

Correspondencia:

Dra. Elsa Bisero
Domicilio postal: Soler 1077, Ituzaingó.
CP 1714. Prov. de Buenos Aires.
Tel: (011) 4623-0377 / Móvil: 11-4412-9991
E- mail: elsibisero@yahoo.com.ar

Recibido: 23.05.2013
Aceptado: 25.10.2013

Tuberculosis en una población pediátrica atendida en un hospital público. Adherencia al tratamiento. Estudio descriptivo

Autores: Elsa Bisero*^a, Graciela Luque*^a, María Elena Borda*^b, Karina Melillo*^a, Alejandra Zapata*^c, Silvana Varela*^d

*Hospital Nac. Prof. Dr. Alejandro Posadas. El Palomar. Pcia. de Buenos Aires.

^aServicio de Pediatría. Sección Neumonología Infantil.

^bÁrea Programática. Sección Epidemiología

^cServicio de Laboratorio. Sección Bacteriología

^dMedicina Basada en la Evidencia

Participación en el trabajo:

Dra. María Elena Borda. Análisis epidemiológico.

Dra. Elsa Bisero. Diseño del estudio

Dras. Karina Melillo y Graciela Luque. Recolección de datos clínicos

Dras. Elsa Bisero, Graciela Luque, María Elena Borda, Silvana Varela. Revisión crítica del contenido intelectual e interpretación de los resultados.

Dra. Alejandra Zapata. Análisis y recolección de datos del Laboratorio Bacteriológico.

Dras. Elsa Bisero, María Elena Borda, Graciela Luque, Karina Melillo, Alejandra Zapata, Silvana Varela. Aprobación de la versión final del manuscrito.

Resumen

A partir de la estrategia de la OMS "Alto a la Tuberculosis", se evaluó la situación en un hospital público.

Objetivo primario: Contribuir con la estrategia de reducción de la tuberculosis.

Objetivo secundario: a) evaluar la adherencia al tratamiento b) describir las características clínico-epidemiológicas de una población pediátrica atendida en un hospital público.

Material y método: Se realizó un estudio observacional, descriptivo, transversal.

Se definió: no adherencia al tratamiento, cuando un paciente no recibe los medicamentos durante un mes o más, en cualquier fase del tratamiento.

Resultados: Durante los años 2008-2009, se diagnosticó tuberculosis en 30 niños. Mediana de: 56 meses (rango 1m-14 años). Índice de masculinidad: 0.87. Al ingreso 80% eran sintomáticos, 86% eran eutróficos. El foco de contagio se detectó en el 72%. La prueba tuberculínica fue positiva en el 63%. Predominó la forma pulmonar. La forma pulmonar grave se registró en 12/23 y la común o moderada 11/23. La pleural fue más frecuente entre las extrapulmonares. La radiografía de tórax mostró predominio de infiltrado unilateral sin cavidad 11/23. El rendimiento bacteriológico fue del 36,7%. En 2008 la tasa de abandono fue del 50% y en 2009 44,44%. No hubo fallecidos.

Conclusiones: Existe una baja detección de casos por antecedente de contacto. No hubo diferencias entre las formas graves y las pulmonares comunes. La tuberculosis pleural predominó como forma extrapulmonar. El abandono de tratamiento fue muy alto por lo cual propusimos realizar intervenciones

Palabras clave: tuberculosis, abandono de tratamiento, no- adherencia.

Abstract

Tuberculosis in a Pediatric Population Treated at a Public Hospital. Adherence to Treatment. Descriptive Study

Based on the World Health Organization "Stop TB Strategy", the current situation of the Hospital Prof. Dr. A. Posadas was evaluated.

Primary Objective: to contribute to the strategy for tuberculosis reduction.

Secondary Objectives: a) to evaluate the adherence to treatment b) to describe clinical and epidemiological features of tuberculosis in a pediatric population at a public hospital.

Materials & Method: Observational, longitudinal and retrospective study.

Treatment default was defined as the period of one or more months during which a patient does not receive medications, in any phase of treatment.

