



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Original

Enfermedad tuberculosa en población pediátrica en Madrid en los últimos 26 años



Arantxa Berzosa Sánchez^{a,*}, Marta Illán Ramos^a, María Prados^b, Clara Calderón Gallego^a, Laura Francisco González^a, Ignacio Callejas Caballero^b, Santiago Rueda Esteban^a, Luis Manuel Prieto Tato^b, Juana Begoña Cacho Calvo^c, Sara Guillén Martín^b y José Tomás Ramos Amador^a

^a Servicio de Pediatría, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

^b Servicio de Pediatría, Hospital Universitario de Getafe, Getafe, Madrid, España

^c Servicio de Microbiología, Hospital Universitario de Getafe, Getafe, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 8 de julio de 2019

Aceptado el 20 de octubre de 2019

On-line el 26 de diciembre de 2019

Palabras clave:

Enfermedad tuberculosa
Epidemiología
Inmigración
Tuberculosis pulmonar
Cultivo
Esputo inducido

R E S U M E N

Introducción: La tuberculosis (TB) continúa siendo un problema de salud pública grave. En la edad pediátrica existe gran dificultad para obtener un diagnóstico de certeza. La principal forma de presentación es la pulmonar, con mayor riesgo de formas graves y extrapulmonares en menores de 2 años. El objetivo del estudio es describir la TB en población pediátrica en nuestro medio en los últimos años.

Pacientes y métodos: Estudio retrospectivo de TB diagnosticadas en 2 hospitales de la Comunidad de Madrid durante 26 años (1991–2017). Se analizan variables epidemiológicas, clínicas, pruebas complementarias y tratamientos recibidos.

Resultados: Se incluyeron 170 niños. Las 2 franjas de edad más afectadas son la lactancia y la adolescencia. Población inmigrante: 42,9% (Sudamérica y Marruecos). Los principales motivos de consulta fueron contacto con TB (20,6%) y fiebre (15,3%). Al diagnóstico, el 61,8% refería ambiente epidémico. El 30,6% estaba asintomático. El Mantoux fue positivo en el 92,2% de los pacientes y el IGRA fue positivo en el 70,6% de casos realizados. Se halló enfermedad pulmonar en el 91,8% vs. afectación extrapulmonar en el 8,2% de los niños. El cultivo fue positivo en el 36,9% de muestras de jugo gástrico y se aislaron 3 cepas resistentes a isoniácida. Todos los pacientes seguidos curaron sin secuela, salvo uno que falleció.

Conclusiones: La afectación pulmonar continúa siendo la forma de presentación más frecuente de TB en pediatría. El diagnóstico de presunción (clínica compatible con Mantoux positivo o radiografía patológica) es el más habitual. Es importante realizar estudio de contactos como medida de control de enfermedad tuberculosa.

© 2019 Elsevier España, S.L.U.

y Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Todos los derechos reservados.

Tuberculosis in the paediatric population of Madrid in the last 26 years

A B S T R A C T

Keywords:

Tuberculosis
Epidemiology
Immigration
Pulmonary tuberculosis
Culture
Induced sputum

Introduction: Tuberculosis (TB) continues to be a serious public health problem and establishing a definitive diagnosis among children is extremely challenging. Pulmonary tuberculosis is the most prevalent form, with children under the age of 2 years being at greatest risk of severe and disseminated forms. The aim of this study was to describe TB among children in Spain in recent years.

Patients and methods: A retrospective study of paediatric patients diagnosed with TB in two hospitals of the Community of Madrid over a 26-year period (1991–2017). Epidemiological and clinical variables, additional tests and treatments received were analysed.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: aranire@msn.com (A. Berzosa Sánchez).

Results: 170 children were included. The two most-affected age groups were infancy and adolescence. 42.9% of patients were immigrant children (South-America or Morocco). The main reasons for consultation were TB contact (20.6%) and fever (15.3%). At diagnosis, 61.8% of cases referred an epidemic environment, and 30.6% were asymptomatic. The Mantoux tuberculin skin test was positive in 92.2% of patients and IGRA was positive in 70.6%. Pulmonary TB was identified in 91.8% of children vs. 8.2% with extrapulmonary forms. Gastric juice culture was positive in 36.9% of cases and three strains resistant to isoniazid were isolated. All patients were cured without complications except one who died.

