

## Métodos diagnósticos en tuberculosis extrapulmonar en pediatría en un hospital de referencia pediátrico

### Diagnostic methods of extrapulmonary tuberculosis in a pediatric referral hospital

Dilia Fontalvo-Rivera<sup>a,b</sup>, María Daniels-García<sup>c</sup>, Jesly Doria-Atencia<sup>a</sup>,  
Karen Tous-Barrios<sup>a</sup>, Liliana Molinares-Núñez<sup>d</sup>, Laura Cota Cardales<sup>a,b</sup>,  
Shelly Navarro-Jay<sup>a,b</sup>, Hernando Pinzón-Redondo<sup>d</sup>

<sup>a</sup>Universidad del Sinú. Cartagena, Colombia.

<sup>b</sup>Grupo de investigación Gibacus. Cartagena, Colombia.

<sup>c</sup>Universidad de Cartagena. Cartagena, Colombia.

<sup>d</sup>Universidad de Cartagena. Grupo de Investigación de Infectología Pediátrica, Fundación Hospital Infantil Napoleón Franco Pareja. Cartagena, Colombia.

Recibido: 26 de diciembre de 2024; Aceptado: 13 de mayo de 2025

#### ¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

El paciente pediátrico tiene riesgo de presentar la forma diseminada de la tuberculosis con riesgo de complicaciones y muerte. Las múltiples manifestaciones clínicas que pueden simular otras patologías unido a la dificultad en el aislamiento microbiológico hacen que sea un reto diagnóstico.

#### ¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

El 45,3% de los pacientes estudiados tuvieron contacto epidemiológico con un adulto infectado por TB y las presentaciones clínicas fueron muy variadas por tanto la adherencia a la recomendación de la OMS de realizar las pruebas confirmatorias y de rápido diagnóstico como los cultivos y las moleculares permitió disminuir las secuelas y mortalidad por esta enfermedad en niños en un análisis de 10 años en un hospital pediátrico en Colombia.

#### Resumen

El diagnóstico de tuberculosis extrapulmonar (TBE) en pediatría ofrece dificultades por las diferentes e inespecíficas manifestaciones y la baja proporción de aislamientos del *M. tuberculosis*, lo cual puede llevar a incremento en casos de diseminación extrapulmonar con desenlaces desfavorables.

**Objetivo:** Describir el uso de métodos diagnósticos tradicionales y confirmatorios de la tuberculosis extrapulmonar en el punto de atención (PDA) de pacientes pediátricos en un hospital de referencia.

**Pacientes y Método:** Estudio retrospectivo en pacientes de ambos sexos en edades entre 0 a 17 años hospitalizados de enero de 2012 a enero de 2022 en un hospital pediátrico de referencia en Cartagena de Indias (Colombia). Se analizaron las variables sociodemográficas, clínicas y microbiológicas. Se realizó un análisis descriptivo de las variables de acuerdo con su naturaleza mediante distribución de frecuencias, intervalos de confianza y medidas de tendencia central con significancia estadística

#### Palabras clave:

Tuberculosis  
Extrapulmonar;  
Técnicas de  
Diagnóstico Molecular;  
Punto de Atención;  
*Mycobacterium  
tuberculosis*

para  $p \leq 0,005$ . **Resultados:** Se identificaron 64 casos, con un promedio de edad de  $8,2 \pm 5,2$  años. El 51,6% fueron de sexo femenino. El 30,2% (IC 19,2-43%) presentaban desnutrición y el 11,1% (IC95% 4,6-21,6%) estuvieron en riesgo de estarlo. En 34 pacientes (53,1%) se utilizaron pruebas confirmatorias, dentro de ellas el cultivo en medio sólido que se utilizó en el 29,7% de los pacientes, de los cuales el 26,3% resultó positivo. La prueba de biología molecular se utilizó en el 20,3% de los casos, de los cuales el 53,9% demostró la presencia de *M. tuberculosis*. Se encontró TBE ganglionar (60%), meníngea (7,8%), ganglionar con peritoneal (7,8%), cutánea, ósea (vertebral) y peritoneal (6,3% cada una), gastrointestinal y renal (3,1% cada una). Entre los factores que podrían haber favorecido el desarrollo de secuelas se encontraron el tiempo de consulta, el tipo de TBE, y la utilización de pruebas confirmatorias. En este último punto se presentaron más en los casos en los que no se utilizaron las pruebas confirmatorias (60%) ( $p=0,0285$ ). **Conclusión:** Existe un amplio panorama en las manifestaciones clínicas de la TBE que pueden simular otras patologías que unido a la condición de ser paucibacilares puede retrasar el diagnóstico oportuno. El uso de pruebas confirmatorias en el PDA y el manejo interdisciplinario que oriente a un diagnóstico y manejo oportuno, permitirían la disminución en desenlaces no deseados en la TBE en pediatría. Se requieren estudios analíticos que permitan inferir en esta conducta.

## Abstract

The diagnosis of extrapulmonary tuberculosis (EPTB) in children is challenging due to the variable and nonspecific manifestations and the low rate of *M. tuberculosis* isolations which delayed diagnosis, leading to an increase in cases with unfavorable outcomes. **Objective:** To describe the use of traditional and confirmatory diagnostic methods for EPTB at the point of care (POC) in pediatric patients at a referral hospital. **Patients and Method:** Retrospective study in both male and female patients aged 0-17 years hospitalized from January 2012 to January 2022 in a pediatric referral hospital in Cartagena de Indias, Colombia. Sociodemographic, clinical, and microbiological variables were analyzed. A descriptive analysis of the variables according to their nature was performed using frequency distribution, confidence intervals, and measures of central tendency with statistical significance of  $p \leq 0.005$ . **Results:** Sixty-four cases were identified, with a mean age of  $8.2 \pm 5.2$  years and 51.6% were female. 30.2% (95% CI 19.2-43%) presented malnutrition, and 11.1% (95% CI 4.6-21.6%) were at risk of malnutrition. EPTB was found in the following areas: lymph node (60%), meningeal (7.8%), lymph node with peritoneal (7.8%), cutaneous, bone (vertebral), and peritoneal (6.3% each), and gastrointestinal and renal (3.1% each). Sequelae occurred more in cases when confirmatory tests were not used (60%) ( $p=0.0285$ ). Confirmatory tests were used in 34 patients (53.1%), including solid medium culture in 29.7% of cases, of which 26.3% were positive. Molecular biology testing was used in 20.3% of cases, of which 53.6% were positive for *M. tuberculosis*. Among the factors that could have favored the development of sequelae were the time of consultation, the type of EPTB, and the use of confirmatory tests. In the latter case, they were more common in cases where confirmatory tests were not used (60%) ( $p=0.0285$ ). **Conclusion:** The wide range of clinical manifestations of EPTB can be confused with other pathologies that, combined with the paucibacillary condition, can delay timely diagnosis. The use of confirmatory tests at the POC and interdisciplinary management leading to a timely diagnosis and management would allow a decrease in undesirable outcomes in pediatric EPTB. Analytical studies are needed to infer this behavior.

