

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA



TESIS DOCTORAL

**Perfil epidemiológico y clínico de la tuberculosis en niños de la
Comunidad Autónoma de Madrid**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA

PRESENTADA POR

Begoña Santiago García

DIRECTORES

**Jesús Ruiz Contreras
María José Mellado Peña**

Madrid, 2017

Universidad Complutense de Madrid
Facultad de Medicina
Departamento de Pediatría



Perfil Epidemiológico y Clínico
de la Tuberculosis en Niños
en la Comunidad Autónoma de Madrid

Tesis Doctoral
Begoña Santiago García

Tutores de Tesis
Dr. Jesús Ruiz Contreras
Dra. María José Mellado Peña

Madrid, 2015



Informe del Director de la Tesis Doctoral

DATOS DE LA TESIS DOCTORAL	
Doctorando	Begoña Santiago García
Título de la Tesis	Perfil Epidemiológico y Clínico de la Tuberculosis en Niños en la Comunidad Autónoma de Madrid
Facultad o Centro	Facultad de Medicina. Departamento de Pediatría

DATOS DEL DIRECTOR DE LA TESIS DOCTORAL	
Nombre Completo	Jesús Ruiz-Contreras
Centro	Hospital Universitario 12 de Octubre: Universidad Complutense
D.N.I./Pasaporte	065190333M
e-mail	jesuruiz@ucm.es , jruizcontreras@gmail.com ;

	VALORACIÓN DE LA TESIS			
	Muy Buena	Buena	Suficiente	Deficiente
Originalidad		X		
Definición Objetivos	X			
Metodología	X			
Relevancia Resultados	X			
Discusión / Conclusiones	X			

INFORME:

Confirmando que Begoña Santiago García ha realizado, bajo mi co-dirección, el presente trabajo para optar al título de Doctor en Medicina. El estudio reúne todos los criterios de excelencia que definen a un trabajo científico en los diferentes apartados del mismo: estado actual del tema, objetivos, material y métodos, resultados y conclusiones. Contiene información relevante de aplicabilidad clínica, que permitirá mejorar el diagnóstico, tratamiento y cuidados de los niños con tuberculosis. En resumen, el trabajo puede ser presentado para su evolución y defensa pública como tesis doctoral.

Madrid, a 15 de octubre de 2015

Fdo.: Prof. Jesús Ruiz Contreras



Informe de la Directora de la Tesis Doctoral

DATOS DE LA TESIS DOCTORAL	
Doctorando	Begoña Santiago García
Título de la Tesis	Perfil Epidemiológico y Clínico de la Tuberculosis en Niños en la Comunidad Autónoma de Madrid
Facultad o Centro	Facultad de Medicina. Departamento de Pediatría

DATOS DEL DIRECTOR DE LA TESIS DOCTORAL	
Nombre Completo	M ^a José Mellado Peña
Centro	Hospital Universitario Infantil La Paz. Madrid.
D.N./Pasaporte	02188782X
e-mail	mariajose.mellado@salud.madrid.org

	VALORACIÓN DE LA TESIS			
	Muy Buena	Buena	Suficiente	Deficiente
Originalidad	X			
Definición Objetivos	X			
Metodología	X			
Relevancia Resultados	X			
Discusión / Conclusiones	X			

INFORME (en caso necesario se podrán añadir más hojas) (250-300 palabras):

El trabajo presenta gran originalidad, considerando el importante aspecto epidemiológico que analiza y su envergadura, con desarrollo multicéntrico, incluyendo los hospitales pediátricos públicos de la Comunidad de Madrid, y recogiendo los datos prospectivos de la Tuberculosis (TB)-enfermedad pediátrica.

La mayor fortaleza del estudio es que traduce una línea investigadora de varios años que comienza con la descripción de la TB, de las formas extrapulmonares y de la TB resistente a fármacos en niños la CAM, Estudio EREMITA. Recientemente se inicia el estudio MAGISTRAL, sobre formulaciones de fármacos anti-TB pediátricos en combinaciones a dosis fijas.

Estos trabajos pioneros conducen a crear la extensa red de TB pediátrica española, pTBnet, que se desarrolla mediante becas de investigación y creando la sólida “*base de datos nacional pediátrica de TB*”, con una estructura que permite la recogida prospectiva con publicaciones en revistas internacionales, nacionales y presentado en eventos científicos.

La mayor utilidad de la red se evidencia por ser la herramienta para obtener datos de incalculable valor epidemiológico sobre la TB en niños en nuestro medio, que hasta ahora no estaban disponibles.

El impacto y beneficio de este proyecto abierto y explotable para años venideros, da idea de la magnitud de la empresa, máxime si como está previsto, se completa con el análisis retrospectivo de casos, incluyendo datos evolutivos tanto de la exposición a TB como de la infección tuberculosa latente en esta población tan vulnerable.

El trabajo cumple sin duda con todas las exigencias de un proyecto de tesis doctoral, que se presenta en modalidad de publicaciones realizadas y de experiencia en el tema, pero que además de la excelencia en la investigación clínica, abre un futuro al conocimiento de la epidemiología de la TB en niños que impactará de forma evidente en las actuaciones en Salud Pública.

Madrid, a 13 de octubre de 2015

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Dra. M.ª José Mellado Peña', written in a cursive style.

Fdo.: Dra. M^a José Mellado Peña

*Los científicos dicen que estamos hechos de átomos,
pero a mí un pajarito me contó que estamos hechos de historias*

Eduardo Galeano

A mis padres

A Celia y a Dani

Agradecimientos

Esta Tesis Doctoral es el fruto de cuatro años de dedicación, rodeada de personas extraordinarias que han llenado mi Tesis Doctoral de matices científicos y humanos.

En primer lugar, debo dar las gracias al Dr. Fernando Baquero, quien alentó hace cinco años mi implicación en el estudio de la tuberculosis en los niños. Por compartir su gran experiencia, su contagiosa pasión por la clínica y por su compromiso docente.

A la Dra. Raquel Vecino, con la que comparto una larga y bonita amistad. El destino quiso implicarnos durante la residencia en la descripción de la tuberculosis en niños trasplantados en La Paz. Ahora, gracias a ello, también compartimos unas líneas científicas.

A la Dra. Asunción Mejías, con quien pasé unos meses en Columbus, tomando conciencia de que la práctica clínica y la investigación son dos caras inseparables de la misma moneda. Gracias porque compartió conmigo su pasión científica, por guiarme y apoyarme estos años.

Gracias a los pediatras de la Unidad de Enfermedades Infecciosas del Hospital Gregorio Marañón que me han acompañado en los primeros pasos de mi andadura investigadora en este hospital: Dra. Teresa Hernández-Sampelayo, Dra. Marisa Navarro, Dr. Jesús Saavedra y Dra. Mar Santos. Ellos han sido un estímulo constante estos años, el puente que me ha mantenido mi vínculo con los pacientes, y mi mejor coartada para dejar el ordenador.

A la Dra. M^a Ángeles Muñoz-Fernández, del Laboratorio de Inmunobiología Molecular-VIH del Hospital Gregorio Marañón, por acogerme en su grupo con un Contrato Rio Hortega, y por su confianza y generosidad durante estos años. En este grupo he encontrado investigadores y personas excelentes, que me han mostrado otra realidad de la investigación científica, y por quienes siento un gran afecto.

Esta tesis no habría sido posible sin la colaboración altruista de los investigadores del Grupo de Estudio EREMITA y de los pediatras de la Red Española de Estudio de Tuberculosis Pediátrica, de quienes he aprendido la fuerza del trabajo en equipo. En especial, gracias al Dr. Roi Piñeiro, creador del Proyecto Magistral que forma parte esta Tesis, por su transmitir su pasión por las enfermedades infecciosas desde que éramos residentes en el Hospital Clínico.

En especial, doy las gracias a mis dos directores de Tesis Doctoral. Al Dr. Jesús Ruiz Contreras, por compartir su enorme sabiduría y, orientarme durante el desarrollo de este trabajo. Por comprender las dificultades para realizarlo en la distancia y por animarme en

los momentos difíciles. Su cercanía en el trato y su confianza me han hecho valorarle y apreciarle más cada día.

Gracias a mi directora de Tesis, la Dra. M^a José Mellado, que ha alentado mi interés por la tuberculosis y los niños desde que nos conocemos, y me ha abierto mil puertas. Por su estar siempre alegre, por su incansable espíritu de trabajo, por recordarme que "no hay que sufrir", y por entender las dificultades de ser madre, a la vez que se intenta desarrollar una carrera profesional.

Quiero agradecer a mis padres su bondad, y apoyo incondicional durante toda mi vida. Esta tesis no habría sido posible sin su ayuda durante mi aventura "londinense", tanto por parte de mi madre, que se vino, como de mi padre, que se tuvo que quedar. Gracias a mi hermana, por su dulzura y por cada gesto de cariño. También quiero agradecer a Pepa y Julián su apoyo logístico en tantas ocasiones.

Y, finalmente, gracias a Dani, por mostrarme las cosas más hermosas y despertarme en los días más grises. Gracias por cada una de las veces que haces reír a Celia y porque, además, también eres el mejor compañero para hacer ciencia.

Abreviaturas

AEP	Asociación Española de Pediatría
BCG	Bacilo de Calmette y Guérin
CAM	Comunidad Autónoma de Madrid
CM-AEP	Comité de Medicamentos de la AEP
CNE	Centro Nacional de Epidemiología
CNM	Centro Nacional de Microbiología
ECDC	European Centre for Disease Control and Prevention
EDO	Enfermedades de Declaración Obligatoria
FDC	Fixed Dose Combinations, fármacos co-formulados en dosis fijas
FM	Fórmula magistral
HBC	22 “High Burden Countries”, en los que tiene lugar el 80% de los casos de Tuberculosis en el mundo: Afganistán, Bangladesh, Brasil, Camboya, China, República Democrática del Congo, Etiopía, India, Indonesia, Kenia, Mozambique, Myanmar, Nigeria, Pakistán, Filipinas, Federación Rusa, Sudáfrica, Tanzania, Tailandia, Uganda, Vietnam y Zimbabue.
HPC	18 “High Priority Countries” o países prioritarios en Europa para la lucha contra la Tuberculosis: Armenia, Azerbaiyán, Bielorrusia, Bulgaria, Estonia, Georgia, Kazajstán, Kirguistán, Letonia, Lituania, Moldavia, Rumanía, Rusia, Tayikistán, Turquía, Turkmenistán, Ucrania y Uzbekistán.
IC	Intervalo de confianza
IGRA	Interferon Gamma Release Assay
INFγ	Interferón Gamma
ISCIH	Instituto de Salud Carlos III
ITBL	Infección tuberculosa latente
MDR-TB	Multidrug Resistant Tuberculosis; tuberculosis multirresistente
MTB	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
OMS	Organización Mundial de la Salud
OR	Odds ratio
PAAF	Punción-aspiración con aguja fina
PCR	Polimerase Chain Reaction, Reacción en Cadena de la Polimerasa

PTBNET	Tuberculosis Network European Trialsgroup
pTBred	Red Española de Estudio de Tuberculosis Pediátrica
RENAVE	Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica
RMP	Rifampicina
SEFH	Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria
SEIP	Sociedad Española de Infectología Pediátrica
SENP	Sociedad Española de Neumología Pediátrica
SIDA	Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida
SNC	Sistema nervioso central
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
TAC	Tomografía axial computarizada
TARGA	Tratamiento Antirretroviral de Gran Actividad
TB	Tuberculosis
TBNET	Tuberculosis Network European Trialsgroup
TBP	Tuberculosis pulmonar
TBEP	Tuberculosis extrapulmonar
TDO	Tratamiento directamente observado
TNF	Factor de Necrosis Tumoral, Tumour Necrosis Factor
TST	Tuberculin Skin Test; intradermorreacción de la tuberculina; Reacción de Mantoux
Tx	Trasplante
UE	Unión Europea
VIH	Virus de la Inmunodeficiencia Humana
VFR	Travelers Visiting Friends and Relatives, viajeros que visitan amigos y familiares
XDR-TB	Extensively Drug Resistant Tuberculosis; Tuberculosis Extremadamente Resistente

Índice

Agradecimientos	1
Abreviaturas.....	3
Índice de figuras	9
Índice de tablas.....	11
Listado de publicaciones.....	13
I. Introducción	15
1. Agente causal.....	17
2. Historia natural de la tuberculosis en el niño	18
2.1 Exposición a <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	18
2.2 Primoinfección tuberculosa. Infección tuberculosa latente.....	20
2.3 Enfermedad tuberculosa activa.....	22
2.4 Espectro de la enfermedad tuberculosa en el niño	23
3. Epidemiología de la tuberculosis	28
3.1 Impacto y epidemiología de la tuberculosis en el mundo.....	28
a) Impacto y epidemiología global en adultos.....	28
b) Impacto y epidemiología global en niños.....	31
3.2 Epidemiología regional de la tuberculosis en Europa	33
a) Tuberculosis en adultos en Europa	33
b) Tuberculosis pediátrica en Europa	36
3.3 Epidemiología de la tuberculosis en España	39
a) Tuberculosis en adultos en España	39
b) Tuberculosis en niños en España	41

3.4 Epidemiología de la tuberculosis en 2013. Los números.....	42
4. Estrategias para la prevención y control de la tuberculosis.....	43
4.1 Estrategia Global para el Control de la Tuberculosis.....	43
4.2 Plan Nacional para el Control de la Tuberculosis.....	44
5. La investigación de la tuberculosis pediátrica en España.....	46
5.1 Antecedentes de investigación en tuberculosis pediátrica en España.....	46
5.2 Grupo de Estudio EREMITA.....	47
5.3 Red Española de Estudio de Tuberculosis Pediátrica, pTBred.....	47
5.4 TBNET y pTBNET.....	48
5.5 Prioridades futuras de la investigación en tuberculosis pediátrica.....	49
II. Hipótesis y Objetivos.....	51
1. Hipótesis.....	53
2. Objetivos.....	54
Objetivo primario.....	54
Objetivos secundarios.....	54
III. Material y métodos, y Resultados.....	55
1. Artículo primero. Pediatric Drug-Resistant Tuberculosis in Madrid. Family Matters. B. Santiago, F. Baquero-Artigao, A. Mejías, D. Blazquez, M.S. Jiménez, M.J. Mellado Peña, and the EREMITA study group. <i>Pediatr Infect Dis J</i> (2014); 33:345–350.	57
2. Artículo segundo. Extrapulmonary Tuberculosis in Children From a Low Burden Country. B. Santiago, D. Blázquez Gamero, F. Baquero-Artigao, J. Ruiz Contreras, J.M. Bellón, M.A. Muñoz Fernández, M.J. Mellado Peña, and the EREMITA study group. [En prensa].....	71
3. Artículo tercero. Tuberculosis in pediatric solid organ and hematopoietic stem cell transplant recipients. R. Vecino*, B. Santiago*, F. Baquero-Artigao, et al. <i>Pediatr Infect Dis J</i> 2012; 31:774–7.....	103
4. Artículo cuarto. El reto de la administración de fármacos antituberculosos en niños. Proyecto Magistral de la Red Española de Estudio de Tuberculosis Pediátrica, pTBred. R. Piñeiro Pérez, B. Santiago, C. Fernández Llamazares, F. Baquero	

Artigao, A. Noguera, MJ. Mellado Peña; en representación de pTBred (Red Española de Estudio de Tuberculosis Pediátrica). An Pediatr (Barc). 2015 Sep 10. [Epub ahead of print]	109
IV. Discusión.....	121
1. Tuberculosis resistente a fármacos en niños de la Comunidad Autónoma de Madrid	123
1.1 Impacto de la inmigración en la tuberculosis en niños de la Comunidad Autónoma de Madrid.....	123
1.2 Dinámicas de transmisión de <i>M. tuberculosis</i> en niños de la Comunidad Autónoma de Madrid.....	124
1.3 Desarrollo de resistencia a fármacos antituberculosos en el niño	125
1.4 Incidencia de tuberculosis resistente en niños de la Comunidad Autónoma de Madrid.....	126
1.5 Asociación entre inmigración y tuberculosis resistente en niños de la Comunidad Autónoma de Madrid	127
1.6 Consideraciones prácticas	129
2. Características demográficas, clínicas y evolución de la tuberculosis extrapulmonar en niños de la Comunidad Autónoma de Madrid.....	131
2.1 Epidemiología y factores de riesgo de la tuberculosis extrapulmonar en niños de la Comunidad Autónoma de Madrid	131
2.2 Clasificación y perfil clínico de la tuberculosis extrapulmonar en niños de la Comunidad Autónoma de Madrid	133
2.3 Retos diagnósticos de la tuberculosis extrapulmonar en países no endémicos.....	133
2.4 Tuberculosis extrapulmonar por cepas resistentes en niños de la Comunidad Autónoma de Madrid	135
2.5 Evolución y pronóstico	136
3. Tuberculosis en niños sometidos a trasplante de órgano sólido y trasplante de progenitores hematopoyéticos	137
3.1 Incidencia de la tuberculosis en niños trasplantados	137

3.2 Factores de riesgo y patogenia de la tuberculosis en niños trasplantados	139
3.3 Retos diagnósticos en la tuberculosis en niños trasplantados	141
3.4 Prevención de la tuberculosis en niños trasplantados	142
3.5 Tratamiento de la tuberculosis en niños trasplantados	142
4. El reto de la administración de fármacos antituberculosos en niños. Proyecto Magistral de la Red Española de Estudio de Tuberculosis Pediátrica, pTBred.	145
4.1 Prescripción de fármacos tuberculostáticos. Uso de fórmulas magistrales y fármacos co-formulados en dosis fijas (Fixed-Dose-Combinations)	146
4.2 Administración de tuberculostáticos mezclados con alimentos.....	147
4.3 Variabilidad en el abordaje de la tuberculosis en niños	148
V. Conclusiones	149
Bibliografía	155
Anexo 1.....	175

Índice de figuras

Figura 1. Filas de frotis de esputo, teñidos mediante Ziehl Neelsen, listos para el examen microscópico en el Laboratorio Central de TB del Hospital Queen Elizabeth II (Lesotho, África). En Airbone. A journey into the challenges and solutions to stopping MDR TB and XDR TB.....	17
Figura 2. Factores que determinan el riesgo de exposición, infección y desarrollo de TB en el niño. Modificado de Seddon et al, Inf and Drug Res 2014;7;153-65.....	19
Figura 3. Espectro de la infección por <i>M. tuberculosis</i> en el niño. Adaptado de Kaufman, Nat Med 2011;17(2);159-60.....	21
Figura 4. Síndromes clínicos de la TBP en niños. En Pérez-Vélez et al, NEJM 2012; 367:348–361.....	24
Figura 5. Espectro de la TBP en función de la edad. 1. Foco de Ghon progresivo o enfermedad diseminada. 2. Complejo de Ghon complicado. 3. Derrame pleural. 4. Enfermedad TB tipo adulto. En Marais et al, Ann Trop Paediatr 2005; 25:79–86.....	25
Figura 6. Cronología tras la primoinfección por <i>M. tuberculosis</i> . 0. Incubación; I. Fase hipersensibilidad / conversión tuberculina; II. Fase de TB miliar / meningitis TB; III. Fase lesiones segmentadas (<5a) o derrame pleural (>5a); IV. Fase osteoarticular (<5a).	26
Figura 7. Tendencia en la incidencia de TB según regiones de la OMS (1990-2013). Incidencia estimada de TB (verde) y de TB en VIH-positivos (rojo). Las bandas verdes representan zona de incertidumbre. OMS. En Reporte Anual sobre la Situación de la TB en el mundo,	28
Figura 8. Incidencia estimada de TB por países de la OMS. En Reporte Anual sobre la Situación de la TB en el mundo, OMS 2014.....	29

Figura 9. Porcentaje de TB MDR entre los casos de TB por países de la OMS. En Reporte Anual sobre la Situación de la TB en el mundo, OMS, 2014.	30
Figura 10. Incidencia estimada (verde) y notificación (azul) por 100.000 habitantes. Región Europea 2004-2013. En ECDC TB Report, 2015.	33
Figura 11. Incidencia estimada de TB en los países de la Región Europea en el año 2013. En ECDC TB Report, 2015.	34
Figura 12. Incidencia de coinfección TB/VIH en la Región Europea 2008-2013. En ECDC TB Report, 2015.	35
Figura 13. Incidencia de TB MDR en la Región Europea 2008-2013. En ECDC TB Report, 2015.	35
Figura 14. Incidencia estimada de TB en niños en la UE. En Sangren et al, Euro Surveill. 2011;16(12):1-8.	37
Figura 15. Incidencia estimada de TB en niños de la UE entre 2000-2013. En Sangren et al, Euro Surveill. 2011;16(12):1-8.	38
Figura 16. Evolución de la tasa de TB en niños (<15 años) y adultos España 2006-2013. Adultos (rojo), niños (azul), total (verde). En Informe de la TB en España, CNE/ISCIII, 2014.	40
Figura 17. Escenarios para la infección por MTB en el paciente trasplantado. a) Reactivación de ITBL en el candidato. b) Reactivación de ITBL en tejido/órgano. c) Primoinfección tuberculosa; d) Necesidad de trasplante urgente en enfermo de TB. En Bumbacea et al, ERJ 2012; 40 (4):990-1013.	140

Índice de tablas

Tabla 1 Riesgo de progresión a TBP y a TBEP en función de la edad. Modificado de Marais et al, IJTL D 2004; 8(4):392–402.....	23
Tabla 2. Casos de TB declarados por Comunidades Autónomas en 2013, y tasa por 100.000 habitantes. Fuente: CNE/ISCIII, 2014.....	39
Tabla 3. Principales Indicadores Epidemiológicos de la TB en Adultos.	42
Tabla 4. Principales Indicadores Epidemiológicos de la TB en Niños.	42
Tabla 5. Tasa de TB resistente (%) en niños de la CAM en los dos periodos de estudio. La tabla refleja por un lado la tasa en niños con TB confirmada, y, por otro, la tasa incluyendo los casos con aislamiento en el caso índice.	126
Tabla 6. Tasa de resistencia en niños con TB Confirmada, en función de la nacionalidad de los padres en los dos períodos de estudio. R= resistencia.....	128
Tabla 7. Incidencia de TB resistente en adultos en España en función del país de origen76,83,84.....	128
Tabla 8 Incidencia de TB en cada modalidad de trasplante.....	139

Listado de publicaciones

Esta tesis es un compendio de las siguientes publicaciones:

- I. Vecino R*, Santiago B*, Baquero-Artigao F, et al. Tuberculosis in pediatric solid organ and hematopoietic stem cell transplant recipients. *Pediatr Infect Dis J* 2012; 31:774–7.
- II. Santiago B, Baquero-Artigao F, Mejías A, D. Blázquez, Jiménez MS, Mellado Peña MJ, and the EREMITA study group. Pediatric Drug-Resistant Tuberculosis in Madrid. *Family Matters. Pediatr Infect Dis J* 2014; 33:345–350.
- III. Santiago B, Blázquez Gamero D, Baquero-Artigao F, Ruiz Contreras J, Bellón JM, Muñoz Fernández MA, Mellado Peña MJ, and the EREMITA study group. Extrapulmonary Tuberculosis in Children From a Low Burden Country [in press].
- IV. Piñeiro Pérez R, Santiago B, Fernández Llamazares CM, Baquero Artigao F, Noguera Julian A, Mellado Peña MJ; en representación de pTBred (Red Española de Estudio de Tuberculosis Pediátrica). The challenge of administering anti-tuberculosis treatment in infants and pre-school children. pTBred Magistral Project. *An Pediatr (Barc)*. 2015 Sep 10. [Epub ahead of print]

Otras publicaciones recientes del doctorando relacionadas con la materia:

- i. López-Varela E, García-Basteiro AL, Santiago B, Wagner D, van Ingen J, Kampmann B. Non-tuberculous mycobacteria in children: muddying the waters of tuberculosis diagnosis. *Lancet Respir. Med*. 2015; 3:244–256.
- ii. Jiménez-Montero B, Baquero-Artigao F, Saavedra-Lozano J, et al [Santiago B]. Comparison of *Mycobacterium lentiflavum* and *M. avium-intracellulare* Complex Lymphadenitis. *Pediatr. Infect. Dis. J* 2014; 33:28–34.
- iii. Blázquez-Gamero D, Santiago B, Rojo Conejo P, González Granado LI. BCGitis por reconstitución inmune en un niño VIH positivo. *An Pediatr (Barc)* 2012; 76(2):107).

I. Introducción

*“La tuberculosis tiene una larga historia.
Acompaña al ser humano antes del comienzo de los tiempos,
ha dejado una fuerte huella en nuestro arte, nuestra música, y literatura,
y ha influido en el avance de las ciencias biomédicas y de la salud.
Su agente causal, Mycobacterium tuberculosis, es responsable
de más muertes que cualquier otro agente infeccioso”.*

Sylvia Cardoso Leao y Françoise Portades
Tuberculosis. From Basic Science to Patient Care, 2007

1. Agente causal

La tuberculosis (TB) es una de las enfermedades más antiguas de las que se tiene constancia. El término *tuberculosis* fue empleado por primera vez por JL Schönlein en 1839, basándose en la palabra *tubérculo*, que previamente había sido designada por R Morton en 1689 para referirse a las lesiones características de la enfermedad.

Su agente causal, la bacteria *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) fue descrita por R Koch en 1882. Esta bacteria pertenece al complejo *M. tuberculosis complex*, junto con *M. bovis*, *M. africanum*, *M. canetti* y *M. microti*. Estas especies son también responsables de la TB humana, pero tienen menor relevancia desde el punto de vista clínico y sanitario.

MTB es un bacilo ácido-alcohol resistente, inmóvil y no esporulado, que mide de 0,8 a 4 micras. Tiene un metabolismo aeróbico estricto, con desarrollo óptimo a 35-37°C, y su crecimiento depende del oxígeno y del pH circulante. Es muy resistente a las condiciones de frío, congelación y desecación. Por el contrario, es muy sensible al calor, la luz solar y la luz ultravioleta. Su multiplicación es muy lenta, dividiéndose cada 16-20 horas, y tarda de 3 a 6 semanas para crecer en medios selectivos. Este lento crecimiento justifica su clínica inespecífica y lenta instauración. Ante circunstancias adversas, puede entrar en estado de latencia, y permanecer en esas condiciones durante años. *MTB* posee una pared celular rica en lípidos de alto peso molecular, responsable de varias de sus características biológicas, como la dificultad para ser destruido por los macrófagos o la resistencia a la desecación.

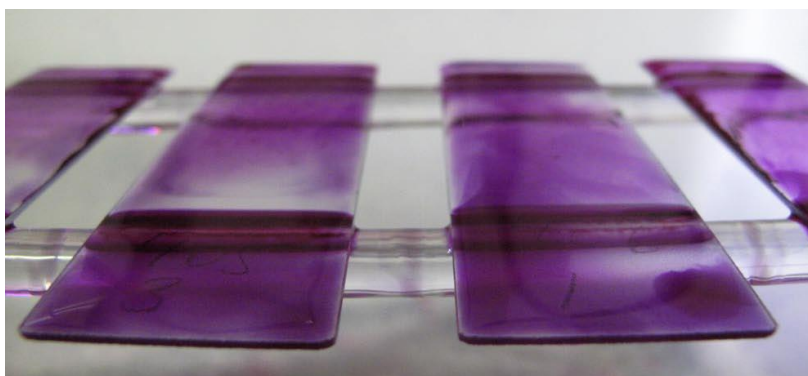


Figura 1. Filas de frotis de esputo, teñidos mediante Ziehl Neelsen, listos para el examen microscópico en el Laboratorio Central de TB del Hospital Queen Elizabeth II (Lesotho, África). En Airbone. A journey into the challenges and solutions to stopping MDR TB and XDR TB.

2. Historia natural de la tuberculosis en el niño

La historia natural de la infección por *MTB* en el niño se encuentra meticulosamente documentada en estudios observacionales del periodo 1920-1950¹⁻¹⁰. En esta época ya se empleaba la radiografía de tórax para el diagnóstico de la enfermedad, sin que existiera un tratamiento eficaz capaz de modificar la historia natural de la misma. Tras la aparición de los primeros fármacos antituberculosos a comienzos del siglo anterior, la realización de estudios sobre la historia natural de la TB no es aceptable desde un punto de vista ético, por lo que las descripciones históricas de la enfermedad continúan teniendo en la actualidad un valor incalculable.

2.1 Exposición a *Mycobacterium tuberculosis*

La transmisión de *MTB* en niños ocurre en general tras la exposición a un adulto enfermo con lesiones cavitadas, emisor de gran cantidad de bacilos. Los niños mayores con formas clínicas similares a las del adulto también contribuyen a la propagación de la enfermedad¹¹. Al toser o estornudar, las gotas cargadas de bacterias se dispersan en el aire, donde se secan y permanecen suspendidas durante horas, aunque sólo las más pequeñas (<5 micras, <10 bacilos) tendrán capacidad infectiva.

Existen varios factores que condicionan el **riesgo de exposición en el niño (Figura 2)**, aunque el principal determinante es la prevalencia de TB en la comunidad, con mayor riesgo en regiones endémicas¹². En general la probabilidad de exposición depende de la frecuencia, intensidad y proximidad de los contactos humanos. Múltiples factores socioculturales y ambientales influyen en la naturaleza de estas relaciones humanas. Los lugares con mayor densidad de población como el medio urbano favorecen la exposición a personas enfermas, y las condiciones de la vivienda, como la estructura física de la casa, la ventilación, los hábitos de dormir, el hacinamiento, o la convivencia con gran número de adultos también determinan mayor riesgo de exposición. Otros factores ambientales como la temperatura o las precipitaciones influyen en el tiempo que los niños pasan en el interior de sus hogares. Asimismo, la edad condiciona la naturaleza de las relaciones interpersonales, con menor exposición en niños pequeños, que con frecuencia interactúan únicamente con el núcleo familiar. Por el contrario, la mayor movilidad y

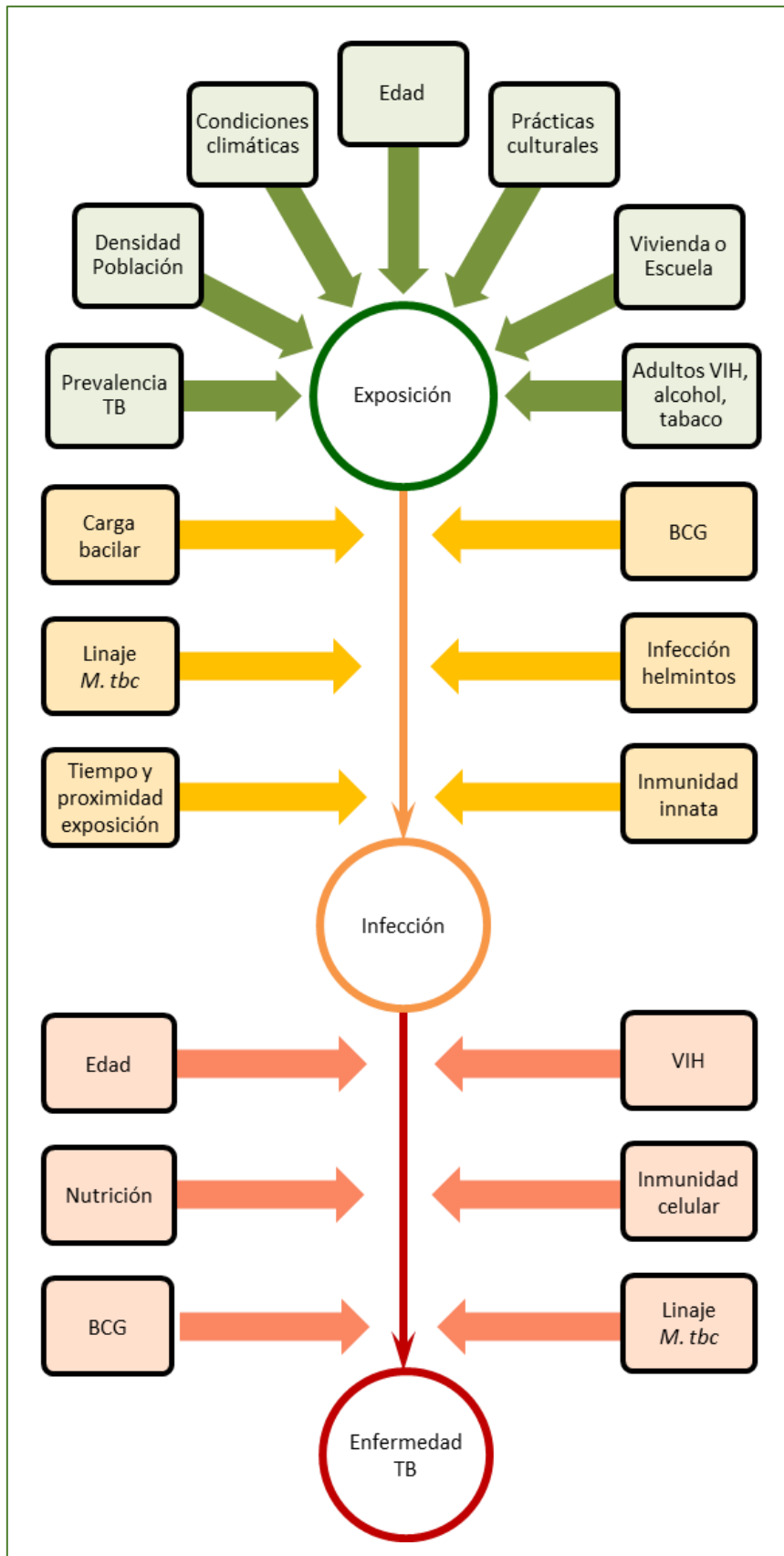


Figura 2. Factores que determinan el riesgo de exposición, infección y desarrollo de TB en el niño. Modificado de Seddon et al, *Inf and Drug Res* 2014;7;153-65.

cantidad de interacciones al inicio de la escolarización y en la adolescencia, incrementan las posibilidades de exposición. La convivencia con adultos infectados por el VIH, o que abusan del alcohol u otras sustancias, también se considera un factor de riesgo, ya que pueden frecuentar sitios donde la exposición a la TB es más frecuente¹³. Estudios recientes también muestran mayor riesgo en niños expuestos al humo del tabaco¹⁴.

2.2 Primoinfección tuberculosa. Infección tuberculosa latente

Tras la exposición a un individuo enfermo y la inhalación de las gotas cargadas de bacilos, *MTB* se deposita en los bronquiolos y alvéolos distales o subpleurales de la zona media del pulmón, donde tiene lugar la primoinfección tuberculosa.

Sin embargo, sólo una parte de los niños expuestos a un individuo enfermo son finalmente infectados por *MTB*. El **riesgo de infección** depende de la carga bacilar del caso índice, la capacidad infectiva de la bacteria, la proximidad y duración del contacto, y la respuesta inmunológica del niño (**Figura 2**). Algunos estudios muestran mayor infectividad y virulencia de ciertos linajes de *MTB* como la cepa Beijing^{15,16}, aunque existen resultados contradictorios a este respecto¹⁷. Estudios recientes sugieren que la vacunación con Bacilon de Calmette Guérin (BCG), además de prevenir el desarrollo de formas graves de TB, también disminuye el riesgo de infección^{18,19}. La coinfección por parásitos intestinales también podría modificar este riesgo, aunque las consecuencias de esta interacción todavía no están claramente establecidas^{20,21}.

La **primoinfección tuberculosa** es el resultado de la proliferación local y regional de *MTB*, y de la respuesta inflamatoria local y regional que ocurre como consecuencia del primer contacto con la bacteria. Así, *MTB* se multiplica localmente dando lugar a un proceso parenquimatoso conocido como Foco Primario de Gohn. En este primer contacto tiene lugar la activación del sistema inmune innato, representado por macrófagos y células dendríticas, que fagocitan a las bacterias, aunque no son capaces de contener la infección. Como consecuencia de su activación, estas células liberan factores quimiotácticos que reclutan monocitos y neutrófilos circulantes, potenciando la respuesta local. Durante esta fase proliferativa temprana es frecuente la diseminación linfohematógena oculta de micobacterias a otros ganglios u órganos como el riñón,

epífisis de los huesos largos, cuerpos vertebrales, meninges y zona apical posterior de los pulmones²².

Paralelamente, las bacterias son transportadas a través de los vasos linfáticos hasta los ganglios paratraqueales, perihiliares o subcarinales ipsilaterales. El conjunto constituido por el Foco Primario de Gohn y los ganglios regionales afectados, con o sin reacción pleural subyacente, se denomina Complejo de Gohn²³. En los ganglios regionales, ocurre la presentación antigénica entre las células dendríticas y los linfocitos CD4, estableciéndose la inmunidad celular a las 2-3 semanas. Como consecuencia, las células CD4 activadas inducen la transformación de macrófagos alveolares en células epitelioides, con mayor capacidad fagocítica. Asimismo, la activación de células CD8 citotóxicas favorece la necrosis de los macrófagos infectados^{24,25}. El resultado es la formación de los granulomas tuberculosos, donde existe un equilibrio en la respuesta pro y antiinflamatoria que consigue inhibir la replicación bacteriana (**Figura 3**). Así, un 90% de los niños infectados logran controlar eficazmente la infección, y las lesiones se convierten en granulomas sólidos donde la micobacteria se mantiene en un estado de latencia, denominado **infección tuberculosa latente** (ITBL)²⁶.

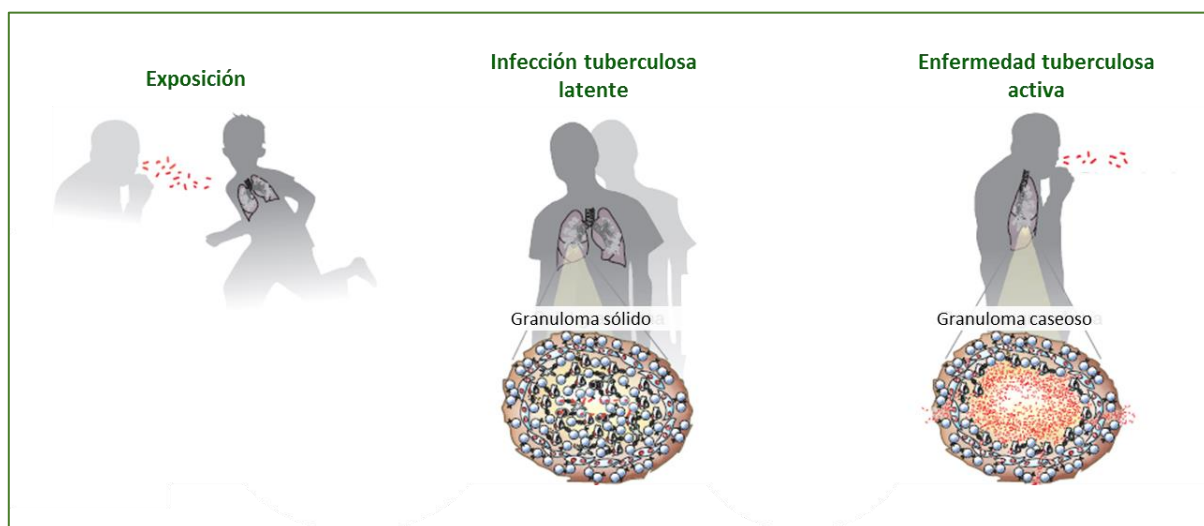


Figura 3. Espectro de la infección por *M. tuberculosis* en el niño. Adaptado de Kaufman, Nat Med 2011;17(2);159-60.

Tras el establecimiento de la respuesta celular, la prueba de la tuberculina (PT) y el test de liberación de INF γ frente a *MTB* (IGRA, Interferon Gamma Release Assay) tienen un resultado positivo, lo que se considera indicativo de que el paciente está infectado.

A diferencia de la enfermedad activa, la primoinfección tuberculosa cursa de forma asintomática. Sin embargo, estudios de la era prequimioterapia muestran la presencia de adenopatías hiliares transitorias en un 50-60% de las primoinfecciones, y describen el aislamiento de *MTB* en niños que nunca progresaron a enfermedad TB^{1,2,6}. Una de las dificultades en el abordaje de esta infección consiste en distinguir primoinfección y enfermedad TB en niños asintomáticos con hallazgos radiológicos o microbiológicos. La ausencia de síntomas indica buena contención del organismo y es más indicativa de infección primaria que de enfermedad TB activa. La experiencia temprana en monoterapia con isoniacida mostró que el tratamiento con un solo fármaco era suficiente en estos casos²⁷. Sin embargo es importante ser conscientes de esta limitación en el ámbito de la investigación clínica, ya que la clasificación inadecuada de los casos dudosos puede sesgar la interpretación de los resultados.

2.3 Enfermedad tuberculosa activa

Se estima que un 10% de los niños infectados por *MTB* desarrollará la enfermedad tuberculosa de forma activa. La mayoría de los casos que progresan lo hacen durante el año posterior a la primoinfección (>90%)²⁸.

El **riesgo de progresión de infección a enfermedad** depende de numerosos factores (**Figura 2**), entre los que destaca la edad del niño (**Tabla 1**). Así, los menores de 12 meses tienen un riesgo de progresión del 50%; a lo largo del segundo año de vida el riesgo disminuye a un 20-30%, y alcanza su cifra menor entre los 5-10 años (2%); a partir de los 10 años el riesgo de progresión se iguala al de la edad adulta (5%)^{1,29}. La especial vulnerabilidad de los lactantes a desarrollar la enfermedad TB se debe a que en los primeros años de la vida la respuesta inmune se encuentra relativamente atenuada para permitir la colonización por bacterias comensales. Como consecuencia, existe una alteración en el número y la función de los macrófagos, neutrófilos y células dendríticas, responsables de la primera respuesta a la infección, y de la posterior activación de la respuesta celular adaptativa³⁰.

Otros factores que influyen en la progresión a enfermedad TB son la vacunación con BCG^{19,31-33}, el estado nutricional^{34,35}, y la situación inmune²⁴. Los niños con infección por VIH tienen 20 veces más probabilidades de desarrollar la enfermedad³⁶⁻³⁸. Algunos

linajes de *MTB* como la cepa Beijing también se asocian con mayores tasas de progresión y más formas graves de la enfermedad^{15,39,40}.

	TB Pulmonar	TB Diseminada y Meningitis TB	No enfermedad
<1 año	30-40%	10-20%	50%
1-2 años	10-20%	2-5%	75-80%
2-5 años	5%	0-5%	95%
5-10 años	2%	<0-5%	98%
>10 años	10-20%	<0-5%	80-90%

Tabla 1 Riesgo de progresión a TBP y a TBEP en función de la edad. Modificado de Marais et al, IJTL D 2004; 8(4):392–402.

En estas circunstancias, la ausencia de una respuesta celular eficaz impide el control del crecimiento de la bacteria en el interior de los granulomas, donde se acumulan material necrótico (granuloma caseoso) y millones de bacterias (**Figura 3**). A veces, el granuloma se rompe y vierte su contenido a las vías aéreas, lo que favorece la transmisión del bacilo a otras personas. Asimismo, *MTB* puede diseminarse por vía hematogena o linfática, de forma libre o transportado en el interior de neutrófilos y monocitos, dirigiéndose a regiones y órganos distantes, donde se asienta y da lugar a las formas extrapulmonares de la enfermedad.

2.4 Espectro de la enfermedad tuberculosa en el niño

El espectro clínico de la TB infantil es el resultado del equilibrio entre el patógeno y la respuesta inmune, con formas más graves en niños con escasa respuesta, y en aquellos con respuesta inmune exagerada. Así, los niños pequeños y aquellos coinfectados por el VIH, poseen una inmunidad celular deficiente incapaz de controlar la multiplicación del patógeno, que ocasiona importante afectación pulmonar y tendencia a la diseminación y participación meníngea. Los adolescentes, por el contrario, muestran una respuesta inmune exuberante que da como resultado formas de TB de tipo adulto, con extensas cavitaciones⁴¹.

a. Tuberculosis pulmonar

La TB pulmonar (TBP) es el cuadro clínico presentación más frecuente de la TB en el niño, correspondiente a un 80-90% de los casos. Existen varias formas de presentación que dependen de la edad y del compromiso de estructuras adyacentes (**Figuras 4 y 5**) 23,28,42 .

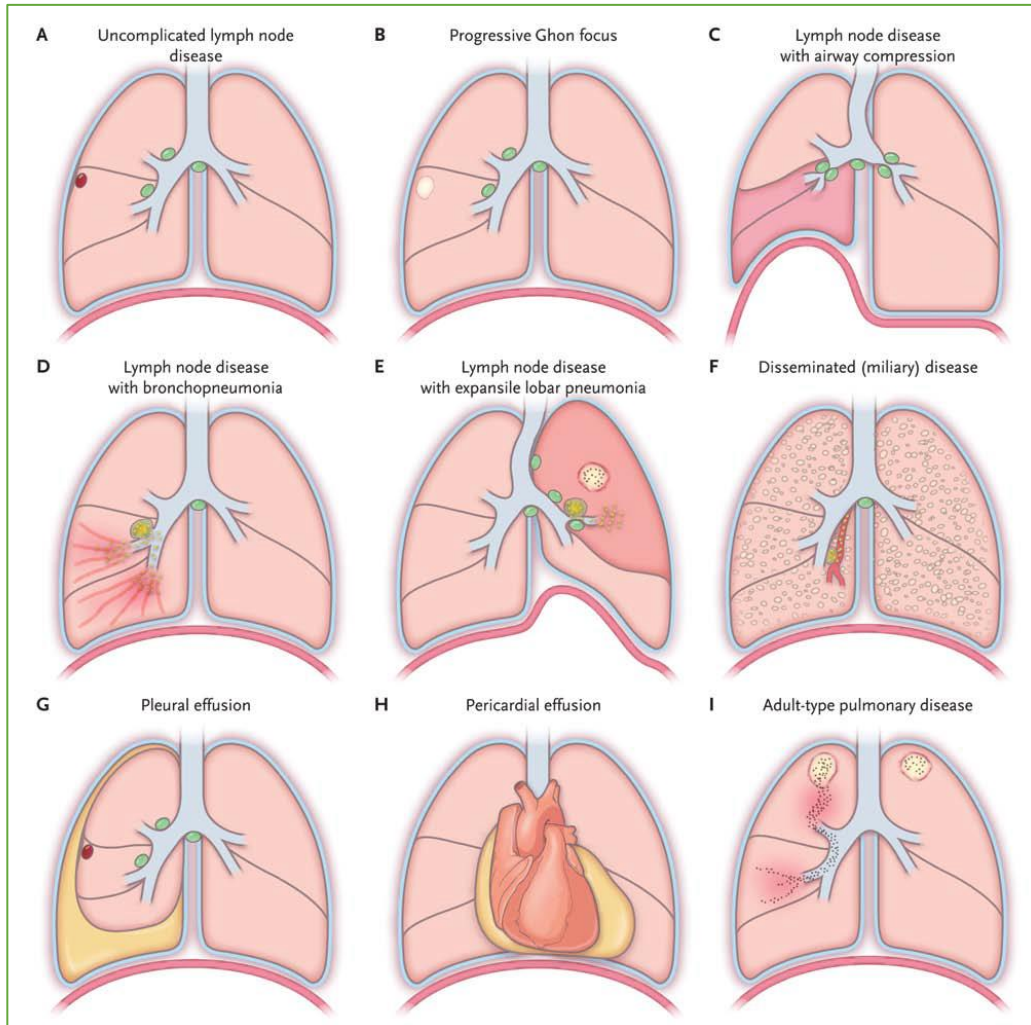


Figura 4. Síndromes clínicos de la TBP en niños. En Pérez-Vélez et al, NEJM 2012; 367:348–361.

A diferencia del adulto, la afectación pulmonar más habitual en el niño es la **progresión de la primoinfección tuberculosa**. En general afecta a lactantes y adolescentes, y es menos frecuente entre los 5-10 años de edad. El cuadro se caracteriza por la extensión de la lesión del parénquima (foco de Ghon progresivo) y de los ganglios hiliares o mediastínicos (complejo de Ghon complicado), que por su tamaño llegan a

comprimir los bronquios adyacentes y, raramente, estructuras como el nervio frénico, pericardio, esófago o conducto torácico. Las lesiones granulomatosas pueden derramar el material caseoso al parénquima, desencadenando desde una reacción leve de hipersensibilidad hasta un cuadro grave de neumonía caseificante. La afectación pleural también por una reacción de hipersensibilidad acompañando al complejo de Ghon, o por el vertido de caseum al espacio pleural, es posible aunque infrecuente.

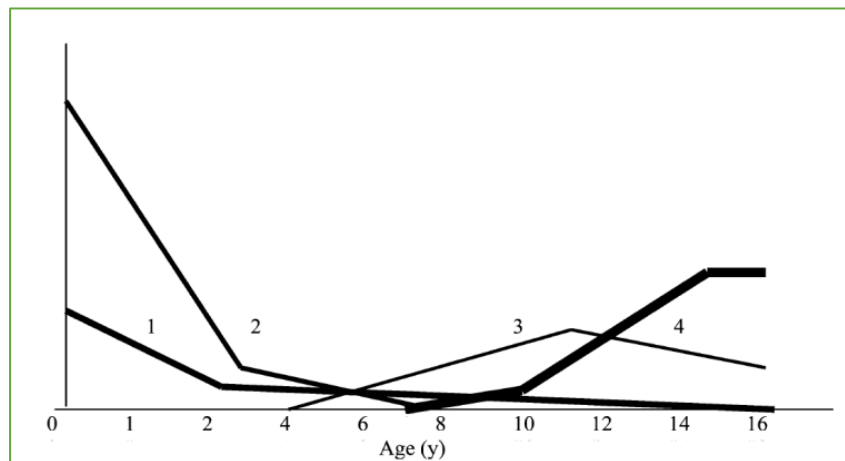


Figura 5. Espectro de la TBP en función de la edad. 1. Foco de Ghon progresivo o enfermedad diseminada. 2. Complejo de Ghon complicado. 3. Derrame pleural. 4. Enfermedad TB tipo adulto. En Marais et al, *Ann Trop Paediatr* 2005; 25:79–86.

En niños mayores de 10 años, la TB también puede originarse como consecuencia de la **reactivación** de una ITBL. En este caso la presentación es similar a la TB del adulto con cavidades en las zonas apicales posteriores. Si estas lesiones se rompen hacia los bronquios, los bacilos se diseminan los bacilos a otras zonas del pulmón. Con menos frecuencia, se producen bronquio-pleurales o invasión del pericardio y del espacio pleural.

b. Tuberculosis extrapulmonar

Durante la fase de bacteriemia que ocurre durante la primoinfección, *MTB* se disemina a partir del foco pulmonar y puede implantarse en cualquier órgano o tejido. Los niños pequeños y aquellos con disfunción de las células T, especialmente los coinfectados por VIH, no son capaces de controlar la infección y con frecuencia desarrollan formas diseminadas de manera aguda, poco tiempo después de la primoinfección. Por el contrario, los niños con buena función celular en los que la

infección se mantiene latente, pueden desarrollar formas extrapulmonares localizadas o diseminadas varios años después de la primoinfección (**Figura 6**)^{1,43,44}.

La manifestación extrapulmonar más común es la **linfadenitis cervical**, que cursa como una masa cervical no dolorosa, violácea, con múltiples nodos empastados. Los ganglios linfáticos afectados con mayor frecuencia corresponden a la región cervical anterior, seguida del triángulo posterior cervical, zona submandibular y supraclavicular. Si no se tratan, estas lesiones fistulizan y tienden a la recurrencia.

