

---

## **Características de la enfermedad tuberculosa en la infancia** *Clinical characteristics of tuberculosis in childhood*

---

**M. Herranz, E. Bernaola**

---

### **RESUMEN**

La tuberculosis es un problema grave de salud mundial, con un incremento de los casos en los últimos años. Los niños son más vulnerables a la infección, con mayor riesgo de progresión a enfermedad y mayor frecuencia de formas graves de la misma. A pesar de ello es excepcional que sean bacilíferos, no teniendo su tratamiento un gran papel en el control epidemiológico de la enfermedad. Sin embargo, el tratamiento de la infección tuberculosa latente en los niños evita su progresión a enfermedad y el estudio familiar de contactos puede permitir el diagnóstico, tratamiento y control del adulto contagioso.

En este trabajo se repasa la tuberculosis en la infancia, haciendo énfasis en algunas de sus peculiaridades. Se analizan la infección y la enfermedad tuberculosa, la conducta ante el hijo de madre con infección o enfermedad tuberculosa y aspectos de la prevención por medio de la quimio e inmunoprofilaxis.

**Palabras clave.** Tuberculosis. Infancia. Neonatal. Vacuna BCG. Tuberculina.

### **ABSTRACT**

Tuberculosis is a serious disease for world health and there has been an increase in the number of cases in recent years. Children are the most vulnerable to infection, with a greater risk of developing the disease and with a greater frequency of its serious forms. In spite of that, it is exceptional for them to develop bacilliferous TB, with its treatment not playing a great role in the epidemiological control of the disease. However, the treatment of latent tuberculosis infection in children avoids development of the disease and the study of familial contacts can help the diagnosis, treatment and control of the contagious adult.

This paper reviews tuberculosis in childhood, with emphasis on some of its peculiarities. We analyse TB infection and disease, the behaviour towards the child by the infected or diseased mother, and aspects of prevention through chemo and immunoprofilaxis.

**Key words.** Tuberculosis. Childhood. Neonatal. BCG vaccine. Tuberculin.

An. Sist. Sanit. Navar. 2007; 30 (Supl. 2): 117-129.

---

Unidad de Neumología y Enfermedades Infecciosas. Servicio de Pediatría. Hospital Virgen del Camino. Pamplona.

**Correspondencia:**  
Enrique Bernaola  
Servicio de Pediatría  
Hospital Virgen del Camino  
C/Irunlarrea, 3  
31008. Pamplona  
E-mail: [bernaola@teleline.es](mailto:bernaola@teleline.es)

## INTRODUCCIÓN

La tuberculosis (TB) constituye un problema grave de salud a nivel mundial. Es una de las enfermedades más extendidas en el mundo y se considera que una de cada 3 personas está infectada. Es responsable de gran número de muertes al año (aproximadamente 2 millones, de las que son niños unos 400.000), el 90% de ellas en los países en vías de desarrollo<sup>1,4</sup>.

En España la ausencia de un programa nacional de control de la tuberculosis impide conocer la incidencia real de la enfermedad. Los datos del Centro Nacional de Epidemiología muestran un sesgo por infranotificación, por lo que son útiles otras fuentes como el grupo de Tuberculosis e Infecciones Respiratorias de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica, o el Proyecto Multicéntrico de investigación en Tuberculosis<sup>2</sup>. En los últimos 10 años la incidencia ha descendido, sin embargo España no puede ser considerado un país de baja incidencia; en adultos la incidencia es 4-5 veces superior que en Estados Unidos, por lo que un niño español tiene 4-5 veces más riesgo de enfermar de tuberculosis<sup>5</sup>.

Es una enfermedad "familiar" sucediendo la mayor parte de la transmisión persona-persona de *Mycobacterium tuberculosis* en el hogar. Los niños no tienen un importante papel en el control epidemiológico de la enfermedad porque, aún en el caso de formas graves, habitualmente no son bacilíferos. Generalmente son un "marcador" de un reciente contagio por lo que es muy importante el estudio exhaustivo de sus contactos que puede ayudar a diagnosticar al adulto bacilífero fuente de la infección y el tratamiento de estos últimos constituye el mejor modo de prevención de la tuberculosis<sup>6</sup>.

Los niños presentan diferente fisiopatología de la infección tuberculosa reciente que los adultos, siendo la multiplicación de bacterias muy rápida. Debido a la inmadurez de su sistema inmune tienen un riesgo mayor de progresar de infección a enfermedad y de presentar formas graves y diseminadas de tuberculosis. Los menores de 5 años pueden desarrollar estas formas graves, fundamentalmente tuberculo-

sis miliar y meningitis en menos de tres meses tras la infección<sup>6,7</sup>.

El análisis y estudio de la tuberculosis en la infancia se debe enfocar bajo el prisma de la prevención, ya que el diagnóstico y tratamiento de la infección tuberculosa puede evitar su progresión a enfermedad. En este sentido se podría decir que en los países desarrollados, un niño con enfermedad tuberculosa representa un fallo en el sistema preventivo de la enfermedad que es necesario investigar.

El objetivo de este artículo es realizar un resumen práctico de la tuberculosis en la infancia resaltando los aspectos diferenciales respecto al adulto. Se hará referencia fundamentalmente a la actitud a seguir ante un contacto tuberculoso y a la actuación ante una infección o enfermedad tuberculosa; también se hablará del recién nacido hijo de madre con tuberculosis y de la prevención por la vacuna BCG.

### Actitud a seguir ante un niño expuesto a tuberculosis bacilífera

Se considera que un niño está expuesto a una TB cuando ha mantenido un contacto frecuente y repetido con un adulto bacilífero. Se debe estudiar el niño y al resto de contactos expuestos realizando la historia clínica, exploración física y una prueba de tuberculina (PT).

Si la PT del niño es negativa se debe realizar profilaxis primaria con isoniacida (H) durante 10 semanas. En cuanto a la edad en la que ésta se debe indicar hay diferentes recomendaciones en la literatura<sup>8-10</sup>. Algunos autores la indican solamente en niños pequeños, que son los que tienen más riesgo de desarrollar formas graves de la enfermedad, sin embargo otros recomiendan profilaxis primaria a todos los niños. El consenso del Grupo de trabajo de Tuberculosis de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica publicado en el año 2006 recomienda tratar a todos los menores de 16 años<sup>10</sup>.