## Keywords:

Extrapulmonary  
Tuberculosis;  
Molecular Diagnostic  
Techniques;  
Point of Care;  
*Mycobacterium  
tuberculosis*

## Introducción

La tuberculosis (TB) es una infección bacteriana crónica de distribución mundial ocasionada por el *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*), bacilo intracelular de crecimiento lento<sup>1</sup>.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) notificó que en el 2023 se presentaron más de 10,8 millones (IC 95% 10,1-11,7 millones) de casos nuevos de TB, equivalente a 134 casos/100.000 habitantes y 1,25 mi-

llones (IC 95% 1,13-1,37 millones) de muertes por esta infección<sup>2</sup>. En edades de 0 a 14 años se reportaron 1,3 millones (1,2-1,3 millones) en todo el mundo (12%), de ellos, 166.000 fallecieron representando el 15% del total de muertes por TB<sup>2</sup>. El 70-80% son tuberculosis pulmonar (TBP), el 20-30% son TB extrapulmonar (TBE). Esta presentación es una manifestación del compromiso sistémico de la enfermedad, se observa más frecuentemente en niños comparada con adultos porque el riesgo de diseminación linfohematogena es

alto, especialmente en los menores de cinco años. La forma de presentación más frecuente es la ganglionar. Otras formas son la renal, ósea, meníngea, cutánea y abdominal entre otras<sup>3</sup>. En los niños, es particularmente difícil hacer un diagnóstico de tuberculosis porque la mayoría de los signos y síntomas de la tuberculosis son inespecíficos, la sensibilidad de las pruebas diagnósticas es baja en pacientes pediátricos, y la tuberculosis puede simular muchas otras entidades patológicas. Sin embargo, el factor más importante que afecta las tasas de morbilidad y mortalidad es el inicio temprano del tratamiento<sup>3-5</sup>. Con el fin de disminuir lo anterior y evitar las secuelas de la TBP y TBE, la OMS diseñó la estrategia de confirmación diagnóstica en el punto de atención (PDA) del paciente con sospecha de TB a través de técnicas de apoyo diagnóstico rápido que faciliten el manejo oportuno en estos pacientes.

El objetivo de este estudio es describir el seguimiento de los métodos diagnósticos de TBE realizados en el punto de atención pacientes pediátricos en un hospital pediátrico de referencia en Cartagena de Indias (Colombia).

## Pacientes y Método

### Diseño

Estudio retrospectivo en pacientes de ambos sexos en edades entre 0 a 17 años hospitalizados en la Fundación Hospital Infantil Napoleón Franco (FHINFP), en la ciudad de Cartagena de Indias (Colombia) de enero de 2012 a enero de 2022, con diagnóstico de TBE de acuerdo con la clasificación internacional de enfermedades-10 (CIE-10).

### Definición de términos

1. Caso de TBE: se realiza de acuerdo con la definición del programa de tuberculosis en Colombia, que considera TBE a cualquier caso bacteriológicamente confirmado (coloración con Ziehl-Nelsen, cultivo o prueba molecular) o clínicamente diagnosticado de TB que involucra otros órganos que no sean los pulmones<sup>2,6</sup>.
2. Confirmación diagnóstica: fueron definidos como el uso de muestras biológicas positivas por técnica de Ziehl Nelsen, cultivo o prueba molecular<sup>6</sup>.
3. Criterios diagnósticos: incluyen criterios clínicos, microbiológicos, tuberculino, imagenológico, histopatológico, nexo epidemiológico (Tabla Suplementaria 1, disponible versión *online*).
4. Descripción del comportamiento clínico: los hallazgos semiológicos en los pacientes que participaron en el estudio y que está representado por las variables de Síndromes Constitucional, Síntomas específicos, Síntomas inespecíficos. Esta clasifi-

cación fue realizada de acuerdo con el hallazgo clínico que predominó en los participantes del estudio. (Tabla Suplementaria 2, disponible versión *online*)

5. Comportamiento microbiológico: hace referencia a la caracterización de sensible o resistente del *M. tuberculosis* a los fármacos antituberculosos y que se determina según las pruebas de sensibilidad fenotípicas en medio de cultivo líquido y por los hallazgos mutaciones en genes de fármacos antifímicos que han sido relacionadas con resistencia medicamentosa.
6. El desenlace terapéutico del paciente que en el marco del programa de TB se encuentra en la condición de egreso, representada por las variables de curación, fracaso terapéutico y muerte.
7. Definición estado nutricional: La clasificación nutricional se hizo según parámetros establecidos por la resolución 2465 de 2016, utilizando el programa Anthro versión 3.22<sup>7</sup>.

### Variables en estudio

Se analizaron variables sociodemográficas (edad, sexo, lugar de procedencia, estrato socioeconómico, nexo epidemiológico), clínicas (vacunación BCG (*Bacillus Calmette-Guérin*), patologías previas, enfermedad por VIH (Virus de la inmunodeficiencia humana), estado nutricional, tiempo de consulta y de confirmación diagnóstica a partir del inicio de los síntomas, sintomático respiratorio, hallazgos clínicos, PPD (*Purified Protein Derivate*), hallazgos imagenológicos, tratamiento y secuelas) y los datos microbiológicos (test de Ziehl Nielsen, Cultivo en medio Ogawa Kudoh, prueba de sensibilidad a fármacos por el sistema de MGIT (*Mycobacterial Growth Indicator Tube*) y prueba de Biología molecular.

