

Comparación de la capacidad predictiva de dos escalas para el diagnóstico de tuberculosis en niños

Comparison of the predictive ability of two scoring systems for the diagnosis of tuberculosis in children

Dra. Marina L. Delgado^a y Dra. Norma E. González^a

RESUMEN

El diagnóstico de tuberculosis en la infancia exige una fuerte presunción diagnóstica por su forma de presentación paucibacilar. Distintos sistemas de puntuación y algoritmos se han desarrollado para sortear esta dificultad. Entre ellos, la escala diagnóstica de Keith Edwards y la de Stegen modificada por Toledo (Stegen-Toledo).

Objetivos. Comparar la capacidad predictiva de la escala diagnóstica de Keith Edwards con la de la escala de Stegen-Toledo. Estimar la capacidad predictiva diagnóstica de la radiografía de tórax en forma individual.

Población, material y métodos. Pacientes atendidos en un Servicio de Neumonología Pediátrica de la Ciudad de Buenos Aires entre 2009 y 2012. Para el análisis de la capacidad predictiva diagnóstica, se utilizó el test de chi-cuadrado y, para comparar su desempeño, la prueba de Mc Nemar extendida.

Resultados. Keith Edwards: sensibilidad de 19,62%, especificidad de 97,62% ($p < 0,0001$). Stegen-Toledo: sensibilidad de 43,54%, especificidad de 97,82% ($p < 0,0001$). La sensibilidad entre ambas escalas presentó una diferencia significativa ($p < 0,05$), sin diferencias en la especificidad. Radiografía de tórax: sensibilidad de 91,15%, especificidad de 87,72% ($p < 0,0001$).

Conclusión. La escala de Keith Edwards presentó una menor sensibilidad diagnóstica que la de Stegen-Toledo en este grupo de pacientes, sin diferencias en la especificidad. La radiografía de tórax presentó una sensibilidad de 91,15% para el diagnóstico de tuberculosis en este grupo de pacientes.

Palabras clave: tuberculosis, niños, puntaje, prueba diagnóstica, radiografía torácica.

a. División Neumotisiología, Hospital General de Niños Pedro de Elizalde. Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia:
Dra. Marina L. Delgado:
marinaldelgado@
hotmail.com

Financiamiento:
Beca de investigación de la Sociedad Argentina de Pediatría, 2013.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 22-10-2014
Aceptado: 11-5-2015

INTRODUCCIÓN

La tuberculosis infantil es un importante problema de salud en todo el mundo. En 2012, la Organización Mundial de la Salud (OMS) estimó que más de 500 000 niños enfermaban cada año.¹

En la República Argentina, si bien el número total de enfermos

ha disminuido, la tendencia en los casos infectantes, principalmente jóvenes, no acompañó este descenso. En 2012, se notificaron al Programa de Control de la Tuberculosis 901 casos nuevos en menores de 15 años y 851 en adolescentes.²

El diagnóstico de tuberculosis en la infancia exige una fuerte presunción, debido a que su forma de presentación es paucibacilar. Surge de la suma de elementos, como prueba tuberculínica (PPD) positiva, radiografía de tórax anormal y antecedente de contacto con un foco tuberculoso.³ La dificultad de obtener la confirmación bacteriológica está relacionada con el hecho de que el cultivo de esputo o lavado gástrico presenta bajo rendimiento en la tuberculosis pulmonar primaria, con un rango entre 30% y 40%.⁴ Distintos sistemas de puntuación y algoritmos diagnósticos se han desarrollado para sortear esta dificultad y proporcionar al médico una herramienta racional para identificar a niños enfermos que requieran tratamiento antituberculoso.^{5,6}

