

Xpert MTB/RIF® como herramienta diagnóstica en una cohorte de niños menores de 15 años con sospecha clínica de tuberculosis pulmonar en un hospital de alta complejidad de Medellín

Santiago León Atehortúa Muñoz^{a*}, Jonathan Rendón Muñoz^b, Sandra Viviana Cárdenas Moreno^b, Catalina Arango Ferreira^{a,c}, José William Cornejo Ochoa^c

Resumen

Introducción: La tuberculosis (TB) en niños posee limitaciones en la confirmación microbiológica. Por su naturaleza paucibacilar y la dificultad para obtener muestras microbiológicas adecuadas, la positividad de cultivos es baja.

En adultos, la prueba Gene Xpert MTB/RIF® ha mostrado utilidad por su buen rendimiento, rapidez de resultados y facilidad en su realización. La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda el empleo de esta prueba en niños, sin embargo, los datos de esta prueba en nuestro medio son limitados.

Objetivo: Estudio de cohorte retrospectivo para describir nuestra experiencia con la prueba Gene Xpert MTB/RIF en menores de 15 años hospitalizados en un centro de alta complejidad con sospecha de TB pulmonar.

Método: Se revisaron 116 historias clínicas con resultados disponibles de Xpert MTB/RIF en muestras respiratorias tomadas entre junio de 2012 y diciembre de 2013. Se excluyeron 33 casos. Los 83 pacientes incluidos se clasificaron como: TB confirmada 8 (10%), probable 16 (19%) y descartada 59 (71%) según criterios de la OMS. El análisis estadístico se realizó en SPSS 20 y EpiDat 3.1.

Resultados: Xpert MTB/RIF mostró para TB confirmada una sensibilidad del 50%, especificidad 96% y valores predictivos positivos y negativos del 57,14 y 94,7%, respectivamente. Al evaluarla en el total de niños que ameritaron inicio de tratamiento (TB confirmada y probable), la sensibilidad fue del 29% con especificidad del 100%. Xpert MTB/RIF detectó una cepa resistente a rifampicina.

Conclusión: Xpert MTB/RIF mostró ser útil para el diagnóstico de TB, con una sensibilidad superior a la baciloscopia. Un resultado positivo puede definir el inicio temprano de tratamiento en casos dudosos, confirma el diagnóstico y permite conocer rápidamente si existe resistencia a rifampicina. Un resultado negativo no descarta el diagnóstico ni debe impedir el inicio del tratamiento si cumple con la sumatoria de los otros criterios recomendados por la OMS.

Palabras clave: *Mycobacterium tuberculosis*; Tuberculosis pulmonar; Niños; Técnicas de diagnóstico molecular; Gene Xpert MTB/RIF

Xpert MTB/RIF® as a diagnostic tool in a cohort of children under 15 years of age with clinical suspicion of pulmonary tuberculosis in a hospital of high complexity in Medellin

Abstract

Introduction: Microbiological confirmation of tuberculosis (TB) in children is difficult. Due to its paucibacillary course, the positivity of cultures is low and samples are not easy to obtain.

In adults, Genexpert MTB/RIF is useful for diagnosing TB. It shows good test performance, offers fast results and is a simple technique for laboratory personnel. The World Health Organization (WHO) recommends its use for children, but clinical studies on this age group are scarce.

Objective: This was a retrospective, descriptive cohort study. The purpose of this study was to describe our experience with Gene Xpert MTB/RIF in children younger than 15 years of age with clinical suspicion of pulmonary TB, who were admitted to a high complexity hospital.

Methods: A total of 116 clinical charts with available results of Xpert MTB/RIF in respiratory samples taken between June 2012 and December 2013 were reviewed and of these, 33 were excluded. The 83 included patients were classified according to the WHO criteria into confirmed TB (n = 8; 10%), probable (n = 16; 19%) and no TB (n = 59; 71%). An analysis was performed using SPSS 20 and EpiDat 3.1.

Results: The Xpert MTB/RIF was 50% sensitive and 96% specific, with a positive predictive value of 57.14% and an negative predictive value of 94.7% for children with confirmed TB. When evaluating Xpert MTB/RIF in all children who received TB treatment (confirmed plus probable TB disease) the sensitivity was 29% with 100% specificity. Among our cohort, the Xpert MTB/RIF detected one child with rifampicin resistance.

Conclusions: Xpert MTB/RIF was useful for the diagnosis of TB. A positive result can lead to the early initiation of treatment in doubtful cases. It confirms the diagnosis and quickly reveals rifampicin resistance. A negative result, however, just as with cultures, does not exclude the diagnosis and should not prevent the initiation of treatment, if it is considered needed based on other criteria.

Keywords: *Mycobacterium tuberculosis*; Pulmonary tuberculosis; Child; Molecular diagnostic techniques; Gene Xpert MTB/RIF

a Servicio de Microbiología clínica, Hospital Universitario San Vicente Fundación, Medellín, Antioquia,

Recibido: 29/10/2015; Aceptado: 08/02/2015

b Universidad de Antioquia, Medellín, Antioquia,

Cómo citar este artículo: Oñate-Gutiérrez JM, et al. Prevalencia y factores relacionados con la infección por *Clostridium difficile* en un centro hospitalario de alta complejidad en Cali (Colombia). Infectio. 2016.

c Departamento de Pediatría, Universidad de Antioquia, Medellín, Antioquia,

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: satehortuam@gmail.com satehortuam@hotmail.com (S.L. Atehortúa Muñoz).

