

Capítulo II.

Métodos moleculares para diagnóstico de niños con tuberculosis en países de Latinoamérica: revisión narrativa

*David Augusto López R.
Diana Andrea Castillo J.
Rosita Nohemy Dorado C.
Robinson Pacheco López*

Cita este capítulo:

López R. DA, Castillo J. DA, Dorado C. RN, Pacheco López R. Métodos moleculares para diagnóstico de niños con tuberculosis en países de Latinoamérica: revisión narrativa. En: Nieto Ramirez, L.M. (ed.). *Estudios de la tuberculosis desde la Sucursal del Cielo*. Cali, Colombia: Editorial Universidad Santiago de Cali, Editorial Universidad Icesi; 2021. pp. 47-65. DOI: <https://doi.org/10.35985/9789585147256.2>

Capítulo II.

Métodos moleculares para diagnóstico de niños con tuberculosis en países de Latinoamérica: revisión narrativa

David Augusto López R.¹

<https://orcid.org/0000-0002-6491-7008>

Diana Andrea Castillo J.²

<https://orcid.org/0000-0002-3836-776X>

Rosita Nohemy Dorado C.³

<https://orcid.org/0000-0002-8173-4860>

Robinson Pacheco L.⁴

<https://orcid.org/0000-0003-2525-9935>

Abstract. *The diagnosis of tuberculosis in the childhood population represents a major obstacle to the health system because the pediatric patient is paucibacillary. This is done by four classic criteria: epidemiological, tuberculinic, radiological and clinical; however, this method has an approximate sensitivity of 50%. On the other hand, molecular tests are new methods for the diagnosis and treatment of these infections, due to the rapidity of the result, high sensitivity, specificity and also, it reports resistance to antituberculosis drugs. Therefore, the objective of the review is to investigate the diagnosis of molecular methods in pediatric tuberculosis, since it is considered a vulnerable population, with more probability of disease progression, diagnostic problems due to the condition of being pediatric patients, the difficult microbiological isolation and therapeutic difficulties. **Objective:** describe the evidence on the use of molecular tests in the diagnosis of childhood tuberculosis in Latin American countries reported in the scientific literature. **Materials and methods:** a narrative review of the literature*

1. Universidad Icesi. Cali, Colombia.

✉ david96rico@gmail.com

2. Universidad Icesi. Cali, Colombia.

✉ dianacastillo661@gmail.com

3. Universidad Icesi. Cali, Colombia.

✉ rosita96med@gmail.com

4. Departamento de Salud Pública y Medicina Comunitaria.

Universidad Icesi / Universidad Libre.
Cali, Colombia.

✉ robinson.pacheco.73@gmail.com

was performed. The selection criteria were articles that evaluated molecular tests in pediatric patients up to 18 years with a diagnosis of tuberculosis in Latin American countries. A structured search was conducted in Medline via OVID and Embase using the keywords “tuberculosis”, “pediatric”, “children”, “diagnosis” and “molecular”. The language was limited to English and Spanish, but there was no date limit. **Results:** 1050 articles were found, of which 751 articles were removed by the selection criteria in the title / summary and 95 articles in the full text. A qualitative analysis was performed with the 8 selected articles, which were published between 2003 and 2018, in addition 50 % of the articles were made in Peru. It was also found that the nested PCR test was implemented in 87.5 % of the studies and only 12.5 % used the GeneXpert MTB / RIF test. Most of the articles showed that nPCR has high specificity, but low sensitivity compared to liquid cultures. The nPCR has a tendency to have more false positives. **Conclusions:** although there are multiple molecular tests, only the report of the nested PCR test and GeneXpert MTB / RIF was found in the articles. There is little literature reported on the application of molecular diagnostic methods in the pediatric population for Latin America.

Resumen. El diagnóstico de tuberculosis en la población infantil representa un gran obstáculo para el sistema de salud porque el paciente pediátrico es paucibacilar. Este se realiza mediante cuatro criterios clásicos: epidemiológico, tuberculínico, radiológico y clínico; sin embargo, este método tiene una sensibilidad aproximada del 50 %. Por otro lado, las pruebas moleculares son métodos nuevos para el diagnóstico de estas infecciones, por la rapidez del resultado, una alta sensibilidad, especificidad y además, reporta la resistencia a los fármacos antituberculosos. Por lo anterior el objetivo de la revisión es investigar acerca del diagnóstico de métodos moleculares en tuberculosis pediátrica, ya que se considera que esta es una población vulnerable, teniendo más probabilidad de progresión de la enfermedad, problemas en el diagnóstico por la dificultad en la toma de los exámenes, la dificultad del aislamiento microbiológico y las dificultades terapéuticas. **Objetivo:** describir la evidencia sobre el uso de pruebas moleculares en el diagnóstico de tuberculosis infantil en países

