TUBERCULOSIS EN PEDIATRÍA

DAVID RODRÍGUEZ C.

HOJA DE RUTA

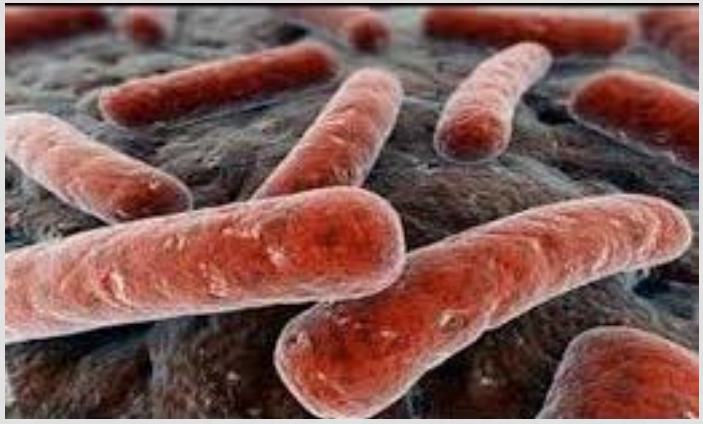
- Introducción
- Epidemiologia
- Fisiopatología
- Cuadro clínico
- Microbiología
- Formas clínicas
- Tratamiento
- Conclusiones

HISTORIA

- El actual complejo de Mycobacterium TBC. Existe desde hace 15.000- 20.000 años.
- Se ha encontrado en restos humanos Americanos prehispánicos.
- El 24 de Marzo de 1882 el Dr. Robert Koch anuncia el descubrimiento del Mycobacterium Tuberculosis
- Al 2020 cada día mueren 4000 personas por TBC y aproximadamente 30.000 personas contraen esta enfermedad.

TUBERCULOSIS EN PEDIATRÍA

- El Mycobacterium tuberculosis. “Bacilo de Koch” es una bacteria de crecimiento lento, baja toxicidad primaria y muy sensible a la luz.
- Pertenece al complejo Mycobacterium tuberculosis.



MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS.

- Bacteria mas letal de la historia.
- Inmóvil, crecimiento lento , aerobio estricto.
- Sin reservorio animal.
- Depende del aire para transmitirse.
- Sobrevive pocas horas al sol y la ventilación.

MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS.

- **Tres factores**

- Capacidad de enfermar a lo largo de toda la vida del huésped.
- Habilidad de producir enfermedad pulmonar y diseminarse por tos , no inmovilizar al huésped ni producirle necesariamente la muerte.
- Alta densidad poblacional humana, precarias condiciones de vida.

CONSIDERACIONES:

- La tuberculosis infantil es generalmente complicación de una primoinfección.
- Por lo anterior siempre esta en relación a un adulto bacilífero y así el antecedente de contacto es clave para el DG.
- A diferencia de la del adulto es muy poco contagiante ya que generalmente evoluciona con baciloscopías negativas ,indicadora de una escasa población bacilar y de una menor frecuencia de lesiones abiertas a vía aérea.(no presentan Formas cavitadas)

CONSIDERACIONES:

- En niños mayores es más frecuente encontrar formas bacilíferas.
- Niños menores además de ser paucibacilares, la tos es muy poco frecuente e ineficaz para aerosolizar bacilos.

CONSIDERACIONES

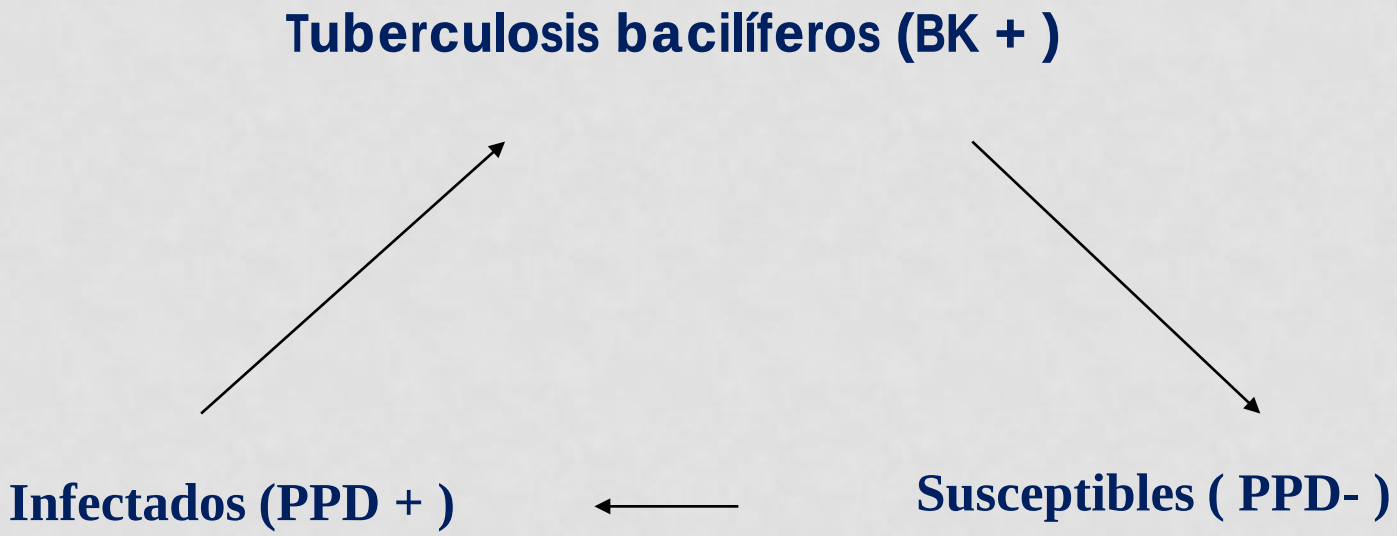
- **Contacto**: Es toda persona que ha estado expuesta al contagio con un enfermo de tuberculosis pulmonar con bacteriología(+)

- **Contacto intradomiciliario : Es aquel que vive con un enfermo tuberculoso (caso índice)**y por lo tanto tiene > posibilidad de infectarse y desarrollar la enfermedad.

- **Contacto Extradomiciliario** : Personas que por condiciones de carácter laboral ,escolar , de vecindad ,de actividad social o familiar, mantengan formas de relaciones frecuentes con el caso índice(mas de 6 horas diarias)

- **Contacto ocasional:** En ellos la posibilidad de contagio es mínima por lo que no se incluyen en el estudio de contactos**.**

Normas técnicas para el control y la eliminación de la tuberculosis Chile 2022


Tuberculosis bacilíferos (BK +)
Infectados (PPD +)
Susceptibles (PPD-)

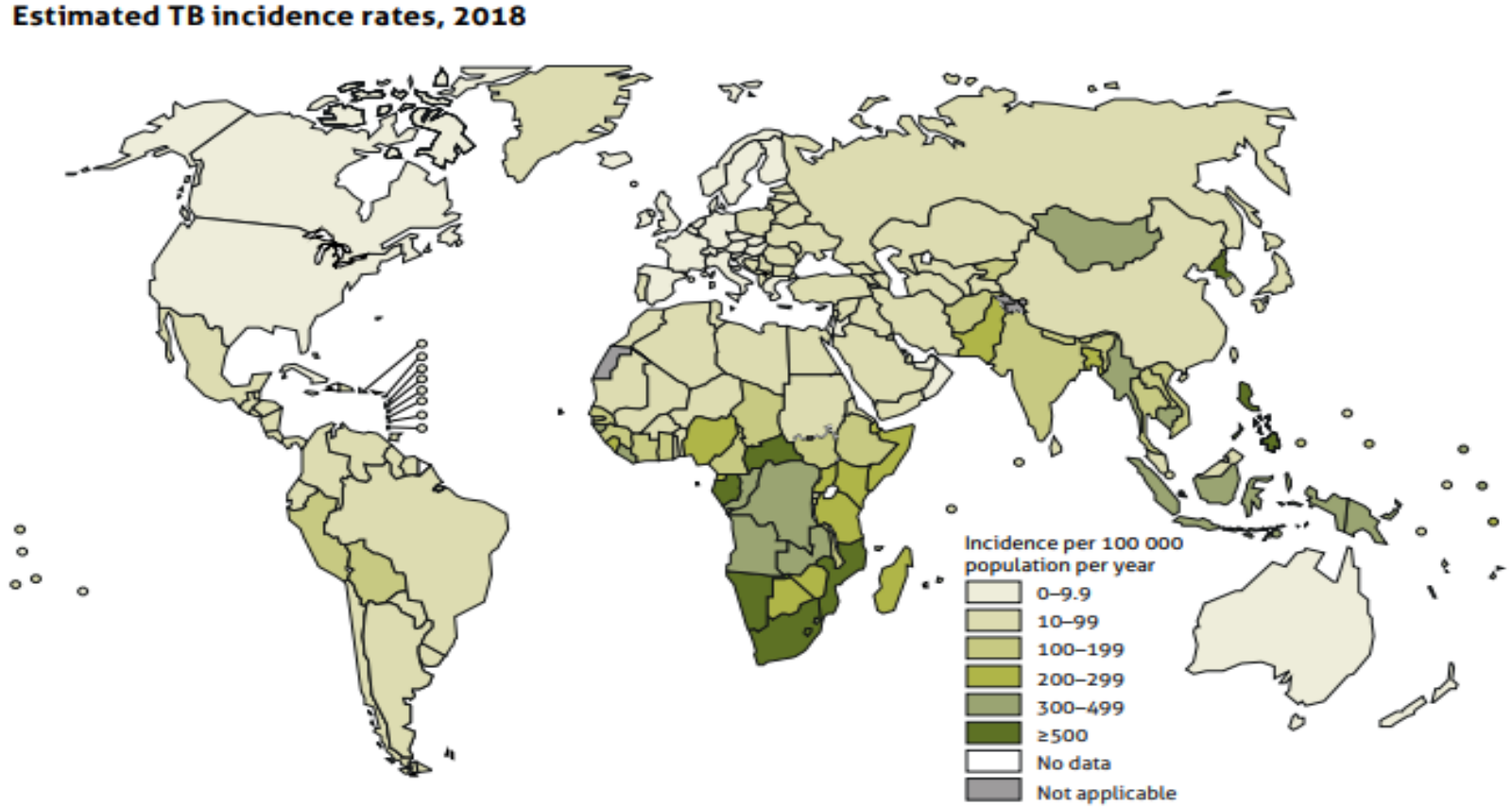
EPIDEMIOLOGÍA

- 10 millones casos nuevos al año.(rango 9 a 11,1 millones)
- 131 casos por 100.000
- 1,2 millones de muertes al año (total)
- 9% de las muertes en VIH (+)