Conclusions: Pulmonary TB continues to be the most prevalent form among children and presumptive diagnosis (symptoms consistent with positive Mantoux test or suggestive X-ray) is the most common form of diagnosis. It is important to conduct a contact investigation in order to control the spread of TB.

© 2019 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. All rights reserved.

Introducción

La tuberculosis (TB) es una de las enfermedades infecciosas de mayor impacto mundial, siendo una de las primeras causas de muerte de origen infeccioso en todo el mundo, por encima del VIH o del paludismo¹. En la Unión Europea se observa un descenso en la tasa de incidencia de TB entre 2012 y 2017. En 2017 la tasa estimada de incidencia se situó en 11,9 casos/100.000. Del total de casos diagnosticados, un 4,4% eran menores de 15 años². En España en ese mismo año (2017), la tasa global de incidencia fue de 9,43 casos/100.000 (4.390 casos), por debajo de la media europea³. A pesar de este descenso, la TB sigue siendo un problema de salud pública importante.

La infección por el VIH es el cofactor más importante para el desarrollo de enfermedad en personas infectadas por *Mycobacterium tuberculosis*. Existen otros factores de riesgo que contribuyen de manera importante al desarrollo de la enfermedad como son la edad, la inmigración o el uso de tratamientos inmunomoduladores.

En la infancia lo más habitual es la infección asintomática, salvo en lactantes y adolescentes, que presentan sintomatología más frecuentemente siendo la enfermedad pulmonar la forma más habitual de presentación. En menores de 2 años se presenta mayor probabilidad de progresión a formas graves y extrapulmonares^{4–7}.

Los niños infectados constituyen el reservorio del que ocurrirán en el futuro los nuevos casos de enfermedad. El manejo adecuado de la exposición a TB bacilífera y de la infección latente en niños contribuye a evitar la aparición de formas más graves⁸. Además, cualquier niño infectado representa un evento centinela de transmisión reciente de *M. tuberculosis* en la comunidad, siendo la fuente de contagio generalmente un familiar bacilífero próximo. Por ello establecer una vigilancia estrecha de los núcleos familiares asegurando el estudio y tratamiento de los contactos a partir del caso centinela contribuye a interrumpir la cadena epidemiológica.

El mayor desafío de la TB infantil es la dificultad para obtener un diagnóstico de certeza⁹. Existen nuevas técnicas diagnósticas como el Interferon Gamma Release Assay (IGRA)¹⁰, de gran utilidad en niños vacunados con BCG, ya que un resultado positivo confirma infección por *M. tuberculosis*, y técnicas de amplificación del DNA (reacción en cadena de la polimerasa [PCR])¹¹, que aportan una mayor rapidez de diagnóstico.

En nuestro país hay escasa información sobre la TB infantil, con pocas series recogidas sobre pacientes pediátricos. El objetivo del estudio fue describir las características epidemiológicas y clínicas de TB en la población pediátrica de 2 hospitales de la Comunidad de Madrid en los últimos 26 años.

Pacientes y métodos

Estudio descriptivo, observacional y retrospectivo en el que se incluyeron todos los casos diagnosticados de enfermedad

tuberculosa, de pacientes entre 0 y 17 años, del Hospital Clínico San Carlos y del Hospital Getafe desde junio de 1991 hasta diciembre de 2017.

Se recogieron variables epidemiológicas: edad, sexo, lugar de nacimiento y procedencia de los padres; ambiente epidemiológico y contacto con TB. Se describieron características clínicas (síntomas al diagnóstico, existencia de cicatriz de BCG), analíticas y microbiológicas al diagnóstico. Se recogió el tratamiento recibido y la evolución clínica (tiempo de seguimiento, existencia de complicaciones).