Introducción

La tuberculosis (TB) continúa siendo un importante problema de salud pública como lo declaró la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1993¹. La cifra estimada de nuevos casos en 2014 fue de 9,6 millones. En ese mismo año, el número estimado de casos que fallecieron por esta causa² fue de 1.140.000. La población menor de 15 años se estima que aporta un 15% del total de casos^{3,4}. En Colombia, en el año 2015 se reportaron 11.647 casos nuevos de TB, para una incidencia de 24,51 casos por 100.000 habitantes; entre el 6 y el 7% de los casos nuevos de TB son reportados en menores de 15 años. Las entidades territoriales de Antioquia, Valle del Cauca y Bogotá aportan cerca del 40% de los casos nuevos de TB del país⁵.

El Hospital Universitario San Vicente Fundación es un centro de atención y referencia para niños del área metropolitana de Medellín y de los departamentos de Antioquia y Chocó, cuenta con 220 camas pediátricas, atiende a niños en su mayoría de nivel socioeconómico bajo y es uno de los centros que más reporta esta entidad en el departamento.

La incidencia por grupos de edad muestra que, conforme esta aumenta, mayor es la incidencia de TB en la población, pero cuanto menor sea la edad del niño al momento de la infección por *Mycobacterium tuberculosis*, mayor es el riesgo de que progrese a enfermedad tuberculosa⁶.

El diagnóstico en niños se dificulta debido a la naturaleza paucibacilar de la enfermedad y a las limitaciones para recolectar muestras de buena calidad que permitan la confirmación microbiológica⁷. Tradicionalmente se usan métodos invasivos, como aspirado en jugo gástrico o lavado broncoalveolar y, en los últimos años, se ha introducido el esputo inducido (EI) como un método alternativo de recolección de muestra, el cual ha mostrado sensibilidad igual o superior al aspirado gástrico (GA)⁸. El rendimiento de la baciloscopía en niños es tan bajo que se reporta positiva solo entre el 5 y el 10% de los casos^{6,9}. Los cultivos de estas muestras tienen también bajo rendimiento: en las mejores condiciones pueden llegar a un máximo de resultados positivos del 50%⁶. Dentro de los beneficios del cultivo está la posibilidad de realizar pruebas de sensibilidad antimicrobiana en los resultados positivos, pero con la limitación de que pueden requerir de 6 a 8 semanas para el crecimiento de la micobacteria^{6,10}.

Ante este panorama se recurre a la sumatoria de criterios: clínico (signos y síntomas por interrogatorio y examen físico), tuberculínico, contacto epidemiológico y hallazgos radiográficos sugestivos para el diagnóstico presuntivo de la enfermedad que permita el inicio de tratamiento sin confirmación microbiológica^{3,4,11}.

Debido a que los métodos utilizados de forma tradicional no permiten detectar micobacterias de manera rápida y debido a la necesidad de iniciar tratamiento de forma precoz para

evitar mayor progresión de la enfermedad y tener una más rápida recuperación, se han desarrollado técnicas moleculares que permiten obtener resultados en tiempo corto, con alta especificidad y mejorando la sensibilidad^{12,13}.

Cepheid (Sunnyvale, California, EE. UU.) introdujo en el año 2010 la prueba Xpert MTB/RIF®, la cual integra la extracción de ADN, amplificación genómica por PCR en tiempo real, detección semicuantitativa e identificación de resistencia a rifampicina por mutaciones en el gen *rpoB*. Esto permite un diagnóstico rápido, al ofrecer resultados en menos de 3 h y con riesgo mínimo de contaminación por ser un sistema cerrado^{14,15}. A partir del 2013 la OMS la recomienda como una alternativa para el diagnóstico de TB pulmonar en adultos y niños^{16,17}.

La mayoría de los estudios realizados para diagnóstico de TB pulmonar paucibacilar con Xpert MTB/RIF son en adultos, con una considerable variabilidad en las estimaciones de sensibilidad (rango 43-100%) y una especificidad entre el 86 y el 100%¹⁶.

El objetivo de este estudio fue describir nuestra experiencia con Xpert MTB/RIF en niños menores de 15 años con sospecha de TB pulmonar que ingresaron al Hospital Universitario San Vicente Fundación entre junio de 2012 y diciembre de 2013, según el diagnóstico de TB confirmada, probable o descartada propuesto por la OMS³, en las diferentes muestras respiratorias procesadas comparadas con el cultivo.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo de cohorte en el Hospital Infantil San Vicente Fundación de Medellín (Colombia).

A partir de la base de datos del laboratorio, se extrajeron los reportes de niños menores de 15 años a quienes se les realizó la prueba molecular entre junio de 2012 y diciembre de 2013.