Results: During the years 2008 and 2009, 30 children with tuberculosis were registered. Median age was 56 months (range 1m-14 years). Masculinity Index: 0.87. At the time of the first visit, 80% did not present any symptoms and 86% presented a normal nutritional status. Contacts study was positive in 72% of the cases. Tuberculin test (PPD 2 TU) was positive ≥ 10 mm in 63% of the patients. Pulmonary TB was the predominant form of presentation. Severe pulmonary TB was recorded in 12/23 patients and mild or moderate TB, in 11/23 patients. Among the extrapulmonary forms, pleural tuberculosis was predominant. Chest X-ray: unilateral pulmonary TB with no cavity was predominant, 11/23 patients. Bacteriological diagnosis was positive in 36.7% of the patients. Outcome: in 2008, default rate was 50% and in 2009, 44.44%. There were no deceased patients.

Conclusions: There is a low case detection by contact history. There were no differences in treatment outcome between severe and non severe pulmonary TB. Pleural tuberculosis was predominant as an extrapulmonary presentation. Treatment default was very high in this population; for this reason individual, particular and general interventions are suggested.

Key words: Tuberculosis, Treatment default, Non adherence.

Introducción

La tuberculosis (TB) es una enfermedad infecto-contagiosa, granulomatosa crónica. Es prevenible, curable y su prevalencia tiende a disminuir naturalmente, sin embargo en las últimas décadas hubo un aumento, tanto en su incidencia como en su gravedad^{1, 2}.

Alrededor de un tercio de la población mundial (dos mil millones de personas) está infectada por el *Mycobacterium tuberculosis* (MT) y en riesgo de tener la enfermedad. Más de ocho millones desarrollan TB activa cada año y dos millones mueren^{3, 4}.

La Organización Panamericana de la Salud (OPS) en el año 2005 profundizó el control de la TB con el fortalecimiento del tratamiento directamente observado (DOTS) y adoptó, mediante la Resolución CD46 R12, la "Estrategia Regional para el Control de la TB para 2006-2015"⁵.

Pese a los avances, sigue siendo un problema global de salud pública en adultos y niños en todo el mundo, afectando sobre todo a la población de mayor nivel de marginación y carencias⁶.

Es una enfermedad social que obedece a múltiples causas, donde las políticas de control de la enfermedad no pueden estar limitadas solo al tratamiento médico⁷.

El estado actual de la TB infantil, desde el punto de vista epidemiológico, parece sobre todo atribuible al número de personas en convivencia estrecha con el caso índice, 2/3 de los niños que enferman lo hacen a través de esta situación⁸.

Los niños suelen ser el "evento centinela" de la TB, por fallas del sistema en el control de la enfermedad⁷. Cuando un niño presenta TB indica que la infección ha sido transmitida recientemente y que la persona que la transmitió puede ser todavía infectiva¹⁻⁹.

En algunos países con alta prevalencia de VIH se llegaron a duplicar o triplicar los casos de TB en la década de los 90¹⁰⁻¹⁴.

La multirresistencia a las drogas (MDR) aumentó debido, principalmente, a la mala administración del tratamiento^{12, 15, 16}.

El Hospital Nacional Prof. A. Posadas, inmerso en la zona oeste del Conurbano Bonaerense, recibe niños de una vasta región que comprende fundamentalmente el oeste, noroeste y sudoeste del primer y segundo cordón de dicha región.

A partir de la estrategia definida por la OMS como "Alto a la Tuberculosis", que establece objetivos de reducción de la TB para el año 2015, se evaluó la situación existente en el Hospital Nac. Prof. A. Posadas, con el propósito de mejorar la atención de los pacientes y contribuir con dicha estrategia¹⁷.

Objetivo primario

Contribuir con la estrategia de reducción de la tuberculosis.

Objetivo secundario

a) Evaluar la adherencia al tratamiento b) describir las características clínico-epidemiológicas de una población pediátrica atendida en un hospital público.

Material y método

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, transversal.