### Análisis estadístico

Los datos extraídos de las historias clínica se registraron en una base de Excel que fue compartida por drive. Los datos se verificaron por tres personas en diferentes momentos para disminuir error de interpretación o consignación. Para el análisis estadístico se utilizó el software estadístico Epi Info versión 7.2.2.6. Las variables de tipo nominal se presentaron mediante una distribución de frecuencias e intervalos de confianza. Las variables cuantitativas fueron analizadas calculando la media o mediana y sus medias de dispersión. La comparación de diferencia de proporciones en las variables cualitativas nominales se hizo a través de la prueba exacta de Fischer. Se consideró significancia estadística para  $p \leq 0,005$ .

### Aspectos éticos

El desarrollo de la investigación se regió con lo dispuesto en el capítulo I y II de la resolución 8430 de

1993 de Colombia. El proyecto cuenta con el aval del comité de ética de la Fundación Hospital Infantil Napoleón Pareja.

## Resultados

Se registraron 75 casos de pacientes con diagnóstico de TBE, de los cuales 11 fueron excluidos por no reunir con los criterios de selección. De los 64 pacientes, 33 (51,6%) fueron de sexo femenino. La media de edad fue de  $8,2 \pm 5,2$  años, el grupo de edad más frecuente estuvo entre los 6 a 12 años (37,5% IC 95% 25,7-50,4). El 30,2% (19 casos; IC 19,2-43%) presentaban desnutrición y el 11,1% estuvieron en riesgo de desnutrición (7 casos; IC 95% 4,6-21,6%). Un importante porcentaje de los participantes tenía menos de 2 años de edad (20,3% IC 95% 11,3-32,2) de los cuales el 21,1% estaban desnutridos y el 28,8% estuvieron en riesgo de estarlo (Tabla Suplementaria 3, disponible versión *online*). No se reportó coinfección con VIH en 26 pacientes a quienes se les realizó Elisa para VIH (40,6%).

El tiempo de inicio de los síntomas al momento de la consulta en promedio fue de menos de un mes en 31 participantes (48,4%; IC 95% 35,8-61,3%). Seis pacientes consultaron cuando ya habían tenido síntomas por encima del año de inicio (9,4%; IC 95% 3,5-19,3%), que fue mayor para provenientes del área rural (19,1%) que los de la región urbana (4,7%) ( $p = 0,4176$ ) (Tablas Suplementarias 4 y 5, Figura Suplementaria 1, disponibles versión *online*).

### Estado de vacunación, contacto epidemiológico y reacción a PPD

Tres pacientes (4,7%) no contaban con la vacuna de BCG, de los cuales uno (33,3%) presentó TB miliar y mesentérica, los otros dos pacientes (66,7%) eran pacientes con TB ganglionar cervical y cutánea ( $p = 0,0196$ ) (Tabla 1). La ausencia de vacunación para BCG fue similar entre los grupos de edad, sin que existiera significancia estadística ( $p = 0,8439$ ) (Tabla Suplementaria 3, disponible versión *online*).

El antecedente de exposición a TB se presentó en 29 pacientes (45,3%) (tabla 1). El grupo más expuesto fue el de los menores de 2 años (69,2%  $p = 0,2689$ ) (Tabla Suplementaria 3, disponible versión *online*). En los pacientes en quienes se realizó la PPD (89,1%), la reacción dio positiva en 36 casos (56,3%) (tabla 1), en su mayoría el grupo de 13 a 18 años (76,5%  $p = 0,0937$ ).

### Características clínicas

De acuerdo con los criterios diagnósticos utilizados (tabla 1), se encontró 32 pacientes con TBE ganglionar (60%), seguidos de meníngea y ganglionar con peritoneal con 5 casos cada uno (7,8%), cutánea,