La **meningitis tuberculosa** es la manifestación más grave de la TB infantil y origina muchas secuelas. La mayoría de los casos ocurren en menores de 2 años. Las manifestaciones clínicas se deben a la formación de un exudado inflamatorio en la cisterna basal que conduce a un aumento de presión intracraneal. También es frecuente la presencia de lesiones vasculíticas e isquemia en los ganglios basales y mesencéfalo. Un 5% de los niños tienen tuberculomas múltiples o aislados⁴⁵.

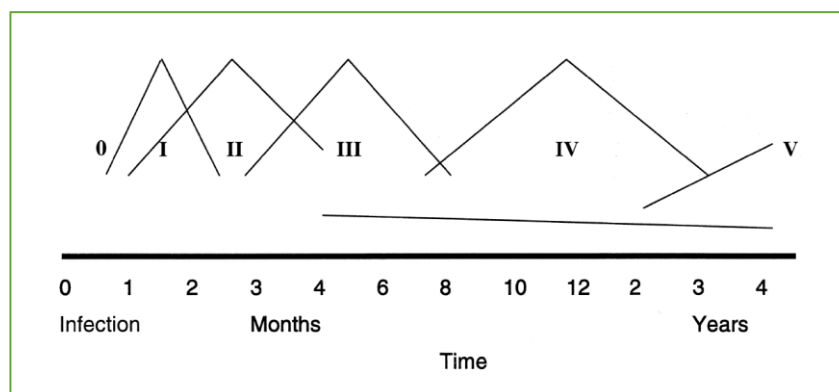


Figura 6. Cronología tras la primoinfección por *M. tuberculosis*. 0. Incubación; I. Fase hipersensibilidad / conversión tuberculosa; II. Fase de TB miliar / meningitis TB; III. Fase lesiones segmentadas (<5a) o derrame pleural (>5a); IV. Fase osteoarticular (<5a).

La **TB diseminada** aparece como consecuencia de la propagación linfohematológica aguda de *MTB* en niños pequeños o inmunocomprometidos. Habitualmente presenta afectación multiorgánica. En el pulmón se manifiesta por un patrón característico que recuerda a las semillas de mijo (TB miliar).

La **TB osteoarticular** es rara en menores de 5 años, a excepción de la afectación espinal (Enfermedad de Pott), que, de forma ocasional, aparece en los niños pequeños.

Las lesiones óseas habitualmente se presentan de forma aislada, y a veces se desarrollan más de 10 años después de la primoinfección.

Existen otras formas de afectación extrapulmonar menos habituales, como la TB abdominal, renal, oftálmica y la enfermedad cutánea. Estas formas son a menudo difíciles de diagnosticar debido a sus manifestaciones insidiosas, dificultad para establecer el origen epidemiológico, y menor rendimiento de los cultivos.

3. Epidemiología de la tuberculosis

3.1 Impacto y epidemiología de la tuberculosis en el mundo

a) Impacto y epidemiología global en adultos

Cada año, la Organización Mundial de la Salud (OMS) da a conocer las estimaciones globales sobre la situación de la TB a través del Reporte Anual sobre la situación de la TB en el mundo. El último informe, correspondiente al año 2013, estima que ese año hubo 9 millones de casos nuevos y 1,5 millones de muertes asociadas a la TB ⁴⁶. Esta enfermedad continúa siendo la segunda causa de mortalidad de origen infeccioso en el mundo, después del VIH, y se considera que un tercio de la población se encuentra infectada por *MTB* de forma latente. La magnitud de estas cifras es inaceptable, tratándose de una enfermedad evitable con profilaxis, y con medios diagnósticos y terapéuticos adecuados. Por fortuna, gracias a los esfuerzos internacionales y a los avances en el control de la epidemia del VIH, hemos asistido en las últimas décadas a un descenso gradual en la incidencia y mortalidad por esta enfermedad en todas las regiones de la OMS (**Figura 7**).



Figura 7. Tendencia en la incidencia de TB según regiones de la OMS (1990-2013). Incidencia estimada de TB (verde) y de TB en VIH-positivos (rojo). Las bandas verdes representan zona de incertidumbre. OMS. En Reporte Anual sobre la Situación de la TB en el mundo,

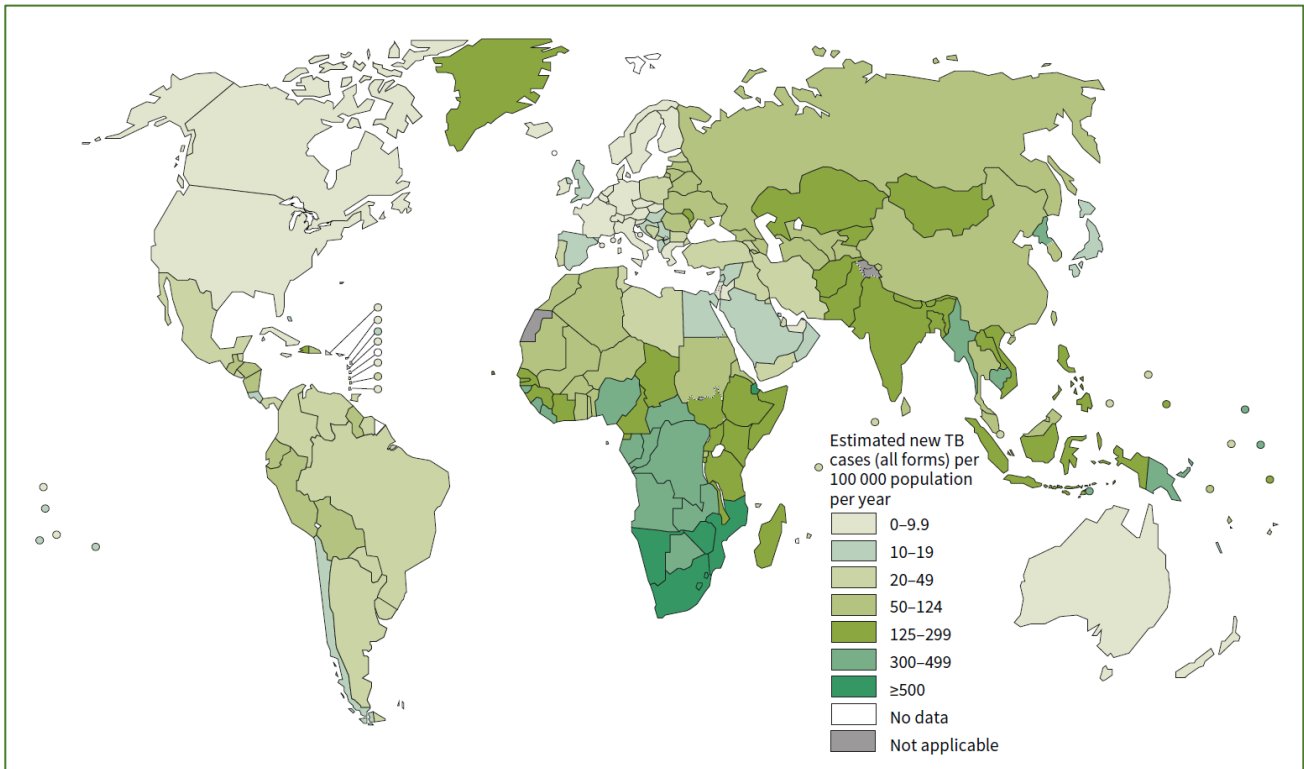


Figura 8. Incidencia estimada de TB por países de la OMS. En Reporte Anual sobre la Situación de la TB en el mundo, OMS 2014.

La epidemia de la TB en el mundo refleja las profundas desigualdades económicas y sociales entre las regiones. De esta manera, la incidencia mundial media estimada por la OMS es de 126 casos/100.000 habitantes, pero oscila entre <10 y >300 casos/100.000 habitantes de unos países a otros. Las tasas más altas se dan en a la región africana, con >280 casos/100.000 habitantes. Sin embargo, la mayoría de los casos en el mundo ocurren en las regiones asiáticas de la OMS (Sudeste Asiático y Pacífico Oriental), que suman más de la mitad de los casos totales (56%). En particular, India y China aportan respectivamente el 24% y 11% del total de la carga global de la enfermedad. Un grupo de 22 países, denominados países de alta endemia o “High Burden Countries” (HBC), agrupan el 82% de los casos de TB, y son una prioridad dentro de los programas internacionales para el control de la infección. Por otro lado, las tasas más bajas corresponden a EEUU, Canadá, Europa Occidental, Japón, Australia y Nueva Zelanda⁴⁶. Se ha establecido que el límite para considerar un país “de baja endemia” corresponde a una incidencia inferior a 20 casos/100.000 habitantes⁴⁷. La **Figura 8** muestra la incidencia estimada de TB por países de la OMS en 2013.

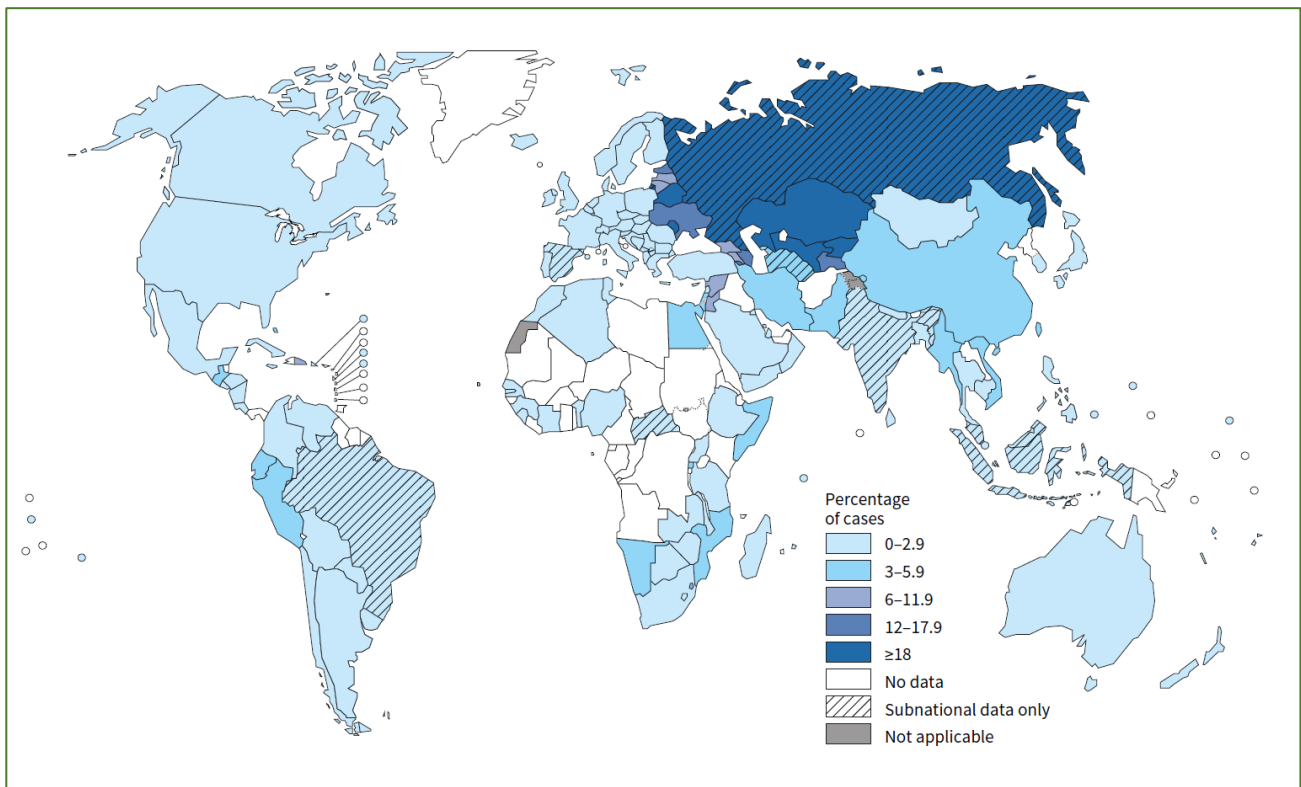


Figura 9. Porcentaje de TB MDR entre los casos de TB por países de la OMS. En Reporte Anual sobre la Situación de la TB en el mundo, OMS, 2014.

La distribución global de la TB y el impacto que ha supuesto en la historia universal reciente guardan estrecha relación con la epidemia del VIH. Como consecuencia de esta infección, la incidencia de la TB aumentó dramáticamente a partir de la década de los 80, especialmente en África subsahariana. En las regiones más afectadas, el VIH ocasionó un cambio epidemiológico significativo en la edad y sexo de la TB hacia edades más tempranas, especialmente adultos jóvenes y mujeres en edad fértil⁴⁸. Desde el año 2004, la generalización del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) determinó un descenso progresivo en la incidencia y mortalidad de la TB asociadas al Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA). A pesar de ello, la TB todavía es la principal causa de muerte en personas infectadas por VIH en el mundo. En el año 2013 1,1 millones de casos nuevos de TB, y un 25% de las muertes por TB tuvieron lugar en estos pacientes. En África, donde el control del VIH todavía está lejos de conseguirse, un 41% de los casos nuevos y un 80% de las muertes por TB ocurrieron en individuos coinfectados⁴⁶.

En el presente, surgen nuevos retos para el control global de esta infección, y una de las mayores amenazas es la aparición de cepas de *MTB* resistentes a fármacos⁴⁹. Se estima que un 3,5% de los casos nuevos de TB son debidos a cepas MDR (Multidrug-

resistant TB, resistente al menos a isoniacida y rifampicina), equivalente a 480.000 casos en 2013⁴⁶. De ellos, un 9% se considera, además, “extremadamente resistente” (XDR, Extensively Drug Resistant, resistencia adicional a quinolonas y a uno de los antituberculosos inyectables) ⁴⁶. Las dificultades para el tratamiento de este tipo de TB condicionan una mayor mortalidad, estimándose 210.000 fallecimientos por estas cepas en 2013 ⁴⁶. La incidencia de la TB MDR en el mundo permanece estable desde hace varios años, pero la condición de epidemia en algunos países pone en peligro los avances en el control sobre este problema. Más de la mitad de los casos se agrupan en la India, China y la Federación Rusa, y la inmigración en masa procedente de estas regiones está contribuyendo a su dispersión en Europa⁵⁰. La **Figura 9** se ilustra el porcentaje de nuevos casos de TB MDR en los países de la OMS.

b) Impacto y epidemiología global en niños

El impacto global de la TB en población pediátrica refleja la situación previamente descrita en adultos. Según el informe de la OMS, 550.000 niños fueron diagnosticados de TB en el año 2013, y 80.000 fallecieron debido a esta enfermedad, representando un 6% de la carga global⁴⁶. Este porcentaje resulta aparentemente pequeño en comparación con los datos en adultos, y por ello la TB infantil ha sido un problema desatendido durante décadas. Sin embargo, la cifra varía ampliamente de unas regiones a otras, y guarda estrecha relación con la pirámide poblacional y la cantidad de menores de 15 años de cada región^{51,52}. Así, en países de baja endemia donde la población es más envejecida, la TB afecta especialmente a las generaciones mayores, y los niños apenas constituyen un 5% de los casos. Por el contrario, gran parte de la población en regiones endémicas es menor de 15 años, y allí la TB infantil constituye un 20%-40% de la carga total de la enfermedad ^{53,54}.

Los datos proporcionados en el Reporte Anual de la TB en el Mundo se basan en la notificación de casos de los países la OMS. Sin embargo, la estimación de casos pediátricos se enfrenta a múltiples limitaciones, y probablemente este informe infravalora el verdadero impacto de la TB en niños. En primer lugar, en muchos países la notificación no se efectúa de forma disgregada por edad, y no es posible establecer una distinción entre niños y adultos a la hora de conocer su incidencia. En segundo lugar, la notificación se basa en los casos con confirmación microbiológica, lo cual es excepcional en niños

debido a la naturaleza paucibacilar de la enfermedad y a las dificultades en la obtención de muestras ⁵⁵. A esto se añaden las dificultades para alcanzar un diagnóstico clínico en esta población debido a la falta de especificidad de los síntomas. Por último, el acceso a los recursos sanitarios es difícil en aquellas regiones donde la enfermedad es más prevalente, y muchos niños ni siquiera tienen opción de ser diagnosticados de la enfermedad ¹². Recientemente, se han publicado nuevas estimaciones a partir de modelos matemáticos que se basan en la historia natural de la enfermedad en la infancia. Estos estudios deducen que la carga real de la TB en niños es un 25% mayor que los datos proporcionados por la OMS⁵⁶.

El sinergismo entre TB e infección por el VIH ha tenido un especial impacto en la población infantil. El aumento de casos de TB en mujeres jóvenes en los países más afectados por el virus, condiciona un mayor riesgo de exposición a la TB en lactantes y recién nacidos ^{36,57,58}. Sin embargo, no existen cifras globales acerca de la magnitud de la coinfección pediátrica, y las estimaciones de la OMS únicamente hacen referencia a la población general ⁴⁶. Esta falta de datos sobre coinfección TB/VIH pediátrica es debida, de nuevo, a la baja rentabilidad de las pruebas microbiológicas e inmunológicas en niños infectados por VIH, a la falta de especificidad de los síntomas, cuyas manifestaciones clínicas muchas veces son superponibles a otras infecciones oportunistas, y a las dificultades para el acceso a los recursos sanitarios. Existen estudios clínicos recientes y otros basados en resultados de autopsia que muestran el impacto de la TB en la mayoría de cohortes de niños infectados por el VIH, aunque las cifras reales se desconocen^{59,60}.

Por último, se sabe muy poco acerca del impacto de la TB resistente en población infantil, y la OMS tampoco dispone de información en este grupo de edad. Se piensa que la incidencia es similar a la existente en adultos, y un metanálisis reciente estima que un 4% de los casos de TB en niños son MDR, equivalente 32.000 casos al año⁶¹. Debido a su baja carga bacilar, los niños son poco propensos a desarrollar resistencias intra-tratamiento, y la escasa transmisibilidad de este grupo de edad hace que su contribución a la epidemia global sea limitada. Sin embargo, los niños son especialmente vulnerables a este problema debido a las dificultades para realizar el diagnóstico microbiológico y a las limitaciones del uso de fármacos de segunda línea, por lo que son necesarios estudios para delimitar el impacto de este problema en población pediátrica.

3.2 Epidemiología regional de la tuberculosis en Europa

a) Tuberculosis en adultos en Europa

La contribución de Europa a la epidemia global de la TB es limitada, representando únicamente un 4% del total de casos en el mundo ⁴⁶. En 2013 se diagnosticaron 360.000 casos nuevos en la región, correspondientes a una incidencia de 39 casos/100.000 habitantes, y 38.000 personas fallecieron por esta enfermedad⁶².

Como muestra la **Figura 10**, la incidencia de la TB en Europa se encuentra en descenso gracias a los cambios demográficos y las mejoras socio sanitarias de las últimas décadas. La generalización del TARGA supuso una transformación importante, y desde mediados de los años 90 la incidencia de TB ha disminuido de manera gradual. Sin embargo, a partir del año 2000, Europa ha sufrido una deceleración de esta tendencia en relación con la llegada masiva de inmigración procedente de áreas endémicas, y con la desestructuración de los países de la antigua URSS y Europa Central ⁶³. Esta disminución en la incidencia de TB ha ocurrido de forma generalizada a lo largo de toda Europa, pero existen dos escenarios epidemiológicos muy diferentes, como resultado de las divergencias económicas y sociales entre países (**Figura 11**) ⁶⁴. Por una parte, se encuentran los países de la UE, donde la incidencia de TB es baja, con una media de

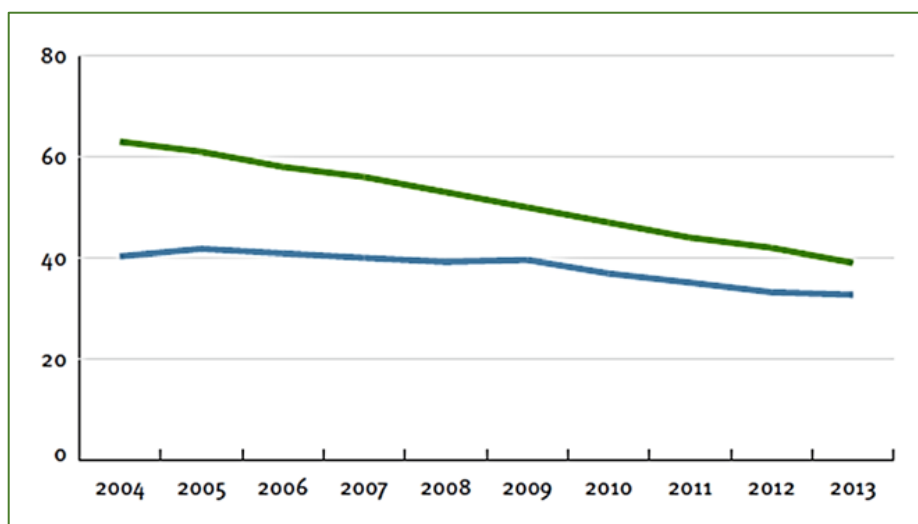


Figura 10. Incidencia estimada (verde) y notificación (azul) por 100.000 habitantes. Región Europea 2004-2013. En ECDC TB Report, 2015.

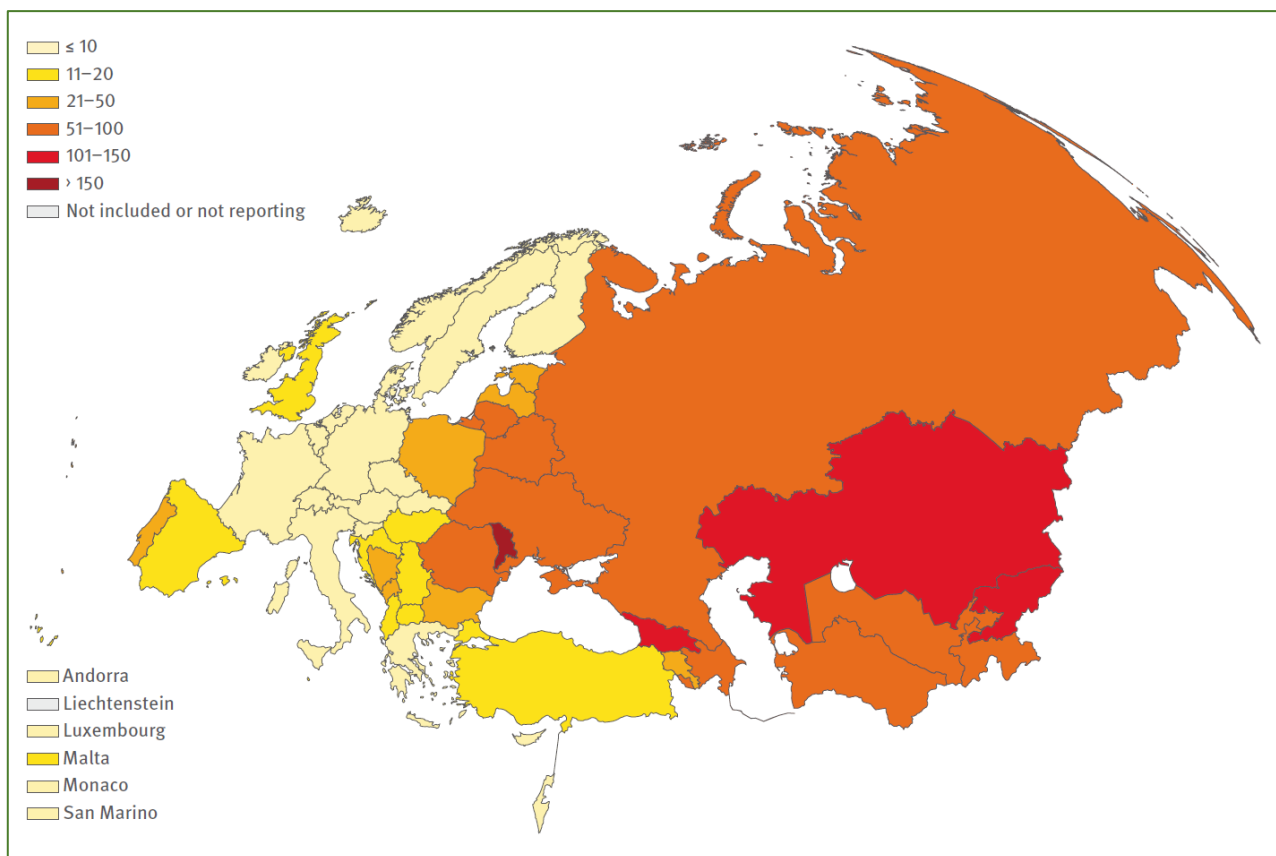


Figura 11. Incidencia estimada de TB en los países de la Región Europea en el año 2013. En ECDC TB Report, 2015.

14,2 casos/100.000 habitantes. Cabe mencionar que en el seno de la UE existen también diferencias notables, y algunos países tienen más de 20 casos/100.000 habitantes (en especial los países Bálticos, junto con Polonia, Portugal, Hungría y Rumanía). El segundo escenario transcurre en los países no pertenecientes a la UE, donde la incidencia de TB es equivalente a 73,1 casos/100.000 habitantes. Las tasas más altas tienen lugar en Moldavia (159 casos/100.000 habitantes), Kirguistán (141/100.000 habitantes), Kazajstán (139/100.000 habitantes) y Georgia (116/100.000 habitantes). De forma destacada, 18 países europeos se consideran prioritarios en la región (HPC, High Priority Countries), y suman el 85% de los casos (Armenia, Azerbaiyán, Bielorrusia, Bulgaria, Estonia, Georgia, Kazajstán, Kirguistán, Letonia, Lituania, Moldavia, Rumanía, Rusia, Tayikistán, Turquía, Turkmenistán, Ucrania y Uzbekistán).

La epidemiología reciente de la TB asociada al VIH/SIDA es uno de los fenómenos que contribuyen a las diferencias entre ambas regiones. En conjunto, un 6% de los casos nuevos de TB en Europa ocurren en individuos VIH positivos, pero este porcentaje es menor en la UE (4%) en comparación con los países no-UE (6,3%). El análisis de la

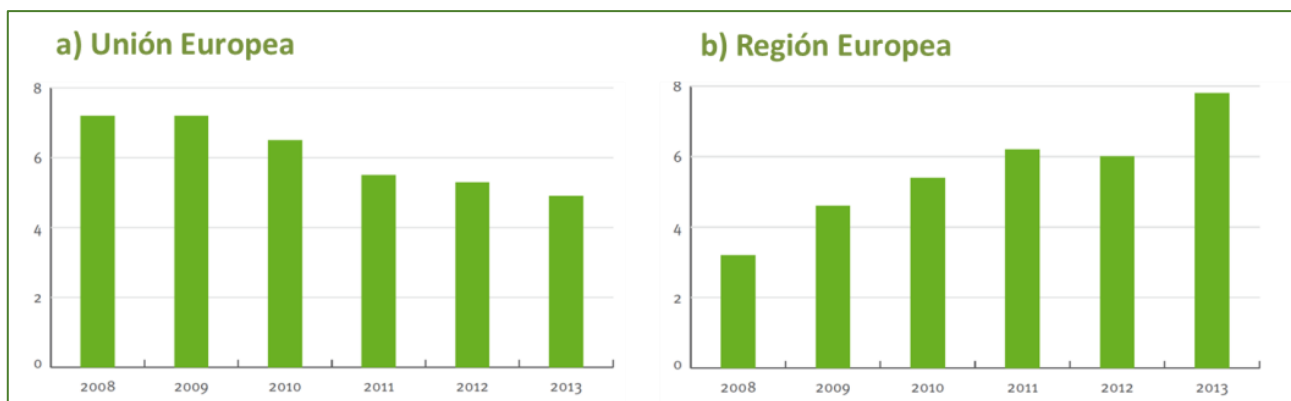


Figura 12. Incidencia de coinfección TB/VIH en la Región Europea 2008-2013. En ECDC TB Report, 2015.

tendencia temporal en la última década muestra que los países de la UE han experimentado un descenso sostenido de la TB asociada a VIH/SIDA, mientras que los países no-UE tienen una preocupante tendencia al ascenso, a un ritmo del 18% anual (Figura 12)⁶².

La distribución de la inmigración es otro de los factores diferenciales entre ambas regiones. Las corrientes migratorias de comienzos de siglo XXI tuvieron como principal destino los países de la UE, donde, la población extranjera constituye un 28% de los casos, frente a un 1,6% en los países no-UE. En algunos países de la UE, la mayoría de los casos de TB se asocian a la inmigración, como ocurre en Luxemburgo (94,7%), Suecia (88,7%), Noruega (86%), Holanda (73,9%), o el Reino Unido (70,1%).

A pesar de la escasa contribución numérica en la epidemia global de la TB, Europa

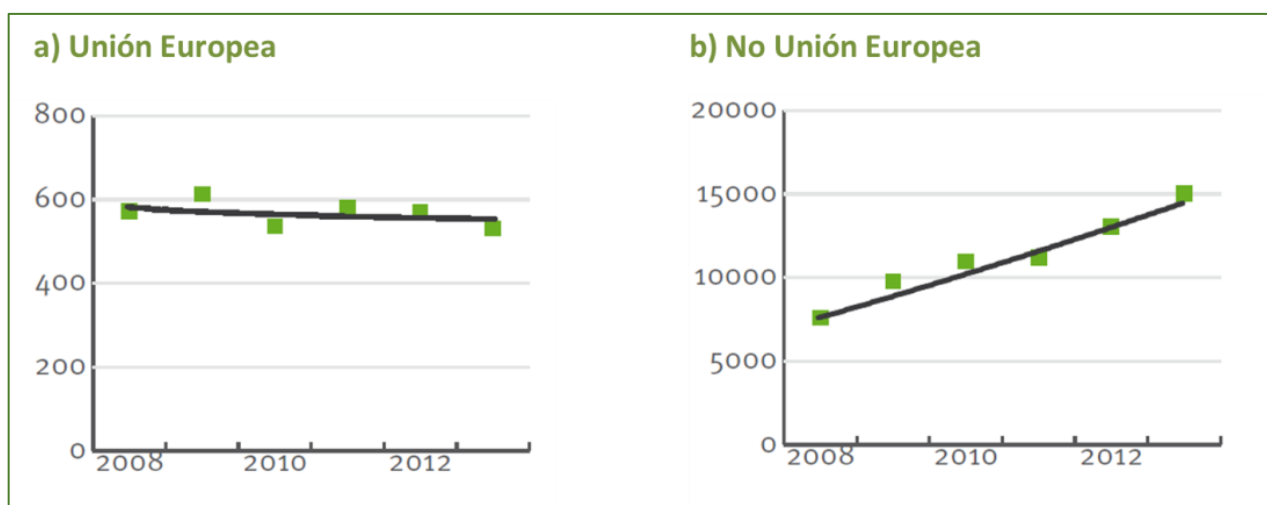


Figura 13. Incidencia de TB MDR en la Región Europea 2008-2013. En ECDC TB Report, 2015.

presenta las tasas más altas de TB MDR del mundo, y por ello supone una amenaza para el control de la enfermedad. En 2013 se diagnosticaron 30.000 casos de TB MDR en la región, correspondientes al 14% de los nuevos diagnósticos y al 52% de los casos previamente tratados ⁶². En este aspecto, de nuevo existen divergencias geográficas, y el 99,5% de los casos MDR ocurren en los 18 países “prioritarios” (**Figura 13**). En países como Tayikistán o Bielorrusia, cerca de un 40% de los casos nuevos de TB son MDR con tasas aún mayores en pacientes previamente tratados. Respecto a la TB XDR, la incidencia en Europa del Este y países de la antigua URSS, incluyendo los países bálticos, es mucho mayor. El problema de la TB resistente en Europa del Este se atribuye a la desintegración de la Unión Soviética en 1991 y a la crisis económica que le sucedió. Esta crisis resultó en interrupciones en la administración de fármacos y en un deterioro generalizado del sector sanitario, que también tuvo un impacto importante en la transmisión y susceptibilidad de la enfermedad. La ausencia de regímenes estandarizados de tratamiento probablemente ha contribuido al desarrollo de resistencias, y existe amplia documentación acerca de la dispersión de cepas resistentes en la cárceles de estas regiones⁶⁵.

b) Tuberculosis pediátrica en Europa

El conocimiento de la epidemiología de la TB en niños europeos se limita a los países de la UE, donde la incidencia de TB pediátrica es baja en comparación con otras regiones. La tasa estimada por la OMS en el año 2013 fue de 3,3 casos pediátricos/100.000 habitantes, sobrepasando los 10 casos/100.000 habitantes en algunos de los países limítrofes (**Figura 14**). En relación con la población adulta, los menores de 15 años sumaron un 4,1% de casos en la región ⁴⁶. Estas cifras resultan relativamente pequeñas en comparación con los adultos, lo cual enmascara el impacto de una enfermedad que ha afectado a más de 50.000 niños europeos en la última década, siendo la mitad menores de 5 años (48%) ⁶⁶. De forma llamativa, la mayor parte de los casos pediátricos (62,6%) se agrupa en cuatro países: España, Rumanía, Reino Unido y Francia⁴⁶.

Los datos de los países no pertenecientes a la UE son muy poco consistentes y las estimaciones resultan imprecisas. Las observaciones en adultos hacen pensar que la incidencia es mucho mayor que en la UE, y se estiman las mayores tasas en Moldavia

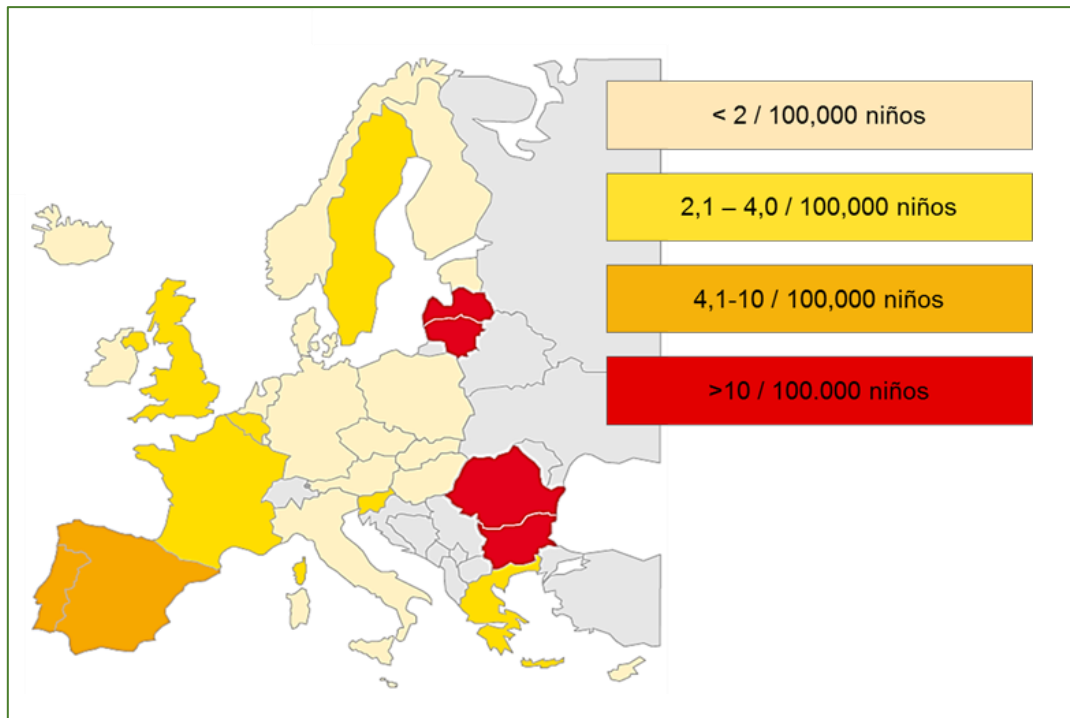


Figura 14. Incidencia estimada de TB en niños en la UE. En Sangren et al, Euro Surveill. 2011;16(12):1-8.

(35,2/100.000 habitantes), Kazajstán (35,2/100.000 habitantes), y Uzbekistán (24,7/100.000 habitantes)⁶². El descenso progresivo en los casos de TB en adultos europeos ha sido menos pronunciado en población infantil, que mantiene una incidencia relativamente estable a lo largo de la última década. Sin embargo, un análisis detallado en el marco de la UE revela diferencias que recuerdan a los dos escenarios descritos en adultos. Por un lado, los países con alta incidencia (>20 casos /100.000 habitantes), localizados en las zonas limítrofes, muestran al igual que los adultos, una disminución constante en el número de notificaciones, reflejo de un mejor control de la TB y de la transmisión en la comunidad. Sin embargo, los países de baja incidencia (<20 casos /100.000 habitantes), entre los que se encuentra España, presentaron un aumento en la incidencia a lo largo de la última década, en especial en los lactantes, debido a la inmigración y al aumento de los niños adoptados procedentes de países endémicos **(Figura 15)**⁶⁶.

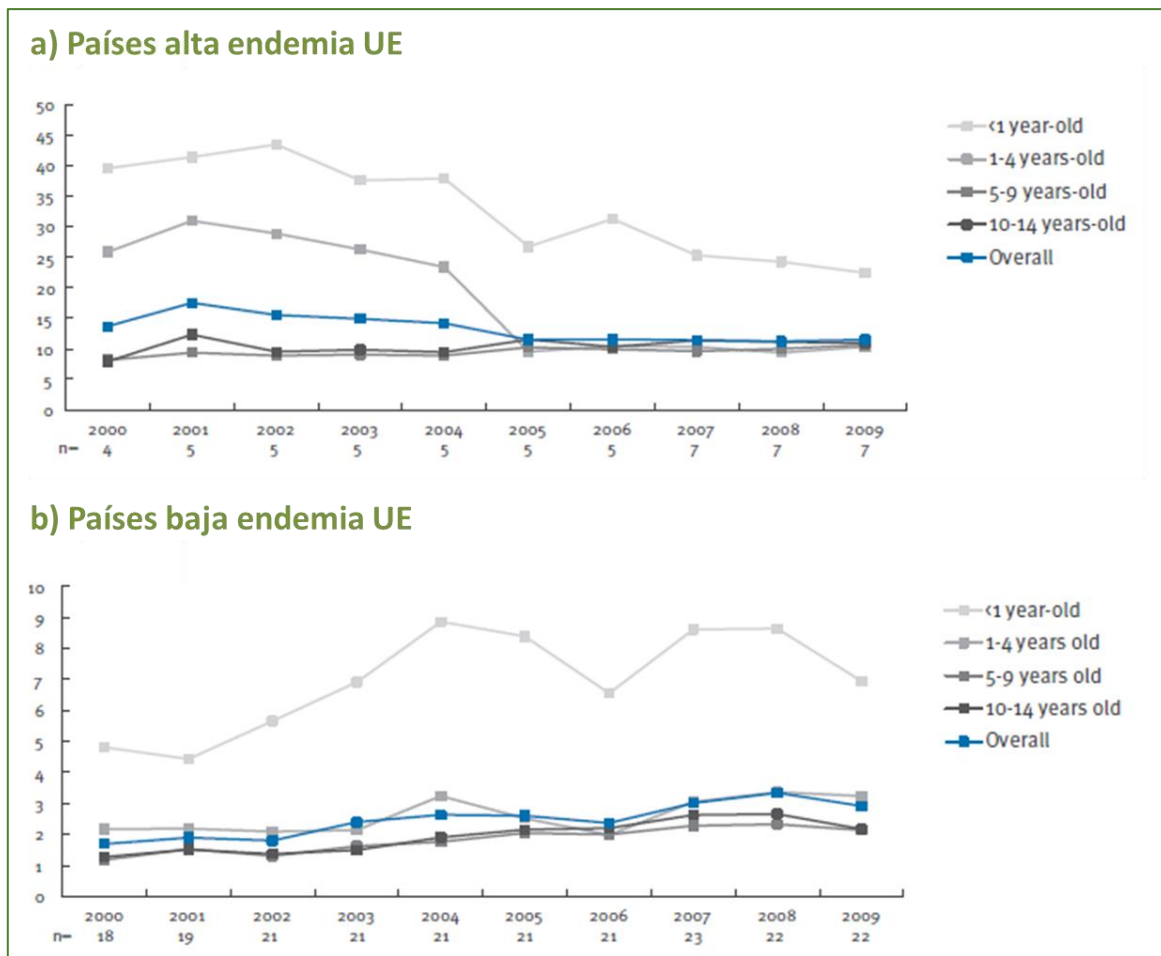


Figura 15. Incidencia estimada de TB en niños de la UE entre 2000-2013. En Sangren et al, Euro Surveill. 2011;16(12):1-8.

Por último, la aparición de la TB resistente, con gran relevancia en adultos de la región, encuentra especiales dificultades para su diagnóstico y estimación en población infantil. Estudios realizados a nivel local sugieren que la proporción de casos pediátricos con resistencia a los fármacos es similar a la proporción en adultos de la misma región^{67,68}.

3.3 Epidemiología de la tuberculosis en España

a) Tuberculosis en adultos en España

España se considera un país de baja endemia de TB, con una incidencia de 11,8 casos/100.000 habitantes, y 5.535 casos nuevos en 2013 ⁴⁶. La distribución de la TB es muy desigual, y varía entre 7,2 y 27,6 casos/100.000 habitantes de unas regiones a otras **(Tabla 2)**⁶⁹. En comparación con los países europeos con nivel económico similar, España posee la incidencia más alta, sólo superada por Portugal. La evolución de la TB en la última década refleja la tendencia descendente en la región europea **(Figura 18)**.

	n	Incidencia
Andalucía	765	9,1
Aragón	184	13,7
Asturias	129	12,1
Baleares	121	10,8
Canarias	152	7,2
Cantabria	73	12,4
Castilla La Mancha	165	7,92
Castilla León	288	11,4
Cataluña	1158	15,5
Com. Valenciana	516	10,3
Extremadura	82	7,4
Galicia	599	21,7
Madrid	692	10,8
Murcia	144	10,0
Navarra	55	8,64
País Vasco	321	14,7
La Rioja	49	15,4
Ceuta	19	22,4
Melilla	23	27,6
Total	5535	11,8

Tabla 2. Casos de TB declarados por Comunidades Autónomas en 2013, y tasa por 100.000 habitantes. Fuente: CNE/ISCIII, 2014.

La epidemiología de la TB en nuestro país estuvo muy influenciada en los años 80 y 90 por la epidemia de VIH, alcanzando los 36 casos /100.000 habitantes a mediados de los años 80. Inicialmente, el virus se distribuyó entre usuarios de drogas por vía parenteral, y entre hombres homo/bisexuales, que fueron los grupos más afectados por la

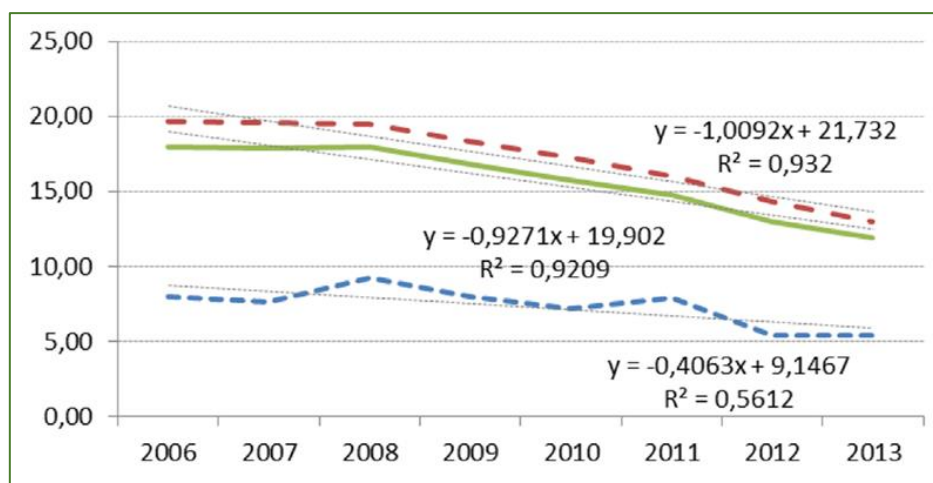


Figura 16. Evolución de la tasa de TB en niños (<15 años) y adultos España 2006-2013. Adultos (rojo), niños (azul), total (verde). En Informe de la TB en España, CNE/ISCIII, 2014.

TB en esa época. La introducción del TARGA en 1996 supuso un cambio radical, permitiendo la disminución progresiva de casos de SIDA, y, en consecuencia el número de coinfecciones VIH/TB. En la actualidad, un 6,7% de los nuevos casos de TB en España ocurren en individuos infectados por el VIH, fundamentalmente varones entre 35 y 45 años⁷⁰.

Desde mediados de los años 90, España experimentó un cambio demográfico sustancial debido a la inmigración masiva procedente de América Latina, Norte de África, Europa del Este y Oriente Medio. La intensidad de estos movimientos migratorios fue en aumento, alcanzando su máxima afluencia en el año 2010, siendo España el país de la UE que más ha contribuido al aumento de la población inmigrante del continente ⁷¹. En paralelo a estos fenómenos demográficos, la incidencia de TB, que se encontraba en claro descenso una vez superada la crisis del VIH, sufrió cierto estancamiento, y la inmigración sustituyó al VIH como principal factor de riesgo de TB⁷². La recesión económica vivida en Europa desde el año 2008 y la disminución drástica de la llegada de extranjeros ha permitido recuperar el ritmo de descenso de las décadas anteriores **(Figura 16)** ⁷³.

En el presente, la población extranjera en España asciende a 5 millones de personas, correspondientes a un 10,7% de la población en 2013⁷⁴. Su contribución a la TB continúa siendo notable, ya que representa un 31,7% del total. Los países de origen más habitual son Marruecos (23%), Pakistán (11%), Rumania (10%), y Bolivia (7%), y las

comunidades con mayor impacto son La Rioja (61,2%), Cataluña (48,5%), y Murcia (54,2%)⁶⁹. En general, la TB se desarrolla en los 5 primeros años de la llegada a nuestro país, y en el 50% de los casos durante los 2 primeros años⁷⁵. La enfermedad ocurre por la reactivación de la infección adquirida en el país de origen⁷⁶, o tras la adquisición de la TB de forma primaria en España, debido al mayor contacto con población extranjera, a las condiciones de hacinamiento y a las dificultades de acceso a los recursos sanitarios de algunos colectivos de inmigrantes^{77,78}.

Por último, el aumento de casos en la población extranjera procedente de países con altas tasas de TB resistente ha favorecido la aparición de estas cepas en nuestro entorno. Característicamente, la población extranjera que vive en España convive de forma integrada en la comunidad, y es frecuente la transmisión de cepas entre personas extranjeras y autóctonas⁷⁹⁻⁸². Existen pocos datos acerca de la resistencia a fármacos, pero se estima que la tasa de resistencia a isoniacida se encuentra en torno a 4,9-6,7%, y la tasa de TB MDR alrededor del 1,3-2,1%^{69,83,84}. La incidencia de TB resistente difiere entre población autóctona y población extranjera, de modo que la tasa de resistencia a isoniacida y de TB MDR en españoles es 3,4% y 0,6%, mientras que en extranjeros equivalen a un 10,2% y 2,4-3,6%, respectivamente^{83,84}.

b) Tuberculosis en niños en España

Cada año, alrededor de 500 menores de 15 años son diagnosticados de TB en España. En 2013, se notificaron 383 casos pediátricos, equivalentes a un 7% de la carga de la enfermedad en nuestro país, con una incidencia de 6,9 casos/100.000 habitantes⁶⁹. España es el país de Europa Occidental con más casos pediátricos^{62,69}. La incidencia de la TB en esta población disminuye progresivamente año tras año, aunque lo hace a un ritmo menor que la población adulta (**Figura 18**). Los datos procedentes de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE) revelan que la incidencia en menores de 5 años es el doble que en niños entre 5 y 14 años (8,7 casos/100.000 habitantes y 3,8 casos/100.000 habitantes, respectivamente), sin existir diferencias entre sexos⁶⁹. Aparte de estos datos, existen muy pocas aproximaciones a la epidemiología de la TB en niños españoles, y el conocimiento acerca del impacto de la inmigración, el VIH o la TB resistente se deducen a partir de los datos y estudios realizados en adultos.

Un estudio pediátrico reciente ha profundizado en la epidemiología de la TB en niños infectados por VIH en España basándose en el Conjunto Mínimo de Datos de

hospitalizaciones, mostrando una disminución en la incidencia de TB en estos pacientes en la era post-TARGA, que continúa siendo mayor que en niños VIH negativos⁸⁵.

Respecto al impacto ejercido por la inmigración, otro estudio del Hospital La Paz (Madrid), encontró un ascenso en la proporción de casos relacionados con la inmigración de un 2% a un 46% a lo largo de la última década ⁸⁶.

Finalmente, las tasas de TB resistente hasta ahora no han sido estudiadas de forma específica en la población infantil. Se estima que las cifras en niños son reflejo de lo ocurrido en adultos, aunque las dificultades para el aislamiento en cultivo hace difícil conocer la situación real del problema. Los estudios en nuestro país sobre la TB resistente se limitan a series de casos pediátricos y no alcanzan a describir la magnitud del problema ⁸⁷.

3.4 Epidemiología de la tuberculosis en 2013. Los números.

La epidemiología reciente de la TB infantil se resume a continuación.

	Global	Europa (total)	Europa (UE)	Europa (No UE)	España	Madrid
Casos nuevos	9.000.000	360.420	64844	295576	5535	692
Mortalidad (%)		4.1%	0.9%	8.4%	6.7%	
Incidencia	126/100.000	39/100.000	14.2/100.000	73.1/100.000	11.8/100.000	10.8/100.000
VIH (%)	12%	7.8	4.9%	8.1%	6.7%	8.6%
Extranjeros (%)			28%	1.6%	31.7%	44.6%
TB MDR (%)	3.5%	16.8	2.6	20.8	1.9	1.5%
TB XDR (% MDR)	9%	12.7%	17.8	11.6	-	-

Tabla 3. Principales Indicadores Epidemiológicos de la TB en Adultos.

	Global	Europa (total)	Europa (UE)	Europa (No UE)	España	Madrid
Casos nuevos	550.000	11.429	2655	8774	383	43
Incidencia		7.3/100.000	3.3/100.000	11.3/100.000	5.4/100.000	4.2/100.000
% del total	6%	3.8%	4.1%	3.8%	7%	6.2%
TB MDR (%)	3.5%	16.8	2.6	20.8	1.9	1.5%
TB XDR (% MDR)	9%	12.7%	17.8	11.6	-	-

Tabla 4. Principales Indicadores Epidemiológicos de la TB en Niños.

4. Estrategias para la prevención y control de la tuberculosis

4.1 Estrategia Global para el Control de la Tuberculosis

El control de la incidencia y la mortalidad debidas a la TB constituyen uno de los ocho objetivos formulados por la Organización de las Naciones Unidas (ONU) en la Declaración del Milenio en 2002⁸⁸. En consonancia con estos objetivos, la OMS desarrolló en el período 2006-2015 la estrategia "Stop TB", con el objetivo de reducir del número de casos nuevos y las muertes relacionadas con la TB en 2015 a un 50% respecto a 1990⁸⁹. Al término de dicho período, el objetivo de disminuir la incidencia ha sido alcanzado en todas las regiones de la OMS, y la mortalidad ha disminuido un 45% en la mayoría de los 22 países de alta endemia⁹⁰. En la actualidad, estamos en un momento de transición, en el que la OMS ha implementado una nueva estrategia, "End TB", que pretende frenar la incidencia un 90% y reducir un 95% la mortalidad entre 2015 y 2035⁹⁰.