de Latinoamérica reportadas en la literatura científica. **Materiales y métodos:** se realizó una revisión narrativa de la literatura. Los criterios de selección fueron artículos que evaluaran pruebas moleculares en pacientes pediátricos hasta los 18 años con diagnóstico de tuberculosis en países de Latinoamérica. Se realizó una búsqueda estructurada en Medline vía OVID y Embase utilizando las palabras clave “tuberculosis”, “pediatric”, “children”, “diagnosis” y “molecular”. Se limitó el lenguaje al inglés y español, pero no se tuvo límite de fecha. **Resultados:** se encontraron 1050 artículos, de los cuales se eliminaron 751 artículos por los criterios de selección en el título/resumen y 95 artículos en el texto completo. Se realizó un análisis cualitativo con los ocho artículos seleccionados, los cuales fueron publicados entre el 2003 y 2018; además el 50 % de los artículos se realizaron en Perú. También se encontró que en el 87.5 % de los estudios se implementó la prueba PCR anidada y solo el 12.5 % utilizó la prueba GeneXpert MTB/RIF. La mayor parte de los artículos mostraron que la PCR anidada tiene alta especificidad, pero baja sensibilidad comparada con los cultivos líquidos. La nPCR tiene tendencia a tener más falsos positivos. **Conclusiones:** aunque existen múltiples pruebas moleculares, en los artículos solo se encontró el reporte de la prueba PCR anidada y GeneXpert MTB/RIF. Existe poca literatura reportada de la aplicación de los métodos diagnósticos moleculares en población pediátrica para Latinoamérica.

Palabras clave MESH: tuberculosis, niños, diagnóstico molecular, pulmonar, Latinoamérica.

Introducción.

La tuberculosis (TB) es una enfermedad infecciosa prevenible y curable, considerada un serio problema de salud pública mundial; ocupa la primera causa de muerte por un agente infeccioso único (1). Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), en su informe mundial de 2019, se reportaron durante 2018, diez millones de casos de la enfermedad (rango: 9-11,1 millones),

incluyendo la población infantil y 1,5 millones de muertes incluyendo las atribuidas a la coinfección TB/VIH. Tiene distribución mundial y puede afectar a cualquier grupo poblacional, sin embargo, son más afectados los hombres en edad productiva de países en vía de desarrollo. De otro lado la creciente frecuencia de la resistencia es otro motivo de preocupación para los programas de control de la TB; en ese mismo año se reportaron alrededor de medio millón de nuevos casos de TB resistente a rifampicina (2).

En la población infantil corresponde alrededor del 11% (< 15 años) de los afectados por esta patología (2). En Colombia, durante 2017 se notificaron al Sistema Nacional de Vigilancia en Salud Pública (SIVIGILA) 540 casos de TB en población pediátrica (< 15 años), con una tasa de incidencia de 4,1 casos por 100.000 menores, el 51,9 %, sin distinción de sexo y siendo más frecuente en el grupo etario de 1 a 4 años (40%), sin poder encontrar más datos recientes (3,4).

Tal vez el principal reto en el control de la TB en niños es el diagnóstico oportuno; frecuentemente los clínicos se enfrentan a una enfermedad con un amplio espectro de manifestaciones clínicas en ausencia de signos patognomónicos, además que esta población es paucibacilar. El abordaje inicial para el diagnóstico de tuberculosis (TB) en niños consiste en la recolección de muestras de esputo: expectorado (para adolescentes) (10-15 años), ingerido y recogido como contenido gástrico en muestra de esputo espontáneo (niños pequeños) (Rn- 10 años), o inducido. Pero, continúa siendo un desafío obtener este tipo de muestras en niños pequeños porque estos no tienen fuerza para realizar una expectoración efectiva por sí sola. Por lo anterior, la mejor manera para la obtención de material para frotis y cultivo de bacilos ácido-alcohol resistentes (AFB) en los niños menores es la aspiración gástrica; no obstante, estos cultivos de muestras de aspirado gástrico son positivos solo en un 30 a 40 % de los casos de TB (5). Por otro lado, los expertos recomiendan la realización de punción lumbar a los niños menores de doce meses con sospecha de TB pulmonar o extrapulmonar, independientemente si está acompañado de sintomatología neurológica o no (6,7).