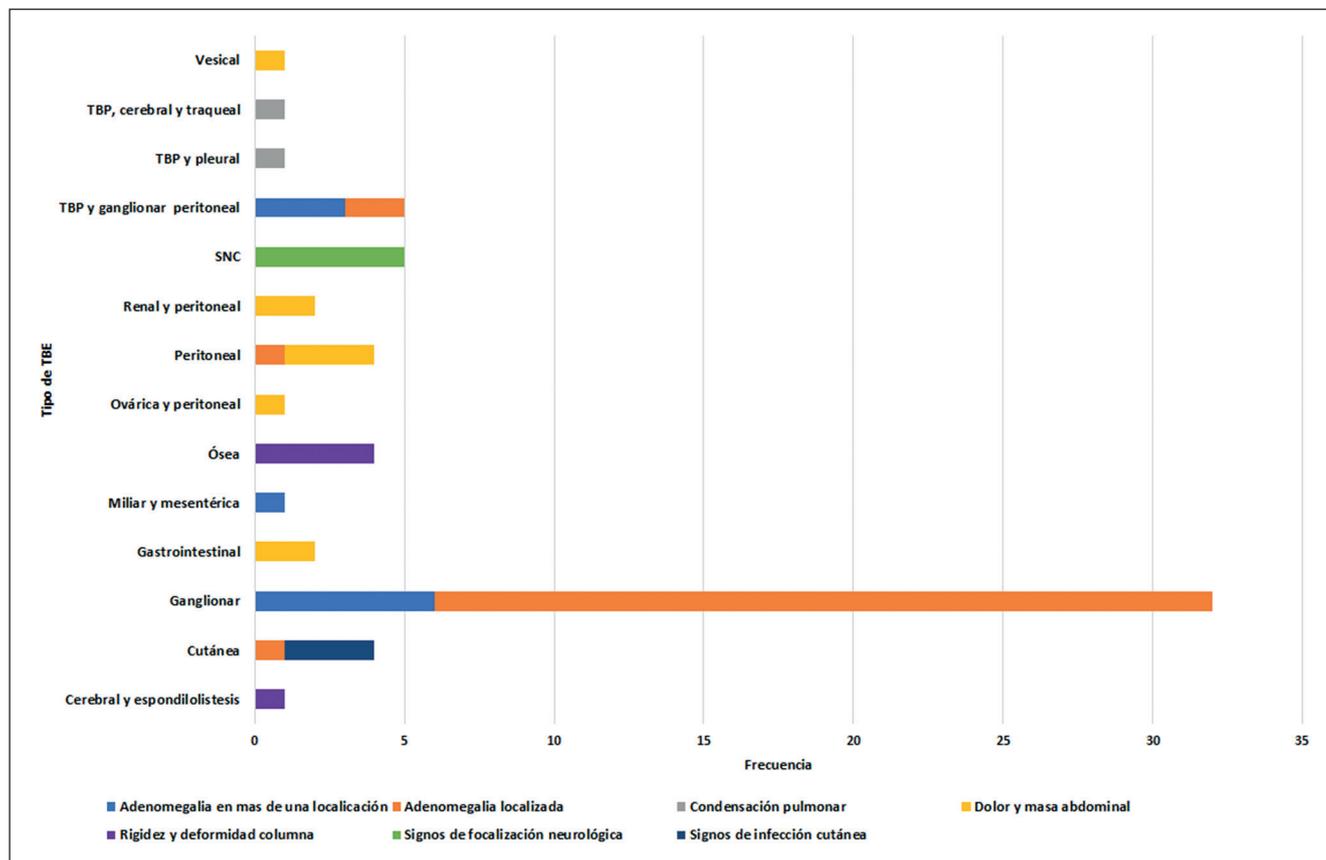
ósea (vertebral) y peritoneal (aislada) con 4 casos cada uno (6,3%), gastrointestinal y renal en 2 participantes (3,1%). Existieron casos con varias localizaciones de TBE, como cerebral con espondilolistesis, ganglionar torácico con pleural, miliar con mesentérica, ovárica con ganglionar peritoneal, cerebral con traqueal y vesical con ganglionar con un caso cada uno (1,6%). Algunos de estos casos fueron inicialmente considerados con otro tipo de diagnóstico, como el caso de una paciente de 16 años proveniente de Venezuela con TB ovárica y ganglionar peritoneal quien presentó manifestaciones de fiebre prolongada, dolor abdominal, menometrorragia de 2 meses de evolución a la cual realizaron diagnóstico de tumoración retroperitoneal y ovárica con nódulo hepático por visualización ecográfica. El resultado de la biopsia de serosa de íleon, peritoneo parietal, ganglios comprometidos y segmento de trompa de Falopio y ovario derechos mostraron reacción inflamatoria crónica granulomatosa caseosa y necrotizante, negativo para malignidad. Se identificó la presencia de *M. tuberculosis* en la prueba de biología molecular del líquido peritoneal. El PPD resultó positivo (14 mm). La tinción de Ziehl Nelsen y la prueba de adenosina desaminasa (ADA) no fueron reportadas. Los familiares negaron contacto conocido de tuberculosis y reportaron vacunación completa (no portaban carnet de vacunación), antecedente de asma en la paciente con episodios respiratorios frecuentes, aunque durante la estancia hospitalaria no se documentó infección respiratoria ni hallazgos de alteración en la radiografía de tórax.

Como antecedente respiratorio más reportado estuvo la neumonía (17%) (Figura Suplementaria 2, disponible versión *online*). Las manifestaciones clínicas específicas predominaron en el tipo de TBE ganglionar 26 participantes (81,3%) y óseas con 3 casos (75%), mientras que las de tipo inespecífico predominó en las de origen abdominal, como gastrointestinal (50%), miliar y mesentérica (100%), peritoneal (75%), renal (100%) y vesical (100%). Las manifestaciones de síndrome constitucional se dieron en 6 pacientes (9,4%) que tenían TBE del sistema nervioso central (SNC), óseo, gastrointestinal y ovárica (Tabla Suplementaria 6, disponible versión *online*). Los hallazgos al examen físico variaron de acuerdo con el tipo de TBE como se observa en la figura 1. De acuerdo con el grupo de edad, en menores de 2 años, la fiebre se constituyó en el principal síntoma (46,2%). En este grupo la TBE ganglionar fue la más frecuente (46,2%) con manifestación de masa de una localización (66,7%) y fiebre (33,3%). El grupo de 3 a 5 años, la fiebre también fue la manifestación más frecuente (40%). En este grupo se resalta los síntomas de síndrome constitucional en casos de TB gastrointestinal (50%) y peritoneal (50%). En escolares (6 a 12 años) y adolescentes (13 a 18 años)

**Tabla 1. Criterios diagnósticos utilizados\***

	Frecuencia	%	CI95% LI	LS
<b>Cultivo</b>				
Negativo	14	21,88	12,51	33,97
No realizado	36	56,25	43,28	68,63
No reporta	9	14,	7,76	26,86
Positivo	5	7,81	1,73	15,24
Total	64	100,00		
<b>Biología molecular</b>				
No realizado	40	62,50	49,51	74,30
No reporta	11	17,19	8,90	28,68
Positiva	7	10,94	4,51	21,25
Negativa	6	9,38	3,52	19,30
Total	64	100,00		
<b>Ziehl-Nelsen</b>				
Negativa	18	28,13	17,60	40,76
No realizada	26	40,63	28,51	53,63
No reporta	8	12,50	5,55	23,15
Positiva	12	18,75	10,08	30,46
Total	64	100,00		
<b>Total Confirmación microbiológica</b>				
No	30	46,88	34,28	59,77
Si	34	53,13	40,23	65,72
Total	64	100,00		
<b>Biopsia</b>				
Granulomas caseificantes necrotizante	57	89,06	78,75	95,49
No reportada	7	10,94	4,51	21,25
Total	64	100,00		
<b>Criterio imagenológico</b>				
Total	64	100,00	94,40	100,00
<b>Criterio clínico</b>				
Total	64	100,00%	94,40	100,00
<b>Contacto epidemiológico</b>				
No	35	54,69%	41,75	67,18
Si	29	45,31%	32,82	58,25
Total	64	100,00%		
<b>Derivado proteico purificado</b>				
Negativa	21	32,81%	21,59	45,69
No realizado	7	10,94%	4,51	21,25
Positiva	36	56,25%	43,28	68,63
Total	64	100,00%		

\*Los criterios que siempre se utilizaron fueron los componentes clínico e imagenológico.



