

Exposición a tuberculosis multirresistente: estudio y seguimiento de nueve niños

R. Piñeiro Pérez, M.J. Mellado Peña, A. Méndez Echevarría, M.J. Cilleruelo Ortega, M. García Hortelano, J. Villota Arrieta y P. Martín Fontelos

Servicio de Pediatría. Hospital Carlos III. Madrid. España.

Durante los últimos años se ha observado un incremento mundial de la tuberculosis multirresistente (TB-MDR). En España con el aumento de la inmigración desde países con endemia elevada de tuberculosis, estamos asistiendo a un mayor número de diagnósticos. En niños las series publicadas al respecto son escasas y no existen directrices claras de tratamiento de la enfermedad, de la infección tuberculosa latente y de la profilaxis tras exposición a enfermo bacilífero TB-MDR. Se presenta la actitud inicial y la evolución de nueve niños con exposición a un caso índice: mujer ecuatoriana diagnosticada de tuberculosis bacilífera resistente a isoniacida, rifampicina y pirazinamida.

Palabras clave:

Tuberculosis. Multirresistencia. Exposición. Infección. Niños.

EXPOSURE TO MULTIRESISTANT TUBERCULOSIS: STUDY AND FOLLOW-UP OF NINE CHILDREN

A world increase in multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) has been reported over the last few years. A larger number of diagnoses are being seen in Spain, due to the increase of immigration from high endemic TB countries. Articles published on this are anecdotal in children, and there is no clear directives for treatment of MDR-TB, or latent tuberculosis infection (ITBL) or on prophylaxis after exposure to active pulmonary MDR-TB. We present the initial management and progression of nine children after close contact exposure to an Ecuadorian woman diagnosed with active pulmonary TB, resistant to Isoniazid, Rifampicin and Pyrazinamide.

Key words:

Tuberculosis. Multidrug-resistance. Exposure. Infection. Children.

INTRODUCCIÓN

Durante los últimos años se ha observado un aumento mundial de la resistencia a los fármacos antituberculosos de primera línea¹⁻⁹, dando lugar a la tuberculosis multirresistente (TB-MDR): resistencia documentada al menos a isoniacida y rifampicina^{1,3-6}. Más recientemente se han descrito cepas TB-MDR que, además, presentan resistencia a todos los tipos de fluoroquinolonas y, por lo menos, a uno de los tres fármacos inyectables de segunda línea, catalogada como tuberculosis extremadamente resistente (TB-XDR)^{2,9}.

El aumento de cepas resistentes está relacionado con los flujos migratorios desde zonas de alta endemia de tuberculosis, la prevalencia de la infección por el VIH, la falta de cumplimiento del tratamiento y las escasas actuaciones de terapia directamente observada (TDO), sólo disponible y eficaz en algunos programas nacionales de control de la tuberculosis^{1-6,10,11}. En España, en niños, las series publicadas de TB-MDR son anecdóticas⁴ y no hay claras recomendaciones de tratamiento en las diferentes situaciones de la enfermedad. En el caso concreto de la exposición de niños a TB-MDR, en las guías internacionales publicadas no existe evidencia científica que asegure si es preferible mantener un seguimiento estrecho de los pacientes, durante un mínimo de 3 años sin iniciar tratamiento, o administrar dos fármacos de sensibilidad conocida entre 6 y 12 meses^{1-3,6-8,12-15}.

En este trabajo presentamos el tratamiento diagnóstico-terapéutico y la evolución de nueve niños con exposición a un caso índice de TB-MDR, controlados durante 24 meses en nuestra unidad de enfermedades infecciosas pediátricas, centro de referencia nacional de infectología pediátrica.

Correspondencia: Dr. R. Piñeiro Pérez.
Grande, 7. 28411 Moralarzal. Madrid. España.
Correo electrónico: roipineiroperrez@telefonica.net

Recibido en mayo de 2007.
Aceptado para su publicación en diciembre de 2007.

PACIENTES Y MÉTODO

El caso índice es una mujer ecuatoriana de 23 años diagnosticada de tuberculosis pulmonar que presentó prueba de tuberculina positiva, radiografía de tórax con infiltrado en lóbulo superior derecho y baciloscopia positiva. Inició tratamiento con isoniacida, rifampicina y pirazinamida y 3 meses después se confirmó el diagnóstico con los cultivos positivos para *Mycobacterium tuberculosis*. En el antibiograma presentó resistencia a los tres fármacos utilizados. Además, se constató entonces que la paciente se encontraba en el cuarto mes de su cuarto embarazo.