Una de las escalas de diagnóstico más difundidas es la de Keith Edwards, para el diagnóstico de tuberculosis en niños,⁷ que fue recomendada por la OMS en el año 1996, en el manual de manejo de la tuberculosis y el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (Tabla 1).⁸ Entre otras escalas de diagnóstico publicadas, se encuentra la de Stegen modificada por Toledo (Stegen-Toledo) (Tabla 2).⁹ En este caso, la escala incluye, además de los criterios clínicos y epidemiológicos, criterios radiológicos. En la

actualidad, la OMS no recomienda el uso de la escala de Keith Edwards¹⁰ ni el uso de otras escalas diagnósticas por su variabilidad y bajo rendimiento.¹¹ Sin embargo, creemos que la evaluación y comparación de su rendimiento podría ser de gran utilidad para identificar aquellos elementos o variables que se asocian con mayor frecuencia al diagnóstico de tuberculosis y, por lo tanto, debieran tener mayor peso a la hora de intentar construir futuras escalas de diagnóstico.

OBJETIVOS

Comparar la capacidad predictiva de la escala diagnóstica de Keith Edwards con la de la escala de Stegen-Toledo. Estimar la capacidad predictiva diagnóstica de la radiografía de tórax en forma individual.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño: estudio retrospectivo, observacional analítico, transversal. Población: pacientes de 1 mes a 19 años de edad con diagnóstico y tratamiento de tuberculosis, y pacientes en contacto con tuberculosis, no enfermos, que recibían quimioprofilaxis y que hubieran iniciado su seguimiento en la División Neumotisiología del Hospital Pedro de Elizalde entre el 1° de enero de 2009 y el 31 de diciembre de 2012. El estándar de referencia utilizado fue el

diagnóstico de enfermedad realizado por un equipo médico de pediatras neumonólogos, basado en la presencia de 2 o más de los siguientes criterios: epidemiológico (contacto cercano con un enfermo tuberculoso en los últimos 2 años), inmunológico (PPD positiva: ≥ 10 mm en inmunocompetentes o ≥ 5 mm en

TABLA 2. Criterios de Stegen modificado por Toledo

Criterios	Puntaje
Hallazgo del bacilo de Koch	7
Granuloma específico (histológico)	4
Prueba tuberculínica positiva [†]	3
Antecedente epidemiológico [‡]	2
Radiografía sugestiva [‡]	2
Cuadro clínico sugestivo [§]	2

* Induración mayor de 10 mm de diámetro en inmunocompetentes y de 5 mm en inmunocomprometidos.

[†] Contacto cercano o conviviente dentro de los últimos dos años con un enfermo de tuberculosis.

[‡] Presencia de infiltrado alveolar tipo neumonía, atelectasia, derrame pleural, adenopatía hiliar o patrón miliar.

[§] Cuadro mayor de 15 días de evolución que presenta uno o más síntomas, como tos, fiebre, malestar general, disminución de peso, hemoptisis, o del órgano comprometido (ej. convulsión).

≥ 7 : diagnóstico de certeza. Se debe iniciar el tratamiento.

5-6: diagnóstico factible y amerita iniciar el tratamiento.

4-3: diagnóstico posible y amerita un estudio más profundo.

≤ 2 : no es tuberculosis.

TABLA 1. Escala de Keith Edwards para el diagnóstico de tuberculosis en pediatría

Características generales		Puntos
Duración de la enfermedad	< 2 semanas	0
	2-4 semanas	1
	> 4 semanas	3
Nutrición (% de peso para la edad)	> 80%	0
	60%-80%	1
	< 60%	3
Historia familiar de tuberculosis	Ninguna	0
	Reportada por un familiar	1
	Baciloscopia positiva confirmada	3
Hallazgos locales	Fiebre de origen desconocido o sudoración nocturna	2
	Prueba tuberculínica positiva	3
	Desnutrición que no mejora después de 4 semanas de tratamiento	3
	Falta de respuesta al tratamiento antibiótico de amplio espectro	2
	Agrandamiento indoloro de ganglios	3
	Inflamación articular u ósea	3
	Masa abdominal o ascitis	3
	Líquido cefalorraquídeo anormal	3
	Deformidad angulada de la columna	4

≥ 7 : tuberculosis altamente probable.

5-6: tuberculosis probable; puede justificar el tratamiento.

3-4: se debe mantener la observación y repetir los estudios.