Tras las 10 semanas de tratamiento se repetirá la PT, si ésta es negativa se suspenderá la quimioprofilaxis y si es positiva se estudiará al paciente y se tratará como

infección o enfermedad tuberculosa según proceda.

### INFECCIÓN TUBERCULOSA LATENTE

El diagnóstico y tratamiento de la infección tuberculosa latente (ITL) en el niño es importante para evitar formas graves de la enfermedad y porque el estudio epidemiológico familiar y de contactos puede permitir diagnosticar y tratar nuevos casos.

Un paciente se dice que tiene una ITL cuando su tuberculina es positiva, está asintomático y su estudio radiológico es normal<sup>8,10</sup>.

Las diferentes recomendaciones y consensos no siempre coinciden en la definición de positividad de la PT en casos, como por ejemplo, los pacientes VIH o la vacunación previa tuberculosa, lo cual dificulta mucho la práctica clínica<sup>8,10</sup>. En este sentido, el consenso Grupo de trabajo de Tuberculosis de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica unifica criterios y es aplicable en nuestro medio<sup>10</sup>.

Situaciones en las que una prueba de tuberculina es diagnóstico de infección:

- Pacientes con viraje de PT igual o superior a 5 mm de induración.

- Niños en que se realiza un estudio de contactos y la PT es igual o superior a 5 mm de induración.
- Niños vacunados con la BCG en los últimos 3 años con PT igual o superior a 15 mm de induración.

Pueden producirse falsos positivos de la prueba si hay un hematoma local, la herida se infecta, el paciente presenta sensibilidad a los componentes de la tuberculina o la técnica no es adecuada<sup>7</sup>. También existen reacciones inespecíficas en infecciones por micobacterias no tuberculosas (Tabla 1).

Los falsos negativos pueden ser debidos a infecciones, vacunación con virus vivos en los dos meses previos (sarampión, parotiditis y varicela), alteraciones metabólicas (insuficiencia renal crónica), desnutrición grave, tratamiento con corticoides o con inmunosupresores, hemopatías malignas (leucemia, linfoma), edad inferior a 3 meses y situaciones de estrés como grandes quemados o cirugía. La mala técnica tanto en la tuberculina empleada (conservación inadecuada, no agitación antes de usar y no control de la fecha de caducidad), método de administración y lectura del resultado también pueden ocasionar falsos negativos<sup>7</sup> (Tabla 2). Con-

**Tabla 1.** Falsos positivos de la tuberculina.

---

- Hematoma local
- Infección de la herida
- Paciente con hipersensibilidad a algún componente de la vacuna
- Técnica inadecuada
- Infecciones por micobacterias atípicas

---

**Tabla 2.** Falsos negativos de la tuberculina.

---

- Infecciones
- Vacunas de virus vivos
- Alteraciones metabólicas
- Desnutrición grave
- Corticoterapia
- Tratamiento inmunosupresor
- Lactantes menores de 3 meses
- Grandes quemados
- Cirugía mayor
- Mala técnica

---

viene recordar que, desde que penetra en el organismo de un niño el *Mycobacterium tuberculosis* hasta que se establece la hipersensibilidad retardada, transcurren entre cuatro y ocho semanas. Si en este periodo se realiza una PT, ésta puede ser negativa por encontrarse en el denominado periodo "ventana".

Cuando la PT es positiva se realizará una radiografía de tórax y si es normal y el paciente está asintomático se diagnosticará de ITL. En pacientes de alto riesgo, principalmente niños pequeños en los que las adenopatías pueden ser difíciles de diagnosticar en una radiografía simple, puede ser necesario realizar una tomografía axial computerizada (TAC) torácica<sup>11</sup>. Es fundamental diferenciar el diagnóstico de infección o enfermedad antes de iniciar el tratamiento.

Se puede considerar artificial esta distinción entre infección y enfermedad, sin embargo es un arma diagnóstica con importantes implicaciones en el tratamiento, ya que determinará su manejo terapéutico. Se considera que en un paciente con infección tuberculosa latente hay menor número de bacilos tuberculosos infectantes y dado que la aparición de resistencias está relacionada con la cantidad de bacilos, la posibilidad de inducir resistencias es mucho menor. Por ese motivo es suficiente el tratamiento con un solo fármaco. Sin embargo en la enfermedad tuberculosa hay un número de bacilos mucho mayor por lo que aparecerán mutaciones espontáneas con más frecuencia y no sería adecuado el tratamiento con un solo fármaco.

El tratamiento de la infección tuberculosa latente en niños se ha de realizar con H 5-10 mg/Kg durante 6-9 meses<sup>10</sup>. La rifampicina (R) 10 mg/Kg durante 6 meses está indicada si el caso índice es resistente a isoniacida o existe intolerancia o imposibilidad de administrarla.

La terapia con H+R durante 3 meses es una alternativa útil en aquellos niños en situación social desfavorable que dificulte el cumplimiento del tratamiento, cuando el caso índice pertenece a una población de alto riesgo de tener resistencias a tuberculostáticos (de entrada hasta conocer el antibiograma) o en niños procedentes de

áreas geográficas donde las resistencias a isoniacida de la población son superiores al 4%<sup>12</sup>.

En casos de difícil cumplimiento se pueden utilizar tratamientos de 2-3 días por semana directamente observados como última alternativa, ya que su eficacia puede ser algo menor que con los tratamientos diarios. Esta modalidad requiere el aumento de la dosis de los fármacos y asegurar su correcta administración.

Los niños infectados por VIH deben ser tratados como mínimo 9 meses y no deben utilizar pautas parciales.

Si la cepa infectante es multirresistente hay que adaptar el tratamiento a su antibiograma, administrando dos fármacos durante un periodo de 9-12 meses. Cuando se sospecha resistencia a H y R pero no se conoce el antibiograma algunos autores recomiendan pautas de dos fármacos anti-tuberculosos (pirazinamida (Z), etambutol (E), etionamida, cicloserina, ciprofloxacino, o PAS) durante 9-12 meses. Dado el riesgo de que estos fármacos sean tóxicos, otros autores recomiendan no tratar y realizar un control clínico estrecho de los niños. Existen pocos estudios en niños y no se ha demostrado que ninguna conducta ni ninguna pauta farmacológica sea superior a otra.<sup>10-13</sup>

## ENFERMEDAD TUBERCULOSA

El manejo del niño con TB tiene una serie de diferencias importantes con respecto al adulto que es necesario conocerlas como son: su comportamiento epidemiológico, su presentación clínica y una diferente rentabilidad de los elementos que sirven para el diagnóstico. Todo ello es especialmente marcado en los niños menores de cinco años<sup>14</sup>.