Guiados por el antibiograma, se inició nuevo tratamiento con etambutol, levofloxacino, amikacina y cicloserina y se comprobaron baciloscopias y cultivos negativos antes de terminar la gestación. Después del parto se añadió etionamida y se retiró amikacina. La evolución desde entonces ha sido satisfactoria. La paciente se encuentra asintomática y cumple el tratamiento, mediante terapia supervisada semanalmente en su centro de salud. Tras recibir 22 meses de tratamiento, se consideró curación microbiológica, documentada con cultivo negativo, y decidió suspenderse la terapia. No se completaron los 24 meses inicialmente programados, pues presentó importantes problemas en el seguimiento, con cambios de domicilio, incluso de comunidad autónoma, en varias ocasiones, acompañada del recién nacido y dejando al resto de los niños a cargo de familiares. Es importante resaltar la ausencia de efectos teratógenos del tratamiento en nuestro caso, a pesar de utilizar amikacina y cicloserina en la madre gestante, aunque estamos pendientes de realizar audiometrías al niño.

Durante al menos 6 meses, incluidos los primeros 4 de la gestación, existió contacto íntimo del caso índice con ocho niños (tres hijos, cuatro sobrinos y un hermano), al menos 4 h diarias y conviviendo en el mismo habitáculo cerrado. El noveno niño sería el feto del embarazo actual. Todos nacieron en Ecuador y fueron vacunados con bacilo de Calmette y Guérin (BCG) al nacer, salvo los casos

8 y 9, que nacieron en Madrid. Es importante volver a señalar la problemática social que ha existido en el seguimiento de los pacientes, con cambios de domicilio y de los cuidadores de los niños, absentismo a las citas programadas y escasa conciencia de enfermedad, que sin duda han influido en las decisiones terapéuticas.

Se realizó a todos los niños una prueba de tuberculina según el método estándar, con aguja de calibre 26, en cara anterior del antebrazo, mediante inyección intradérmica de 0,1 ml/2 UT de PPD RT-23 y una lectura de la reacción de Mantoux a las 72 h, recogiendo los milímetros de induración del diámetro máximo transversal al eje mayor del brazo¹⁶. En los niños con prueba de tuberculina de 0 mm se realizó una segunda prueba a las 8 semanas, incluso en dos niños se consideró necesario realizar una tercera prueba. Dada la situación epidemiológica, estudio de contactos en un paciente bacilífero, las guías actuales recomiendan considerar positiva la reacción de Mantoux cuando la induración es igual o superior a 5 mm^{1,12-16}. En dichos casos, se realizó radiografía de tórax. Se estableció un seguimiento estrecho en todos los casos los primeros 3 meses y, posteriormente, se ha planteado seguimiento clínico trimestral, añadiendo control radiológico semestral en los infectados. Se prevé un seguimiento total de al menos 3 años en los expuestos y de 5 en los infectados.

RESULTADOS Y EVOLUCIÓN

Durante el estudio hemos clasificado a los niños en (tablas 1 y 2):

- Exposición: casos 1 y 2.
- Infección tuberculosa latente (ITBL): casos 3, 4, 5 y 6.
- Exposición inicialmente que a las 8 semanas presenta viraje de tuberculina y pasó de ser exposición a ITBL: caso 7.
- Sospecha inicial de enfermedad tuberculosa que finalmente fue una exposición: caso 8.

TABLA 1. Características de los pacientes de nuestra serie. Estudio Inicial

	Edad	Relación familiar	Síntomas	PT	Radiografía de tórax	TC de tórax	Diagnóstico inicial	Tratamiento
1	6 años	Sobrino	No	0 mm	No realizada	No realizada	Exposición	Observación
2	6 años	Hijo	No	0 mm	No realizada	No realizada	Exposición	Observación
3	14 años	Hermano	No	17 mm	Normal	No realizada	ITBL	Observación
4	10 años	Sobrina	No	15 mm	Normal	No realizada	ITBL	Observación
5	7 años	Sobrino	No	16 mm	Normal	No realizada	ITBL	Observación
6	4 años	Hija	No	8 mm	Normal	Normal	ITBL	Observación
7	8 años	Sobrino	No	0 mm	No realizada	No realizada	Exposición	Observación
8	18 meses	Hijo	Sí	0 mm	Infiltrado LSI	Infiltrado No adenopatías	TB-MDR	E + S + Lv + Pt
9	Intraútero	–	–	–	–	–	–	–

E: etambutol; ITBL: infección tuberculosa latente; LSI: lóbulo superior izquierdo; Lv: levofloxacino; Pt: protionamida; PT: prueba de tuberculina; S: estreptomina; TB-MDR: tuberculosis multiresistente; TC: tomografía computarizada.