0-2: sin tuberculosis.

inmunocomprometidos), clínico (alguno de los siguientes: cuadro de más de 15 días de evolución de tos, fiebre, astenia y/o pérdida de peso; hemoptisis, desnutrición, meningitis con líquido cefalorraquídeo –LCR– compatible, adenomegalias, masa abdominal, ascitis, pericarditis, tumoración ósea y/o tumoración en el sistema nervioso central –SNC–, sin otra causa aparente, falta de respuesta a tratamiento antibiótico de amplio espectro), radiológico (alguno de los siguientes: condensación, atelectasia, derrame, adenopatía hiliar, patrón miliar), bacteriológico (baciloscopía y/o cultivo para *Mycobacterium tuberculosis* positivo de la muestra en estudio) y/o anatomopatológico (granuloma con necrosis caseosa). La información se obtuvo a partir de los datos registrados en las historias clínicas de consultorio de estos pacientes.

Variables: se registraron edad, sexo, diagnóstico y los componentes de ambas escalas (Tabla 1 y Tabla 2). Estos datos eran los que estaban presentes al momento del diagnóstico e inicio del tratamiento o quimioprofilaxis. Para ambas escalas, la suma de un puntaje ≥ 7 (positivo) representó un diagnóstico altamente probable de tuberculosis.

Se excluyeron las historias que no contaron con datos suficientes para aplicarse las diferentes escalas diagnósticas.

Análisis estadístico

El tamaño muestral calculado fue de 613 pacientes, sobre la base de los datos obtenidos de un estudio de referencia en Sudáfrica,¹² para una proporción estimada de 53% de casos detectados por Stegen-Toledo (proporción mayor a la obtenida en dicho estudio por la escala de Keith Edwards), para un nivel de precisión del 3%, con un nivel de confianza del 95%.

Para el análisis de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo

negativo de ambas escalas, se utilizó el test de chi-cuadrado.

Se realizó un análisis de regresión logística múltiple con el programa SSPS para identificar los predictores independientes de la escala de Stegen-Toledo.

Para evaluar la existencia de diferencias en la precisión diagnóstica (sensibilidad y especificidad) entre ambas escalas y entre la escala de Stegen-Toledo y la radiografía de tórax (como único elemento de diagnóstico), se empleó la prueba estadística de Mc Nemar extendida, de acuerdo con Hawass.¹³

Consideraciones éticas

Para la realización de este trabajo, se solicitó la autorización del jefe de Consultorios Externos, del Comité de Bioética y del Comité de Docencia e Investigación del Hospital General de Niños Pedro de Elizalde. Se deja constancia de que toda la información que se brinda referida al presente estudio es veraz, y que fue conducido de acuerdo con la Declaración de Helsinki, las Normas Internacionales de Buena Práctica Clínica y la legislación nacional y comunal vigente en materia de investigación clínica.

RESULTADOS

Se revisaron las historias clínicas del año 2009 al año 2012, inclusive. De un total de 954 historias de consultorio de tuberculosis, se excluyeron 32 por no contar con datos suficientes para aplicarse las diferentes escalas diagnósticas.

De los 922 pacientes, presentaban criterio epidemiológico 726 (78,7%); inmunológico, 265 (28,7%); clínico, 247 (26,8%); radiológico, 443 (48%); bacteriológico, 97 (10,5%); y anatomopatológico, 22 (2,4%). En la Tabla 3, se detallan las características de la población en estudio.

En la Tabla 4, se detalla la capacidad predictiva diagnóstica de la escala de Keith Edwards, de la

TABLA 3. Características de la población en estudio

	Enfermos	Contactos	Total
Pacientes incluidos	418	504	922
Internados	157	21	178
Hombres	211	251	462
Mediana de edad	7,5 \pm 5,34	7 \pm 5,13	7,08 \pm 5,24
< 5 años	150	190	340
De 5 a 14 años	206	265	471
De 15 a 19 años	62	49	111
VIH +	11	6	17
Tuberculosis extrapulmonar	68	–	–
Tuberculosis grave	141	–	–

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

escala de Stegen-Toledo y de la radiografía de tórax, tomándola en cuenta como único elemento diagnóstico.