Población: Pacientes <16 años con diagnóstico de TB entre los años 2008 y 2009, atendidos en forma ambulatoria o en internación. Se incluyeron los niños con VIH. No se excluyó ningún paciente. Se utilizaron datos primarios, volcados en una planilla "ad hoc" de notificación de casos. Los datos de los pacientes que no fueran notificados se obtuvieron del registro de estudios bacteriológicos del Laboratorio de Microbiología en formato EPI 6 para dicho fin.

Se consideraron las variables: edad, sexo, lugar de procedencia, grado de nutrición (peso para talla), vacunación con bacilo de Calmet-Guerin (B.C.G.), signos, síntomas al ingreso, evolución. Para presentar variables cuantitativas se utilizaron medidas de tendencia central y dispersión (media con SD y/o mediana con rangos) y para las variables cualitativas medidas de frecuencia (porcentajes).

Se empleó como prueba tuberculínica el derivado proteico purificado del lote RT-23 (2U P.P.D. – RT23), obtenido por el Instituto Serológico de Copenhague, a partir de los cultivos filtrados por *Mycobacterium tuberculosis* de tipo humano. Se consideró positiva cuando fue \geq a 10 mm. En los niños con serología positiva para VIH el corte fue de \geq 5 mm.

La evaluación se completó con hemograma, eritrosedimentación (V.S.G.), radiografía de tórax (RxTx), examen bacteriológico directo y cultivo para bacilo ácido alcohol resistente (BAAR). Biopsias.

Los estudios bacteriológicos se efectuaron por el método colorimétrico de cultivo rápido en medio líquido (MBbact). La identificación de *Mycobacterium tuberculosis* se realizó por NAP test¹⁸.

Se definieron las formas clínicas según consenso del Comité Nacional de Neumonología de la Sociedad Argentina de Pediatría¹.

Se consideraron no vacunados con Bacilo de Calmette-Guérin (B.C.G) a los niños que no tuvieron cicatriz de BCG y no presentaban carnet.

Se definió abandono de tratamiento cuando un paciente no recibió tratamiento específico durante un mes o más, en cualquier fase del mismo. Se construyó el indicador de abandono de tratamiento considerando N° de pacientes con diagnóstico de TB durante el período que abandonan el tratamiento/total de pacientes con diagnóstico de TB durante el período \times 100.

Resultados

Durante los años 2008 a 2009, se registraron 1813 consultas en el consultorio de Tuberculosis de Neumonología Infantil. Todos menores de 15 años.

Se registró enfermedad tuberculosa en 30 pacientes.

La distribución mensual puede verse en el Gráfico N° I

La mediana fue de 56 meses (rango 1m a 14 años).

El índice de masculinidad fue de 0,87.

Veintiseis (85,62%) de los niños fueron eutróficos.

Consultaron por presencia de sintomatología 24, por estudio de foco 5 y en 1 caso no constaba el dato.

Veintidos niños (71,92%) fueron derivados para estudio de contactos. Los convivientes en el grupo familiar variaron entre 3 y 36.

En las formas pulmonares, los signos y síntomas en la primera consulta fueron febrícula, astenia, pérdida de peso y tos en el 32% de los niños.

Presentaban cicatriz de BCG 28 (93%) pacientes.

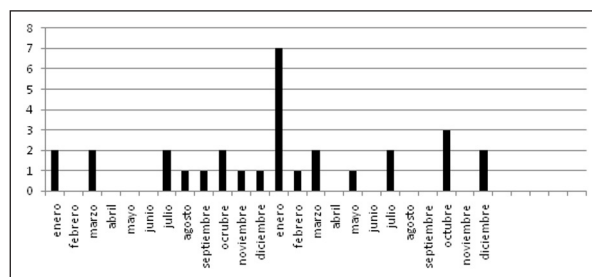


Gráfico I. Distribución mensual de los casos de tuberculosis Infantil. Años 2008-2009

La PPD. 2 UT fue $\geq 10\text{mm}$ en 19 (62,89%) de los casos.