Se consideró diagnóstico de enfermedad tuberculosa la presencia de clínica y/o alteración radiológica compatible con TB con al menos uno de los siguientes criterios: historia de TB compatible (contacto con TB) o Mantoux positivo o aislamientos microbiológicos compatibles. Se consideró TB pulmonar al caso de TB que afectaba al parénquima pulmonar o al árbol traqueobronquial, siendo el resto de casos considerados TB extrapulmonar.

Se consideró el Mantoux positivo cuando la induración (a las 48/72 h de su inoculación y medida en su diámetro transversal) era mayor de 10 mm o bien si era mayor de 5 mm y existía una sospecha clínica elevada o un estado de inmunosupresión⁹. En los casos en que estaba disponible se recogieron los resultados de técnicas de IGRA (QuantiFERON-TB).

Se describió alterada la radiografía de tórax o TAC torácico si presentaba infiltrados, adenopatías, atelectasias o ensanchamiento mediastínico compatible con afectación tuberculosa.

Se consideró de origen inmigrante todo hijo de padres extranjeros. De estos pacientes se describió además si nacieron en España o fuera de España y se recogió el país de origen de los padres.

Las muestras de jugo gástrico y esputo inducido (realizado desde 2007) se recogieron en 3 días consecutivos y en ayunas. En las muestras recogidas se realizaron de forma simultánea tinción BAAR, cultivo para micobacteria y técnica de amplificación genómica (PCR).

Previo a su inicio, el estudio fue aprobado por el Comité de Ética de ambos hospitales. En el estudio no se recogió información de carácter personal. Cada paciente recibió un código numérico anónimo, siendo el único dato que lo identificaba y por tanto no fue necesario solicitar un consentimiento informado del paciente para este estudio.

Para el análisis estadístico se empleó el sistema SPSS 20 para Windows. Las variables continuas se expresaron como medianas y rango intercuartílico (RIC) y las variables categóricas como distribución de frecuencias o porcentajes.

Resultados

Se diagnosticaron 170 pacientes de TB; 91 eran varones (53,5%). La mediana de edad al diagnóstico fue de 4,5 años (RIC 2–11). Las

Tabla 1

Características epidemiológicas y clínicas de los pacientes con enfermedad tuberculosa

	N/total (%)
Origen	
Español	97/170 (57,1)
Inmigrante	73/170 (42,9)
América del Sur	48/170 (28,2)
Marruecos	14/170 (8,2)
África subsahariana	5/170 (2,9)
Rumanía	4/170 (2,4)
Sexo	
Mujer	79/170 (46,5)
Edad	
<2 años	58/170 (34,1)
2-5 años	28/170 (16,4)
6-12 años	45/170 (26,5)
>12 años	39/170 (22,9)
Ambiente epidémico	
No caso índice	65/170 (38,2)
Caso índice conocido	105/170 (61,8)
En tratamiento	80/105 (76,2)
Desconocen si recibe tratamiento	21/105 (20)
No tratamiento	4/105 (3,8)
Clínica al diagnóstico	
Asintomático	52/170 (30,6)
Sintomático	118/170 (69,4)
Fiebre y tos	30/170 (17,6)
Tos aislada	23/170 (13,6)
Fiebre aislada	14/170 (8,2)
Exploración física	
Sin hallazgos patológicos	86/170 (50,6)
Alterada	83/170 (48,8)
Auscultación pulmonar alterada	47/83 (56,6)
Adenopatías	12/83 (14,5)
Alteraciones cutáneas	9/83 (10,8)

características epidemiológicas y clínicas de los pacientes se describen en la [tabla 1](#).

En el 14,3% de los pacientes se constató la existencia de cicatriz de BCG (23/161). No se identificaron casos de inmunodeficiencias primarias ni adquiridas en nuestros pacientes, ni pacientes con supresión farmacológica.

El principal motivo de consulta fue el contacto bacilífero (20,6%), seguido de fiebre (15,3%) y sintomatología respiratoria (14,1%); 4 casos (2,4%) consultaron por cojera y otros 4 (2,4%) presentaban eritema nudoso.