- 1.100.000 casos nuevos al año de niños
- 163000 muertes de niños al año.
- 4% total de casos nuevos sud- este asiático; 24% África ; 18% región pacífico occidental; 8,1% región mediterránea del este; 2,9% región de las américas; 2,6% región Europea.

Global tuberculosis report 2019. WHO

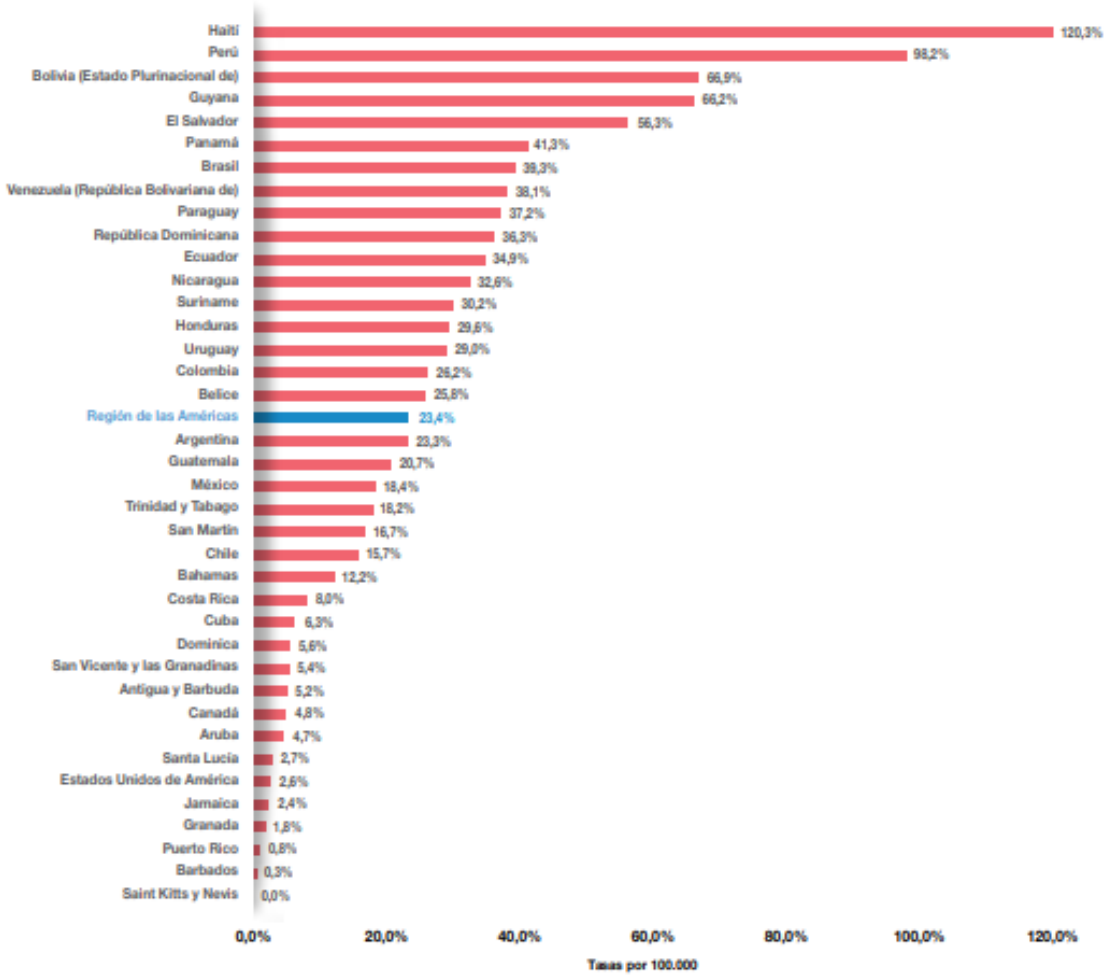
EPIDEMIOLOGÍA



Global tuberculosis report 2019. WHO

EPIDEMIOLOGÍA

Figura 2.8. Tasa de incidencia notificada de tuberculosis, Región de las Américas, 2018

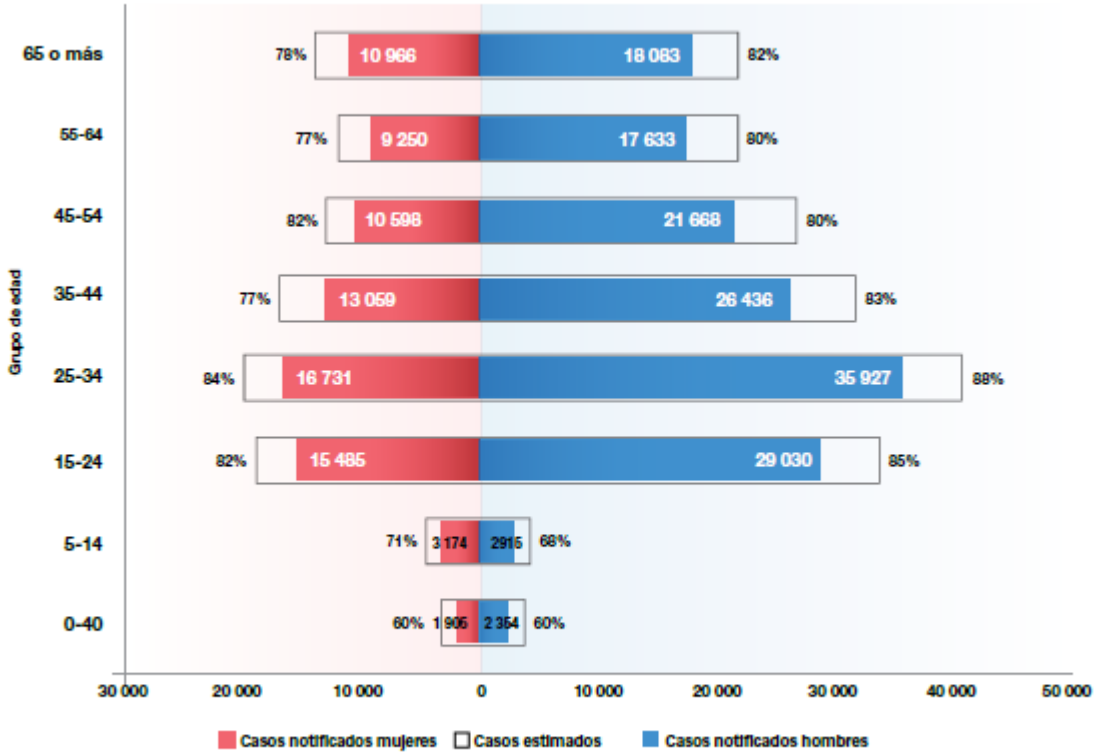


Fuente: Organización Mundial de la Salud. Informe mundial sobre la tuberculosis 2019. Ginebra: OMS; 2019. Disponible en: https://www.who.int/tb/publications/global_report/es/.

EPIDEMIOLOGÍA

- 2018 15.000 casos de TBC en menores de 15 años estimado.

Figura 2.12. Tasa de detección de tuberculosis por edad y sexo, Región de las Américas, 2018



Fuente: Organización Mundial de la Salud. Informe mundial sobre la tuberculosis 2019. Ginebra: OMS; 2019. Disponible en: https://www.who.int/tb/publications/global_report/es/.

EPIDEMIOLOGÍA EN CHILE

- Incidencia total : 14,9 por 100.000
- 15-20% del total de casos corresponden a niños
- Chile mortalidad 1,2 casos por 100.000(209 personas/2018)
- Año 2018:76 casos pediátricos

- Puerto Montt : 1 caso

Casos confirmados de 2009 a 2020: 14

11 casos pulmonar

2 casos meníngea

1 caso genitourinaria.