La forma pulmonar se halló en 23/30, de ellas la forma pulmonar grave correspondió a 12/23 y la forma común o moderada se observó en 11/23. Gráfico N° II

En el patrón radiológico se observó en primer lugar el infiltrado unilateral sin cavidad (USC) 11/23, seguido por unilateral con cavidad (UCC) 5/23.

Forma extrapulmonar se registró en 7 (23%), pleural 5, meníngea 1 y diseminada 1. Gráfico N° III

Al ingreso, 15 (51,40%) de los pacientes presentaron recuento leucocitario mayor de $10000/\text{mm}^3$ (4600-15800), con predominio linfocitario. La V.S.G osciló entre 4 y $53/\text{mm}^3$ (1ra. hora), con una mediana de 27.

El rendimiento bacteriológico para *Mycobacterium tuberculosis* fue del 36,7%. Se registró 1 caso de *Mycobacterium bovis*.

Los cultivos positivos se detectaron en un tiempo promedio de 15 días.

La serología para VIH se realizó en 7/30 niños, 4 fueron positivas.

Todos los casos iniciaron tratamientos originales.

En 2008, la tasa de abandono correspondió al 50% de los 12 pacientes y en el 2009 fue del 44,44% sobre 18 pacientes.

Todos los pacientes fueron tratados y seguidos en el servicio.

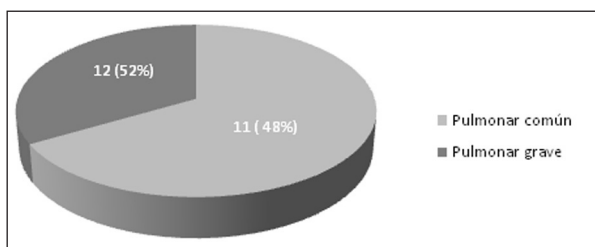


Gráfico II. Distribución de las formas pulmonares

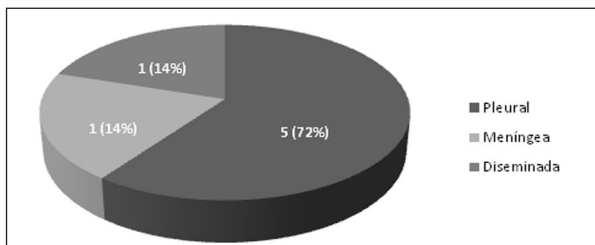


Gráfico III. Distribución de las formas extrapulmonares

Todos los pacientes provenían del área de influencia geográfica del hospital. Los pacientes que abandonaron correspondieron a los partidos de La Matanza, Hurlingham, San Miguel y Malvinas Argentinas

Ningún niño falleció.

Discusión

Se desconoce la prevalencia y la incidencia de la TB en la población infantil a nivel mundial¹⁹.

Nuestro país mantiene aún una incidencia relativamente elevada. En el año 2000 fue de 24.3/100 000 habitantes en niños de 0 a 4 años, siendo la tasa para todas las edades de 31.8/100.000²⁰.

Entre los muchos factores que hacen difícil estimar la cantidad de tuberculosis en la población infantil se encuentran: la inespecificidad clínica y radiológica, la dificultad para establecer el diagnóstico bacteriológico definitivo, la escasa prioridad en materia de salud pública, la inexistencia de vínculos entre los pediatras del sector privado y los programas nacionales de tuberculosis, y la intermitencia de las políticas nacionales en torno a la enfermedad.

Si bien el número de pacientes con tuberculosis infantil es un pequeño número del total de consultas de Neumonología Pediátrica, estos casos insumen mayor atención y dedicación debido a que el estudio del paciente y sus contactos generan largas consultas que incluyen el abordaje multidisciplinario con Servicio Social, Epidemiología y los Municipios de procedencia del caso.

La bibliografía refiere como edad más frecuente de la tuberculosis infantil entre 1 a 4 años. Nosotros encontramos que el 50% tenía entre 10 y 13 años¹⁹.