**Figura 1.** Principales hallazgos encontrados al examen físico de acuerdo con el tipo de Tuberculosis Extrapulmonar (TBE). Los hallazgos más relevantes variaron de acuerdo con el tipo de TBE. Se destaca la adenomegalia localizada en 30 casos (46,9%) y en más de una localización en 10 casos (15,6%) con TB ganglionar (incluidos los casos de coexistencia de varias localizaciones de TBE y uno de TB cutánea). En los pacientes con TB gastrointestinal, peritoneal y ovárica, se encontró dolor abdominal y masa palpable en abdomen (9 casos, 14,1%). La deformidad cervical se observó, en los 5 casos de TB ósea tipo espondilolistesis. En los 5 pacientes (7,8%) con TB meníngea se halló signos de focalización neurológica y se observó una presentación con signos de infección cutánea superficial en 3 pacientes (4,7%) con TB cutánea.

resultaron en la TB ganglionar la evidencia de masa de una localización (64,3% y 63,6%, respectivamente). Un hallazgo en los de 6 a 12 años fue la deformidad de columna cervical y dorsal (8,3%) en TB ósea de columna (8,3%). En los adolescentes resalta los datos de infección cutánea superficial constante y recurrente (66,7%) en TB cutánea (17,7%) (Tabla Suplementaria 7, disponible versión *online*).

#### Diagnóstico por estudios de imagen

Los estudios de imagen incluyeron radiografías de tórax, en la cual se encontró imágenes compatibles con consolidación parenquimatosa, adenomegalia paratraqueal y derrame pleural. En la tomografía se encontró, ascitis y adenomegalia retroperitoneal en las formas gastrointestinales y ovárica. La resonancia magnética mostró tuberculomas y ventriculomegalias en las del SNC y deformidad y acuñaamiento en cuerpo de vértebras cervicales en la espondilolistesis vertebral (Tabla Suplementaria 7, disponible versión *online*).

#### Diagnóstico con tinción por Ziehl Nelsen y pruebas confirmatorias para *M. tuberculosis*

Los estudios microbiológicos incluyeron la tinción de Ziehl-Nelsen de muestras como líquido peritoneal, cefalorraquídeo y muestras de tejidos sólidos, que fue realizado en 46,9% de los pacientes, siendo positivas en el 18,8% (CI95% 10,1-30,5) de los participantes, siendo más representativa en el grupo de 6 a 12 años (41,7% de ellos,  $p = 0,1114$ ) (tabla Suplementaria 3, disponible versión *online*).

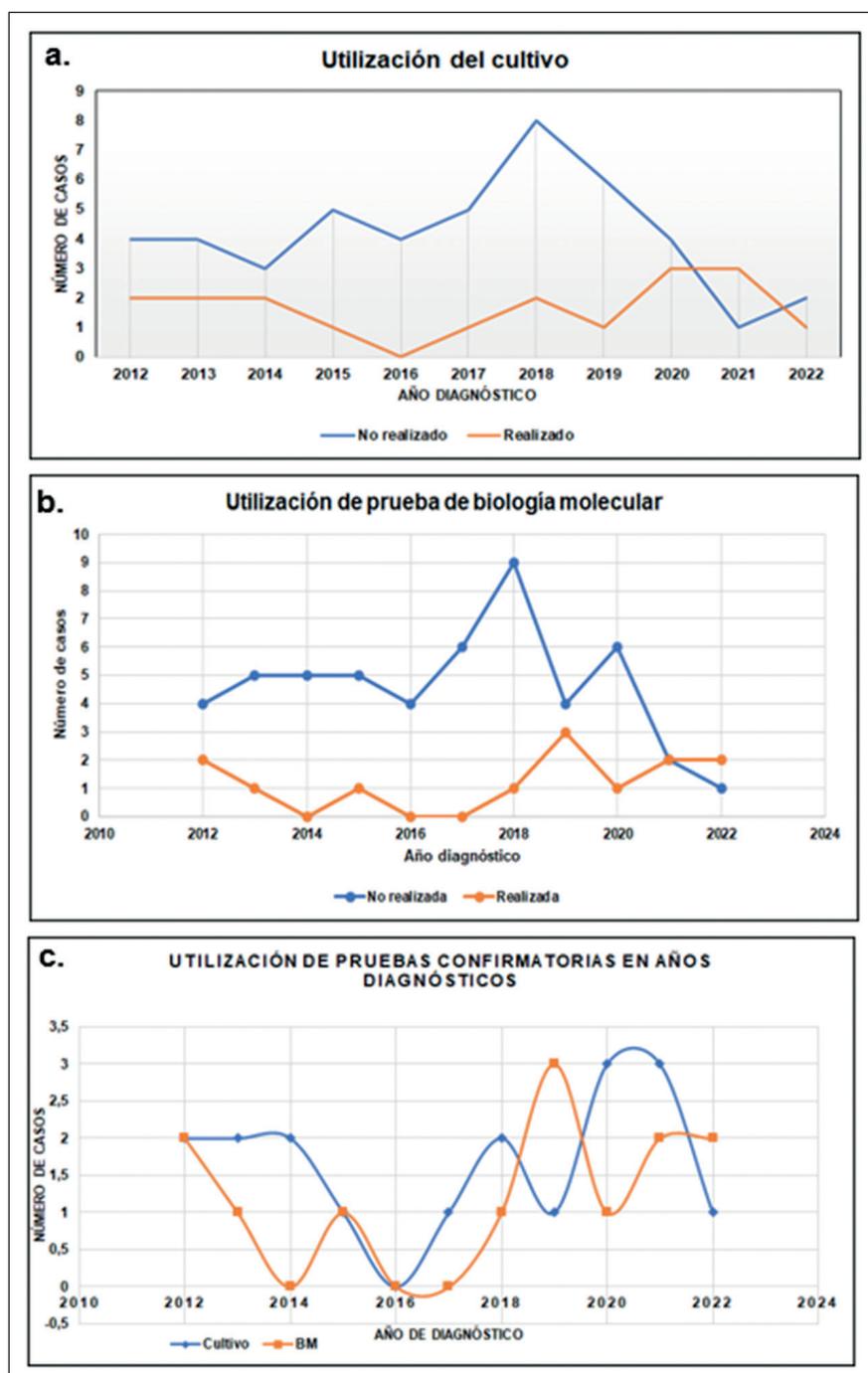
El diagnóstico con pruebas confirmatorias del *M. tuberculosis* se realizó en 34 participantes (53,13%). (Tabla 1). El cultivo en medio sólido se utilizó en el 29,7% de los pacientes, de los cuales se identificó crecimiento de la micobacteria en el 26,3% de ellos que representó el 7,8% (CI95% 1,7-15,2) del total de participantes. El porcentaje de casos negativos fue mayor (21,9%), especialmente en el grupo de 3 a 5 años de edad (40%,  $p = 0,0756$ ) (Tabla Suplementaria 3, disponible versión *online*). No se encontró una significancia