Situación epidemiología Minsal 2019 – Epidemiología HPM

EPIDEMIOLOGÍA

- **Del total de casos** :79 % formas pulmonares(92% confirmación bacteriológica)

  21% formas extrapulmonares

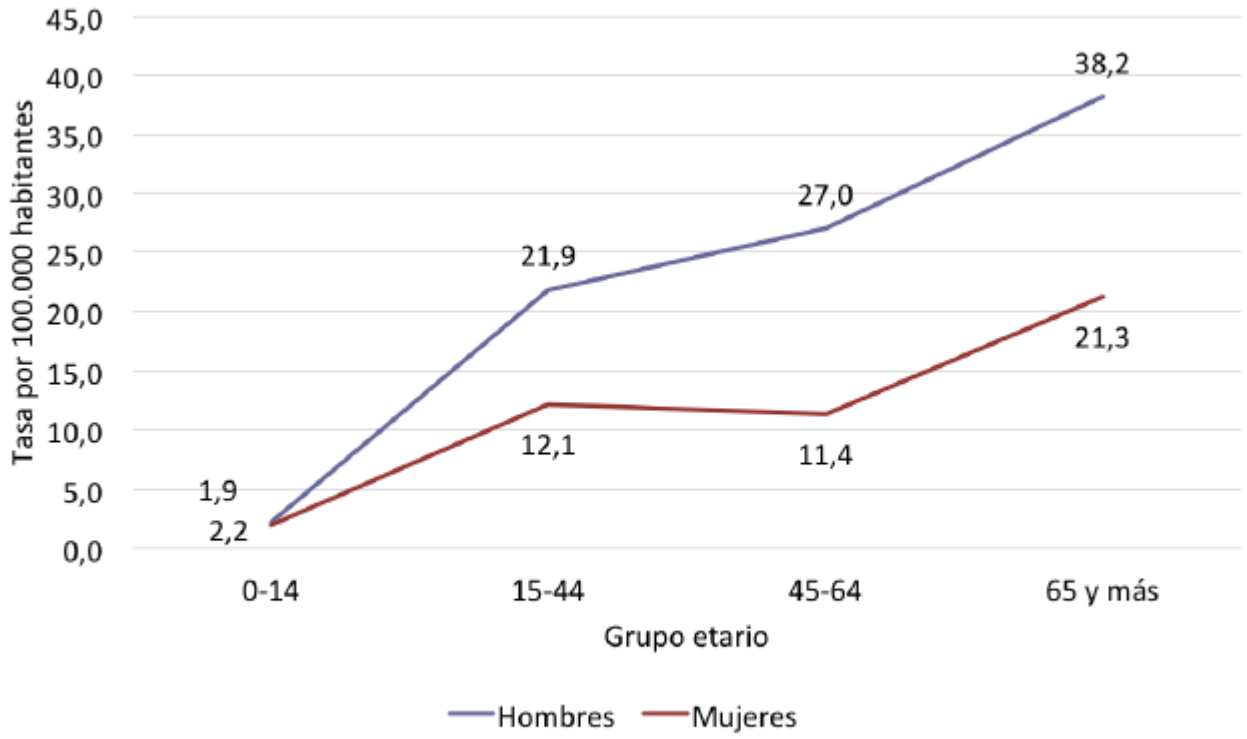
- **Menores de 15 años:** 65,8% pulmonar(40% confirmación bacteriológica); 34,2% extrapulmonar.

- 50 % Contacto TBC
- 27,6% extranjeros

Situación epidemiología Minsal 2019

EPIDEMIOLOGÍA

GRÁFICO 6: TASA DE MORBILIDAD DE TUBERCULOSIS POR EDAD Y SEXO, CHILE AÑO 2018.



Fuente: Registro nacional del Programa de Tuberculosis.

EPIDEMIOLOGÍA

TABLA 2: NÚMERO DE CASOS DE TUBERCULOSIS INFANTIL, POR SERVICIO DE SALUD 2018. SE OMITEN LOS SERVICIOS DE SALUD QUE NO TUVIERON CASOS INFANTILES EN 2018.

Servicio de Salud	Nº
Arica	1
Iquique	9
Antofagasta	2
Coquimbo	3
Valparaíso - San Antonio	1
Metropolitano Norte	7
Metropolitano Occidente	18
Metropolitano Central	8
Metropolitano Oriente	4
Metropolitano Sur	16
Metropolitano Suroriente	2
Biobío	1
Araucanía Norte	1
Araucanía Sur	1
Reloncaví	1
Chiloé	1
TOTAL PAÍS	**76**

Fuente: Registro nacional del Programa de Tuberculosis.

FACTORES DE RIESGO

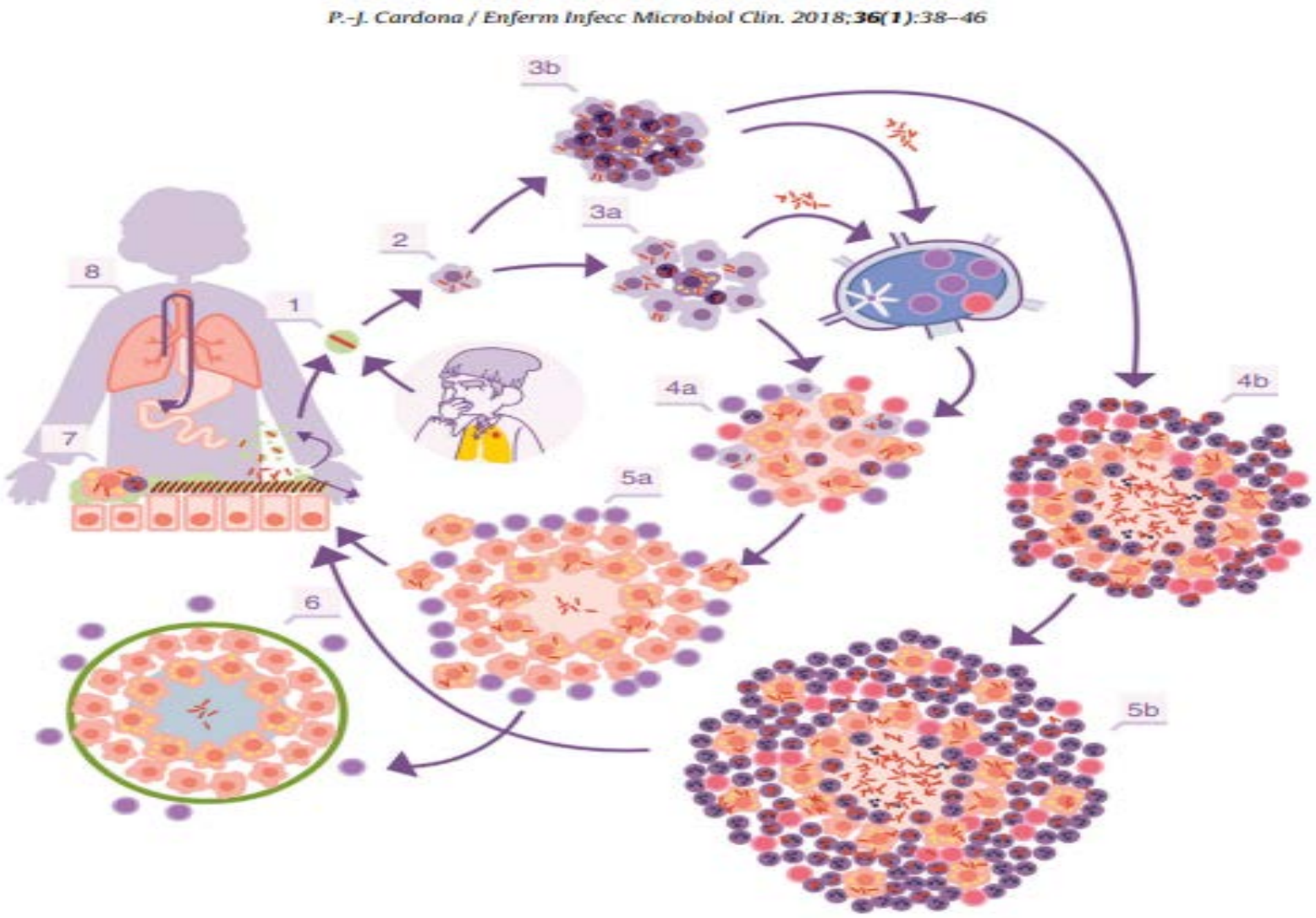
- **Mayores factores de riesgo en niño para infectarse , enfermar o tener una progresión más grave**

- Contacto Intradomiciliario frecuente con bacilíferos.
- Edad inferior a 5 años
- Coinfección con VIH
- Desnutrición grave