Se revisaron las historias clínicas para la recolección de datos de variables sociodemográficas, clínicas, epidemiológicas, del resultado de la prueba cutánea de tuberculina, de los cambios radiológicos (radiografía o TAC de tórax) y de los resultados de baciloscopias, cultivos y prueba molecular Xpert MTB/RIF de las diferentes muestras tomadas de aspirado gástrico (GA), EI o lavado broncoalveolar (LBA) procesadas según protocolos institucionales, los cuales son basados en lineamientos del Instituto Nacional de Salud y OMS^{16,18}. La prueba molecular Xpert MTB/RIF fue realizada por la Unidad de Biología Molecular de la institución siguiendo los protocolos del fabricante, y las pruebas de sensibilidad de la micobacteria a fármacos por método de proporciones múltiples fueron realizadas por el Laboratorio Departamental de Salud Pública (laboratorio de referencia), lugar al cual se remitieron los cultivos positivos.

Estos datos se registraron en una base de datos de Excel. Las variables seleccionadas fueron exportadas a SPSS versión 20 para Windows para análisis estadístico.

Criterios de inclusión

Pacientes hospitalizados con sospecha de TB pulmonar con prueba molecular Xpert MTB/RIF y disponibilidad de resultado del cultivo.

Criterios de exclusión

Pacientes con tratamiento para TB activa o latente al momento de realizar la prueba diagnóstica, niños con TB extrapulmonar y aquellos con resultados de prueba molecular diferente a Xpert MTB/RIF.

Posterior a la recolección de los datos, los pacientes se clasificaron en: TB confirmada, probable o descartada (fig. 1). A los niños del grupo de TB probable se les realizó seguimiento con los registros de consulta externa del hospital a los 3 meses, para evaluar la mejoría de los síntomas.

Se calculó la sensibilidad, especificidad y valores predictivos para los 3 grupos con IC de 95% de la prueba MTB/RIF, empleando el programa estadístico EpiDat 3.1.

Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación de la Universidad de Antioquia y del Hospital Universitario San Vicente Fundación, cumpliendo los parámetros de la declaración de Helsinki y la resolución 8430 de 1993 del

Ministerio de Salud. Se diligenció consentimiento informado a los pacientes a los que fue necesario contactar para ampliar la información del seguimiento.

Definición de términos

- **TB confirmada:** paciente con clínica compatible y confirmación microbiológica de *Mycobacterium tuberculosis* en cultivo en medio sólido Ogawa Kudo.
- **TB probable:** paciente con sumatoria de 3 o más de los siguientes criterios: clínico, epidemiológico, tuberculínico y radiológico, sin confirmación microbiológica, a quienes se les indicó tratamiento tetriconjugado antituberculoso y con resolución de los síntomas a los 3 meses.
- **TB descartada:** paciente a quien se le confirma un diagnóstico alternativo que explique los síntomas y no cumple criterios para TB confirmada o probable. Se incluyó en este grupo a pacientes con TB latente (tuberculina positiva sin cumplir otros criterios).
- Criterio clínico: paciente con tos por más de 14 días, fiebre por más de 14 días después de haber excluido causas comunes, pérdida o no ganancia de peso en los últimos 3 meses, hemoptisis, diaforesis nocturna, hiporexia o anorexia, debilidad, hipoactividad y adenopatías.
- Criterio epidemiológico: niño expuesto a un sintomático respiratorio de alto riesgo para TB o a un caso fuente con diagnóstico confirmado de TB pulmonar.
- Criterio tuberculínico: se consideró positivo un resultado de la prueba con induración cutánea mayor o igual a 5mm en pacientes immunocomprometidos graves por inmunodeficiencia primaria, desnutrición grave o en niños