estadística en el análisis del tipo de TBE y el grupo de edad y su posible influencia en el crecimiento de la micobacteria en el cultivo ( $p = 1$ ) (Tabla Suplementaria 8, disponible versión *online*).

La prueba de biología molecular se utilizó en el 20,3% de los casos, de los cuales el 53,9% demostró la presencia de *M. tuberculosis* representando el 10,9% (CI 95% 4,5-21,3) del total de participantes (Tabla 1). Tampoco se encontró diferencia significativa entre la presencia de la micobacteria de acuerdo con los grupos

de edad y el tipo de TBE ( $p = 0,4639$ ) (Tablas Suplementarias 3 y 9, disponibles versiones *online*).

Se observó la tendencia al uso de las pruebas confirmatorias en los participantes. Hacia el 2019 se observó un incremento en la utilización de la prueba de BM que coincidió con el descenso de la solicitud del cultivo. Para el 2020, la prueba de BM fue poco utilizada, mientras que el cultivo se sostuvo en la utilización. A finales del 2021 y en inicios del 2022 se observó una inversión en esta tendencia (figura 2).



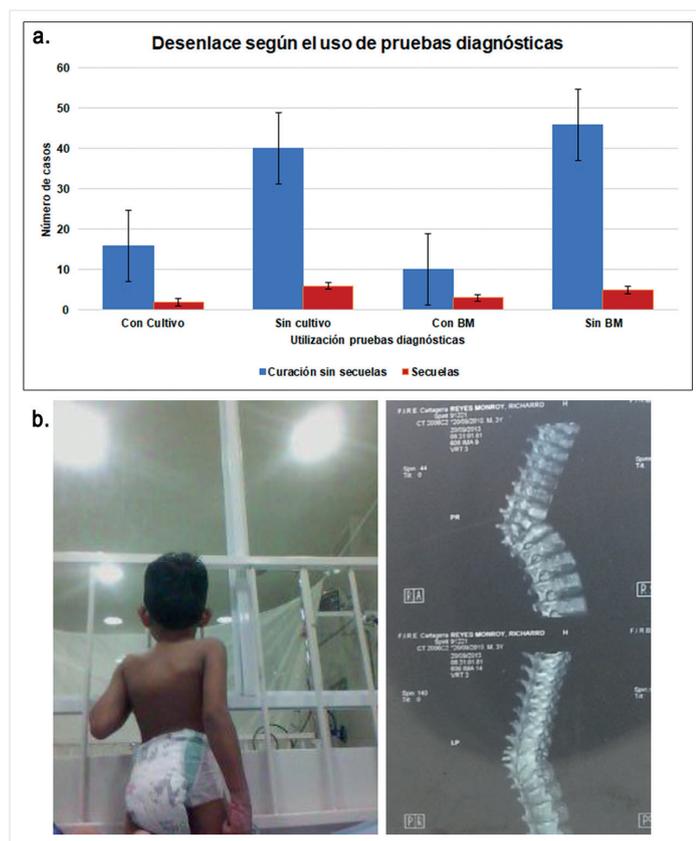
**Figura 2.** Confirmación diagnóstica durante los diez años. **a.** Utilización del cultivo. A partir del 2016 hubo tendencia al incremento en la utilización del cultivo que se estabilizó hacia el 2020 con nuevo incremento en el 2021. **b.** Utilización de pruebas de biología molecular. Hacia el 2018 hubo una tendencia en el incremento de la utilización de la prueba de BM que descendió en el 2020 para entrar en una nueva elevación en el 2021 que se ha sostenido. **c.** Hacia finales del 2017 se observó un incremento en el uso de pruebas confirmatorias, especialmente para la BM que descendió en el 2020 con estabilización para el 2021. El cultivo tuvo un progreso en el 2019 para luego estabilizarse en el 2020.

En general el 67,2% de los participantes se les pudo realizar el diagnóstico para ingreso al programa de TB, antes de los 30 días de estancia hospitalaria (EH). Sólo el 8,2% se le realizó antes de la semana de EH. Este tiempo varió de acuerdo con el tipo de TBE. Aquellas que requirieron toma de tejidos sólidos como las de tipo ganglionar y ósea, tuvieron más frecuencias de diagnóstico confirmatorio con tiempo mayor de 30 días (Figura Suplementaria 3, disponible versión *online*).

**Tabla 2. Desenlace en el manejo antituberculoso**

Desenlace*	Frecuencia	%	IC 95%
Curación	51	79,69	67,77-88,72
Pérdida en el seguimiento	3	4,69	0,98-13,09
Secuela	10	15,63	7,76-26,86
Total	64	100,00	

\*El 15,6% de los participantes tuvo secuelas secundarias a la Tuberculosis Extrapulmonar (TBE)



**Figura 3.** Desenlace y secuelas. **a.** Desenlace de acuerdo con la utilización de pruebas diagnósticas. La frecuencia de casos con secuelas fue mayor cuando no se utilizaron el cultivo ni la prueba rápida de biología molecular. **b.** Caso TBE ósea. Deformidad cifótica por espondilodiscitis con retrolistesis y fractura de la vértebra T11 con destrucción del disco intervertebral.