Respecto al ambiente epidémico, descrito en la [tabla 1](#), cabe destacar que de los 105 casos índices, 80/105 (76,2%) mantenían contacto estrecho con el niño (convivientes), mientras que 25/105 (23,8%) tenían solo contacto parcial (familiares o profesores).

Las pruebas complementarias realizadas se recogen en la [tabla 2](#). Presentaron Mantoux positivo el 92,9% de los niños (158/170). En 12/170 casos (7,1%) el Mantoux fue <5 mm (uno fue diagnosticado de varicela la semana previa al estudio, otro presentaba patrón de TB miliar y 4 presentaban TAC torácico compatible. En 3 casos se confirmó infección con IGRA positivo. En el resto se obtuvieron resultados positivos en pruebas microbiológicas).

Se diagnosticaron 156/170 TB pulmonares (91,2%). La radiografía fue patológica en 153/170 casos (90,0%), siendo en los otros 3 necesaria la confirmación con TAC torácico.

Por otro lado, 14/170 fueron TB extrapulmonar (8,2%): 5/14 (35,7%) en forma de adenitis, 5/14 (35,7%) con formas cutáneas, 2/14 (14,3%) fueron afectación articular y 2/14 (14,3%) fueron meningitis tuberculosa.

De las pruebas microbiológicas ([tabla 2](#)), cabe destacar que se aisló *M. tuberculosis* en el 36,9% de jugo gástrico y en el 40,9% de esputo.

Respecto al tratamiento, en el 70,6% (120/170) se empleó la pauta recomendada para la enfermedad tuberculosa con cepa

Tabla 2

Pruebas complementarias

	N/total (%)
Mantoux positivo	
>10 mm	109/170 (64,1)
5-10 mm	49/170 (28,8)
IGRA	
Positivo	12/17 (70,6)
Analítica	
Leucocitosis (>15.000 leucocitos/ml)	73/170 (42,9)
Neutrofilia (>70%)	28/170 (16,5)
Elevación reactantes fase aguda	100/170 (58,8)
PCR >6 mg/l	48/100 (48)
VSG >20 mm/h	52/100 (52)
Ambos aumentados	38/100 (38)
Radiografía tórax	
Normal	17/170 (10)
Hallazgos patológicos	153/170 (90)
Condensación	101/170 (59,4)
Adenopatía	82/170 (48,2)
Condensación + adenopatía	44/170 (25,9)
Atelectasia	14/170 (8,2)
Derrame	13/170 (7,6)
Cavitación	9/170 (5,3)
TAC torácico	
Alterado	22/24 (91,7)
Jugo gástrico	
Microscopia: observación BAAR	18/145 (12,4)
Aislamiento en cultivo	52/141 (36,9)
PCR positiva	9/28 (32,2)
Esputo	
Microscopia: observación BAAR	15/70 (21,4)
Aislamiento en cultivo	27/66 (40,9)
PCR positiva	6/29 (20,7)

sensible en niños: isoniacida y rifampicina 6 meses junto con pirazinamida los 2 primeros. En 3/170 pacientes (1,8%) se identificaron resistencias a isoniacida, en ningún caso multiresistencias; 27/170 pacientes (15,9%) recibieron tratamiento con preparados coformulados. En 5/170 (2,9%) se documentó la realización de terapia directamente observada. Recibieron tratamiento coadyuvante con corticoides 7/170 (4,1%) pacientes. Los efectos adversos documentados (18/170 pacientes [10,5%]) fueron: hipertransaminasemia, vómitos, dolor abdominal/diarrea, hiperuricemia y rash (interpretado como secundario a pirazinamida). En 9/170 casos (5,2%) fue necesario retirar el fármaco o ajustar dosis.

Fueron seguidos el 86,5% (147/170) de los pacientes (en consultas hospitalarias o ambulatorias), con seguimiento >6 meses en 124/147 pacientes (84,4%). Se confirmó el cumplimiento correcto del tratamiento en el 75,9% de los pacientes. El pronóstico de todos ellos fue bueno, sin documentar secuelas posteriores en ningún paciente, salvo un paciente que falleció a los 2 meses de vida tras el diagnóstico de TB pulmonar con síndrome hemofagocítico secundario¹².