La sociedad española ha propuesto cuatro criterios para configurar un caso de TB en población pediátrica: a) criterio epidemiológico, tener contacto cercano reciente con un caso infeccioso. b) criterios clínicos: examen físico sugestivo de la enfermedad, c) radiológicos: tener hallazgos sugestivos en la radiografía de tórax y d) tuberculínicos: tener una prueba cutánea de tuberculina positiva o ensayos de liberación de interferón gamma (IGRA); sin embargo, en ausencia de un criterio diagnóstico, la sensibilidad de estos criterios no supera el 50 % (8). Las dos pruebas de cribado principales son: la prueba cutánea de tuberculina (TST) y los ensayos de liberación de interferón gamma (IGRA). Hay que tener en cuenta que una TST puede arrojar tanto falsos positivos como falsos negativos, pero ésta solo es útil para el diagnóstico cuando es positiva. Por lo que una TST negativa no descarta la enfermedad de TB y una TST positiva solo se puede interpretar si se correlaciona el resultado con el contexto clínico y el criterio epidemiológico. Las tasas de positividad de TST en la TB pulmonar son del 90 % y en la TB extrapulmonar son del 80 %. Mientras que los IGRA son análisis de sangre *in vitro* de la respuesta inmune mediada por células. Los IGRA pueden ser una herramienta útil para mejorar el diagnóstico de TB, aunque la evidencia para el uso de IGRA en niños es limitada (9, 10).

Por otro lado, las pruebas de biología molecular son las nuevas opciones para el diagnóstico de las infecciones producidas por el complejo de micobacterias tuberculosas, por la rapidez del resultado, una alta sensibilidad y especificidad y además mostrar la resistencia a los fármacos antituberculosos (11). Estos incluyen Xpert MTB / RIF (una prueba de amplificación de ácido nucleico automatizada que identifica como blanco al gen *rpoB*, que codifica para la resistencia a la rifampicina), MTBDRsl (un ensayo de sonda de línea que proporciona como blanco de acción, la enzima enoil-ACP-reductasa (InhA), que hace parte de la síntesis de los ácidos micólicos de cadena larga de la pared celular de *M. tuberculosis*) (12). La prueba MTBDRsl con baciloscopia positiva mostró una sensibilidad del 91-100% y especificidad del 95-100%. En baciloscopias negativas la sensibilidad varía del 65-93% y extrapulmonares hasta del 63-100%, sin embargo, tiene desventaja a la hora del control interno de amplificación y poca posibilidad de automatización

de la prueba. Para una prueba Xpert MTB / RIF, con muestras de esputo inducido, la sensibilidad fue del 59% y la especificidad fue 99% y para dos pruebas Xpert MTB / RIF la sensibilidad fue de 76% y una especificidad de 99% (13,14). Si bien la prueba parece ser muy específica, su sensibilidad para la TB negativa en frotis de esputo en los niños sigue siendo baja. Se ha evidenciado que el uso de la prueba en el lavado gástrico y las muestras nasofaríngeas puede ser beneficioso cuando el esputo inducido y el cultivo de micobacterias no son factibles. Según, las recomendaciones de OPS/OMS para la utilización del Xpert MTB/RIF en manejo programático de la “Tuberculosis en las Américas”, se incluye muestras de aspirado gástrico en niños como una fuerte recomendación (13,14).

Otra técnica molecular es la amplificación convencional del DNA por PCR (Roche) basada en la amplificación del segmento específico del gen 16S ARNr, seguida de hibridación y detección colorimétrica. Dado que este método puede ser automatizado fue aprobado por la FDA para baciloscopias positivas con una sensibilidad 87-100% y especificidad del 91-100%, y en pruebas de baciloscopias negativas con una sensibilidad del 40-73% y especificidad del 27-98%. Las técnicas LAMP (TB-LAMP) han sido desarrolladas por Eiken Chemical Company (Tokio, Japón). TB-LAMP es un ensayo manual actual que usa técnicas isotérmicas para la amplificación del ADN y que usa varios pares de cebadores de la región blanco. Una ventaja es que puede amplificar múltiples dianas de ADN (*gyrB* o *IS6110*) y este resultado puede ser detectado por métodos fluorímetros y colorímetros. Otra ventaja es la rapidez de los resultados (manos de 1 hora) y el bajo costo promedio (US \$ 13.78 y US \$ 16.22). Su sensibilidad es variable 85% y especificidad del 94% (13,14).

La PCR anidada conocida como Nested PCR es una variante de la PCR convencional; es una técnica que aumenta la sensibilidad de la PCR. En este caso se trabaja con cuatro cebadores, en una primera ronda se amplifica de manera convencional con los dos cebadores más externos a la región que se desea amplificar. El producto de este primer PCR se utiliza como molde para una segunda ronda que utiliza cebadores internos a la región previamente

amplificada. La desventaja de esta técnica es la posibilidad aumentada de contaminación, y además no permite cuantificar la cantidad inicial de ADN molde presente en la muestra analizada.