### Clínica

Los síntomas más frecuentes de la enfermedad tuberculosa pulmonar en niños son tos, anorexia, astenia, pérdida de peso y fiebre. También pueden presentar sudoración nocturna, signos tóxicos inespecíficos o signos de hipersensibilidad como el eritema nodoso. Habitualmente el cuadro es insidioso y progresivo en sus

tres semanas iniciales<sup>8</sup>. En la gran mayoría de los casos de TB en niños, la enfermedad se ha producido por progresión de una TB primaria, lo que conlleva que con mayor frecuencia se presente diseminación hematógena y linfática. Por ello, la tuberculosis extrapulmonar es más frecuente en niños que en adultos ocurriendo en aproximadamente un tercio de los casos. Su forma de presentación más frecuente es la linfadenitis, principalmente en ganglios submandibulares y cervicales anteriores. La meningitis tuberculosa es la forma más grave y junto con las formas diseminadas como la tuberculosis miliar es más frecuente en los niños pequeños<sup>15</sup>.

### Diagnóstico

Mientras el diagnóstico de la TB en el adulto se basa fundamentalmente en los estudios bacteriológicos, estas técnicas tan solo servirán como diagnóstico en un pequeño porcentaje de niños con TB, por lo que otros métodos de diagnóstico indirecto adquieren aquí una importancia mayor. En cualquier caso, esta falta de apoyo microbiológico hace mucho más difícil el diagnóstico y con frecuencia se deben adoptar decisiones terapéuticas en base a métodos mucho menos específicos<sup>14</sup>.

En la infancia el diagnóstico de enfermedad tuberculosa se realiza con frecuencia basándose en la PT, la clínica sospechosa, los hallazgos radiológicos compatibles y la presencia de un adulto con capacidad de contagio en su entorno. Recientemente se ha publicado un estudio que destaca la importancia de la clínica mostrando que en áreas de alta incidencia de TB la asociación de tos persistente de más de 2 semanas, pérdida de peso y astenia tiene una sensibilidad del 62,8%, una especificidad del 89,8% y un valor predictivo positivo del 83,6% para el diagnóstico de enfermedad tuberculosa pulmonar<sup>16</sup>. En ocasiones se desconoce el contacto y el diagnóstico se retrasa por la falta de sospecha clínica; al no existir factores de riesgo social no se piensa en ella y se emiten falsos diagnósticos. Además, el porcentaje de pacientes con PT negativa y enfermedad tuberculosa es mucho mayor en niños

pequeños y neonatos, en especial si tienen formas graves de la enfermedad.

La imagen más frecuente en la radiografía de tórax consiste en adenopatías con afectación pulmonar que en ocasiones progresa a un infiltrado neumónico o bronconeumónico con o sin derrame pleural<sup>17-18</sup>. La progresión y desarrollo de una caverna es excepcionalmente rara en la infancia.

El examen directo de frotis para demostrar la presencia de bacilos ácido alcohol resistentes es el método más rápido para el diagnóstico y el cultivo permitirá el aislamiento del germen y la realización de un antibiograma pero, como ya hemos comentado anteriormente, la confirmación bacteriológica en muchas ocasiones es difícil ya que en la infancia son habituales las formas paucibacilares y cerradas.

El esputo directo es la muestra de mayor rentabilidad, la dificultad estriba en que los niños pequeños habitualmente no saben expectorar voluntariamente por lo que se suele utilizar el jugo gástrico.

La obtención de la muestra de jugo gástrico se debe realizar mediante sonda nasogástrica a primera hora de la mañana, en ayunas y antes de que el paciente se incorpore. De este modo se evita que las secreciones respiratorias deglutidas durante la noche se desplacen por el peristaltismo intestinal. Esta técnica se realiza habitualmente con el paciente hospitalizado, pero algunos estudios refieren un rendimiento similar cuando se realiza de modo ambulatorio con menor coste e inconvenientes para el paciente<sup>19</sup>.

En niños infectados la sensibilidad del examen directo del jugo gástrico suele ser inferior al 10% y la especificidad es controvertida (en algunos estudios hasta el 96%), pudiendo existir falsos positivos; éstos se han atribuido a saprofitos ácido alcohol resistentes presentes en el jugo gástrico, por lo que el resultado de las baciloscopias debe ser confirmada con el cultivo. La rentabilidad del cultivo del jugo gástrico en tres muestras consecutivas es del 20-40%, pero en lactantes puede llegar al 70%<sup>20</sup>. Aumenta cuanto mayor es la afectación parenquimatosa del paciente, en niños menores de 2 años, pacientes con TB mayor de 17 mm o cuando la fuente de

contagio es un conviviente. Las muestras obtenidas por lavado broncoalveolar en niños no parecen tener mayor rentabilidad que los jugos gástricos seriados<sup>20</sup>.

La utilidad de la PCR en el estudio de la tuberculosis en niños no ha sido tan contrastada como en los adultos. Si se compara con el diagnóstico clínico de tuberculosis pulmonar en niños, la sensibilidad de la PCR varía del 23 al 83% y la especificidad del 80 al 100%<sup>21</sup>. La PCR puede ser positiva en jugos gástricos de niños infectados recientemente y sin signos radiológicos de enfermedad, lo cual pondría en duda su utilidad para distinguir entre infección y enfermedad. Sin embargo, puede ser de gran utilidad en el diagnóstico de niños con enfermedad pulmonar importante, en los que la microbiología tradicional y la epidemiología no permitan hacer el diagnóstico. También puede ser muy útil en el diagnóstico de tuberculosis extrapulmonar y en niños inmunodeprimidos o con infección por el VIH.