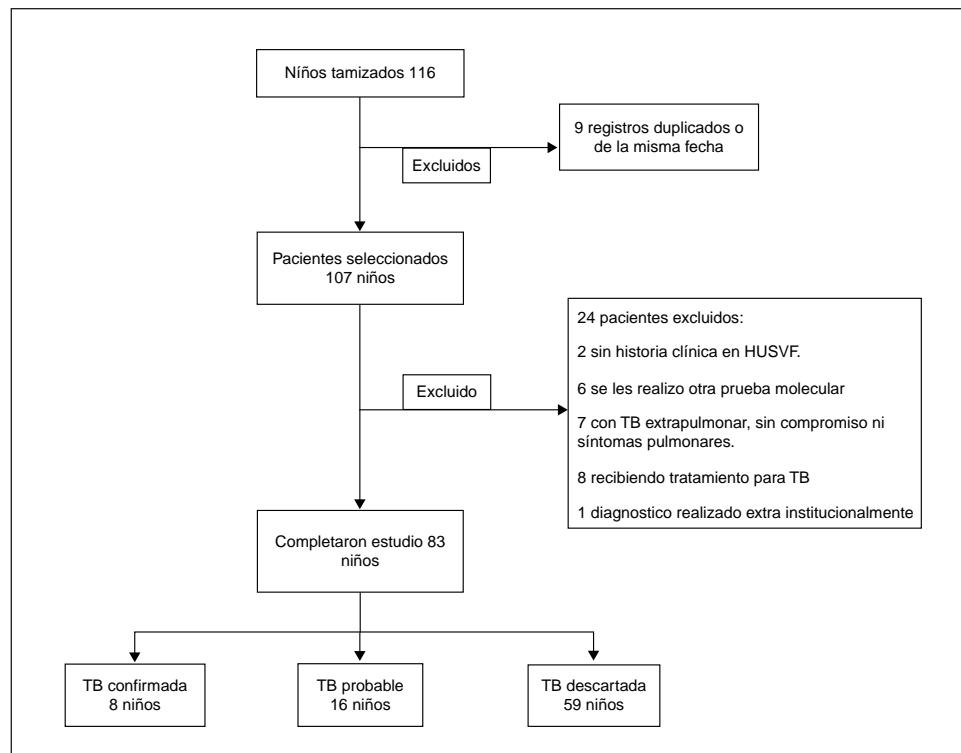


Figura 1. Flugrama de selección y clasificación de la población de estudio

con infección por VIH positivo; en pacientes con contacto conocido a baciloscopía positiva o hallazgos radiológicos sugestivos de TB y, en el resto de niños incluidos, valores mayores a 10mm según lo estipulado por la OMS^{3,4}.

- Criterio radiológico: la presencia de neumonía, adenopatías hiliares o mediastinales, atelectasias, principalmente del lóbulo medio, derrame pleural o patrón miliar en radiografía o TAC de tórax.
- *Estándar de oro*: paciente clasificado como TB confirmada.
- *Estándar alternativo*: paciente clasificado en los grupos de TB confirmada y TB probable y que recibieron tratamiento antituberculoso.

Resultados

Se revisaron 116 registros, 9 se excluyeron por duplicación y 24 por no cumplir los criterios de inclusión; entre estos, 7 con baciloscopias positivas a quienes se les realizó otra prueba molecular (*MTDR plus*) sin Xpert MTB/RIF (fig. 1). Un total de 83 niños cumplieron los criterios de inclusión.

Cerca de la mitad de los pacientes eran menores de 5 años, el 62,6% correspondían a hombres y el 14% eran población indígena (Tabla 1).

Ocho pacientes se clasificaron como TB confirmada (9,6%), 16 como TB probable (19,3%) y en 59 se descartó la enfermedad (71,1%).

En cuanto a la presentación de los criterios diagnósticos, en los pacientes con TB confirmada y TB probable se encontró con mayor frecuencia la presencia del criterio epidemiológico

y el tuberculínico, comparado con el grupo de los niños en quienes se descartó. Sin embargo, no se observaron cambios importantes en la frecuencia de manifestación clínica y radiológica en los 3 grupos (Tabla 2).

Los cambios radiológicos que se encontraron con mayor frecuencia en el grupo de TB confirmada fueron neumonía, atelectasia, adenopatías hiliares y mediastinales; 3 niños tuvieron patrón miliar y en uno se observó cavitación.

De los 8 pacientes del grupo de TB confirmada, el 62,5% eran menores de 5 años y uno de ellos tuvo presentación diseminada (miliar y meníngea).

En relación con los estudios microbiológicos, las muestras se obtuvieron a partir de EI en 67 pacientes (80,7%), seguidas de GA (51; 61,4%) y de LBA (37; 44,6%). En la mayoría de los pacientes se obtuvo más de una muestra para estudio microbiológico (baciloscopía y cultivo). La combinación de muestras más frecuente fueron AG y EI en 37 (44,6%), EI y LBA en 11 (13,3%) y EI, LBA y jugo gástrico en 12 (14,5%) de los pacientes. Para biología molecular solo se procesó un espécimen por paciente.

La principal indicación del LBA era la búsqueda de posibles infecciones oportunistas dentro de las cuales estaba TB en niños con inmunosupresión diagnosticada de base (pacientes oncológicos o con VIH).

De los pacientes que ingresaron al estudio, uno tenía baciloscopía positiva (1/83) en muestra de AG; este paciente también presentó cultivo y prueba molecular positiva en EI.

Tabla 1. Características clínico-epidemiológica de los pacientes ingresados

	Todos n = 83 (%)	TB confirmado n = 8 (%)	TB probable n = 16 (%)	TB descartada n = 59 (%)
<i>Grupo etáreo</i>				
< 3 años	31 (37,1)	2 (25)	8 (50)	21 (35,6)
3-5 años	14 (16,9)	3 (37,5)	3 (18,75)	8 (13,5)
5-10 años	14 (16,9)	1 (12,5)	0	13 (22)
>10 años	24 (28,9)	2 (25)	5 (31,25)	17 (28,8)
<i>Sexo</i>				
Hombres	52 (62,6)	7 (87,5)	12 (75)	33 (56)
Mujeres	31 (37,4)	1 (12,5)	4 (25)	26 (44)
<i>Raza</i>				
Negra	6 (7,4)	1 (12,5)	1 (6,25)	5 (8,5)
Blanca	7 (8,4)	1 (12,5)	0 (0)	5 (8,5)
Mestiza	58 (69,9)	4 (50)	13 (81,25)	41 (69,5)
Indígena	12 (14,3)	2 (25)	2 (12,5)	8 (13,5)
<i>Tos crónica (>14 días)</i>				
Fiebre (>14 días)	41 (49,4)	4 (50)	12 (75)	25 (42,4)
Disminución de la actividad física	32 (38,6)	5 (62,5)	11 (68,75)	16 (27,1)
Anorexia	41 (49,3)	6 (75)	6 (37,5)	29 (49,2)
DNT global	50 (60,2)	8 (100)	10 (62,5)	26 (44)
<i>Neumopatía crónica</i>	31 (37,3)	4 (50)	4 (25)	23 (39)
Asma	28 (33,7)	0 (0)	5 (31,25)	23 (39)
<i>Inmunosupresión</i>	18 (21,7)	0 (0)	4 (25)	14 (23,7)
Neoplasia	38 (45,8)	4 (50)	4 (25)	30 (50,8)
IDP	1 (1,2)	0 (0)	1 (6,25)	0 (0)
Medicamentos	5 (6)	1 (12,5)	1 (6,25)	3 (5,1)
VIH	16 (19,3)	0 (0)	1 (6,25)	15 (25,4)
Otra	8 (9,6)	1 (12,5)	1 (6,25)	6 (10,2)
	8 (9,6)	2 (25)	0 (0)	6 (10,2)