## Tratamiento y Desenlace

Todos los pacientes recibieron el esquema de manejo propuesto por la OMS (8) y el programa de tuberculosis del Ministerio de salud de Colombia, con medicamentos antituberculosos Categoría I, que incluye isoniazida (H), rifampicina (R), pirazinamida (Z) y etambutol (E) (Tabla Suplementaria 8, disponible versión *online*). No se encontraron cepas resistentes a los antituberculosos de primera línea (Tabla Suplementaria 10, disponible versión *online*).

El desenlace fue hacia la curación en 51 pacientes (76,7; IC 95% 67,8-88,7%), secuelas en 10 casos (15,6%; IC 95% 7,8-26,9%) y 3 participantes (4,7%; IC 95% 0,98-13,09%) fueron pérdida en el seguimiento del programa (tabla 2) Es de resaltar que todos los pacientes con curación (76,7%) lograron terminar el tratamiento. Los pacientes con pérdida en el seguimiento (4,7%) no terminaron en tratamiento y no se pudo lograr el contacto con sus padres o tutores para rescatarlos en el programa de control de la TB.

En los factores observados para el desarrollo de secuelas estuvieron el tiempo de consulta, el tipo de TBE, y la utilización de pruebas confirmatorias. Los pacientes que tuvieron un tiempo mayor de un mes desde el inicio de los síntomas y la fecha de consulta, presentaron mayor frecuencia secuelas (8/10; 80%) ( $p = 0,0507$ ). El 60% (6/10) de los pacientes con secuelas, tuvieron TBE del sistema nervioso central (SNC). La secuela presentada en estos pacientes fue la parálisis cerebral infantil. El otro tipo de secuela fue la deformidad cifoesciolítica y lumbar secundaria a espondilodiscitis y espondilolistesis (Mal de Pott) presentada en 4 pacientes (40%) (Figura Suplementaria 4, Tabla Suplementaria 11, disponibles versiones *online*). El porcentaje de pacientes con secuelas fue mayor en donde no se utilizaron las pruebas confirmatorias (60%) ( $p = 0,0285$ ) (figura 3).

## Discusión

El diagnóstico de TB en niños ofrece dificultades por las diferentes e inespecíficas manifestaciones y la baja proporción de aislamientos del *M. tuberculosis*, lo cual puede llevar a incremento en casos de diseminación extrapulmonar con desenlaces desfavorables.

El 45,3% de los pacientes tuvieron contacto epidemiológico, lo que va acorde con lo establecido en los programas de control de TB, como un evento centinela de TB en la población adulta en la búsqueda de síntomas respiratorios y el diagnóstico de la enfermedad en los casos contactos dentro de la cadena epidemiológica.

Es necesario disponer de un esquema de criterios diagnósticos en la TBE en pediatría, que brinde la

posibilidad de la detección oportuna a fin de evitar desenlaces indeseados, como las secuelas secundarias a la patología como sucedió en el 12,5%. Es así como se han establecido métodos diagnósticos amigables y que faciliten una conducta terapéutica temprana. En el 2010, fue lanzada y aprobada por la OMS, el Gene X Pert, una prueba rápida de biología molecular para el diagnóstico de TBP en adultos y la resistencia a la Rifampicina<sup>9</sup>.

Al menos el 20% de todos los adultos (hasta el 30-40% de los coinfectados con VIH) y la mayoría de los pacientes menores de cinco años son paucibacilares (menos de 10 *M. tuberculosis* por 100 campos) y presentan dificultad para el diagnóstico de la enfermedad, al igual que en casos de TBE<sup>10</sup>. Esto hace que se investigue sobre pruebas más novedosas que ayuden en el diagnóstico de TB en niños especialmente la TBE<sup>11</sup>. Un enfoque propuesto es el de X Pert optimizado para muestras no basadas en esputo (por ejemplo nasofaríngeas, líquidos orgánicos y tejidos) y de otros Test de Amplificación de Ácido Nucleico o NAAT (por sus siglas en inglés *Nucleic Acid Amplification Test*)<sup>11</sup>.

Se está desarrollando y evaluando una amplia gama de pruebas moleculares para la detección de la TB y resistencia a fármacos, y aunque algunas pruebas están destinadas al uso en laboratorios de referencia, otras están dirigidas a los entornos de atención médica periférica en los puntos de atención (PDA) o POC (por sus siglas en inglés *Point of Care*)<sup>12,13</sup>. Luego de la aprobación en el 2010 del Xpert MTB/RIF y en el 2017 del Xpert MTB/RIF Ultra (versión más sensible), la OMS reitera la utilización de pruebas moleculares rápidas como la prueba inicial de TB y resistencia a la rifampicina, y añadió el Truenat MTB, MTB plus y MTB-RIF de Molbio (Bangalore, India)(14). En el caso de los menores de cinco años o aquellos pacientes con limitación para expectorar, se recomienda la muestra por esputo inducido o de aspirado gástrico, nasofaríngeo o heces. En caso de TBE, de líquidos o tejidos comprometidos<sup>15,16</sup>.

En Colombia, en un estudio retrospectivo de ocho años sobre TBE en niños, encontraron que el sitio más frecuente fue el ganglionar (40,6%), seguido del meníngeo (21,9%) y ocular (18,8%) y en solo el 25% de los casos obtuvieron confirmación microbiológica, siendo el apoyo clínico (75%), el criterio fundamental para establecer el diagnóstico<sup>17</sup>. Para el diagnóstico de la TBE en los participantes del estudio se realizó el diagnóstico por criterios destinado para facilitar el diagnóstico de TB en pediatría<sup>18-22</sup>, al igual que otros estudios de tuberculosis en pediatría<sup>23-26</sup>, los criterios siempre utilizados para el diagnóstico de TBE fueron el clínico e imagenológico (100%), que le confieren la clasificación como TB clínicamente diagnosticada. El

uso de pruebas diagnósticas confirmatorias en el punto de atención (PDA/POC) presentó una tendencia variable que fue hacia el aumento en su utilización y que condujo a un diagnóstico que orienta en la utilización de esquemas terapéuticos más centrados en la sensibilidad a fármacos antituberculosos.