TABLA 2. Pacientes de nuestra serie. Evolución a los 2 años (seguimiento cada 3-6 meses)

	Edad	Relación familiar	Síntomas	Otras PT	Otras radiografías de tórax	Otras pruebas	Diagnóstico final	Tratamiento
1	8 años	Sobrino	No	0 mm (2 y 12 meses)	No realizadas	No realizadas	Exposición	Observación
2	8 años	Hijo	No	0 mm (2 y 12 meses)	No realizadas	No realizadas	Exposición	Observación
3	16 años	Hermano	No	–	Normales	No realizadas	ITBL	Observación
4	12 años	Sobrina	No	–	Normales	No realizadas	ITBL	Observación
5	9 años	Sobrino	No	–	Normales	No realizadas	ITBL	Observación
6	8 años	Hijo	No	–	Normales	No realizadas	ITBL	Observación
7	10 años	Sobrino	No	14 mm (2 meses)	Normales	No realizadas	ITBL	Observación
8	3,5 años	Hijo	Sí	0 mm (2 y 12 meses)	Normales	<i>Myc</i> IgM+	Exposición Neumonía <i>Myc</i>	Observación
9	19 meses	Hijo	No	0 mm (3 meses)	No realizadas	No realizadas	Hijo de madre TB-MDR	Observación

E + S + Lv + Pt: tratamiento antituberculoso con etambutol + estreptomina + levofloxacino + protionamida; ITBL: infección tuberculosa latente; *Myc*: *Mycoplasma*; PT: prueba de tuberculina; TB-MDR: tuberculosis multirresistente.

– Recién nacido del caso índice, que se ha considerado exposición en útero y niño sano: caso 9.

En el estudio inicial los casos 1 y 2 (ambos de 6 años) presentaron prueba de tuberculina de 0 mm y se encontraban asintomáticos, por lo que se consideraron exposición a TB-MDR. Dada la problemática familiar descrita, se decidió no administrar profilaxis, y se realizó seguimiento estrecho cada 3 meses y nueva prueba de tuberculina a las 8 semanas y a los 3 meses posteriores, que fueron también negativas. Durante los 2 años de seguimiento no se han registrado incidencias que hagan sospechar desarrollo de ITBL ni enfermedad tuberculosa.

Los casos 3, 4, 5 y 6 (de 14, 10, 7 y 4 años, respectivamente) estaban también asintomáticos al inicio del estudio, pero presentaron una prueba de tuberculina superior a 5 mm. Las radiografías de tórax fueron normales y se diagnosticaron de ITBL. Por la edad y el contacto más estrecho del caso 6, se realizó también una tomografía computarizada (TC) de tórax, que fue normal. Al igual que en los casos de exposición, se optó por no realizar tratamiento, manteniendo controles clínicos trimestrales y radiografías semestrales. La evolución también ha sido satisfactoria y ninguno ha desarrollado enfermedad tuberculosa.

El caso 7 (de 8 años) se catalogó inicialmente de exposición al presentar una prueba de tuberculina de 0 mm. Sin embargo, en la revisión a las 8 semanas presentó un viraje de la tuberculina igual a 10 mm de inducción. La radiografía de tórax fue normal y se planteó a la familia la posibilidad de realizar TC. Finalmente, no acudieron a realizar dicha prueba y se catalogó de ITBL. Se mantuvo la misma actitud que en los cuatro casos anteriores de ITBL y también se ha mantenido asintomático, con seguimiento clínico estrecho, radiografías de tórax normales cada 6 meses y sin padecer tuberculosis durante los 2 años de seguimiento.