DNT: desnutrición; IDP: inmunodeficiencia primaria; TB: tuberculosis; VIH: virus de inmunodeficiencia humana.

Tabla 2. Criterios diagnósticos observados por grupos

	Todos n = 83 (%)	TB confirmada n = 8 (%)	TB probable n = 16 (%)	TB descartada n = 59 (%)
Criterio clínico	75 (90,4)	8 (100)	16 (100)	51 (86,4)
Contacto sintomático respiratorio	35 (42,2)	6 (75)	12 (75)	18 (28,8)
Tuberculina positiva	21/68 (30,8)	5 (62,5)	12 (75)	4 (6,8)
Cambios radiológicos	48 (57,9)	7 (87,5)	8 (50)	40 (67,8)

Los cultivos fueron positivos en 9,6% (8/83) pacientes, 2 cultivos positivos de AG, 2 de EI y en 4 pacientes fueron positivos en ambas muestras (EI y AG), no se presentaron cultivos positivos en muestras de LBA.

La prueba molecular Xpert MTB/RIF se realizó principalmente con muestras de EI 52 (62,7%) seguido por LBA 37 (44,6%) y en AG en 3 (3,6%) pacientes; fue positiva en EI 11,5% (6/52) y en LBA 3% (1/37) (Tabla 3).

En los pacientes con cultivos positivos, el Xpert MTB/RIF fue positivo en el 50% (4/8), los cuales fueron realizados en EI.

El Xpert MTB/RIF fue positivo adicionalmente en 3 pacientes, 2 muestras de EI y una de LBA, que no fueron confirmadas por cultivo. Estos fueron del grupo de TB probable y no hubo resultados positivos en el grupo de niños en los que se descartó TB.

Se calculó el desempeño diagnóstico del Xpert MTB/RIF, tomando como referencia el estándar oro definido. Se detectó a 4 pacientes con cultivos positivos y a 3 pacientes con cultivos negativos, con una sensibilidad del 50%, especificidad 96% y valores predictivos positivos y negativos de 57,14 y 94,7%, respectivamente. Al realizar el cálculo del desempeño con el estándar alternativo, mejoró la especificidad al 100% (IC 99-100) y disminuyó la sensibilidad al 29,17% (IC: 8,4-47,6%).

El promedio de tiempo para obtener un resultado fue de un día para el Xpert MTB/RIF en comparación con el cultivo que fue de 32 días (con rangos entre 18 y 57 días).

Como resultados adicionales, el Xpert MTB/RIF detectó una micobacteria resistente a rifampicina, hallazgos no confirmados con el cultivo por no crecimiento.

En los otros 3 pacientes con Xpert positivo y cultivo positivo no se detectó mutación en el gen *rpoB*, acorde con sensibilidad a rifampicina por prueba de proporciones múltiples.

Discusión

La TB pulmonar infantil continúa siendo un reto diagnóstico importante por la condición paucibacilar de la infección, las dificultades en la toma de las muestras y lo inespecífico de algunos signos y síntomas clínicos. La indicación de tratamiento continúa siendo sustentada en la mayoría de los pacientes

por la sumatoria de criterios diagnósticos como lo indican las guías de la OMS y los lineamientos nacionales de TB^{3,4,19}.

Por lo anterior, se han buscado nuevos métodos diagnósticos que ayuden a tener una confirmación microbiológica mucho más rápida y con mejor sensibilidad. La OMS, en la declaración de políticas de uso de la prueba Xpert MTB/RIF publicada en 2011, recomendó la prueba como una herramienta de diagnóstico inicial en los niños con sospecha de TB asociada a VIH o TB MDR²⁰ y ya en la última guía de 2014 actualizó esta indicación y la recomienda para todos los niños con sospecha de TB pulmonar^{4,17}.