## Tratamiento

Como ya se ha comentado en otro capítulo de esta obra un principio fundamental del tratamiento de la enfermedad tuberculosa es la necesidad de asociar fármacos para prevenir las resistencias. Los bacilos de una colonia no tienen el mismo comportamiento frente a un determinado fármaco. Cuando la colonia crece y alcanza un número determinado de bacilos (distinto para cada fármaco) aparecen mutaciones cromosómicas espontáneas irreversibles que confieren resistencia a ese fármaco. De este modo cuanto mayor es la

población de bacilos infectantes más posibilidades hay de que aparezcan resistencias a uno o más fármacos. Estas resistencias pueden ser primarias, cuando los bacilos infectantes ya son resistentes, o secundarias cuando se producen a lo largo del tratamiento. La población bacteriana es mucho menor en niños enfermos que en los adultos, por ese motivo, en los niños la mayor parte de las resistencias son primarias por contagio de un bacilo procedente de un adulto. La administración concomitante de varios fármacos impide la selección y sobrecrecimiento de una cepa resistente que podría condicionar un fracaso del tratamiento.

La pauta de tratamiento más extendida es la misma que para los adultos con la de administración diaria y de 6 meses de duración, iniciándose con tres fármacos los dos primeros meses (H+R+Z) y continuando con dos (H+R) los cuatro siguientes<sup>7</sup>. Si por algún motivo no se puede administrar algunos de estos fármacos, se sustituirá por etambutol (Tabla 3).

Está indicada la administración de un cuarto fármaco (etambutol o estreptomina) los dos primeros meses de tratamiento cuando el caso índice es resistente a un fármaco, tiene alto riesgo de serlo (VIH, ADVP, alcoholismo, mala adherencia al tratamiento o fracaso terapéutico) o se trata de una forma clínica grave. La duración del tratamiento debe ser mayor en las formas graves o en la infección VIH'.

En los casos de mala adherencia al tratamiento se pueden usar pautas intermitentes que, en algunos estudios en pediatría, han mostrado una eficacia similar a

**Tabla 3.** Fármacos antituberculosos de primera línea.

Fármaco	Dosis (mg/Kg/día)	Efectos secundarios
Isoniacida	5-10	Resistencias no infrecuentes, hepatotoxicidad y neuropatía periférica (muy raro)
Rifampicina	10-20	Inducción enzimática con interacciones medicamentosas, colorea la orina, hepatotoxicidad y erupción cutánea
Piracinamida	20-35	Hepatotoxicidad, hiperuricemia y artralgias
Etambutol	15-25	Neuritis retrobulbar
Estreptomina	20-40 (IM)	Ototoxicidad y nefrotoxicidad (muy rara)



las pautas diarias<sup>22</sup>. Es fundamental recordar que las dosis de los fármacos en pauta intermitente son más altas y que la observación directa de la administración de todas las dosis es imprescindible en estos casos<sup>22</sup>.

Conviene un control del tratamiento mensual insistiendo en el cumplimiento y monitorizando de posibles efectos secundarios. Los niños pequeños toleran bien el tratamiento, pero la escasez de formulaciones pediátricas dificulta su administración y la adherencia de los pacientes. Dada la poca frecuencia de toxicidad hepática en niños no se recomienda la realización de controles analíticos de rutina, salvo que aparezcan signos clínicos sugestivos de dicha patología. Se considera que existe hepatotoxicidad medicamentosa cuando las transaminasas superan cinco veces la cifra normal en niños asintomáticos o las triplican cuando hay sintomatología. Se debe suspender el tratamiento hasta que las transaminasas desciendan a dos veces el valor normal. Si el cuadro recurre al reiniciar el tratamiento se buscarán otras alternativas farmacológicas. Se debe tener en cuenta que la H presenta interacciones medicamentosas con la fenitoína, carbamacepina, ácido valproico y paracetamol. Cuando el niño presenta una hepatopatía crónica de base se ha de consultar con una unidad especializada y tomar una decisión individualizada sobre su tratamiento.

Si los cultivos han sido positivos se han de controlar a los dos meses de iniciado el tratamiento y si persisten mensualmente, hasta su negativización. Se considera un

fracaso del tratamiento cuando los cultivos persisten positivos al finalizar el cuarto mes de tratamiento o cuando la bacteria reaparece tras dos cultivos negativos. En estos casos se ha de sospechar que el bacilo es resistente y no se debe añadir un nuevo fármaco a la pauta inicial, sino utilizar fármacos nuevos.

Cuando el niño presenta una infección confirmada por un bacilo resistente a uno o varios fármacos o el caso índice es resistente se ha de realizar una pauta individualizada especial con diversos fármacos a los que el germen sea sensible y siempre en unidades especializadas. En estas pautas se debe administrar todos aquellos tuberculostáticos de primera línea oral al que el germen sea sensible (Tabla 3). Todos los regímenes terapéuticos deben incluir un fármaco inyectable, al menos hasta 6 meses después de la negativización de los cultivos y una quinolona oral durante todo el tratamiento<sup>13</sup>. La administración de algunas quinolonas puede que haya condicionado los buenos resultados de algunas series<sup>13</sup>, ya que son fármacos bactericidas que se pueden administrar por vía oral. En la tabla 4 se exponen los tuberculostáticos de segunda línea más utilizados en pediatría. Si un bacilo es altamente resistente puede ser necesaria la administración de otros fármacos con actividad antituberculosa<sup>13</sup>. La duración del tratamiento debe ser de 18 a 24 meses con un mínimo de 12 meses de cultivos consecutivos negativos. Se deben monitorizar los efectos secundarios de los fármacos tratándolos precozmente. Hay alguna serie publicada en la literatura que muestra buena tole-

**Tabla 4.** Fármacos antituberculosos de segunda línea.

Fármaco	Dosis (mg/Kg/día)	Efectos secundarios
Capreomicina	15-30 (IM)	Ototoxicidad y nefrotoxicidad (raras)
Kanamicina	15-30 (IM)	Ototoxicidad y nefrotoxicidad (raras)
Cicloserina	10-20	Psicosis, neuropatía periférica
Etionamida	15-20	Alteraciones gastrointestinales, hepatotoxicidad
Quinolonas	-	Alteraciones osteoarticulares, molestias gastrointestinales
Ácido paraamino-salicílico	150	Alteraciones gastrointestinales, hepatotoxicidad, hipersensibilidad

rancia de la medicación en niños tratados por tuberculosis resistente<sup>13</sup>.