Discusión

La TB sigue siendo un problema de salud frecuente en nuestro medio. Como se muestra en los resultados, no existe un claro predominio de sexo de manera global. En nuestra serie la lactancia y la adolescencia son los periodos de edad más afectados, coincidiendo con artículos publicados^{13,14}.

La epidemiología está cambiando y en los últimos años, en la mayoría de los países occidentales, la TB infantil afecta a inmigrantes procedentes de zonas de alta endemia^{14,15} y solo esporádicamente la población autóctona padece microepidemias. En nuestro estudio 76 niños son inmigrantes o hijos de inmigrantes, principalmente de Sudamérica o Marruecos, países de los que mayor inmigración recibe España. Únicamente la mitad de los pacientes pertenecen a población autóctona.

El principal motivo de consulta fue la exposición a un caso índice de TB, que se describió en dos tercios de los pacientes. Es importante tener esto en cuenta, ya que la mejor estrategia para el control de la enfermedad tuberculosa, además del diagnóstico precoz y tratamiento de los enfermos, es realizar un estudio exhaustivo de los contactos expuestos^{16,17}, siendo los pacientes pediátricos eventos centinela de la TB en la comunidad. De los casos índices, el 76,2% habían sido o estaban siendo tratados de manera correcta, pero hay que destacar que casi un 24% no recibía tratamiento antituberculoso, siendo una pérdida de oportunidad de interrumpir la cadena epidemiológica y erradicar la enfermedad.

La escasez de síntomas y la inespecificidad de los mismos son uno de los motivos que dificultan el diagnóstico. En nuestra serie un tercio de los niños se encontraban asintomáticos y entre los sintomáticos la mayoría presentaba manifestaciones inespecíficas como tos y fiebre. La principal forma de afectación cutánea que se describe en la serie es el eritema nodoso, siendo una forma típica de presentación en la infancia¹⁸.

De los 170 pacientes, la mayoría padecieron la forma pulmonar de la enfermedad, siendo este el inicio clínico más habitual en la infancia⁴⁻⁷. No obstante en la población pediátrica existe mayor riesgo de enfermedad extrapulmonar, siendo en menores de 5 años la tasa de meningitis tuberculosa muy superior a la media en población adulta¹⁹. En nuestra serie se recogen un número de casos no despreciables que presentaron clínica extrapulmonar (8,2%) como adenitis cervical, artritis de cadera, afectación cutánea y afectación del sistema nervioso central.

La prueba de la tuberculina es el método más útil para el diagnóstico de la infección tuberculosa y de gran ayuda para detectar la enfermedad tanto en niños como en adolescentes⁹. En nuestra serie, más del 90% de los niños presentaban un Mantoux positivo, con una induración > 10 mm en el 64,1% de los casos. En los últimos años recogidos y en casos necesarios se completó el estudio con IGRA (cuya sensibilidad [> 80%] es similar al Mantoux pero con mayor especificidad)⁹, que resultó positivo en casi tres cuartas partes de los pacientes, reflejo de su utilidad en casos de infección y enfermedad dudosos (vacunados BCG).

De igual manera la radiografía de tórax como herramienta diagnóstica sigue siendo muy importante. Solamente en casos de pacientes con clínica compatible, Mantoux positivo o contacto estrecho con TB y radiografía no concluyente/dudosa, tal y como describen las guías^{9,20}, fue necesario realizar un TAC torácico, siendo esta prueba patológica en 22 de los 24 pacientes en los que se realizó. Las manifestaciones radiológicas de la TB en niños son muy variables²¹. En nuestra serie la alteración más frecuente fue la afectación parenquimatosa simple seguida de la afectación ganglionar (predominio derecho). Otras alteraciones descritas fueron derrame pleural unilateral (en pacientes en edad prepuberal, con clínica de dolor torácico), y en menor número de pacientes cavitación (todos mayores de 11 años, salvo uno de 7 años al diagnóstico).