Los resultados obtenidos en nuestro estudio muestran menor sensibilidad de la prueba (50%) en pacientes con baciloscopía negativa, comparados con estudios en adultos, en los cuales se reporta una sensibilidad entre el 48 y el 100% de los casos con baciloscopía negativa y cultivo positivo²¹, pero, comparando este resultado con estudios en niños en países de alta prevalencia de la enfermedad, donde se documenta una sensibilidad alrededor del 60%, consideramos que la prueba presentó un desempeño cercano^{22,23}. En diferentes estudios realizados en niños, la sensibilidad de Xpert MTB/RIF en EI con baciloscopía positiva varía de 92 a 100%²⁴⁻²⁶ y cuando se emplean muestras de jugo gástrico, la sensibilidad se estima entre 64 y 95%^{8,27,28}. En nuestro caso el único paciente con baciloscopía positiva también presentó resultado positivo de la prueba molecular en EI, con una sensibilidad del 100%.

Varios estudios han demostrado que la toma de muestra por EI es segura, confiable y aumenta el rendimiento diagnóstico tanto con cultivos como por PCR^{11,10,29}. Esto fue demostrado en nuestro estudio. Con esta muestra se confirmó el diagnóstico por cultivo en 3 pacientes más de los que se hubiera logrado solo con el AG, y fue la muestra con mejor rendimiento para la prueba molecular, con 6 de 7 resultados positivos y, aunque no era un objetivo del estudio evaluar complicaciones, no hubo eventos adversos graves con el procedimiento para la toma de esta muestra.

En un estudio que evaluaba la prueba molecular en muestras de LBA, la sensibilidad fue del 78%, con mejor rendimiento que el EI en el mismo grupo. Sin embargo, la muestra es pequeña y no hay datos concluyentes para decir que esta muestra sea mejor que las otras³⁰. En nuestro estudio, el LBA aportó un resultado positivo en la prueba molecular, no confirmado por cultivo. Este bajo rendimiento podría explicarse debido a que esta muestra se realizó principalmente en

Tabla 3. Positividad del cultivo y Xpert MTB/RIF por muestra y grupo de pacientes

Muestra	Cultivo (positivo/total muestras cultivadas) ^a	Xpert MTB/RIF positivo/cultivo positivo		
		TB confirmada (n = 8 pacientes) ^b	TB probable (n = 16 pacientes)	TB descartada (n = 59 pacientes)
Aspirado Gástrico	6/51	0/6	0/0	0/0
Esputo inducido	6/67	4/6	2/0	0/0
Lavado Broncoalveolar	0/37	0/0	1/0	0/0

a Hubo 4 cultivos positivos en más de una muestra, total: 8 pacientes.

b Resultados de cultivos positivos por paciente.

pacientes inmunodeficientes con compromiso pulmonar no claro y sospecha de infecciones oportunistas, dentro de las cuales se descartaba TB con probabilidad pretest baja.

Aunque la prueba Xpert MTB/RIF no pudo identificar a la mitad de los pacientes con cultivos positivos, la media de tiempo para la detección de *M. tuberculosis* y la sensibilidad a rifampicina fue significativamente más corta que con los métodos de cultivo convencionales. Además, se identificó a 3 pacientes positivos con la prueba molecular que no se identificaron con los cultivos. Esto es una ventaja importante, pues algunos estudios reportan que entre un 20 y un 47% de los niños con TB confirmada por cultivo son dados de alta de los hospitales sin iniciar el tratamiento para TB debido a la demora en el crecimiento de la micobacteria^{31,32}. En ellos, la enfermedad puede progresar fácilmente y la captación para seguimiento después de ser dados de alta puede ser difícil¹⁰. En nuestro estudio el resultado positivo del Xpert permitió el inicio temprano del tratamiento en 3 de los 16 niños con TB probable, con la certeza de sensibilidad a rifampicina que es uno de los pilares para el tratamiento.

La prueba Xpert MTB/RIF también presenta una ventaja técnica adicional: el procesamiento de la muestra se realiza en un sistema cerrado, lo que evita contaminación y problemas en la coloración que son operador dependientes, lo que le da al médico la confianza suficiente para hacer un diagnóstico de TB pulmonar cuando el resultado de la prueba Xpert MTB/RIF es positiva. Sin embargo, un resultado negativo de la prueba Xpert MTB/RIF no excluye el diagnóstico de TB pulmonar, debido a la condición paucibacilar, ya descrita, de la enfermedad en niños^{16,17}.

La tuberculina positiva y los cambios radiológicos sugestivos de TB se encontraron en mayor proporción en los pacientes con confirmación microbiológica por cultivos y en los que tenían prueba molecular positiva, comparados con el grupo de TB descartada.

No se encontraron estudios que evalúen la prueba contra un estándar de referencia clínico debido a la presencia de varias escalas para el diagnóstico de TB pulmonar infantil, las cuales no definen un estándar único de clasificación³³⁻³⁵. Sin embargo, en la evaluación de rendimiento de la prueba en nuestro estudio contra este estándar alternativo observamos que disminuye la sensibilidad y aumenta la especificidad.

Hasta no tener una mejor herramienta microbiológica, el buen criterio clínico centrado en un interrogatorio y examen físico detallados, sumado a la evaluación de los demás parámetros establecidos ya mencionados, seguirán siendo, por el momento, la mejor forma de diagnosticar TB en niños^{4,34}.