El seguimiento clínico es fundamental para determinar la curación de un paciente. La analítica de sangre no es muy útil y la evolución radiológica no es un buen dato para seguimiento ya que con frecuencia no se normaliza hasta mucho después de finalizar el tratamiento<sup>7</sup>.

### **HUJO DE MADRE CON TUBERCULINA POSITIVA**

La tuberculosis o exposición a la tuberculosis de una mujer embarazada es un problema grave de salud, ya que puede afectar al recién nacido y éstos tienen alto riesgo de padecer formas graves de la enfermedad<sup>23</sup>. La investigación y tratamiento de adultos con sospecha de infección tuberculosa que conviven con una mujer embarazada debe ser una prioridad de salud.

Es necesario estudiar a la gestante ya que la conducta a seguir es diferente según la madre esté expuesta, infectada o enferma y, en este supuesto, si es o no bacilífera. El mayor riesgo se produce en gestantes con tuberculosis bacilíferas no tratadas o no diagnosticadas en el momento del parto<sup>7</sup>.

En este apartado se abordarán las diferentes situaciones que se pueden dar, desde el contacto tuberculoso de la mujer embarazada a la tuberculosis del recién nacido.

### **Madre con infección tuberculosa sin enfermedad**

La madre presenta PT positiva y la radiografía es normal. En estos casos no es necesaria la separación de la madre del recién nacido.

Si la PT se ha realizado en un estudio de contactos, se considera que la infección es reciente y el riesgo de progresión a enfermedad es mayor por lo que se recomienda realizar tratamiento con H durante el embarazo. Aunque este fármaco no ha mostrado teratogenicidad, algunos expertos recomiendan posponer el tratamiento hasta el segundo trimestre de embarazo. Si la PT se realizó por otro motivo (cribado

poblacional) y se sospecha que la infección sucedió hace bastante tiempo (más de 2 años) el tratamiento se puede posponer hasta después del parto<sup>24</sup>.

El recién nacido no precisa tratamiento ni la realización de pruebas complementarias. Se ha de estudiar al resto de la familia y a los contactos.

### **Madre con PT positiva y radiografía alterada**

Es necesario separar al niño de la madre hasta que ésta sea evaluada más detalladamente. Se debe realizar una historia clínica completa, exploración y cultivos de esputo y se debe estudiar a los contactos. Una vez realizado esto se pueden presentar dos situaciones:

La historia clínica, radiografías y pruebas complementarias de la madre no sugieren infección activa. En este caso se debe asumir que el recién nacido tiene bajo riesgo de infección por lo que puede convivir con la madre. Si la madre tiene una imagen radiológica que sugiere una infección previa debe ser tratada (si no lo ha sido) para evitar reactivaciones posteriores que pudieran exponer al neonato a la infección<sup>23</sup>.

Se diagnostica a la madre una TB activa. En este supuesto se debe evaluar al recién nacido para descartar una tuberculosis congénita, realizándole una exploración física completa, una radiografía antero posterior y lateral de tórax, ecografía hepática y cultivos. Se debe separar al niño de su madre hasta considerarla no contagiosa (esputo negativo o un mes de evolución clínica favorable con tratamiento adecuado)<sup>25</sup>.

Al recién nacido, si no está enfermo, se le prescribirá H durante los 3 primeros meses de vida y se repetirá la PT. Si ésta es negativa, la madre evoluciona bien con el tratamiento y no es bacilífera, se suspenderá el tratamiento al lactante. Conviene repetir la PT a los 6 meses y si es negativa se podrá dar el alta.

Si la PT es positiva en algún control se tratará al niño como un infectado con gran riesgo de enfermar.



## Madre con formas extrapulmonares de tuberculosis

No es necesario aislar al recién nacido

## TUBERCULOSIS PERINATAL

La infección tuberculosa del recién nacido es muy poco frecuente y es la situación de mayor gravedad que se puede producir en el manejo de un hijo de madre infectada de tuberculosis. Se puede producir prenatalmente (tuberculosis congénita), o perinatalmente (tuberculosis neonatal)<sup>23</sup>.

La tuberculosis congénita se puede adquirir a través de la vena umbilical por infección placentaria o por ingestión o inhalación de líquido amniótico. La infección materna de la zona genital es más frecuente por diseminación hematogena de las formas graves de la enfermedad, ya que la tuberculosis genital primaria es excepcionalmente rara y en muchas ocasiones produce trastornos menstruales y esterilidad en las mujeres afectas. De hecho, la intensidad de la diseminación hematogena de la infección durante el embarazo es uno de los factores que determinará si se va a producir infección en el feto. Si la infección fetal se produce a través de la vena umbilical el hígado es el primer órgano afectado. El complejo primario en el hígado es la única lesión patognomónica de infección tuberculosa neonatal<sup>26</sup>. Cuando la infección fetal se produce por ingestión de líquido amniótico lo más probable es que existan múltiples focos primarios en el pulmón, faringe y oído medio. En ambos casos, la infección se extiende por la circulación fetal con afectación pulmonar, que empeora con la oxigenación al nacimiento. El hígado y el pulmón son los órganos primariamente afectados, pero la tuberculosis tiene tendencia a la diseminación pudiendo afectar la médula ósea, glándulas suprarrenales, bazo, riñones, ganglios linfáticos abdominales y piel. La afectación del sistema nervioso central ocurre en menos del 50% de los casos<sup>23,27</sup>.

La tuberculosis neonatal puede adquirirse perinatalmente por inhalación o ingestión de gotas de *pflugge* infectadas (modo más frecuente) ó por contaminación de la piel o membranas mucosas. No siempre es posible determinar la vía de

contagio de un neonato, sin embargo es fundamental diagnosticar la fuente de contagio.

La clínica de la infección tuberculosa es similar a la de una sepsis bacteriana, con frecuente afectación hepática<sup>26,27</sup>. Los síntomas pueden estar presentes en el momento del nacimiento, pero lo más frecuente es que aparezcan a las 2 ó 3 semanas. Los neonatos presentan hepatoesplenomegalia, distrés respiratorio, fiebre, adenopatías, distensión abdominal, alteraciones neurológicas, otorrea y en ocasiones lesiones cutáneas papulares. La radiografía de tórax estará alterada en un gran porcentaje de los casos, presentando con frecuencia un patrón miliar.