No obstante, no se conoce cuál es la utilidad de los métodos de diagnóstico moleculares en Latinoamérica para la población pediátrica en sospecha de TB; por tanto, el objetivo de este trabajo fue realizar una revisión de la literatura con estudios que evalúen el diagnóstico de TB por medio de pruebas de biología molecular en población pediátrica latinoamericana entre el 2011 y el 2018 y conocer la efectividad reportada para las mismas.

Materiales y métodos

Se realizó una revisión narrativa de la literatura. Los criterios de selección fueron artículos que evaluaran pruebas moleculares en pacientes pediátricos hasta los 18 años, con diagnóstico de tuberculosis en países de Latinoamérica, que se encontraran en los idiomas en inglés y español, sin límite de fecha. Se excluyeron los artículos de reporte o series de casos y aquellos que no tenían información completa. Se llevó a cabo una búsqueda estructurada para las bases de datos de Medline vía OVID y Embase utilizando las palabras clave “tuberculosis”, “pediatric”, “children”, “diagnosis” y “molecular” hasta julio de 2019.

Los datos extraídos de los artículos fueron consignados en un formato de Excel diseñado específicamente para esta revisión de acuerdo con las variables (año, país, población, prueba molecular, tipo de muestra, el número de la población, sensibilidad y especificidad de las pruebas moleculares y pruebas comparativas). Los cálculos de estadística descriptiva se realizaron con el programa Excel.

Resultados

Se encontraron 1.050 artículos de los cuales 196 eran duplicados. Posteriormente se eliminaron 751 artículos aplicando criterios de selección en el título y resumen. Finalmente se aplicaron los criterios de selección a los 103 artículos restantes, y se eliminaron 95. El análisis cualitativo se llevó a cabo con los 8 artículos seleccionados. Todo el proceso de filtración se puede observar en la Figura 1.

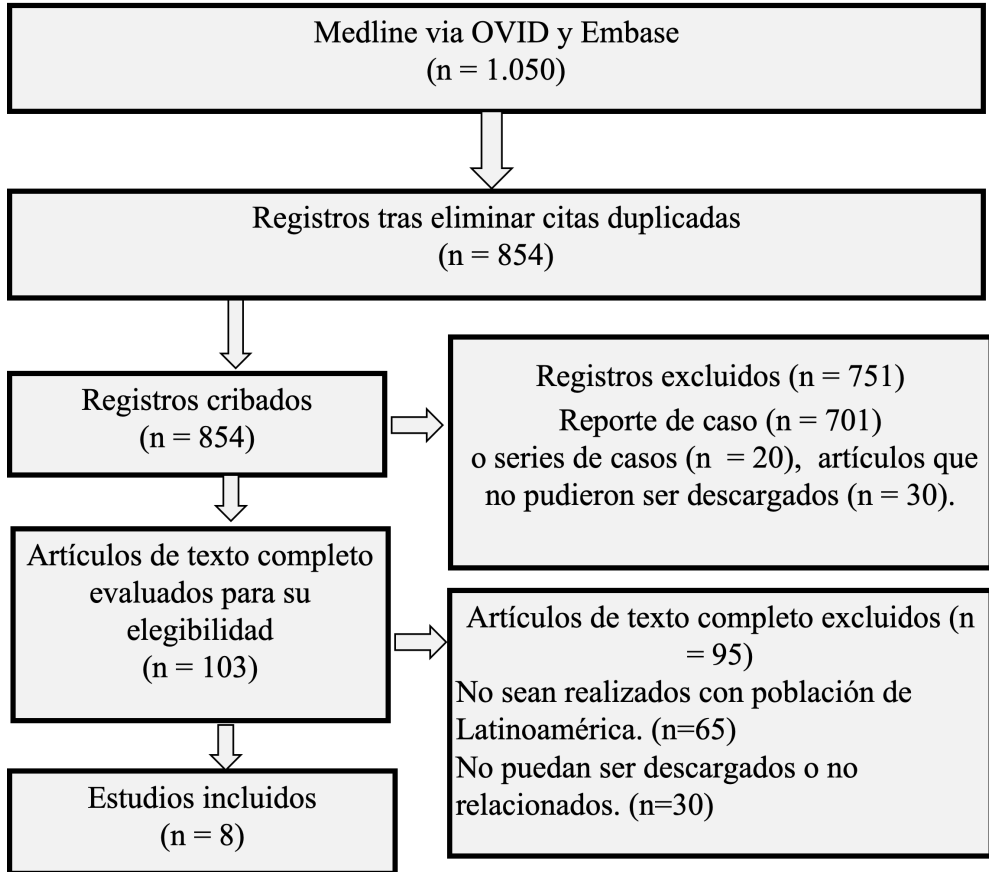


Figura 1. Flujograma de selección de la información.