El caso 8, una hija del caso índice de 18 meses de edad, presentó al inicio del estudio un cuadro clínico con fiebre, tos e infiltrado en lóbulo superior izquierdo, sospechoso de tuberculosis pulmonar. La TC torácica comprobó la presencia del infiltrado pulmonar, sin objetivarse adenopatías. La baciloscopia de los jugos gástricos fue negativa. Aunque la prueba de tuberculina fue de 0 mm, ante la elevada probabilidad de desarrollar enfermedad TB-MDR en una niña menor de 4 años, se inició terapia empírica ingresada en el hospital con etambutol, levofloxacino y protionamida orales y estreptomina parenteral. La tercera semana se continuó tratamiento ambulatorio, pasando la estreptomina a días alternos intramuscular y con TDO a través de su centro de salud.

Tras 2 meses de terapia se comprobó una segunda prueba de tuberculina de 0 mm, una radiografía de tórax normal y se verificaron cultivos de jugos gástricos negativos. Se confirmó, además, una IgM positiva para *Mycoplasma pneumoniae* en la serología recibida. Ante estos datos se diagnosticó de neumonía por *Mycoplasma* y exposición a TB-MDR, se retiró el tratamiento y evolucionó posteriormente sin incidencias durante los 2 años de seguimiento.

En el último caso, el recién nacido, se descartó enfermedad congénita mediante estudio clínico, analítico y pruebas de imagen. Se mantuvo con su madre sin quimioprofilaxis, pues ésta ya no era bacilífera y estaba tomando medicación correctamente (terapia supervisada), motivo por el que tampoco se administró BCG, opción que inicialmente se había planteado. Se realizaron dos pruebas de tuberculina, a las 12 semanas y a los 4 meses de vida, ambas con un resultado de 0 mm, y ha evolucionado hasta la fecha sin incidencias. No hemos observado ningún efecto secundario teratogénico, aunque el niño está pendiente de realizar potenciales auditivos evocados.

DISCUSIÓN

La prevalencia de TB-MDR en el mundo es muy variable, y alcanza cifras superiores al 10% en algunos países del Este de Europa, Sudeste de Asia, Centroamérica y Sudamérica^{3,4,8}. En Ecuador, país de procedencia del caso índice, la prevalencia de TB-MDR en casos tratados en el año 2002 fue del 24,3% y en casos nuevos del 4,9%, sólo superada, en América Latina, por Guatemala (el 26,5% casos tratados y el 3% de casos nuevos)¹⁰. En pacientes pediátricos la multirresistencia es habitualmente de “caso nuevo”, es decir, aparece por la exposición del niño a pacientes adultos con cepas resistentes, bien de caso nuevo o de caso tratado, tras un mal cumplimiento terapéutico^{3,4,6,8} (anteriormente se denominaban resistencia de origen primario y secundario, respectivamente, pero esta terminología ya no se utiliza). Por tanto, la primera herramienta contra el desarrollo de TB-MDR en niños es asegurar el buen cumplimiento del tratamiento de la enfermedad en adultos. En los inmigrantes de origen latino, en alguna publicación se observa que el cumplimiento terapéutico en caso de ITBL parece ser menor que en otras poblaciones¹⁷; en nuestro caso índice, de origen ecuatoriano, tuvo que realizarse terapia supervisada para asegurar la administración correcta de la misma. Existen dos formas de vigilar estrechamente que se cumple el tratamiento antituberculoso: en adultos, y sobre todo en situaciones de difícil acceso a pacientes, se utiliza la terapia supervisada, que consiste en que el enfermo acude periódicamente a recoger la medicación a un centro sanitario. Por otro lado, la TDO es aquélla en la que un profesional sanitario constata visualmente la toma de los fármacos por el paciente y es la que se recomienda en población pediátrica¹⁰.

La interpretación de la prueba de tuberculina en niños originarios de países de alta endemicidad de tuberculosis entraña siempre polémica, sobre todo por la interferencia de la BCG. De hecho la mayoría de los niños están vacunados, y según las recomendaciones debe considerarse positiva toda induración de a partir de 10 mm, salvo que exista una situación de un paciente bacilífero en contacto con el menor y, por lo tanto, con riesgo aumentado de desarrollar infección o enfermedad, en cuyo caso se considera positiva toda induración de 5 mm o más, por lo que debe obviarse el antecedente de la vacuna^{1,12-16}. En nuestro estudio, los niños estaban todos vacunados de BCG. Como asistimos a una situación de riesgo por un adulto bacilífero conviviente con los menores, se asumió un punto de corte de positividad de la prueba de tuberculina de a partir de 5 mm de induración.

