH. Thirty years after isoniazid. Its impact on tuberculosis in children and adolescents. *JAMA*. 1984;251:1283-5.
 50. Report of the Committee on Infectious Diseases. 22nd ed. Elk Grove, Illinois: American Academy of Pediatrics;1991. p. 417-508.
 51. International Union Against tuberculosis Committee on Prophylaxis. Efficacy of various durations of isoniazid preventive therapy for tuberculosis: Five years of follow-up in the IUAT-trial. *Bull World Health Organ*. 1982;60:555-64.
 52. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Tuberculosis: Clinical diagnosis and management of tuberculosis and measures for its prevention and control. London (UK): Royal College of Physicians; 2006. p. 215.
 53. Ormerod LP. Rifampicin and isoniazid prophylactic chemotherapy for tuberculosis. *Arch Dis Child*. 1998;78:169-71.
 54. Panickar JR, Hoskyns W. Treatment failure in tuberculosis. *Eur Respir J*. 2007;29:561-4.
 55. Blumberg HM, Burman WJ, Chaisson RE, Daley CL, Etkind SC, Friedman LN, et al. American Thoracic Society Documents. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: Treatment of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167:603-62.
 56. Migliori GB, Raviglione MC, Schaberg T, Davies PD, Zellweger JP, Grzemska M, et al. Tuberculosis management in Europe. Task Force of the European Respiratory Society (ERS), the World Health Organization (WHO) and the International Union against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD) Europe Region. *Eur Respir J*. 1999;14:978-92.
 57. O'Brien RJ, Long MW, Cross FS, Lyle MA, Snider DE Jr. Hepatotoxicity from isoniazid and rifampin among children treated for tuberculosis. *Pediatrics*. 1983;72:491-9.
 58. Jacobs RF, Abernathy RS, Rosalind S. The treatment of tuberculosis in children. *Pediatr Infect Dis J*. 1985;4:513-7.
 59. Reis FJ, Bedran MB, Moura JA, Assis I, Rodrigues ME. Six-month isoniazid-rifampin treatment for pulmonary tuberculosis in children. *Am Rev Respir Dis*. 1990;142:996-9.
 60. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases: Chemotherapy for tuberculosis in infants and children. *Pediatrics*. 1992;89:161-5.
 61. De Charnace G, Delacourt C. Diagnostic techniques in paediatric tuberculosis. *Paediatr Respir Rev*. 2001;2:120-6.
 62. Delacourt D, Albertini M, Decludt B, Scheinmann P, Marguet C. Quels sont les examens utiles devant un enfant exposé, asymptomatique ayant une intra-dermoréaction à la tuberculine (IDR) positive et une radiographie thoracique normale? *Rev Mal Respir*. 2004;21:S13-23.
 63. Khan EA, Starke JR. Diagnosis of tuberculosis in children: Increased need for better methods. *Emerg Infect Dis*. 1995;1:115-23.