Durante décadas, la TB infantil ha recibido muy poca atención por parte de estos organismos internacionales y de los programas para el control de la TB debido a la escasa infectividad de los niños, con la excepción de los adolescentes con formas tipo adulto¹². Además, se considera que su repercusión en la carga global de la enfermedad es limitada en comparación con los adultos, a pesar del gran impacto que suponen los casos pediátricos en los países afectados por la epidemia del VIH. La propia estrategia de la OMS para el control de la TB, basada en el Tratamiento Directamente Observado (TDO), se dirige a individuos bacilíferos, e ignora en gran medida a los niños, en quienes casi nunca se obtiene un esputo positivo⁹¹.

Sin embargo, la TB infantil es consecuencia directa de la TB del adulto. Su desarrollo en el año posterior a la infección, hace que se considere un evento centinela de transmisión en el círculo cercano, y una medida de cuantificación exacta para el control epidémico⁵⁸. En el caso de la TB resistente, la vigilancia epidemiológica en los niños tiene una relevancia especial, ya que refleja el tipo de cepas circulantes en la comunidad. Por otro lado, los niños son especialmente susceptibles de padecer formas graves y secuelas que ocasionan una carga significativa para los sistemas de sociales y de salud. Asimismo,

constituyen un reservorio para los casos de TB en el futuro, por lo que deben ser incluidos en las estrategias de erradicación para que sean realmente efectivas.

En los últimos años, el interés por la TB infantil ha aumentado considerablemente en el ámbito internacional¹². En el informe anual del año 2012, la OMS estima por primera vez la incidencia de la TB en niños⁹², y ese mismo año, el objetivo del Día Mundial de la enfermedad fue la TB en la infancia⁹³. Desde entonces, la financiación e investigación internacional en este ámbito han sufrido un gran impulso. Recientemente, la OMS ha publicado la hoja de ruta para el control de la TB infantil ⁹⁴ y ha actualizado las Guías de Tratamiento de la TB en la infancia⁹⁵.

4.2 Plan Nacional para el Control de la Tuberculosis

La TB es una Enfermedad de Declaración Obligatoria (EDO) en España, y su notificación es responsabilidad del profesional sanitario a cargo de estos pacientes. Las notificaciones se comunican a las autoridades de Salud Pública de las Comunidades Autónomas y trasladadas al CNE, a través de la red RENAVE ⁹⁶. Una vez consolidada la información en el nivel estatal, esta se difunde a las Comunidades Autónomas, al Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, al ECDC y a la OMS.

Las recomendaciones europeas para países no endémicos subrayan la necesidad de una estructura nacional que reúna a todas las instituciones implicadas en el control de la TB, y que elabore las directrices nacionales para la prevención y control de la enfermedad⁴⁷. Hasta hace poco tiempo, España no disponía de dicha estructura, y las actividades de Salud Pública para el control de la TB estaban descentralizadas en las Comunidades Autónomas. En el año 2007 se elaboró el Plan Nacional para el Control de TB ^{97,98} en el que por primera vez se desarrollan de forma unificada los aspectos fundamentales para el control de esta enfermedad.

A pesar este importante avance, España se encuentra todavía lejos de otros países vecinos en cuanto al control de la TB. La incidencia de la enfermedad en España descrita en los informes de la OMS y los informes regionales y nacionales podrían subestimar el verdadero impacto de esta enfermedad, ya que se estima una infranotificación cercana al 15% ⁹⁹. El análisis detallado de los informes de la OMS muestra que España es uno de

los pocos países europeos que no reporta datos sobre TB resistente o acerca del desenlace del tratamiento antituberculoso ⁴⁶, lo que indica que la cumplimentación de los protocolos de EDO todavía es inadecuada. Existen circunstancias dependientes del profesional sanitario como la falta de tiempo, el desconocimiento de los procedimientos para la notificación o la sensación subjetiva de bajo riesgo de transmisibilidad en casos no bacilíferos⁹⁹. Pero probablemente el factor que más ha contribuido ha sido el retraso en el desarrollo del Plan Nacional para el control de la enfermedad y la heterogeneidad de los Planes Regionales en el abordaje de esta patología.

5. La investigación de la tuberculosis pediátrica en España

5.1 Antecedentes de investigación en tuberculosis pediátrica en España

En los últimos años, hemos asistido a una preocupación e interés crecientes por la TB en niños en nuestro país, que está proporcionando mejores evidencias sobre la TB pediátrica en nuestro medio.

En el seno de la Asociación Española de Pediatría (AEP), la TB ha sido objeto de interés de varias Sociedades de Especialistas. En la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP) existe un Grupo de Trabajo de TB e Infección por otras Micobacterias, que ha publicado siete Documentos de Consenso, que contemplan distintas perspectivas de esta infección¹⁰⁰⁻¹⁰⁵. La Sociedad Española de Neumología Pediátrica (SENP) también cuenta con un grupo de trabajo de TB. Ambos grupos han elaborado de forma conjunta las Recomendaciones para el Diagnóstico de la TB en niños en 2011¹⁰⁶.

Las principales áreas de investigación en TB pediátrica de los grupos españoles en los últimos años han sido:

- **Epidemiología y prevención:** Inmigración y TB pediátrica^{77,82,86}, epidemiología molecular⁷⁷, Salud pública y estudio de contactos^{77,107}, vacunación con BCG y vacunación internacional^{108,109}.
- **Diagnóstico:** Prueba de tuberculina¹¹⁰⁻¹¹², IGRAs¹¹³⁻¹¹⁸, esputo inducido¹¹⁹, pruebas de imagen¹²⁰, PCR^{121,122}.
- **Clínica:** TB congénita¹²³, reacción paradójica¹²⁴, series de casos^{113,125}.
- **TB en inmunodeprimidos:** Inmunodeficiencias primarias¹²⁶, coinfección TB/VIH^{85,110}
- **TB resistente**^{87,127}
- **Infección por Micobacterias No Tuberculosas**¹²⁸⁻¹³⁰

5.2 Grupo de Estudio EREMITA

En el año 2010, se constituyó en la Comunidad Autónoma de Madrid (CAM) el Grupo de Estudio EREMITA (Estudio de Resistencias de *Mycobacterium tuberculosis*), con el fin de conocer las características epidemiológicas, clínicas y microbiológicas de la TB pediátrica en la región, inicialmente orientado al conocimiento de la TB resistente. El grupo está integrado por 21 hospitales, que atienden a la mayor parte de la población infantil de la CAM, equivalente a más de un millón de niños (**Anexo 1**). La CAM es la segunda región con más casos pediátricos en España, después de Cataluña, con una media de 55 al año en la última década^{69,131}, por lo que se trata de una cohorte extensa y muy valiosa, representativa de las características de la TB en un país de baja endemia.

Como resultado del trabajo de este grupo, se realizó un primer estudio en el año 2011, en el que se describe la epidemiología de la TB resistente en niños de la región a lo largo de 5 años (2005-2010). En el año 2013, el grupo realizó un segundo estudio, correspondiente a un período de 8 años (2005-2013), orientado a las características de la TB extrapulmonar en la cohorte. Ambos trabajos forman parte del contenido de esta tesis doctoral.

5.3 Red Española de Estudio de Tuberculosis Pediátrica, pTBred

Tras varios años de colaboración entre la SEIP y la SENP, en el año 2013 se constituyó la Red Española de Estudio de TB Pediátrica (pTBred), gracias al respaldo de una Beca de Investigación de la AEP, con el fin de fomentar la capacidad investigadora de los pediatras españoles en este ámbito. A mediados del 2014, se diseñó y pone en marcha de una Base de Datos que de forma prospectiva recoge los casos diagnosticados en la cohorte, con información detallada acerca de su perfil epidemiológico, clínico, y microbiológico. La red mantiene un foro online en el que se presentan propuestas de investigación, se discuten casos con la participación de expertos, y se difunde información sobre cursos y eventos relacionados con esta patología. Actualmente la red está constituida por 126 investigadores de 72 instituciones a lo largo de todo el país, y se han reclutado cerca de 300 casos en la Base de Datos.

Fruto de la colaboración en esta red han surgido varias propuestas de investigación. Una de ellas es el Proyecto Magistral, cuyos primeros resultados se presentan también en esta tesis. Este proyecto se elaboró de forma colaborativa entre pTBred, la SEIP, la SENP, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) y el Comité de Medicamentos de la AEP (CM-AEP). En una primera fase del proyecto, se realizó una encuesta acerca de las prácticas de administración de fármacos antituberculosos por los pediatras españoles en población infantil. En la actualidad, se está elaborando un documento de consenso entre las sociedades implicadas, con recomendaciones específicas acerca de la prescripción de antituberculosos en niños, especialmente dirigido a la prescripción de formulaciones magistrales y fármacos co-formulados en dosis fijas (o Fixed Dose Combinations, FDC).

5.4 TBNET y pTBNET

La investigación en TB pediátrica ha recibido un importante impulso a nivel europeo gracias a la constitución en el año 2009 de la Red Europea para el Estudio de TB Pediátrica (PTBNET, Pediatric TB Network European Trials Group)^{112,132}, rama pediátrica de la red TBNET (TB Network European Trials Group)¹³³. PTBNET es la mayor organización europea para el estudio de la TB en niños, en la que participan pediatras infectólogos, neumólogos, así como epidemiólogos y otros investigadores básicos. Está integrada por más de 100 miembros procedentes de 22 países europeos.

Desde hace varios años, miembros de la SEIP, SENP y, actualmente, de pTBred, forman parte activa de esta red de investigación europea, que pretende dar luz acerca de la situación de la TB en niños de la región y desarrollar iniciativas de investigación en este ámbito. En relación con otros países europeos, España posee el mayor número de casos de TB en niños, solo superado por Rumanía, por lo que nuestro país es un escenario muy favorable en Europa para proporcionar evidencias que mejoren el conocimiento acerca de esta enfermedad en población pediátrica.

5.5 Prioridades futuras de la investigación en tuberculosis pediátrica

La TB pediátrica es una enfermedad desatendida pese a ser una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en el mundo. Esta falta de prioridad se atribuye a la baja infectividad, y por tanto escasa transmisibilidad de los niños y a la menor incidencia en comparación con los adultos, y se pone de manifiesto por la ausencia de datos acerca de la carga real de la enfermedad, incluso en los países con más recursos. Los niños enfermos o infectados por *MTB* han sido ignorados durante mucho tiempo por las principales instituciones internacionales, al dirigir sus esfuerzos hacia la identificación de los pacientes adultos bacilíferos. Además, la TB en el niño es una entidad muy diferente a la del adulto, y por lo tanto las herramientas diagnósticas y terapéuticas deben adecuarse a este grupo de edad. Los esfuerzos de la comunidad científica para el avance en el conocimiento de la TB infantil deben orientarse a las siguientes prioridades^{134,135}:

- a) **Epidemiología:** vigilancia epidemiológica para conocer la incidencia de la ITBL y la enfermedad activa; caracterización de las dinámicas de transmisión y de las cepas circulantes en nuestro medio, incluyendo aquellas resistentes a fármacos.
- b) **Factores del huésped:** Análisis de los factores inmunológicos e inmunopatológicos asociados a la TB infantil, particularmente en los grupos más vulnerables (menores de 2 años); determinando la responsabilidad de factores ambientales (nutricionales, sociales, coinfecciones) asociados con la enfermedad, así como estudios genéticos.
- c) **Factores del agente infeccioso:** diferencias entre cepas de *MTB* en cuanto a patogenicidad, virulencia e inducción de respuesta inmunológica.
- d) **Diagnóstico:** Implementación y validación de los nuevos métodos diagnósticos en niños (IGRAs, esputo inducido, geneXpert, etc), y pruebas de imagen.
- e) **Tratamiento:** estudios de farmacocinética, incluyendo población inmunodeprimida (VIH, malnutrición, lactantes); formulaciones pediátricas; optimización de duración y pautas de quimioprofilaxis y tratamiento; aprobación de nuevos fármacos para el tratamiento de TB resistente y su indicación en niños; uso de FDCs; implementación de programas de tratamiento directamente observado (TDO).
- f) **Prevención:** indicaciones de vacunación BCG en pacientes sanos e inmunodeprimidos; desarrollo y aplicabilidad de nuevas vacunas.

II. Hipótesis y Objetivos

1. Hipótesis

El perfil clínico de la TB pediátrica en zonas no endémicas refleja las características demográficas y condiciones basales de salud de los niños en estas regiones. Sin embargo, la dispersión de los casos pediátricos dificulta la realización de estudios que ilustren las particularidades de la TB infantil en este entorno.

La incidencia de TB en la Comunidad de Madrid es una de las más altas de España. La representación del perfil epidemiológico, clínico y microbiológico de la TB en niños de la Comunidad de Madrid puede ayudar a conocer las particularidades de la TB pediátrica en regiones de baja endemia.

2. Objetivos

Objetivo primario

Conocer el perfil epidemiológico, clínico y microbiológico, y las dificultades en el tratamiento de la TB en niños en una región de baja endemia.

Objetivos secundarios

- Determinar el impacto de la inmigración en la TB en niños de la CAM.
- Conocer el impacto de la TB resistente en niños de la CAM y sus factores de riesgo.
- Describir las características demográficas, clínicas y evolución de la TB extrapulmonar en niños de la CAM y los factores asociados con las formas extrapulmonares de la enfermedad.
- Describir las características de la TB en un grupo de niños inmunocomprometidos no VIH, a través del estudio los casos de TB en niños sometidos a trasplante de órgano sólido y trasplante de progenitores hematopoyéticos en el Hospital La Paz.
- Conocer cuáles son las prácticas habituales de prescripción de fármacos antituberculosos en población infantil por parte de los pediatras españoles integrantes de la Red Española de Estudio de TB Pediátrica, pTBred.

III. Material y métodos, y Resultados

1. Artículo primero. Pediatric Drug-Resistant Tuberculosis in Madrid. Family Matters. B. Santiago, F. Baquero-Artigao, A. Mejías, D. Blazquez, M.S. Jiménez, M.J. Mellado Peña, and the EREMITA study group. *Pediatr Infect Dis J* (2014); 33:345–350.

Pediatric Drug-resistant Tuberculosis in Madrid

Family Matters

Begoña Santiago, MD, *† Fernando Baquero-Artigao, MD,‡ Asunción Mejías, PhD,§ Daniel Blázquez, MD,¶
María Soledad Jiménez, PhD,|| María José Mellado-Peña, PhD,‡** and the EREMITA Study Group

Background: The rates of isoniazid (INH) and multidrug-resistant (MDR) tuberculosis (TB) among European children vary between 10.4% and 3.5%. Spain is a low endemic country with reported rates of 4.9% of INH resistance and 1.3% of MDR in adults. However, data regarding patterns of TB resistance in children are scarce. Our aim is to determine the incidence and risk factors for pediatric-resistant TB in our setting to help developing age-targeted guidelines.

Methods: A multicenter, retrospective study including 22 hospitals from Madrid region (EREMITA study group) was performed from January 2005 to June 2010. Medical records from children diagnosed with TB were reviewed for demographic characteristics, clinical presentation and outcomes. Risk factors for INH and MDR TB were identified.

Results: Of 396 children diagnosed with TB, 72.4% were born to foreign parents. Microbiologic confirmation by culture (n = 200) or PCR (n = 8) was documented in 208 children (52.5%). Drug susceptibility results were available in 188 children: 9.6% (n = 18) were resistant to INH and 3.1% (n = 6) were MDR. INH resistance was more common in immigrants compared with native families (11.9% vs. 0%; P = 0.013), as was also MDR (4.5% vs. 0%; P = 0.34). Extrapulmonary TB and previous antituberculous treatment were significantly associated with INH and MDR, while immunosuppression was associated only with MDR.

Conclusions: The rates of INH and MDR TB were different according to the parents' origin, with higher rates among children born to foreign parents. Local surveillance of drug-resistant TB is critical to develop appropriate guidelines for treatment.

Key Words: children, tuberculosis, drug resistance, MDR, immigration

(*Pediatr Infect Dis J* 2014;33:345–350)

Since 2006, the burden of tuberculosis (TB) has significantly decreased globally, leading to a gradual decline in TB cases, incidence and death rates. However, TB still represents a global epidemic with 8.7 million cases in 2011.¹ In Western Europe, TB

incidence decreased over the last decades, but rates among foreign-origin citizens rise every year.^{2–4} Besides, the spread of multidrug-resistant (MDR) strains from endemic regions poses a serious threat to disease control.^{1,5}

In Europe, 40,000 children were diagnosed of TB in the last decade, representing 4.3% of the TB caseload.⁶ Increased immigration has greatly contributed to the rising rates of pediatric TB in low-burden settings.^{7,8} Surveillance of pediatric drug resistance is challenging because of the paucibacilar nature of the disease and the low rates of definitive cultures, which are positive in <40% of cases. Therefore, identification of age-specific risk factors for the management of childhood TB is needed.

The aim of this study was to determine the incidence and risk factors of drug-resistant TB in children in Spain, a low-burden country with high rates of immigration, to help developing targeted guidelines for the optimal management of TB in pediatrics.

MATERIAL AND METHODS

Study Patients

This is a retrospective multicenter collaborative study conducted by the Pediatric Drug Resistant TB Study Group from Madrid (EREMITA Study Group). This study group was created in 2010 and is composed of 22 hospitals caring for >1 million children—which represents most of Madrid's pediatric population. Approval for this study was obtained from the Clinical Research Ethics Committee of Hospital Carlos III (Madrid).

From January 2005 to June 2010, children between 0 and 18 years of age diagnosed with pulmonary TB and/or extrapulmonary TB (EPTB) based on the *International Classification of Diseases, 10th Revision* [ICD-10; A15-A19] were identified. The complete capture of cases was ensured by cross-checking each participant medical record with microbiology reports.

Study subjects were included in the study if *M. tuberculosis* (MTB) was identified by conventional culture or polymerase chain reaction (PCR) from a representative clinical specimen, or if all of the following criteria were met: (1) presence of signs or symptoms suggestive of TB, (2) positive tuberculin skin test (TST) according to Spanish guidelines⁹ and (3) radiologic findings consistent with TB. History of contact with a TB case or travel to a TB endemic region within the past 5 years supported the diagnosis but was not mandatory.

Case Definitions

Based on microbiologic findings, children diagnosed with TB were categorized as follows: (1) confirmed TB: positive MTB by culture or DNA amplification through PCR from a representative sample (eg, gastric aspirate, bronchoalveolar lavage, sputum smear, etc.); (2) Probable TB: positive MTB by culture or PCR in the index case but not in the study subject and (3) possible TB: no MTB identified (neither by culture nor by PCR) in the study subject or index case.

Exclusion Criteria

Patients diagnosed or followed in regions other than Madrid were excluded from the study as well as children with *M. bovis* infection.

Accepted for publication October 2, 2013.

From the *Paediatric Infectious Diseases Unit, Gregorio Marañón Hospital; †Molecular Immunobiology Laboratory, Health Research Institute Gregorio Marañón (IiSGM), Madrid, Spain; ‡Paediatric Infectious Diseases Unit, La Paz Hospital, Madrid, Spain; §Division of Paediatric Infectious Diseases, Center for Vaccines and Immunity, Nationwide Children's Hospital, The Ohio State University College of Medicine, Columbus, OH; ¶Immunodeficiency Unit, 12 de Octubre University Hospital; ||Mycobacterial Laboratory, National Centre of Microbiology and **Paediatrics Department, Carlos III Hospital, Madrid, Spain.

The EREMITA Study Group is provided in the Appendix.

The authors have no funding or conflicts of interest to disclose.

Address for correspondence: Begoña Santiago, MD, Molecular Immunobiology Laboratory, Health Research Institute Gregorio Marañón (IiSGM), c/ Dr. Esquerdo, 46, 28007, Madrid, Spain. E-mail: bsantiagogarcia@gmail.com.

Supplemental digital content is available for this article. Direct URL citations appear in the printed text and are provided in the HTML and PDF versions of this article on the journal's website (www.pidj.com).

Copyright © 2014 by Lippincott Williams & Wilkins
ISSN: 0891-3668/14/3304-0345

DOI: 10.1097/INF.0000000000000111

Data Collection

Coinvestigators at each site entered patient information into a web database designed for the study. The following parameters were collected: patient demographic characteristics (sex, date of birth, date of presentation, patient's country of birth, biological parents' nationality, international adoptee), clinical data (Calmette-Guérin bacillus vaccination, immune suppression, previous TB prophylaxis, previous TB treatment, cause for consultation, organ involved), radiologic findings (chest X-ray, chest computerized tomography), microbiologic test results [TST, Interferon Gamma Release Assay (QuantIFERON-TB, Cellestis Limited, Carnegie, Australia), acid-fast stain, culture, PCR], drug susceptibility test, treatment (number of drugs, direct observed therapy, side effects) and outcomes (respiratory, neurologic, musculoskeletal, others). Demographic characteristics of the index case (nationality, relation with the patient, HIV status, drug abuse) and MTB susceptibility tests were also collected when identified. Nationalities were categorized based on the 6 regions defined by the World Health Organization (WHO).

MTB Isolation and Drug Susceptibility Testing

MTB acid-fast stains and cultures, PCR, as well as routine first-line drug susceptibility test were performed at each hospital following standard protocols. All TB isolates that demonstrated resistance to first-line TB drugs underwent additional drug susceptibility test by the indirect proportion method (Canetti) on Middlebrook 7H10 agar medium/Bactec 460TB system/Bactec MGIT 960 (Becton Dickinson) at each setting or at Instituto de Salud Carlos III, the referral Mycobacterial Laboratory and National Center of Microbiology, according to standard protocols.

Four patterns of drug resistance were defined: (1) monoresistance: resistance to a single antituberculous drug; (2) POLI-resistance: resistance to >1 antituberculous drug, other than both isoniazid (INH) and rifampicin (RIF); (3) MDR: resistance to at least INH and RIF; (4) extensive drug-resistance (XDR): resistance to any fluoroquinolone and at least 1 of 3 injectable second-line drugs (capreomycin, kanamycin and amikacin), in addition to MDR.

MDR strains identified at Instituto de Salud Carlos III underwent genotyping and cluster analysis based on DNA mutation sequences, spoligotyping patterns and 15- and 12-mycobacterial interspersed repetitive unit-variable-number tandem repeat (MIRU-VNRT) profiles.¹⁰

Statistical Analysis

Demographic characteristics and clinical data are summarized using frequency of distributions or rates. Results for continuous variables are presented as means (\pm standard deviation) or medians (interquartile range). The χ^2 test for trends was used to determine significant changes in rates of resistance over time. Categorical variables were analyzed using the χ^2 tests or the Fisher's exact tests and continuous variables using the 2-tailed Student's *T* or U Mann-Whitney's tests as appropriate.

Risk factors for INH resistance (INH-R) and MDR were determined by bivariate analysis. None of the children with TB born to native parents demonstrated INH-R nor MDR TB, therefore the association between drug resistance and parental origin was calculated and adjusted using Feinstein's correction, with the addition of a continuity correction factor ($k = 0.5$) to all categories in the equation.¹¹ The strength of the association is displayed as odds ratios and 95% confidence intervals. Multivariate analysis to determine risk factors associated with drug resistance could not be performed because the main outcomes (INH-R and MDR) showed 0 events in a major category (born to native parents). Statistical

analyses were performed using SPSS statistical software, version 20.0 (SPSS Inc, Chicago, IL).

RESULTS

Demographics and Epidemiology

During the study period, 417 children were diagnosed with TB. Of those, 21 were excluded for different reasons as outlined in Fig. 1. Among the 396 remaining children, 208 (52.5%) were diagnosed with Confirmed TB (200 by culture and 8 by PCR), 44 (11.1%) were diagnosed with Probable TB and 144 (36.4%) with possible TB.

There were 198 males (50%), and the median age at diagnosis was 4.06 years (interquartile range: 1.6–10.3). Overall, 32.2% were <2 years, 23% 2–5 years, 19.4% 5–10 years and 25.3% >10 years of age. Most children were born in Spain ($n = 232$; 58.7%), although many parents ($n=273/377$; 72.4%) were immigrants from South America (41%), Northern Africa (17.9%), Eastern Europe (17.9%) and Sub-Saharan Africa (16.4%). Parents' nationality was unknown in 19 patients (4.8%). Fourteen children (3.5%) were internationally adoptees, and 16.2% (49/303) had received Calmette-Guérin bacillus vaccination. Some type of immunosuppression was documented in 14 children (3.5%): 6 were HIV+; 3 had hyposplenism or asplenia, 2 pregnancies, 2 malignancies and 1 malnourishment.

Diagnostic Clinical Characteristics and Outcome

One-third of children sought medical attention because of respiratory symptoms ($n = 145$, 36.6%) and 126 (31.8%) were diagnosed through adult contact tracing. Median TST induration was 15 mm (interquartile range: 11–20); 74.7% presented >10 mm induration, 17.5% 5–10 mm and 7.9% <5 mm. Interferon Gamma Release Assay tests were performed in 54 patients and were positive in 46 (85.2%), indeterminate in 5 (9.3%) and negative in 3 (5.6%). Chest computerized tomography showed findings consistent with pulmonary TB in 117 patients (29.5%), of whom 24 (20.5%) had previous normal chest X-ray.

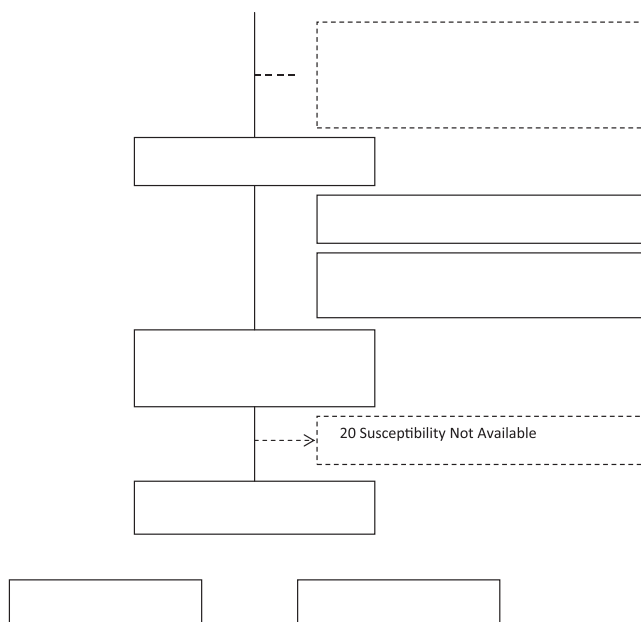


FIGURE 1. Patient flow diagram.

EPTB was diagnosed in 65 children (16.4%): 25 had lymphatic, 14 were diagnosed with disseminated disease, 12 with osteoarticular, 7 with CNS disease, 5 gastrointestinal, 1 genitourinary and 1 with TB pericarditis. Children diagnosed with EPTB were more frequently born in countries other than Spain (53.1% vs. 38.9%, $P = 0.035$) and to foreign parents (85.5% vs. 69.8%, $P = 0.012$). They were also more frequently immunocompromised (9.2% vs. 2.4%, $P = 0.016$).

Treatment was initiated in all the children included in the study. Eight patients (2%) were referred to primary care to complete treatment and 20 (5%) were lost to follow up. Complications were documented in 19.7% of the cases: 65.4% respiratory (pleural effusion $n = 33$, atelectasis $n = 7$, tracheobronchial granuloma $n = 7$ and other $n = 4$), 11.5% neurologic (hydrocephalus $n = 4$, spastic quadriplegia $n = 2$ and other $n = 3$), 6.4% musculoskeletal and 16.7% in other sites. Overall, 3 patients died. Complications were more common in children with EPTB compared with pulmonary TB (38.1% vs 15.7%, $P < 0.0001$). Nineteen children showed adverse drug reactions (hypertransaminasemia $n = 7$; hiperuricemia $n = 3$; toxic neutropenia $n = 3$ and others $n = 4$).

Demographic and clinical differences between children born to Spanish versus foreign parents are displayed in Table (Supplemental Digital Content 1, <http://links.lww.com/INF/B750>).

Index Case Characteristics

An index case was identified in 234 children (59.1%); 78.5% of them were immigrants (see Table, Supplemental Digital Content 2, <http://links.lww.com/INF/B751>). The type of contact was intra-familial in 75.9% and extra-familial in 24.1%. Significant epidemiologic differences were found according to parental origin. For children born to Spanish families, 7.8% of index cases were immigrants, compared with 98.3% of children born to foreign families ($P < 0.0001$). The most common domestic source in both groups was the child's mother or father, but in native families, grandparents were more commonly identified as index cases (20% vs. 5.1%, $P = 0.001$). Contact outside the family was more frequent among Spanish families, either at school (18.5% vs. 3.8%, $P < 0.0001$) or through a caregiver (9.2% vs. 1.9%, $P = 0.012$).

Drug Resistance Rates and Patient Characteristics

Drug susceptibility testing was performed in 188 cases with Confirmed TB (90.4%), of whom 164 (87.2%) were drug susceptible and 24 (12.8%) were drug resistant. Among the latter, 18 patients (9.6%) were INH-R and 6 (3.1%) were MDR. There were no differences in rates of resistance across the study period. The phenotypes observed are summarized in Table (Supplemental Digital Content 3, <http://links.lww.com/INF/B752>). Spoligotyping, MIRU 12 and MIRU 15 analyses were performed in the 6 MDR isolates. Four of them had a unique pattern, 2 of which were characterized as Beijing strains. The other 2 isolates matched with 2 small clusters detected in the general population, the first 1 was identified in 3 adults from Romania, and the second in 2 adults originally from Guinea.

Demographic, clinical characteristics and outcomes of Confirmed TB cases with drug-susceptible, INH-R and MDR TB were compared (see Table, Supplemental Digital Content 4, <http://links.lww.com/INF/B753>). Children with EPTB were more frequently diagnosed of INH-R (38.9%, $P = 0.05$) and MDR (66.7%, $P = 0.01$) compared with drug-susceptible TB (17.7%). Complications, drug adverse reactions and death were also more common among patients with drug-resistant TB. Previous antituberculous treatment and EPTB were associated with INH-R. Factors associated with MDR TB were immune suppression, previous antituberculous treatment and EPTB.

Resistance Rates and Country of Origin

Lastly, when analyzing the influence of the parents' origin in Confirmed TB cases, 25.1% of the children were born to Spanish parents and 74.9% to foreign families (Fig. 2). The parent's nationality was unknown in 9 children. TB isolates from 3 children born to Spanish parents (6.7%) were drug resistant: 1 to RIF, 1 to pyrazinamide and 1 to streptomycin. None of them were INH or MDR. Drug-resistant strains were identified in 19 (14.2%) children born to foreign families: 16 INH-R (11.9%) and 6 MDR TB (4.5%). We found significant differences in the rates of INH-R between Spanish and foreign families (0% vs. 11.9%; $P = 0.013$). MDR was also

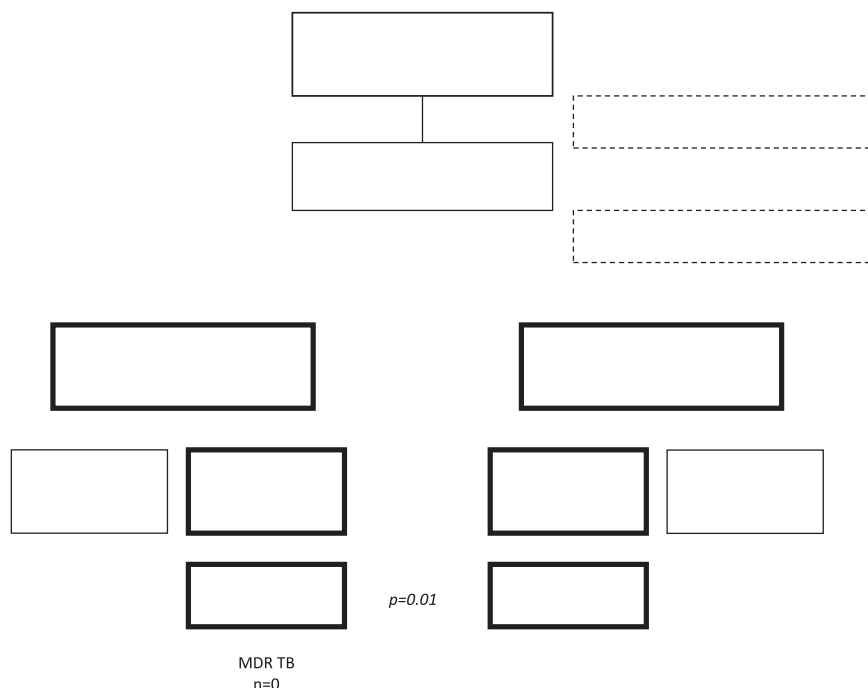


FIGURE 2. Drug resistance rate according to parent's origin in patients with Confirmed TB.

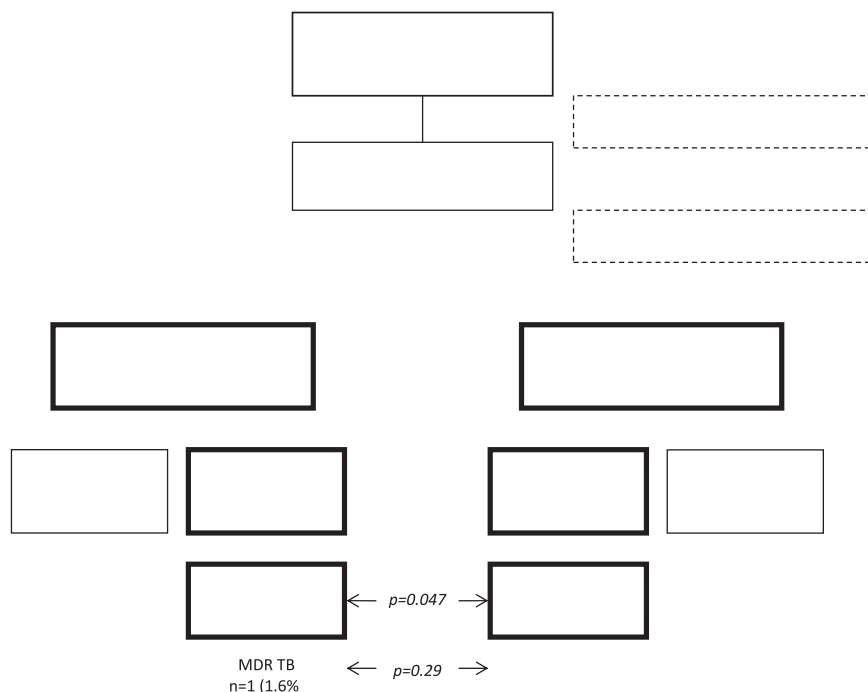


FIGURE 3. Drug resistance rate according to parents' origin (Confirmed TB + Probable TB).

more frequent among foreigners, but this difference was not statistically significant (0% vs. 4.5%; $P = 0.34$). However, the nationality of the parents was not identified as a risk factor for INH or MDR TB in children with Confirmed TB (see Table, Supplemental Digital Content 4, <http://links.lww.com/INF/B753>). The influence of the parent's nationality was also analyzed in the cohort of children with Probable TB + Confirmed TB, where rates of INH-R were also significantly associated with the parent's nationality (Fig. 3). In this case, INH-R was also less common in native compared with foreign families (3.3% vs. 12.2%; $P = 0.047$), as well as MDR (1.6% vs. 5.5%; $P = 0.29$); 2 children with Probable TB were born to Spanish families and their index case isolates were INH-R: 1 was a Spanish INH mono-resistant uncle and the second a Romanian caregiver with MDR TB.

DISCUSSION

In this population-based study of pediatric TB in the Madrid region, we found high rates of TB resistance to first-line antituberculous drugs. However, the spectrum of the disease showed significant socio-epidemiologic differences, with higher rates of resistance among children born to immigrant parents.

The association between TB and immigration has been previously described in adults and children. The advent of molecular epidemiology has shed light on local dynamics of TB transmission, which is influenced by the country of origin, settling time, number of generations, integration within the community and public health strategies.^{3,4,12-14} In adult series, foreign-origin TB represents 25.8% of the TB caseload in Europe, being >70% in Sweden, Switzerland or United Kingdom.² The data in pediatrics are limited, ranging from 15.3 to 61%.⁶⁻⁸ TB incidence in Spanish adults is 14.6/100,000 inhabitants/year, exceeding other European countries, but the proportion of foreign-origin TB is lower (10-54%).¹⁵⁻¹⁸ Madrid region is a major migratory destination where TB incidence among foreign-born population is 38.4/100,000 inhabitants/year (27.5-48.7% of cases),¹⁹⁻²¹ but pediatric reports are scarce. Del Rosal²² reported the impact of immigration on TB in a single pediatric hospital over a 30-year period, where 46% of children were born overseas. Our

multicenter study, which is to our knowledge the most extensive European report on pediatric drug-resistant TB, found that more than half of children were born in Spain (58.7%), although most of the families (72.4%) were of foreign origin. These findings suggest that the true impact of immigration on pediatric TB is greater than that in adults.

In regards to the source of MTB infection, we found that the relationship with the index case differs between native and foreign-origin children. Molecular MTB characterization reports have demonstrated the bidirectional transmission of TB between foreign and native adults in our setting, although the impact of foreign cases over the native population is low. Nevertheless, mixed transmission between local and immigrant population is likely to increase overtime with greater integration of immigrants in the community.^{10,18,23,24} It is noteworthy that only 7.8% of Spanish children became infected through a foreign individual, compared with 98.3% of those from foreign families. In both groups, the index case was usually domestic, essentially the parents, but in Spanish families the transmission through grandparents also played an important role. Besides, transmission outside the household was significantly more frequent among native children, primarily through caregivers or at school. These findings suggest that the transmission of MTB to children follows different epidemiologic pathways in the community depending on the origin of the families.

Resistance MTB rates throughout the European countries are highly heterogeneous. Overall, the INH-R rate is 7.8%, exceeding 20% in the Baltic States, where MDR is more frequently observed.^{2,25-31} A comprehensive analysis of pediatric TB from the European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) showed 12.8% resistance to any first-line drug, 10.4% INH-R and < 4% MDR isolates.⁶ Spanish adults' data describe geographical variations, with INH-R ranging between 1.5% and 9.9% and MDR between 0% and 4.5%.^{15,32-36} In our pediatric cohort, we found 9.6% INH-R and 3.1% MDR, which is consistent with pediatric European reports and adult studies from our country.

Nonetheless, the analysis of Confirmed TB cases shows major differences between autochthonous and foreign children in

the rates of INH and MDR TB. Similar results were found in Probable TB cases (Figs. 2–3). A recent report in adults from Madrid showed significant differences between native and foreign cases in INH (7.6% native vs. 16.5% foreign) and MDR rates (2.8% vs. 9.1%), being higher than those described in our cohort. In this regard, it's worth noting that the acquisition of drug resistance in children is caused by primary transmission from a bacillary adult and, therefore, the rates of childhood resistance mirror the adults' epidemiology.^{26,37} We suggest that the dynamics of TB transmission in children differ from adults, influenced by fewer social interactions and travel to endemic countries, protecting native children from the spread of resistant strains.

Since the emergence of the first cases of drug-resistant TB in the 1990s, a 4-drug regimen (INH + RIF + ethambutol + streptomycin) was recommended during the induction phase in regions where primary INH-R exceeded 4%.^{38–40} Following the rates of resistant TB found in our study, we recommend that a 4-drug regimen should be empirically used during the induction phase until drug susceptibility is known. However, we have identified 2 well-differentiated groups according to the origin of the children's families, and thus a personalized approach could be considered. We suggest that under particular circumstances in our setting, native children without close contact with foreign subjects could be empirically treated with a 3-drug regimen for 2 months until final results of microbiologic cultures. This recommendation should only be made taking into account the local pattern of MTB resistance among autochthonous and foreign population.

Our study has limitations. Despite the significant number of patients diagnosed with TB, laboratory confirmation was documented only in 52.5%, due to the low sensitivity of TB cultures in children. However, the analysis performed in Confirmed TB cases provides great accuracy in the rates of resistance and most likely reflects the resistance rates of the overall cohort. Secondly, as this is a hospital-based study, the incidence of extrapulmonary and resistant TB may be overrepresented, because mild or susceptible TB cases may have been managed in primary care clinics. Nevertheless, we have an extensive network that captured almost all TB cases because they were referred to any of the hospitals participating in this study for further management. Third, the identification of risk factors associated with drug resistance could not be confirmed by multivariate analyses due to the limited number of patients with resistant TB. Our study group is working prospectively on TB surveillance to provide future information.

In summary, we found that drug-resistant TB is common in children in Madrid region, but there are significant differences among children born to autochthonous or foreign parents. Our findings underscore the need for epidemiologic and multicentric surveillance studies to define more comprehensive and targeted guidelines for the treatment of pediatric TB.

ACKNOWLEDGMENTS

This study has been developed with the support of the Spanish Pediatrics Association (Asociación Española de Pediatría, AEP).

REFERENCES

- World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2012. WHO/HTM/TB/2012.6. Geneva, Switzerland, 2012. Available at: <http://www.who.int/tb/publications>. Accessed March 1, 2013.
- European Centre for Disease Prevention and Control. *Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2013*. Stockholm, ECDC, 2013.
- Odono A, Riccò M, Morandi M, et al. Epidemiology of tuberculosis in a low-incidence Italian region with high immigration rates: differences between not Italy-born and Italy-born TB cases. *BMC Public Health*. 2011;11:376.
- Pareek M, Abubakar I, White PJ, et al. Tuberculosis screening of migrants to low-burden nations: insights from evaluation of UK practice. *Eur Respir J*. 2011;37:1175–1182.
- World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug resistant TB. Communication. WHO/HTM/TB/2011.6. Geneva, Switzerland. 2011. Available at: <http://www.who.int/tb>. Accessed March 1, 2013.
- Sandgren A, Hollo V, Quinten C, et al. Childhood tuberculosis in the European Union/European Economic Area, 2000 to 2009. *Euro Surveill*. 2011;16:1–8.
- Nejat S, Buxbaum C, Eriksson M, et al. Pediatric tuberculosis in Stockholm: a mirror to the world. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31:224–227.
- Syridou G, Mavrikou M, Amanatidou V, et al. Trends in the epidemiology of childhood tuberculosis in Greece. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2012;16:749–755.
- Moreno-Pérez D, Andrés Martín A, Altet Gómez N, et al. [Diagnosis of tuberculosis in paediatrics]. *An Pediatr (Barc)*. 2010;72:283.e1–283.e14.
- Gavín P, Iglesias MJ, Jiménez MS, et al.; Spanish Working Group on MDR-TB. Long-term molecular surveillance of multidrug-resistant tuberculosis in Spain. *Infect Genet Evol*. 2012;12:701–710.
- Feinstein M. *Clinical Epidemiology. The architecture of Clinical Research*. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1985.
- Barnes PF, Cave MD. Molecular epidemiology of tuberculosis. *N Engl J Med*. 2003;349:1149–1156.
- Barniol J, Niemann S, Louis VR, et al. Transmission dynamics of pulmonary tuberculosis between autochthonous and immigrant sub-populations. *BMC Infect Dis*. 2009;9:197.
- Garzelli C, Lari N, Cuccu B, et al. Impact of immigration on tuberculosis in a low-incidence area of Italy: a molecular epidemiological approach. *Clin Microbiol Infect*. 2010;16:1691–1697.
- Fortún J, Martín-Dávila P, Navas E, et al. Changes in the epidemiology of tuberculosis: the influence of international migration flows. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011;29:654–659.
- Rodríguez E, Villarrubia S, Díaz O, et al. Situación de la Tuberculosis en España, 2011. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. *Bol Epid Semanal* 2012;20:140–147.
- Basterrechea M, Sancho R, Idigoras P, et al.; por el Grupo de seguimiento del programa de prevención y control de la tuberculosis en Guipúzcoa. [Characterization of tuberculosis cases in the foreign- and native-born population in Guipúzcoa (Spain) from 2003–2007]. *Gac Sanit*. 2009;23(suppl 1):74–79.
- Borrell S, Español M, Orcau A, et al. Tuberculosis transmission patterns among Spanish-born and foreign-born populations in the city of Barcelona. *Clin Microbiol Infect*. 2010;16:568–574.
- Instituto Nacional de Estadística Extranjeros en la UE y en España. Boletín informativo del Instituto Nacional de Estadística 1–6. 2012. Available at: <http://www.ine.es>. Accessed March 1, 2013.
- Servicio de Epidemiología. Dirección General de Atención Primaria. Servicio Madrileño de Salud. Registro Nacional de casos de Tuberculosis de la Comunidad de Madrid, 2010. *Bol Epid Com Madrid*. 2011;9:1–65.
- Fortún J, Martín-Dávila P, Navas E, et al. Changes in the epidemiology of tuberculosis: the influence of international migration flows. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011;29:654–659.
- del Rosal T, Baquero-Artigao F, García-Miguel MJ, et al. Impact of immigration on pulmonary tuberculosis in Spanish children: a three-decade review. *Pediatr Infect Dis J*. 2010;29:648–651.
- Iñigo J, García de Viedma D, Arce A, et al. Analysis of changes in recent tuberculosis transmission patterns after a sharp increase in immigration. *J Clin Microbiol*. 2007;45:63–69.
- Ritacco V, Iglesias MJ, Ferrazoli L, et al. Conspicuous multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis cluster strains do not trespass country borders in Latin America and Spain. *Infect Genet Evol*. 2012;12:711–717.
- Wright A, Zignol M, Van Deun A, et al.; Global Project on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance. Epidemiology of antituberculosis drug resistance 2002–07: an updated analysis of the Global Project on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance. *Lancet*. 2009;373:1861–1873.
- Chiang CY, Centis R, Migliori GB. Drug-resistant tuberculosis: past, present, future. *Respirology*. 2010;15:413–432.
- Zignol M, van Gemert W, Falzon D, et al. Surveillance of anti-tuberculosis drug resistance in the world: an updated analysis, 2007–2010. *Bull World Health Organ*. 2012;90:111–119D.
- Migliori GB, D'Arcy Richardson M, Sotgiu G, et al. Multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis in the West. Europe and

- United States: epidemiology, surveillance, and control. *Clin Chest Med*. 2009;30:637–665, vii.
29. Carvalho AC, Migliori GB, Cirillo DM. Tuberculosis in Europe: a problem of drug resistance or much more? *Expert Rev Respir Med*. 2010;4:189–200.
 30. Meyssonier V, Veziris N, Bastian S, et al. Increase in primary drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis* in younger birth cohorts in France. *J Infect*. 2012;64:589–595.
 31. Sandgren A, Hollo V, Huitric E, et al. Epidemiology of tuberculosis in the EU/EEA in 2010: monitoring the progress towards tuberculosis elimination. *Euro Surveill*. 2012;17:22–25.
 32. Casal M, Jimenez MS. Situación de las Resistencias a Fármacos de *Mycobacterium tuberculosis* en España. *Rev Esp Quimioter*. 2008;21:22–25.
 33. Alberte-Castiñeiras A, Campos-Bueno A, López-Urrutia L, et al. [Drug-resistance in *Mycobacterium tuberculosis* in Castilla y León, Spain, 2001–2005: third collaborative study]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010;28:706–709.
 34. Navascués A, et al. Resistencias de *M. tuberculosis* complex en Navarra: diferencias entre población autóctona e inmigrante (2000–2007). *An Sist Sanit Navar* 2009;32:243–248.
 35. Pérez del Molino Bernal ML, Túñez V, Cruz-Ferro E, et al.; Grupo Gale de Estudio de Resistencias de *M. tuberculosis*. Study of *Mycobacterium tuberculosis* drug resistance in the region of Galicia, Spain. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2005;9:1230–1235.
 36. Tirado Balaguer MD, Moreno Muñoz R, Marín Royo M, et al. [Impact of immigration on drug resistance to *Mycobacterium tuberculosis* in Castellon (Spain): 1995–2003]. *Med Clin (Barc)*. 2006;126:761–764.
 37. Newton SM, Brent AJ, Anderson S, et al. Paediatric tuberculosis. *Lancet Infect Dis*. 2008;8:498–510.
 38. Bass JB Jr, Farer LS, Hopewell PC, et al. Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children. American Thoracic Society and The Centers for Disease Control and Prevention. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;149:1359–1374.
 39. World Health Organization. Treatment of Tuberculosis Guidelines. 4th Ed. *Child Health Dialogue*. Suppl. WHO/HTM/TB/2009.420. Geneva. 2011.
 40. Mellado Peña MJ, Baquero-Artigao F, Moreno-Perez D; Grupo de Trabajo de Tuberculosis de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica. [Recommendations of the Spanish Society for Pediatric Infectious Diseases (SEIP) on the management of drug-resistant tuberculosis]. *An Pediatr (Barc)*. 2009;71:447–458.
- Pérez-Gorricho, MD, PhD: Paediatric Infectious Diseases Unit, Niño Jesús University Hospital, Madrid, Spain; Santiago Rueda, MD: Paediatrics Department, Clínico San Carlos Hospital, Madrid, Spain; Sagrario Negreira, MD, PhD: Paediatric Infectious Diseases Unit, 12 de Octubre University Hospital, Madrid, Spain; Cristina Calvo, MD, PhD: Paediatrics Department, Severo Ochoa Hospital, Madrid, Spain; M. Angel Roa, MD: Paediatrics Department, Móstoles Hospital, Madrid, Spain; María Penín, MD: Paediatrics Department, Príncipe de Asturias Hospital, Madrid, Spain; Pilar Galán, MD: Paediatrics Department, Fuenlabrada Hospital, Madrid, Spain; Marta Ruiz, MD; Paediatrics Department, Getafe Hospital, Madrid, Spain; Ana Jiménez, MD: Paediatrics Department, Fundación Jiménez Díaz, Madrid, Spain; Alfredo Tagarro, MD: Paediatrics Department, Infanta Sofía Hospital, Madrid, Spain; Christian Garriga, MD: Paediatrics Department, Parla Hospital, Madrid, Spain; Mercedes Bueno, MD: Paediatrics Department, Alcorcón Hospital, Madrid, Spain; Enrique Otheo, MD: Paediatrics Department, Ramón y Cajal Hospital, Madrid, Spain; Roi Piñeiro, MD, PhD: Paediatrics Department, Puerta de Hierro Hospital, Madrid, Spain; Adriana Navas, MD: Paediatrics Department, Infanta Leonor Hospital, Madrid, Spain; Irene Maté, MD: Paediatrics Department, Hospital del Henares, Madrid, Spain; Teresa del Rosal, MD: Paediatrics Department, La Paz Hospital, Madrid, Spain; A Rodríguez, MD: Paediatrics Department, Hospital Sureste, Madrid, Spain; Ana Méndez-Echevarría, MD, PhD: Paediatrics Department, La Paz Hospital, Madrid, Spain; Johanna Villalobos, MD: Paediatric Infectious Diseases Unit, Niño Jesús University Hospital, Madrid, Spain; Raquel Núñez, MD: Paediatric Infectious Diseases Unit, 12 de Octubre University Hospital, Madrid, Spain; Raquel Villamor, MD: Paediatrics Department, Móstoles Hospital, Madrid, Spain; Sonia Rodríguez, MD: Paediatrics Department, Príncipe de Asturias Hospital, Madrid, Spain; Patricia Enes, MD: Paediatrics Department, Carlos III Hospital, Madrid, Spain; Miguel Zafra, MD: Paediatrics Department, Fuenlabrada Hospital, Madrid, Spain; María Prados, MD: Paediatrics Department, Getafe Hospital, Madrid, Spain; Elisa Gutiérrez, MD: Paediatrics Department, Fundación Jiménez Díaz, Madrid, Spain; Blanca Cano, MD: Paediatrics Department, Ramón y Cajal Hospital, Madrid, Spain; M Jesús Cilleruelo, PhD: Paediatrics Department, Puerta de Hierro Hospital, Madrid, Spain.