La procedencia de nuestros niños en todos los casos fue del oeste del Conurbano Bonaerense (La Matanza, Merlo, Moreno, Morón, 3 de Febrero, Ituzaingó, Hurlingham y Moreno) lo que coincide con la zona de influencia del hospital.

La mayoría de los niños registró signos y síntomas inespecíficos al momento de la consulta. Las manifestaciones clínicas de la TB infantil no permiten diferenciarla inicialmente con precisión de otras enfermedades broncopulmonares²¹.

En los años evaluados predominaron las formas pulmonares sobre las extrapulmonares en coincidencia con la bibliografía analizada^{22, 23}.

La mayoría de los niños concurrieron por sintomatología. Esto indicaría una escasa detección

temprana de casos a través de la investigación de los convivientes de adultos bacilíferos. Es imprescindible investigar activamente a los grupos de contacto de todo enfermo adulto debido a que los niños, en su mayoría, adquieren la enfermedad por transmisión de un adulto bacilífero conviviente. En nuestra población la búsqueda de foco fue positiva en el 72% de los casos, al igual que lo mencionado por numerosos autores, entre ellos Sánchez Albisua I, y col^{19, 23}.

Las formas extrapulmonares de TB representan entre el 10 y 20% de los casos totales de TB sin incluir a los inmunodeprimidos. En los casos extrapulmonares la signo-sintomatología correspondió al sitio afectado. Todos los niños con formas extrapulmonares fueron sintomáticos. La forma pleural representó el 23%. Se registró en niños de 3 a 14 años. Coincidentemente con la bibliografía, no se registró ninguna forma extrapulmonar en menores de 1 año^{24, 25}.

La radiografía de tórax, que suele ser esencial en el diagnóstico de la enfermedad en el adulto, muchas veces no es concluyente en pediatría sobre todo en las formas pulmonares comunes en las cuales el rendimiento de la radiografía suele ser escaso. Entre nuestros pacientes, la forma radiológica predominante fue el infiltrado USC²⁶.

Las pruebas tuberculinas determinan la infección tuberculosa actual o pasada. En nuestro trabajo registramos positividad en el 63% de los casos. Los 4 niños con serología positiva para VIH presentaron valores entre 5 y 8 mm. De acuerdo con un estudio realizado en nuestro hospital sobre 307 niños sanos, la positividad tuberculínica posterior a la vacunación B.C.G. fue muy baja (0,76%). La prueba tuberculínica positiva no debería ser imputable a la vacunación sino ser indicador de infección o enfermedad tuberculosa²⁶.

En la TB infantil es necesario agotar toda la metodología disponible para arribar al diagnóstico. En nuestra población, además, se efectuaron estudios de líquido pleural, cefalorraquídeo y biopsias. El laboratorio del hospital integra la red de laboratorios de TB, realiza los controles de calidad supervisados por A.N.L.I.S. En los años 2008-2009, el rendimiento bacteriológico fue bajo comparado con lo referido por otros autores. Esto se debió en parte al escaso número de muestras enviadas²⁷.

Los cultivos positivos correspondieron a *Mycobacterium tuberculosis*, excepto un niño con SIDA quien presentó enfermedad diseminada por *Mycobacterium bovis*.

La coinfección con el *Virus de inmunodeficiencia humana* (VIH) incrementa hasta un 50% el riesgo de desarrollar TB, siendo una de las comorbilidades más frecuentes en pediatría. El aislamiento del bacilo sigue siendo fundamental en el diagnóstico de la enfermedad, esto aumenta la necesidad de la investigación bacteriológica por todos los métodos conocidos, sin embargo, las lesiones iniciales como las que presentan la mayoría de los niños son paucibacilares, por lo tanto, el diagnóstico en pediatría se debe realizar basándose en elementos epidemiológicos, clínicos y radiológicos.

Estaban vacunados con B.C.G el 93% de los niños. Su aplicación se recomienda en países en desarrollo con altas tasas de infección TB donde la mayoría de niños se infectan precozmente (tasas de infección tuberculosa superiores al 1% al año de vida), en niños no infectados previamente y en zonas o grupos sociales con un riesgo anual de adquirir la infección superior al 1%. Está demostrado que reduce la incidencia de TB en lactantes en zonas de alta prevalencia y la mortalidad por complicaciones graves de la infección primaria, especialmente la meningitis y formas diseminadas²⁸.