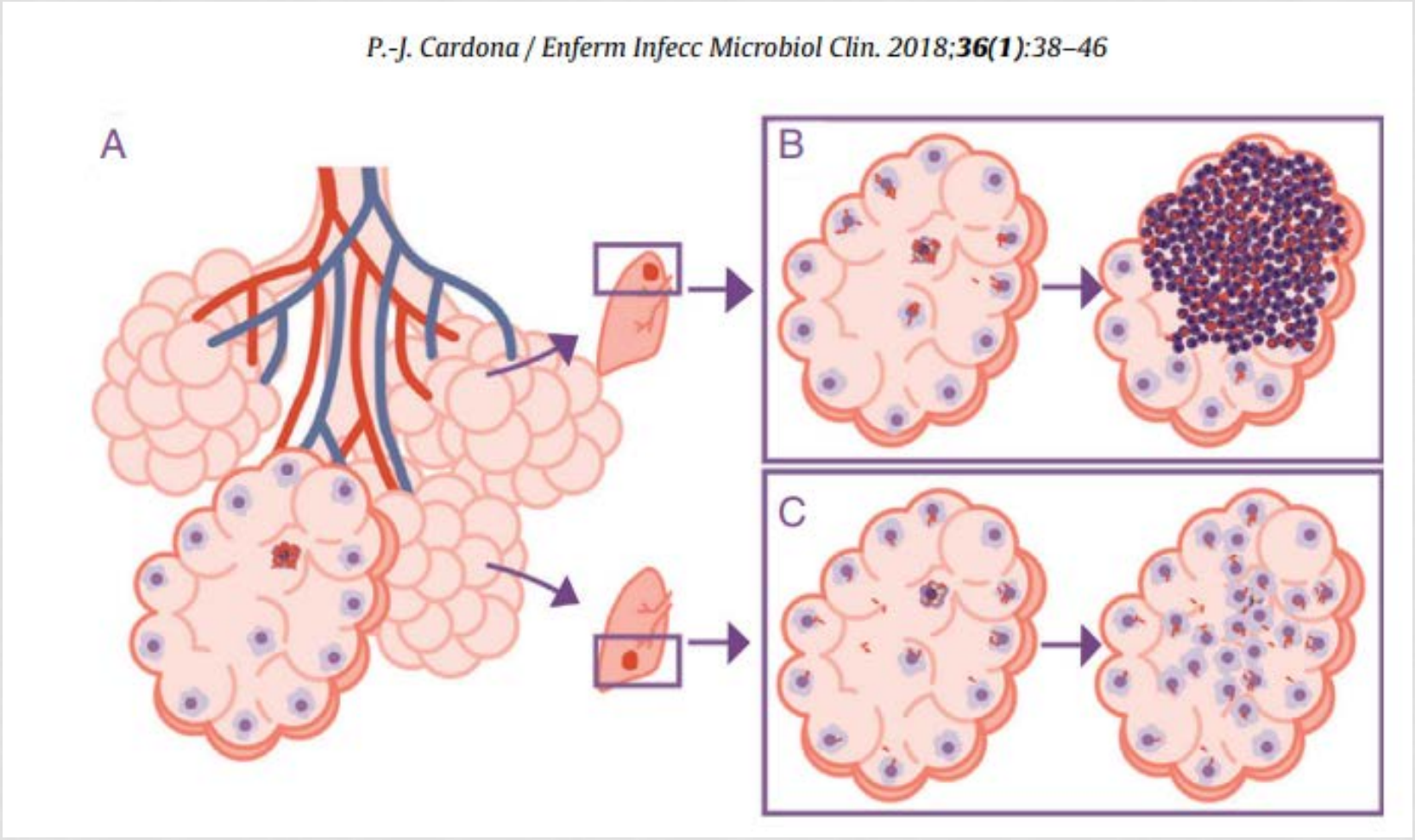
EXPOSICIÓN A M. TUBERCULOSIS

- **Eliminación inmediata del organismo**
- **Enfermedad primaria**(Aparición inmediata de enfermedad activa)
- **Infección latente**
- **Enfermedad por reactivación**(Aparición de la enfermedad activa muchos años después de un periodo de infección latente)

FISIOPATOLOGÍA



FISIOPATOLOGÍA



EXPOSICION

No infectado
70%

Enfermedad primaria
10%

Infección
Primaria 30%

TBC latente 90%

Inmunosupresión
Desnutrición
BK
Status BCG
Factores genéticos

Edad, HIV,
inmunosupresion
Anti TNF,
factores genéticos
socioeconomicos

reexposición

reinfección

TBC

Progresiva
Lactantes,
niños

REACTIVACION

TB
posprimaria y
extrapulmonar

TB posprimaria
Adultos ancianos

Enfermedad
Primaria?

DISEMINACION MASIVA LINFOHEMATOGENA

RIESGO DE PASO DE INFECCION A ENFERMEDAD SEGÚN EDAD

Table 1 Risk of progression from tuberculosis (TB) infection to intrathoracic and extrathoracic disease in immunocompetent children, as stratified by patient age

Age at primary infection (years)	No disease (%)	Pulmonary disease (%)	Miliary TB or TB of the central nervous system (%)
<1	50	30–40	10–20
1–2	75–80	10–20	2.5
2–5	95	5	0.5
5–10	98	2	<0.5
>10	80–90	10–20	<0.5

Adapted from 1.

Pediatric Respiratory in reviews(2007)8 107-117

CLÍNICA

- **Síntomas inespecíficos**
- Fiebre.
- Astenia.
- Diaforesis.
- Anorexia.
- Diarrea.
- Desnutrición.
- Tos
- Expectoración.
- Hemoptisis.
- Conjuntivitis flictenular
- Eritema Nodoso.

CLÍNICA

Table 2 Frequency of symptoms and signs of pulmonary tuberculosis as stratified by patient age

Clinical feature	Infants	Children	Adolescents
Symptom			
Fever	Common	Uncommon	Common
Night sweats	Rare	Rare	Uncommon
Cough	Common	Common	Common
Productive cough	Rare	Rare	Common
Haemoptysis	Never	Rare	Rare
Dyspnoea	Common	Rare	Rare
Sign			
Rales	Common	Uncommon	Rare
Wheezing	Common	Uncommon	Uncommon
Fremitus	Rare	Rare	Uncommon
Dullness to percussion	Rare	Rare	Uncommon
Decreased breath sounds	Common	Rare	Uncommon

Adapted from 2.

Pediatric Respiratory in reviews(2007)8 107-117

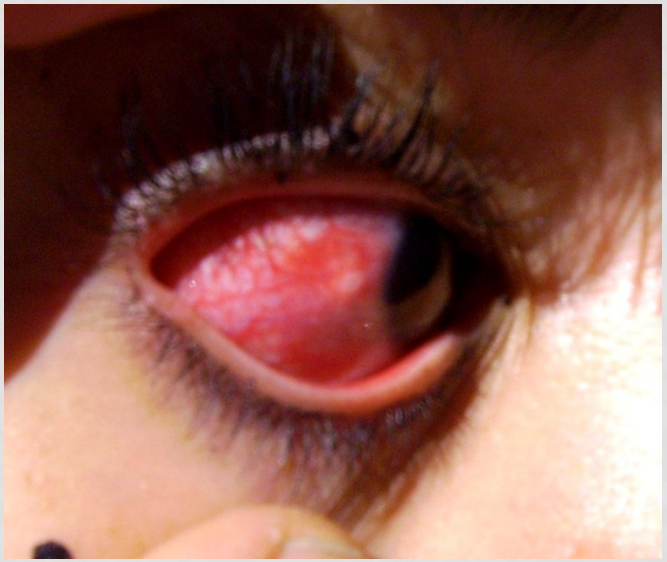
CLÍNICA

Examen físico

- No orienta mucho salvo en las formas extrapulmonares (Masa ganglionar, derrame pleural, lesiones articulares).
- Buscar cicatriz BCG

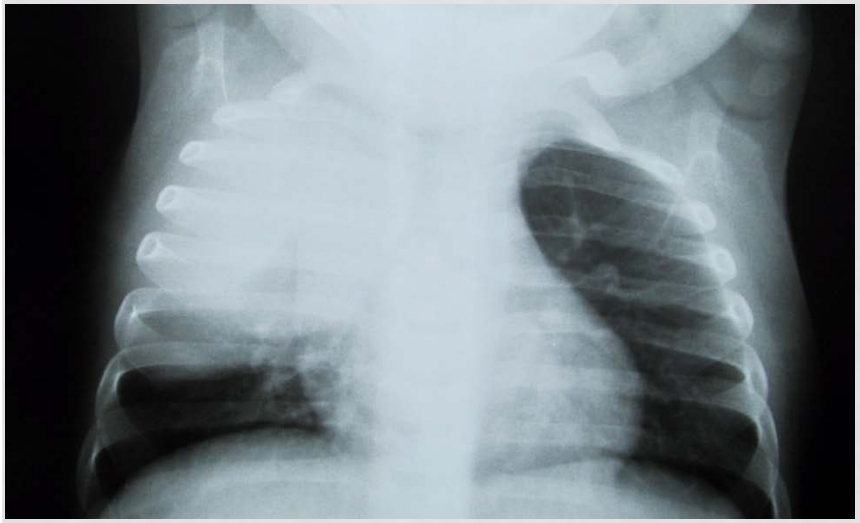
CLÍNICA

- Diagnóstico diferencial de enfermedades pleuropulmonares.
- Signos sugerentes son la queratoconjuntivitis flictenular y el eritema nodoso.



RADIOLOGÍA

- **Radiología.:** Adenopatía, condensación, cavidad, atelectasia, derrame pleural.



DIAGNÓSTICO DE TBC EN NIÑOS

- **Certeza Diagnóstica en bajo porcentaje : Baciloscopía o cultivo (+).** Baciloscopías (+) 10-15%;cultivos (+) 10-25%.

- Se basa en los siguientes elementos:

*Epidemiología
* Clínica
* Radiología
* Respuesta inmune
* Microbiología

RESPUESTA INMUNE

- **PPD: (protein purified derivate)**
- Reactivo actual mezcla antigenos de micobacterias TBC ,BCG y micobacterias no TBC.
- Mide la respuesta de inmunidad celular a la inoculación del PPD.
- Lectura a las 72 Hrs.
- Altamente Sensible para DG infección por TBC pero poco especifica.
- PPD (+) : >10 mm

  5 – 10 mm en<4años, sin vacuna BCG o inmunosuprimidos .