En la *Figura 1*, se puede observar el porcentaje de enfermos de tuberculosis diagnosticados por las diferentes escalas.

Aplicando la prueba de Mc Nemar extendida, se evidenció una diferencia significativa general de sensibilidad y especificidad entre ambas escalas de Keith Edwards y la de Stegen-Toledo, $p < 0,05$. Se comparó, por separado, la sensibilidad de ambas escalas, con la prueba de Mc Nemar o proporciones correlacionadas, y se observó una diferencia significativa entre ellas, con una $p < 0,05$

(IC 95%: 0,24-0,29). Sin embargo, no se observó una diferencia significativa en la especificidad de ambas pruebas, $p = 0,7410$.

Realizando un análisis de regresión logística múltiple con los elementos incluidos dentro de la escala de Stegen-Toledo (*Tabla 2*), pudimos observar que tanto el aspecto clínico como el radiológico se comportaban como predictores independientes del resto de la escala, $p < 0,05$ en ambos casos (*Tabla 5*).

Por último, aplicando la prueba de Mc Nemar extendida, se evidenció una diferencia significativa general de sensibilidad y especificidad entre la radiografía de tórax y la

TABLA 4. Resultados de la capacidad predictiva diagnóstica

	p	OR	IC 95%	S	E	VPP	VPN	RVP
Keith Edwards	< 0,0001	10,01	5,37-18,63	19,62	97,62	87,23	59,42	8,24
Stegen-Toledo	< 0,0001	34,56	18,44-64,77	43,54	97,82	94,30	67,63	19,95
Radiografía	< 0,0001	73,58	47,88-113,06	91,15	87,72	86	92,29	7,42

S: sensibilidad; E: especificidad; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; RVP: razón de verosimilitud positiva; OR: odds ratio; p: valor de significación para la prueba de la χ^2 .

FIGURA 1. Porcentaje de enfermos de tuberculosis diagnosticados por las diferentes escalas

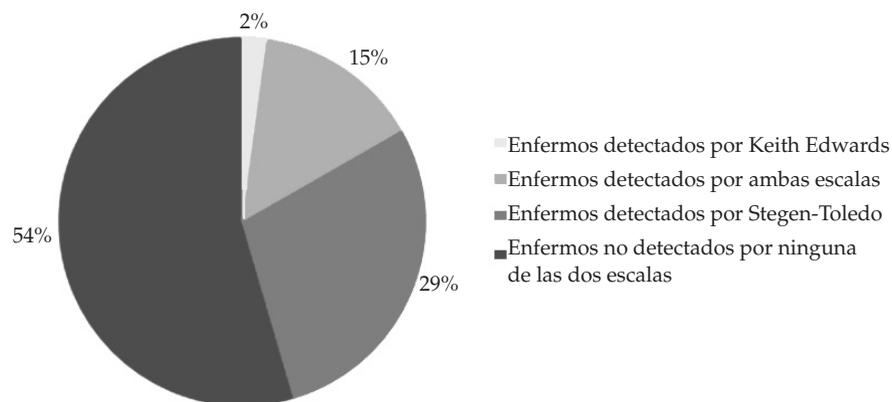


TABLA 5. Análisis multivariado con inclusión de todos los componentes de la escala de Stegen-Toledo

	p	OR	IC 95%	
			Inferior	Superior
Epidemiología	0,366	1,43	0,66	3,10
Radiografía	0,000	83,19	50,42	137,24
Clínica	0,000	5,00	2,40	10,44
Confirmación microbiológica	0,997	985221272,94	0,00	-
Granuloma específico	0,997	5863494468,32	0,00	-
PPD	0,055	1,69	0,99	2,88

PPD: prueba tuberculínica.

escala de Stegen-Toledo, $p < 0,05$. Se compararon por separado la sensibilidad de la radiología con la de la escala de Stegen-Toledo, utilizando la prueba de Mc Nemar o proporciones correlacionadas, y se observó una diferencia significativa entre ellas, con una $p < 0,05$ (IC 95%: 0,45-0,50). Sin embargo, no se observó una diferencia significativa en las especificidades de ambas pruebas, $p = 0,7431$.