El tratamiento se realizará con 4 fármacos antituberculosos (isoniacida, rifampicina, piracinamida y etambutol o estreptomycinina), hasta conocer el antibiograma. La duración del tratamiento debe ser de 9-12 meses debido a la mayor inmadurez inmunológica de los recién nacidos<sup>26,28</sup>.

## PREVENCIÓN PRIMARIA: VACUNA DE BCG (BACILO DE CALMETTE-GUERIN)

### Características generales y evolución de la vacuna BCG

La primera vacuna de BCG se remonta a 1921 y desde entonces los laboratorios de los diferentes países del mundo han preparado sus propias vacunas<sup>29,30</sup>.

Cada dosis de vacuna fresca tiene 10<sup>8</sup> bacilos/mg de BCG que proporcionan 5 x 10<sup>6</sup> a 45 x 20<sup>6</sup> unidades formadoras de colonias (UFC). Desde 1960 la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda la liofilización y congelación de las vacunas para estabilizar los cultivos y evitar potenciales diferencias en la capacidad protectora. La primera vacuna liofilizada en Francia, del Instituto Pasteur de París fue la cepa 1173-P2, de la cual se derivan las cepas *Glaxo* y *Danasa*.

Desde entonces, más de 50 años de pasajes seriados han dado lugar a mutaciones con profundos cambios en el genoma de la BCG, por lo que las sub-cepas o cepas hijas del BCG, son morfológica y genéticamente diferentes<sup>30,32</sup>. Es probable

que estos cambios hayan disminuido la capacidad inmunogénica del BCG original.

Actualmente producen la BCG más de 40 laboratorios, proporcionando la UNICEF el 30% de las dosis requeridas en el mundo, especialmente para los países en desarrollo. Las vacunas distribuidas por la UNICEF son: *French 1173-P2*, *Danesa 1331*, *Glaxo 1077* (derivada de *Danesa 1331* en 1950), de ésta, se utiliza la vacuna *Merieux* en Francia, la vacuna *Evans* del Reino Unido, y la Japonesa 172<sup>30,31</sup>.

La vacuna disponible en España es la derivada del lote Copenhagen1331 (*Danesa*).

### Inmunogenicidad y eficacia

El mecanismo por el que la BCG confiere inmunidad se desconoce, probablemente la inmunidad celular juega el mayor papel en la protección, pero no se saben los mecanismos de la respuesta a él o los antígenos comunes a *M. tuberculosis* y BCG.

La eficacia de la vacuna BCG es un tema muy controvertido por que los diferentes estudios publicados en la literatura, que miden la reducción de la enfermedad relacionada con la vacunación aportan resultados muy dispares<sup>33,38</sup>. La variabilidad en los datos de eficacia puede ser debida a las diferencias en el estímulo inmunogénico de diferentes subcepas vacunales<sup>33</sup>, a las técnicas de administración, a factores medioambientales (exposición variable a micobacterias en diferentes áreas) y a la heterogeneidad de los estudios (metodología, análisis de la efectividad, falta de estandarización metodológica estadística).

El valor protector contra las formas graves de la infancia, particularmente meningitis y tuberculosis miliar queda bien establecido en todos los estudios<sup>37</sup>.

La duración de la inmunidad no se puede precisar con certeza, aunque se considera que disminuye con el tiempo y podría durar 10-20 años. No obstante, un estudio realizado en indios navajos en Alaska y publicado en el 2004 da cifras de duración de protección de 60 años<sup>40</sup>.

### Técnica de vacunación

Se debe administrar por vía intradérmica el BCG liofilizado recientemente reconstituido y se debe aplicar a 2 cm del vértice del hombro izquierdo, en el recién nacido (0,05 ml) y a 4 cm en el escolar (0,1 ml), sin esterilización previa de la piel. Una vez reconstituida se puede utilizar durante 8 horas, conservándose refrigerada y protegida de la luz.

Tras su administración se forma una vesícula autolimitada que desaparece en 24-48 horas. En 2-4 semanas aparece un nódulo de aproximadamente 1 cm que evoluciona a vesícula y pústula con contenido seroso. Tras 6-12 semanas se resuelve el cuadro quedando una cicatriz de 3-6 mm de diámetro.

Si se deben administrar vacunas de virus vivos se ha de guardar un intervalo de 4 semanas y no se pueden combinar las vacunas BCG con otras.

### Indicaciones

La indicación de la vacuna BCG está determinada por la situación epidemiológica del área geográfica.

Está indicada la vacunación universal de los recién nacidos en áreas de alta endemia (riesgo anual de la infección mayor del 1%) y de endemia media (riesgo anual de infección entre 0,2 y 1%)<sup>40</sup>.

En áreas de baja endemia (riesgo anual de infección menor del 1%) la vacunación sólo está indicada de modo individualizado. Se debe vacunar a niños tuberculina negativos que tienen contacto con enfermos crónicos, especialmente en TBC multirresistente, miembros de grupos de riesgo o que van a trasladarse a residir a países de alta endemicidad<sup>41</sup>.

La vacuna BCG también se ha utilizado en contactos de enfermos con Lepra especialmente en Brasil, Venezuela y Cuba<sup>42,43</sup>.

En base a todo lo expuesto, en la actualidad la vacunación BCG masiva al nacer debe ser aplicada, como una estrategia de intervención en todos aquellos países con alta o media endemia de TB, pero no buscando un impacto epidemiológico, sino tratando de evitar la elevada mortalidad infantil que aún tienen estas naciones. Sin

embargo, en los países con baja endemia de TB, en los que la mortalidad infantil por esta enfermedad se superó hace décadas, no está indicada esta vacunación<sup>14</sup>.

### Contraindicaciones

- Inmunodeficiencias o tratamiento inmunosupresor.
- Niños infectados por el VIH sintomáticos. En el caso de los infectados asintomáticos solo serán vacunados en caso de riesgo importante de infección.
- Recién nacidos con peso inferior a 2.000 g o con lesiones eczematosas de la piel.
- Adultos VIH positivos.
- Niños o adultos infectados o enfermos con tuberculina positiva.
- No se recomienda durante la gestación y en especial en el primer trimestre.