Fuente: Elaboración propia

Los estudios incluidos fueron publicados entre los años 2003 y 2018, en su mayoría se reportaron desde el año 2008 en adelante (15–21) y sólo un

artículo fue publicado en el año 2003 (22). El rango de edad de los estudios varía entre los 0 a 18 años, sin embargo, el 50% de estos tuvo en cuenta a niños menores de 13 años (15–18) y solo el 12.5% realizó el estudio con niños hasta los 18 años (21). El 50% de los artículos se realizó en Perú (15–17,22), el 37.5% se realizó en Brasil (18, 20, 21) y solo el 12,5 % se realizó en México (19). También se encontró que en el 87.5 % de los estudios se implementó la prueba PCR anidada (15–20, 22) y solo el 12.5 % utilizó la prueba GeneXpert MTB/RIF (21) (Tabla 1).

Tabla 1. Características de los diferentes artículos incluidos en la revisión.

Artículo	Año	País	Población	Prueba molecular
1. A controlled study of tuberculosis diagnosis in HIV-infected and uninfected children in Peru. (19)	2015	Perú	< 13 años	PCR anidada
2. Diagnosis of pediatric pulmonary tuberculosis by stool PCR. (20)	2008	Perú	< 12 años	PCR anidada
3. Diagnostic approaches for paediatric tuberculosis by use of different specimen types, culture methods, and PCR: A prospective case-control study. (21)	2010	Perú	< 12 años	PCR anidada
4. Evaluation of new strategies for the diagnosis of tuberculosis among pediatric contacts of tuberculosis patients. (22)	2012	Brasil	0-5 años	PCR anidada
5. Improved detection of Mycobacterium tuberculosis in Peruvian children by use of a heminested IS6110 polymerase chain reaction assay. (23)	2003	Perú	1 mes a 16 años	PCR anidada
6. Nested polymerase chain reaction in the diagnosis of cervical tuberculous lymphadenitis in Mexican children. (24)	2008	México	< 16 años	PCR anidada
7. Performance of nested PCR in the specific detection of Mycobacterium tuberculosis complex in blood samples of pediatric patients. (25)	2009	Brasil	< 15 años	PCR anidada
8. The role of the Xpert MTB/RIF assay among adolescents suspected of pulmonary tuberculosis in Rio de Janeiro, Brazil. (26)	2018	Brasil	10 A 18 años	GeneXpert MTB/RIF

Fuente: Elaboración propia

En los diferentes artículos se implementó la combinación de diferentes tipos de muestras utilizadas para la realización de estas pruebas moleculares que varían desde aspirados gástricos, aspirados nasofaríngeos, esputo inducido o espontáneo, heces, ganglios linfáticos cervicales hasta sangre. En varios de estos estudios se utilizaron más de dos tipos de muestras, sin embargo, el tipo de muestra que más se utilizó fue el aspirado gástrico en un 75 %

(15–18, 21, 22) y el aspirado nasofaríngeo con un 62,5 % (15–18,22), el 37,5 % utilizaron heces como muestra (15–17). Y en un porcentaje menor, sólo en el 12,5 % se utilizó como muestra ganglios cervicales (19), sangre (20) y esputo inducido o espontáneo (21). El estudio realizado en Brasil tuvo el mayor número de población con un total de 852 niños (21) mientras el estudio realizado en México tuvo el menor número de población con un total de 38 niños (19). La mayor parte de los artículos mostraron que la PCR anidada tiene una especificidad que supera al 80 % (15–17, 19, 20, 22) y una baja sensibilidad comparada con los cultivos líquidos MODS (15–17,20) (Tabla 2). En un estudio la PCR anidada tiene tendencia a tener más falsos positivos (15).

Discusión

Los datos encontrados de pruebas moleculares para diagnóstico de tuberculosis en población pediátrica para Latinoamérica son limitados, la literatura que está publicada se limita a Perú (15–17, 22), México (19) y Brasil (18, 20, 21) con un uso que se reduce mayoritariamente a la PCR anidada (15–20, 22) y solo en uno de estos al GeneXpert MTB/RIF (21).

El 50 % de los estudios se realizó en niños menores de 13 años (15–18), esto coincide con que los niños mayores de 10 años progresan a ser pacientes bacilíferos, a diferencia de la tuberculosis paucibacilar vista en niños menores de 10 años; por lo que la dificultad del diagnóstico radica principalmente en la población infantil menor a 10 años (21)

Tabla 2. Características clínicas de la población y las pruebas moleculares.