DISCUSIÓN

Debido a las dificultades diagnósticas que se presentan en la tuberculosis en edad pediátrica, se necesita evaluar la utilidad de las herramientas disponibles, como las escalas de diagnóstico que analizamos en este estudio. Según los resultados que hemos obtenido, observamos que la escala de Stegen-Toledo fue más sensible que la escala de Keith Edwards en este grupo de pacientes y que, si bien los valores de especificidad de la segunda escala son mayores, este dato no sería estadísticamente significativo.

En un estudio prospectivo realizado en Sudáfrica,¹² en una población de menores de 2 años que concurrían para la aplicación de la vacuna BCG entre el año 2001 y 2006, se incluyeron 1445 niños que presentaban antecedente de contacto con tuberculosis o características clínicas compatibles con la enfermedad. Se aplicaron en estos pacientes (además de métodos complementarios de diagnóstico, como radiografía, investigación microbiológica, PPD, serología para VIH) distintas escalas diagnósticas para evaluar la concordancia entre ellas. De estos pacientes, 611 (42%) tuvieron diagnóstico de enfermedad tuberculosa realizado por los datos obtenidos de la clínica y estudios complementarios. La escala de Keith Edwards diagnosticó 175 (10%) y la escala de Stegen-Toledo, 772 (53,4%), con diferencias en la frecuencia de casos estadísticamente significativas ($p < 0,0001$) entre los tres grupos. La concordancia de la escala de Stegen-Toledo con el diagnóstico clínico fue mayor que la de la escala de Keith Edwards (85,3% y 64,4%, respectivamente, con una diferencia significativa, $p < 0,005$). Esta menor concordancia de Keith Edwards probablemente se deba a que dicha escala asigna un alto peso diagnóstico a características clínicas presentes en enfermedades crónicas, desnutrición grave y tuberculosis extrapulmonar, las cuales pueden observarse con mayor frecuencia en pacientes hospitalizados y no en niños con sospecha de enfermedad que se captan en el contexto de un

programa de vacunación. En este caso, la escala tendría muy baja sensibilidad.

En el trabajo original de escala de Keith Edwards, se obtuvo una sensibilidad mucho mayor, aproximadamente 80%-90%, debido a que el grupo de pacientes analizados presentaba características clínicas de alto riesgo de tuberculosis, especialmente de localización extrapulmonar. Dentro de los criterios de inclusión, se encontraban fiebre sin una causa conocida ≥ 7 días, más una de las siguientes características: desnutrición y astenia, masa abdominal o ascitis, coma, convulsiones generalizadas/parciales o déficit neurológico focal, adenomegalias. Además, el trabajo fue realizado en áreas de India y África con alta prevalencia de la enfermedad y VIH.^{7,14,15}

En el trabajo original y los que continuaron aplicando los criterios de Stegen-Toledo, se priorizó aumentar la sensibilidad diagnóstica y se incluyeron en las variables evaluadas datos que podían estar presentes en pacientes completamente asintomáticos.^{9,16}

El grupo de pacientes incluidos en nuestro trabajo fue más heterogéneo que el de los estudios antes mencionados; se incluyeron tanto pacientes asintomáticos u oligosintomáticos, que concurrían a consultorio en forma ambulatoria (como en el caso del estudio realizado en Sudáfrica), como pacientes graves, internados con formas extrapulmonares y gran compromiso del estado general (como en el caso del trabajo original de escala de Keith Edwards). Esto podría explicar que, al analizar la concordancia de ambas escalas con el diagnóstico clínico, observemos 73,13% para Stegen-Toledo y 61,21% para Keith Edwards, sin diferencias significativas entre ambos porcentajes ($p 0,072$). Además, al recabarse los datos de las historias clínicas de consultorio, probablemente, obtuvimos mejor especificidad para ambas escalas, sobre todo para la de Keith Edwards, ya que los pacientes con características de enfermedad grave internados con otros diagnósticos no fueron incluidos en este estudio porque no se siguieron en el consultorio de tuberculosis.