### Reacciones adversas

Reacciones locales: puede aparecer una lesión o nódulo subdérmico que ocasiona supuración o una úlcera con cicatriz retráctil o adenitis axilares que pueden fistulizarse. Estas lesiones suelen estar relacionadas con una técnica inadecuada, como vacunación subcutánea o intramuscular. La incidencia es variable (menor de 400/1.000.000 dosis), siendo más frecuente con las cepas Pasteur y Copenhague. La conducta general es conservadora, siendo preciso excepcionalmente colocar un drenaje quirúrgico o instaurar tratamiento farmacológico (R, H)<sup>44</sup>.

Reacciones sistémicas: linfadenitis múltiple, lesiones musculoesqueléticas, osteitis, osteomielitis, lesiones diseminadas no fatales, (0,001/2.000.000 dosis) y lesiones diseminadas fatales (0,01-1/1.000.000 vacunados). Esta complicación se relaciona con pacientes afectados de inmunodeficiencias celulares severas<sup>44,45</sup>.

### NUEVAS VACUNAS

La vacuna ideal debe cumplir los siguientes requisitos: seguridad y eficacia a cualquier edad y forma clínica de tuberculosis; aplicable a pacientes inmunodeprimidos por VIH; proporcionar inmunidad

de larga duración a través de vacunación única o dosis de refuerzo; sustentabilidad para su uso colectivo en países endémicos.

Se están estudiando vacunas para prevenir la infección o el paso de infección a enfermedad y vacunas terapéuticas que permitan aumentar la eficacia y reducir la duración del tratamiento. La mayor parte de las nuevas vacunas actúan reforzando la inmunidad conferida previamente por la BCG<sup>46</sup>.

Las líneas de investigación actuales son las siguientes:

- Nuevas vacunas vivas atenuadas: hay que destacar estudios con *M. microti* y *M. tuberculosis* atenuado.
- Perfeccionamiento de BCG, incorporando antígenos perdidos con expresión de proteínas inmunogénicas.
- Micobacterias activadas por calor: hay experiencias positivas con *M. vaccae*, bacteria ambiental ensayada con seguridad y buena respuesta en población con infección VIH.
- Vacunas BCG recombinantes expresando antígenos inmunodominantes y/o citoquinas
- Vacunas de subunidades y vacunas DNA, en forma independiente o para potenciar dosis previa de BCG.

A pesar de que se están realizando grandes esfuerzos en investigación en estos momentos no se existe una alternativa mejor que la BCG.

### CONCLUSIONES

- Los niños, debido a la inmadurez de su estado inmune, son más vulnerables a la infección por *Mycobacterium tuberculosis*.
- La tuberculosis infantil tiene una serie de diferencias importantes con respecto a la del adulto que son necesario conocerlas como son: su comportamiento epidemiológico, su presentación clínica y una diferente rentabilidad de los elementos que sirven para el diagnóstico.
- La TB infantil predominantemente es consecuencia de una progresión de una

TB primaria y la afectación extrapulmonar es mucho más frecuente que en los adultos.

- Un elevado porcentaje de casos de TB infantil no son bacilíferas por lo que la prueba de la tuberculina continúa siendo uno de los pilares básicos para el manejo clínico de estos pacientes.
- El diagnóstico debe basarse en la evaluación conjunta de una serie de criterios epidemiológicos, clínicos, radiográficos, tuberculínicos y microbiológicos.
- Su tratamiento no difiere sustancialmente del que se realiza en los adultos y generalmente es bien tolerado.
- La indicación de la vacuna BCG está determinada por la situación epidemiológica del área geográfica no debiendo recomendarse en países con baja endemicidad de tuberculosis.

## BIBLIOGRAFÍA

1. ALTET MN, ALCALDE J. Control y eliminación de la tuberculosis en España: las estrategias para el siglo XXI. *An Pediatr (Barc)* 2006; 64: 66-73.
2. Grupo de trabajo del PMTI. Incidencia de tuberculosis en España: resultados del Proyecto Multicéntrico de investigación en tuberculosis (PMTI). *Med Clin (Barc)* 2000; 114: 530-537.
3. MANDALAKAS AM, STARKE JR. Tuberculosis screening in immigrant children. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 69-72.
4. Centro Nacional de Epidemiología. Vigilancia Mundial de la Tuberculosis: Progresos hacia la consecución de los objetivos previstos para 2005 *Boletín Epidemiológico Semanal* 2004; 12 (3): 25-27.
5. NELSON LJ, SCHNEIDER EWELLS CHD, MOORE M. Epidemiology of childhood tuberculosis in the United States, 1993-2001. The Need for Continued Vigilance *Pediatrics* 2004; 114: 333-341.
6. HOSKYN W. Pediatric tuberculosis. *Postgrad Med J* 2003; 79: 272-278.
7. Grupo de trabajo tuberculosis infantil. Protocolo de tratamiento de la tuberculosis infantil. *An Esp Pediatr* 1998; 48: 89-97.
8. Pediatric tuberculosis collaborative group. Targeted tuberculin skin testing and treatment of latent tuberculosis infection in children and adolescents. *Pediatrics* 2004; 114: 1175-1201.
9. 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.
10. 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.
11. HEININGER U. Diagnosing tuberculosis. *Arch Dis Child* 2005; 90: 1104.
12. ORMEROD LP. Rifampicin and isoniazid prophylactic chemotherapy for tuberculosis. *Arch Dis Child* 1998; 78: 169-171.
13. DROBAC PC, MUKHERJEE JS, JOSEPH JK, MITNICK C, FURIN JJ, DEL CASTILLO H et al. Community-Based therapy for children with multidrug-resistant tuberculosis. *pediatrics* 2006; 117: 2022-2029.
14. CAMINERO LUNA JA. Epidemiología de la tuberculosis. Guía de la tuberculosis para médicos especialistas. París: Unión Internacional Contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias (UICTER), 2003: 25-51.
15. MALTEZOU HC, SPYRIDIS P, KAFETZIS DA. Extrapulmonary tuberculosis in children. *Arch Dis Child* 2000; 83: 342-346.
16. MARAIS BJ, GIE RP, HESSELING AC, H. SCHAAF HS, LOMBARD C, ENARSON DA et al. A refined symptom-based approach to diagnose pulmonary tuberculosis in children. *Pediatrics* 2006; 118 : 350-359.
17. MERINO JM, CARPINTERO I, ÁLVAREZ T, RODRIGO J, SÁNCHEZ J, COELLO JM. Tuberculous pleural efusión in children. *Chest* 1999; 115: 26-30.
18. CANDELA A, ANDÚJAR J, HERNÁNDEZ L, MARTÍN C, BARROSO E, ARRIERO JM et al. Functional sequelae of tuberculous pleuresy in patients correctly treated. *Chest* 2003; 123: 1996-2000.
19. LOBATO MN, LOEFFLER AM, FURST K, COLE B, HOPEWELL PC. Detection of Mycobacterium tuberculosis in gastric aspirates collected from children: hospitalization is not necessary. *Pediatrics* 1998; 102: p.e40.
20. GÓMEZ PASTRANA D, TORRONTERAS R, CARO P, LÓPEZ-BARRIO AM, MACÍAS P, ANDRÉS A et al. Rentabilidad de la baciloscopia y el jugo gástrico para el diagnóstico de la tuberculosis. *An Esp Pediatr* 2000; 53: 405-411.
21. SMITH KC, STARKE JR, EISENACH K, ONG LT, DENBY M. Detection of Mycobacterium