Artículo	Tipo de Muestra	# Población	Sensibilidad y especificidad	Pruebas Comparativas
1. A controlled study of tuberculosis diagnosis in HIV-infected and uninfected children in Peru.	-Heces	- 209 VIH negativos casos	S: 27%	-Microscopía de ácido auramina
	-Aspirados nasofaríngeos	- 81 VIH positivos casos	E: 93%	-Cultivo líquido (MODS)
	-Aspirados gástricos	- 200 controles de pozos VIH negativos - 35 controles de pozos VIH positivos		-Cultivo sólido Lowenstein-Jensen
2. Diagnosis of pediatric pulmonary tuberculosis by stool PCR.	-Aspirados gástricos	- 236 sospecha de TBC casos	S: 38%	-Microscopía de ácido auramina
	-Aspirados nasofaríngeos	- 236 controles sanos	E: 100%	-Cultivo líquido (MODS)
	-Heces			
3. Diagnostic approaches for paediatric tuberculosis by use of different specimen types, culture methods, and PCR: A prospective case-control study.	-Aspirado gástrico	- 218 casos	S: 62 %	-Cultivo líquido (MODS)
	-Aspirado Nasofaríngeo	- 238 controles	E: 89,9%	-Cultivo sólido Lowenstein-Jensen
	-Heces			-Microscopía de ácido auramina
4. Evaluation of new strategies for the diagnosis of tuberculosis among pediatric contacts of tuberculosis patients.	-Aspirado gástrico	- 102 niños.	S: 85,7%	-Tubo indicador de crecimiento de micobacterias (MGIT)
	-Aspirado Nasofaríngeo	- 32 cumplieron con los criterios de sospecha de TBC	E: 66,7%	-Cultivo sólido Lowenstein-Jensen
				-Cultivo líquido (MODS)
5. Improved detection of Mycobacterium tuberculosis in Peruvian children by use of a heminested IS6110 polymerase chain reaction assay.	-Aspirados gástricos	- 222 niños	S:76,7%	-Cultivo sólido Lowenstein-Jensen
	-Aspirados nasofaríngeos		E:-90-100%	

6. Nested polymerase chain reaction in the diagnosis of cervical tuberculous lymphadenitis in Mexican children.	-Ganglios linfáticos cervicales se analizaron por tinción bacteriana	- 38 niños	S: 96% E: 93% PPV: 96% VPN: 93%	-Tinción bacteriana - Cultivo - Histopatología
7. Performance of nested PCR in the specific detection of Mycobacterium tuberculosis complex in blood samples of pediatric patients.	-Sangre	- 120 pacientes <15 años	S: 26.15% E: 92.73%	
8. The role of the Xpert MTB/RIF assay among adolescents suspected of pulmonary tuberculosis in Rio de Janeiro, Brazil.	-Aspirados gástricos -Espujo espontáneo -Espujo inducido	- 852 adolescentes		-Cultivo sólido Lowenstein-Jensen

MODS: Susceptibilidad a Fármacos mediante Observación Microscópica, MGIT: Tubo indicador de crecimiento micobacteriano.

Fuente: Elaboración propia

Solo dos tipos de pruebas moleculares se reportaron en los artículos seleccionados; en un 87.5 % de los estudios se implementó la prueba PCR anidada (15–20,22) y solo en el 12,5 % se utilizó el GeneXpert MTB/RIF (21); posiblemente la gran diferencia del porcentaje de las pruebas utilizadas radica en que la prueba PCR anidada tiene un menor costo en el mercado, que es menor a \$5 USD (15), en comparación a la prueba GeneXpert MTB/RIF que varía de precio entre \$ 33.88 y \$ 37.11\$ USD (23). Una diferencia significativa del valor entre estas dos pruebas pudo determinar la decisión de su uso para estos estudios.