Para evaluar cuáles de los componentes de Stegen-Toledo tenían mayor asociación con el diagnóstico de tuberculosis, se realizó un análisis de regresión logística múltiple de las variables incluidas en dicha escala, que evidenció que tanto la radiografía como la clínica se comportaban como predictores independientes. Teniendo en cuenta que esta última variable se

encuentra presente en ambas escalas diagnósticas, podríamos inferir que la diferencia entre las sensibilidades de estas dos escalas podría deberse a los datos obtenidos de la variable radiografía de tórax, con un OR de 83 para la radiografía y de 5 para la variable clínica (Tabla 5).

Debido a que los resultados de sensibilidad obtenidos por la escala de Stegen-Toledo fueron igualmente muy bajos, para poder diagnosticar la enfermedad en este grupo de pacientes, el siguiente paso fue evaluar si utilizando únicamente la radiografía de tórax como prueba diagnóstica lográbamos tener mayor sensibilidad y especificidad que la misma escala completa. Esto fue confirmado obteniendo una sensibilidad para la radiografía de tórax de 91,15%, con una diferencia significativa cuando se comparaba con la sensibilidad obtenida con la escala de Stegen-Toledo ($p < 0,05$).

En un trabajo retrospectivo realizado en Lima, Perú,¹⁶ se observó que la radiografía de tórax presentó una sensibilidad del 90,4%. Claramente, aquí también este dato fue relevante en el diagnóstico de tuberculosis, aunque el trabajo demostró que la radiografía patológica no fue una variable con relevancia significativa para alcanzar el diagnóstico definitivo utilizando la escala de Stegen-Toledo, probablemente, por el escaso valor asignado a esta variable. Al igual que en el presente trabajo, la radiografía se comportó como una variable independiente de la escala, en forma estadísticamente significativa.

En un estudio prospectivo de prevalencia y evaluación de métodos de pesquisa de tuberculosis realizado en Kenia,¹⁷ se evaluaron 20 566 personas de 15 a 60 años de edad, a las que se les realizó un cuestionario sobre síntomas de tuberculosis, radiografía de tórax y baciloscopia de esputo. Se solicitó un cultivo a los casos sospechosos y el estándar de referencia fue la presencia de confirmación bacteriológica. En estos pacientes, se observó que la sensibilidad de la radiografía de tórax como único elemento de diagnóstico fue mayor que la pesquisa de síntomas (100% y 82%, respectivamente, en pacientes no VIH positivos). Aquí también, en la regresión logística múltiple, la radiografía se comportó como un predictor independiente (OR 32; IC 95%: 16,3–64,2; $p < 0001$).

Con respecto a la población coinfectada con VIH, en nuestro estudio, la presencia de serología positiva no presentó una asociación estadísticamente significativa con el diagnóstico de enfermedad tuberculosa, con puntajes ≥ 7 en

ambas escalas, o con la presencia de radiografía de tórax patológica. Probablemente, el número de casos incluidos no permita sacar conclusiones al respecto.

Cabe aclarar que los resultados obtenidos en el presente trabajo no pueden ser generalizados, debido a que fueron tomados en una población que asistía al consultorio de neumotisiología, por lo que fueron, en general, pacientes que tuvieron contacto con tuberculosis, la mayoría de ellos, clínica compatible o PPD positiva como hallazgo de evaluaciones hechas por pediatras u otros especialistas. Esta podría ser la razón por la cual la radiografía de tórax patológica presentó tanto valor y poder predictivo diagnóstico.

Por último, se debe recordar que otra debilidad de este tipo de evaluaciones es que los trabajos hasta el momento publicados que comparan las distintas escalas de diagnóstico evidencian una gran discordancia entre ellas y que el valor predictivo de ninguna puede ser determinado en ausencia de un único estándar de referencia.