Debemos afianzar conocimientos y enseñar al personal médico en formación la interpretación cautelosa de los rayos X de tórax, dado que los hallazgos más ruidosos, mencionados como altamente sugestivos de TB como las cavitaciones, usualmente no se presentan en niños³⁶. Además, a pesar de las limitaciones que la tuberculina puede tener, es una herramienta que no debe caer en desuso³.

En nuestro estudio, igual que en lo reportado en la epidemiología mundial, la TB infantil sigue siendo más frecuente en menores de 5 años, y con mayores complicaciones^{6,37}.

Entre las limitaciones del estudio mencionamos el diseño descriptivo retrospectivo, el número limitado de pacientes, la exclusión ya mencionada de aquellos pacientes con baciloscopía positiva por protocolo institucional y la no disponibilidad de medios de cultivo líquido, como es MIGIT, que pueden tener un rendimiento superior al medio sólido en combinación con este último⁶.

En conclusión, la prueba Xpert MTB/RIF para el diagnóstico de TB pulmonar en pediatría es una herramienta útil, con una sensibilidad superior a la baciloscopía, lo que puede aumentar el número total de casos detectados tempranamente y acortar el tiempo de inicio del tratamiento dirigido según la sensibilidad a rifampicina, aunque se debe tener en cuenta que un resultado microbiológico negativo no descarta la enfermedad y que el criterio clínico prevalece.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores manifiestan no tener conflictos de intereses.

Agradecimientos

Agradecemos al personal de la Unidad de Biología Molecular del Laboratorio del Hospital Universitario San Vicente Fundación y al del Laboratorio Departamental de Salud Pública por la realización de las pruebas de sensibilidad de las cepas remitidas y la ayuda con el manejo de la información.

Igualmente, agradecemos a los estudiantes de medicina de la Universidad de Antioquia, Ana María Flórez Ríos, Carlos Andrés Vargas Morales y Daniel Jaramillo Callo por la ayuda en la búsqueda y recolección de variables.