  Viraje o conversión :Cambio de PPD de <10mm a > 10mm con un aumento de mínimo 6mm en 2 años => infección reciente.

Norma técnica TBC 2019 - Neumol Pediatr 2015; 10 (4): 174 - 17

RESPUESTA INMUNE

- **IGRAS**(interferón-gamma release assays): Miden la respuesta de interferón-gamma del linfocito del paciente al ser expuesto al antígenos de M. tuberculosis.

(Quantiferón TB-Gold)

IGRAS: más específicos que PPD en niños vacunados BCG

IGRAS no tienen diferencia en Sensibilidad con PPD y los 2 métodos disminuyen su sensibilidad en inmunocomprometidos.

Norma técnica TBC 2019 - Neumol Pediatr 2015; 10 (4): 174 - 17

MICROBIOLOGÍA

Bacteriología:

Bajo rendimiento en niños(por bajo Nº de BK)

Baciloscopía :

*Para ser (+) requiere por lo menos 5000 germenes x ml.

*Esputo inducido , contenido gástrico(3), LBA, líquido pleural, sinovial, etc.

*No supera el 40% de positividad

BACILOSCOPIA (+) confirma DG/BACILOSCOPÍA(-) no lo descarta

Cultivos :

*Cuantifica desde 10 bacilos x ml

*Sólido (Löwenstain-Jensen) 3a 6 sem

*Líquidos 1 a 2 sem

Norma técnica TBC 2019 - Neumol Pediatr 2015; 10 (4): 174 - 17

MICROBIOLOGÍA

- **GeneXpert**: PCR en 2 horas ./detecta resistencia a Rifampicina.
- PCR(-) no descarta enfermedad
- Sensibilidad inferior a cultivos
- Sensibilidad 66 % en expectoración inducida o espontanea y 66% en muestra de lavado gástrico.

TIPO DE MUESTRA	SENSIBILIDAD (%)	ESPECIFICIDAD (%)
Aspirado de ganglios	84.9	92.5
Líquido cefalorraquídeo	79.5	98.6
Líquido pleural	43.7	98.1
Aspirado gástrico	83.3	98.1

Tabla 1. Rendimiento del sistema Xpert RIF/MTB en muestras no respiratorias (vs resultados de cultivo como estándar de oro).

Norma técnica TBC 2019 - Neumol Pediatr 2015; 10 (4): 174 - 17

SOSPECHA CLÍNICA DE TBC EN NIÑOS

- Niño con contacto de paciente bacilífero.
- Niño que cursa con neumonía , la que no se resuelve con un tratamiento antimicrobiano habitual o que presenta imágenes persistentes.
- Niño que presenta un forma tipo adulto , con hallazgos clínicos compatibles.

FORMAS CLÍNICAS

1. Pulmonares

- Complejo 1º clásico
- Progresivas o post 1ª
- Tipo Adulto

2.- Extrapulmonares

- Pleuresía serofibrinosa
- Osteoarticular
- Ganglionar
- Peritoneal, genital, renal, cutánea.

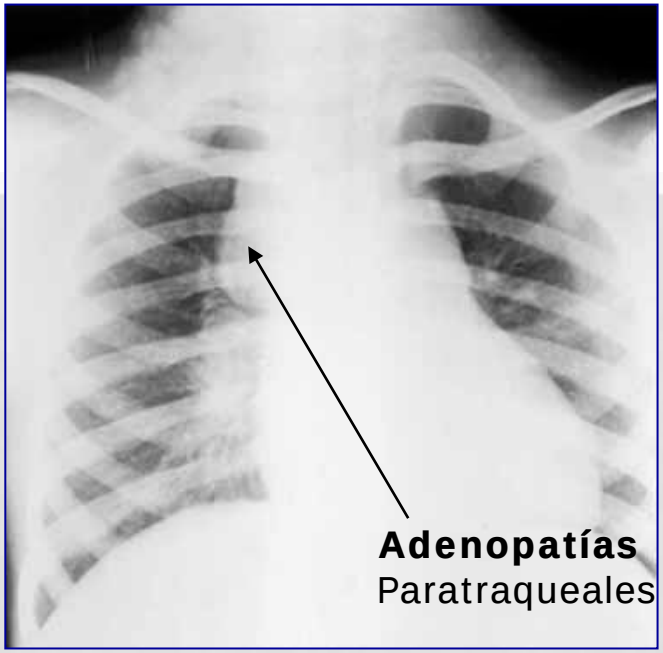
3.- Diseminadas

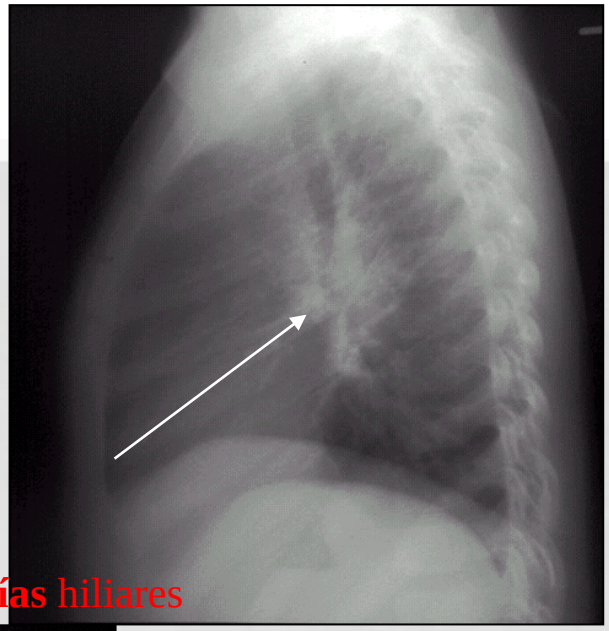
- Miliar
- Meningitis

FORMAS PULMONARES

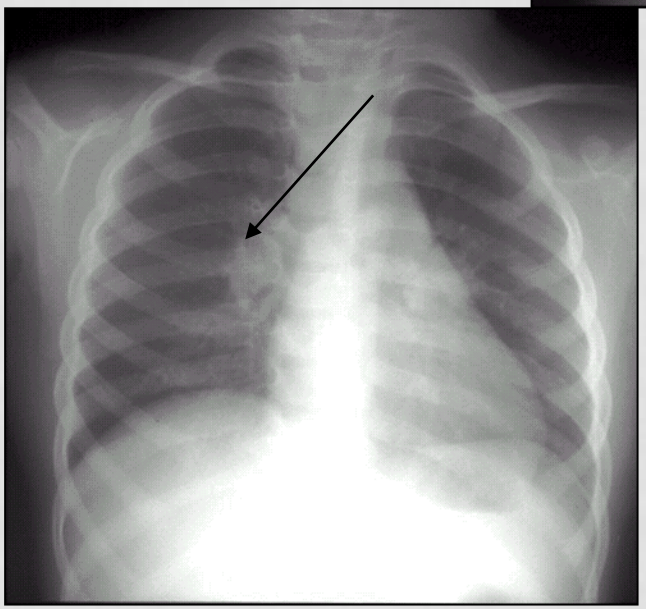
Complejo primario:

- Forma clínica más común (>90%)
- Generalmente asintomático/síntomas resp. inespecíficos
- Fiebre baja , astenia, anorexia, tos.
- Eritema nodoso y queratoconjuntivitis flictenular son poco frecuentes.
- Rx: adenopatía hiliar
- PPD (+) o un viraje PPD





Adenopatías hiliares



FORMAS PULMONARES

- Es importante tratar ya que la posibilidad de enfermar con formas pulmonares o extrapulmonares aumenta.
- Dada baja carga bacilar se indica un esquema primario simplificado.

- 2HRZ/4HR3

FÁRMACO (mg/kg)	FASE DIARIA 50 dosis (2 meses-10 semanas)	FASE TRISEMANAL 48 dosis (4 meses-16 semanas)
Isoniacida	10mg/kg	15mg/kg
Rifampicina	15mg/kg	20mg/kg