APPENDIX

EREMITA Study Group

M. Mar Santos, MD: Paediatric Infectious Diseases Unit, Gregorio Marañón Hospital, Madrid, Spain; Beatriz

FIGURE 2. Origin of the parents according to WHO Regions

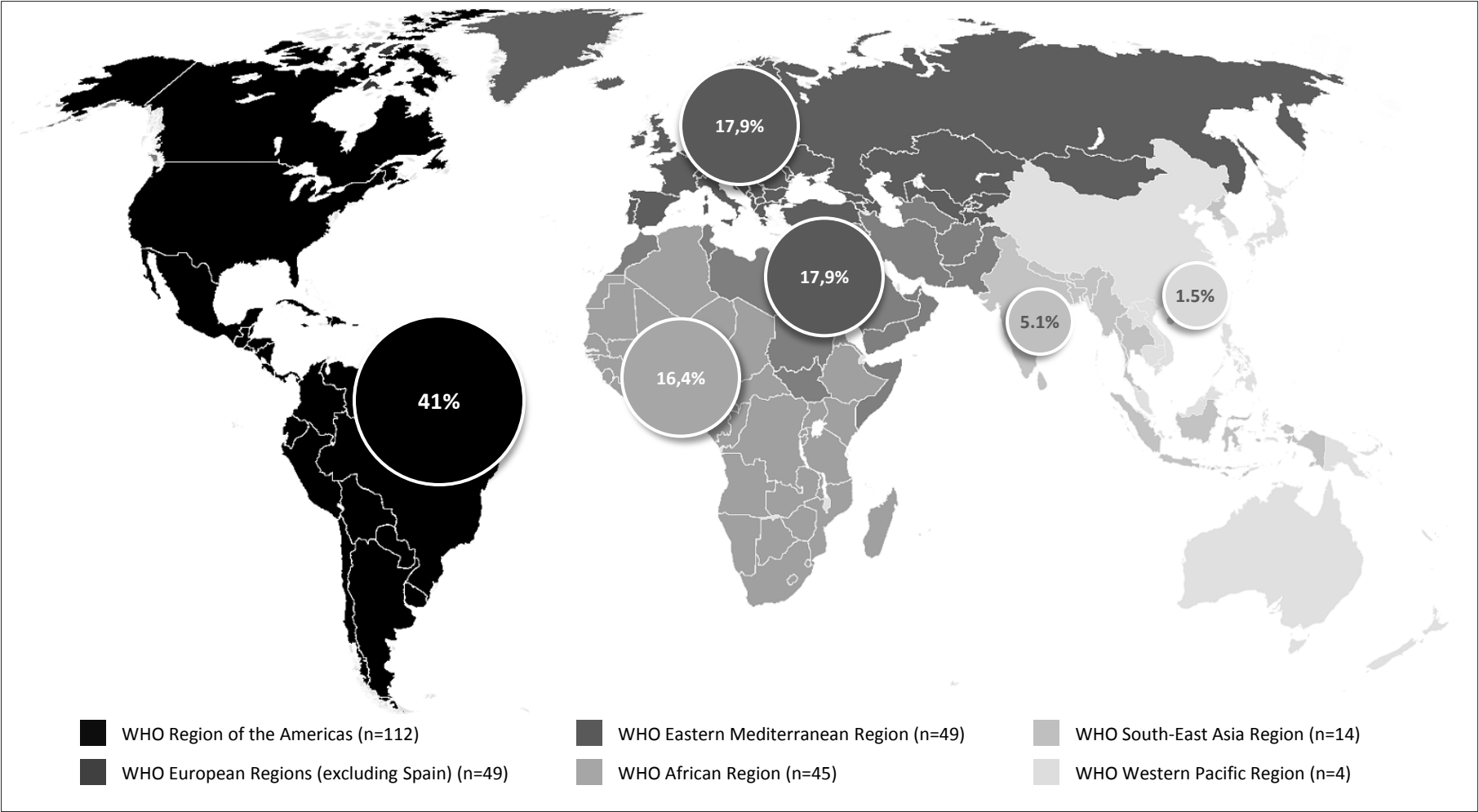


TABLE 1. Demographic and clinical characteristics of children with TB according to the parent's origin*

	Children born to Spanish parents n=104	Children born to Foreign parents n=273	p
Sex (male/female)	49/55 (0.9/1)	137/136 (1/1)	0.59
Median age in years [IQR]	3.62 [1.38-6.89]	4.21 [1.69-10.6]	0.055
<2 years (%)	35.6	30.8	
2-5 years (%)	25	21.2	
5-10 years (%)	22.1	19.4	
>10 years (%)	17.3	28.6	
BCG vaccination ^a (n; %)	1 (1.1)	48 (24.6)	<0.0001
Immune suppression (n;%)	1 (1)	13 (4.8)	0.12
HIV (n)	-	6	
Other (n)	1	7	
Median PPD induration in mm [IQR]	15 [10.75-20]	15 [11-20]	0.36
< 5mm (%)	7.6	8	
5-10 mm (%)	17.4	16.5	
> 10 mm (%)	75	75.5	
Extrapulmonary TB (n,%)	9 (8.7)	53 (19.4)	0.012

* Nationality of the parents is unknown in 19 patients; ^a BCG status is unknown in 9 children born to Spanish parents and in 78 children born to immigrant parents.

IQR= interquartile range, BCG = Bacille Calmette Guèrin, PPD= Purified Protein Derivated, TB= tuberculosis

TABLE 2. Index Case Characteristics according to the parent's origin*

	All children n=396	Children born to Spanish Parents n=104	Children born to Foreign Parents n=273	p
Children with identified index case (n,%)	234 (59.1)	65 (62.5)	156 (57.1)	0.34
Characteristics of the Index Case				
Immigrant (%)	78.5	7.8	98.3	<0.0001
HIV (%)	2.9	3.7	2.1	ns
Drug abuse (%)	3.5	7.4	2.3	0.095
Relation between the patient and the index case				
Intra familial (%)	75.9	66.2	80.8	0.02
Mother/Father (%)	47	32.3	53.8	0.003
Grandmother/grandfather (%)	9.5	20	5.1	0.001
Other (%)	19.4	13.8	21.8	ns
Extra familial (%)	24.1	33.2	19.2	0.02
School contact (classmate/teacher) (%)	7.8	18.5	3.8	<0.0001
Caregiver (%)	3.9	9.2	1.9	0.012
Other (%)	12.5	6.2	13.5	Ns

* Nationality of the parents is unknown in 19 patients.

ns= non significant

TABLE 3. Susceptibility pattern of drug-resistant strains in Confirmed TB patients

	No. Patients	Foreign/Native/Unknown*	INH	RIF	SM	PZ	ETH	RB
Mono-resistance¹	10	8 / 0 / 2	X					
	1	0 / 1 / 0		X				
	3	2 / 1 / 0			X			
	2	1 / 1 / 0				X		
Poli-resistance²	1	1 / 0 / 0	X		X			
	1	1 / 0 / 0	X			X	X	
MDR³	1	1 / 0 / 0	X	X				
	1	1 / 0 / 0	X	X	X	X		
	1	1 / 0 / 0	X	X	X			X
	3	3 / 0 / 0	X	X	X	X	X	
Total	24	19 / 3 / 2						

*According to parent's origin. INH=isoniazid, RIF=rifampin, SM=streptomycin, PZ=pyrazinamide, EMB=ethambutol, ETH=etionamide, RB= rifabutine.

¹ **Mono-resistance**: resistance to a single antituberculous drug.

² **Poli-resistance**: resistance to more than one antituberculous drug, other than both isoniazid and rifampin.

³ **Multidrug resistance (MDR)**: resistance to at least isoniazid and rifampin.

TABLE 4. Characteristics of Drug Susceptible and Drug Resistant TB in Confirmed TB patients

	Susceptible TB n=164 (87.2%)	INH Resistant n=18 (9.6%)	p [‡]	OR[CI]	MDR n=6 (3.19%)	p [¶]	OR[CI]
PATIENT CHARACTERISTICS							
Sex (male : female)	75 : 89 (0.84 : 1)	11:7 (0.86:1)	0.53		0:6	0.03	
Median age in years [IQR]	2.8 [1.2-10.09]	3.8 [1.35-13.25]	0.07		2.7 [0.8-12.7]	0.53	
Nationality							
Patients born in Spain (%)	57.6	41.2	0.15		16.7	0.08	
Immigrant parents (%)	73.2	100	0.01	12.1 [0.7-206.8]*	100	0.34	4.4 [0.2-79.8]*
BCG vaccination (%)	15.3	18.2	0.66		33.3	0.40	
Immune suppression (%)	4.3	11.1	0.20		33.3	0.03	11.2[1.7-71.9]
HIV (n)	4	1			1		
Other (n)	3	1			1		
Previous TB Treatment (%)	1.8	11.1	0.07	6.7 [1.04-43.1]	33	0.01	26 [3.4-207]
Previous TB Prophylaxis (%)	7.9	11.1	0.64		33	0.08	
Extrapulmonary TB (%)	17.7	38.9	0.05	2.9 [1.05-8.2]	66.7	0.01	9.3 [1.6-53.2]
PPD mm (median [range])	15 [10-20]	15 [10-20]	0.92		12.5 [6.2-18.7]	0.48	
Complications (%)	20.8	35.7	0.19		60	0.07	
Death (%)	0.6	7.1	0.15		20	0.06	
Drug Adverse Reactions (%)	4.9	22.2	0.02		33.3	0.04	
INDEX CASE CHARACTERISTICS							
Known Index Case (%)	62.8	61.1	0.91		100	0.08	
Extra familial relationship (%)	24.5	36.4	0.47		66.7	0.04	
Risk Factors							
Foreign-born (%)	78	100	0.11		100	0.34	
HIV (n)	1	1			1		
Drug abuse (n)	2	0			0		

[‡] Pairwise comparison of susceptible TB vs. INH resistant TB. [¶] Pairwise comparison of susceptible TB vs. MDR TB.

*non significant.

TB=tuberculosis, INH=isoniazid, MDR=multidrug resistant, OR=odds ratio, CI=confidence interval, IQR=interquartile range, BCG= Bacille Calmette Guèrin, PPD=Purified Protein Derived.

2. Artículo segundo. Extrapulmonary Tuberculosis in Children From a Low Burden Country. B. Santiago, D. Blázquez Gamero, F. Baquero-Artigao, J. Ruiz Contreras, J.M. Bellón, M.A. Muñoz Fernández , M.J. Mellado Peña, and the EREMITA study group. [En prensa]

TITLE PAGE

Title: Clinical Spectrum and Diagnosis of Pediatric Extrapulmonary Tuberculosis in a Low Burden Region

Authors: Santiago B^{1,2}, Blázquez D³, Baquero-Artigao F⁴, Ruiz-Contreras J³, Bellón JM⁵, Muñoz-Fernández MA¹ Mellado MJ⁴ and the EREMITA Study Group.

[EREMITA Study Group: Negreira S³, de Augusto I⁴, Gómez García R⁴, García López-Hortelano M⁴, Méndez-Echevarría A⁴, del Rosal^{4,23}, Santos MM², Villalobos J⁶, Pérez-Gorricho B⁶, Rueda S⁷, Daoud Z⁷, Calvo C⁸, Vidal A⁹, Roa MA⁹, Rodríguez S¹⁰, Penín M¹⁰, Ruiz M¹¹, Guillén S¹¹, Galán P¹², Vázquez C¹³, Otheo E¹³, Jiménez AB¹⁴, Gutierrez E¹⁴, Bueno M¹⁵, Morán L¹⁵, Tagarro A¹⁶, Piñeiro R^{17,18}, Cilleruelo MJ¹⁷, Garriga C¹⁹, Jensen J¹⁹, Llorente M²⁰, Rodriguez A²⁰, Maté I²¹, Navas A²², Agundez B²²]

1. Laboratorio Inmunobiología Molecular-VIH. Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón. Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid (Spain)
2. Sección Enfermedades Infecciosas Pediátricas. Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid (Spain)
3. Unidad Enfermedades Infecciosas e Inmunodeficiencias Primarias. Hospital General Universitario 12 de Octubre, Madrid (Spain)
4. Departamento Pediatría Hospitalaria y Enfermedades Infecciosas y Tropicales Pediátricas. Hospital Universitario Infantil La Paz- Hospital Carlos III, Madrid (Spain)
5. Unidad de Bioestadística. Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón. Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid (Spain)
6. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid (Spain)
7. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Clínico San Carlos, Madrid (Spain)
8. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Severo Ochoa, Leganés, Madrid (Spain)
9. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario de Móstoles, Madrid (Spain)
10. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, Madrid (Spain)
11. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario de Getafe, Madrid (Spain)
12. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario de Fuenlabrada, Madrid (Spain)
13. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid (Spain)
14. Unidad Enfermedades Infecciosas Pediátricas. Servicio de Pediatría. Hospital Fundación Jiménez Díaz, Madrid (Spain)
15. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Madrid (Spain)
16. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Infanta Sofía, San Sebastián de los Reyes, Madrid (Spain)
17. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid (Spain)
18. Servicio de Pediatría. Hospital General de Villalba, Madrid (Spain)
19. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Infanta Cristina, Parla, Madrid (Spain)
20. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario del Sureste, Arganda, Madrid (Spain)
21. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario del Henares, Coslada, Madrid (Spain)
22. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid (Spain)
23. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Infanta Elena, Valdemoro, Madrid (Spain)

INTRODUCTION

According to World Health Organization, 4.6 million people were diagnosed with Pulmonary TB (PTB) in 2013, and 0.8 million with extrapulmonary TB (EPTB), representing almost 10% of overall TB caseload[1]. Children under 15 years account for only 6% of TB notifications, but are at particular risk of EPTB, disease severity and death. However, diagnosis in children is challenging due to unspecific symptoms and to the limitations of immunological and microbiological tests in this age group [2–5].

Recent studies show an increasing trend of EPTB in low endemic regions despite overall decrease in PTB case counts[6,7]. In this setting, adult EPTB has been linked to female sex, foreign birth and HIV infection[8,9]. However, pediatric TB cases are dispersedly distributed, and it is troublesome to outline childhood's EPTB particular epidemiology, clinical profile, and outcome. National TB programs provide little information regarding children, usually restricted to general indicators of TB incidence by age group[10].

In this report, we aim to describe the clinical profile of pediatric EPTB in Madrid region, the most populous area in Spain, with special emphasis on its epidemiology, clinical presentation, diagnostic challenges and outcome. To this end, we compared the characteristics of EPTB with those of PTB, and explored factors associated with specific sites of the disease.

METHODS

Setting

The EREMITA Study Group (Pediatric Drug Resistant TB Study Group) was launched in 2008 among 21 hospitals in Madrid region[11]. These institutions provide pediatric care to more than one million children, almost all of Madrid's pediatric population, with a TB notification rate of 4.2 pediatric cases per 100.000 inhabitants/year in 2013[12].

Patient identification

Children aged 0-18 years diagnosed with TB between 1st January 2005 and 30th June 2013 were retrospectively identified. The complete capture of cases was ensured by cross-checking the institutions microbiology reports.

Case definitions

Cases were classified as Confirmed TB when they presented a positive *M. tuberculosis* culture or DNA detection through polymerase chain reaction (PCR) from an adequate sample. Probable TB cases were those with signs or symptoms suggestive of TB, radiologic or histologic findings, and either a) favorable clinical response to anti-TB treatment, b) immunological evidence of *M. tuberculosis* infection through a positive Tuberculin Skin Test (TST) (≥ 5 mm induration)[13] or positive Interferon Gamma Release Assay (IGRA), or c) a documented exposure to *M. tuberculosis*.

EPTB was defined as the spread of *M. tuberculosis* outside the lung, pleura or the intrathoracic lymph nodes[14]. Children with both pulmonary and extrapulmonary disease were considered EPTB. Cases were considered focal EPTB if there was only one peripheral organ involved, and disseminated EPTB if there was a hematogenous or lymphatic spread of *M. tuberculosis*, or if more than one organ was affected (Table 1). Miliary TB was defined as the acute hematogenous dissemination of *M. tuberculosis*, evidenced by radiologic millet like nodules in the lung, or by the isolation *M. tuberculosis* in blood/bone marrow.

Complications were referred to the infiltration or compression of adjacent structures, resulting in an acute or chronic functional deficit[15].

Data Collection

Medical records were reviewed, and the following data were collected: a) patient demographics: sex, date of birth, date of presentation, patient's country of birth, parents' country of birth; b) medical background: Bacille Calmette Guérin (BCG) vaccination, underlying diseases; c) reason for consultation; d) clinical presentation; e) organs involved; f) diagnosis: TST, IGRAs, specimens

collected, *M. tuberculosis* culture, *M. tuberculosis* PCR, drug susceptibility testing (DST); radiology f) treatment: drugs, length of therapy; g) complications; h) index case: nationality, relation with the patient, HIV status, drug abuse, DST.

Statistical analysis

The association between EPTB and patients' characteristics, compared to PTB, was assessed using the U Mann-Whitney test for continuous variables, and the Chi square test (or Fisher exact test) for categorical parameters. Particular features of site-specific EPTB (lymphatic, CNS, skeletal, abdominal and disseminated TB) were explored using ANOVA or Kruskal Wallis test as appropriate. Results for continuous variables are reported as medians and interquartile ranges (IQR), and for categorical variables as frequency of distribution or rates.

A multivariate logistic regression model was used to analyze the relationship between EPTB and variables showing statistical significance in univariate analysis, or variables thought to be clinically relevant. Significant interactions among variables were explored. The strength of the association between clinical parameters and site-specific EPTB was established by means of Univariate Exact Logistic Regression. Effect estimates are displayed using odds ratios (OR) and 95% confidence intervals (CIs). The level of statistical significance was set at $p=0.05$. Data were analyzed using IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0 (Armonk, NY: IBM Corp).

Ethics Statements

The study was approved by the Clinical Research Ethics Committee of Hospital Carlos III (Madrid) (Code PI13/12). Written informed consent by participants or their parents was not possible to obtain due to the retrospective nature of the study. Patient's data were collected on an anonymous basis and linked to a numeric code, so that only attending physicians may relate it to an identifiable person. In order to ascertain double entered files, patients were checked by gender, age and nationality, and local researchers were contacted to confirm duplications.

RESULTS

Over the 8-year study period, 526 children were diagnosed with TB, being 49.4% males, with a median age 4.2 years[1.6-10.4]. Two hundred seventy-six (52.5%) were confirmed TB, and 250 (47.5%) were probable TB. In children whose country of birth was known, 37.5% (189/504) were foreign-born and 72% (358/497) were born to foreign parents.

Ninety-three children (17.7%) were diagnosed of EPTB (50.5% were males, median age 3.7 years[1.8-12.1]). The rate of EPTB was higher in children born overseas compared to Spanish-born (21.2% vs 15.6%, $p=.11$). EPTB rates followed an upward trend along the study period, in contrast to a global decline in PTB case counts. Thus, EPTB increased from 19.7% in 2005 to 35% in 2011, returning to baseline rates at the end of the study period (Figure 1).

Classification and Clinical Spectrum

Lymphatic TB was the most common extrapulmonary site of EPTB (34.5%), followed by disseminated TB (27.9%), skeletal TB (15%), CNS TB (14%) and abdominal TB (6.5%) (Figure 2). Clinical spectrum of EPTB, assembled case by case, is depicted in Figure 3, showing that PTB and EPTB frequently overlap.

In children with lymphatic TB, cervical lymph nodes were the most frequently affected (70.9%). Other lymphatic regions were submandibular (9.6%), supraclavicular (6.4%), axillary (6.4%), preauricular (3.2%) and iliac lymph nodes (3.2%). Abdominal ultrasounds revealed splenic lesions in 4 disseminated TB cases. In 22 children with CNS involvement, 63% presented hydrocephalus, 54.5% meningeal enhancement, 40.9% tuberculomata, and 22.7% basal ganglia vasculitis/ischemia. The hip was the most common site of skeletal TB (37.5%), followed by the spine (31.2%), feet (18.7%), knee (6.2%) and mastoid bone (6.2%). All children with abdominal TB had intraperitoneal lymphadenopathies. Other abdominal presentations included ascites (44.4%), liver tuberculomata (33.3%), and psoas abscess (11.1%).

EPTB vs PTB

Clinical data of EPTB and PTB are compared in Table 2. Children with EPTB compared to PTB were more frequently born overseas (44.9% vs 35.9%, $p=.11$), and born to foreign parents (79.3% vs 70.3%, $p=.09$). Among EPTB cases, 14% presented immune disorders, including 5 HIV infected children, 2 pregnant adolescents, 2 children with sickle cell disease, 1 primary immunodeficiency involving the IFN gamma /IL12 axis, 1 liver transplantation, 1 child receiving chemotherapy and 1 chronic liver insufficiency. Underlying conditions were 3 times more frequent in EPTB compared to PTB ($p<.001$).

In contrast to PTB, diagnosis of EPTB was unusual in the setting of an epidemiologic suspicion –i.e. contact tracing or immigrant screening- ($p<.001$). The source case was identified only in 28% of EPTB, compared to 63.3% in PTB ($p<.001$). TST induration was significantly smaller in EPTB ($p<.04$). Thirteen EPTB cases (13.9%) presented 0 mm induration, and 21.8% presented <5 mm compared to 4.8% in PTB ($p<.001$). IGRA tests were positive in 10/13 children with EPTB (76.9%) compared with 54/68 (79.4%) children with PTB ($p=.97$). Chest radiographs and computerized tomography (CT) revealed concurrent lung involvement in 72% of EPTB cases.

Bacteriological confirmation was achieved more frequently in EPTB (66.7% vs 49.4%, $p<.01$). Interestingly, children with confirmed EPTB presented significantly higher rates of drug resistance (24.5% vs 11.9%), isoniazid resistance (20.4% vs 7.8%), and MDR TB (8.2% vs 1.6%).

In regards to outcomes, EPTB coursed with complications in 40% of the children, 8 times more than PTB ($p<.001$). Three children died during the study period (0.5%). Of them, 2 were EPTB cases: a 1.5 years old girl with CNS TB, and a 17 years old pregnant adolescent with Miliary MDR TB. The third case was a 7.5 years old girl with HIV infection and refractory PTB.

Multivariate analysis showed an association between EPTB and the child's foreign origin (OR 2.7[1.3-5.5], $p<.01$), immune disorders (OR 5.2[1.8-14.8], $p=.03$) and drug resistance (OR 2.4[1.1-5.3], $p=.01$) (Table 3).

Specific Sites of EPTB

EPTB showed a site-specific distribution across age groups (Supplemental Figure 1). Lymphatic TB was present at all age groups but peaked between 5-10 years. Disseminated TB was more frequent in children younger than 1 and older than 10. Focal CNS TB was unusual in children older than 5. Of note, skeletal TB was significantly more frequent in children between 1-5, and abdominal TB in children older than 5 years. Other clinical features in regards to age groups are resumed in Supplemental Table 1.

The site-specific distribution according to the child's origin is depicted in Supplemental Figure 2. Remarkably, abdominal TB was significantly more common in children born overseas ($p=.03$).

Clinical data of specific sites of EPTB are provided in Table 4. Complications were frequent in all forms of EPTB, and CNS TB led to higher rates of bad outcomes (69.2%). A full description of children with CNS involvement is provided in Supplemental Table 2, with special focus on clinical presentation, image findings and sequelae.

Figure 6 illustrates the culture yield of different samples in our cohort. Highest rates of *M. tuberculosis* culture isolation were achieved in disseminated (80.8%), abdominal (66.7%) and CNS TB (69.2%). No differences were found regarding drug resistance. The yield of *M. tuberculosis* culture in different samples varied according to EPTB site. Compared to PTB, *M. tuberculosis* isolation in gastric aspirate was significantly lower in lymphatic TB and higher in disseminated TB. The yield of sputum samples (spontaneous + induced) was also higher in disseminated TB vs PTB (62.5% vs. 37.9%, $p=.26$). *M. tuberculosis* was isolated in 55% of CSF samples, 41.3% lymph nodes and 46.6% bone/joint samples.

Univariate Exact Logistic Regression revealed an association between abdominal TB and being older than 10 years (OR 14.7[1.6-705]). Disseminated TB was associated with immune disorders (OR

9.5[3.1-26.9]). All types of EPTB presented a significant risk of complications, especially CNS TB (OR 36.2[9.2-173.4]) and skeletal TB (OR 21.5[6.1-82.4]) (Supplemental Table 3).

DISCUSSION

Our study characterizes the clinical spectrum of pediatric EPTB in a low burden region. EPTB constituted 17% of pediatric TB cases and was linked to foreign background, immune suppression and drug resistance. EPTB progressed with high rate of complications, reaching 70% in CNS TB. Our study also reveals a higher bacteriological yield in most EPTB compared to PTB.

Few reports have specifically addressed pediatric EPTB, and this represents the largest series from a non-endemic region over the last decades. Time series analyses in high-income regions emphasize an increasing trend of EPTB compared to PTB [6,7,9,16]. Our study confirms the aforementioned tendency in pediatrics, with one-third increase between 2005 and 2011. This phenomenon is attributed to the rise in immigration from countries with higher prevalence of TB[6]. One third of children in our study were born overseas (35.7%), whereas the rate of immigrant population in Madrid is barely 15%[17,18]. EPTB rates were higher in foreign-born children (21.2% vs 15.6%), and the risk of EPTB was 2.7 times higher in foreign children compared to Spanish-born. These findings highlight the burden of immigration in Madrid region.

The increased risk of EPTB in foreign children may correspond to two possible scenarios. On the one hand, children who became infected in their country and who developed EPTB after arrival. Otherwise, children may have been infected in Spain, as they have higher risk of exposure to other family members. Housing overcrowding and limited access to healthcare contribute to this higher risk[19]. Of note, 20% of internationally adopted children have an initially false negative TST that becomes positive when retested at 3 months[20]. These scenarios represent the missed opportunities to prevent TB disease and underscore the relevance of systematic screening and

maintained surveillance in immigrants, not only to protect their health but also to avoid the spread of the infection to general population.

The rate of EPTB found in our study (17.7%) is consistent with previous series from low and high-income regions (10-25%)[21–25]. Likewise, lymphatic TB was the commonest extrapulmonary site, in agreement with pediatric studies [8,22–28]. However, these reports are very heterogeneous regarding study design and case definitions, and comparison of EPTB rates is troublesome. International guidelines use different EPTB classifications (i.e. pulmonary vs. extrapulmonary; intrathoracic vs. extrathoracic; respiratory vs. extra-respiratory) [14,29–31], and miliary TB, pleural TB and intrathoracic lymph node disease are differently categorized. Recently, Wiseman et al [15] proposed a comprehensive classification based on disease severity that more accurately reflects the spectrum of pediatric TB. Therefore, there is an urgent need for an appropriate stratification of EPTB that may have an impact on treatment, may uniform reporting strategies, and may increase the generalizability of clinical research.

In addition to foreign origin, immune disorders increased by 5 the risk of EPTB in our study, revealing the singular interplay between *M. tuberculosis* and the pediatric host. Compared to adults, infant's macrophages and dendritic cells show poor antigen presenting ability, and T-cell recruitment seems to be limited. Consequently, macrophage phagocytosis is impaired, allowing mycobacteria to overwhelm the immune response[32]. After the early years of life, child's immunity acquires the capacity to contain the bacteria, and TB dissemination is associated with other congenital or acquired immune deficiencies.

Our data reveal a strong association between EPTB and drug resistance, which was detected in a quarter of EPTB cases. Rates of MDR TB were also unexpectedly high (8.2%). These findings are striking, since previous reports described lower rates of drug resistance in EPTB [6,16]. One explanation could be the link between drug resistance and immigration from regions with high prevalence of drug resistance [11]. Another explanation could be a higher virulence of resistant

strains, leading to a greater ability to dissemination. Studies in China and South Africa revealed a linkage between EPTB and Beijing family[33,34], which possess a particular ability to acquire drug resistance[35]. Other studies regarding the impact of phylogenetic lineage show conflictive results [36], and this hypothesis merits further investigations.

The high rate of drug resistance emphasizes the need for attempting microbiological confirmation in childhood TB, even in cases in which clinical picture, TST and the identification of an index case seem to assure diagnosis. Xpert-MTB/RIF[37], a real-time PCR assay that detects *M. tuberculosis* and rifampicin resistance should be included in the diagnostic workup of EPTB in our region, such as TB guidelines suggest in situations with suspected MDR [38].

Children only constitute a small proportion of TB caseload, but they represent a sensitive marker of ongoing transmission in the community. However only 28% of our EPTB cases had an index case identified. Therefore, diagnosis mostly relied on clinical symptoms, often vague and nonspecific. TST was <5mm in 22% of EPTB compared to 5% of PTB, and was particularly low among infants, disseminated and CNS TB (37%, 42% and 54%, respectively). This could be attributed to limited cellular immunity in these circumstances, and should be taken into account when making diagnosis. IGRA tests were also expected to be less sensitive with more indeterminate results[39] but, surprisingly, they showed a similar sensitivity (almost 80%) in PTB and EPTB. However, IGRAs were performed in a small number of cases and these findings should be interpreted cautiously. Lastly, chest radiographs and CT were valuable tools for diagnosis, showing lung involvement in 72% EPTB cases.

In regards to bacteriological yield, *M. tuberculosis* was identified in two thirds of EPTB vs half of children with PTB, what is different from what happens in adults, in which *M. tuberculosis* is more frequently isolated in PTB. This can be explained by the low bacillary load of pediatric PTB[40]. Finally, gastric aspirate and sputum yielded higher in disseminated TB (>60%) compared to PTB, likely revealing a higher bacterial load in those patients. Regarding CSF, lymph node and bone/joint

samples, the yield was close to 50%. A recent study conducted in PTB in London shows that obtaining more than one respiratory sample increased TB confirmation by 11.5%, and TB guidelines recommend to obtain three samples when TB is suspected [38].

TB associated mortality in our cohort was remarkably low. However, EPTB complications were 8 times more frequent compared to PTB. CNS involvement was the most severe, presenting 70% of complications, and long-term sequelae in >50%. Pediatric EPTB contributes greatly on TB associated morbidity and lifelong disabilities, even in regions with optimal resources. Efforts should be prioritized to achieve adequate prevention and timely diagnosis.

Our study had limitations. The observational nature of the design involves certain loss of data and potential unknown confounders. As it was a multicentric study, diagnosis and follow up relied on local protocols and some children could have been misclassified. In addition, it was a hospital-based study and the incidence of EPTB, drug resistance and complications may be overestimated. Finally, IGRAs and new molecular assays were not widespread in our region during the study period, and therefore we could not provide evidences about the performance of these novel diagnostic tests.

In conclusion, pediatric EPTB in Madrid was associated to foreign origin, immune disorders and drug resistance, and presented high rate of complications. Limited index case identification, nonspecific symptoms and low sensitivity of TST hinder diagnosis, and highlight the need for new tests for pediatric EPTB. Appropriate preventive measures and prompt diagnosis are crucial to avoid the severe sequelae of this evitable disease.

REFERENCES

1. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2014. Geneva: 2014: WHO/HTM/TB/2014.08.
2. Newton SM, Brent AJ, Anderson S, Whittaker E, Kampmann B. Paediatric tuberculosis. *Lancet Infect Dis* **2008**; 8:498–510.
3. Perez-Vélez CM, Marais BJ. Tuberculosis in Children. *NEJM* **2012**; 367:348–361.

4. Carrol ED, Clark JE, Cant AJ. Non-pulmonary tuberculosis. *Paediatr Respir Rev* **2001**; 8811:113–119.
5. Tebruegge M, Ritz N, Curtis N, Shingadia D. Diagnostic Tests for Childhood Tuberculosis. *Ped Inf Dis J* **2015**; 34:1014–1019.
6. Sandgren A, Hollo V, Van Der Werf M. Extrapulmonary tuberculosis in the European Union and European Economic Area, 2002 to 2011. *Euro Surveill* **2013**; :1–9.
7. Adada H, Valley MA, Nour SA, et al. Epidemiology of extra-pulmonary tuberculosis in the United States : high rates persist in the post-HIV era. **2014**; 18:1516–1521.
8. Fiske CT, Griffin MR, Erin H, et al. Black race, sex, and extrapulmonary tuberculosis risk: an observational study. *BMC Infect Dis* **2010**; 10:16.
9. García Rodríguez J, Álvarez-Díaz H, Lorenzo-García MV, Mariño-Callejo A, Fernández-Rial Á, Sesma-Sánchez P. Extrapulmonary tuberculosis: epidemiology and risk factors. *Enf Inf Microb Clin* **2011**; 29:502–9.
10. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Informe epidemiológico sobre la situación de la tuberculosis en España. Año 2013. Madrid: 2014: 1–30.
11. Santiago B, Baquero-Artigao F, Mejías A, et al. Pediatric Drug-Resistant Tuberculosis in Madrid. *Family Matters. Pediatr Infect Dis J* **2014**; 33:345–350.
12. Servicio de Epidemiología. Dirección General de Atención Primaria. Servicio Madrileño de Salud. Registro regional de casos de Tuberculosis en la Comunidad de Madrid. Informe del año 2013. Madrid: 2013: 1–40.
13. Moreno-Pérez D, Andrés Martín A, Altet Gómez N, et al. Diagnosis of tuberculosis in paediatrics. *An Pediatr* **2010**; 72:283.e1–283.e14.
14. World Health Organization. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. 10th Revision. 2010.
15. Wiseman C a, Gie R, Starke JR, et al. A proposed comprehensive classification of tuberculosis disease severity in children. *Ped Inf Dis J* **2012**; 31:347–52.
16. Kruijshaar ME, Abubakar I. Increase in extrapulmonary tuberculosis in England and Wales 1999-2006. *Thorax* **2009**; 64:1090–5.
17. Observatorio de Inmigración - Centro de Estudios y Datos. Informe de la población de origen extranjero empadronada en la Comunidad de Madrid. Madrid: 2014. Available at: <http://www.madrid.org/cs/Satellite?blobcol=urldata&blobheader=application%2Fpdf&blobhe>
18. Del Rosal T, Baquero-Artigao F, García Miguel M, et al. Impact of immigration on pulmonary tuberculosis in Spanish children: a three-decade review. *Pediatr Infect Dis J* **2010**; 29:648–51.
19. Seddon JA, Shingadia D. Epidemiology and disease burden of tuberculosis in children : a global perspective. *Infect. Drug Resist.* **2014**; 7:153–165.

20. Trehan I, Meinzen-Derr, Jamison L, Staat M. Tuberculosis Screening in Internationally Adopted Children: The Need for Initial and Repeat Testing. *Pediatrics* **2008**; 122:e7–e14.
21. Winston C, Menzies HJ. Pediatric and adolescent tuberculosis in the United States, 2008-2010. *Pediatrics* **2012**; 130:e1425–32.
22. Nejat S, Buxbaum C, Eriksson M, Pergert M, Bennet R. Pediatric tuberculosis in Stockholm: a mirror to the world. *Pediatr Infect Dis J* **2012**; 31:224–7.
23. Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, Hesselning AC, Enarson DA, Beyers N. The spectrum of disease in children treated for tuberculosis in a highly endemic area. *Int J Tuberc Lung Dis* **2006**; 10:732–738.
24. Blount RJ, Tran B, Jarlsberg LG, et al. Childhood tuberculosis in northern Vietnam: a review of 103 cases. *PLoS One* **2014**; 9:e97267.
25. Devrim İ, Aktürk H, Bayram N, et al. Differences Between Pediatric Extra-Pulmonary and Pulmonary Tuberculosis: a Warning Sign for the Future. *Mediterr J Hematol Infect Dis* **2014**; 6:e2014058.
26. Schaaf HS, Marais BJ, Whitelaw A, et al. Culture-confirmed childhood tuberculosis in Cape Town, South Africa: a review of 596 cases. *BMC Infect Dis* **2007**; 7:140.
27. Hatwal D, Chaudhari S, Joshi A, Rathaur V. Patterns of Extrapulmonary Tuberculosis in Children: A Hospital Based Study. *Ind J Com Heal.* **2013**; 25:22–27.
28. Maltezou HC, Spyridis P, Kafetzis DA. Extra-pulmonary tuberculosis in children. *Arch Dis Child* **2000**; 83:342–346.
29. American Thoracic Society. Diagnostic standards and classification of tuberculosis in adults and children. *Am J Respir Crit Care Med* **2000**; 161:1376–1395.
30. World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug resistant TB. WHO/HTM/TB/2011.6. Geneva, Switzerland: 2011.
31. National Institute for Health and Clinical Excellence NICE. Tuberculosis. Clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control. 2011.
32. Basu R, Whittaker E, Kampmann B. Current understanding of the immune response to tuberculosis in children. *Curr Opin Inf Dis* **2012**; 25:250–257.
33. Hesselning A, Marais B, Kirchner H, et al. Mycobacterial genotype is associated with disease phenotype in children. *Int J Tuberc Lung Dis* **2010**; 14:1252–8.
34. Pan Y, Yang Z, Liu R, Xing L, Peng Z, Zhu C. Host and Microbial Predictors of Childhood Extrathoracic Tuberculosis and Tuberculous Meningitis. *Ped Inf Dis J* **2015**; :[Published ahead of print].
35. Glynn JR, Whiteley J, Bifani PJ, Kremer K, Soolingen D Van. Worldwide Occurrence of Beijing / W Strains of Mycobacterium tuberculosis: A Systematic Review. *Emerg Infect Dis* **2002**; 8:843–849.

36. Nicol MP, Sola C, February B, Rastogi N, Steyn L, Wilkinson RJ. Distribution of Strain Families of Mycobacterium tuberculosis Causing Pulmonary and Extrapulmonary Disease in Hospitalized Children in. *J Clin Microbiol* **2005**; 43:5779–5781.
37. Denkinger CM, Schumacher SG, Boehme CC, Dendukuri N, Pai M, Steingart KR. Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of extrapulmonary tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur. Respir. J.* **2014**; 44:435–46.
38. Berti E, Galli L, Venturini E, de Martini M, Chiappini E. Tuberculosis in childhood: a systematic review of national and international guidelines. *BMC Infect. Dis.* **2014**; 14 Suppl 1:S3.
39. Starke J. Interferon- γ Release Assays for Diagnosis of Tuberculosis Infection and Disease in Children. *Pediatrics* **2015**; 134:e1763–73.
40. Marais BJ, Hesselink AC, Gie RP, Schaaf HS. The Bacteriologic Yield in Children with Intrathoracic Tuberculosis. *Clin Inf Dis* **2006**; 42:69–71.

FIGURE LEYENDS

Figure 1 Trends in PTB and EPTB in children from Madrid region during the study period. Black bars represent the number of EPTB cases per year; white bars show the number of PTB cases per year; black squares represent the percentage of EPTB cases; white circles show the percentage of PTB cases. Abbreviations: TB= Tuberculosis; EPTB= Extrapulmonary TB; PTB= Pulmonary TB.

Figure 2 Study Group

* Disseminated EPTB with Miliary Pattern + Other Extrapulmonary Site (CNS n=5; Lymphatic n=2; Larynx n=1; CNS + Lymphatic+ Pericardic + Skin n=1).

✕ Disseminated EPTB without Miliary Pattern (CNS + Lymphatic n=1; CNS + Lymphatic + Ophthalmic + Abdominal n=1; CNS + Skeletal n=1; Lymphatic + Bone/Joint n=1; Lymphatic + Abdominal n=1; Abdominal + Urinary n=1).

Abbreviations: TB= tuberculosis; EPTB= Extrapulmonary tuberculosis; CNS= Central Nervous System.

Figure 3 Clinical Spectrum of Pediatric EPTB (n=93)

A) Figure representing individual spectrum of Pulmonary and Extrapulmonary sites involved in 93 children with EPTB. Columns represent patients, rows depict specific anatomic sites. The left picture shows the anatomic spectrum of 67 children Focal TB. The right picture shows the anatomic spectrum of 26 children with EPTB, depicting the increasing anatomic complexity of cases. **B)** Ring section illustrating Focal and Disseminated EPTB cases as a continuum, ranging from isolated focal

EPTB to multiorgan disseminated involvement. Abbreviations: TB= Tuberculosis; EPTB= Extrapulmonary TB.

Figure 4 Yield of *M tuberculosis* culture according to the sample and anatomic site of EPTB

Black bars represent the percentage of samples in which *M. tuberculosis* is isolated for each site of TB. Only focal forms of Lymphatic TB, CNS TB, Skeletal TB and Abdominal TB were considered for analysis. **a), b)** Culture yield of Gastric Aspirate and Sputum (spontaneous or induced), obtained in EPTB compared, as indicated by lines, to PTB cases. **c), d), e)** Culture yield of CSF, Lymph Node and Bone/Joint samples in CNS TB, Lymphatic TB and Skeletal TB. Abbreviations: TB = Tuberculosis; EPTB = Extrapulmonary TB; PT = Pulmonary TB; CSF= Cerebrospinal Fluid; CNS= Central Nervous System.

Supplemental Figure 1 Site of EPTB according to Age Groups

A) Histogram represent the percentage of Focal and Disseminated EPTB in relation to the overall TB caseload at each age group, in children aged <1 year; 1 to 5 years; 5 to 10 years, and >10 years. **B)** Table representing the rates depicted in Figure A).

Supplemental Figure 2 EPTB rates according to the Child's or Parents Country of Birth

Bars represent the percentage of cases with the specified involvement over the total number of TB cases.

Table 1. Classification of Pediatric Pulmonary and Extrapulmonary Tuberculosis in the Study Group

Pulmonary TB	TB of the Lung or Intrathoracic Lymph Nodes TB Pleurisy		
Extrapulmonary TB	Focal EPTB	Lymphatic TB	
		CNS TB	TB Meningitis TB of the Brain TB of the Spinal Cord
		Skeletal TB	Bone/Joint TB Spine TB Mastoid TB
		Abdominal TB Urinary TB Pericardic TB Laryngeal TB Ophthalmic TB Skin TB	
		Disseminated EPTB	Miliary TB
		Not Miliary Disseminated TB	

Abbreviations: TB= Tuberculosis; EPTB= Extrapulmonary Tuberculosis; CNS= Central Nervous System

Table 2. Demographics, Clinical Characteristics, Diagnosis and Outcome of EPTB Versus PTB

	PTB (n=433)	EPTB (n=93)	p value
Male sex	213 (49.2)	47 (50.5)	.81
Age distribution (median [IQR])	4.2 [1.6-10.2]	3.7 [1.8-12.1]	.75
<1 year	53 (12.2)	10 (10.8)	.68
1-5 years	176 (40.6)	42 (45.2)	.42
5-10 years	95 (21.9)	15 (16.1)	.21
>10 years	109 (25.2)	26 (28)	.57
Foreign Born Child (n=504)	149 (35.9)	40 (44.9)	.11
Foreign Born Parents (n=497)	289 (70.5)	69 (79.3)	.09
Immune Disorders	19 (4.4)	13 (14)	<.001
HIV Infection	2 (0.5)	5 (5.9)	<.01
Reason for consultation (n=525)			
Symptomatic	249 (57.5)	87 (93.5)	<.001
Epidemiologic	184 (42.5)	6 (6.5)	<.001
Index case identification	274 (63.3)	26 (28)	<.001
PPD (median [IQR])	15 [12-20]	15 [8-20]	.04
PPD < 5mm (n=454)	18 (4.8)	17 (21.8)	<.001
IGRA test (81)			
Positive (64)	54 (79.4)	10 (76.9)	
Negative (11)	9 (13.2)	2 (15.4)	
Indeterminate (6)	5 (7.4)	1 (7.7)	0.97
Confirmed TB (culture + PCR)	214 (49.4)	62 (66.7)	<.01
M. tuberculosis Confirmation by Culture	208 (48)	54 (58.1)	.07
M. tuberculosis Confirmation by PCR	6 (1.4)	8 (8.6)	<.001
Drug resistance* (n=242)			
Resistance to any drug	23 (11.9)	12 (24.5)	.02
Isoniazid drug resistance	15 (7.8)	10 (20.4)	<.01
Multidrug Resistance	3 (1.6)	4 (8.2)	.03
Complications (n=495)	23 (5.7)	37 (40.2)	<.001
Death (n=495)	1 (0.2)	2 (2.2)	.09

Data are (n, %) unless otherwise indicated. *Based on Drug Susceptibility Test in patients with Culture-Confirmed TB.

Abbreviations: TB= Tuberculosis; PTB = Pulmonary TB; EPTB = Extrapulmonary TB; IQR= interquartile range;; HIV= Human Immunodeficiency Virus; PPD= Purified Protein Derivated; IGRAs= Interferon Gamma Release Assay.

Table 3. Factors Associated with EPTB in Multivariate Logistic Regression Analysis

Measure	OR [95% CI]	<i>p</i> value
Age	0.3 [0.9-1.03]	.97
Country of Birth (Foreign)	2.7 [1.3-5.5]	<.01
Immune Disorders (Yes)	5.2 [1.8-14.8]	.03
Drug Resistance (Yes)	2.4 [1.1-5.3]	.01

Abbreviations: EPTB= Extrapulmonary Tuberculosis; OR=Odds Ratio; CI=Confidence Interval

Table 4 . Demographics, Clinical presentation, Diagnosis and Outcome According to Site of EPTB

	Lymphatic TB (n=32)	Disseminated TB (n=26)	Skeletal TB (n=14)	CNS TB (n=13)	Abdominal TB (n=6)	<i>p</i>
Male sex	20 (62.5)	12 (46.2)	5 (35.7)	7 (53.8)	3 (50)	.51
Foreign Born Child	11 (37.9)	13 (50)	6 (42.9)	4 (33.3)	5 (83.3)	<.01
Foreign Born Parents	21 (75)	20 (80)	13 (92.9)	8 (66.7)	6 (100)	.31
Immune Disorders	3 (9.4)	8 (30.8)	1 (7.1)	0	1 (16.7)	.05
VIH infection	1 (3.3)	4 (18.2)	0	0	0	.08
Index case not identified	23 (71.9)	15 (57.7)	11 (78.6)	11 (84.6)	5 (83.3)	.36
PPD (median [IQR])	15 [13-20]	10 [0-16]	11 [10-20]	5 [0-15]	20 [15-27.5]	<.01
PPD < 5mm	1 (3.3)	8 (42.1)	1 (9.1)	6 (54.5)	0	<.001
Confirmed TB (culture + PCR)	14 (43.8)	22 (84.6)	9 (64.3)	10 (80)	5 (83.3)	.01
<i>M. tuberculosis</i> Culture	11 (34.4)	21 (80.8)	8 (57.1)	9 (69.2)	4 (66.7)	<.01
<i>M. tuberculosis</i> PCR	3 (9.4)	1 (3.8)	1 (7.1)	1 (7.7)	1 (16.7)	.85
Drug resistance*						
Resistance to any drug	3 (33.3)	5 (23.8)	3 (37.5)	1 (16.7)	0	.63
Isoniazid drug resistance	3 (33.3)	5 (23.8)	2 (25)	0	0	.45
Multidrug Resistance	0	3 (14.3)	1 (12.5)	0	0	.58
Complications	9 (29)	10 (38.5)	8 (57.1)	9 (69.2)	3 (50)	.10
Death	0	1 (3.8)	0	1 (7.7)	0	.51

Data are (n, %) unless otherwise indicated. Only focal forms of Lymphatic TB, CNS TB, Skeletal TB and Abdominal TB were considered for analysis.

* Based on Drug Susceptibility Test in patients with Culture-Confirmed TB.