Bibliografía

1. Organización Mundial de la Salud. Informe mundial sobre la tuberculosis 2013 [consultado 11 Mar 2015]. Disponible en:http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/103227/1/WHO_HTM_TB_2013.15_spain.pdf?ua=1. Published 2013.
2. World Health Organization. Global tuberculosis report 2015. Igarss 2014. 2015;(1):1-5.
3. World Health Organization. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. Chapter 2: Anti-tuberculosis treatment in children. Int J Tuber Lung Dis. 2006;10(11):1205-11 [consultado 11 Mar 2015].
4. World Health Organization. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children, 2nd edition. 2014. doi:10.1007/s007690000247.
5. Instituto Nacional de Salud. Sivigila. Boletín Epidemiológico Semanal. Semana epidemiológica número 53 de 2014 (28 dic.al 03 ene 2015). Disponible en: <http://www.ins.gov.co/boletin-epidemiologico/Boletin%20Epidemiologico/Forms/public.aspx>
6. Perez-Velez CM, Marais BJ. Tuberculosis in children. N Engl J Med. 2012;367(4):348-61.
7. Chiang SS, Swanson DS, Starke JR. New diagnostics for childhood tuberculosis. Infect Dis Clin North Am. 2015;29(3):477-502.
8. Zar HJ, Hanslo D, Apolles P, Swingler G, Hussey G. Induced sputum versus gastric lavage for microbiological confirmation of pulmonary tuberculosis in infants and young children: A prospective study. Lancet. 2005;365(9454):130-4.
9. Starke JR. Pediatric tuberculosis: Time for a new approach. Tuberculosis. 2003;83(1-3):208-12.
10. Newton SM, Brent AJ, Anderson S, Whittaker E, Kampmann B. Paediatric tuberculosis. Lancet Infect Dis. 2008;8(8):498-510.
11. Moreno-Pérez D, Andrés Martín A, Altet Gómez N, Baquero-Artigao F, Escribano Montaner A, Gómez-Pastrana D, et al.[Diagnosis of tuberculosis in paediatrics] [artículo en español]. An Pediatr (Barc). 2010;72(4):283.e1-14.
12. Amin I, Idrees M, Awan Z, Shahid M, Afzal S, Hussain A. PCR could be a method of choice for identification of both pulmonary and extrapulmonary tuberculosis. BMC Res Notes. 2011;4(1):332,http://dx.doi.org/10.1186/1756-0500-4-332
13. Soini H, Musser JM. Molecular diagnosis of mycobacteria. Clin Chem. 2001;47(5):809-14 [consultado 11 Mar 2015].
14. Ioannidis P, Papaventis D, Karabela S, Nikolaou S, Panagi M, Raftopoulou E, et al. Cepheid GeneXpert MTB/RIF assay for Mycobacterium tuberculosis detection and rifampin resistance identification in patients with substantial clinical indications of tuberculosis and smear-negative microscopy results. J Clin Microbiol. 2011;49(8):3068-70.
15. Boehme CC, Nabeta P, Hillemann D, Nicol M, Shenai S, Krapp F, et al. Rapid molecular detection of tuberculosis and rifampin resistance. N Engl J Med. 2010;363:1005-15.
16. World Health Organization. Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB /RIF System. WHO- World Hear Organ. 2011.
17. World Health Organization. Xpert MTB/RIF implementation manual technical and operational <how-to>: practical considerations. 2014.
18. Instituto Nacional de Salud INS. Protocolo de vigilancia en salud pública: Tuberculosis. 2014:1-36. Disponible en: <http://www.ins.gov.co/lineas-de-accion/Subdireccion-Vigilancia/sivigila/Paginas/protocolos.aspx>
19. Ministerio de Salud y Protección Social. Guía Colombiana de Tuberculosis. 2015:1-30.
20. World Health Organization. Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB /RIF System. WHO- World Hear Organ. 2011.
21. Steingart KR, Schiller I, Horne DJ, Pai M, Boehme CC, Dendukuri N. Xpert® MTB /RIF assay for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults (Review). Cochrane Database Syst Rev.2013;(1).
22. Vassall A, van Kampen S, Sohn H, Michael JS, John KR, den Boon S, et al. Rapid Diagnosis of tuberculosis with the Xpert MTB/RIF assay in high burden countries: A cost-effectiveness analysis. PLoS Med. 2011;8(11):e1001120.
23. Carriquiry G, Otero L, González-Lagos E, Zamudio C, Sánchez E, Nabeta P, et al. A diagnostic accuracy study of Xpert®MTB/RIF in HIV-positive patients with high clinical suspicion of pulmonary tuberculosis in Lima, Peru. PLoS One. 2012;7(9):e44626.
24. Nicol MP, Workman L, Isaacs W, Munro J, Black F, Eley B, et al. Accuracy of the Xpert MTB/RIF test for the diagnosis of pul-monary tuberculosis in children admitted to hospital in Cape Town, South Africa: A descriptive study. Lancet Infect Dis.2011;11(11):819-24.
25. Sekadde MP, Wobudeya E, Joloba ML, Ssengooba W, Kisembo H, Bakeera-Kitaka S, et al. Evaluation of the Xpert MTB/RIF test for the diagnosis of childhood pulmonary tuberculosis in Uganda: A cross-sectional diagnostic study. BMC Infect Dis. 2013;13(1):133.
26. Nhu NT, Ha DT, Anh ND, Thu DD, Duong TN, Quang ND, et al. Evaluation of Xpert MTB/RIF and MODS assay for the diagnosis of pediatric tuberculosis. BMC Infect Dis. 2013;13(1):31.
27. Bates M, O'Grady J, Maeurer M, Tembo J, Chilukutu L, Chabala C, et al. Assessment of the Xpert MTB/RIF assay for diagnosis of tuberculosis with gastric lavage aspirates in children in sub-Saharan Africa: A prospective descriptive study. Lancet Infect Dis. 2013;13(1):36-42.
28. Oberhelman RA, Soto-Castellares G, Gilman RH, Caviedes L, Castillo ME, Kolevici L, et al. Diagnostic approaches for paediatric tuberculosis by use of different specimen types, culture methods, and PCR: A prospective case-control study. Lancet Infect Dis. 2010;10(9):612-20.
29. Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, Beyers N, Donald PR, Starke JR. Childhood pulmonary tuberculosis: Old wisdom and new challenges . Am J Respir Crit Care Med. 2006;173(10):1078-90.
30. Walters E, Goussard P, Bosch C, Hesseling AC, Gie RP. GeneX-pert MTB/RIF on bronchoalveolar lavage samples in children with suspected complicated intrathoracic tuberculosis: A pilotstudy. Pediatr Pulmonol. 2013;1:5.
31. Moore DP, Klugman KPMS. Role of Streptococcus pneumoniae in hospitalization for acute community-acquired pneumonia associated with culture-confirmed Mycobacterium tuberculosis in children: A pneumococcal conjugate vaccine probe study. Pediatr Infect Dis J. 2010;29:1099-104.
32. Engelbrecht AL, Marais BJ, Donald PRSH. A critical look at the diagnostic value of culture-confirmation in childhood tuberculosis. J Infect. 2006;53:364-9.
33. Castillo A. Valor diagnóstico de los criterios de Stegen modificado por Toledo en la TB infantil en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen. Rev Peru Pediatría. 2005;(6).
34. Marais BJ, Gie RP, Obihara CC, Hesseling AC, Schaaf HS, Beyers N. Well defined symptoms are of value in the diagnosis of childhood pulmonary tuberculosis. Arch Dis Child.2005;90(11):1162-5.
35. Marais BJ, Gie RP, Hesseling AC, Schaaf HS, Lombard C, Enarson DA, et al. A refined symptom-based approach to diagnose pulmonary tuberculosis in children. Pediatrics.2006;118(5):e1350-9.
36. Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, Hesseling AC, Obihara CC, Starke JJ, et al. The natural history of childhood intrathoracic tuberculosis: A critical review of literature from the pre-chemotherapy era. Int J Tuberc Lung Dis. 2004;8(4):392-402.
37. Cuevas LE, Petrucci R, Swaminathan S. Tuberculosis diagnostics for children in high-burden countries: What is available and what is needed. Paediatr Int Child Health. 2012;32 Suppl2:S30-7.