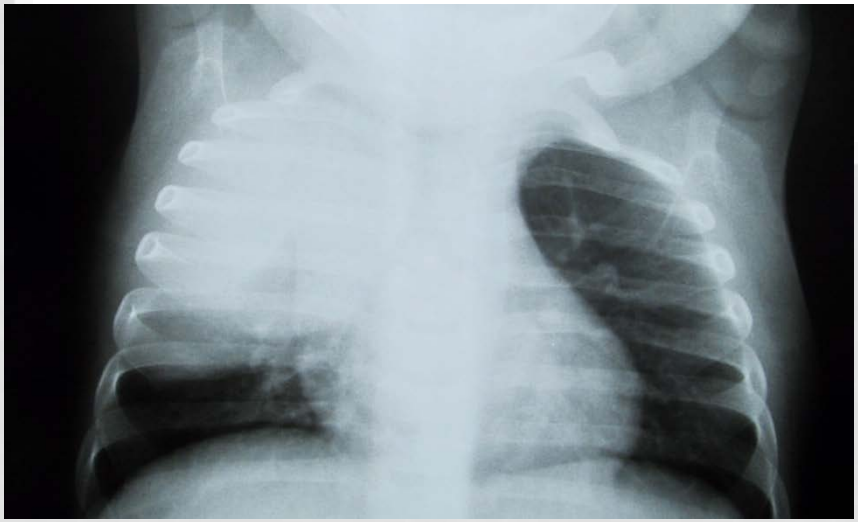
FORMAS PULMONARES

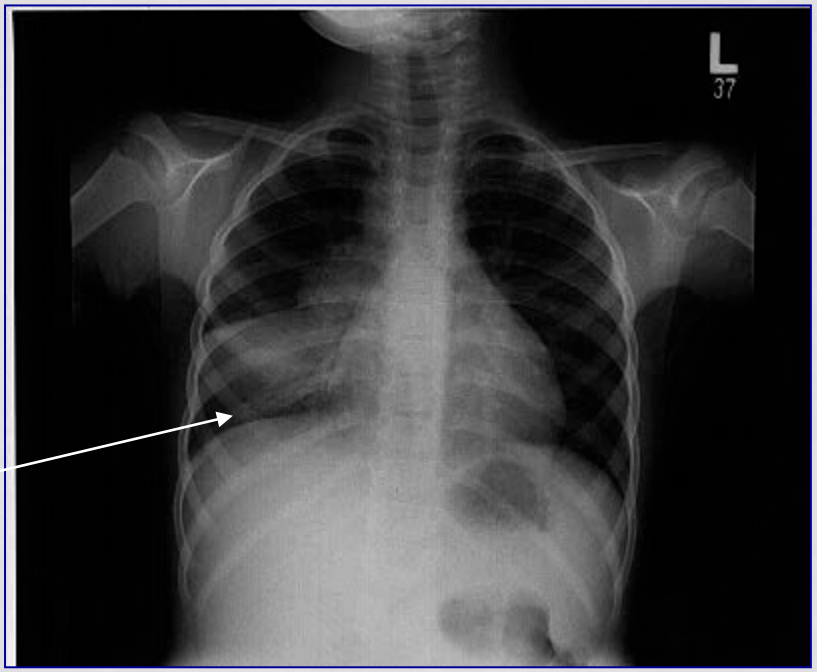
- **Formas pulmonares progresivas:**
- Mecanismos defensivos del huésped fueron sobrepasados
- <4años ,contacto masivo cercano, desnutridos , sin BCG
- Ocurriría entre 1 a 6 meses de la infección con BK
- Clínica : neumonía TBC
  diseminación broncógena
- Sin tto puede dar origen a formas diseminadas.
- Actualmente de presentación excepcional.

FORMAS PULMONARES

- **Formas pulmonares progresivas:**

- Neumonía necrotizante asociada con la presencia de adenopatías.
- Cultivos positivos a bacilo de Koch en más del 80%.





Atelectasia-Consolidación

FORMAS PULMONARES

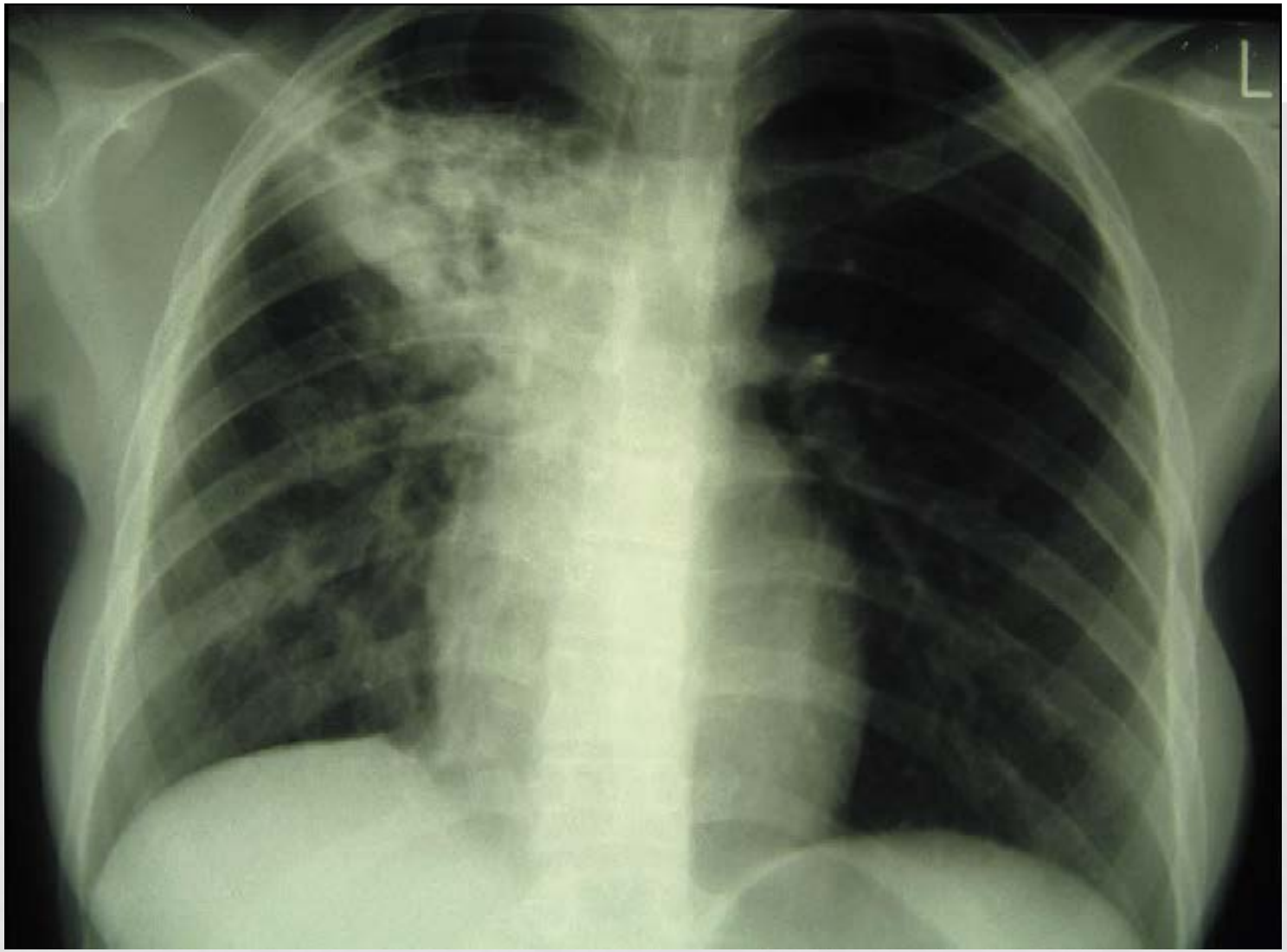
- **Formas pulmonares progresivas:**

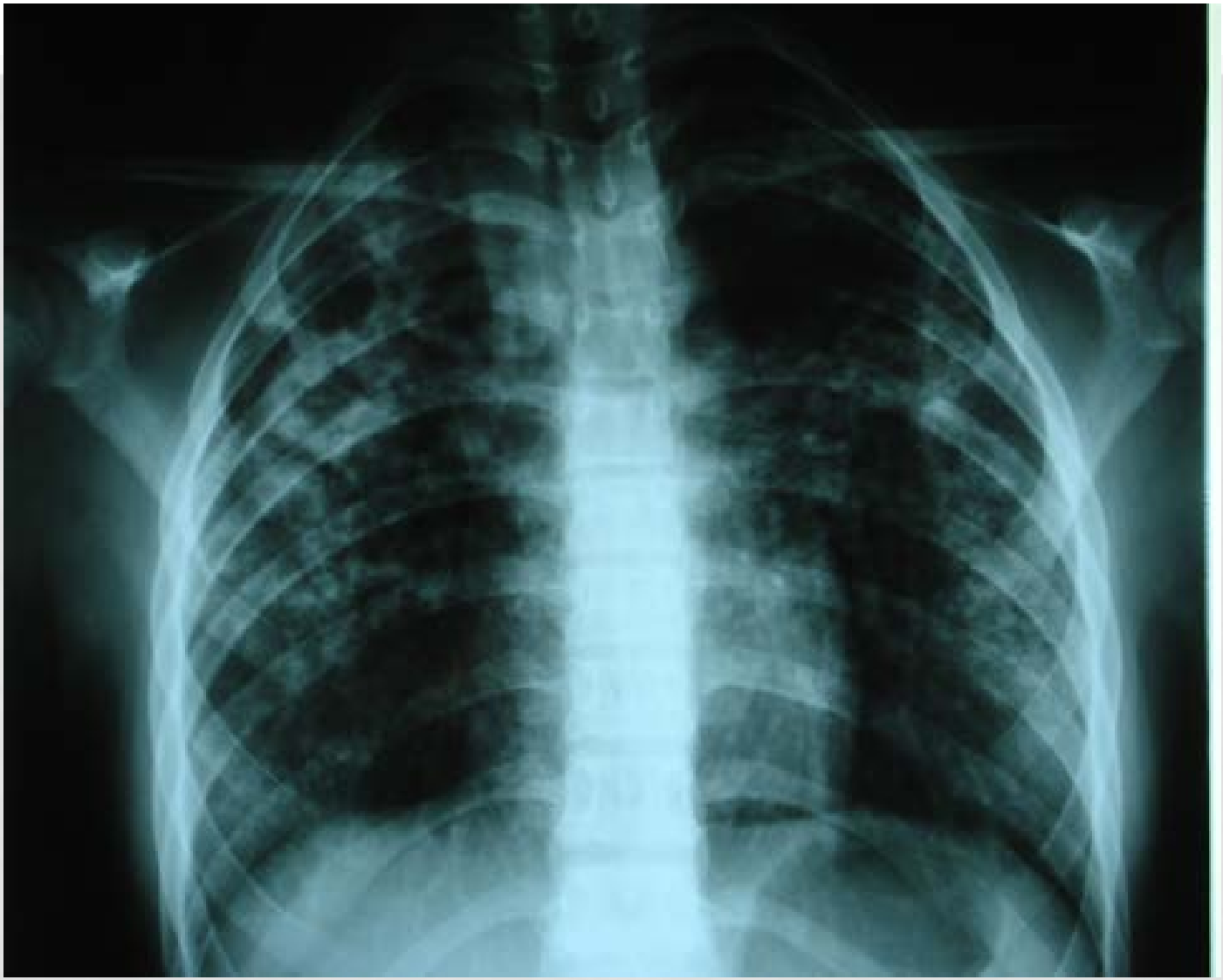
TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS INFANTIL: DOSIS DE FÁRMACOS