Abbreviations: TB= tuberculosis; CNS=Central Nervous System; IQR= interquartile range; BCG = Bacille Calmette Guèrin; PPD= Purified Protein Derived

Figure 1

Figure 1. Trends in Pediatric Pulmonary and Extrapulmonary TB in Madrid Region (2005-2012)

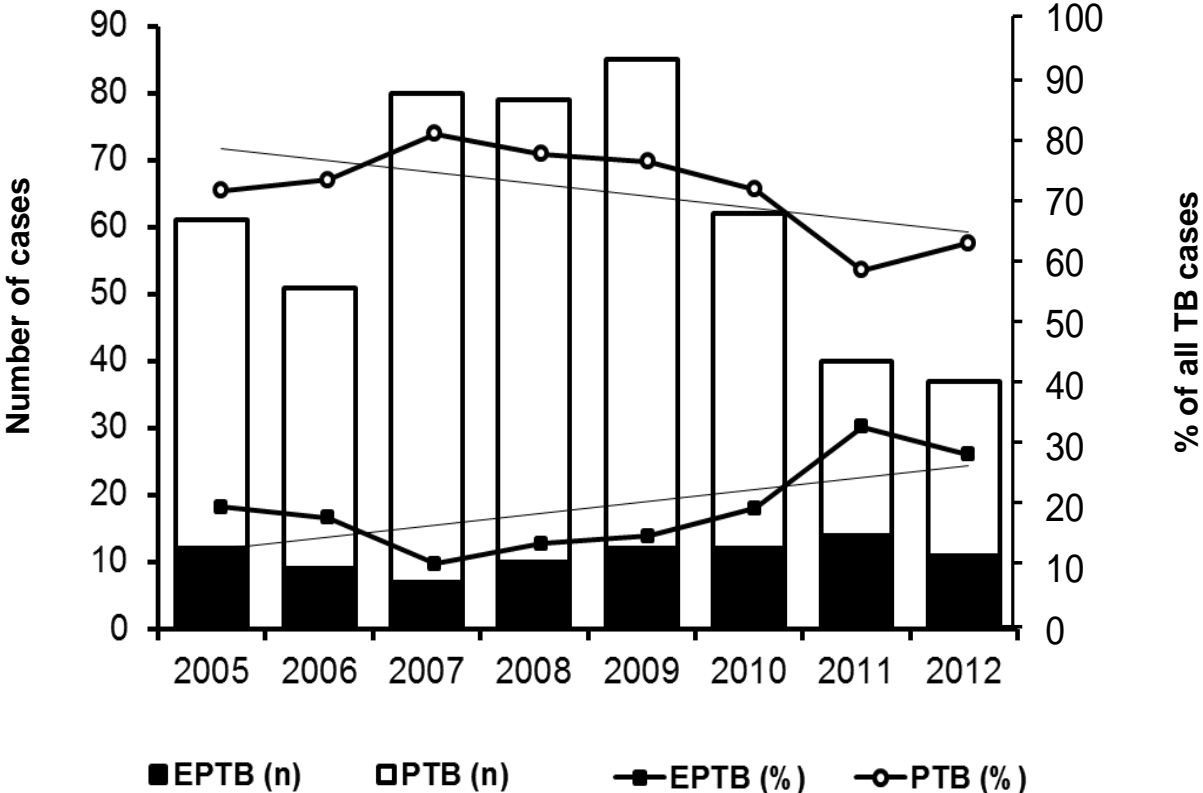
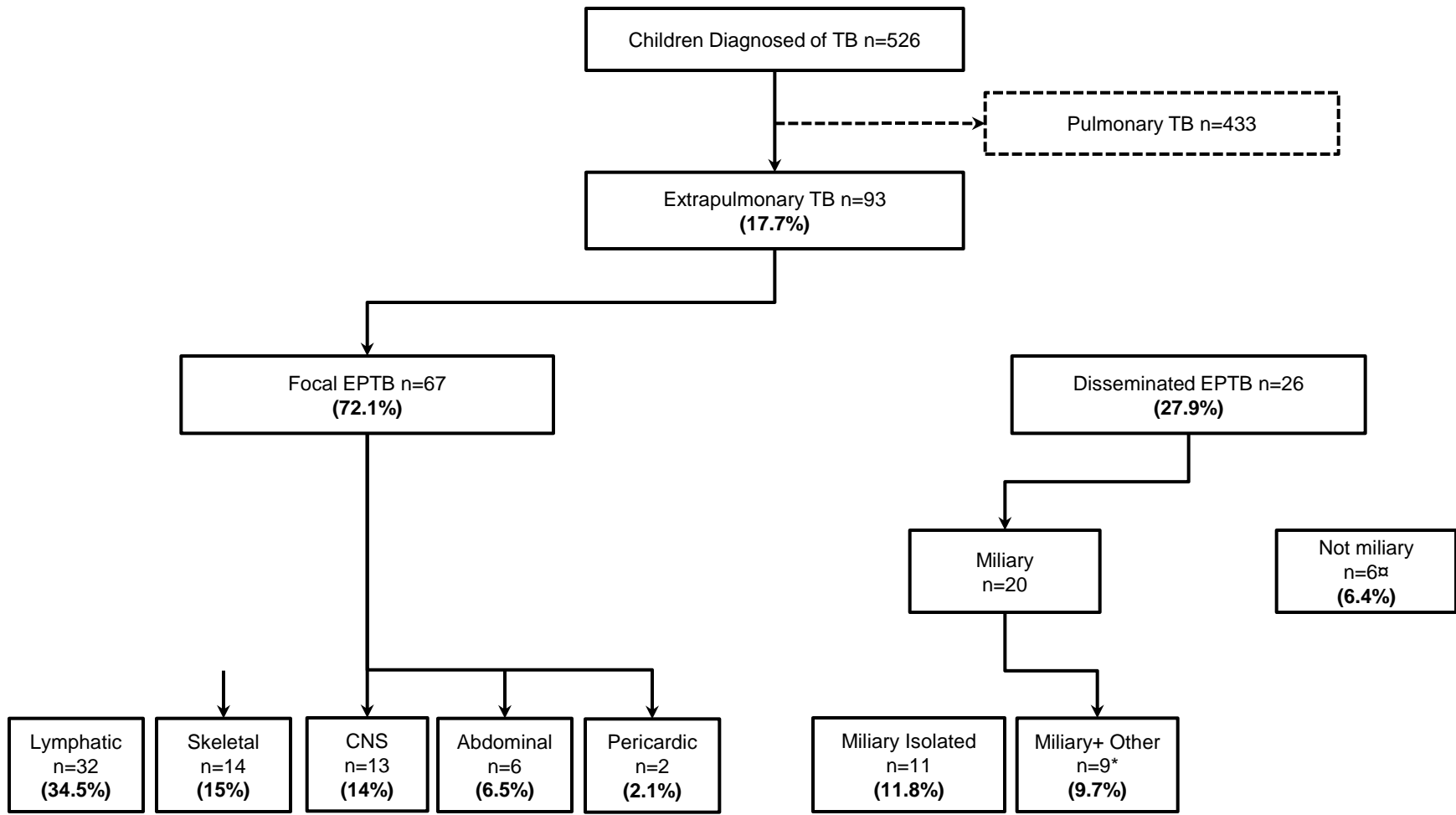


Figure 2. Study Group

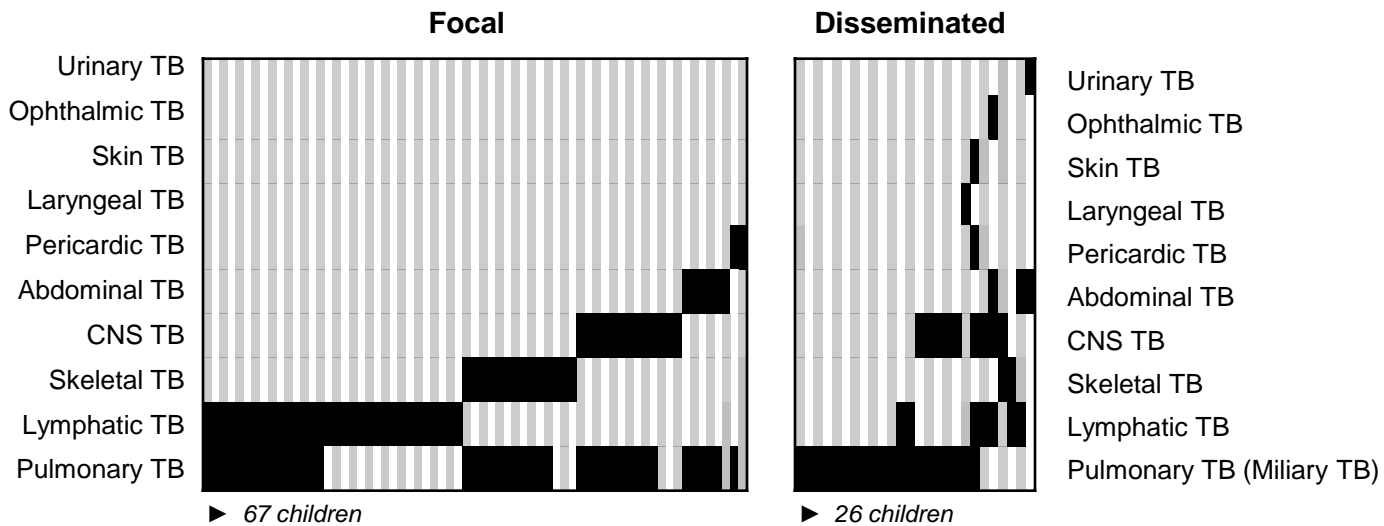


* Disseminated EPTB with Miliary Pattern + Other Extrapulmonary Site (CNS n=5; Lymphatic n=2; Larynx n=1; CNS + Lymphatic+ Pericardic + Skin n=1).
 † Disseminated EPTB without Miliary Pattern (CNS + Lymphatic n=1; CNS + Lymphatic + Ophthalmic + Abdominal n=1; CNS + Skeletal n=1; Lymphatic + Bone/Joint n=1; Lymphatic + Abdominal n=1; Abdominal + Urinary n=1).

Abbreviations: TB= tuberculosis; EPTB= Extrapulmonary tuberculosis; CNS= Central Nervous System.

Figure 3. Clinical Spectrum of Pediatric EPTB (n=93)

A



B

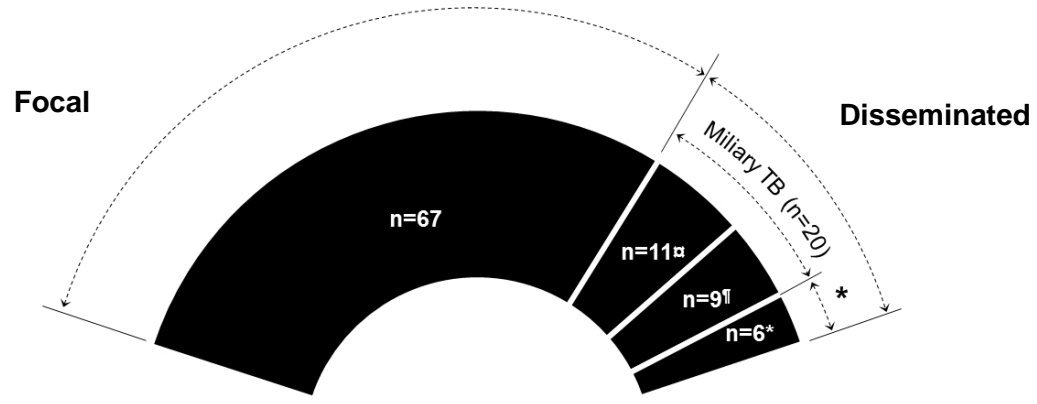
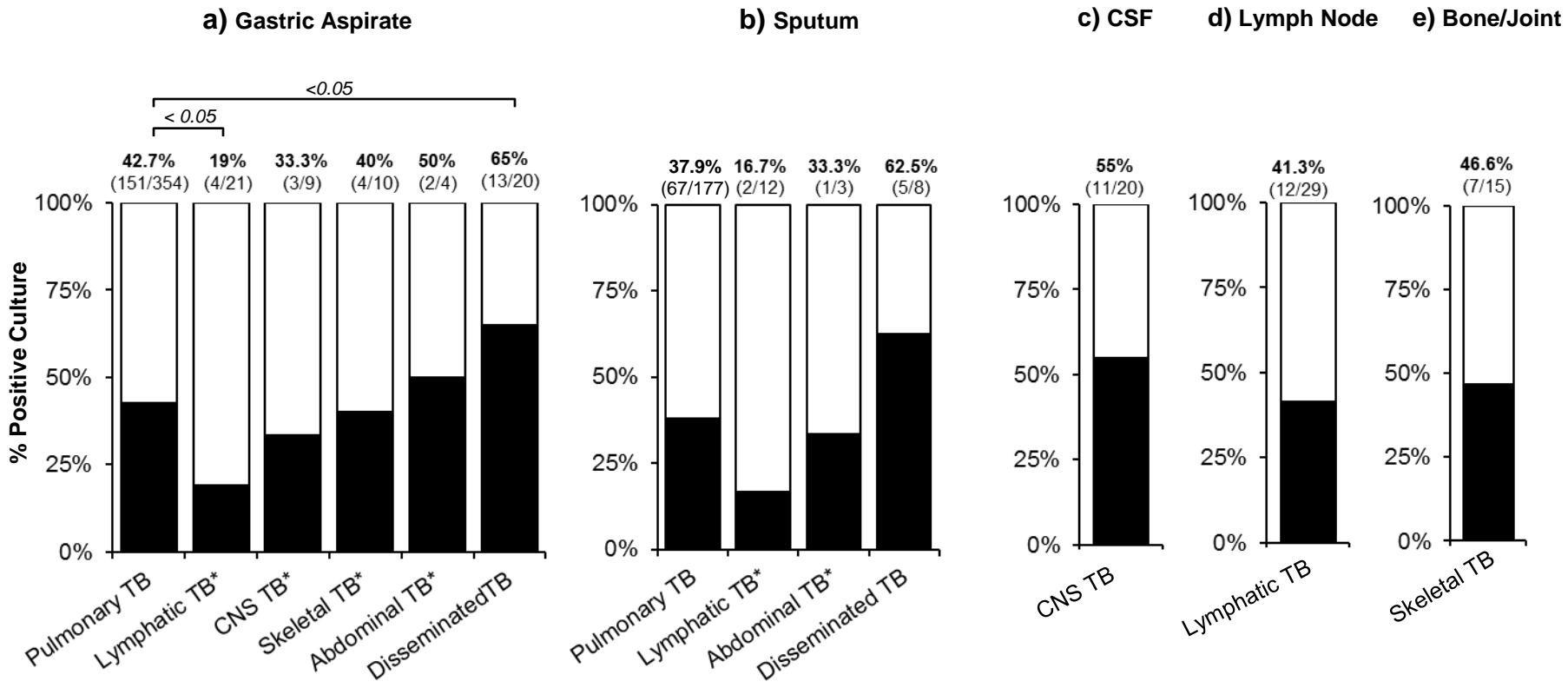


Figure 4 Yield of M tuberculosis culture according to the sample and anatomic site of EPTB



Supplemental Table 1. Demographics, Clinical presentation, Diagnosis and Outcome of EPTB according to Age Group

	<1 yr (n=10)	1-5 yr (n=42)	5-10 yr (n=15)	>10 years (n=26)	<i>p value</i>
Male sex	6 (60)	22 (52.4)	6 (40)	13 (50)	.78
Foreign Born Child (n=89)	4 (40)	11 (26.8)	4 (33.3)	21 (80.8)	<.001
Foreign Born Parents (n=87)	9 (90)	26 (66.7)	11 (91.7)	23 (88.5)	.07
Immune Disorders	0	6 (14.3)	2 (13.3)	5 (19.2)	.52
HIV Infection	0	2 (5.3)	1 (7.1)	2 (8.7)	.79
Reason for consultation (n=525)					
Symptomatic	10 (100)	39 (92.2)	14 (93.3)	24 (92.3)	.85
Epidemiologic	0	3 (7.1)	1 (6.7)	2 (7.7)	.85
Index case identification	8 (80)	11 (26.2)	4 (26.7)	3 (3.2)	<.01
PPD (median [IQR])	12 [9-15.2]	15 [11-20]	15 [13-19.7]	17 [13-20]	
PPD < 5mm (n=78)	3 (37.5)	9 (24.3)	1 (9.1)	4 (18.2)	.47
IGRA test (13)					
Positive (10)	0	7 (77.8)	1 (50)	2 (100)	
Negative (2)	0	1 (11.1)	1 (50)	0	
Indeterminate (1)	0	1 (11.1)	0	0	.60
Confirmed TB (culture + PCR)	7 (70)	26 (61.9)	7 (46.7)	22 (84.6)	.07
Culture Confirmation	7 (70)	23 (54.8)	6 (40)	18 (69.2)	.24
PCR Confirmation	0	3 (7.1)	1 (6.7)	4 (15.4)	.44
Drug resistance* (n=49)					
Resistance to any drug	2 (40)	3 (13.6)	2 (33.3)	5 (31.2)	.44
Isoniazid drug resistance	2 (40)	1 (4.5)	2 (33.3)	5 (31.2)	.09
Multidrug Resistance	1 (20)	1 (4.5)	1 (6.7)	1 (6.2)	.57
Complications (n=92)	6 (60)	23 (54.8)	2 (13.3)	8 (32)	.17
Death (n=92)	0	1 (2.4)	0	0	.81

Data are (n, %) unless otherwise indicated.

*Based on Drug Susceptibility Test in patients with Culture-Confirmed TB.

Abbreviations: TB= Tuberculosis; PTB = Pulmonary TB; EPTB = Extrapulmonary TB; IQR= interquartile range; BCG = Bacille Calmette Guèrin; HIV= Human Immunodeficiency Virus; PPD= Purified Protein Derivated; IGRAs= Interferon Gamma Release Assay.

Supplemental Table 2. Clinical Characteristics, Image Findings, Microbiologic Results and Outcomes of 22 Children with CNS TB

EPTB Distribution	Outcome	Age (n)	Sex	Child's nationality	Parent's Nationality	UD	Clinical Presentation	Chest X Ray	CNS TC/MRI	PPD mm	<i>M. tuberculosis</i> detection	Sequelae
Focal EPTB	Favorable	8m (1)	M	Spain	Peru	No	F, V. Lethargy	Hilar Adenopathy. Lung Consolidation	HC. Basal cystern meningitis.	14	GA: culture (+)	-
		20m (2)	F	Spain	Romania	No	F, V. Lethargy. Meningeal signs.	Normal	Basal aracnoiditis. Diffuse tuberculomas.	5	GA: culture (+), CSF: culture (+), PCR (+)	-
		5y (3)	F	Maroc	Maroc	No	F, V. Lethargy. VII nerve palsy.	Normal	Moderate HC. Parietal tuberculoma	0	CSF: culture (+)	-
		13y (4)	M	Romania	Romania	No	Vomits.	Hilar Adenopathy	Tuberculoma	16	-	-
		15y (5)	F	Spain	Spain	No	F, V. Lethargy. Headache. VI nerve palsy	Calcified Granuloma	ns	(+)	CSF: culture (+)	-
	Complicated	12m (6)	M	Maroc	Maroc	No	F, V. Lethargy. Meningeal signs. Opistotonus.	Hilar Adenopathy	HC. BG lacunar infarctium. Meningeal enhancement (basal cystern, craneal nerves)	9	CSF: culture (+)	Chronic HC (VP shunt). Motor & Cognitive Impairment. Epilepsy.
		13m (7)	F	Spain	Dominican Republic	No	F. Lethargy. Anysocoria.	Hilar Adenopathy. Lung Consolidation	HC. Tuberculomas. Basal cystern and mesencephalic meningitis.	15	CSF: culture (+)	Chronic HC (VP shunt)
		15m (8)	M	Spain	Spain	No	F,V. Lethargy.	Normal	HC. Meningeal enhancement (frontal and occipital horns). Pineal calcification. Sylvius aqueduct stenosis	0	BAL: PCR(+). CSF: PCR(+)	Chronic HC (VP shunt)
		18m (9)	F	Spain	Maroc	No	V. Lethargy. Hemiparesia. III, VI and VII nerve palsy.	Normal	HC. Brain herniation.	0	-	Death
		2y (10)	M	Spain	Spain	No	Choreoathetosis.	Lung Consolidation	HC. Basal aracnoiditis. BG vasculitis.	0	CSF: culture (+)	Chronic HC (VP shunt). Cerebral Palsy. Spastic tetraparesia. Epilepsy.
		2,5y (11)	F	France	Romania	No	F, V. Lethargy. III, VI and VII nerve palsy.	Lung Consolidation	HC. Meningeal enhancement. BG vasculitis. Cerebellitis.	20	GA: culture (+). CSF: culture (+)	Chronic HC (VP shunt)
		2,5y (12)	M	Unknown	Unknown	No	F, V. Lethargy. Meningeal signs	Normal	HC. Basal cistern meningits. Brain tuberculoma	0	-	Chronic HC (VP shunt). Hemiparesis.
		3,5y (13)	M	Spain	Spain	No	F. Lethargy. Seizures. Meningeal signs.	Normal	Basal cistern meningits. Diffuse Ischemic foci	1	CSF: culture (+)	Epilepsy
Disseminated EPTB	Favorable	12m (14)	F	Vietnam	Vietnam	No	Fever	Milliary TB	Multiple brain tuberculomas.	5	GA: cult(+). SP:culture (+)	-
		18m (15)	F	Spain	Unknown	No	F, V. Lethargy. Seizures	Milliary TB	Mild HC	15	GA: culture (+)	-
		20m (16)	M	Spain	Spain	No	Fever	Milliary TB	ns	0	CSF: culture (+)	-
		7,5y (17)	F	Spain	Gambia	No	F. Meningeal signs.	Hilar Adenopathy. Lung Consolidation	ns	11	Cervical LN: culture(+)	-
	Complicated	8m (18)	F	Spain	Spain	No	F, V. Bulging fontanela. Lethargy. VI nerve palsy.	Milliary TB	Mild HC. BG ischemia. Tuberculomas. Meningeal enhancement (basal cystern, cranial nerves)	0	-	Chronic HC (VP shunt). Tetraparesia. Epilepsy. Cognitive impairment.
		9m (19)	F	Spain	Colombia	No	F, v. Lethargy. Seizures.VI nerve palsy.	Milliary TB	Mild HC. Basal cistern meningits BG: vasculitis, ischemia	0	GA: culture (+). CSF: culture(+), PCR(+)	Epilepsy. Motor & Cognitive Impairment.
		9 m (20)	F	Nigeria	Nigeria	No	F, v. Lethargy. VI nerve palsy.	Milliary TB	HC. Tuberculomas.	15	-	Chronic HC (VP shunt). Motor impairment.
		2,5y (21)	M	Equatorial Guinea	Equatorial Guinea	HIV	Fever. Lethargy. Meningeal signs.	Normal	HC. Tuberculomas. Cerebellum abscess Meningeal enhancement (basal cystern, craneal nerves).	UK	CSF: culture (+)	Chronic HC (VP shunt). Language impairment.
		14,5y (22)	M	Ecuador	Ecuador	No	Thoracic cyphose.	Normal	TB myelitis. Vertebral TB	0	CSF: PCR (+)	Vertebral destruction

Supplemental Table 3. Factors Associated with Site of EPTB in Univariate Analysis (Exact Logistic Regression)

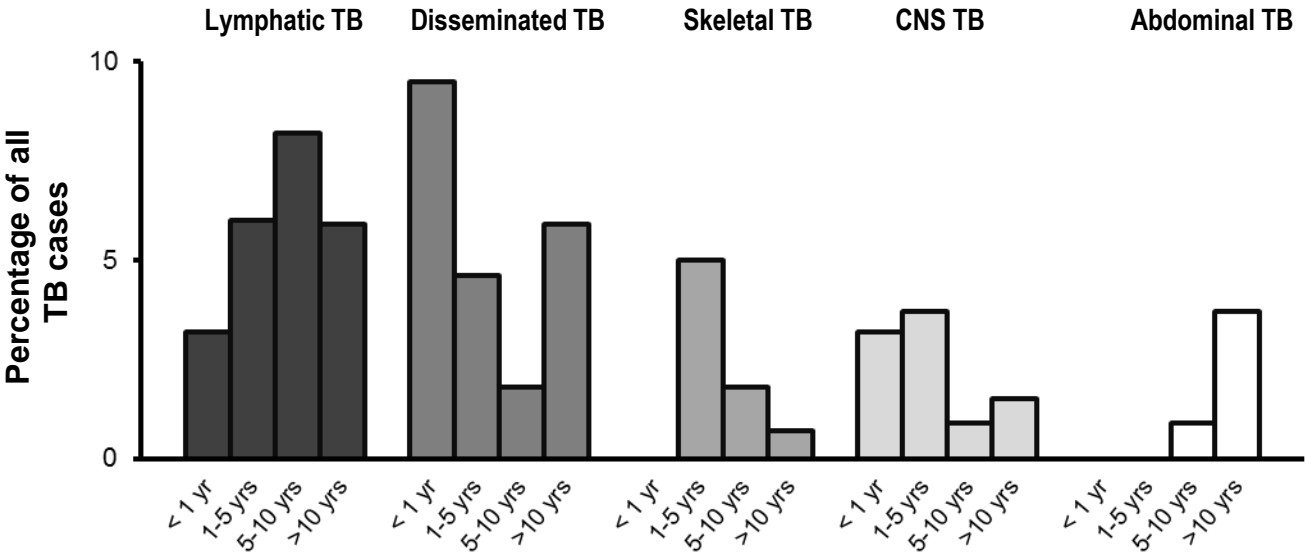
	Lymphatic TB (n=32)	Disseminated TB (n=26)	Skeletal TB (n=14)	CNS TB (n=13)	Abdominal TB (n=6)
Measure	OR [95% CI]	OR [95% CI]	OR [95% CI]	OR [95% CI]	OR [95% CI]
Age (<1 year)	0.4 [0.05-1.9]	2.1 [0.6-5.8]	0.3 [0-2.2]	1.3 [0.1-6.2]	0.8 [0-6.2]
Age (>10 years)	0.9 [0.3-2.3]	1.3 [0.4-3.3]	0.2 [0.0-1.5]	0.5 [0.05-2.5]	14.7 [1.6-705]
Country of Birth (Foreign)	1.09 [0.4-2.5]	1.7 [0.7-4.2]	1.3 [0.3-4.4]	0.8 [0.1-3.4]	8.8 [0.9-423.7]
Immune Disorders (Yes)	2.2 [0.4-8.3]	9.5 [3.1-26.9]	1.6 [0.2-13.4]	1.2 [0 – 7.7]	4.3 [0-41.5]
Complications (Yes)	6.7 [2.4-17.3]	10.2 [3.7-27.2]	21.5 [6.1-82.4]	36.2 [9.2-173.4]	16.2 [2.1-127.9]
Drug Resistance (Yes)	4.09 [0.8-17.2]	2.1 [0.5-6.5]	4.2 [0.6-23.3]	1.4 [0.1-13.5]	1.3 [0-11.3]

Bold indicate $p < .01$

Abbreviations: TB= Tuberculosis; CNS=Central Nervous System; OR=Odds Ratio.

Supplemental Figure 1. Site of EPTB according to Age Groups

A

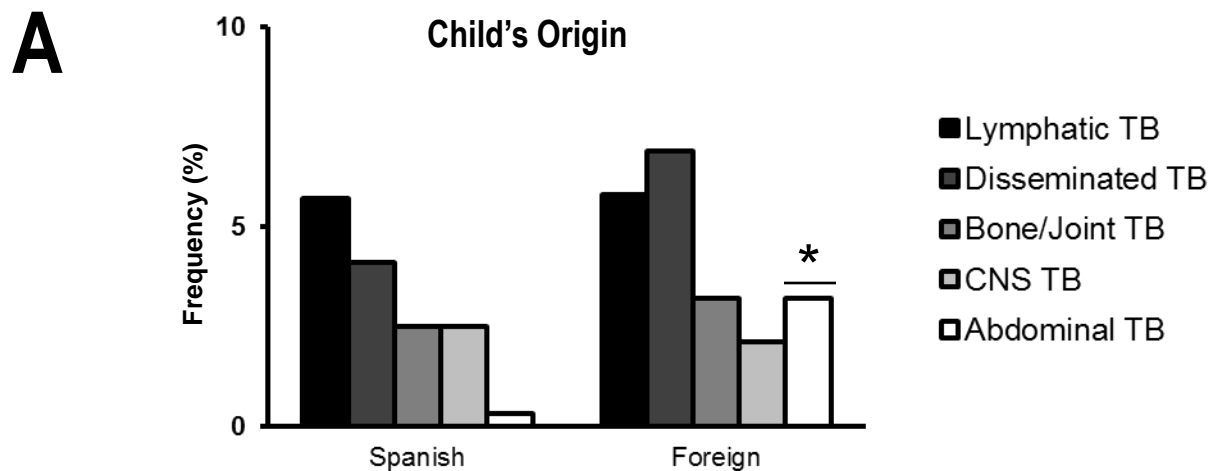


B

Site of EPTB (%)	All	<1 year	1-5 years	5-10 years	>10 years	<i>p</i>
PTB	82.9	84.1	80.7	86.4	80.7	
EPTB	17.7	15.9	19.3	13.6	19.3	.57
Lymphatic TB	6.1	3.2	6	8.2	5.9	.61
Disseminated TB	4.9	9.5	4.6	1.8	5.9	.14
Skeletal TB	2.7	0	5	1.8	0.7	.03
CNS TB	2.5	3.2	3.7	0.9	1.5	.37
Abdominal TB	1.1	0	0	0.9	3.7	.01

Abbreviations: TB=Tuberculosis; PTB= Pulmonary TB; EPTB= Extrapulmonary tuberculosis; CNS=Central Nervous System.

Supplemental Figure 2. Age distribution according to site of EPTB



B

Site of EPTB (%)	Born in Spain	Foreign Born	<i>p</i>
Pulmonary TB	84.4	78.8	
EPTB (all)	15.6	21.2	0.10
Lymphatic TB	5.7	5.8	0.96
Disseminated TB	4.1	6.9	0.17
Skeletal TB	2.5	3.2	0.67
CNS TB	2.5	2.1	0.76
Abdominal TB	0.3	2.6	0.03

Abbreviations: yr= years; TB=Tuberculosis; EPTB= Extrapulmonary tuberculosis; CNS=Central Nervous System.

3. Artículo tercero. Tuberculosis in pediatric solid organ and hematopoietic stem cell transplant recipients. R. Vecino*, B. Santiago*, F. Baquero-Artigao, et al. *Pediatr Infect Dis J* 2012; 31:774–7.

TUBERCULOSIS IN PEDIATRIC SOLID ORGAN AND HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANT RECIPIENTS

Raquel Vecino, MD,* Begoña Santiago, MD,*
 Fernando Baquero-Artigao, MD,*
 Goosen Luis López, MD, PhD,† Carmen García, MD, PhD,‡
 Gema Muñoz, MD,§ Gerardo Prieto, MD, PhD,¶
 Ana Martínez, MD, PhD,||
 María Isabel de José, MD, PhD,* and
 Asunción Mejías, MD, PhD**

Abstract: The burden of tuberculosis after pediatric solid organ transplant or hematopoietic stem cell transplantation has not been well characterized. We report 7 pediatric cases with disseminated (4/7) or pulmonary (3/7) tuberculosis after solid organ transplant (n = 6) or hematopoietic stem cell transplantation (n = 1) during 26 years. The outcome was favorable in 6 patients. Isoniazid-induced hepatitis and rifampin interactions were common.

Key Words: tuberculosis, transplant, bone marrow, solid organ, children

Accepted for publication March 19, 2012.

From the *Section of Infectious Diseases, Department of Pediatrics, La Paz Hospital, Madrid, Spain; †Microbiology Department, La Paz Hospital, Madrid; ‡Section of Nephrology, Department of Pediatrics, La Paz Hospital, Madrid, Spain; §Section of Hepatology, Department of Pediatrics, La Paz Hospital, Madrid, Spain; ¶Section of Gastroenterology, Department of Pediatrics, La Paz Hospital, Madrid, Spain; ||Section of Hematology, Department of Pediatrics, La Paz Hospital, Madrid, Spain; and **Division of Pediatric Infectious Diseases, Center for Vaccines and Immunity, Nationwide Children's Hospital at The Ohio State University College of Medicine, Columbus, OH.

The authors have no conflicts of interest or funding to disclose.

Presented in part at the 28th Annual Meeting of the European Society for Pediatric Infectious Diseases, Nice, France, on May 4–8, 2010.

R.V. and B.S.G. contributed equally to this work.

Address for correspondence: Begoña Santiago García, MD, Section of Infectious Diseases, Department of Pediatrics, La Paz University Hospital, Paseo de la Castellana N°261, 28046 Madrid, Spain. E-mail: bsantiagogarcia@gmail.com.

Copyright © 2012 by Lippincott Williams & Wilkins
 DOI: 10.1097/INF.0b013e3182564ec7

Mycobacterium tuberculosis (MTB) is a significant cause of morbidity and mortality in adult transplant recipients with an incidence of 20–74 times higher than that described in the general population.^{1,2} In pediatrics, the incidence and outcomes of tuberculosis (TB) in solid organ transplant (SOT) and hematopoietic stem cell transplant (HSCT) recipients have not been well characterized.

Spain has the highest organ donation and transplantation rates in the world. La Paz Hospital is one of the Spanish tertiary-level leading transplant centers, with >1300 pediatric SOT and HSCT performed since 1985. The aim of this study was to determine the frequency, clinical presentation, management, complications and outcomes of TB among SOT and HSCT recipients at our institution during a 26-year period.

MATERIALS AND METHODS

From 1985 to 2011, all pediatric SOT and HSCT recipients diagnosed with TB were identified via International Classification of Diseases Codes (Z94; A15–A19) and further validated by microbiology confirmation. Definitive diagnosis was considered when MTB was identified by culture or if MTB DNA was detected by polymerase chain reaction (PCR) in combination with compatible

histologic findings. Patients diagnosed with TB based solely on clinical or radiologic findings were excluded.

Data on patient's demographic, underlying medical conditions, microbiologic diagnosis, histology, radiologic findings, anti-TB regimen, immunosuppressive therapy and outcomes were collected. Pulmonary TB was defined when the lung parenchyma and/or pleural cavity were involved and disseminated TB if at least 2 non-contiguous organs were affected. Time to TB was defined as the time interval between transplant and MTB identification. TB disease was considered resolved if the patient was asymptomatic after completion of treatment.

Descriptive analyses were performed using frequency of distributions or rates. Results for continuous variables are presented as medians and interquartile range (25th–75th percentiles). Discrete variables are described as percentages or proportions.

RESULTS

Demographic Data, Clinical Characteristics and Diagnosis

During the 26 study years, 1392 pediatric transplants (1031 SOT and 361 HSCT) were performed at our institution. TB was diagnosed in 6 (0.58%) patients after SOT [kidney 3/345 (0.86%); liver 2/583 (0.34%); small bowel 1/63 (1.58%); heart transplant 0/40] and in 1 (0.27%) infant after HSCT. The cumulative rate of TB was 500/100,000 recipients/yr. There were 4 males and 3 females with a median age at diagnosis of 15 years (8.5–20.5). Five were born in Spain and 2 in countries with high TB burden: Morocco and Equatorial Guinea. None of them had a previous diagnosis of TB or latent TB infection (LTBI). Information about the donor's status was not available. Case reports are summarized in Table 1.

Median time from transplantation to diagnosis was 2.5 years (1.5 months to 5.8 years). Three patients developed pulmonary TB 5–10 years after kidney transplantation and 4 disseminated TB 1 month to 2.5 years after liver (n = 2), small bowel (n = 1) or HSCT (n = 1). Persistent fever and constitutional symptoms were the most common clinical findings at presentation.

Median time from symptoms to diagnosis was 30 days (12–45 days). All patients received a tuberculin skin test (TST) and a chest radiograph as part of the pretransplant screening protocol. Case 7 pretransplant TST measured 9 mm, which was misinterpreted as nonreactive, because the patient was asymptomatic, was Bacille Calmette-Guérin-vaccinated, had a normal chest radiograph and had no known exposures. A second TST was placed when TB was suspected and tested positive in 2 cases. QuantiFERON tests performed in 3 patients were indeterminate.

Management, Complications and Outcome

Different regimens were used most likely related to protocol changes, the lack of standardized guidelines and the need to tailor therapy to each patient's condition. Three patients received a standard 3-drug regimen containing rifampin (RIF), 3 were treated with RIF-sparing regimens. A standard 4-drug regimen with ethambutol was used in 1 patient. Children receiving RIF required 3- to 4-fold higher doses of calcineurin inhibitors. None of them developed acute allograft rejection during treatment. Immunosuppressive therapy was withdrawn in 1 patient (7) who developed disseminated TB and died after 21 days despite a 4-drug regimen.

Side effects secondary to TB therapy were documented in 6 cases. Five patients developed isoniazid (INH)-induced hepatitis and 2, both recipients of a liver transplant, had a 3- to 7-fold increase in liver enzymes: case 5 required a liver biopsy to confirm drug-induced hepatotoxicity and rule out rejection, and case 6

TABLE 1. *Mycobacterium tuberculosis* in Solid Organ and Bone Marrow Transplant Pediatric Recipients

Patient	1	2	3	4	5	6	7
Type of transplant	Kidney	Kidney	Kidney	Small bowel	Liver	Liver	H SCT
Underlying disease	Focal segmental glomerulosclerosis	Primary kidney dysplasia	Secondary kidney dysplasia	Gardner syndrome-Desmoid tumor	Liver cirrhosis (HCV + Anti-LKM)	Alagille syndrome	Bone marrow aplasia
Immunosuppressive therapy	Prednisolone, cyclosporine	Prednisolone, tacrolimus	Prednisolone, mycophenolate cyclosporine	Sirolimus	Prednisolone, tacrolimus	Tacrolimus, metilprednisolone	Mycophenolate, cyclosporine
Sex/age at transplantation	♂ 15 yr	♀ 5 yr	♀ 5 yr	♀ 17 yr	♂ 18 yr	♂ 3 yr 5 mo	♂ 8 yr 4 mo
Origin	Spain	Spain	Morocco	Spain	Spain	Spain	Guinea Equatorial
BCG vaccine	No	No	Yes	No	No	No	Yes
Adult index contact	Friend	Father	Uncle	Unknown	Unknown	Unknown	Unknown
Type of TB	Pulmonary	Pulmonary	Pulmonary	Disseminated	Disseminated	Disseminated	Disseminated
Time from transplant to TB diagnosis	72 mo	60 mo	120 mo	10 mo	30 mo	1 mo	1.5 mo
Time from symptoms to diagnosis	10 days	12 days	28 days	45 days	33 days	30 days	50 days
Clinical symptoms	Constitutional symptoms, abdominal pain	Constitutional symptoms, fever	Constitutional symptoms, cough, chest pain	Constitutional symptoms, fever	Fever unknown origin	Fever unknown origin, abdominal pain, tachypnea	Fever unknown origin, abdominal pain
PPD test (pretransplant)	0 mm	0 mm	0 mm	0 mm	0 mm	0 mm	9 mm
PPD test (suspected TB)	0 mm	16 mm	0 mm	10 mm	0 mm	0 mm	0 mm
QTF-TB test result	—	—	Indeterminate	Indeterminate	—	—	Indeterminate
Sample (AFB stain/culture)	Gastric (Neg/Pleural (Neg/Neg)	Gastric (Neg/Pos)	Gastric (Neg/Pos)Bronchial (Neg/Pos)	Sputum (Neg/Neg)Bone marrow (Neg/Neg)	Sputum (Neg/Pos)Pleural (Neg/Pos)	Gastric (Neg/Pos)Liver (Neg/Neg)CSF (Neg/Neg)Bone marrow (Pos/Pos)	Bronchial (Pos/Pos)
Invasive diagnostic procedures	Mediastinoscopy, thoracentesis	—	Mediastinoscopy, bronchoalveolar lavage	Bone marrow aspirate	Thoracentesis	Bone marrow aspirate, liver biopsy	Bronchoalveolar lavage
Chest radiograph	Pleural effusion	Hilar adenopathies	Widened mediastinum	Normal	Vertex infiltrates	Peribronchial thickening, mild pleural effusion	Interstitial infiltrates
Chest CT	Hilar adenopathy	Hilar adenopathies	Mediastinal adenopathies	Normal	Pleural effusion, consolidation	Pleural effusion	Miliary pattern
PCR (+)Histopathological sample	Pleural tissue	—	Hilar adenopathies	Bone marrow	—	Liver biopsy	—
Anti-TB therapy	2 mo: H R Z 10 mo: H R	2 mo: H R Z 10 mo: H R	2 mo: H Z E L 10 mo: H Z	18 mo: H Z E L	2 mo: H R Z 10 mo: H R	2 mo: H Z E L 20 mo: L E Am C Lz	21 days: H R Z E
Interactions	Cyclosporine 3-fold	Tacrolimus 3-fold	—	—	Tacrolimus 4-fold	—	Withdraw
Adverse effects	Hyperuricemia	Hyperuricemia	Transaminases × 4 Arthralgia	Transaminases × 2 Arthralgia	Transaminases × 3	Transaminases × 7 Arthralgia	Transaminases × 2
Outcome	Alive	Alive	Alive	Alive	Alive	Alive	Deceased

HCV indicates hepatitis C virus; anti-LKM, anti-liver kidney microsomes; BCG, Bacille Calmette-Guérin; PPD, purified protein derivative; QTF-TB, QuantiFERON-TB Test; AFB, acid-fast bacilli; CT, computerized tomography; H, isoniazid; R, rifampin; Z, pyrazinamide; E, ethambutol; Am, amikacin; C, cycloserine; Lz, linezolid.

required discontinuation of INH and completed the treatment with second-line anti-TB drugs. Pyrazinamide (PZ) hyperuricemia was documented in 2 cases and possibly levofloxacin-related arthralgia in 3. Ethambutol visual disturbances were not reported. All side effects resolved with dose reduction. Except for 1 patient who died of disseminated TB during the early postengraftment phase after HSCT, the outcome was favorable in 6 patients with no relapses.

DISCUSSION

In this study, we identified 7 cases of TB among SOT and HSCT pediatric recipients over 26 years with a cumulative incidence of 0.5%. Throughout that period, the estimated incidence of TB in children and young adults <24 years in the same geographic area ranged from 9.7 to 13.6/100,000 inhabitants/yr.³ Thus, in our case series, the incidence of TB was 40–50 times greater than in the general pediatric population.

Few studies have reported the incidence of TB in pediatric SOT or HSCT recipients.^{4–9} Overall, we found a lower incidence of TB than that reported in other pediatric series from endemic countries, possibly due to epidemiologic differences. In our study, the incidence of TB in SOT was 0.58% (0.86% kidney, 0.34% liver) compared with the 2.4%–9.3% reported in other pediatric series.^{4–7} One of 63 small bowel transplant recipients developed TB (1.58%), which is, to our knowledge, the first case reported in this type of transplant. In previous pediatric HSCT studies, the incidence varies from 1.7% to 3%,^{8,9} which is lower than in SOT probably due to the shorter length of chemotherapy and faster recovery of the cellular immune response.^{1,10} In our study, only 1 HSCT recipient (0.27%) developed TB.

TB must be carefully ruled out in pediatric transplant candidates and recipients. Following our current guidelines, all transplant candidates received a TST and a chest radiograph prior to transplantation regardless of their country of origin. We also document whether they had been diagnosed with LTBI or TB disease earlier, and the anti-TB regimen received. In these patients, a TST ≥ 5 mm of induration is considered positive regardless of Bacille Calmette-Guérin status. If LTBI is diagnosed, treatment should be initiated as early as possible prior to transplantation (INH for 9 months or INH + RIF for 3 months) and continue thereafter the transplant.

Diagnosis and management of TB after transplantation are often difficult and frequently delayed due to the atypical manifestations of the disease. In our study, persistent fever (5/7) and constitutional symptoms (4/7) were the most common symptoms observed at presentation. The presence of these symptoms in pediatric transplant recipients warrants a detailed evaluation to rule out TB.¹ Adult studies suggests that TB often develops within the first year after transplantation.¹⁰ In our cohort, the median time from transplantation to diagnosis was 2.5 years. However, children who developed TB within the first year had disseminated disease. Three mechanisms of TB acquisition have been described in transplant recipients: primary infection, which is the most common mechanism in children (cases 1–3), reactivation of LTBI, which is more frequent in adults, and acquisition through the donor. The latter is uncommon in both age groups (4%), but is probably underdiagnosed due to the difficulties of diagnosing LTBI in the donor.^{11,12} In our study, cases 4–7 had no known epidemiologic contacts and the mechanism of TB acquisition was unclear.

In spite of its low sensitivity, TST remains the first step for TB diagnosis in immunosuppressed children. In addition, TST and interferon gamma release assays are warranted in high-risk family members when TB is suspected. A nonreactive TST is unreliable,

but a positive test is significant. Interferon gamma release assays are being increasingly used, but the experience in immunocompromised children is limited.¹³ Higher rates of undetermined QuantiferON tests and active TB cases with negative IGRA tests have been reported in this setting. The definitive diagnosis includes MTB isolation from clinical specimens, which may take 4–6 weeks. The diagnostic yield of bone marrow in patients with suspected miliary TB is high¹⁴ and was positive in 2 of our patients. MTB-specific PCR represents a promising alternative because it is not affected by the immune status of the patient and reduces time to diagnosis to a few hours. In the last few years, enhanced real-time PCR assays have been validated such as Xpert MTB/RIF, currently used for the detection TB and RIF resistance.¹⁵

Currently, there are no standardized guidelines for the treatment of TB in immunosuppressed children. The number of drugs is usually based on the extent of the disease, the immunosuppressive regimen used and the local MTB susceptibility pattern. In addition, the use of anti-TB drugs requires close monitoring because of the interactions with immunosuppressive drugs, which may lead to graft rejection, and the side effects derived from long courses of therapy. The length of RIF-containing regimens varies between 9 and 12 months for localized and disseminated disease, respectively, and 10–16 months for RIF-sparing regimens. The addition of a third drug during the maintenance phase (PZ or levofloxacin) could reduce the overall duration to 12 months. RIF is a potent cytochrome P450 IIIA (CYP3A) inducer and decreases the bioavailability of calcineurin inhibitors (cyclosporine, tacrolimus), sirolimus and corticosteroids. RIF should be avoided in children with pulmonary TB and no evidence of INH-resistance.¹⁶ If RIF is used, the dose of calcineurin inhibitors needs to be increased according to blood levels.¹⁷ A close monitoring of liver enzymes is also required to identify INH-, RIF- and PZ-induced hepatotoxicity.

In summary, this study showed that the incidence TB in SOT and HSCT pediatric recipients was significantly greater than in the general pediatric population and carried significant morbidity and mortality. INH-induced hepatitis was common as well as RIF interactions. The atypical manifestations of TB and the low sensitivity of the standard diagnostic tests in children undergoing SOT or HSCT underscore the need of having a high index of suspicion and better diagnostic tools for TB in this setting.

REFERENCES

1. Singh N, Paterson DL. *Mycobacterium tuberculosis* infection in solid-organ transplant recipients: impact and implications for management. *Clin Infect Dis*. 1998;27:1266–1277.
2. Torre-Cisneros J, Doblas A, Aguado JM, et al.; Spanish Network for Research in Infectious Diseases. Tuberculosis after solid-organ transplant: incidence, risk factors, and clinical characteristics in the RESITRA (Spanish Network of Infection in Transplantation) cohort. *Clin Infect Dis*. 2009;48:1657–1665.
3. Servicio de Epidemiología. Dirección General de Atención Primaria. Servicio Madrileño de Salud. Registro Regional de casos de Tuberculosis de la Comunidad de Madrid, 2010. *Bol Epid Com Madrid*. 2011;9:1–65.
3. Rizvi SAH, Naqvi SAA, Hussain Z, et al. Living-related pediatric renal transplants: a single-center experience from a developing country. *Pediatr Transplant*. 2002;6:101–110.
5. Sinha A, Hari P, Guleria S, et al. Outcome of pediatric renal transplantation in north India. *Pediatr Transplant*. 2010;14:836–843.
6. McDiarmid S, Blumberg D, Remotti H, et al. Mycobacterial infections after Pediatric Liver transplant. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1995;20:425–431.
7. Verma A, Dhawan A, Wade JJ, et al. Mycobacterium tuberculosis infection in pediatric liver transplant recipients. *Pediatr Infect Dis J*. 2000;19:625–630.
8. Lee JW, Kwon H-J, Jang P-S, et al. Two children with differing outcomes after treatment for pulmonary tuberculosis diagnosed after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transpl Infect Dis*. 2011;13:520–523.

9. George B, Mathews V, Viswabandya A, et al. Infections in children undergoing allogeneic bone marrow transplantation in India. *Pediatr Transplant*. 2006;10:48–54.
10. Muñoz P, Rodríguez C, Bouza E. *Mycobacterium tuberculosis* infection in recipients of solid organ transplants. *Clin Infect Dis*. 2005;40:581–587.
11. Kumar D, Humar A. Tuberculosis and transplantation: battling the opportunist. *Clin Infect Dis*. 2009;48:1666–1668.
12. Edathodu J, Alrajhi A, Halim M, et al. Multi-recipient donor-transmitted tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2010;14:1493–1495.
13. Sester M, Sotgiu G, Lange C, et al. Interferon- γ release assays for the diagnosis of active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2011;37:100–111.
14. Rose PC, Schaaf HS, Marais BJ, et al. Value of bone marrow biopsy in children with suspected disseminated mycobacterial disease. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2011;15:200–204.
15. Shenai S, Ph D, Krapp F, et al. Rapid molecular detection of tuberculosis and rifampin resistance. *N Engl J Med*. 2010;363:1005–1015.
16. Aguado JM, Torre-Cisneros J, Fortún J, et al. Tuberculosis in solid-organ transplant recipients: consensus statement of the group for the study of infection in transplant recipients (GESITRA) of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology. *Clin Infect Dis*. 2009;48:1276–1284.
17. Ngo BT, Pascoe M, Khan D. Drug interaction between rifampicin and sirolimus in transplant patients. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2011;22:112–115.

NEUTROPHIL CD64 AS A DIAGNOSTIC MARKER IN NEONATAL SEPSIS

Iris Streimish, MD,* Matthew Bizzarro, MD,*
Veronika Northrup, MPH,† Chao Wang, BS,‡
Sara Renna, PA,* Nancy Koval, NNP,*
Fang-Yong Li, MPH,† Richard Ehrenkranz, MD,*
Henry M. Rinder, MD,‡ and Vineet Bhandari, MD, DM*

Abstract: We assessed neutrophil CD64 as a diagnostic marker for neonatal sepsis. For early-onset sepsis, the CD64 index with a cut-point value of 2.38 had sensitivity, specificity and negative predictive values of 100%, 68% and 100%, respectively. For late-onset sepsis, the respective values were 3.62, 75%, 77% and 96%. Neutrophil CD64 index can be incorporated as a valuable marker for excluding neonatal sepsis.

Key Words: sensitivity, specificity, infection, newborn, CD64, diagnosis of sepsis

Accepted for publication March 1, 2012.

From the *Division of Perinatal Medicine, Department of Pediatrics, Yale University School of Medicine; †Yale Center for Analytical Sciences; and ‡Division of Perinatal Medicine, Department of Laboratory Medicine, Yale University School of Medicine, New Haven, CT.

Biostatistical collaboration was provided through CTSA Grant Number UL1 RR024139 from the National Center for Research Resources (NCRR), a component of the National Institutes of Health (NIH), and NIH Roadmap for Medical Research. Its contents are solely the responsibility of the authors and do not necessarily represent the official view of NCRR or NIH. Information on Re-engineering the Clinical Research Enterprise can be obtained from the NIH Web site. This work was supported, in part, by an unrestricted educational grant from Trillium Diagnostics to H.M.R. Trillium Diagnostics and its employees were not involved in the design and conduct of the study; collection, management, analysis, and interpretation of the data; and preparation, review, or approval of the manuscript. No honorarium, grant, or other form of payment was given to anyone to produce the manuscript.

The authors have no other funding or conflicts of interest to disclose. Iris Streimish is currently at Section of Neonatology, Department of Pediatrics, Newton Wellesley Hospital, Special Care Nursery, Newton, MA.

Address for correspondence: Vineet Bhandari, MD, DM, Yale University School of Medicine, Yale Child Health Research Center, Room Number 219, PO Box 208081, 464 Congress Avenue, New Haven, CT 06520. E-mail: vineet.bhandari@yale.edu.

Supplemental digital content is available for this article. Direct URL citations appear in the printed text and are provided in the HTML and PDF versions of this article on the journal's website (www.pidj.com).

Copyright © 2012 by Lippincott Williams & Wilkins
DOI: 10.1097/INF.0b013e318256fb07

Sepsis continues to be a major source of morbidity and mortality in the neonatal population.^{1–3} Early-onset sepsis (EOS), diagnosed ≤ 72 hours after birth, is most often related to antenatal and perinatal factors including prolonged rupture of amniotic membranes, maternal colonization with group B streptococcus (GBS) and maternal chorioamnionitis.² Late-onset sepsis (LOS), diagnosed >72 hours after birth, is primarily hospital acquired and occurs more commonly in preterm infants.^{3,4} Major risk factors for LOS include prolonged mechanical ventilation,³ the use of indwelling vascular catheters³ and necrotizing enterocolitis.^{3,5}

Early recognition and timely institution of antimicrobials in infants at risk for sepsis are of utmost importance as delayed or missed treatment can have serious consequences.⁶ As a result, evaluations for sepsis in combination with empiric broad-spectrum antimicrobial treatment while awaiting culture results (which typically take about 2 days) are a common practice in the newborn intensive care unit (NICU).^{1,2,6} This practice may also result in admission to an NICU and separation from parents, as well as increased costs to the healthcare system. In addition, concerns have been raised that increased antibiotic exposure contributes to resistance among microorganisms as well as alterations in the normal microbiota of exposed neonates.^{6–8}

The current standard for the diagnosis of neonatal sepsis is blood culture. In addition to the time required to confirm blood culture results, the test itself can often be unreliable.^{2,9} This test, combined with a lack of specific clinical signs for infections in neonates, often makes diagnosing and determining an appropriate duration of antimicrobial therapy for neonatal sepsis difficult.^{2,6,9} A more expedient, sensitive and specific diagnostic tool for bloodstream infections is therefore needed. Several hematologic markers for infection, such as C-reactive protein and procalcitonin, have been investigated alone and in combination with other clinical and laboratory data, with mixed results.^{9–15} One marker that has shown particular promise as an early marker for infection is neutrophil surface CD64 expression.^{13,16,17} CD64 is a high-affinity Fc receptor expressed on neutrophils. Expression increases when neutrophils are activated by infectious stimuli. We conducted a prospective investigation aimed at assessing the sensitivity and specificity of neutrophil CD64 as a marker for bloodstream infection in infants undergoing a sepsis evaluation in the NICU at Yale-New Haven Children's Hospital.

MATERIALS AND METHODS

This study was approved by the Yale University School of Medicine Human Investigation Committee and conducted in the NICU at Yale-New Haven Children's Hospital.