- tuberculosis in Clinical Specimens From Children Using a Polymerase Chain Reaction. *Pediatrics* 1996; 97:155-160.
22. AL-DOSSARY F, ONG LT, CORREA AG, STARKE JR. Treatment of childhood tuberculosis with a six month directly observed regimen of only two weeks of daily therapy. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21: 91-97.
  23. STARKE JR. Tuberculosis. En: Remington, JS. Infectious diseases of the fetus and newborn infant Ed Elsevier 2006.
  24. VALLEJO JC, STARKE JR. Tuberculosis and pregnancy. *Clin Chest Med* 1992; 13: 693-707.
  25. AVERY ME, WOLFSORF J. Diagnosis and treatment approaches to newborn infants of tuberculous mothers. *Pediatrics* 1968; 42: 519-521.
  26. CANTWELL MF, SHEHAB ZM, COSTELLO AM. Congenital tuberculosis. *N Engl J Med* 2002; 330: 1051-1054.
  27. SMITH KC. Congenital tuberculosis: a rare manifestation of a common infection. *Curr Opin Infect Dis* 2002; 15: 269-274.
  28. SHINGADIA D, NOVELLI V. Diagnosis and treatment of tuberculosis in children. *Lancet* 2003; 3: 324-332.
  29. ALCALDE J, ALTET MN, SALLERAS L. Vacuna BCG. En: Salleras L. Vacunaciones Preventivas Principios y Aplicaciones Ed Mason Barcelona 2003.
  30. OETTINGER T, JORGENSEN M, LADEFEGED A, HASLOW K, ANDERSEN P. Development of the Mycobacterium bovis BCG vaccine; review of the historical and biochemical evidence for a genealogical tree. *Tubercle Lung Dis* 1999; 79: 243-250.
  31. BEHR MA. Comparative genomics of BCG vaccines by whole-genome DNA microarray. *Science* 1999; 284: 1520-1523.
  32. BEHN MA, SMALL PM. A historical and molecular phylogeny of BCG strains. *Vaccine* 1999; 17: 915-922.
  33. BREWER TF, COLDITZ GA. Relationship between bacilli Calmette Guerin (BCG) strains and the efficacy of BCG vaccine in the prevention of tuberculosis. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 126-135.
  34. BREWER TF. Preventing tuberculosis with bacillus Calmette-Guerin vaccine a meta-analysis of the literature. *Clin Infect Dis* 2000; 5 : 564-567.
  35. COLDITZ GA, BREWER TF, BERKEY CS, WILSON ME, BURDICK E, FINEBERG HV et al. Efficacy of BCG vaccine in the prevention of tuberculosis. Metaanalysis of the published literature. *JAMA* 1994; 271: 698-702.
  36. COLDITZ GA, BERKEY CS, MOSTELLER F, BREWER TF, WILSON ME, BURDICK E et al. The efficacy of Bacillus Calmette Guerin vaccination of newborns and infants in the prevention of tuberculosis. Metaanalysis of the published literature. *Pediatrics* 1995; 96: 29-35.
  37. RODRIGUES LC, DIWAN VK, WHEELER JG. Prospective effect of BCG against tuberculosis meningitis and miliary tuberculosis. A meta-analysis. *Int J Epidemiol* 1993; 22: 1154-1158.
  38. The Cochrane Database of Systematics Reviews Bacillus Calmette-Guerin (BCG) vaccine for preventing tuberculosis. Volumen 3, 2002.
  39. ARONSON NE SANTOSHAM M COMSTOCK GW, HOWARD RS, MOULTON LH, RHOADES ER et al. Long-term efficacy of BCG vaccine in american indians and Alaska natives: A 60 year follow-up study. *Jama* 2004; 291: 2086-2091.
  40. Centers for Disease Control and Prevention . The role of BCG vaccine in the prevention and control of tuberculosis in the United States: a joint statement by the Advisory Council for the Elimination of tuberculosis and the Advisory Committee on Immunization Practices *MMWR* 1996; 45 (RR-4): 1-18.
  41. Centers for Disease Control and Prevention. Progressing toward Tuberculosis Elimination in Low-Incidence Areas of the United States Recommendations of the Advisory Council for the Elimination Tuberculosis *MMWR* 2002; 52(RR-5): 1-16.
  42. CONVIT J, SMITH PG, ZUÑIGA M, SAMPOSIN C, WHRICH M, PLATA JA et al. BCG vaccination protects against leprosy in Venezuela: A case-control study. *Int J Lepr* 1993; 61: 185-190.
  43. RODRÍGUEZ MLD, SILVA SA, NETO JC, DE ANDRADE AL, MARTELLI CM, ZICKER F. Protective effect of intradermal BCG against leprosy: a case-control study in Central Brazil. *Int J Lepr* 1992; 60: 335-339.
  44. FITZGERALD JM. Management of adverse reactions to Bacille Calmette-Guerin vaccine. *Clin Infect Dis* 2000; 31 (Suppl), S75-S76.
  45. CASANOVA JL, JOUANGUY E, LAMHAMEDY S, BLANCHE S, FISHER A. Immunological conditions of children with BCG disseminated infection. *Lancet* 1995; 346: 981.
  46. PÉREZ-TRALLERO E. Tuberculosis. España es diferente y el olvido de la BCG. *An Pediatr (Barc)* 2006; 64: 1-4.