La protección de la BCG en formas graves de tuberculosis en niños menores de 4 años es alrededor del 80%. Desde hace aproximadamente 10 años, hay nuevas vacunas contra la TB, en diferentes etapas de investigación^{16, 29, 30}.

Nuestros pacientes fueron tratados según las normas del Consenso del Comité Nacional de Neumonología de la Sociedad Argentina de Pediatría^{16, 31}.

Solo 3 casos recibieron tratamiento DOTS³².

La mejor forma de prevenir la farmacoresistencia en tuberculosis es a través de la detección oportuna y curación de todos los casos nuevos, con esquemas primarios estrictamente supervisados^{14, 16, 17}.

El tratamiento de niños con tuberculosis debería ajustarse a la línea marcada por la OMS en la estrategia "alto a la tuberculosis", teniendo siempre en cuenta la epidemiología y manifestaciones clínicas particulares que presenta la tuberculosis infantil^{5, 10}.

La no adherencia al tratamiento de la tuberculosis fue muy alta en esta población. Decidimos formar un equipo multidisciplinario para implementar intervenciones en las futuras poblaciones tuberculosas atendidas, con la finalidad de disminuir las tasas observadas. Creemos que cualquier

esfuerzo dirigido a mejorar esta situación y sus consecuencias se traducirían en beneficio de la población y en el control de la enfermedad. Se requiere voluntad política, esfuerzos masivos, recursos suficientes y perdurables.

Conclusiones

Existe una baja detección de casos por antecedente de contacto con pacientes enfermos. El abandono de tratamiento fue muy alto en esta población por lo que se propuso realizar intervenciones en el abordaje de los nuevos casos. Son necesarios trabajos epidemiológicos de campo para tratar de identificar los problemas del abandono en cada área y sus eventuales soluciones.

Conflicto de intereses: los autores no presentan conflictos de intereses.