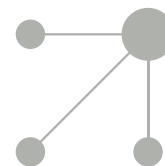
Patient Population

We enrolled consecutive patients from January 2008 through June 2009 who underwent a sepsis evaluation in the NewBorn Special Care Unit. This evaluation typically included a complete blood count (CBC), 2 peripheral blood cultures and, particularly for LOS, urine and cerebrospinal fluid cultures. Each evaluation represented a separate episode of suspected sepsis for each neonate. A patient could be enrolled multiple times for each separate sepsis evaluation performed during their NewBorn Special Care Unit admission. Patients were excluded (1) if they did not have a CBC performed at or up to 24 hours prior to obtaining blood cultures and/or (2) if a CD64 index was not performed within 48 hours of obtaining the CBC. Neutrophil CD64 values have been reported to be sustained for at least 24 hours in neonates with sepsis.¹⁸

Data Collection

Data were obtained by accessing the electronic medical record. Laboratory data on each patient admitted to the NewBorn

4. Artículo cuarto. El reto de la administración de fármacos antituberculosos en niños. Proyecto Magistral de la Red Española de Estudio de Tuberculosis Pediátrica, pTBred. R. Piñeiro Pérez, B. Santiago, C. Fernández Llamazares, F. Baquero Artigao, A. Noguera, MJ. Mellado Peña; en representación de pTBred (Red Española de Estudio de Tuberculosis Pediátrica). An Pediatr (Barc). 2015 Sep 10. [Epub ahead of print]



ORIGINAL

El reto de la administración de antituberculosos en lactantes y preescolares. Proyecto Magistral de pTBred[☆]

R. Piñeiro Pérez^{a,*}, B. Santiago García^b, C.M. Fernández Llamazares^c,
F. Baquero Artigao^d, A. Noguera Julian^e y M.J. Mellado Peña^d,
en representación de pTBred (Red Española de Estudio de Tuberculosis Pediátrica)

^a Servicio de Pediatría, Hospital General de Villalba, Madrid, España

^b Servicio de Pediatría, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

^c Servicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

^d Servicio de Pediatría, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

^e Servicio de Pediatría, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona, España

Recibido el 3 de julio de 2015; aceptado el 21 de julio de 2015

PALABRAS CLAVE

Tuberculosis;
Niños;
Fármacos
antituberculosos;
Encuestas
comunitarias;
Formulación
magistral

Resumen

Introducción: En España no existen presentaciones pediátricas de fármacos antituberculosos, salvo para rifampicina. Algunos pediatras prescriben fórmulas magistrales (FM), mientras que otros administran comprimidos triturados. No existe consenso al respecto, ni estudios de farmacocinética que avalen estos procedimientos. Ante esta situación, la Red Española de Estudio de la Tuberculosis Pediátrica (pTBred) desarrolla el Proyecto Magistral, con el objetivo de analizar, en su primera fase, la conveniencia de desarrollar formas farmacéuticas específicas para niños, así como estudiar otros aspectos relacionados con la administración de antituberculosos en niños.

Material y métodos: Estudio transversal, multicéntrico y de ámbito nacional, mediante encuesta *on-line* enviada por correo electrónico a las instituciones pertenecientes a pTBred entre febrero y marzo del 2015

Resultados: Se recibieron 54 respuestas de 67 instituciones consultadas. La mayoría de los centros trituran los comprimidos. Un porcentaje elevado, aunque menor, administra FM, cuya disponibilidad es variable entre las instituciones. El 83% responde que sería ideal disponer de combinaciones fijas de antituberculosos, adaptadas a las dosis pediátricas y administradas mediante FM o en un comprimido. Entre las instituciones encuestadas existen diferencias en el tratamiento de la infección tuberculosa latente, el uso de la terapia directamente observada y la monitorización de efectos adversos.

[☆] Presentaciones previas: trabajo original. No ha sido presentado previamente en reuniones, congresos ni simposios.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: roipineiro@telefonica.net (R. Piñeiro Pérez).

Conclusiones: Nuestra encuesta revela gran heterogeneidad en la prescripción de antituberculosos en niños debido a la falta de formulaciones específicas para esta edad, que podría tener implicaciones en la adherencia al tratamiento y evolución. pTBred propone elaborar un pionero y útil documento de consenso sobre la administración de medicación antituberculosa en niños. © 2015 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Tuberculosis;
Children;
Anti-tuberculous
drugs;
Community surveys;
Drug compounding

The challenge of administering anti-tuberculosis treatment in infants and pre-school children. pTBred Magistral Project

Abstract

Introduction: There are no paediatric formulations of anti-tuberculous drugs in Spain, with the only exception being rifampicin. Some paediatricians often prescribe composite formulations (CF), while others prefer to give crushed tablets. Nevertheless, there is no consensus in this regard, or any pharmacokinetic studies validating these procedures. In this situation, the Spanish Network for the Study of Paediatric Tuberculosis (pTBred) has launched the Magistral Project, which has as its first phase aims to analyse the desirability of developing child-friendly pharmaceutical formulations and other aspects regarding the anti-tuberculous drug prescription in children.

Material and methods: A cross-sectional, multicentre, nationwide study was conducted, based on an online questionnaire sent to members of pTBred between February and March 2015.

Results: Fifty-four responses from 67 consulted institutions were received. Most of the respondents reported prescribing crushed tablets. A significant number of those surveyed, although being fewer, prescribe CF, for which availability varies widely among institutions. Eighty-three percent replied that it would be essential to have fixed dose combinations of anti-tuberculous drugs, specifically adapted to paediatric doses and administered by CF or tablets. Among the surveyed institutions, differences were found in the management of latent tuberculosis infection, in the use of directly observed therapy, and in the monitoring of adverse events.

Conclusions: Our survey reveals great diversity in anti-tuberculous drug prescription in children, due to the lack of suitable infant formulations, which could have an impact on treatment adherence and outcomes. pTBred intends to develop a pioneering and useful consensus document on the management of anti-tuberculous medication in children.

© 2015 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción y objetivos

Entre 2003 y 2010, el Grupo de Trabajo de Tuberculosis e Infección por otras Micobacterias de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP) publicó los documentos de consenso¹⁻⁶ sobre el diagnóstico y el tratamiento de la tuberculosis en niños, colaborando en el más reciente⁶ con la Sociedad Española de Neumología Pediátrica (SENP). En ellos, se destaca la ausencia de presentaciones en solución o suspensión pediátrica de la mayoría de fármacos antituberculosos, especialmente de los de primera línea, lo que añade una dificultad para el cumplimiento terapéutico^{5,6}. Hoy, aún no está resuelto el problema más habitual al que debe enfrentarse el neumólogo o infectólogo pediátrico en su práctica clínica diaria: *cómo administrar los medicamentos antituberculosos en aquellos niños que aún no han desarrollado la habilidad de deglutir formas farmacéuticas sólidas*.

En nuestro medio, el único antituberculoso de primera línea comercializado en suspensión es la rifampicina⁷

(*tabla 1*). Ante esta situación, algunos pediatras prescriben fórmulas magistrales (FM), mientras que otros recetan comprimidos que trituran y diluyen posteriormente en diferentes líquidos para su administración. No existe un consenso al respecto, ni estudios de farmacocinética que avalen estos procedimientos. Hay además gran variabilidad en el uso de las FM, con diferencias de estabilidad entre preparaciones farmacéuticas y excipientes necesarios para su formulación y condiciones propias de la preparación. Los estudios publicados sobre estabilidad de FM son escasos^{8,9}. También es escasa la evidencia en el empleo de combinaciones fijas de medicamentos antituberculosos (*fixed dose combination* [FDC]; *tabla 2*), cuyo uso además no está autorizado en menores de 8 años¹⁰. En 2009, la Organización Mundial de la Salud establece unas instrucciones para el uso de FDC en niños según peso, y advierte que ninguna de las combinaciones existentes es ideal para su prescripción en pediatría¹¹.

En 2013, se creó la Red Española de Estudio de la Tuberculosis Pediátrica (pTBred)¹². En febrero del 2015, la red está constituida por más de 120 investigadores pertenecientes

Tabla 1 Antituberculosos disponibles en solución o suspensión oral en España

Principio activo	Presentación pediátrica comercial	Formulación magistral
Isoniazida	No disponible	Isoniazida 10 mg/ml Isoniazida 100 mg/ml
Rifampicina	Rifaldin® suspensión oral 100 mg/5 ml	
Pirazinamida	No disponible	Pirazinamida 50 mg/ml Pirazinamida 100 mg/ml
Etambutol	No disponible	Etambutol 50 mg/ml Etambutol 100 mg/ml

a 67 instituciones y dispone de información de más de 200 niños diagnosticados de enfermedad tuberculosa en nuestro país.

Ante la dificultad y la falta de consenso en la administración de medicamentos antituberculosos en niños, un grupo de investigadores de pTBred desarrolla entre enero y febrero del 2015 el Proyecto Magistral (pTBred#3), con el objetivo principal de analizar, en su primera fase, la conveniencia de desarrollar formas farmacéuticas específicas para niños, que incluyeran las dosis adecuadas, según kilogramos de peso, de los antituberculosos de primera línea administrados por vía oral. El estudio pretende además conocer cómo se prescriben los fármacos antituberculosos en las instituciones participantes en pTBred, cuál es la disponibilidad de FM en dichos centros, cuáles son las pautas habituales de tratamiento de la infección tuberculosa latente (ITBL), qué porcentaje de instituciones solicita terapia

Tabla 2 Fármacos coformulados en dosis fijas (FDC) disponibles en España. En julio del 2015, la comercialización de Rimactazid® y Rimcure® se encuentra suspendida según el Centro de Información online de Medicamentos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (CIMA-AEMPS)

Preparado comercial	Formulación y dosis (mg)
<i>Combinaciones de H + R</i>	
Rifinah®	Comprimidos 150 (H)/300 (R)
Rimactazid®	Grageas 150 (H)/300 (R) y comprimidos 75 (H)/150 (R)
<i>Combinaciones de H + R + Z</i>	
Rifater®	Comprimidos 50 (H)/120 (R)/300 (Z)
Rimcure®	Comprimidos 75 (H)/150 (R)/400 (Z)
<i>Combinaciones de H + R + Z + E</i>	
Rimstar®	Comprimidos 75 (H)/150 (R)/400 (Z)/275 (E)

E: etambutol; H: isoniazida; R: rifampicina; Z: pirazinamida.

directamente observada (TDO) y de qué manera se monitorizan los efectos adversos de los fármacos de primera línea.

Material y métodos

Se trata de un estudio transversal, multicéntrico, descriptivo, multidisciplinar y de ámbito nacional. La fuente de información del estudio fue la recogida de datos mediante encuesta voluntaria, enviada a las instituciones pertenecientes a pTBred mediante correo electrónico y diseñada mediante la tecnología de Google Drive®. Las encuestas fueron avaladas por el Comité Científico de pTBred y se realizaron entre el 15 de febrero del 2015 y el 1 de marzo del 2015.

La encuesta ([anexo 1](#)) se diseñó con una primera parte para identificar las características de las instituciones encuestadas y una segunda parte con un total de 21 preguntas, organizadas en 3 áreas temáticas: 7 preguntas sobre conceptos relacionados con el abordaje del tratamiento de la tuberculosis en niños, 8 preguntas específicas sobre el uso de los antituberculosos más habituales, y 6 preguntas finales sobre la disponibilidad de FM en los diferentes centros hospitalarios.

El número de instituciones participantes en pTBred a 1 de febrero del 2015 era de 67. Se estimó que era necesaria la respuesta de al menos 51 instituciones para conseguir un tamaño muestral suficiente para poder extrapolar los resultados a todos los participantes de pTBred con un margen de error menor del 3%, un nivel de heterogeneidad del 95% y un intervalo de confianza (IC) del 95%. El único criterio de inclusión fue ser miembro de pTBred y se aceptó solo una respuesta por cada institución.

El análisis descriptivo de las variables cualitativas se concreta mediante el cálculo de las distintas frecuencias relativas, utilizando el programa estadístico SPSS v20.0. No se incluyen datos de pacientes, solo opiniones de práctica clínica, por lo que no se consideró valoración por Comités de Ética. Los investigadores del estudio han sido los únicos que han tenido acceso a los datos de la encuesta, recogidos únicamente con fines estadísticos.

Resultados

Se recibieron 54 respuestas: 24 de instituciones de la Comunidad de Madrid, 10 de Cataluña, 4 de Andalucía y 16 del resto de las comunidades autónomas, todas representadas salvo Aragón, Murcia y Castilla-León. En el año 2014, la mayor parte de los centros encuestados habían atendido un volumen de 1 a 4 niños con ITBL y de 1 a 4 niños con enfermedad tuberculosa activa ([fig. 1](#)).

La manera más habitual de administrar la medicación antituberculosa en niños que no son capaces de deglutir formas farmacéuticas sólidas es mediante la trituración de comprimidos, salvo en el caso de la rifampicina, disponible en solución ([tabla 3](#)). La segunda opción es la administración de los fármacos como FM, aunque la presentación y la disponibilidad es muy variable en las instituciones pertenecientes a pTBred ([tabla 4](#)). Con respecto al uso de FDC, más de la mitad de las instituciones las utilizan de forma habitual, aunque no se ha especificado en la encuesta si su uso se reserva a niños mayores y adolescentes o también a los

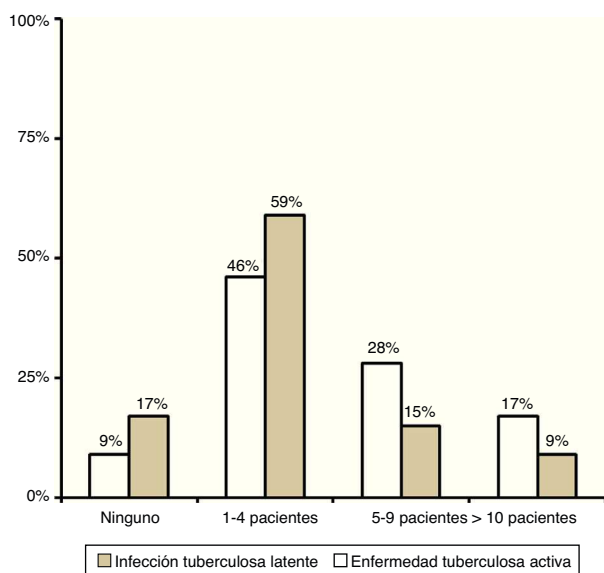


Figura 1 Número de pacientes con infección tuberculosa latente o enfermedad tuberculosa activa atendidos en 2014 en las instituciones encuestadas.

menores de 8 años, motivo por el que los resultados podrían estar sesgados y se ha decidido no incluirlos finalmente en la discusión del artículo.

En caso de triturar comprimidos, un 58% los diluye con agua, un 19% con zumo y un 4% con leche. Un 13% responde que es indiferente con qué diluirlo y un 6% que nunca trituran los comprimidos. El 76% de las 50 instituciones que sí trituran comprimidos no recomienda ningún tipo específico de cortador o triturador de la medicación. El 89% administra toda la medicación en ayunas y el resto recomiendan hacerlo junto con alimentos, en caso de mala tolerancia.

Con respecto a la pregunta «¿Considerarían útil para el tratamiento de la tuberculosis en niños una fórmula magistral, o bien una FDC, con la siguiente asociación de antituberculosos: 150 mg H, 200 mg R, 350 mg Z \pm 200 mg E (o bien 75 mg H, 100 mg R, 175 mg Z \pm 100 mg E)?» —dosis calculadas según las recomendaciones⁶ de la SEIP y el Comité de Medicamentos¹³ de la AEP (CM-AEP), basadas a su vez en recomendaciones¹⁴ de la OMS y estudios recientes de farmacocinética^{10,15}—, el 83% responde que sería lo ideal, un 4% que es suficiente con las FDC que ya existen y un 13% opina que las dosis planteadas son subóptimas para pirazinamida y etambutol, o bien que es mejor administrar cada medicación por separado.

Las pautas de tratamiento de la ITBL difieren entre unas instituciones y otras. Así, un 50% utiliza isoniácida durante 9 meses, un 30% durante 6 meses y un 20% isoniácida y rifampicina durante 3 meses. Con respecto al uso de etambutol, el 69% lo utiliza de forma sistemática en el tratamiento de la enfermedad tuberculosa, salvo que se conozca sensibilidad a isoniácida, rifampicina y pirazinamida del paciente o del caso índice y un 4% lo utiliza siempre, con independencia de conocer la sensibilidad de la cepa, y el resto responde otras opciones, como, por ejemplo, su uso exclusivo para determinadas formas de enfermedad como la meningitis tuberculosa.

Tabla 3 Manera más habitual para administrar la medicación antituberculosa en niños que no son capaces de deglutir formas farmacéuticas sólidas. Respuesta única

Isoniacida	Total (n = 54)
Fórmula magistral isoniácida 10 mg/ml	16 (30%)
Fórmula magistral isoniácida 100 mg/ml	6 (11%)
Comprimidos de isoniazida (50, 150 o 300 mg), triturados y mezclados con agua o zumo	25 (46%)
Comprimidos de FDC triturados y mezclados con agua o zumo	0 (0%)
Otro	7 (13%)
Rifampicina	Total (n = 54)
Rifaldin® suspensión 20 mg/ml	49 (90%)
Cápsulas de rifampicina 300 mg, abiertas y mezcladas con agua o zumo	1 (2%)
Comprimidos de rifampicina 600 mg, triturados y mezclados con zumo o agua	2 (4%)
Comprimidos de FDC triturados y mezclados con agua o zumo	2 (4%)
Otro	0 (0%)
Pirazinamida	Total (n = 54)
Fórmula magistral pirazinamida 50 mg/ml	0 (0%)
Fórmula magistral pirazinamida 100 mg/ml	23 (43%)
Comprimidos de pirazinamida 250 mg triturados y mezclados con agua o zumo	26 (48%)
Comprimidos de FDC triturados y mezclados con agua o zumo	4 (7%)
Otro	1 (2%)
Etambutol	Total (n = 54)
Fórmula magistral etambutol 50 mg/ml	9 (17%)
Fórmula magistral etambutol 100 mg/ml	14 (26%)
Grageas de etambutol 400 mg triturados y mezclados con agua o zumo	20 (37%)
Comprimidos de FDC triturados y mezclados con agua o zumo	6 (11%)
Otro	5 (9%)

En cuanto a la TDO, el 72% la solicita solo cuando considera que existen factores de riesgo de mala adherencia al tratamiento, un 17% no las solicita nunca y un 11% casi siempre, salvo en casos seleccionados, en los que se considera que la adherencia al tratamiento será óptima. Ninguna institución la solicita en todos los casos.

Se encuentran también diferencias en la monitorización de efectos adversos. Con respecto al control de enzimas hepáticas, el 52% realiza analítica antes de iniciar el tratamiento, pero no después, salvo desarrollo de clínica

Tabla 4 Disponibilidad de fórmulas magistrales en el hospital

Disponibilidad de fórmulas magistrales en el hospital (n = 54)	Isoniacida	Pirazinamida	Etambutol
Desconocido	6 (11%)	6 (11%)	5 (9%)
Nunca	6 (11%)	6 (11%)	9 (17%)
Casi nunca	1 (2%)	3 (6%)	3 (6%)
A veces sí, otras no	5 (9%)	6 (11%)	8 (15%)
Casi siempre	9 (17%)	10 (19%)	7 (13%)
Siempre	27 (50%)	23 (42%)	22 (40%)

FM: fórmula magistral respuesta única.

compatible con toxicidad hepática, un 28% hace controles seriados posteriores, un 7% no realiza ningún control previo ni posterior y existen hasta 7 instituciones con actuaciones diferentes a las respuestas planteadas (antes y después, semanales, mensuales, etc.).

El control oftalmológico a los menores de 5 años en tratamiento con etambutol se solicita siempre en el 33% de las instituciones, frente al 9% que no los solicita nunca, y al 58% que los pide solo en algunas ocasiones, por ejemplo, con dosis mayor o igual a 25 mg/kg/día en el tratamiento de la meningitis tuberculosa.

Discusión

Los resultados de la encuesta muestran una falta de consenso nacional con respecto a la forma de administración de antituberculosos en niños, salvo en el caso de la rifampicina, que se administra habitualmente como suspensión oral. La mayoría de los pediatras prescriben comprimidos, que deben triturarse y diluirse, mientras que el resto administran FM. Más del 20% de las instituciones encuestadas no disponen o no saben si se realizan FM en sus centros de trabajo. Resulta difícil comprender esta heterogeneidad en la administración de antituberculosos en nuestro país, así como aceptar que no existan presentaciones pediátricas específicas para administrar un tratamiento complejo cuyo éxito depende directamente de la adherencia al mismo.

El Grupo Español de Farmacia Pediátrica, dependiente de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), ofrece en su página web¹⁶ un listado de instrucciones para preparar diferentes FM en nuestro país. Para los fármacos antituberculosos, solo están referenciados isoniacida 10 mg/ml y pirazinamida 100 mg/ml. La FM de isoniacida a esa concentración es poco útil para el tratamiento, pues da lugar a grandes volúmenes mal aceptados por los niños. En dicha página web, no hay descrita, en el momento de escribir el presente artículo, ninguna FM de etambutol, aunque en muchos servicios de farmacia ya se dispone de información relativa a la formulación de dicho principio activo en forma de suspensión oral. Que conozcamos, no se han realizado ensayos clínicos recientes que avalen y certifiquen la seguridad de la administración de estos medicamentos

como FM, o bien los disponibles son antiguos¹⁷. Sin embargo, como ocurre con tantos otros medicamentos en pediatría¹⁸, su uso sí está permitido como medicación fuera de ficha técnica (*off-label*). Debe obtenerse el consentimiento verbal de los padres o tutores legales, y tener en cuenta que el uso *off-label* de un fármaco es legal, pero queda fuera de las garantías de las Agencias de Medicamentos y, en caso de reclamaciones, fuera de la responsabilidad de las compañías farmacéuticas¹⁸.

El 83% de las instituciones encuestadas responde que sería ideal disponer de formas farmacéuticas combinadas específicas para niños, con dosis calculadas según las últimas recomendaciones^{6,13,14} de la SEIP, CM-AEP y OMS. Sin embargo, un 13% cree que las dosis planteadas serían subóptimas para pirazinamida y etambutol, algo que puede ser discutible ya que existen diferentes rangos de dosis aceptados según peso, o bien que es mejor administrar cada medicación por separado, opinión que coincide con la de algunos expertos cuando se trata del uso de FDC en adultos¹⁹. Otros consideran que, en cualquier caso, las dosis combinadas constituyen en la actualidad la mejor opción terapéutica^{20,21}.

En el caso de comprimidos triturados, tampoco existe consenso sobre el líquido empleado para la dilución. De hecho, aunque un 13% de los centros encuestados cree que es indiferente, tanto la leche como el zumo de algunas frutas pueden reducir la biodisponibilidad de algunos fármacos, por lo que la recomendación de administración junto con lácteos o zumos, como el de pomelo, deben hacerse siempre con mucha precaución²².

Los resultados de la encuesta muestran además que, a pesar de la existencia de los documentos de consenso¹⁻⁶, y de que se presuponen actuaciones homogéneas en los miembros de pTBred¹², existen importantes diferencias entre las instituciones.

Por ejemplo, el 30% de los centros consultado utiliza la pauta de isoniacida durante 6 meses para el tratamiento de la ITBL, a pesar de que nuestras guías recomiendan en primer lugar la pauta de 9 meses^{5,6}. Con respecto a la TDO, un 16% de las instituciones nunca la solicitan y casi el 75% solo cuando hay factores de riesgo de mal cumplimiento terapéutico. Conviene recordar las implicaciones legales de profesionales sanitarios y autoridades en el cumplimiento terapéutico con el objetivo de interrumpir la transmisión de la tuberculosis a la comunidad⁵.

Con respecto a la seguridad del paciente y al control de los efectos adversos de la medicación, tampoco existe una actuación homogénea. No todos los centros realizan el mismo número de controles de enzimas hepáticas. La SEIP no recomienda la monitorización sistemática de enzimas hepáticas si el paciente no presenta ningún factor de riesgo para desarrollo de hepatitis^{5,6}. Sin embargo, más del 90% de los encuestados realiza al menos un control de transaminasas, generalmente antes del inicio del tratamiento. Tampoco parece existir consenso con respecto a los controles oftalmológicos al utilizar etambutol. Es conocido que la toxicidad es leve y reversible en la mayoría de los casos al retirar el fármaco, que su aparición es dependiente de la dosis, y que puede tratarse de un efecto secundario infraestimado^{23,24}. En nuestro país, la gran mayoría realiza algún control, pero solo con dosis iguales o superiores a 25 mg/kg/día.

La principal limitación del presente trabajo consiste en que solo se ha enviado la encuesta a las instituciones pertenecientes a pTBred, que evidentemente no son los únicos centros que diagnostican y tratan a niños con tuberculosis en nuestro país.

Sin embargo, y a pesar de dicha limitación, los autores del estudio consideramos que los resultados de la encuesta reflejan una realidad que debe ser revisada, analizada y modificada por pediatras y farmacéuticos. Existen suficientes guías de práctica clínica en nuestro país que recomiendan un tratamiento adecuado y homogéneo para la tuberculosis en niños, pero no serán útiles si no se utilizan y si no podemos asegurar el cumplimiento terapéutico. Calculamos con exactitud las dosis de los medicamentos antituberculosos por kilogramo de peso, sin embargo, los fármacos son administrados sin conocer la dosis final que reciben los niños y sin seguridad en cuanto a su farmacocinética. Existen además significativas diferencias con respecto al seguimiento de los posibles efectos secundarios y la instauración de la TDO.

En conclusión, la encuesta evidencia que en la actualidad, y a pesar de los documentos de consenso disponibles, el manejo terapéutico de la tuberculosis en niños y la administración de los medicamentos no son homogéneos en nuestro país. La Red Española de Estudio de la Tuberculosis Pediátrica propone analizar las diferencias encontradas en la encuesta y elaborar un pionero y útil documento de consenso sobre la administración de medicación antituberculosa en niños, enfocado especialmente a la población infantil, susceptible de no deglutir formas farmacéuticas sólidas. En esta propuesta de pTBred, en la que ya se han implicado la SEIP y la SENP, se invitará a participar a la SEFH, al CM-AEP y a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, para la elaboración conjunta de dicho documento. El objetivo es consensuar una guía de elaboración de FM en suspensión de isoniácida, pirazinamida y etambutol, priorizando concentraciones de 100 mg/ml. Además, y en la misma línea de trabajo, se estudiará la posibilidad de desarrollar formas farmacéuticas pediátricas con concentraciones fijas de 2, 3 o 4 antituberculosos, según las dosis necesarias en la edad pediátrica, ajustadas por kilogramo de peso. Por último, se reconsiderarán aspectos en los que la actitud a nivel nacional no es homogénea, como por ejemplo el tratamiento de la ITBL, la necesidad de la TDO para asegurar la adherencia terapéutica o la monitorización de los efectos secundarios de los antituberculosos de primera línea.

Financiación

Estudio avalado por el Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría (CM-AEP).

pTBred recibió la Beca de Investigación de la AEP 2013. Este trabajo en particular no ha recibido ninguna financiación específica.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Validación de la dosis única diaria de isoniácida a 10 mg/kg de peso en el lactante menor de 3 meses de vida. Ref. PI13/01740

Ensayo clínico abierto fase II A de estudio de la absorción de una suspensión de isoniácida a 10 mg/ml para el tratamiento de la infección tuberculosa en pacientes menores de 6 años. Ref. ICI14/00228

Asociación Española de Pediatría. Beca de Investigación 2013.

Anexo 1.

Provincia: texto libre.

CC. AA.: texto libre.

Hospital: texto libre.

Número de niños con infección TB latente y enfermedad TB diagnosticados en su centro el año 2014 (no incluye exposición a TB):

Ninguno

1-5 niños

5-10 niños

Más de 10 niños

Señale cuál de las siguientes asociaciones o FDC utiliza habitualmente en su centro (respuesta múltiple):

Combinaciones de 150 mg isoniácida + 300 mg rifampicina (Rifinah®)

Combinaciones de 50 mg isoniácida + 120 mg rifampicina + 300 mg pirazinamida (Rifater®)

Combinaciones de 75 mg isoniácida + 150 mg rifampicina + 400 mg pirazinamida + 275 mg etambutol (Rimstar®)

Otros, señale cuál: texto libre.

Con respecto al tratamiento de la infección tuberculosa latente, ¿cuál es la pauta más habitual en su centro?

Isoniácida durante 9 meses

Isoniácida durante 6 meses

Isoniácida + rifampicina durante 3 meses

Rifampicina durante 4 meses

Otra. ¿Cuál?: texto libre.

Con respecto a la terapia directamente observada o la terapia supervisada en niños:

Las solicitamos siempre, en todos los casos.

Las solicitamos casi siempre, salvo en casos seleccionados de familias en las que consideramos que la adherencia al tratamiento será óptima.

Las solicitamos más o menos en el 50% de los casos.

Las solicitamos solo cuando consideramos que existen factores de riesgo de mala adherencia al tratamiento.

No las solicitamos nunca.

Con respecto al etambutol como cuarto fármaco antituberculoso (respuesta múltiple):

Se utiliza en determinados casos de enfermedad tuberculosa (miliar, meníngea, etc.).

Se utiliza en caso de desconocer la sensibilidad de la cepa del caso índice.

Se utiliza de forma sistemática en inmigrantes procedentes de áreas en las que la resistencia a isoniácida es > 4%.

Se utiliza en todos los casos, con independencia de la resistencia del caso índice.

Se utiliza de forma sistemática a menos que la cepa (del caso pediátrico o de su caso índice) se conozca sensible a H, R y Z.

No se utiliza nunca.

Otros: texto libre.

Con respecto a los controles oftalmológicos en niños menores de 5 años a los que se les administra etambutol:

Los solicitamos siempre, en todos los casos.

Los solicitamos casi siempre, pero no en todos los casos.

Los solicitamos algunas veces, más o menos en la mitad de los casos.

Los solicitamos solo en algunas ocasiones, por ejemplo con dosis de 25 mg/kg/día en tratamiento de meningitis tuberculosa.

No los solicitamos nunca, puesto que la evidencia con respecto a la aparición de neuritis óptica en niños en tratamiento con etambutol es insuficiente.

Con respecto a los controles de enzimas hepáticas:

No se solicitan nunca, salvo desarrollo de clínica compatible con citólisis hepática.

Se realiza siempre un control antes de iniciar el tratamiento, pero no después, salvo desarrollo de clínica compatible con citólisis hepática.

Se realiza un control antes de iniciar el tratamiento y posteriormente de forma seriada.

Otras respuestas: texto libre.

ISONIAZIDA

Escriba de qué manera(s) suele prescribir isoniazida a los niños que no son capaces de tomar pastillas (respuesta múltiple):

Fórmula magistral isoniazida 10 mg/ml.

Otra fórmula magistral isoniazida. ¿A qué concentración?: texto libre.

Comprimidos de isoniazida (50, 150 o 300 mg), triturados y mezclados con agua o zumo.

Comprimidos de FDC triturados y mezclados con agua o zumo.

Escriba cuál es su manera más habitual de prescribir isoniazida a los niños que no son capaces de tomar pastillas (respuesta única):

- Fórmula magistral isoniazida 10 mg/ml.
- Fórmula magistral isoniazida (otra). ¿A qué concentración?: texto libre.
- Comprimidos de isoniazida (50, 150 o 300 mg), triturados y mezclados con agua o zumo.
- Comprimidos de FDC triturados y mezclados con agua o zumo.

RIFAMPICINA

Escriba de qué manera(s) suele prescribir rifampicina a los niños que no son capaces de tomar pastillas (respuesta múltiple):

Rifaldin® suspensión 20 mg/ml.

Fórmula magistral. ¿A qué concentración?: texto libre.

Cápsulas de rifampicina 300 mg, abiertas y mezcladas con agua o zumo.

Comprimidos de rifampicina 600 mg, triturados y mezclados con zumo o agua.

Comprimidos de FDC triturados y mezclados con agua o zumo.

Escriba cuál es su manera más habitual de prescribir rifampicina a los niños que no son capaces de tomar pastillas (respuesta única):

- Rifaldin® suspensión 20 mg/ml.
- Fórmula magistral. ¿A qué concentración?: texto libre.
- Cápsulas de rifampicina 300 mg, abiertas y mezcladas con agua o zumo.
- Comprimidos de rifampicina 600 mg, triturados y mezclados con zumo o agua.
- Comprimidos de FDC triturados y mezclados con agua o zumo.

PIRAZINAMIDA

Escriba de qué manera(s) suele prescribir pirazinamida a los niños que no son capaces de tomar pastillas (respuesta múltiple):

Fórmula magistral pirazinamida 100 mg/ml.

Fórmula magistral pirazinamida (otra). ¿A qué concentración?: texto libre.

Comprimidos de pirazinamida 250 mg, triturados y mezclados con zumo o agua.

Comprimidos de FDC triturados y mezclados con agua o zumo.

Escriba cuál es su manera más habitual de prescribir pirazinamida a los niños que no son capaces de tomar pastillas (respuesta única):

- Fórmula magistral pirazinamida 100 mg/ml.
- Otra fórmula magistral. ¿A qué concentración?: texto libre.
- Comprimidos de pirazinamida 250 mg, triturados y mezclados con zumo o agua.
- Comprimidos de FDC triturados y mezclados con agua o zumo.

ETAMBUTOL

Escriba de qué manera(s) suele prescribir etambutol en su centro a los niños que no son capaces de tomar pastillas (respuesta múltiple):

- Fórmula magistral etambutol 50 mg/ml.
- Fórmula magistral etambutol (otra). ¿A qué concentración?: texto libre.
- Grageas de etambutol 400 mg trituradas y mezclados con zumo o agua.
- Comprimidos de FDC triturados y mezclados con agua o zumo.

Escriba cuál es la manera más habitual de prescribir etambutol en su centro a los niños que no son capaces de tomar pastillas (respuesta múltiple):

- Fórmula magistral etambutol 50 mg/ml.
- Otra fórmula magistral. ¿A qué concentración?: texto libre.
- Grageas de etambutol 400 mg trituradas y mezclados con zumo o agua.
- Comprimidos de FDC triturados y mezclados con agua o zumo.

DISPONIBILIDAD DE FÓRMULAS MAGISTRALES EN EL HOSPITAL

	Desconocido	Nunca	Casi nunca	A veces sí, otras no	Casi siempre	Siempre
Isoniazida						
Rifampicina						
Pirazinamida						
Etambutol						

Con respecto a las fórmulas magistrales de isoniazida en su centro (opción múltiple):

Disponemos de la concentración 1 ml = 10 mg.

Disponemos de la concentración 1 ml = 100 mg.

Disponemos de otra concentración. ¿Cuál?: texto libre.

No disponemos de ninguna fórmula magistral de isoniazida.

No lo sabemos.

Con respecto a las fórmulas magistrales de pirazinamida en su centro (opción múltiple):

- Disponemos de la concentración 1 ml = 10 mg.
- Disponemos de la concentración 1 ml = 100 mg.
- Disponemos de otra concentración. ¿Cuál?: texto libre.
- No disponemos de ninguna fórmula magistral de pirazinamida.
- No lo sabemos.

Con respecto a las fórmulas magistrales de etambutol en su centro (opción múltiple):

- Disponemos de la concentración 1 ml = 50 mg.
- Disponemos de la concentración 1 ml = 100 mg.
- Disponemos de otra concentración. ¿Cuál?: texto libre.
- No disponemos de ninguna fórmula magistral de etambutol.
- No lo sabemos.

En caso de triturar pastillas, lo más habitual es mezclarlas con:

- Agua.
- Leche.
- Zumo.
- Otros: texto libre.
- No trituramos pastillas.
- Nos es indiferente.

En caso de triturar pastillas, ¿recomiendan algún tipo de cortador/triturador de pastillas?

- Sí.
- No.
- No trituramos pastillas.

Con respecto a la administración de la medicación en ayunas:

Siempre se administra toda la medicación en ayunas.

Solo se administra la rifampicina en ayunas.

No se administra en ayunas, sino junto con alimentos.

No se administra en ayunas ni junto con alimentos.

Otras respuestas: texto libre.

¿Considerarían útil para el tratamiento de la tuberculosis en niños una fórmula magistral, o bien una FDC, con la siguiente asociación de antituberculosos: 150 mg H, 200 mg R, 350 mg Z ± 200 mg E (o bien 75 mg H, 100 mg R, 175 mg Z ± 100 mg E)?

Sí, sería lo ideal.

No, ya existen FDC con esas concentraciones.

No existen FDC con esas concentraciones, pero las que ya existen son suficientes para poder tratar de forma adecuada a los niños.

Bibliografía

1. Grupo de trabajo de Tuberculosis de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica. Interpretación de la prueba de tuberculina en niños. *An Pediatr (Barc)*. 2003;59:582-585.
2. 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.
3. Grupo de trabajo de Tuberculosis de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica. Documento de consenso sobre el tratamiento de la tuberculosis extrapulmonar y formas complicadas de tuberculosis pulmonar. *An Pediatr (Barc)*. 2008;69:271-278.
4. Mellado Peña MJ, Baquero-Artigao F, Moreno-Pérez D, en representación del Grupo de Trabajo de Tuberculosis de la SEIP. Documento de consenso de la SEIP sobre la tuberculosis resistente a fármacos. *An Pediatr (Barc)*. 2009;71:447-58.
5. Grupo de trabajo de Tuberculosis de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica. Documento de consenso sobre el tratamiento de la tuberculosis pulmonar en niños. *An Pediatr (Barc)*. 2007;66:597-602.
6. 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.e1-283.e14.
7. Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría. *Pediamécum*. Edición 2012. Rifampicina [consultado 1 Jul 2015]. Disponible en: <http://www.pediamécum.es>
8. Grupo de Farmacotecnia (editores). Periodo de validez y caducidad de formas farmacéuticas no estériles orales líquidas [monografía en Internet]. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria: Madrid, 2015. [Consultado 01/07/15]. Disponible en http://gruposdetrabajo.sefh.es/farmacotecnia/images/stories/Boletines/BOLETIN1_2015.pdf
9. Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos en servicios de farmacia hospitalaria [Monografía en internet]. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad: Madrid; 2014 [consultado 1 Jul 2015]. Disponible en <http://www.mssi.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/GuiaBPP3.pdf>
10. Thee S, Seddon JA, Donald PR, Seifart HI, Werely CJ, Hesselring AC, et al. Pharmacokinetics of isoniazid, rifampin, and pyrazinamide in children younger than two years of age with tuberculosis: Evidence for implementation of revised World Health Organization recommendations. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55:5560-7.

11. World Health Organization Dosing instructions for the use of currently available fixed-dose combination TB medicines for children. September 2009 [consultado 1 Jul 2015]. Disponible en; http://www.who.int/tb/challenges/interim_paediatric_fdc_dosing_instructions_sept09.pdf
12. Red Española de Estudio de la Tuberculosis Pediátrica (pTBred) [consultado 1 Jul 2015]. Disponible en: <https://twitter.com/ptbred.spain>.
13. Mellado Peña MJ, Piñero Pérez R, Medina Claros A, Bravo Acuña J, Cabrera García L, Martínez Fernández-Llamazares C, et al. Informe y recomendaciones del Comité de Medicamentos de la AEP sobre la modificación de las dosis de los fármacos antituberculosos de primera línea. Febrero de 2012 [consultado 1 Jul 2015]. Disponible en: http://www.aeped.es/sites/default/files/recomendaciones_cm.dosistb.22.2.12.pdf
14. World Health Organization. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. 2nd ed. WHO/HTM/TB/2014.03. [consultado 1 Jul 2015]. Disponible en <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s21535en/s21535en.pdf>
15. Verhagen LM, López D, Hermans PWM, Warris A, de Groot R, García JF, et al. Pharmacokinetics of anti-tuberculosis drugs in Venezuelan children younger than 16 years of age: Supportive evidence for the implementation of revised WHO dosing recommendations. *Trop Med Int Health*. 2012;17:1449–56.
16. Web del Grupo Español de Farmacia Pediátrica [consultado 1 Jul 2015]. Dispobible en: http://www.sefh.es/gefp_formulas.php?seccion=A
17. Ehring F. Dissolved tuberculostatics. A safe intake method during hospitalization. *Prax Pneumol*. 1971;25:395–7.
18. Piñero Pérez R, Ruiz Antorán MB, Avendaño Solá C, Román Riechmann E, Cabrera García L, Cilleruelo Ortega MJ, et al. Conocimiento sobre el uso de fármacos off-label en pediatría. Resultados de una encuesta pediátrica nacional 2012-2013 (estudio OL-PED). *An Pediatr (Barc)*. 2014;81:16–21.
19. Albanna AS, Smith BM, Cowan D, Menzies D. Fixed-dose combination antituberculosis therapy: A systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2013;42:721–32.
20. Agrawal S, Singh I, Kaur KJ, Bhade SR, Kaul CL, Panchagnula R. Comparative bioavailability of rifampicin, isoniazid and pyrazinamide from a four drug fixed dose combination with separate formulations at the same dose levels. *Int J Pharm*. 2004;276:41–9.
21. Lienhardt C, Cook SV, Burgos M, Yorke-Edwards V, Rigouts L, Anyo G, et al. Efficacy and safety of a 4-drug fixed-dose combination regimen compared with separate drugs for treatment of pulmonary tuberculosis: The Study C randomized controlled trial. *JAMA*. 2011;305:1415–23.
22. American Academy of Pediatrics 2011, editores. Nutrition: What every parent needs to know. [monografía en Internet] [última actualización 5 Jun 2015; consultado 1 Jul 2015]. American Academy of Pediatrics: Elk Grove Village Disponible en <https://www.healthychildren.org/Spanish/healthy-living/nutrition/Paginas/Food-and-Medication-Interactions.aspx>.
23. Levy M, Rigaudière F, de Lauzanne A, Koehl B, Melki I, Lorrot M, et al. Ethambutol-related impaired visual function in children less than five years of age treated for a mycobacterial infection: Diagnosis and evolution. *Pediatr Infect Dis J*. 2015 [ahead-of-print] DOI: 10.1097/INF.0000000000000589.
24. Donald PR, Maher D, Maritz JS, Qazi S. Ethambutol dosage for the treatment of children: Literature review and recommendations. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2006;10:1318–30.

IV. Discusión

1. Tuberculosis resistente a fármacos en niños de la Comunidad Autónoma de Madrid

A pesar de la disminución global de la incidencia de TB en todas las regiones de la OMS, la aparición de cepas de TB resistente en países endémicos y su dispersión geográfica como consecuencia de los movimientos migratorios supone una nueva amenaza para el control de la enfermedad¹³⁶. En lo que se refiere a la población infantil, el impacto de la TB resistente es muy difícil de cuantificar debido a la naturaleza paucibacilar de la enfermedad en niños, que determina que menos del 40% de los casos se confirmen microbiológicamente¹³⁷. Por consiguiente, no existen datos sobre la incidencia de TB resistente en este grupo de edad, y la epidemiología y factores de riesgo en países de baja endemia se extrapolan de los estudios realizados en adultos.

En el año 2011, un grupo de 21 hospitales de la CAM constituyó el Grupo de Estudio EREMITA (Estudio de Resistencias de *MTB* en niños de la CAM), con el fin de determinar la incidencia de TB resistente en niños hospitalizados en esta región, y de describir sus particularidades epidemiológicas. Se analizaron de manera retrospectiva 396 casos de TB diagnosticados en dichos hospitales entre 2005 y 2010, y se estudió la epidemiología e impacto de la inmigración, con especial énfasis en la incidencia y factores asociados con la TB resistente a fármacos. Además, se describieron la epidemiología molecular en aquellos niños diagnosticados de TB MDR gracias a los registros del Laboratorio de Micobacterias del Centro Nacional de Microbiología (CNM).

1.1 Impacto de la inmigración en la tuberculosis en niños de la Comunidad Autónoma de Madrid

El vínculo entre la inmigración procedente de áreas endémicas y la incidencia de TB en países occidentales está claramente descrito en niños y adultos. En Europa, se estima que un 25,8% de los adultos con TB son de origen extranjero, aunque en algunos países la cifra supera el 90%⁶². Los pocos datos pediátricos muestran gran variabilidad, y el porcentaje de casos de origen extranjero oscila entre el 15,3 y el 61%^{66,67,138}.

Los datos del ECDC y el Informe de la Situación de la TB en España correspondientes a 2013 revelan una situación paradójica en nuestro país ya que, a pesar de recibir un gran número de inmigrantes, estos solo contribuyen en un 31,7% de los casos de TB⁶². Esto pone de manifiesto que la TB continúa siendo un problema en población española autóctona^{72,139,140}.

Madrid es uno de los principales destinos migratorios, y el Registro de Casos de TB de la CAM del año 2013 revela que el 44,6% de los casos tuvo lugar en inmigrantes, con una incidencia mayor que la población general (32,3 frente a 10,8 casos/100.000 en 2013). La edad media de los casos de TB en personas nacidas fuera de España es de 37 años, frente a los 49 años en los nacidos en España. En menores de 15 años, los extranjeros suponen 25,6%, casi la mitad de lo que representa en población adulta. Sin embargo, estos datos pediátricos sólo contemplan el país de nacimiento del niño y no el origen de sus familias, por lo que, en nuestra opinión, no reflejan con fidelidad el verdadero impacto que supone el fenómeno de la inmigración entre la población infantil¹³¹.

En nuestro estudio sí tuvimos en cuenta el origen de los padres además del país de nacimiento del niño, y encontramos que cerca de la mitad de los niños con TB (41.3%) habían nacido fuera de España, similar a los datos en adultos, y 3 de cada 4 pertenecían a familias extranjeras (72,4%). Un trabajo reciente en el Hospital Infantil La Paz encuentra cifras similares a las nuestras, con un aumento del porcentaje de hijos de padres extranjeros desde el 2% al 46% a lo largo de 30 años (1998-2007)⁸⁶. Estos datos sugieren que la relación entre inmigración y TB en la edad pediátrica podría ser mayor que en adultos, y podrían explicarse por la menor edad de los extranjeros con TB, coincidente con la edad en la que tienen hijos (25-45 años), y por el mayor índice de natalidad en esta población, que condiciona un mayor riesgo de exposición en recién nacidos y lactantes. Sin embargo, es importante aclarar que nuestro estudio incluye casos hasta los 18 años, y estos datos podrían sobreestimar la incidencia de TB pediátrica.

1.2 Dinámicas de transmisión de *M. tuberculosis* en niños de la Comunidad Autónoma de Madrid

El conocimiento acerca de las dinámicas de transmisión de *MTB* se ha desarrollado mucho en los últimos años gracias a las nuevas técnicas de epidemiología molecular, que

demuestran que la circulación de cepas de *MTB* en una comunidad dependen del país de procedencia de los inmigrantes, del tiempo transcurrido desde su llegada, del número de generaciones establecidas en el país y de la integración de los extranjeros en la comunidad ¹⁴¹⁻¹⁴³.

En nuestro estudio, descubrimos distintas vías de transmisión de *MTB* en función del país de origen del entorno familiar. La mayoría de los niños españoles se infectaron a partir de un caso índice español (92,2%), y la mayoría de los niños extranjeros lo hicieron a partir de un caso índice extranjero (98,3%). Sin embargo, estudios de caracterización molecular realizados en adultos describen que la transmisión mixta de *MTB* entre población autóctona y extranjera ocurre en un 12,9-36,3% de los casos ^{77,79,80,144}. La historia natural de la infección en el niño y el menor número de relaciones sociales, probablemente limitadas al entorno familiar, podría hacer que la transmisión mixta sea menos habitual en este grupo de edad. La transmisión bidireccional en niños probablemente aumente en los próximos años, a medida que los inmigrantes estén más integrados en la comunidad.

En cuanto al entorno del niño y la relación existente con el caso índice, en nuestro estudio comprobamos que la infección ocurre casi siempre en el ámbito familiar, independientemente del origen del niño, y son el padre o la madre la principal fuente de contagio. Sin embargo, los niños de familias españolas se contagian con frecuencia a partir de abuelos o cuidadores, o en el ámbito escolar, a diferencia de los hijos de familias inmigrantes. Estos hallazgos reflejan las distintas formas de vida y naturaleza de las relaciones interpersonales entre la población española y población extranjera.

1.3 Desarrollo de resistencia a fármacos antituberculosos en el niño

El desarrollo de cepas resistentes de *MTB* se debe a la aparición de mutaciones espontáneas específicas frente a los fármacos antituberculosos de primera línea, y a la selección de estas cepas en pacientes tratados con monoterapia o no cumplidores. La tasa de mutación espontánea es variable entre los fármacos, y ocurre en $1/10^3$ bacterias en el caso de la pirazinamida, $1/10^6$ en el caso de la isoniazida, etambutol y estreptomina, y $1/10^{8-9}$ en el caso de la rifampicina. Las lesiones típicas de la TB del niño, los granulomas sólidos, contienen únicamente 10^3 bacterias, y, por ello, la

generación de cepas resistentes es muy poco probable a esta edad^{145,146}. Sin embargo, los granulomas necróticos o caseosos del adulto contienen 10⁸ bacterias, y es por tanto en los adultos mal tratados donde se originan las cepas de TB resistente. Como consecuencia, la TB resistente en el niño siempre ocurre a partir de un adulto (resistencia primaria), mientras que en el adulto las resistencias también pueden aparecer “de novo” en el interior de las lesiones cavitadas (resistencia secundaria). Este fenómeno tiene implicaciones epidemiológicas sustanciales, ya que el diagnóstico de TB resistente en un niño es siempre un evento centinela, indicando que a su alrededor existe un adulto bacilífero portador de dicha cepa.

1.4 Incidencia de tuberculosis resistente en niños de la Comunidad Autónoma de Madrid

Nuestro primer estudio, correspondiente al período 2005-2010, es el primero en proporcionar datos específicos acerca de la incidencia de TB resistente en niños en una región española. En 188 casos pediátricos en los que se aisló *MTB*, un 12,8% presentó algún tipo de resistencia, un 9,6% fue resistente a isoniazida, y un 3,1% fue MDR. Al estudiar conjuntamente los casos sin aislamiento microbiológico a partir de la susceptibilidad del caso índice, la incidencia de TB resistente fue muy similar (12,6%, 9,5% y 3,9%, respectivamente). Los hallazgos se confirmaron al determinar la tasa de TB resistente en el segundo trabajo de nuestro grupo de estudio, correspondiente a 2005-2013 (**Figura 21**) (datos inéditos no mostrados en el segundo artículo).

	TB confirmada		TB confirmada + probable	
	2005-10	2005-13	2005-10	2005-13
Resistencia global (%)	12.8	14.5	12.6	14.3
Resistencia isoniazida (%)	9.6	10.3	9.5	10.7
MDR (%)	3.1	2.9	3.9	4.2

Tabla 5. Tasa de TB resistente (%) en niños de la CAM en los dos periodos de estudio. La tabla refleja por un lado la tasa en niños con TB confirmada, y, por otro, la tasa incluyendo los casos con aislamiento en el caso índice.

La tasa de TB resistente encontrada en niños de la CAM supera a la mayoría de las series de los adultos en España, donde la resistencia a isoniacida supone un 1,5-5,7% de los casos, y la TB MDR un 0,4-5%^{83,84,147-150}. No existen datos acerca de la resistencia a isoniacida en adultos europeos pero la incidencia de TB MDR en nuestra serie se aproxima a la descrita en la UE, inferior al 4%^{62,151}, a diferencia de Europa del Este y la antigua URSS, donde la TB MDR supera el 20% de los casos^{63,67,68,138,151-157}.