Los estudios sobre el tratamiento terapéutico de la TB-MDR en edad pediátrica son escasos. Existe consenso a la hora de tratar todos los casos sospechosos o confirmados de enfermedad, con al menos cuatro fármacos de sensibilidad conocida y durante períodos prolongados de 18-24 meses, pese a la alta incidencia de efectos secundarios^{4,5,8,12,15,18,19}.

Sin embargo, para el tratamiento de la exposición y de la ITBL, cuando el caso índice es una TB-MDR, no disponemos de datos basados en la evidencia y sólo hay experiencias clínicas aisladas^{1-3,6-8,12-15}. En los últimos documentos del Center for Diseases Control and Prevention (CDC) y de la Organización Mundial de la Salud (OMS) sobre tratamiento de ITBL-MDR, se señala que puede optarse por la observación clínica sin tratamiento^{1,13,19}. Sin embargo, otros artículos reflejan la conveniencia de iniciar terapia en todos los casos de ITBL⁸. No hay, por tanto, recomendaciones claras que permitan discernir si es mejor mantener una vigilancia estrecha o administrar dos fármacos de sensibilidad conocida, con una duración de entre 6 y 12 meses^{1-3,6-8,12-15}. En nuestros casos se planteó la posibilidad de TDO con etambutol y levofloxacino, pese a la escasa experiencia en niños que ya advierte el CDC. El análisis de la situación familiar con riesgo de mal cumplimiento y la posibilidad de desarrollar resistencias a fármacos que posteriormente serían esenciales si la infección progresara a enfermedad nos inclinaron a mantener vigilancia estrecha sin tratamiento, con revisiones clínicas cada 3 meses en expuestos e infectados y estudios radiológicos semestrales en los infectados.

Uno de los casos más complicados fue el 7, que desarrolló durante el estudio un viraje de la prueba de tuberculina y se confirmó, por tanto, la infección por la cepa multirresistente. Se planteó iniciar tratamiento y realizar una TC de tórax, pero el paciente no volvió a la consulta para realizarlo. Posteriormente, siguió la misma pauta de vigilancia que el resto y se descartó la posibilidad de administrar terapia.

Ante el planteamiento de uso de fármacos antituberculosos en niños, hay que ser extremadamente cautos, máxime si son de segunda línea. Debe tenerse en cuenta que el desarrollo de nuevos fármacos antituberculosos es lento y costoso. Desde la aparición de la rifampicina, hace más de 40 años, sólo se han comercializado la rifabutina y la rifapentina. Otros fármacos que se han desarrollado contra otros microorganismos, han demostrado posteriormente su utilidad frente a cepas de *M. tuberculosis* tanto sensibles como resistentes. Es el caso de las nuevas fluoroquinolonas (ciprofloxacino, levofloxacino y moxifloxacino)²⁰ y el linezolid, que se ha presentado en últimos estudios como una opción posible y eficaz en el tratamiento de la TB-MDR, aunque con efectos secundarios asociados^{5,18}. Hay nuevas moléculas en fases II y III de ensayo clínico en adultos, con potente actividad contra tuberculosis extremadamente resistente a fármacos (TB-XDR) como dairyquinolonas, gatifloxacino y nitroimidazol-oxazol²¹, que son prometedoras.

En niños inmunocompetentes y asintomáticos, expuestos e infectados por cepas de TB-MDR en los que se ha descartado enfermedad y en los que no podemos asegurar el cumplimiento, como los casos que se presentan,

creemos menos arriesgado mantener una vigilancia estrecha que utilizar las escasas opciones terapéuticas disponibles por si llegasen a enfermar. En niños inmunocompetentes menores de 4 años o en aquéllos infectados por el VIH, con mayor riesgo de desarrollar la enfermedad^{1,2,8,11-13}, esta decisión debería individualizarse y consideramos que el uso de dos fármacos de sensibilidad conocida sí estaría indicado para el tratamiento de la ITBL-MDR, bajo TDO que asegure el cumplimiento.

En los casos en los que exista sospecha de enfermedad o se confirme, es obligado el tratamiento con un mínimo de cuatro fármacos de sensibilidad conocida hasta completar 18-24 meses (mínimo 12 meses y siempre con un cultivo negativo) o hasta que se descarte la enfermedad. En el paciente 8, ante el riesgo de que un lactante de 18 meses desarrollara enfermedad^{11,22}, se instauró tratamiento con cuatro fármacos, incluyendo un aminoglucósido parenteral durante 8 semanas, hasta que se confirmaron cultivos negativos y se aseguró otro diagnóstico.