Bibliografía

1. Broglia B, Bonifachich E, Cerqueiro MC, et al. Criterios diagnósticos y tratamiento de la tuberculosis infantil. *Arch Argent Pediatr* 2002; 159-175.
2. Gonzalez Montaner L, Ferrero N, Secondi, M.R, et al. *Tuberculosis Infantil*. Editorial Celcius. J.Vallory, 1985. Prólogo.
3. Dye C, Phil D, Cheeles S, et al. Global burden of tuberculosis: estimated incident, prevalence and mortality by country. *JAMA* 1999; 282 (7): 667-686.
4. Farga V. *Tuberculosis*. Publicaciones Técnicas Mediterráneo LTA. Santiago de Chile. 1992; 13: 173-177.
5. Organización Panamericana de la Salud. Programa Nacional de control de la Tuberculosis. Ministerio de Salud Pública. Plan regional de la Tuberculosis. 2006-2015.
6. Molina Rueda MJ, Fernandez Ajuria A, Rodriguez Del Aguila MM, López Hernandez B. Factores asociados al abandono del tratamiento de la tuberculosis en la Provincia de Granada. *Rev Clin Esp* 2012; 3 (13): 1-6.
7. Paganini H. *Revista de Infectología Pediátrica*. 1ra. Edición. Editorial Científica Interamericana S.A.C.I. 2009; 1051-1064.
8. Gonzalez Montaner LJ, Palmero DJ, y colaboradores. *Tuberculosis Multi-resistente*. Laboratorio Hoeschst Marion Roussel. Argentina, 1998.
9. Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Dr. Emilio Coni. Capítulo V. Organización del tratamiento de la TBC. CAP TB. Doc. Tec. 05/09
10. Global tuberculosis control. WHO report 2000. Geneva, World Health Organization, 2000 (document WHO/CDS/TB/2000.275).
11. Organización Mundial de la Salud. *Tuberculosis*. Prensa. Nota descriptiva N° 104. 2013. En: www.who.int (Consultado el 26 de febrero de 2013).
12. Boletín Epidemiológico Periódico. Nro. 46. Ministerio de Salud Presidencia de la Nación. ISSN 1851-295X. ISSN 1851-4014 (en línea)
13. Organización Mundial de la Salud. TBHV. En: www.who.int/tb/challenges/hiv/talking_points/es/index.html.
14. Programa de Acción Específico 2007-2012 Tuberculosis. Secretaría de Salud. Subsecretaría de Prevención y Promoción de la Salud. México, 2008.
15. Espinal MA, Laslo A, Simonsen L, et al. Global trends in Resistance to antituberculosis Drugs. *N Engl J Med* 2001; 344(17): 1294-1303.
16. De Juan Martin F. Tuberculosis Multirresistente en la infancia. *Bol Pediatr* 2009; 49: 167-173.
17. Global Tuberculosis control: surveillance, planning, financing. WHO report 2006. WHLO/HTM/TB/2006.362.
18. Soto Tarazona A. Medios de cultivo para el diagnóstico de Tuberculosis: una perspectiva desde los países en vías de desarrollo. *Medios alternativos en Tuberculosis*. OPS. Manual para el Diagnóstico de la Tuberculosis. Normas y Guía Técnica. Parte II. 2008: 1-38.
19. OMS. *Tuberculosis*. Nota descriptiva N°104. En: www.who.in/media centre/factsheets/fs104/es/ (consultado marzo de 2013)
20. Miceli I, Sequeira MD, de Kantor IN. La Tuberculosis infantil y su diagnóstico en la Argentina. *Medicina* 2002; 62: 585-592.
21. Marais BJ, Gie RP, Obihara CC, Hesselting AC, Schaaf HS, Beyers N. Well defined symptoms are of value in the diagnosis of childhood pulmonary tuberculosis. *Arch Dis Child* 2005; 90: 1162-5.
22. Starke JR. Tuberculosis in children. *Semin Respir Crit Care* 2004; 25: 353-364 23. Sanchez Albusua ML, Vidal Lopez F, Del Castillo MC, Borque MJ, Garcia MJ, Garcia H. Tuberculosis pulmonar en el niño: Características según la edad. *An Esp Pediatr* 1998; 48: 251-255.
24. Golinelli F, Hernández G, Otamendi M, et al. Diferencias en manifestaciones clínicas y gravedad en niños con tuberculosis menores y mayores de 1 año. *Rev Am Med Resp* 2010; 4: 149-153
25. Fernández-Jorge MA, Alonso-Mallo E, Lobato-Delgado LA et al. Extrapulmonary tuberculosis: retrospective study of 107 cases. *An Med Interna* 1995; 12 (5): 212-215.
26. Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, Starke JR, Hesselting AC, Donald PR. A proposed radiological classification of childhood intrathoracic tuberculosis. *Pediatr Radiol* 2004; 34: 886-94.
27. Burgos RL, Heise SG, Richard R, Neumann JI. Tuberculosis infantil en Valdivia. Experiencia clínica en 16 años. *Rev Chil Infect* (2002); 19 (4): 237-244.
28. Miceli I, de Kantor I. La vacuna contra la tuberculosis: entre Viejas y nuevas tecnologías. *Medicina* 1999; 59: 300-304.
29. Marais BJ, Pai M. Recent advances in the diagnosis of childhood tuberculosis. *Arch Dis Child* 2007; 92: 446-52.
30. Miceli I, Kantor I, Colaiácovo D et al. Eficacia de la vacunación con BCG evaluada mediante el método de casos y testigos en Buenos Aires, Argentina. *Arch Argent Pediatr* 1988; 86: 366-372.
31. Comité Nacional de Neumonología y Comité Nacional de Infectología. *Tuberculosis infantil*. Modificaciones a los criterios de diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis infantil. *Arch Argent Pediatr* 2007; 105(1): 54-55.
32. 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: 603-662.