Nuestros datos son muy similares al único análisis realizado en Europa en la población infantil, que incluye a los países de Europa del Este y la antigua URSS, y muestra un 12,8% de resistencias a algún fármaco, 10,4% de resistencia a isoniacida y 4% de TB MDR. Es probable que dicho estudio infravalore el impacto de la TB resistente en la región europea, debido a la pobre vigilancia epidemiológica y escasa notificación en los países con alta prevalencia de TB MDR, como señalan sus propios autores⁶⁶.

Al analizar nuestros datos, resulta preocupante encontrar una incidencia de TB resistente mayor que la media en España y próxima a los países europeos con mayor tasa de resistencias. Es posible que nuestro estudio refleje una mayor circulación de cepas resistentes en la CAM, tratándose de uno de los principales destinos migratorios de España. Por otro lado, nuestra cohorte está basada en datos de pacientes hospitalizados y no incluye todos los casos de la región, por lo que es posible que la incidencia de TB resistente esté sobreestimada.

Sin embargo, estos hallazgos subrayan la importancia de la obtención de muestras en niños para optimizar el cultivo y conocer el perfil de resistencias, ya que la incidencia de TB resistente podría ser mayor que en adultos. Es necesario tener más datos acerca de este problema en población infantil, no solo por las implicaciones terapéuticas y la morbimortalidad asociadas, sino porque refleja el tipo de cepas circulantes en la comunidad y, por ello, el perfil de resistencias de los casos futuros.

1.5 Asociación entre inmigración y tuberculosis resistente en niños de la Comunidad Autónoma de Madrid

De forma destacada, la incidencia de TB resistente en el estudio fue mayor en los hijos de familias extranjeras en comparación con niños de familias españolas (14,2% vs

6,7%, p=), al igual que la resistencia a isoniazida (11,9% vs 0%, p=0,01.) y la incidencia de TB MDR (4,5% vs 0%, p=0,3). Estos datos se corroboraron en el segundo estudio (**Figura 22**) (datos no aparecen en el segundo artículo).

	2005-2010			2005-2013		
	Padres extranjeros	Padres autóctonos	p	Padres extranjeros	Padres autóctonos	p
R - Global	14,2	6,7	0,18	16,1	8,6	0,84
R- Isoniazida	11,9	0	0,01	12	3,4	0,16
MDR	4,5	0	0,34	4	0	0,10

Tabla 6. Tasa de resistencia en niños con TB Confirmada, en función de la nacionalidad de los padres en los dos períodos de estudio. R= resistencia.

Esta variabilidad ha sido descrita previamente en varios estudios españoles en adultos con TB resistente (**Figura 23**).

	TB Resistente adultos (%)	
	Espanoles	Extranjeros
Resistencia global	6,6-8,2	12-16,6
Resistencia a isoniazida	3,2-3,4	8,3-10,2
TB MDR	0,6-1,1	2,4-3,6

Tabla 7. Incidencia de TB resistente en adultos en España en función del país de origen76,83,84.

En nuestra investigación epidemiológica pudimos acceder a los datos del Laboratorio de Micobacterias del CNM, donde se realiza el genotipado de todas las cepas MDR de la CAM, incluyendo los 6 casos de TB MDR confirmados microbiológicamente en nuestro estudio. Dos de estos casos ocurrieron en el contexto de pequeños brotes: uno en relación con 2 adultos de Guinea Ecuatorial y otro en relación con 3 adultos procedentes de Rumanía. No hubo ningún caso MDR originado en adultos españoles. El único caso de TB MDR en un niño español fue un niño sin confirmación microbiológica contagiado a partir de una cuidadora rumana con TB MDR.

Estos hallazgos corroboran la hipótesis de que la transmisión de *MTB* a los niños sigue distintas vías epidemiológicas en función del origen de los padres, y que en la CAM

la transmisión de TB resistente ocurre fundamentalmente en el entorno de los hijos de familias inmigrantes. Sin embargo, a medida que la población extranjera comparta más espacios y costumbres, se espera que estas diferencias sean menos llamativas, y que sea posible la transmisión entre individuos de distinto origen cuando existe una relación muy estrecha, como el caso descrito de la cuidadora de origen rumano.

1.6 Consideraciones prácticas

Desde la aparición de los primeros casos de TB resistente en los años 90, las guías terapéuticas recomiendan añadir un cuarto fármaco (etambutol o estreptomina) al tratamiento empírico de la TB en niños y adultos en las regiones donde la resistencia primaria a isoniacida supere el 4% de los casos de TB^{104,158}. En nuestra región, encontramos una tasa de resistencia a isoniacida de 9,5%, por lo que el tratamiento empírico en la fase de inducción en los niños debe ser isoniacida + rifampicina + pirazinamida + etambutol, hasta conocer el perfil de resistencia a fármacos. Sin embargo, en nuestro estudio encontramos diferencias importantes en función del origen de las familias, con una tasa de resistencia a isoniacida inferior al 4% en hijos de familias españolas. Según estos hallazgos, la administración de 3 fármacos como tratamiento empírico en niños únicamente podría ser considerada en hijos de familias españolas, cuando el caso índice sea conocido, y no exista riesgo de contagio de un enfermo de origen extranjero. Esta recomendación debe hacerse teniendo en cuenta el patrón local de resistencias entre población autóctona y extranjera.

2. Características demográficas, clínicas y evolución de la tuberculosis extrapulmonar en niños de la Comunidad Autónoma de Madrid

Varios trabajos recientes en adultos de zonas no endémicas describen con interés una tendencia al aumento de las formas extrapulmonares de TB a pesar de la disminución global en el número total de casos de TB ¹⁵⁹⁻¹⁶². Los niños son especialmente vulnerables a padecer formas extrapulmonares y diseminadas de la enfermedad. Sin embargo, existen muy pocos estudios acerca de la epidemiología y perfil clínico de la TBEP en zonas no endémicas, debido a la dispersión de los casos pediátricos y a las limitaciones en el diagnóstico en este grupo de edad ^{13,28,44,163}. Por este motivo, nos propusimos describir el perfil clínico de la TBEP pediátrica en los hospitales del grupo de estudio EREMITA entre 2005 y 2013, con especial énfasis en su epidemiología, presentación clínica, retos diagnósticos y pronóstico. Para ello, comparamos las características de la TBEP con la TBP y analizamos los factores asociados con formas específicas de TBEP, en lo que constituye la serie de más larga de TBEP pediátrica en regiones no endémicas de las últimas décadas.

2.1 Epidemiología y factores de riesgo de la tuberculosis extrapulmonar en niños de la Comunidad Autónoma de Madrid

De forma global, la TBEP constituyó un 17,7% de los casos de TB en nuestra muestra (93/526), coincidiendo con series pediátricas de países de baja y alta endemia (10-25%)^{67,164-167}. La incidencia de TBEP aumentó a lo largo del periodo de estudio, especialmente entre 2005 y 2011, confirmando lo descrito previamente en adultos.

Se considera que el principal determinante del aumento de formas extrapulmonares de TB es el aumento de población inmigrante procedente de países con mayor prevalencia de TB¹⁵⁹. En población infantil, la asociación entre TBEP e inmigración corresponde a tres posibles escenarios. El primero de ellos corresponde al grupo de niños nacidos en áreas endémicas, que adquirieron la infección en su país y desarrollaron la TBEP después de su llegada a España. El segundo, los hijos de familias inmigrantes que

han adquirido la infección en España, ya que tienen mayor riesgo de exposición a familiares de zonas endémicas, viven con frecuencia en condiciones de hacinamiento y tienen limitado acceso a los recursos sanitarios¹². El último escenario son los niños “viajeros que visitan familiares y amigos” (VFR, de las siglas en inglés de “travelers visiting friends and relatives”) en su país de origen, que importan la infección a España tras pasar cortos periodos de tiempo en el extranjero.

Nuevamente, nuestros datos ponen de manifiesto el impacto de la inmigración en la TB pediátrica en la CAM. Entre el año 2005 y 2013, más de un tercio de los casos de TB pediátrica ocurrieron en niños nacidos en el extranjero (35,7%), mientras que la tasa de población inmigrante en la CAM en ese periodo fue de apenas un 15%^{86,168}. La incidencia de TBEP resultó mayor en los niños nacidos fuera de España en comparación con los niños nacidos en nuestro país (21,2% vs 15,6%). El análisis multivariante demuestra que el riesgo de padecer una TBEP en niños extranjeros se multiplica casi por 3 (OR 2.7, IC 1.3-5.5; $p < 0.01$). Estos datos subrayan la importancia de realizar screening sistemático de infección TB en niños inmigrantes a su llegada a España. Además, estudios recientes en niños adoptados internacionalmente encuentran que un 20% de los niños con PT negativa a su llegada al país receptor, presentan induración positiva al repetir la prueba a los 3 meses¹⁶⁹. Por ello, es crucial mantener una vigilancia estrecha en estos grupos de riesgo, no sólo para proteger su salud, sino para evitar la propagación de la infección a la población general.

Sin embargo, el principal factor de riesgo asociado con la TBEP en nuestro estudio mediante análisis multivariante fue la presencia de alteraciones inmunológicas, que multiplicaron por 5 el riesgo de padecer una TBEP (OR 5.2, IC 1.8-14.8; $p < 0.03$). Así, un 14% de los niños con TBEP tenían algún tipo de inmunodeficiencia frente al 4.4% de las TBP ($p < 0.001$). La infección por VIH también fue significativamente más frecuente en niños con TBEP (5,9%) que en aquellos con TBP (0,5%) ($p < 0,01$). Estos hallazgos reflejan la delicada interacción entre *MTB* y el sistema inmunológico del niño, ya descrita en otros apartados de esta tesis doctoral. En estas circunstancias, existen alteraciones cuantitativas o funcionales en la capacidad presentadora de antígenos del sistema inmune innato (macrófagos y células dendríticas alveolares), en el reclutamiento de células T y/o en la respuesta inmune celular de las mismas. En consecuencia, la capacidad fagocítica de los macrófagos del granuloma se encuentra deteriorada, lo que permite a las micobacterias sobrepasar a la respuesta inmune²⁵.

2.2 Clasificación y perfil clínico de la tuberculosis extrapulmonar en niños de la Comunidad Autónoma de Madrid

La TB linfática fue la presentación extrapulmonar más frecuente en nuestro estudio (34,5%), seguida de la TB diseminada (27,9%), TB esquelética (15%), TB del sistema nervioso central (SNC) (14%) y la TB abdominal (6,5%). Esta distribución es parecida a lo descrito en otras series pediátricas^{67,165–167,170–173}. Sin embargo, existe una llamativa falta de consenso a la hora de definir y clasificar la TBEP pediátrica en todos estos estudios, por lo que algunos resultados son contradictorios. Esta falta de cohesión trasciende a las principales guías internacionales, que recurren a distintos conceptos anatómicos para clasificar la enfermedad TB (pulmonar vs. extrapulmonar; intratorácica vs. extratorácica; respiratoria vs. extra-respiratoria)^{136,174–176}. En concreto, no existe una definición estandarizada para determinadas entidades como la TB diseminada, TB miliar, TB pleural o enfermedad ganglionar intratorácica, que algunos consideran formas pulmonares, y otros formas extrapulmonares de la enfermedad. Recientemente, Wiseman et al¹⁷⁷ han propuesto una nueva clasificación basada en la gravedad de la enfermedad TB que refleja con mayor precisión el espectro de la TB en el niño. Por lo tanto, existe una necesidad urgente de una adecuada estratificación de la TB pediátrica que facilite la comparación entre estudios y la obtención de datos para la realización de metanálisis. Esta clasificación tendría un impacto epidemiológico y clínico ya que permitiría establecer estrategias de notificación uniformes, y delimitar con mayor precisión el pronóstico de cada entidad y otros factores relacionados como la duración del tratamiento.

2.3 Retos diagnósticos de la tuberculosis extrapulmonar en países no endémicos

El diagnóstico clínico de la TBEP en zonas no endémicas es difícil de establecer debido a la falta de especificidad de los síntomas, superponibles con otras infecciones más frecuentes, y a la baja prevalencia de la enfermedad, que hace que no sospeche de entrada. Sin embargo, nuestro estudio muestra que la mayoría de los casos de TBEP (93,5%) fueron diagnosticados como consecuencia de la aparición de síntomas. A diferencia de la TBP, resultó muy poco frecuente llegar al diagnóstico de TBEP en el contexto de una investigación epidemiológica (estudio de contactos o screening de

población inmigrante) (6,5% vs. 42,5% ($p < 0,001$)). Destacamos que la identificación del caso índice sólo fue posible en un 28% de las TBEP frente a un 63,3% de las TBP ($p < 0,001$). Estos hallazgos ponen de manifiesto la necesidad de un alto índice de sospecha en niños con síntomas compatibles, ya que muchas veces no existen antecedentes epidemiológicos claros que sugieran el diagnóstico.

La rentabilidad de los test inmunológicos para el diagnóstico de la TBEP es limitada. En nuestro estudio, un 22% de los casos de TBEP tuvieron una induración < 5 mm en la PT, en comparación con el 5% de las TBP, especialmente en lactantes, TB diseminada y TB del SNC (37%, 42% y 54%, respectivamente). Esta sensibilidad disminuida se atribuye a las limitaciones en la respuesta celular en niños y debe ser tomada en cuenta a la hora de interpretar la PT. En nuestro estudio esperábamos encontrar hallazgos similares al evaluar la utilidad de los IGRAs, con una mayor incidencia de resultados indeterminados en las TBEP¹⁷⁸. Sin embargo, la sensibilidad fue cercana al 80% tanto en la TBP como en la TBEP. Este hallazgo resulta relevante ya que en nuestro estudio los IGRAs han contribuido al diagnóstico de las TBEP, lo que sugiere que deberían ser considerados de rutina para el diagnóstico de las TBEP. No obstante, los IGRAs sólo fueron realizados en un pequeño número de casos, y nuestros resultados deben interpretarse con cautela. Por último, la radiografía torácica y la tomografía axial computarizada (TAC) también resultaron herramienta útiles, mostrando afectación pulmonar en el 72% de las TBEP.

En lo que respecta al rendimiento bacteriológico, obtuvimos confirmación microbiológica más frecuentemente en las TBEP que en TBP (66,7% vs 49,4%, $p < 0,01$), lo que difiere de lo descrito en adultos, con más casos confirmados microbiológicamente entre las TBP. La explicación más probable es la menor carga bacilar de la enfermedad pulmonar en el niño y la habitualmente menor realización de pruebas invasivas para diagnosticar la TBEP¹³⁷. Por último, la rentabilidad del aspirado gástrico y del esputo fue mayor en las TB diseminadas ($> 60\%$) en comparación con la TBP, reflejando una mayor carga bacilar en estos pacientes. En cuanto a la rentabilidad del LCR, la Punción Aspiración con Aguja Fina de nódulo linfático (PAAF) y la biopsia ósea, todas obtuvieron una rentabilidad cercana al 50%. Tal como muestra un estudio reciente en niños con TBP, la obtención de más de una muestra respiratoria aumenta la confirmación de la TB en un 11,5%¹⁷⁹. Por ello todas las directrices recomiendan obtener tres muestras respiratorias

en casos sospechosos de TB, intentando obtener simultáneamente muestras de los tejidos extrapulmonares afectados¹⁸⁰.

2.4 Tuberculosis extrapulmonar por cepas resistentes en niños de la Comunidad Autónoma de Madrid

Uno de los hallazgos más relevantes de nuestro estudio es la fuerte asociación entre TBEP y resistencia a fármacos, que encontramos en un 24,5% de las TBEP (OR 2,4 [1,1-5,3], $p < ,01$). La incidencia de TB MDR también fue inesperadamente alta (8,2%). Estos resultados resultan sorprendentes, ya que estudios anteriores describían menores tasas de resistencia en adultos con TBEP^{159,162}. Una explicación podría ser el vínculo entre resistencia a fármacos y la inmigración procedente de regiones de alta prevalencia de TB resistente, descrita en detalle en el capítulo anterior. Otra explicación podría ser una mayor virulencia de las cepas resistentes, que conduce a una mayor capacidad de diseminación de la bacteria. Estudios realizados en China y Sudáfrica encontraron una asociación entre TBEP y cepas de la familia Beijing^{181,182} que posee una habilidad especial para adquirir resistencia a los medicamentos¹⁸³. Otros estudios sobre el impacto de linaje filogenético muestran resultados contradictorios¹⁸⁴, por lo que esta hipótesis merece más investigaciones.

La alta tasa de resistencia encontrada en nuestro estudio señala la necesidad de obtener confirmación microbiológica en la TB infantil para determinar el fenotipo de resistencias, especialmente en casos en los que el cuadro clínico, PT y entorno epidemiológico sean altamente sugerentes. La generalización de las pruebas de diagnóstico molecular mediante PCR a tiempo real, como Xpert-*MTB* / RIF¹⁸⁵, permiten detectar *MTB* a la vez que el perfil de resistencia a rifampicina, y deberían ser incluidas sistemáticamente en el estudio diagnóstico de TBEP en nuestra región¹⁸⁰. Desafortunadamente, la técnica apenas estaba disponible en el período de estudio, por lo que no podemos proporcionar evidencias sobre la utilidad de estos test en nuestra población.

2.5 Evolución y pronóstico

Por último, la mortalidad asociada a TB en nuestra cohorte fue notablemente baja. No obstante, las complicaciones asociadas a la TBEP fueron 8 veces más frecuentes en comparación con la TBP (40,2% vs 5,2%, $p < 0,001$). La afectación del SNC fue la más grave, con complicaciones en un 70% y secuelas a largo plazo en más de la mitad de los casos. Las complicaciones de la TB óseas también fueron muy frecuentes, con secuelas y deformidad permanente en muchas ocasiones.

Estos datos sacan a relucir que, a pesar de que la TB pediátrica es menos frecuente que la TB del adulto, y que su papel en la propagación de la enfermedad es limitado, los niños contribuyen en gran medida a la morbilidad global de la TB y a la aparición de discapacidad permanente, incluso en regiones con recursos óptimos. Por ello, la población infantil debe ser priorizada e incluida en las estrategias de control de la enfermedad, para lograr una adecuada prevención y un diagnóstico precoz que prevengan las secuelas de la enfermedad.

3. Tuberculosis en niños sometidos a trasplante de órgano sólido y trasplante de progenitores hematopoyéticos

En las últimas décadas del siglo XX y comienzos del siglo XXI, los países de baja endemia de TB han presenciado un aumento del número de niños inmunodeprimidos como consecuencia de los avances en la terapia antineoplásica, el empleo de fármacos inmunosupresores como profilaxis del rechazo del trasplante y el uso de tratamientos biológicos para el tratamiento de enfermedades crónicas (ej. antiTNF). Este panorama ha dado lugar a un nuevo perfil de paciente inmunodeprimido, distinto del niño infectado por el VIH, que presenta especial vulnerabilidad para desarrollar la enfermedad tuberculosa, así como formas graves y extrapulmonares de la misma.

España es el país del mundo donde se realizan mayor número de donaciones y trasplantes de órganos ¹⁸⁶. El Hospital Infantil La Paz es el único centro que realiza la totalidad de trasplantes de órganos sólidos (TOS), incluyendo trasplante intestinal y multivisceral, además de trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) autólogo y alogénico. Desde la puesta en marcha en 1985 de los programas de trasplante pediátrico en este hospital, se han llevado a cabo más de 1500 trasplantes en menores de 14 años ^{187,188}. En nuestro estudio, profundizamos en las particularidades de la TB en estos pacientes como paradigma de un nuevo grupo de niños susceptibles en regiones no endémicas, y describimos la casuística de dicho hospital entre 1985 y 2011, siendo una de las series pediátricas más largas en este tipo de pacientes.

3.1 Incidencia de la tuberculosis en niños trasplantados

A lo largo de dicho período, se realizaron 1392 trasplantes en el hospital La Paz, incluyendo 1031 TOS y 361 TPH. Siete niños fueron diagnosticados de TB: tres de ellos sometidos a trasplante renal, dos trasplantados hepáticos, un trasplante intestinal y un trasplante de médula ósea.

En conjunto, la incidencia acumulada de TB para todos los tipos de trasplante fue 0,5%, equivalente a 1 caso de TB por cada 200 niños trasplantados. En ese mismo período, la incidencia de TB en población pediátrica general osciló entre 9,7 y 13,6

casos/100.000 habitantes, por lo que el riesgo estimado de TB en niños trasplantados fue 40-50 veces mayor que en la población general. La tasa de TB en receptores de trasplante está relacionada con la prevalencia de la infección en dicha región, que es baja en los países de alta renta, donde se realizan la mayoría de trasplantes. La excepcionalidad de estos casos determina que existan muy pocos estudios publicados en población infantil acerca de este problema, y por ello la incidencia en otras regiones es desconocida.

La tasa de TB post-trasplante depende en gran medida del órgano o tejido trasplantado, siendo mayor en TOS que en TPH (**Tabla 8**). En nuestra serie, 6 casos tuvieron lugar en niños sometidos a TOS, en quienes la incidencia de TB fue de 0,58%. Esta cifra se aproxima a lo descrito en adultos en regiones no endémicas (0,2% a 6,5%)¹⁸⁹⁻¹⁹², aunque en países de alta endemia puede alcanzar el 15%^{193,194}. La incidencia de TB en el TOS también es diferente en función del órgano afectado, siendo mayor en pacientes sometidos a trasplante pulmonar, seguidos del trasplante cardíaco, hepático, y por último el trasplante renal^{190,195}. Dos estudios en trasplante renal pediátrico en Pakistán¹⁹⁶ y en India¹⁹⁷ encuentran una incidencia de TB del 8% y 9,3%, respectivamente. Asimismo, existen dos series en trasplante hepático infantil que describen la incidencia de TB: 2,4% en un estudio en el Reino Unido¹⁹⁸ y 3,5% en Sudáfrica^{199,200}. Adicionalmente, una serie recogida en California -describe 3 casos de infecciones por micobacterias en niños sometidos a trasplante hepático, de los cuales dos fueron *MTB* y uno *M. xenopi*²⁰¹, aunque no proporcionan estimaciones epidemiológicas. En nuestra serie, la incidencia de TB en trasplante renal y hepático fue menor (0,8% y 0,3%, respectivamente), probablemente debido a diferencias epidemiológicas entre regiones. La incidencia más alta encontrada fue en el trasplante intestinal (1,58%), un caso entre 63 niños receptores de este tipo de trasplante, único descrito en la literatura debido dada la escasa frecuencia con la que se realiza este procedimiento.

En lo que se refiere al TPH, el menor riesgo de TB en comparación con el TOS se atribuye a la menor duración de la quimioterapia y a la recuperación más rápida de la respuesta inmune celular^{193,202-204}. A lo largo de 26 años, solo tuvo lugar un caso de TB entre los niños receptores de TPH, correspondiente a 0,27% en este tipo de trasplante. Una revisión de los casos de TB en trasplante alogénico en niños llevada a cabo en India encuentra una incidencia de TB de 1,7%²⁰⁵. Existen otras series de casos de TB en niños sometidos a TPH²⁰⁶⁻²¹⁰ que no proporcionan datos epidemiológicos.

Casos de TB en cada modalidad de trasplante (%)				
	Adultos (no endémico)	Adultos (endémico)	Niños	Niños (La Paz)
TPH	<1-3 ^{211,212}	1,3-16 ^{213,214}	1,7 ²⁰⁵	0,2
Tx Hepático	0,2-2,3 ^{191,195,215,216}	1,1-1,5 ^{217,218}	2,4-3,5 ^{198,199,201,219}	0,3
Tx Renal	0,1-2,1 ^{191,195,202,215,220,221}	2,1-15 ^{194,217,218,222,223}	8-9,3 ^{196,197}	0,8
Tx Intestinal	-	-	-	1,5

Tabla 8 Incidencia de TB en cada modalidad de trasplante.

3.2 Factores de riesgo y patogenia de la tuberculosis en niños trasplantados

Además de la prevalencia local de TB, el riesgo de desarrollar TB en estos pacientes depende en gran medida del nivel de inmunosupresión y del órgano trasplantado. No existen datos suficientes para asociar claramente un medicamento específico con el riesgo de desarrollar la TB, ya que la mayor parte de estos pacientes está tomando simultáneamente varios fármacos inmunosupresores. Otros factores que contribuyen a una mayor inmunosupresión son los anticuerpos monoclonales que ocasionan depleción de células T (globulina anti-timocítica y alemtuzumab, entre otros) y otros tratamientos agresivos frente al rechazo o la enfermedad injerto contra huésped²⁰⁴.

Aunque la TB puede afectar a cualquier paciente trasplantado, los receptores de trasplante de pulmón tienen la mayor tasa de TB en relación con otros órganos, lo cual no es sorprendente ya que el pulmón es la principal puerta de entrada para *MTB*¹⁹⁰. El riesgo de desarrollar TB en relación con otros órganos se asocia a la agresividad y duración del tratamiento inmunosupresor asociado.

Estudios en adultos sugieren que la TB a menudo se desarrolla en el primer año después del trasplante salvo en el trasplante de riñón, en el que tiene lugar de forma más tardía¹⁹³. En nuestra cohorte, la mediana de tiempo desde el trasplante hasta el diagnóstico fue de 2,5 años. Los niños que desarrollaron TB durante el primer año post-trasplante debutaron con formas de TB diseminada.

Existen cuatro escenarios para la adquisición de TB en pacientes sometidos a trasplante²⁰⁴ (**Figura 24**). En primer lugar, es posible la infección primaria tras la exposición post-trasplante a *MTB*, que es el mecanismo más común en niños, y condiciona un elevado riesgo de progresión (casos 1, 2 y 3). En segundo lugar, la forma más habitual en el adulto es la reactivación de una ITBL antigua en el individuo trasplantado, cuyo riesgo de progresión disminuye al aumentar el tiempo transcurrido post-trasplante; esta situación podría considerarse ventajosa al ofrecer la posibilidad de realizar un diagnóstico y tratamiento precoces. El tercer mecanismo es la adquisición a través del órgano trasplantado debido a una ITBL en el donante, especialmente en el caso del trasplante pulmonar. Esta situación es poco común en adultos y niños (4%), aunque probablemente se encuentra infra estimada, y subraya la necesidad de diagnosticar y tratar la ITBL en el donante^{224,225}. Por último, existen casos en pacientes con TB activa sometidos a trasplante urgente, como consecuencia de un cuadro de toxicidad hepática fulminante durante el tratamiento antituberculoso, que también es muy infrecuente. En los casos 4 a 7 de nuestra serie no se identificó caso índice, y el mecanismo de adquisición de la TB es muy difícil de dilucidar.

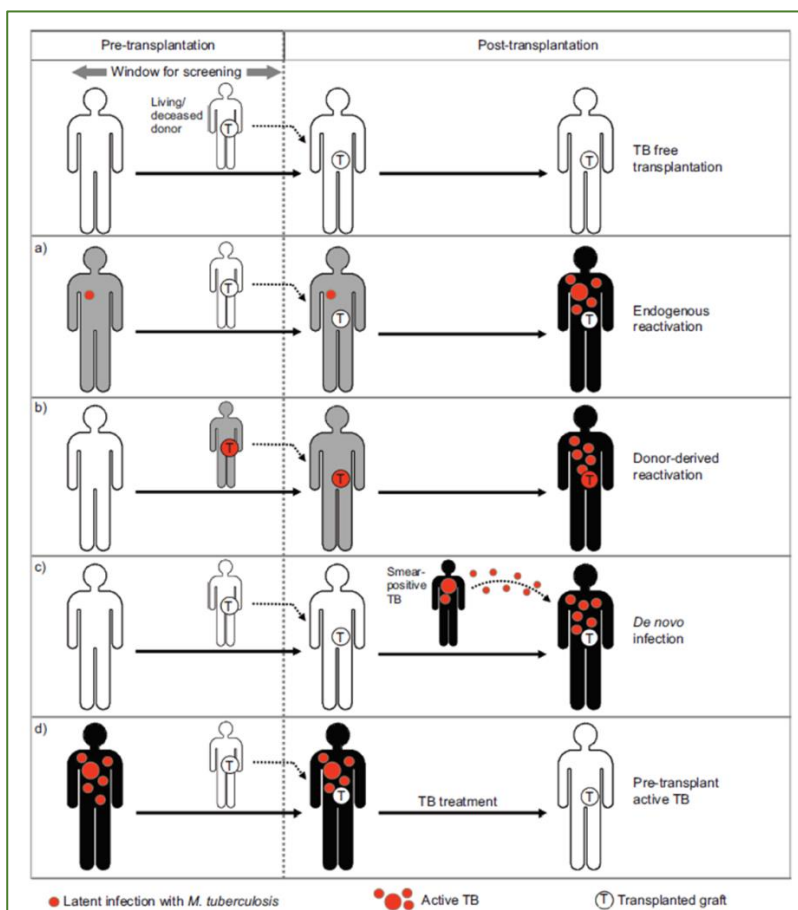


Figura 17. Escenarios para la infección por *MTB* en el paciente trasplantado. a) Reactivación de ITBL en el candidato. b) Reactivación de ITBL en tejido/órgano. c) Primo infección tuberculosa; d) Necesidad de trasplante urgente en enfermo de TB. En Bumbacea et al, ERJ 2012; 40 (4):990-1013.

3.3 Retos diagnósticos en la tuberculosis en niños trasplantados

El diagnóstico de la TB en el niño trasplantado requiere un alto índice de sospecha debido a las manifestaciones inespecíficas de la enfermedad y a la comorbilidad asociada de estos pacientes. En cuatro pacientes de nuestro estudio, el diagnóstico se demoró más de un mes tras la aparición de los primeros síntomas. Las formas de presentación más habituales fueron fiebre persistente (5/7) y síntomas constitucionales (4/7). La presencia de estos síntomas en niños sometidos a trasplante obliga a realizar una evaluación detallada para descartar la enfermedad²⁰².

A pesar de su baja sensibilidad, la PT continúa siendo el primer paso para el diagnóstico de la TB en niños inmunodeprimidos. Los IGRAs ofrecen la ventaja de ser más específicos, manteniendo la misma sensibilidad que la PT. Algunos estudios sugieren que la respuesta obtenida in vitro se ve menos afectada que la PT en pacientes con inmunosupresión moderada²²⁶. Sin embargo, la mayoría de estudios coinciden en la elevada posibilidad de resultados falsamente negativos e indeterminados con IGRAs, especialmente en niños, por lo que los resultados deben interpretarse con precaución^{178,227}. En nuestro estudio, en los tres pacientes en que se hicieron IGRAs (n=3) obtuvimos un resultado indeterminado.

Todos los casos de nuestra serie fueron confirmados microbiológicamente. En cinco niños se logró aislar a la micobacteria a través de cultivo, y en cuatro se identificó por PCR. El cultivo es el gold estándar para confirmar la infección y determinar el perfil de resistencias, pero el lento crecimiento de *MTB* es un inconveniente que puede demorar el diagnóstico hasta 4-6 semanas. El cultivo de varias muestras respiratorias multiplica las posibilidades de aislar la micobacteria. En pacientes con TB diseminada, la médula ósea es una muestra valiosa que puede resultar positiva hasta en un 20% de los casos²²⁸.

En los últimos años, los test basados en la PCR a tiempo real como el GeneXpert *MTB/RIF*, representan una alternativa prometedora ya que no se ven afectados por el estado inmune del paciente y reducen el tiempo de diagnóstico a unas pocas horas^{229,230}. Durante el período en que se realizó nuestro estudio, este test aún no estaba disponible en el Hospital La Paz, y el diagnóstico molecular se realizó por PCR-múltiple “in house”.

3.4 Prevención de la tuberculosis en niños trasplantados

La gravedad de la TB en pacientes trasplantados determina que sea imprescindible descartar esta infección antes del trasplante con el fin de prevenir la reactivación de una ITBL. En niños, el mecanismo más habitual es la primoinfección a partir de un adulto conviviente, por lo que también se recomienda realizar screening en familiares de alto riesgo²⁰⁴.

Los protocolos de los diferentes programas de trasplante del Hospital La Paz consideran la realización de PT y radiografía de tórax a todos los niños candidatos a trasplante, independientemente de su país de origen. Se debe investigar asimismo si existe antecedente de ITBL o enfermedad TB, y el régimen terapéutico recibido. De acuerdo con las guías de la SEIP¹⁰⁶, una PT mayor a 5 mm debe considerarse positiva en pacientes que van a ser sometidos a tratamiento inmunosupresor, independientemente del antecedente de vacunación con BCG. En algunos países europeos, los IGRAs se encuentran incluidos dentro del protocolo de screening¹⁷⁶, pero la técnica no se realiza en todos los centros y probablemente la estrategia depende de la disponibilidad de la misma.

En los casos en los que se obtenga un resultado positivo en la PT o en los IGRAs, debe descartarse la enfermedad TB teniendo en cuenta la clínica y hallazgos radiológicos. Aquellos niños diagnosticados de ITBL deben iniciar tratamiento preventivo antes del trasplante, y continuar después del mismo, hasta completar 6-9 meses de isoniacida o 3 meses de isoniacida y rifampicina. En candidatos a trasplante hepático existe preocupación respecto a la aparición de hepatotoxicidad inducida por isoniacida, y hay casos descritos en los que la toxicidad se resuelve con la disminución de la dosis¹⁹⁸.

3.5 Tratamiento de la tuberculosis en niños trasplantados

Actualmente no existe ninguna guía para el tratamiento de la TB en niños inmunodeprimidos o candidatos a trasplante. La elección del tratamiento más adecuado debe realizarse de forma individualizada de acuerdo con la tasa de resistencia local, la distribución localizada o diseminada de la enfermedad, el tipo de trasplante, la función hepática, y las interacciones con otros fármacos que el niño recibe de forma concomitante. Es necesario realizar un seguimiento estrecho de las enzimas hepáticas

para vigilar la aparición de hepatotoxicidad inducida por isoniacida, rifampicina o pirazinamida.

La rifampicina es un potente inductor del citocromo P450 3A (CYP3A), y disminuye la biodisponibilidad de los inhibidores de la calcineurina (ciclosporina, tacrolimus), sirolimus y corticosteroides. Por ello, se recomienda debe evitar su uso en combinación con estos fármacos, salvo en casos de TB con resistencia conocida a isoniacida¹⁹⁵. En caso de que sea necesario utilizar rifampicina, se debe aumentar la dosis de inhibidores de la calcineurina de acuerdo con los niveles en sangre²³¹.

En pacientes inmunodeprimidos, el tratamiento de la TBP se debe prolongar hasta los 9 meses, y hasta los 12 meses en la TB diseminada. En aquellas circunstancias en las que se utilicen pautas sin rifampicina, el tratamiento debe ser todavía más prolongado, completando 10 meses en formas localizadas, y 16 meses en formas diseminadas, aunque la adición de un tercer fármaco durante la fase de mantenimiento (PZ o levofloxacino) podría reducir esta última opción a 12 meses¹⁹⁵.

4. El reto de la administración de fármacos antituberculosos en niños. Proyecto Magistral de la Red Española de Estudio de Tuberculosis Pediátrica, pTBred.

La falta de atención prestada durante décadas a la TB infantil ha tenido serias repercusiones en las opciones terapéuticas de la infección pediátrica. Los ensayos clínicos se dirigen fundamentalmente a población adulta, ya que la negativización de la baciloscopia y el cultivo, principales criterios de eficacia, apenas son valorables en niños. Los estudios de farmacocinética son escasos en Pediatría, especialmente en menores de dos años, por lo que las dosis establecidas en población infantil pretenden alcanzar los niveles en sangre establecidos en estudios de adultos²³². Además, apenas existen formulaciones adaptadas a las necesidades de la infancia, lo que obliga a utilizar los fármacos “off-label” o “fuera de guía” (triturados, mezclados con alimentos, etc.), con escaso conocimiento sobre su biodisponibilidad. Como consecuencia, la administración del tratamiento de la TB en niños es difícil, lo que repercute en el cumplimiento terapéutico.

El único fármaco antituberculoso de primera línea disponible en suspensión pediátrica es la rifampicina²³³. El resto se pueden administrar utilizando fórmulas magistrales (FM), o comprimidos triturados, bien sea el fármaco en forma libre o varios fármacos co-formulados en dosis fijas (FDCs, Fixed-Dose Combintios). En el año 2014 se puso en marcha el “Proyecto Magistral” como resultado de la colaboración entre pTBred, el CM-AEP, la SEFH y la SEIP, con el objetivo de conocer y mejorar la prescripción de fármacos tuberculostáticos en niños en nuestro país. En una primera fase del proyecto, se desarrolló una encuesta entre los pediatras de la red pTBred, para conocer las prácticas habituales de prescripción, la disponibilidad de FMs, y otros aspectos prácticos acerca del tratamiento de la TB infantil. En una segunda fase, en marcha durante la redacción de esta tesis doctoral, el grupo está elaborando un documento con recomendaciones acerca de la administración de tuberculostáticos en Pediatría. A continuación exponemos los resultados de la primera fase del estudio.

4.1 Prescripción de fármacos tuberculostáticos. Uso de fórmulas magistrales y fármacos co-formulados en dosis fijas (Fixed-Dose-Combinations)

Los resultados de la encuesta muestran las formas habituales de prescripción de tuberculostáticos entre los pediatras de pTBred. La rifampicina se administra casi siempre en su presentación comercial. La isoniacida y la pirazinamida se prescriben en la mitad de los casos como comprimidos triturados del fármaco libre, y el resto como FMs. En cuanto al etambutol, un 43% de las veces se administra como FM, un 36% como grageas trituradas, y un 11% como FDC, siendo esta última la única situación en la que se prescriben fármacos co-formulados. Estos hallazgos probablemente reflejan las prácticas de prescripción en España, ya que corresponden a un grupo extenso de pediatras procedentes de 24 instituciones a lo largo del país.

Las FMs son una alternativa para la administración de tuberculostáticos que no disponen de presentación pediátrica. La encuesta refleja que, en estas circunstancias, la administración de FM es la segunda opción, después de los comprimidos triturados del fármaco libre, aunque un 20% de los encuestados desconoce o no dispone de estas FMs en sus centros de trabajo. Es importante mencionar que los ensayos clínicos con estas FM son pocos y antiguos²³⁴, y que su estabilidad es muy variable, en función de los excipientes y condiciones de preparación^{235,236}. Para evitar problemas de dosis y estabilidad del fármaco, el Grupo Español de Farmacia Pediátrica, perteneciente a la SEFH, establece las directrices para la preparación adecuada de FMs, aunque solo proporciona documentación para isoniacida 10 mg/ml y pirazinamida 100 mg/ml²³⁷. A dicha concentración, la FM de isoniacida da lugar a grandes volúmenes, mal aceptados por los niños. La FM de etambutol no está descrita por la SEFH, aunque muchos servicios de Farmacia disponen de información sobre su formulación como suspensión oral. Las FMs constituyen una alternativa legal y permitida como medicación fuera de ficha técnica (“off label”), aunque carece de las garantías de las Agencias de Medicamentos, y para su administración se debe obtener el consentimiento verbal de los padres o tutores legales²³⁸.

La OMS y otras organizaciones internacionales recomiendan el uso de FDCs para facilitar el tratamiento farmacológico de la TB en adultos²³⁹⁻²⁴¹. Estas formulaciones

favorecen el cumplimiento terapéutico, y evitan la aparición de resistencias al prevenir la monoterapia y la dosificación insuficiente. Nuestra encuesta refleja que los FDCs únicamente se administran como primera opción en un 11% de los niños, y sólo en aquellos que precisan etambutol. Sin embargo, la mayoría de los encuestados considera necesario disponer de FDCs adaptadas a los niños. El uso pediátrico de estas ha sido controvertido durante años ya que, según las dosis antiguas de la OMS, resultaba imposible alcanzar el rango terapéutico de isoniazida (10-15 mg/kg) sin exceder el límite de toxicidad de pirazinamida (20-30 mg/kg)^{242,243}. Dicha institución ha realizado esfuerzos por extender el uso de FDCs a los niños, y en el año 2009 propuso la composición ideal para el desarrollo de nuevos fármacos²⁴⁴. Gracias a estudios recientes de eficacia y seguridad en niños^{232,245,246}, los rangos terapéuticos de la OMS se han ajustado para isoniazida (7,5-15 mg/kg) y pirazinamida (30-40 mg/kg)⁹⁵, aunque todavía no existen formulaciones adecuadas, que se encuentran en fase de desarrollo²⁴⁷. En España, las FDCs están contraindicadas en niños menores de 8-12 años²⁴⁸⁻²⁵⁰. Las co-formulaciones de 3 fármacos (Rifater®) y 4 fármacos (Rimstar®) sobrepasan, respectivamente, el rango terapéutico de pirazinamida y etambutol. Sin embargo, las dosis de isoniazida y rifampicina de las co-formulaciones de 2 fármacos (Rifinah®) sí están dentro del rango, y podrían ser una alternativa en este grupo de edad, si bien en niños pequeños es necesario fragmentar el comprimido y se desconoce la biodisponibilidad en dichas circunstancias.

4.2 Administración de tuberculostáticos mezclados con alimentos

La presencia de alimentos en el estómago, en especial alimentos ricos en grasas, disminuyen la absorción de los fármacos antituberculosos, por lo que estos deben administrarse con el estómago vacío, 30 minutos antes o 2 h después de una comida²⁵¹. Sin embargo, los comprimidos triturados son difíciles de ingerir para los niños y muchas veces deben diluirse con otros líquidos o alimentos, por lo que las guías pediátricas recomiendan su administración junto con otros alimentos, siempre que sean pequeñas cantidades y con el estómago previamente vacío¹⁰². En nuestra encuesta existe una gran variabilidad sobre el líquido empleado: un 58% los diluye en agua, un 19% en zumo y un 4% en leche. Un estudio orientado específicamente a la población infantil, demuestra la estabilidad de estos fármacos disueltos en alimentos agradables para los niños, como las

bebidas gaseosas, zumo de naranja, mantequilla de cacahuete o gelatina. Dicho estudio muestra una reducción de la estabilidad del fármaco a partir de las 4h, recomendando administrar la medicación lo antes posible tras realizar la mezcla²⁵².

4.3 Variabilidad en el abordaje de la tuberculosis en niños

De forma secundaria, la encuesta pretendía conocer la variabilidad en el tratamiento y seguimiento de la TB pediátrica explorando tres áreas: régimen de tratamiento de la ITBL, monitorización de efectos adversos, y uso de tratamiento directamente observado (TDO). La encuesta mostró grandes divergencias entre centros y en relación con las guías españolas^{101,102}.

En relación con los regímenes empleados para el tratamiento de la ITBL, la mitad de los encuestados recurren a pautas de isoniazida durante 9 meses (50%); un tercio administra isoniazida durante 6 meses y un 20% isoniazida y rifampicina durante 3 meses. La SEIP recomiendan 9 meses de tratamiento, aunque todas las opciones han mostrado eficacia y seguridad, y no existe consenso internacional acerca de la pauta más adecuada^{180,253}.

En cuanto a la monitorización de efectos adversos, más del 90% de los encuestados realiza al menos un control de transaminasas, previo al inicio del tratamiento en la mayoría de los casos, a pesar de que no está recomendado, a menos que haya factores de riesgo o síntomas de hepatotoxicidad. La neuritis asociada al etambutol es dependiente de la dosis, por lo que la mitad de los encuestados sólo realiza control oftalmológico con dosis >25 mg/kg/día²⁵⁵. Un tercio de los encuestados realiza control oftalmológico siempre; y un 9% de los casos nunca controla este efecto adverso.

Finalmente, más de un 80% de los pediatras encuestados tiene acceso a administrar TDO y utilizan a esta opción terapéutica. En nuestro país el TDO no se recomienda de forma generalizada, y está indicado en situaciones de riesgo, como en pacientes indigentes, sospecha o antecedentes de bajo cumplimiento, pautas intermitentes y en pacientes con TB MDR²⁵⁴.

V. Conclusiones

1. De cada diez niños diagnosticados de TB en la CAM entre 2005 y 2013, siete fueron hijos de familias inmigrantes, y cuatro habían nacido fuera de España. En contraste, la población extranjera en dicha región correspondió a uno de cada diez habitantes. Los inmigrantes y refugiados son, por tanto, un grupo de riesgo de TB. Se debe realizar screening de TB a su llegada, y mantener la vigilancia epidemiológica una vez establecidos, sobre todo si conviven con viajeros recientes, no solo por su propia salud, sino para cortar el ciclo epidemiológico en la comunidad.

2. La dinámica de transmisión de *MTB* en niños de la CAM fue diferente en función del origen de sus padres. La mayoría de los niños de familias autóctonas se infectaron a partir de un caso índice español, y aquellos procedentes de familias extranjeras lo hicieron a partir de un caso índice extranjero. La infección ocurrió habitualmente en el ámbito familiar, y los progenitores del niño fueron la principal fuente de contagio en ambos casos. Sin embargo, los niños de familias españolas también se contagiaron a partir de sus abuelos, cuidadores extranjeros, o en el ámbito escolar, a diferencia de los hijos de familias extranjeras.

3. Entre 2005 y 2013, se confirmaron microbiológicamente 14 casos de TB resistente por cada 100 diagnósticos; diez de cada 100 fueron resistentes a isoniazida, y tres de cada 100 fueron MDR. Estas cifras superaron de forma inesperada la incidencia de adultos en la región y en España. Los hijos de padres inmigrantes presentaron el doble de resistencia global, tres veces la resistencia a isoniazida y cuatro veces más TB MDR. La TB en los niños es un evento centinela de la transmisión reciente de *MTB*. Por tanto, estos datos indican un aumento en la circulación de TB resistente en la CAM en dicho periodo, y refleja la dispersión de cepas de TB resistente en países de baja endemia debido a la llegada de extranjeros desde regiones con alta prevalencia de TB resistente.

4. Casi uno de cada cinco niños tuvo TBEP, con una tendencia anual creciente desde 2005 a 2011, en comparación con la disminución global de los casos de TBP. La TBEP fue casi 3 veces más frecuente en niños nacidos fuera de España, 5 veces en los que padecen alguna alteración inmunológica y más del doble en los niños con TB resistente.

5. A diferencia de la TBP, el diagnóstico de la TBEP pediátrica casi nunca se hizo durante una investigación epidemiológica, y la identificación del caso índice se logró en menos de una tercera parte los casos. La PT presentó menor sensibilidad en niños con TBEP; sin embargo, la sensibilidad de los IGRAS fue cercana al 80% en ambos casos. La radiografía y TC torácico fueron herramientas diagnósticas muy útiles en los niños con TBEP ya que tres de cada cuatro tuvieron afectación pulmonar. En 2/3 de estos niños se detectó o aisló *MTB*, una cifra mayor que en los niños con TBP. Por tanto, consideramos que en niños con clínica sugerente, hay que mantener un alto índice de sospecha de TB independientemente de los antecedentes epidemiológicos y de la negatividad del mantoux. En estas circunstancias, se deben obtener muestras para cultivo, realizar radiografía de tórax e IGRAS para descartar la enfermedad.

6. Los niños con TBEP presentaron ocho veces más complicaciones que aquellos con TBP. La meningitis tuberculosa fue responsable de la mayor tasa de complicaciones y secuelas, las cuales aparecieron en un 70% y un 50% de los casos, respectivamente.

7. La incidencia de TB en niños trasplantados fue mayor que en los niños de la población general, y fue dos veces más frecuente en niños sometidos a TOS que a TPH.

8. El mecanismo más frecuente de desarrollo de TB en niños trasplantados fue la primoinfección a partir de un adulto conviviente después del trasplante, En más de la mitad de los niños no se logró establecer el mecanismo causal, y la infección podría haberse producido a partir de una ITBL del propio paciente o a partir del órgano trasplantado. La gravedad de la TB en pacientes trasplantados determina que sea imprescindible realizar PT y radiografía de tórax a todos los niños candidatos a trasplante, independientemente de su país de origen, así como la realización de screening de TB en familiares de alto riesgo.

9. El diagnóstico de la TB en niños trasplantados se retrasó varias semanas en la mayoría de los casos debido a la presentación clínica insidiosa, y a la baja sensibilidad de PT e IGRAS. Resultó frecuente la hepatotoxicidad inducida por tuberculostáticos, y las interacciones de los inmunosupresores (tacrolimus, ciclosporina) con rifampicina.

10. Existe una gran variabilidad en la prescripción de tuberculostáticos por entre los pediatras españoles debido a la ausencia de presentaciones adaptadas a los niños. A excepción de rifampicina, que dispone de presentación comercial en jarabe, el resto se administran en formas fuera de guía, mediante fórmulas magistrales, o comprimidos triturados, lo que no garantiza su farmacocinética y dificulta el cumplimiento terapéutico.

Bibliografía

1. Marais BJ, Gie R, Schaaf HS, et al. The natural history of childhood intra-thoracic tuberculosis: a critical review of literature from the pre-chemotherapy era. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2004;8(4):392–402.
2. Wallgren A. Primary pulmonary tuberculosis in childhood. *Am J Dis Child*. 1935;49:1105–1136.
3. Wallgren A. Pulmonary tuberculosis—relation of childhood infection to disease in adults. *Lancet*. 1938;1:5973–5976.
4. Wallgren A. The time-table of tuberculosis. *Tubercle*. 1948;29:245–251.
5. Brailey M. Prognosis in white and colored tuberculous children according to initial chest x-ray findings. *Am J Public Heal*. 1943;33:343–352.
6. Gedde-Dahl T. Tuberculous infection in the light of tuberculin matriculation. *Am J Hyg*. 1952;56:139–214.
7. Bentley F, Grzybowski S, Benjamin B. *Tuberculosis in childhood and adolescence. The National Association for the Prevention of Tuberculosis*. London, England; 1954:1–213 and 238–253.
8. Davies P. The natural history of tuberculosis in children. *Tubercle*. 1961;42 (Suppl):1–40.
9. Lincoln E, Sewell E. *Tuberculosis in children*. New York: McGraw-Hill Book Company Inc; 1963:1–315.
10. Miller F, Seal R, Taylor M. *Tuberculosis in children*. London, UK: J and A Churchill Ltd; 1963:163–275 and 466– 587.
11. Curtis A, Ridzon R, Vogel R, et al. Extensive Transmission on Mycobacterium tuberculosis from a child. *N Engl J Med*. 1999;341(20):1491–1495.
12. Seddon JA, Shingadia D. Epidemiology and disease burden of tuberculosis in children : a global perspective. *Infect Drug Resist*. 2014;7:153–165.
13. Newton SM, Brent AJ, Anderson S, Whittaker E, Kampmann B. Paediatric tuberculosis. *Lancet Infect Dis*. 2008;8:498–510.