CONCLUSIÓN

La escala para el diagnóstico de tuberculosis de Keith Edwards presentó una baja sensibilidad diagnóstica en este grupo de pacientes. Stegen-Toledo presentó mayor sensibilidad y la especificidad no arrojó diferencias estadísticamente significativas.

La radiografía de tórax se comportó como una variable independiente dentro de la escala de Stegen-Toledo. La sensibilidad de la radiografía como único elemento diagnóstico fue mayor que la de la totalidad de la escala de Stegen-Toledo. ■

REFERENCIAS

1. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2013. Geneva, 2013. [Acceso: 15 de septiembre de 2014]. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/91355/1/9789241564656_eng.pdf.
2. Fernández HR, Arias SJ, Garcilazo DA. Situación de la Tuberculosis. Argentina 2011-2012. Santa Fe: Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud; 2012. [Acceso: 15 de septiembre de 2014]. Disponible en: http://www.anlis.gov.ar/iner/wp-content/uploads/2014/05/SituaciónTb_2012_Web.pdf.
3. Sociedad Argentina de Pediatría. Comité Nacional de Neumología, Comité Nacional de Infectología. Criterios de diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis infantil. *Arch Argent Pediatr* 2002;100(2):159-78.
4. Sant'Anna CC, Orfalais CT, March Mde F. A retrospective evaluation of a score system adopted by the Ministry of Health, Brazil in the diagnosis of pulmonary tuberculosis in childhood: a case control study. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2003;45(2):103-5.
5. Stegen G, Jones K, Kaplan P. Criteria for guidance in the diagnosis of tuberculosis. *Pediatrics* 1969;43(2):260-3.
6. Nair PH, Philip E. A scoring system for the diagnosis of

- tuberculosis in children. *Indian Pediatr* 1981;18(5):299-303.
7. Edwards K. The diagnosis of childhood tuberculosis. *P N G Med J* 1987;30(2):169-78.
 8. Harries AD, Maher D. TB/HIV: a clinical manual. Geneva: World Health Organization; 1996.
 9. Toledo A, Katz F, Montiel J, Rico FG. Criterios de diagnóstico en tuberculosis infantil. *Rev Mex Pediatr* 1979;46:239-43.
 10. Rieder HL, Chen-Yuan C, Gie RP, Enarson DA. Crofton's clinical tuberculosis. 3rd ed. Oxford: Macmillan; 2009.
 11. World Health Organization. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. 2nd ed. Geneva, 2014. [Acceso: 12 de mayo de 2015]. Disponible en: http://www.who.int/tb/publications/childtb_guidelines/en/.
 12. Hatherill M, Hanslo M, Hawkrigde T, Little F, et al. Structured approaches for the screening and diagnosis of childhood tuberculosis in a high prevalence region of South Africa. *Bull World Health Organ* 2010;88(4):312-20.
 13. Hawass NE. Comparing the sensitivities and specificities of two diagnostic procedures performed on the same group of patients. *Br J Radiol* 1997;70(832):360-6.
 14. Van Beekhuizen HJ. Tuberculosis score chart in children in Aitape, Papua New Guinea. *Trop Doct* 1998;28(3):155-60.
 15. Van Rheenen P. The use of paediatric tuberculosis score chart in an HIV-endemic area. *Trop Med Int Health* 2002;7(5):435-41.
 16. Vega Aguilar MD. Evaluación de los criterios de Stegen y Toledo en niños con tuberculosis pulmonar en el Hospital de Pichanaki 2000-2011. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2012. [Acceso: 12 de mayo de 2015]. Disponible en: http://ateneo.unmsm.edu.pe/ateneo/bitstream/123456789/2608/1/Vega_Aguilar_Manuel_Delfin_2012.pdf.
 17. Van't Hoog AH, Meme HK, Laserson KF, Agaya JA, et al. Screening strategies for tuberculosis prevalence surveys: the value of chest radiography and symptoms. *PLoS ONE* 2012;7(7):e38691.