El estudio microbiológico debe realizarse en todo paciente con sospecha de enfermedad tuberculosa con objeto de intentar alcanzar el diagnóstico de certeza. De las 3 técnicas microbiológicas que se describen en nuestra serie el cultivo continúa como prueba más rentable; aunque la PCR aporta beneficios en la práctica clínica, como rapidez de resultado y la capacidad de informar de la cepa y sensibilidad a antituberculosos.

El tratamiento empleado fue el recomendado en las guías para la TB en pediatría^{22,23}: HRZ(E)2m + HR4m, sometido a variaciones derivadas del transcurso del tiempo durante el estudio (inicialmente se empleaban 3 fármacos [HRZ] y posteriormente, debido al aumento de resistencia a isoniácida en nuestro medio, se modificó la pauta a terapia con 4 fármacos hasta confirmar sensibilidad de la cepa). Solo en 3 casos se detectaron resistencias a isoniácida, sin detectar multirresistencias. En pacientes con mala adherencia se decidió terapia directamente observada como estrategia de mejora

(5 casos). En nuestra serie (al igual que en las guías mencionadas) se describen pocas reacciones adversas, la mayoría leves y transitorias, siendo necesario en alguna ocasión suprimir la medicación o disminuir la dosis.

Se describe un seguimiento de medio año en gran parte de los pacientes en el hospital o en centros ambulatorios. En una cuarta parte de los pacientes no se puede asegurar que hayan realizado tratamiento completo, bien porque son perdidos en el seguimiento o bien porque no completaron el tratamiento durante el tiempo pautado, no pudiendo confirmar así su curación.

Entre las limitaciones del estudio están la naturaleza retrospectiva y la incorporación de pruebas diagnósticas o discretos cambios en las guías terapéuticas con el tiempo, pero cabe destacar como puntos fuertes que es una serie muy amplia (la segunda serie más amplia en nuestro medio) con un tamaño muestral importante, que refleja la experiencia de 2 hospitales con extensa área de referencia y durante 26 años.

En suma nuestra experiencia coincide con las publicaciones sobre TB infantil en las características clínicas y epidemiológicas: distribución por edades con predominio en lactantes y adolescentes y escasez e inespecificidad de la sintomatología en la edad pediátrica. También coincide en mayor frecuencia de la patología pulmonar frente a otras manifestaciones extrapulmonares. Aun así, consideramos que con el fin de conocer mejor los cambios en la epidemiología e historia de la TB infantil, son necesarios más estudios colaborativos, destacando la reciente creación e importante desarrollo de la red de tuberculosis infantil española (pTBred), que está permitiendo conocer mejor esta patología en nuestra población pediátrica^{24,25}.

Financiación

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Bibliografía

- World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2018. Geneva: Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO [consultado May 2019]. Disponible en: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/274453/9789241565646-eng.pdf?ua=1>
- WHO Regional Office for Europe European Centre for Disease Prevention and Control. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2019-2017 data. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe 2019 [consultado May 2019]. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/tuberculosis-surveillance-and-monitoring-europe-2019>
- Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad. Plan para la prevención y control de la tuberculosis en España. Madrid; 2019.
- Méndez A, Baquero-Artigao F. Tuberculosis pulmonar. *Pediatr Integral*. 2016;20:109–18.
- Cruz A, Starke J. Pediatric tuberculosis. *Pediatr Rev*. 2010;31:13–25. <http://dx.doi.org/10.1542/pir.31-1-13>
- Soriano-Aranda A, Bruguera S, Rodríguez Chitiva A, Noguera-Julian A, Orcau A, Martín-Nalda A, et al. Clinical presentations and outcomes related to tuberculosis in children younger than 2 years of age in Catalonia. *Front Pediatr*. 2019;7:238. <http://dx.doi.org/10.3389/fped.2019.00238>
- Perez-Velez CM, Marais BJ. Tuberculosis in children. *N Engl J Med*. 2012;367:348–61. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMr1008049>
- Grupo de trabajo de Tuberculosis de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica. Documento de consenso sobre el tratamiento de la exposición a tuberculosis y de la infección tuberculosa latente en niños. *An Pediatr (Barc)*. 2006;64:59–65.
- Moreno-Pérez D, Andrés Martín A, Altet Gómez N, Baquero-Artigao F, Escribano Montaner A, Gómez-Pastrana Durán D, et al. Diagnóstico de la tuberculosis en la edad pediátrica. *An Pediatr (Barc)*. 2010;72:283.e1–14.
- Marais BJ, Pai M. Recent advances in the diagnosis of childhood tuberculosis. *Arch Dis Child*. 2007;92:446–52.