14. Patra J, Bhatia M, Suraweera W, Morris SK, Patra C. Exposure to Second-Hand Smoke and the Risk of Tuberculosis in Children and Adults : A Systematic Review and Meta-Analysis of 18 Observational Studies. *PLoS Med.* 2015;12(6):e1001835.
15. Hanekom M, Spuy GD Van Der, Streicher E, et al. A Recently Evolved Sublineage of the Mycobacterium tuberculosis Beijing Strain Family Is Associated with an Increased Ability to Spread and Cause Disease. *J Clin Microbiol.* 2007;45(5):1483–1490.
16. Ribeiro SCM, Gomes L, Amaral EP, Andrade MRM, Almeida FM, Rezende AL. Mycobacterium tuberculosis Strains of the Modern Sublineage of the Beijing Family Are More Likely To Display Increased Virulence than Strains of the Ancient Sublineage. *J Clin Microbiol.* 2014;52(7):2615–2624.
17. Marais BJ, Hesselning AC, Schaaf HS, Gie RP, Helden PD Van, Warren RM. Mycobacterium tuberculosis Transmission Is Not Related to Household Genotype in a Setting of High Endemicity. *J Clin Microbiol.* 2009;47(5):1338–1343.
18. Soysal A, Millington K, Bakir M, et al. Effect of BCG vaccination on risk of Mycobacterium tuberculosis infection in children with household tuberculosis contact: a prospective community-based study. *Lancet.* 2005;366(9495):1443–51.
19. Roy A, Eisenhut M, Harris RJ, Rodrigues LC. Effect of BCG vaccination against Mycobacterium tuberculosis infection in children: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2014;4643(August):1–11.
20. Van Soelen N, Mandalakas A, Kirchner H, et al. Effect of Ascaris Lumbricoides specific IgE on tuberculin skin test responses in children in a high-burden setting: a cross-sectional community-based study. *BMC Infect Dis.* 2012;12:211.
21. Du Plessis N, Kleynhans L, Thiart L, et al. Acute helminth infection enhances early macrophage mediated control of mycobacterial infection. *Mucosal Immunol.* 2013;6(5):931–41.
22. Palomino J, Cardoso Leao S, Ritacco V. *Tuberculosis 2007. From basic science to patient care.* 1s Edition. (Palomino J, Cardoso Leao S, Ritacco V, eds.). Belgium, Brazil, Argentina; 2007. Available at: www.TuberculosisTextbook.com.
23. Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, Starke JR, Donald PR. A proposed radiological classification of childhood intra-thoracic tuberculosis. *Pediatr Radiol.* 2004;34:886–894.
24. Jones C, Whittaker E, Bamford A, Kampmann B. Immunology and pathogenesis of childhood TB. *Paed Resp Rev.* 2011;12(1):3–8.
25. Basu R, Whittaker E, Kampmann B. Current understanding of the immune response to tuberculosis in children. *Curr Opin Infect Dis.* 2012;25(3):250–257.
26. Gengenbacher M, Kaufmann SHE. Mycobacterium tuberculosis: success through dormancy. *FEMS Microbiol Rev.* 2012;36(3):514–32.

27. Hsu K. Thirty years after isoniazid. Its impact on tuberculosis in children and adolescents. *JAMA*. 1984;251:1283–5.
28. Perez-Vélez CM, Marais BJ. Tuberculosis in Children. *N Engl J Med*. 2012;367(4):348–361.
29. Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, et al. The clinical epidemiology of childhood pulmonary tuberculosis: a critical review of literature from the pre-chemotherapy era. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2004;8(3):278–285.
30. Driessche K Vanden, Persson A, Marais BJ, Fink PJ, Urdahl KB. Immune Vulnerability of Infants to Tuberculosis. *Clin Dev Immunol*. 2013:781320.
31. Trunz B, Fine P, Dye C. Effect of BCG vaccination on childhood tuberculous meningitis and miliary tuberculosis worldwide: a meta-analysis and assessment of cost-effectiveness. *Lancet*. 2002;367:1173–1180.
32. Colditz GA, Brewer TF, Berkey CS, et al. Efficacy of BCG vaccine in the prevention of tuberculosis. Meta-analysis of the published literature. *JAMA*. 1994;271(9):698–702.
33. Rodrigues LC, Diwan VK, Wheeler JG. Protective effect of BCG against tuberculous meningitis and miliary tuberculosis: a meta-analysis. *Int J Epidemiol*. 1993;22(6):1154–8.
34. Jaganath D, Mupere E. Childhood Tuberculosis and Malnutrition. *Clin Infect Dis*. 2012;206:1809–1815.
35. Cegielski J, McMurray D. The relationship between malnutrition and tuberculosis: evidence from studies in humans and experimental animals. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2004;8:286–98.
36. Hesseling AC, Cotton MF, Jennings T, et al. High Incidence of Tuberculosis among HIV-Infected Infants: Evidence from a South African Population-Based Study Highlights the Need for Improved Tuberculosis Control Strategies. *Clin Infect Dis*. 2009;48:108–14.
37. Venturini E, Turkova A, Chiappini E, Galli L, de Martino M, Thorne C. Tuberculosis and HIV co-infection in children. *BMC Infect Dis*. 2014;14 Suppl 1(Suppl 1):S5.
38. Guelar A, Gonzalez-Martin J, Gatell JM, et al. Patterns of resistance of Mycobacterium tuberculosis in Spanish patients infected with human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1). *Clin Microbiol Infect*. 1995;1:110–113.
39. Thwaites G, Caws M, Thi T, et al. Relationship between Mycobacterium tuberculosis Genotype and the Clinical Phenotype of Pulmonary and Meningeal Tuberculosis. *J Clin Microbiol*. 2008;46(4):1363–1368.
40. Caws M, Dang Thi Minh H. Scale-up of diagnostics for multidrug resistant tuberculosis. *Lancet Inf Dis*. 2010;10(10):656–8.

41. Marais B, Gie R, Hesselning A, Beyers N. Adult-type pulmonary tuberculosis in children 10-14 years of age. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24(8):731–732.
42. Marais BJ, Donald PR, Gie RP, Schaaf HS, Beyers N. Diversity of disease in childhood pulmonary tuberculosis. *Ann Trop Paediatr*. 2005;25:79–86.
43. Golden MP, Vikram HR. Extrapulmonary tuberculosis: an overview. *Am Fam Physician*. 2005;72(9):1761–8.
44. Carrol ED, Clark JE, Cant AJ. Non-pulmonary tuberculosis. *Paediatr Respir Rev Resp Rev*. 2001;8811:113–119.
45. Chatterjee S. Brain tuberculomas , tubercular meningitis , and post tubercular hydrocephalus in children. *J Pediatr Neurosci*. 2011;6:S96–S100.
46. World Health Organization. *Global Tuberculosis Report 2014*. Geneva; 2014:WHO/HTM/TB/2014.08. Available at: www.who.org. Acceso en septiembre 2015.
47. Broekmans J, Migliori G, Rieder H, et al. European framework for tuberculosis control and elimination in countries with a low incidence. Recommendations of the World Health Organization (WHO), International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD) and Royal Netherlands Tuberculosis As. *Eur Respir J*. 2002;19:765–75.
48. Lawn SD, Bekker L, Middelkoop K, Myer L, Wood R. Impact of HIV Infection on the Epidemiology of Tuberculosis in a Peri-Urban Community in South Africa : The Need for Age-Specific Interventions. *Clin Infect Dis*. 2006;42:1040–47.
49. World Health Organization. *Multidrug and Extensively Drug Resistant Tuberculosis. 2010 Global report*. WHO/HTM/TB/2010.3. Geneva, Switzerland; 2010. Available at: www.who.org. Acceso en septiembre 2015.
50. Ködmön C, Hollo V, Huitric E, Amato-Gauci A, Manissero D. Multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis: a persistent problem in the European Union European Union and European Economic Area. *Euro Surveill*. 2010;15.
51. Donald PR. Childhood tuberculosis: the hidden epidemic. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2004;8(5):627–629.
52. Donald PR, Marais BJ, Barry CE. Age and the epidemiology and pathogenesis of tuberculosis. *Lancet*. 2010;375:1852–1854.
53. Marais BJ, Hesselning AC, Gie RP, Schaaf HS, Beyers N. The burden of childhood tuberculosis and the accuracy of community-based surveillance data. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2006;10(April 2005):259–263.
54. Donald PR, Maher D, Qazi S. A research agenda to promote the management of childhood tuberculosis within national tuberculosis programmes. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2007;11(4):370–80.

55. Nelson LJ, Wells CD. Global epidemiology of childhood tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2004;8(5):636–647.
56. Dodd PJ, Gardiner E, Coghlan R, Seddon JA. Burden of childhood tuberculosis in 22 high-burden countries: a mathematical modelling study. *Lancet Glob Heal*. 2012;2(8):e453–e459.
57. World Health Organization. *Global tuberculosis control: epidemiology, planning, financing*. Geneva; 2009. Available at: www.who.org. Acceso septiembre 2015.
58. Marais BJ, Schaaf HS. Childhood tuberculosis: an emerging and previously neglected problem. *Infect Dis Clin North Am*. 2010;24(3):727–49.
59. Gupta RK, Lucas SB, Fielding KL, Lawn SD. Prevalence of tuberculosis in post-mortem studies of HIV-infected adults and children in resource-limited settings: a systematic review and meta-analysis. *AIDS*. 2015;29(15):1987–2002.
60. Hesselning A, Westra A, Werschull H. Outcome of HIV infected children with culture confirmed tuberculosis. *Arch Dis Child*. 2005;90:1171–4.
61. Jenkins HE, Tolman AAW, Yuen CCM, et al. Incidence of multidrug-resistant tuberculosis disease in children: systematic review and global estimates. *Lancet*. 2014;383(9928):1572–1579.
62. European Centre for Disease Prevention and Control. *Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2015*. Stockholm; 2015. Available at: www.ecdc.org. Acceso en septiembre 2015.
63. Carvalho ACC, Migliori GB, Cirillo DM. Tuberculosis in Europe: a problem of drug resistance or much more? *Exp Rev Resp Med*. 2010;4(2):189–200.
64. Sandgren A, Hollo V, Huitric E, Kodmon C. Epidemiology of tuberculosis in the EU/EEA in 2010: monitoring the progress towards tuberculosis elimination. *Euro Surveill*. 2012;17(12):22–25.
65. World Health Organization. *Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. 2011 Update*. Geneva; 2011:WHO/HTM/TB/2011.6. Available at: www.who.org. Acceso en septiembre 2015.
66. Sandgren A, Hollo V, Quinten C, Manissero D. Childhood tuberculosis in the European Union/European Economic Area, 2000 to 2009. *Euro Surveill*. 2011;16(12):1–8.
67. Nejat S, Buxbaum C, Eriksson M, Pergert M, Bennet R. Pediatric tuberculosis in Stockholm: a mirror to the world. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31(3):224–7.
68. Kanavaki S, Mantadakis E, Nikolaou S, Karambela S, Samonis G. Antimicrobial resistance of Mycobacterium tuberculosis isolates from children in Greece, 1994–2004. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2007;11(4):424–8.

69. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. *Informe epidemiológico sobre la situación de la tuberculosis en España. Año 2013*. Madrid; 2014:1–30.
70. World Health Organization. *Global Tuberculosis Report 2001*. Geneva; 2001. Available at: www.who.org. Acceso en septiembre 2015.
71. Cortés Alcalá L, González Quiñones F, Requena M, Sánchez Domínguez MI, Sanz Gimeno A, Stanek M. *Informe Encuesta Nacional de Inmigrantes (ENI – 2007)*. Madrid; 2008. Available at: www.ine.es. Acceso septiembre 2015.
72. Fortún J, Martín-Dávila P, Navas E, et al. Changes in the epidemiology of tuberculosis: the influence of international migration flows. *Enf Inf Microb Clin*. 2011;29(9):654–659.
73. Instituto Nacional de Estadística. *Extranjeros en la UE y en España. Cambios poblacionales y económicos*. Madrid; 2012:1–6. Available at: www.ine.es. Acceso en septiembre 2015.
74. Instituto Nacional de Estadística. *Movimiento Natural de Población 2013*. Madrid: Instituto Nacional de Estadística; 2014. Available at: www.ine.es. Acceso en septiembre de 2015.
75. Lillebaek T, Andersen A, Dirksen A, Smith E, Skovgaard L, Kok-Jensen A. Persistent high incidence of tuberculosis in immigrants in a low-incidence country. *Emerg Infect Dis*. 2002;8:679–84.
76. García-García JM, Blanquer R, Rodrigo T, et al. Social, clinical and microbiological differential characteristics of tuberculosis among immigrants in Spain. *PLoS One*. 2011;6(1):e16272.
77. Borrell S, Español M, Orcau A, et al. Tuberculosis transmission patterns among Spanish-born and foreign-born populations in the city of Barcelona. *Clin Microbiol Infect*. 2010;16(6):568–74.
78. Casals M, Rodrigo T, Camprubí E, Orcau À, Cayla JA. Tuberculosis e Inmigración en España. Revisión bibliográfica. *Rev Esp Salud Publica*. 2014;88:803–809.
79. Iñigo J, Garcia de Viedma D, Arce A, et al. Analysis of changes in recent tuberculosis transmission patterns after a sharp increase in immigration. *J Clin Microbiol*. 2007;45(1):63–9.
80. Barniol J, Niemann S, Louis VR, et al. Transmission dynamics of pulmonary tuberculosis between autochthonous and immigrant sub-populations. *BMC Infect Dis*. 2009;9:197.
81. Borrell S, Español M, Orcau A, et al. Factors associated with differences between conventional contact tracing and molecular epidemiology in study of tuberculosis transmission and analysis in the city of Barcelona, Spain. *J Clin Microbiol*. 2009;47(1):198–204.

82. Godoy P, Cayla JA, Carmona G, et al. Immigrants do not transmit tuberculosis more than indigenous patients in Catalonia (Spain). *Tuberculosis*. 2013;93:456–460.
83. Casal M, Jiménez M, Grupo Español de Micobacteriología. Situación de las resistencias a fármacos de *Mycobacterium tuberculosis* en España. *Rev Esp Quim*. 2008;21(1):22–25.
84. Blanquer R, Rodrigo T, Casals M, et al. Resistance to First-Line Antituberculosis Drugs in Spain, 2010 – 2011. RETUBES Study. *Arch Bronconeumol*. 2015;51(1):24–30.
85. Jensen J, Alejandro A. Reduction in Mycobacterial Disease Among HIV-infected Children in the Highly Active Antiretroviral Therapy Era. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31(3):278–283.
86. Del Rosal T, Baquero-Artigao F, García Miguel M, et al. Impact of immigration on pulmonary tuberculosis in Spanish children: a three-decade review. *Pediatr Infect Dis J*. 2010;29(7):648–51.
87. Méndez Echevarría A, Baquero-Artigao F, García Miguel M, et al. Tuberculosis mutirresistente en la edad pediátrica. *An Pediatr*. 2007;67(3):206–211.
88. United Nations. Millenium Development Goals. 2002. Available at: <http://www.un.org/millenniumgoals/bkgd.shtml>. Acceso en septiembre 2015.
89. World Health Organization, Stop TB Partnership. *The Stop TB Strategy*. Geneva; 2006:WHO/HTM/TB/2006.368. Available at: www.who.org. Acceso en septiembre de 2015.
90. World Health Organization. *Global Strategy and Targets for Tuberculosis Prevention, Care and Control after 2015*. Geneva; 2014:1–23 (WHA65/2012/REC/3). Available at: www.who.org. Acceso en septiembre de 2015.
91. World Health Organization. *An Expanded DOTS Framework for Effective Tuberculosis Control*. Geneva; 2002:WHO/CDS/TB/2002.297. Available at: www.who.org- Acceso en septiembre 2015.
92. World Health Organization. *Global Tuberculosis Report 2012*. WHO/HTM/TB/2012.6. Geneva, Switzerland; 2012. Available at: www.who.org. Acceso en septiembre 2015.
93. Stop TB Partnership. World TB Day message from Dr Lucica Ditiu, Executive Secretary of the Stop TB Partnership. Available at: http://www.stoptb.org/news/stories/2012/ns12_027.asp. Acceso en septiembre de 2015.
94. World Health Organization, Centre for Disease Control and Prevention, Unicef, et al. *Roadmap for childhood tuberculosis. Towards Zero Deat*. Geneva; 2013:WHO/HTM/TB/2013.12. Available at: www.who.org. Acceso en septiembre 2015.

95. World Health Organization. *Guidance for National Tuberculosis Programmes on the Management of Tuberculosis in Children*. Geneva; 2014:WHO/HTM/TB/2014.03. Available at: www.who.org. Acceso en septiembre 2015.
96. Boletín Oficial del Estado. *Real Decreto 2210/1995, de 28 de diciembre, por el que se crea la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica*. Madrid; 1995.
97. Grupo de Trabajo de Tuberculosis de las Sociedades Científicas Comunidades Autónomas y Ministerio de Sanidad y Consumo. Plan para la prevención y control de la tuberculosis en España. *Arch Bronconeumol*. 2009;45(3):139–144.
98. Orcau À, Cayla JA, Martínez J a. Present epidemiology of tuberculosis. Prevention and control programs. *Enf Inf Microb Clin*. 2011;29 Suppl 1(Supl 1):2–7.
99. Morales-García C, Rodrigo T, García-clemente MM, et al. Factors associated with unreported tuberculosis cases in Spanish hospitals. *BMC Infect Dis*. 2015:4–11.
100. Grupo de trabajo de Tuberculosis de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica. Interpretación de la prueba de tuberculina en niños. *An Pediatr*. 2003;59(6):582–585.
101. 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*. 2006;64(1):59–65.
102. Grupo de trabajo de Tuberculosis de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica. Documento de consenso sobre el tratamiento de la tuberculosis pulmonar en niños. *An Pediatr*. 2007;66(6):597–602.
103. Grupo de trabajo de Tuberculosis de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica. Documento de consenso sobre el tratamiento de la tuberculosis extrapulmonar y formas complicadas de tuberculosis pulmonar. *An Pediatr*. 2008;69(3):271–278.
104. Mellado Peña MJ, Baquero-Artigao F, Moreno-Perez D. Recommendations of the Spanish Society for Pediatric Infectious Diseases (SEIP) on the management of drug-resistant tuberculosis. *An Pediatr*. 2009;71(5):447–58.
105. Núñez Cuadros E, Baquero-Artigao F. Recommendations from the Spanish Society of Paediatric Infectious Diseases on the diagnosis and treatment of non-tuberculous mycobacterial cervical lymphadenitis. *An Pediatr*. 2012;77(3):208.e1–208.e12.
106. Moreno-Pérez D, Andrés Martín A, Altet Gómez N, et al. Diagnosis of tuberculosis in paediatrics. *An Pediatr*. 2010;72(4):283.e1–283.e14.
107. Piñeiro Pérez R, Mellado Peña MJ, Méndez Echevarría A, et al. Exposure to multiresistant tuberculosis: study and follow-up of nine children. *An Pediatr*. 2008;68(5):490–5.

108. Piñeiro R, Mellado Peña MJ. Tuberculin skin test in bacille Calmette – Guérin-vaccinated children: how should we interpret the results? *Eur J Pediatr.* 2012;171:1625–1632.
109. Cilleruelo M, de Ory F, Ruiz-Contreras, J González-González, R Mellado M, et al. Internationally adopted children: what vaccines should they receive? *Vaccine.* 2008;26(46):5784–90.
110. Piñeiro R, Cilleruelo Ortega MJ, García Hortelano M, Garcia-Ascaso M, Medina-Claros A, Mellado Peña MJ. Effect of Nutritional Status on Tuberculin Skin Testing. *Indian J Pediatr.* 2013;80(4):271–275.
111. Piñeiro R, Cilleruelo Ortega MJ, Garcia López-Hortelano M, Garcia Ascaso M, Medina Claros A, Mellado Peña MJ. Interpretación de la prueba de tuberculina en niños con alteración de la inmunidad celular mediada por linfocitos CD4. *An Pediatr.* 2013:2–5.
112. Tebruegge M, Bogyi M, Soriano-Arandes, A Kampmann B, Paediatric Tuberculosis Network European Trialsgroup P. Shortage of purified protein derivative for tuberculosis testing. *Lancet.* 2014;384(9959):2026.
113. Méndez-Echevarría A, Baquero-Artigao F, del Castillo Martín F, Mellado Peña MJ. Lack of Sensitivity of QuantiFERON-TB Gold Test in Tube in a Child With Tuberculous Meningitis. *Pediatr Infect Dis J.* 2010;29(7):680–1.
114. Méndez-Echevarría A, González-Muñoz M, Mellado Peña MJ, Baquero-Artigao F, Vecino R, Pérez E. Optimizing interpretation of the tuberculin test using an interferon-gamma release assay as a reference standard. *Pediatr Infect Dis J.* 2011;30(5):426–8.
115. Altet N, Dominguez J, de Souza-Galvão M, et al. Predicting the Development of Tuberculosis with the Tuberculin Skin Test and QuantiFERON Testing. *Ann Am Thorac Soc.* 2015;12(5):680–8.
116. Zellweger JP, Sotgiu G, Block M, et al. Risk Assessment of Tuberculosis in Contacts by Interferon- γ Release Assays (IGRAs). A TBNET Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;191(10):1176–84.
117. Altet-Gómez N, De Souza-Galvao M, Latorre I, et al. Diagnosing TB infection in children: analysis of discordances using in vitro tests and the tuberculin skin test. *Eur Respir J.* 2011;37(5):1166–74.
118. Basu Roy R, Sotgiu G, Altet-Gómez N, et al. Identifying Predictors of Interferon-gamma Release Assay Results in Pediatric Latent Tuberculosis: A Protective Role of Bacillus Calmette-Guérin? *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;18(4):378–384.
119. Ruiz Jiménez M, Guillén Martín S, Prieto Tato L, et al. Induced sputum versus gastric lavage for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in children. *BMC Infect Dis.* 2013;13(222):1–6.

120. Gómez-Pastrana D, Carceller-Blanchard A. ¿Debe realizarse una tomografía computarizada torácica a los niños con infección tuberculosa sin enfermedad aparente? *An Pediatr.* 2007;67(6):585–593.
121. Gomez-Pastrana D. Tuberculosis in children-is PCR the diagnostic solution? *Clin Microbiol Infect.* 2002;8:541–4.
122. Gómez-Pastrana D, Torronteras R, Caro P, et al. Comparison of amplicor, in-house polymerase chain reaction, and conventional culture for the diagnosis of tuberculosis in children. *Clin Infect Dis.* 2001;32(1):17–22.
123. Alsina L, Gala-Peralta S, Noguera A, Pons M, Séculi J, Muñoz-Almagro C. Neonatal pulmonary tuberculosis evolving to a destroyed lung. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2008;12(5):573–5.
124. Blazquez D, Aínsa-Laguna D, Ruiz Contreras J. Tuberculous paradoxical reaction with bone involvement. *Arch Dis Child.* 2013;98(10):798.
125. González Martínez F, Navarro Gómez M, Santos Sebastián M, Saavedra-Lozano J, Hernández-Sampelayo T. Tuberculosis en gestante y tuberculosis congénita. *An Pediatr.* 2009:512–514.
126. Caragol I, Raspall M, Fieschi C, Feinberg J. Clinical Tuberculosis in 2 of 3 Siblings with Interleukin-12 Receptor b 1 Deficiency. *Clin Exp Immunol.* 2003;37:302–6.
127. Günther G, van Leth F, Alexandru S, et al. Multidrug-resistant tuberculosis in Europe, 2010-2011. *Emerg Infect Dis.* 2015;21(3):409–16.
128. Méndez-Echevarría A, Baquero-Artigao F, García M, Romero M. Adenitis por micobacterias no tuberculosas. *An Pediatr.* 2007;66(3):254–259.
129. Baquero-Artigao F. Infección pediátrica por micobacterias no tuberculosas. *An Pediatr.* 2005;62(5):458–466.
130. Jiménez-Montero B, Baquero-Artigao F, Saavedra-Lozano J, et al. Comparison of Mycobacterium lentiflavum and M. avium-intracellulare Complex Lymphadenitis. *Pediatr Infect Dis J.* 2014;33(1):28–34.
131. Servicio de Epidemiología. Dirección General de Atención Primaria. Servicio Madrileño de Salud. *Registro regional de casos de Tuberculosis en la Comunidad de Madrid. Informe del año 2013.* Madrid; 2013:1–40.
132. Pediatric Tuberculosis Network European Trialsgroup (pTBnet). Available at: <http://www.tb-net.org/content/view/79/114/>. Acceso en septiembre de 2015.
133. Giehl C, Lange C, Duarte R, et al. Tbnnet — Collaborative research on tuberculosis in Europe. *Eur J Microb Immunol.* 2012;2(4):264–274.
134. Sandgren A, Cuevas LE, Dara M, et al. Childhood TB: progress requires an advocacy strategy now. *Eur Resp.* 2012;40(2):294–297.

135. World Health Organization, Donald P, Maher D, Sharmim Q. *A research agenda for childhood tuberculosis. Improving the Management of Childhood tuberculosis within national tuberculosis programmes: research priorities based on literature review.* Geneva; 2007:WHO/HTM/TB/2007.381. Available at: www.who.org. Acceso en septiembre 2015.
136. World Health Organization. *Guidelines for the programmatic management of drug resistant TB.* Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2008:WHO/HTM/TB/2008.402. Available at: www.who.org. Acceso en septiembre 2015.
137. Marais BJ, Hesselning AC, Gie RP, Schaaf HS. The Bacteriologic Yield in Children with Intrathoracic Tuberculosis. *Clin Infect Dis.* 2006;42:69–71.
138. Syridou G, Mavrikou M, Amanatidou V, et al. Trends in the epidemiology of childhood tuberculosis in Greece. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2012;16(6):749–55.
139. Rodríguez E, Villarrubia S, Díaz O, Hernández G, Tello O. Situación de la Tuberculosis en España, 2011. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. *Bol Epid Sem.* 2012;20:140–147.
140. Basterrechea M, Sancho R, Idígoras P, Temprano M, Grupo de seguimiento del programa de prevención y control de la tuberculosis en Guipúzcoa. Characterization of tuberculosis cases in the foreign and native born population in Guipúzcoa (Spain) from 2003-2007. *Gac Sanit.* 2009;23 Suppl 1:74–9.
141. Pareek M, Abubakar I, White PJ, Garnett GP, Lalvani A. Tuberculosis screening of migrants to low-burden nations: insights from evaluation of UK practice. *Eur Respir J.* 2011;37(5):1175–82.
142. Odone A, Riccò M, Morandi M, Borrini BM, Pasquarella C, Signorelli C. Epidemiology of tuberculosis in a low-incidence Italian region with high immigration rates: differences between not Italy-born and Italy-born TB cases. *BMC Public Health.* 2011;11(1):376.
143. Barnes PF, Cave MD. Molecular epidemiology of tuberculosis. *N Engl J Med.* 2003;349(12):1149–56.
144. Garzelli C, Lari N, Cuccu B, Tortoli E, Rindi L. Impact of immigration on tuberculosis in a low-incidence area of Italy: a molecular epidemiological approach. *Clin Microbiol Infect.* 2010;16(11):1691–7.
145. Smith KC, Seaworth BJ. Drug-resistant tuberculosis: controversies and challenges in pediatrics. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2005;3(6):995–1010.
146. Chiang C-Y, Centis R, Migliori GB. Drug-resistant tuberculosis: past, present, future. *Respirology.* 2010;15(3):413–32.

147. Pérez del Molino Bernal ML, Túnuez V, Cruz-Ferro E, et al. Study of Mycobacterium tuberculosis drug resistance in the region of Galicia, Spain. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2005;9:1230–5.
148. Tirado Balaguer MD, Moreno Muñoz R, Marín Royo M, et al. Impact of immigration on drug resistance to Mycobacterium tuberculosis in Castellon (Spain): 1995-2003. *Med Clin.* 2006;126:761–4.
149. Navascués A, Otamendi I, Torroba L, et al. Resistencias de M . tuberculosis complex en Navarra: diferencias entre población autóctona e inmigrante (2000-2007). *An Sist Sanit Navar.* 2009;32(2):243–248.
150. Alberte-Castiñeiras A, Campos-Bueno A, López-Urrutia L, et al. Drug-resistance in Mycobacterium tuberculosis in Castilla y León, Spain, 2001-2005: third collaborative study. *Enf Inf Microb Clin.* 2010;28(10):706–9.
151. Zignol M, Dara M, Dean AS, et al. Drug-resistant tuberculosis in the WHO European Region : An analysis of surveillance data. *Drug Resist Updat.* 2014;16(6):108–115.
152. Walls T, Shingadia D. The epidemiology of tuberculosis in Europe. *Arch Dis Child.* 2007;92:726–9.
153. Migliori GB, D´Arcy Richardson M, Sotgiu G, Lange C. MDR and XDR TB in the West Europe and US: epidemiology, surveillance and control. *Clin Chest Med.* 2009;30:637–65.
154. Migliori GB, Sotgiu G, Centis R, et al. TB and MDR / XDR-TB in European Union managed or mismanaged ? *Eur Respir J.* 2012;39(3):619–625.
155. Wright A, Zignol M, Van Deun A, et al. Epidemiology of antituberculosis drug resistance 2002-07: an updated analysis of the Global Project on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance. *Lancet.* 2009;373(9678):1861–73.
156. Marais BJ, Tadolini M, Zignol M, Migliori GB. Paediatric Tuberculosis in Europe. Lessons from Denmark. *ERJ.* 2015:678–684.
157. World Health Organization, IUT. *The Global Project on Antituberculosis Drug Resistance Surveillance. Report No.4.* Geneva; 2008:WHO/HTM/TB/2005.394. Available at: www.who.org. Acceso en septiembre 2015.
158. Bass JB, Farer LS, Hopewell PC, et al. Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;149(5):1359–74.
159. Sandgren A, Hollo V, Van Der Werf M. Extrapulmonary tuberculosis in the European Union and European Economic Area, 2002 to 2011. *Euro Surveill.* 2013;(2002):1–9.
160. Adada H, Valley MA, Nour SA, et al. Epidemiology of extra-pulmonary tuberculosis in the United States : high rates persist in the post-HIV era. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2014;18(April):1516–1521.

161. García Rodríguez J, Álvarez-Díaz H, Lorenzo-García MV, Mariño-Callejo A, Fernández-Rial Á, Sesma-Sánchez P. Extrapulmonary tuberculosis: epidemiology and risk factors. *Enf Inf Microb Clin*. 2011;29(7):502–9.
162. Kruijshaar ME, Abubakar I. Increase in extrapulmonary tuberculosis in England and Wales 1999-2006. *Thorax*. 2009;64(12):1090–5.
163. Tebruegge M, Ritz N, Curtis N, Shingadia D. Diagnostic Tests for Childhood Tuberculosis. *Pediatr Infect Dis J*. 2015;34(9):1014–1019.
164. Winston C, Menzies HJ. Pediatric and adolescent tuberculosis in the United States, 2008-2010. *Pediatrics*. 2012;130(6):e1425–32.
165. Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, Hesselning AC, Enarson DA, Beyers N. The spectrum of disease in children treated for tuberculosis in a highly endemic area. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2006;10(7):732–738.
166. Blount RJ, Tran B, Jarlsberg LG, et al. Childhood tuberculosis in northern Vietnam: a review of 103 cases. *PLoS One*. 2014;9(5):e97267.
167. Devrim İ, Aktürk H, Bayram N, et al. Differences Between Pediatric Extra-Pulmonary and Pulmonary Tuberculosis: a Warning Sign for the Future. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2014;6(1):e2014058.
168. Observatorio de Inmigración - Centro de Estudios y Datos. *Informe de la población de origen extranjero empadronada en la Comunidad de Madrid*. Madrid; 2014. Available at: <http://www.madrid.org/cs/Satellite?blobcol=urldata&blobheader=application%252Fpdf&blobhe>. Acceso en septiembre 2015.
169. Trehan I, Meinzen-Derr, Jamison L, Staat M. Tuberculosis Screening in Internationally Adopted Children: The Need for Initial and Repeat Testing. *Pediatrics*. 2008;122(1):e7–e14.
170. Fiske CT, Griffin MR, Erin H, et al. Black race, sex, and extrapulmonary tuberculosis risk: an observational study. *BMC Infect Dis*. 2010;10:16.
171. Schaaf HS, Marais BJ, Whitelaw A, et al. Culture-confirmed childhood tuberculosis in Cape Town, South Africa: a review of 596 cases. *BMC Infect Dis*. 2007;7:140.
172. Hatwal D, Chaudhari S, Joshi A, Rathaur V. Patterns of Extrapulmonary Tuberculosis in Children: A Hospital Based Study. *Ind J Com Heal*. 2013;25(1):22–27.
173. Maltezou HC, Spyridis P, Kafetzis DA. Extra-pulmonary tuberculosis in children. *Arch Dis Child*. 2000;83:342–346.
174. World Health Organization. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. 10th Revision*. Geneva; 2010. Available at: www.who.org. Acceso en septiembre de 2015.

175. American Thoracic Society. Diagnostic standards and classification of tuberculosis in adults and children. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161:1376–1395.
176. National Institute for Health and Clinical Excellence NICE. *Tuberculosis. Clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control.* London, UK; 2011. Available at: www.nice.org.uk. Acceso en septiembre de 2015.
177. Wiseman C a, Gie R, Starke JR, et al. A proposed comprehensive classification of tuberculosis disease severity in children. *Pediatr Infect Dis J.* 2012;31(4):347–52.
178. Starke J. Interferon- γ Release Assays for Diagnosis of Tuberculosis Infection and Disease in Children. *Pediatrics.* 2015;134(6):e1763–73.
179. Shah T, Williams B, Langer D, et al. A retrospective analysis of paediatric tuberculosis diagnosis in London: room for improvement? *Arch Dis Child.* 2015:[Published ahead of print].
180. Berti E, Galli L, Venturini E, de Martini M, Chiappini E. Tuberculosis in childhood: a systematic review of national and international guidelines. *BMC Infect Dis.* 2014;14 Suppl 1(Suppl 1):S3.
181. Hesselning A, Marais B, Kirchner H, et al. Mycobacterial genotype is associated with disease phenotype in children. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2010;14(10):1252–8.
182. Pan Y, Yang Z, Liu R, Xing L, Peng Z, Zhu C. Host and Microbial Predictors of Childhood Extrathoracic Tuberculosis and Tuberculous Meningitis. *Pediatr Infect Dis J.* 2015:[Published ahead of print].
183. Glynn JR, Whiteley J, Bifani PJ, Kremer K, Soolingen D Van. Worldwide Occurrence of Beijing / W Strains of Mycobacterium tuberculosis: A Systematic Review. *Emerg Infect Dis.* 2002;8(8):843–849.
184. Nicol MP, Sola C, February B, Rastogi N, Steyn L, Wilkinson RJ. Distribution of Strain Families of Mycobacterium tuberculosis Causing Pulmonary and Extrapulmonary Disease in Hospitalized Children in. *J Clin Microbiol.* 2005;43(11):5779–5781.
185. Denkinger CM, Kampmann B, Ahmed S, Dowdy DW. Modeling the impact of novel diagnostic tests on pediatric and extrapulmonary tuberculosis. *BMC Infect Dis.* 2014;14(1):1–10.
186. Matesanz R, Domínguez-Gil B, Coll E, de la Rosa G, Marazuela R. Spanish experience as a leading country: what kind of measures were taken? *Transpl Int.* 2011;24(4):333–43.
187. García-Miguel P, Rubio Aparicio P, Plaza López de Sabando D. Evolución de la Unidad de Hemato-Oncología y Trasplante Hematopoyético del Hospital Infantil La Paz. *Rev Esp Pediatr.* 2013;69(1):37–41.

188. Comisión de Trasplantes. Hospital Universitario La Paz. *Programa de Trasplante de Órganos Sólidos*. Madrid; 2014.
189. García-Goez JF, Linares L, Benito N, et al. Tuberculosis in solid organ transplant recipients at a tertiary hospital in the last 20 years in Barcelona, Spain. *Transpl Proc*. 2009;41(6):2268–70.
190. Torre-Cisneros J, Doblaz A, Aguado JM, et al. Tuberculosis after solid-organ transplant: incidence, risk factors, and clinical characteristics in the RESITRA (Spanish Network of Infection in Transplantation) cohort. *Clin Infect Dis*. 2009;48(12):1657–65.
191. Lopez de Castilla D, Schluger NW. Tuberculosis following solid organ transplantation. *Transpl Infect Dis*. 2010;12(2):106–12.
192. Horne DJ, Narita M, Spitters CL, Parimi S, Dodson S, Limaye AP. Challenging issues in tuberculosis in solid organ transplantation. *Clin Infect Dis*. 2013;57(10):1473–82.
193. Muñoz P, Rodríguez C, Bouza E. Mycobacterium tuberculosis infection in recipients of solid organ transplants. *Clin Infect Dis*. 2005;40(4):581–7.
194. Subramanian A, Dorman S, Practice ASTIDC of. Mycobacterium tuberculosis in solid organ transplant recipients. *Am J Transpl*. 2009;9 Suppl 4:S57–62.
195. Aguado JM, Torre-Cisneros J, Fortún J, et al. Tuberculosis in solid-organ transplant recipients: consensus statement of the group for the study of infection in transplant recipients (GESITRA) of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology. *Clin Infect Dis*. 2009;48:1276–84.
196. Rizvi SAH, Naqvi SAA, Hussain Z, et al. Living-related pediatric renal transplants: a single-center experience from a developing country. *Pediatr Transpl*. 2002;6(2):101–10.
197. Sinha A, Hari P, Guleria S, et al. Outcome of pediatric renal transplantation in north India. *Pediatr Transpl*. 2010;14(7):836–43.
198. Verma A, Dhawan A, Wade JJ, et al. Mycobacterium tuberculosis infection in pediatric liver transplant recipients. *Pediatr Infect Dis J*. 2000;19:625–30.
199. Spearman CWN, McCulloch M, Millar AJW, et al. Liver transplantation for children: Red Cross Children's Hospital experience. *Transpl Proc*. 2005;37:1134–7.
200. Spearman CW, McCulloch M, Millar AJ, et al. Liver transplantation at Red Cross War Memorial Children's Hospital. *S Afr Med J*. 2006;96:960–3.
201. McDiarmid S, Blumberg D, Remotti H, et al. Mycobacterial Infections after Pediatric Liver transplant. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1995;20(4):425–31.

202. Singh N, Paterson DL. Mycobacterium tuberculosis infection in solid-organ transplant recipients: impact and implications for management. *Clin Infect Dis*. 1998;27:1266–77.
203. Al-anazi KA, Al-Jasser AM, Alan D, Evans P, Alsaleh K. Infections caused by mycobacterium tuberculosis in patients with hematological disorders and in recipients of hematopoietic stem cell transplant , a twelve year retrospective study. *Front Oncol*. 2014;4(August):1–7.
204. Bumbacea D, Arend SM, Eyuboglu F, et al. The risk of tuberculosis in transplant candidates and recipients: a TBNET consensus statement. *Eur Respir J*. 2012;40(4):990–1013.
205. George B, Mathews V, Viswabandya A, Srivastava A, Chandy M. Infections in children undergoing allogeneic bone marrow transplantation in India. *Pediatr Transpl*. 2006;10(1):48–54.
206. Chen CC, Huang LM, Chang YL, King CC, Lin KH. Acute respiratory distress syndrome due to tuberculosis in a child after allogeneic bone marrow transplantation for acute lymphoblastic leukemia. *J Formos Med Assoc*. 1999;98:701–4.
207. Lee JW, Kwon H-J, Jang P-S, et al. Two children with differing outcomes after treatment for pulmonary tuberculosis diagnosed after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transpl Infect Dis*. 2011:7–10.
208. Biral E, Faraci M, Lanino E, et al. Mycobacterium tuberculosis pneumonia and bacteremia after allogeneic hematopoietic stem cell transplant: report of an instructive pediatric case. *New Microbiol*. 2012;35:353–357.
209. Palma J, Catalán P, Mardones P, Santolaya M. Infección por Mycobacterium tuberculosis en una niña sometida a trasplante de progenitores hematopoyéticos. *Rev Chil Infectol*. 2013;30(2):202–205.
210. Cruz AT, Airewele G, Satrke J. Tuberculosis in Pediatric Oncology and Bone Marrow Transplantation Patients. *Pediatr Blood Cancer*. 2014;61:1484–1485.
211. Russo RL, Dulley FL, Sukanuma L, França IL, Yasuda MAS, Costa SF. Tuberculosis in Hematopoietic Stem Cell Transplant Patients: Case Report and Review of the Literature. *Int J Infect Dis*. 2010;14 Suppl 3:e187–91.
212. De la Cámara R, Martino R, Granados E, et al. Tuberculosis after hematopoietic stem cell transplantation: incidence, clinical characteristics and outcome. Spanish Group on Infectious Complications in Hematopoietic Transplantation. *Bone Marrow Transpl*. 2000;26:291–8.
213. Akan H, Arslan O, Akan OA. Tuberculosis in stem cell transplant patients. *J Hosp Infect*. 2006;62:421–6.
214. George B, Mathews V, Srivastava A, Chandy M. Infections among allogeneic bone marrow transplant recipients in India. *Bone Marrow Transpl*. 2004;33:311–5.

215. Aguado JM, Herrero JA, Gavald J, et al. Clinical presentation and outcome of tuberculosis in kidney, liver, and heart transplant recipients in Spain. Spanish Transplantation Infection Study Group, GESITRA. *Transplantation*. 1997;63:1278–86.
216. Yehia BR, Blumberg EA. Mycobacterium tuberculosis Infection in Liver Transplantation. *Liver Transplant*. 2010;16:1129–1135.
217. Ulubay G, Kupeli E, Birben OD, et al. A 10-Year Experience of Tuberculosis in Solid-Organ Transplant Recipients. *Exp Clin Transp*. 2015;Suppl1:214–218.
218. Chen C-H, Shu K-H, Ho H-C, et al. A nationwide population-based study of the risk of tuberculosis in different solid organ transplantations in Taiwan. *Transplant Proc*. 2014;46(4):1032–5.
219. Zitelli BJ. Lessons in complexity: mycobacterial infections in the pediatric liver transplant recipient. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1995;20:391–3.
220. Jarrett O, Grim S a, Benedetti E, Clark NM. Gastrointestinal tuberculosis in renal transplant recipients: case report and review of the literature. *Transpl Infect Dis*. 2011;13(1):52–7.
221. Canet E, Dantal J, Blancho G, Hourmant M, Coupel S. Tuberculosis following kidney transplantation: clinical features and outcome. A French multicentre experience in the last 20 years. *Nephrol Dial Transplant*. 2011:1–6.
222. Sundaram M, Adhikary S Das, John GT, Kekre NS. Tuberculosis in renal transplant recipients. *Ind J Urol*. 2008;24(3):396–400.
223. Ergun I, Ekmekci Y, Sengul S, et al. Mycobacterium tuberculosis infection in renal transplant recipients. *Transpl Proc*. 2006;38(5):1344–5.
224. Kumar D, Humar A. Tuberculosis and transplantation: battling the opportunist. *Clin Infect Dis*. 2009;48(12):1666–8.
225. Edathodu J, Alrajhi A, Halim M, Althawadi S. Multi-recipient donor-transmitted tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2010;14(11):1493–5.
226. Sester M, Sotgiu G, Lange C, et al. Interferon- γ release assays for the diagnosis of active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2011;37(1):100–11.
227. Sollai S, Galli L, de Martino M, Chiappini E. Systematic review and meta-analysis on the utility of Interferon-gamma release assays for the diagnosis of Mycobacterium tuberculosis infection in children: a 2013 update. *BMC Infect Dis*. 2014;14 Suppl 1(Suppl 1):S6.
228. Rose PC, Schaaf HS, Marais BJ, Gie R, Stefan DC. Value of bone marrow biopsy in children with suspected disseminated mycobacterial disease. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2011;15(2):200–4, i.

229. Shenai S, Ph D, Krapp F, et al. Rapid molecular detection of tuberculosis and rifampin resistance. *N Engl J Med*. 2010;363(11):1005–1015.
230. Denkinger CM, Schumacher SG, Boehme CC, Dendukuri N, Pai M, Steingart KR. Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of extrapulmonary tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2014;44(2):435–46.
231. Ngo BT, Pascoe M, Kahn D. Drug Interaction between Rifampicin and Sirolimus in Transplant Patients Transplantation Case Report. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2011;22(1):112–115.
232. Thee S, Seddon JA, Donald PR, et al. Pharmacokinetics of Isoniazid, Rifampin, and Pyrazinamide in Children Younger than Two Years of Age with Tuberculosis: Evidence for Implementation of Revised World Health Organization Recommendations. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55(12):5560–5567.
233. Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría. Rifampicina. *Pediamécum*. 2012. Available at: <http://www.pediamcum.es>. Accessed April 21, 2015.
234. Ehring F. Dissolved tuberculostatics. A safe intake method during hospitalization. *Prax Pneumol*. 1971;(25):395–7.
235. Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad. *Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos en servicios de farmacia hospitalaria.*; 2014. Available at: <http://www.msssi.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/GuiaBPP3.pdf>.
236. Grupo de Farmacotecnia de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. *Periodo de validez y caducidad de formas farmacéuticas no estériles orales líquidas*. Madrid; 2015. Available at: <http://gruposedetrabajo.sefh.es/farmacotecnia/images/>. Acceso en septiembre de 2015.
237. Grupo Español de Farmacia Pediátrica. Available at: http://www.sefh.es/gefp_formulas.php?seccion=A. Acceso en septiembre de 2015.
238. Piñeiro Pérez R, Ruiz Antorán M, Avendaño Solá C, et al. Conocimiento sobre el uso de fármacos off-label en pediatría. Resultados de una encuesta pediátrica nacional 2012-2013. *An Pediatr*. 2014;81:16–21.
239. Blomberg B, Spinaci S, Fourie B, Laing R. The rationale for recommending fixed-dose combination tablets for treatment of tuberculosis. *Bull World Heal Organ*. 2001;79(1):61–8.
240. Albanna A, Smith B, Cowan D, Menzies D. Fixed-dose combination antituberculosis therapy: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2013;42(3):721–32.
241. Agrawal S, Singh I, Kaur K, Bhade S, Kaul C, Panchagnula R. Comparative bioavailability of rifampicin, isoniazid and pyrazinamide from a four drug fixed dose combination with separate formulations at the same dose levels. *Int J Pharm*. 2004;276(1-2):41–9.

242. Mellado Peña MJ, Piñeiro Pérez R, Medina Claros A, et al. *Informe y Recomendaciones del Comité de Medicamentos de la AEP sobre la modificación de las dosis de los fármacos antituberculosos de primera línea en niños*. Madrid; 2012:8–12.
243. World Health Organization. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. Chapter 2: anti-tuberculosis treatment in children. 2006;10(11):1205–11. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17131777>. Acceso en septiembre de 2015.
244. World Health Organization. *Dosing instructions for the use of currently available fixed-dose combination TB medicines for children Introduction*. Geneva; 2009:1–10. Available at: www.who.org. Acceso en septiembre de 2015.
245. Verhagen LM, López D, Hermans PWM, et al. Pharmacokinetics of anti-tuberculosis drugs in Venezuelan children younger than 16 years of age: supportive evidence for the implementation of revised WHO dosing recommendations. *Trop Med Int Heal*. 2012;17(12):1449–1456. doi:10.1111/tmi.12003.
246. McIlleron H, Willemsse M, Werely C, et al. Isoniazid plasma concentrations in a cohort of South African children with tuberculosis: implications for international pediatric dosing guidelines. *Clin Infect Dis*. 2009;48(11):1547–53.
247. TB Alliance. Treatment Challenges for Childhood TB. 2015. Available at: <http://www.tballiance.org/children/>. Acceso en septiembre de 2015.
248. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios, Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad. *RIMSTAR, comprimidos recubiertos con película. Ficha Técnica*. Madrid; 2004. Available at: <http://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo=verPresentaciones&codigo=65904>. Acceso en septiembre de 2015.
249. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios, Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad. *RIFINAH comprimidos recubiertos. Ficha Técnica*; 2007:1–10. Available at: <http://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo=verPresentaciones&codigo=54213>. Acceso en septiembre de 2015.
250. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios, Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad. *RIFATER comprimidos recubiertos. Ficha Técnica*. Madrid; 2009:1–12. Available at: <http://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo=verPresentaciones&codigo=58299>. Acceso en septiembre de 2015.
251. Lin M-Y, Lin S-J, Chan L-C, Lu Y-C. Impact of food and antacids on the pharmacokinetics of anti-tuberculosis drugs: systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2010;14(210):806–818.
252. Peloquin CA, Durbin D, Childs J, Sterling TR, Weiner M. Stability of Antituberculosis Drugs Mixed in Food. *Clin Infect Dis*. 2007;45:521.

253. World Health Organization, The End TB Strategy. *Guidelines on the management of latent tuberculosis infection*. Geneva; 2015:WHO/HTYM/TB/2015.01. Available at: www.who.org. Acceso en septiembre de 2015.
254. Ministerio de Sanidad Política Social e Igualdad, Tuberculosis. G de trabajo de la GP sobre el D el T y la P de la. *Guía de práctica clínica sobre el diagnóstico, tratamiento y la prevención de la tuberculosis*. Madrid; 2010.
255. Donald PR, Maher D, Maritz JS, Qazi S. Ethambutol dosage for the treatment of children: literature review and recommendations. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2006;10(February):1318–1330.

Anexo 1

Grupo de Estudio Eremita

B. Santiago^{1,2}, D. Blázquez³, F. Baquero-Artigao⁴, J. Ruiz-Contreras³, J.M. Bellón⁵, M.A. Muñoz-Fernández¹, M.J. Mellado⁴, S. Negreira³, I. de Augusto⁴, R. Gómez⁴, M. García López-Hortelano⁴, A. Méndez-Echevarría⁴, T. del Rosal^{4,23}, M. Santos², J. Villalobos⁶, B. Pérez-Gorricho⁶, S. Rueda⁷, Z. Daoud⁷, C. Calvo⁸, A. Vidal⁹, M.A. Roa⁹, S. Rodríguez¹⁰, M. Penín¹⁰, M. Ruiz¹¹, S. Guillén¹¹, P. Galán¹², C. Vázquez¹³, E. Otheo¹³, A.B. Jiménez¹⁴, E. Gutierrez¹⁴, M. Bueno¹⁵, L. Morán¹⁵, A. Tagarro¹⁶, R. Piñeiro^{17,18}, M.J. Cilleruelo¹⁷, C. Garriga¹⁹, J. Jensen¹⁹, M. Llorente²⁰, A. Rodriguez²⁰, I. Maté²¹, A. Navas²², B. Agúndez²².

1. Laboratorio Inmunobiología Molecular-VIH. Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón. Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid (Spain)
2. Sección Enfermedades Infecciosas Pediátricas. Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid (Spain)
3. Unidad Enfermedades Infecciosas e Inmunodeficiencias Primarias. Hospital General Universitario 12 de Octubre, Madrid (Spain)
4. Departamento Pediatría Hospitalaria y Enfermedades Infecciosas y Tropicales Pediátricas. Hospital Universitario Infantil La Paz- Hospital Carlos III, Madrid (Spain)
5. Unidad de Bioestadística. Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón. Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid (Spain)
6. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid (Spain)
7. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Clínico San Carlos, Madrid (Spain)
8. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Severo Ochoa, Leganés, Madrid (Spain)
9. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario de Móstoles, Madrid (Spain)
10. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, Madrid (Spain)
11. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario de Getafe, Madrid (Spain)
12. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario de Fuenlabrada, Madrid (Spain)
13. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid (Spain)
14. Unidad Enfermedades Infecciosas Pediátricas. Servicio de Pediatría. Hospital Fundación Jiménez Díaz, Madrid (Spain)
15. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Madrid (Spain)
16. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Infanta Sofía, San Sebastián de los Reyes, Madrid (Spain)
17. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid (Spain)
18. Servicio de Pediatría. Hospital General de Villalba, Madrid (Spain)
19. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Infanta Cristina, Parla, Madrid (Spain)
20. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario del Sureste, Arganda, Madrid (Spain)
21. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario del Henares, Coslada, Madrid (Spain)
22. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid (Spain)
23. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Infanta Elena, Valdemoro, Madrid (Spain)