En el 75 % de los estudios el tipo de muestra que se utilizó fue el aspirado gástrico (15–18, 21, 22); en un 62,5 % se implementó el aspirado nasofaríngeo (15–18, 22) y solo en un 12,5 % se utilizó la muestra de esputo inducido (21). Esto es importante, porque los niños menores de diez años con frecuencia no pueden expectorar o son paucibacilares y a menudo se requiere la ejecución de otros procedimientos para obtener muestras del tracto respiratorio inferior. Durante muchos años, se ha realizado la recolección de tres muestras consecutivas de lavado gástrico temprano en la mañana o aspirado gástrico y este ha sido el método aceptado para la confirmación microbiológica (24). Sin embargo, este método es desagradable para los niños, es relativamente invasivo y requiere de personal capacitado, además de la necesidad de hospitalización para un ayuno nocturno; a pesar de que es el método seleccionado para esta población su rendimiento ha sido bajo para *M. tuberculosis* (24). Se han propuesto varios métodos alternativos menos invasivos, incluidos el esputo inducido y la aspiración nasofaríngea. Ya que la inducción de esputo se puede realizar de manera ambulatoria, esta técnica implica la administración de un broncodilatador inhalado seguido de solución salina hipertónica nebulizada (3% a 5%) y luego aspiración nasofaríngea o expectoración de moco del tracto respiratorio inferior; el rendimiento de una sola muestra de inducción de esputo fue mayor que el de las muestras secuenciales de aspirado gástrico (24). En contraste con los artículos en cuestión, encontramos que sólo un estudio implementó el uso del esputo inducido y la mayoría continúa utilizando el método de aspiración gástrica. Respecto a lo anterior, concuerda que el

uso de la muestra de aspirado gástrico tiene una recomendación fuerte por parte de la OPS/OMS (2).

La mayoría de estos estudios incluía el uso de cultivos sólidos, cultivos líquidos (MODS) y otras pruebas convencionales comparándolas con la PCR anidada o Gene/Xpert. Uno de los estudios revisados mostró que la PCR anidada era propensa a falsos positivos, por lo anterior la PCR en casos de niños con VIH y sospecha de TBC no proporciona resultados clínicamente relevantes y no se podría recomendar (19); en contraste las pruebas de microscopia y cultivo fueron confiables, validando la fiabilidad de estas pruebas, incluyendo MODS, sin embargo, estas siguen limitando las decisiones del inicio del tratamiento ya que toma semanas para obtener el resultado (15).

Adicionalmente, en un estudio (22) se observó que el cultivo de MODS aumentó la sensibilidad y velocidad de diagnóstico de tuberculosis pediátrica comparado con el cultivo convencional de Lowenstein-Jensen; además teniendo en cuenta el sitio de recolección los cultivos que se tomaron de aspirado gástrico mostraron mejor detección de casos comparados con los que fueron tomados de aspirado nasofaríngeo. Por otro lado, la PCR fue insuficientemente sensible y específica al momento de realizar el diagnóstico (22).

En los artículos revisados solo se encontró un estudio reportado en México y ninguno para Centro América. A la fecha, no se encontró ningún estudio que cumpliera estos criterios en Colombia. Por otro lado, existe una brecha de ocho años entre la autorización del uso de la prueba GeneXpert MTB/RIF y el reporte de esta prueba en el diagnóstico de tuberculosis infantil en países de Latinoamérica, ya que esta prueba fue autorizada en el 2010 por la OMS (25,26).

Conclusiones

En los artículos revisados realizados en Latinoamérica, no se encontraron suficientes reportes sobre la implementación de la prueba GeneXpert MTB/RIF en el diagnóstico de tuberculosis infantil. A pesar de que existen múltiples pruebas moleculares, en los artículos incluidos solo se encontraron reportes de la prueba PCR anidada y GeneXpert MTB/RIF. Esta última tiene un costo entre \$33.88 y \$ 37.11 USD (25), mientras que la prueba PCR anidada tiene un costo menor a \$5 USD (15). En el 87.5% de los estudios se implementó la prueba PCR anidada, que coincide con ser la prueba más económica (15). El cultivo líquido mostró mejor sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de TB infantil comparado con la PCR anidada y los métodos convencionales (15). Es necesario continuar con la investigación en países latinoamericanos, con la implementación de más pruebas moleculares para lograr obtener datos más sólidos.

Referencias bibliográficas

1. Rodríguez JC. Tuberculosis. Revista Médica Clínica Las Condes. 2014; 25(3):547-52.
2. World Health Organization. Global Tuberculosis Report; 2019. Available at: https://www.who.int/tb/publications/global_report/en/. Revisado 08-08, 2020
3. Sivigila, Instituto Nacional de Salud, Colombia. 2017.
4. Boletín Epidemiológico Semanal, Instituto Nacional de Salud, Semana epidemiológica 1. 10 de marzo de 2019.
5. Samaila M, Oluwole O. Extrapulmonary tuberculosis: fine needle aspiration cytology diagnosis. Nigerian journal of clinical practice. 2011; 14(3):297-9.
6. Cruz I, Salcedo M. Tuberculosis ganglionar: Experiencia en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias. Archivos de Pediatría del Uruguay. 2011; 82(1):18-22.