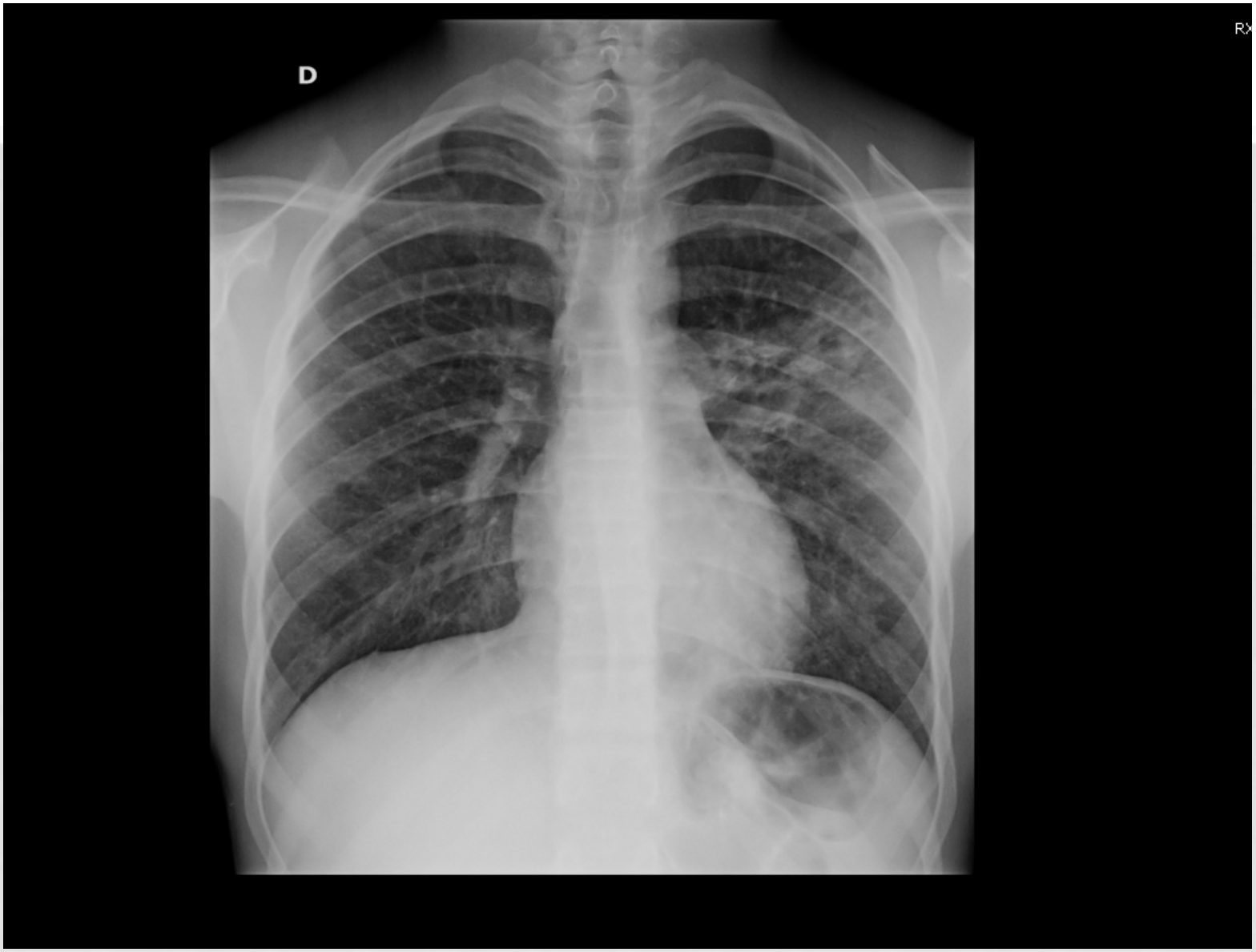
FÁRMACO (mg/kg)	FASE DIARIA 50 dosis (2 meses-10 semanas)	FASE TRISEMANAL 48 dosis (4 meses-16 semanas)
Isoniacida	10mg/kg	15mg/kg
Rifampicina	15mg/kg	20mg/kg
Pirazinamida	35mg/kg	
Etambutol	20mg/kg	

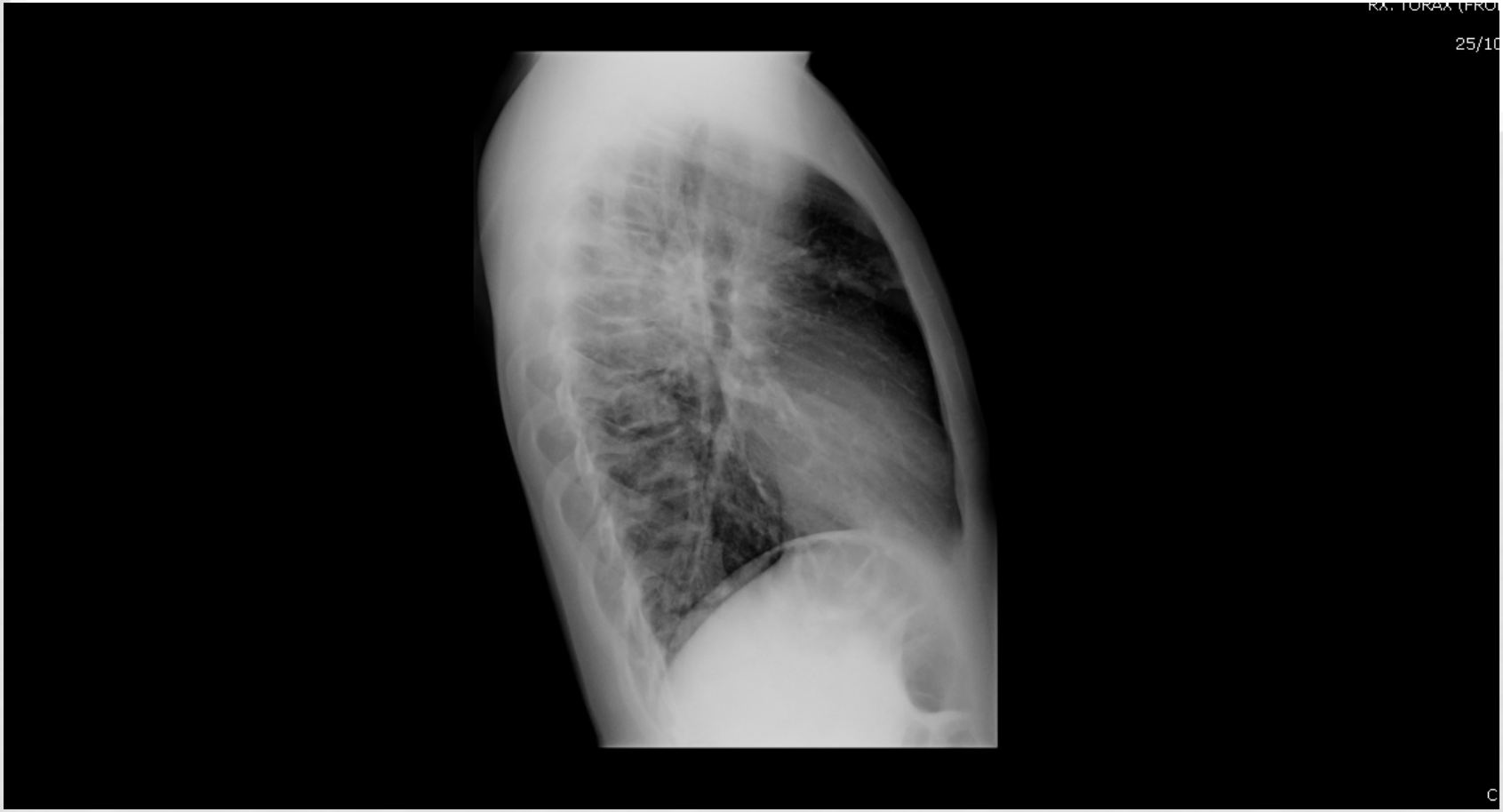
FORMAS PULMONARES

- **TBC de tipo adulto:**
- Corresponde a extensión de primoinfección o reactivación de complejo primario antiguo o reinfección exógena.
- En escolares y adolescentes
- Tos y expectoración, hemoptisis o desgarro hemoptoico
- Baja de peso , fiebre ,CEG
- Bacteriología positiva
- Rx infiltrados predominio apicales, cavernas
- Forma bacilífera contagiosa
- Ocurriría 5 años post infección con BK