11. Gómez-Pastrana D. Tuberculosis in children. Is PCR the diagnostic solution? *Clin Microbiol Infect*. 2002;9:541–4.
12. Aranda-Cazón C, Daoud-Pérez ZJ, Aleo-Luján E, Joyanes AB, Francisco-González L, Ramos Amador JT. Pulmonary tuberculosis with hematogenous spread associated with hemaphagocytic syndrome and multiple pulmonary pneumatoceles. *Clin Microbiol*. 2017;6:290.
13. Morris SK, Demers AM, Lam R, Pell LG, Giroux RJ, Kitai I. Epidemiology and clinical management of tuberculosis in children in Canada. *Paediatr Child Health*. 2015;20:83–8.
14. Erkens CG, de Vries G, Keizer ST, Slump E, van den Hof S. The epidemiology of childhood tuberculosis in the Netherlands: still room for prevention. *BMC Infect Dis*. 2014;14:295, <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2334-14-295>.
15. Del Rosal T, Baquero-Artigao F, García-Miguel MJ, Méndez-Echevarría A, López G, Aracil FJ, et al. Impact of immigration on pulmonary tuberculosis in Spanish children: a three-decade review. *Pediatr Infect Dis J*. 2010;29:648–51.
16. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Plan para la prevención y el control de la tuberculosis en España. 2016.
17. Altet MN, Alcaide J. Control y eliminación de la tuberculosis en España: las estrategias para el siglo XXI. *An Pediatr (Barc)*. 2006;64:66–73.
18. Vashisht P, Sahoo B, Khurana N, Reddy BS. Cutaneous tuberculosis in children and adolescents: a clinicohistological study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2007;21:40–7.
19. Centro Nacional de Epidemiología. CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP). Instituto de Salud Carlos III. Resultados de la vigilancia epidemiológica de las enfermedades transmisibles. Informe anual 2016. Madrid; 2018.
20. Gómez-Pastrana D, Carceller-Blanchard A. ¿Debe realizarse una tomografía computarizada torácica a los niños con infección tuberculosa sin enfermedad aparente? *An Pediatr (Barc)*. 2007;67:585–93.
21. Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, Starke JR, Hesselting AC, Donald PR, et al. A proposed radiologic classification of childhood intrathoracic tuberculosis. *Pediatr Radiol*. 2004;34:886–94.
22. Protocolo de tratamiento de la tuberculosis en la infancia. *An Esp Pediatr*. 1994;48:90–7.
23. Grupo de trabajo de Tuberculosis e Infección por otras Micobacterias de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica. Documento de consenso. Actualización del tratamiento de la tuberculosis en niños. *An Pediatr (Barc)*. 2018;88:52.e1–12.
24. Piñero Pérez R, Santiago García B, Mellado Peña MJ. Spanish Network for the Study of Paediatric Tuberculosis. At the forefront of Europe. *Rev Esp Salud Publica*. 2017;91:e1–4.
25. Santiago B, Baquero-Artigao F, Mejías A, Blázquez D, Jiménez MS, Mellado-Peña MJ. Pediatric drug-resistant tuberculosis in Madrid. *Pediatr Infect Dis J*. 2014;33:345–50, <http://dx.doi.org/10.1097/INF.000000000000111>.