La transmisión maternofetal del bacilo tuberculoso es excepcional, se puede producir durante el período fetal a través de la placenta o por aspiración de líquido amniótico intraútero, durante el parto por aspiración de secreciones contaminadas o, lo más frecuente, durante las primeras semanas de vida, por inhalación del bacilo si la madre continúa siendo bacilífera^{23,24}. La probabilidad de tuberculosis congénita en el caso 9 era, por tanto, remota, ya que la madre tenía baciloscopias negativas tras 5 meses de terapia adecuada guiada por el antibiograma. Desgraciadamente, no fue posible estudio anatomopatológico de la placenta que se recomienda en todo alumbramiento de mujer con tuberculosis durante la gestación. La situación de normalidad clínica, analítica y de estudios de imagen del recién nacido descartó esta posibilidad.

La administración de la BCG para evitar el desarrollo de ITBL o enfermedad es también controvertida^{1,8,11,25}. Su indicación sólo es clara en los hijos de madre con tuberculosis bacilífera en el momento del parto, en los casos que no se pueda interrumpir el contacto maternofilar y en aquellos países con elevada prevalencia de tuberculosis, tan pronto como sea posible. Estas indicaciones no se modifican en función de la resistencia del bacilo^{1,25}. En el caso 9, la BCG no se consideró una opción terapéutica al presentar la madre baciloscopias persistentemente negativas 4 meses antes del parto y con cumplimiento terapéutico vigilado. La posible opción de quimioprofilaxis postexposición, que podría haberse planteado hasta el resultado de la primera prueba de tuberculina, se desestimó pues la madre no era bacilífera.

Otro de los problemas que persisten en la tuberculosis es la importancia de las técnicas de imagen, que permiten en un paciente asintomático diferenciar entre infección y enfermedad. El uso de la TC torácica en casos de difícil interpretación es una práctica habitual en niños y sobre

todo en lactantes²⁶, aunque existe una gran diferencia interobservador a la hora de asegurar la presencia de adenopatías²⁷ y muchas veces el resultado no es concluyente, como el caso 8.

Como reflexión final nos parece importante sensibilizar a los pediatras con este artículo sobre el probable incremento de los casos de TB-MDR, favorecidos por el aumento de la inmigración desde países endémicos. Ante cualquier sospecha de tuberculosis, sigue siendo prioritario realizar el estudio de contactos, conocer la sensibilidad de la cepa del caso índice y vigilar el cumplimiento terapéutico, todas ellas responsabilidades del pediatra, quien deberá determinar las medidas que considere necesarias (TDO, asistencia social, salud pública, etc.) para que se realicen correctamente²⁰. En situaciones sociales de riesgo, habrá que equilibrar juiciosamente los beneficios de terapias de segunda línea en niños frente a la toxicidad de los fármacos y/o a realizar un mal cumplimiento, agotando los escasos recursos terapéuticos disponibles si el niño llegara a enfermar. Sin lugar a dudas son obligadas en caso de enfermedad, mientras que en casos de exposición e ITBL habrá que evaluar individualmente al niño y esto siempre deberá llevarse a cabo por personal experto en tuberculosis.

Agradecimientos

Nuestro más sincero agradecimiento por su desinteresada revisión de este manuscrito a los doctores José Antonio Caminero Luna, del Servicio de Neumología del Hospital General Universitario Doctor Negrín (Las Palmas de Gran Canaria) y de Arturo Noguerado Asensio, del servicio de Medicina Interna del Hospital de Cantoblanco, de Madrid.

BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization. Guidance for National Tuberculosis Programmes on the management of tuberculosis in children. WHO/HTM/TB/2006.371.
2. World Health Organization. Report of the meeting of the WHO global task force on XDR-TB. WHO/HTM/TB/2007.375.
3. Abdel Aziz M, Wright A. The WHO/International Union against Tuberculosis and Lung Disease Global Project on Surveillance for Anti-Tuberculosis Drug Resistance: A model for other infectious diseases. *Clin Infect Dis*. 2005;41:S258-62.
4. Méndez A, Baquero F, García MJ, Rojo P, Ballesteros Y, Rubio B, et al. Tuberculosis Multirresistente en la edad pediátrica. *An Pediatr (Barc)*. 2007;67:206-11.
5. Drobac PC, Mukherjee JS, Joseph JK, Mitnick C, Furin JJ, Del Castillo H, et al. Community-based therapy for children with multidrug-resistant tuberculosis. *Pediatrics*. 2006;117:2022-9.
6. Schaaf HS, Gie RP, Kennedy M, Beyers N, Hesselning PB, Donald PR. Evaluation of young children in contact with adult multidrug-resistant pulmonary tuberculosis: a 30-month follow-up. *Pediatrics*. 2002;109:765-71.
7. Schaaf HS, Van Rie A, Gie RP, Beyers N, Victor TC, Van Helden PD, et al. Transmission of multidrug-resistant tuberculosis. *Pediatr Infect Dis*. 2000;19:695-9.

8. Connelly K, Seaworth BJ. Drug-resistant tuberculosis: controversies and challenges in pediatrics. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2005;3:995-1010.
9. Shah NS, Wright A, Bai G-H, Barrera L, Boulahbal F, Martín-Casabona N, et al. Worldwide emergence of extensively drug-resistant tuberculosis. *Emerg Infect Dis.* 2007. <http://www.cdc.gov/EID/content/13/3/380.htm>
10. Anti-tuberculosis drug resistance in the world. Report 2, (WHO/CDS/TB/2000.278) and Report 3 (WHO/HTM/TB/2004.343).
11. Sanz-Peláez O, Caminero-Luna JA, Pérez-Arellano JL. Tuberculosis e inmigración en España. Evidencias y controversias. *Med Clin (Barc).* 2006;126:259-69.
12. Grupo de Trabajo de Tuberculosis de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica. Documento de consenso para el tratamiento de la exposición e infección tuberculosa latente en niños. *An Pediatr (Barc).* 2006;64:1-4.
13. CDC. Guidelines for the investigation of contacts of persons with infectious tuberculosis: Recommendations from the National Tuberculosis Controllers Association and CDC. *MMWR.* 2005;54(No.RR-17):1-47.
14. CDC. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *MMWR.* 2000;49:1-51.
15. American Thoracic Society, CDC, Infectious Diseases Society of America. Controlling tuberculosis in the United States: recommendations from the American Thoracic Society, CDC, and the Infectious Disease Society of America. *MMWR.* 2005; 54.
16. Grupo de Trabajo de Tuberculosis de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP). Interpretación de la prueba de tuberculina en niños. *An Pediatr (Barc).* 2003;59:582-5.
17. Ailinger RL, Moore JB, Nguyen N, Lasus H. Adherence to latent tuberculosis infection therapy among latino immigrants. *Public Health Nurs.* 2006;23:307-13.
18. Fortún J, Martín-Dávila P, Navas E, Pérez-Elías MJ, Cobo J, Tato M, et al. Linezolid for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *J Antimicrob Chemother.* 2005;56:180-5.
19. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis: Treatment of drug-resistant tuberculosis in special conditions and situation. WHO/HTM/TB. 2006;361: 57-66.
20. Tomioka H, Namba K. Development of antituberculous drugs: current status and future prospects. *Kekkaku.* 2006 81:753-4.
21. Doi N. Global overview of new anti-TB compounds. 17th ECC-MID & 25th ICC. Abstract Comunicación. Abril 2007.
22. Horsburgh CR Jr. Priorities for the treatment of latent tuberculosis infection in the United States. *N Engl J Med.* 2004;350: 2060-7.
23. Hageman JR. Congenital and Perinatal Tuberculosis. Discussion of difficult issues in Diagnosis and Management. *J Perinatol.* 1998;18:389-94.
24. Starke JR. Tuberculosis. En: Gershon AA, Jotez PJ, Katz SL, editors. *Krugman's infectious diseases of children.* 11th ed. Philadelphia: Ed. Mosby; 2004. p. 731-67.
25. Cook VJ, Kuramoto L, Noertjojo K, Elwood RK, Fitzgerald JM. BCG vaccination and the prevalence of latent tuberculosis infection in an aboriginal population. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2006;10:1347-53.
26. Kim WS, Choi JI, Cheon JE, Kim IO, Yeon KM, Lee HJ. Pulmonary tuberculosis in infants: radiographic and CT findings. *AJR Am J Roentgenol.* 2006;187:1024-33.
27. 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.* 2006;36:368; author reply 369.