L




D
RX


RX. TORAX (FRO
25/10
C

A
P

FORMAS PULMONARES: TIPO ADULTO

TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS INFANTIL: DOSIS DE FÁRMACOS

FÁRMACO (mg/kg)	FASE DIARIA 50 dosis (2 meses-10 semanas)	FASE TRISEMANAL 48 dosis (4 meses-16 semanas)
Isoniacida	10mg/kg	15mg/kg
Rifampicina	15mg/kg	20mg/kg
Pirazinamida	35mg/kg	
Etambutol	20mg/kg	

FORMAS PULMONARES: TIPO ADULTO

Tabla 3

***DOSIS Y PRESENTACIÓN DE LOS FÁRMACOS* DE PRIMERA LÍNEA PARA MAYORES DE 15 AÑOS.**

(Rango entre paréntesis)

FÁRMACOS	DOSIS DIARIA (mg/kg)	DOSIS TRISEMANAL (mg/kg)	PRESENTACION	DOSIS MÁXIMA
Isoniacida	5 (4-6)	10 (8-12)	Comprimidos blancos ranurados de 100 mg	400mg diario 600mg Trisemanal
Rifampicina*	10 (10-12)	10 (10-12)	Cápsulas de 150mg y jarabe de 100mg/5mL	600mg diario o trisemanal
Pirazinamida	25 (20-30)	35 (30-40)	Comprimidos blancos de 500 mg	1500 diario; 2500 trisemanal
Etambutol	15 (15-20)	30 (25-35)	Comprimidos de 200 mg	1200 diario; 2000 trisemanal
Estreptomicina	15 (12-18)	15 (12-18)	Frascos de 1g**	1g en <50 años; 500mg en >50 años

*Puede teñir la orina de rojo; ** Hecha la solución inyectar de inmediato.

DOSIS FIJAS COMBINADAS

TABLA 10: TRATAMIENTO PRIMARIO CON DOSIS FIJAS COMBINADAS

Fase de tratamiento	Contenido de un comprimido DFC	Número de comprimidos al día*
INICIAL	Rifampicina 150 mg + Isoniacida 75 mg + Pirazinamida 400 mg + Etambutol 275 mg	4
CONTINUACIÓN	Rifampicina 150 mg + Isoniacida 75 mg	4

*Para personas que pesan entre 45 y 70 kg.

Art. 258.- Para pacientes que pesan menos de 45 kg es posible administrar 3 comprimidos de DFC al día, siempre y cuando con esa dosis se logren los rangos de dosis diaria establecidos en la tabla 9. De lo contrario, el tratamiento se debe administrar con fármacos en presentación individual.

DOSIS FIJAS COMBINADAS

TABLA 12: PRESENTACIONES PEDIÁTRICAS DE FÁRMACOS ANTITUBERCULOSOS DEL ESQUEMA PRIMARIO

Presentación	Contenido
Comprimido DFC dispersable RH	Rifampicina 75 mg + Isoniacida 50 mg
Comprimido DFC dispersable RHZ	Rifampicina 75 mg + Isoniacida 50 mg + Pirazinamida 150 mg
Comprimido recubierto E	Etambutol 100 mg
Solución oral R	Rifampicina 100 mg/5ml
Solución oral H	Isoniacida 200 mg/5ml

Art. 273.- Similar a los adultos, siempre que sea posible la dosis se debe ajustar a las presentaciones disponibles, dentro del rango de dosis por peso, evitando la indicación de dosis intermedias que complejizan la administración de los fármacos.

ESTUDIO DE CONTACTOS

- El 25% de la población mundial tienen TBC Latente.
- Personas infectadas con bacilo TBC, tienen un 5 a 15% de riesgo de enfermar de tuberculosis. (Pero inmunodeprimidos (VIH , diabéticos ,desnutridos) y tabáquicos tienen mucho mayor riesgo.
- Una persona con tuberculosis activa puede infectar a lo largo de un año a entre 10 y 15 personas por contacto directo.

RIESGO DE PASO DE INFECCION A ENFERMEDAD SEGÚN EDAD

RECORDAR

Table 1 Risk of progression from tuberculosis (TB) infection to intrathoracic and extrathoracic disease in immunocompetent children, as stratified by patient age

Age at primary infection (years)	No disease (%)	Pulmonary disease (%)	Miliary TB or TB of the central nervous system (%)
<1	50	30–40	10–20
1–2	75–80	10–20	2.5
2–5	95	5	0.5
5–10	98	2	<0.5
>10	80–90	10–20	<0.5

Adapted from 1.

ESTUDIO DE CONTACTOS

- Se debe estudiar a todos los contactos menores de 15 años con diagnóstico de TBC. Pulmonar o extra-pulmonar confirmadas y sin confirmar de un caso (casos índices contagiados)

MANEJO DE CONTACTOS

- **Estudio de contactos en < de 15 años**

- Radiografía de tórax
- PPD
- BK si es sintomático resp. y expectora
- BK de contenido gástrico

Norma técnica para el control y la eliminación de TBC, chile 2022

MANEJO DE CONTACTOS

MANEJO DE CONTACTOS

- **Indicación de quimioprofilaxis :**

- Recién nacido de Madre con TBC pulmonar bacilífera (Baciloscopía o cultivo (+)) hayan o no recibido BCG al nacer.Sin evidencias de TBC activa.

- Niños menores de 15 años , contactos de casos de tuberculosis pulmonar bacilífera (Baciloscopía o cultivo)sin evidencia clínica ni radiológica de TBC pulmonar activa.

- Infectados con VIH con evidencias de infección TBC (PPD>5 o IGRA (+)). Previo descarte de TBC activa

Norma técnica para el control y la eliminación de TBC, chile 2022

MANEJO DE CONTACTOS

- Quimioproxilaxis para todos independiente de resultado de PPD
- < 2 años: Isoniacida 10 mg/Kg/día. Dosis máxima 300 mg , autoadministrada, de Lunes a Domingo por 6 meses.
- Lactante con LME: Vitamina B6 1-2mg/kg/día. Máximo 10mg. + VIH, Diabetes, ERC, desnutrición.
- 2-5 años: mismas indicaciones quiomioprofilaxis secundaria.

Norma técnica para el control y la eliminación de TBC, chile 2022

MANEJO DE CONTACTOS

- Quimioprofilaxis secundaria (TBC latente).

- > 5 años contactos de casos índice de tuberculosis pulmonar con bacteriología positiva, deben realizarse (PPD o IGRAs).
- Un PPD no reactivo debe repetirse a los tres meses y, si existe viraje tuberculínico, se considera que el paciente tiene una ITL.
- Los PPD reactivos o los IGRAs positivos no deben repetirse.
- El tamaño de la reacción de PPD más allá de los 10 mm no se relaciona con diagnóstico de enfermedad.

Norma técnica para el control y la eliminación de TBC, chile 2022

MANEJO DE CONTACTOS

- Desde 2019:Esquema de Isoniacida- rifapentina. 1 dosis semanal por 12 semanas
- Alternativa en mayores de 2 años.
- < 12 años isoniacida 25mg/Kg, máxima de 900 mg.
- > 12 años isoniacida 15mg/Kg, máxima de 900mg.

TABLA 4. (ORIGINAL EN CAPÍTULO 3): DOSIS DE RIFAPENTINA PARA TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN TUBERCULOSA LATENTE SEGÚN PESO DEL PACIENTE (UNA VEZ POR SEMANA)

Peso (kilos)	Rifapentina	
	Dosis (mg)	Número de tabletas (150mg)
10 -14	300	2
14,1 -25	450	3
25,1 -32	600	4
32,1 -50	750	5
>50	900	6

CONCLUSIONES

- Aunque la incidencia y mortalidad por TBC en Chile ha descendido, aun no se ha alcanzado la etapa de eliminación avanzada (10/100.000).
- Hay notables diferencias entre grupos de riesgo y zonas de baja incidencia. Destacando entre los grupo de riesgo: situación del emigrante, hacinamiento, gente sin techo, personas privadas de libertad.
- Debe insistirse en el control estricto de contactos, supervisión del tratamiento y aumentar el índice de pesquisa en algunas regiones.
- Mientras no se logren las exigencia de organismos internacionales, debe mantenerse la vacunación BCG neonatal.

BIBLIOGRAFÍA

- Norma tecnica para el control y eliminacion de la tuberculosis 2022
- Informe de la situacion epidemiologica y operacional del progrma nacional de la tuberculosis 2019
- Manual de procedimientos técnicos para el diagnostico de la tuberculosis 2019
- Howard-Jones AR, Marais BJ. Tuberculosis in children: screening, diagnosis and management. Curr Opin Pediatr. 2020 Jun;32(3):395-404
- J. Brandão Silva, Anales de Pediatría 94(2021)403--411
- Pere-joan-Cardona, Patogénesis de la tuberculosis y otras micobacteriosis, Enferm Infecc Microbiol Clin. 2018;36(1):38-46
- Global tuberculosis report 2019. WHO
- Cruz AT, Starke JR. Clinical manifestations of tuberculosis in children. Paediatr Respir Rev. 2007 Jun;8(2):107-17.