7. Handa U, Mundi I, Mohan S. Nodal tuberculosis revisited: a review. *The Journal of Infection in Developing Countries*. 2011; 6(01):6-12.
8. GE Transmisibles, E de Micobacterias. *Protocolo de vigilancia en salud pública*. 2016.
9. Moreno-Pérez D, Martín A, Gómez N, Baquero-Artigao F, Montaner A, Durán D-P, et al. Diagnóstico de la tuberculosis en la edad pediátrica. *Anales de Pediatría*. 2010.
10. Tortoli E, Russo C, Piersimoni C, Mazzola E, Dal Monte P, Pascarella M. Clinical validation of Xpert MTB/RIF for the diagnosis of extrapulmonary tuberculosis. *European Respiratory Journal*. 2012; 40(2):442-7.
11. Marín D, Aristizábal B. Métodos diagnósticos moleculares en tuberculosis. *Medicina UPB*. 2012; 32(2).
12. Perez-Velez C, Marais B. Tuberculosis in children. *New England Journal of Medicine*. 2012; 367(4):348-61.
13. Cuevas L. The urgent need for new diagnostics for symptomatic tuberculosis in children. *The Indian Journal of Pediatrics*. 2011; 78(4):449-55.
14. Boehme C, Nabeta P, Hillemann D, Nicol M, Shenai S, Krapp F. Rapid molecular detection of tuberculosis and rifampin resistance. *New England Journal of Medicine*. 2010; 363(11):1005-15.
15. Oberhelman RA, Soto-Castellares G, Gilman RH, Castillo ME, Kolevic L, Delpino T, et al. A controlled study of tuberculosis diagnosis in HIV-Infected and uninfected children in Peru. *PloS one*. 2015; 10(4).
16. Wolf H, Mendez M, Gilman RH, Sheen P, Soto G, Velarde AK, et al. Diagnosis of pediatric pulmonary tuberculosis by stool PCR. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 2008; 79(6):893-898.
17. Oberhelman RA, Soto- Castellares G, Gilman RH, Caviedes L, Castillo ME, Kolevic L, et al. Diagnostic approaches for paediatric tuberculosis by use of different specimen types, culture methods, and PCR: a prospective case-control study. *The Lancet Infectious diseases*. 2010; 10(9):612-620.
18. Pérez-Porcuna TM, Ascaso C, Ogusku MM, Abellana R, Malheiro A, Quinco P, et al. Evaluation of new strategies for the diagnosis of

- tuberculosis among pediatric contacts of tuberculosis patients. *The Pediatric infectious disease journal*. 2012
19. Portillo-Gómez L, Murillo-Neri MV, Gaitan-Mesa J, Sosa-Iglesias EG. Nested polymerase chain reaction in the diagnosis of cervical tuberculous lymphadenitis in Mexican children. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. Noviembre de 2008;12(11):1313-9.
 20. Lima JF da C, Montenegro LML, Montenegro R de A, Cabral MML, Lima AS, Abath FGC, et al. Performance of nested PCR in the specific detection of *Mycobacterium tuberculosis* complex in blood samples of pediatric patients. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2009; 35(7):690-7.
 21. Sieiro TL de A, Aurílio RB, Soares ECC, Chiang SS, Sant'Anna CC. The role of the Xpert MTB/RIF assay among adolescents suspected of pulmonary tuberculosis in Rio de Janeiro, Brazil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2018; 51(2):234-6.
 22. Montenegro S, Gilman R, Sheen P, Cama R, Caviades L, Hopper T, et al. Improved Detection of *Mycobacterium tuberculosis* in Peruvian Children by Use of a Heminested IS6110 Polymerase Chain Reaction Assay. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2003; 36:16-23.
 23. Pallas S, Courey M, Hy C, Killam W, Warren D, Moore B. Análisis de costos del diagnóstico de tuberculosis en Camboya con y sin Xpert[®] MTB / RIF para personas que viven con VIH / SIDA y personas con tuberculosis presuntamente resistente a múltiples fármacos. *Economía de la salud aplicada y política de salud*. 2018; 16(4):537-548.
 24. Nicol MP, Zar HJ. New specimens and laboratory diagnostics for childhood pulmonary TB: progress and prospects. *Paediatric respiratory reviews*. 2011; 12(1):16-21.
 25. World Health Organization. Next Generation Xpert MTB/RIF Ultra assay recommended by WHO. 2017.
 26. Alvis-Zakzuk NJ, Carrasquilla M de los Á, Gómez VJ, Robledo J, Alvis-Guzmán NR, Hernández JM. Precisión diagnóstica de tres pruebas moleculares para detectar la tuberculosis multirresistente. *Biomédica*. 2017; 37(3):397-407.B.