La FHINFP es un centro hospitalario que recibe las patologías más complejas en pediatría en Cartagena de Indias (Colombia), los participantes tuvieron una amplia presentación clínica que semejava diferentes patologías infecciosas y de otra índole, requiriendo la valoración de un grupo de especialistas que comprendió infectología, hematología, gastroenterología, ortopedia, radiología, patología, dermatología, neurocirugía, cirugía, intensivista pediatra y cardiología, con el fin de realizar un diagnóstico adecuado.

En la FHINFP tenemos otras limitaciones en el diagnóstico como el lugar de procedencia remoto, el tiempo de consulta de los pacientes y el período en la confirmación diagnóstica. Ante esto, clasificamos a los pacientes de acuerdo con las manifestaciones y hallazgos clínicos como lo explicamos previamente y se dispone de un folleto que muestra el algoritmo propuesto de manejo para TB (Figura Suplementaria 5).

Este estudio tiene limitantes como es el de ser de carácter descriptivo y retrospectivo con datos que no pudieron ser contemplados en los resultados y que pudieran haber modificado el análisis estadístico. Se requiere un seguimiento prospectivo con estudios definidos de tipo comparativo que le den un soporte mayor a los resultados.

En conclusión, la TBE en pediatría puede tener desenlaces no deseados que pudieran prevenirse con el uso de criterios diagnósticos, pruebas confirmatorias en el punto de atención y el manejo interdisciplinario que oriente a un diagnóstico y manejo oportuno. Se requiere reforzar el diagnóstico en el PDA para disminuir las secuelas o mortalidad por esta enfermedad.

## Responsabilidades Éticas

**Protección de personas y animales:** Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

**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:** Este estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética de Investigación correspondiente. Los autores

declaran que la información ha sido obtenida de datos previos en forma anonimizada.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

### Agradecimientos

A los pacientes, familiares, personal sanitario del FHINFP por la colaboración ofrecida en el desarrollo de este estudio. A la Dra. Doris Gómez Camargo<sup>†</sup>, por sus orientaciones y apoyo académico.

### Referencias

- Ankrah AO, Glaudemans A, Maes A, Van de Wiele C, Dierckx R, Vorster M, et al. Tuberculosis. *Semin Nucl Med*. 2018;48(2):108-30.
- World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2024. Geneva2024.
- Kaba O, Kara M, Odacilar CA, Kamer I, Sutcu M, Demir SO, et al. Evaluation of cases of pediatric extrapulmonary tuberculosis: a single center experience. *Turk Pediatri Ars*. 2019;54(2):86-92.
- Perez-Velez CM, Marais BJ. Tuberculosis in children. *N Engl J Med*. 2012;367(4):348-61.
- Muhumuza J, Asiiwwe BB, Kayes S, Mugenyi R, Whalen C, Mugerwa RD, et al. Introduction of an in-house PCR for routine identification of *M. tuberculosis* in a low-income country. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2006;10(11):1262-7.
- Graham SM, Ahmed T, Amanullah F, Browning R, Cardenas V, Casenghi M, et al. Evaluation of tuberculosis diagnostics in children: 1. Proposed clinical case definitions for classification of intrathoracic tuberculosis disease. Consensus from an expert panel. *J Infect Dis*. 2012;205 Suppl 2:S199-208.
- World Health Organization. Child growth standards <https://www.who.int/tools/child-growth-standards/software2011>.
- World Health Organization. Guidance for rational tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. 2nd edition ed. Geneva2014. p. 11-4.
- World Health Organization. Rapid Implementation of the Xpert MTB/RIF Diagnostic Test: Technical and Operational, How-to; Practical Considerations. Geneva2011.
- Rossato Silva D, Muller AM, Dalcin Pde T. Factors associated with delayed diagnosis of tuberculosis in hospitalized patients in a high TB and HIV burden setting: a cross-sectional study. *BMC Infect Dis*. 2012;12:57.
- Denkinger CM, Kampmann B, Ahmed S, Dowdy DW. Modeling the impact of novel diagnostic tests on pediatric and extrapulmonary tuberculosis. *BMC Infect Dis*. 2014;14:477.
- MacLean E, Broger T, Yerlikaya S, Fernandez-Carballo BL, Pai M, Denkinger CM. A systematic review of biomarkers to detect active tuberculosis. *Nat Microbiol*. 2019;4(5):748-58.
- MacLean E, Kohli M, Weber SF, Suresh A, Schumacher SG, Denkinger CM, et al. Advances in Molecular Diagnosis of Tuberculosis. *J Clin Microbiol*. 2020;58(10).
- Branigan D. An activist's guide to tuberculosis. Diagnostic tools. Treatment Action Group [Internet]. 2020. Available from: [https://www.treatmentactiongroup.org/wp-content/uploads/2020/07/activists\\_guide\\_tb\\_diagnostic\\_tools\\_2020.pdf](https://www.treatmentactiongroup.org/wp-content/uploads/2020/07/activists_guide_tb_diagnostic_tools_2020.pdf).
- KNCV Tuberculosis Foundation. SOS Stool method brings Xpert TB diagnosis closer to children. Netherlands2020.
- World Health Organization. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. Second ed. Geneva2014.
- Sepulveda EVF, Yunda LFI, Herrera KCM, Moreno GC. Extrapulmonary tuberculosis in colombian children: Epidemiological and clinical data in a reference hospital. *Int J Mycobacteriol*. 2017;6(2):132-7.
- Castillo V. Valor diagnóstico de los criterios de Stegen modificado por Toledo en la tuberculosis infantil en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen. *Revista Peruana de Pediatría*. 2005:31-9.
- Viani RM, Lopez G, Chacon-Cruz E, Hubbard P, Spector SA. Poor outcome is associated with delayed tuberculosis diagnosis in HIV-infected children in Baja California, Mexico. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2008;12(4):411-6.
- 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. *Lancet Infect Dis*. 2010;10(9):612-20.
- Goicochea C, Cuito H y cols. Asociación de criterios de Stegen modificado por Toledo para el diagnóstico de tuberculosis pediátrica, Hospital Belén de Trujillo. *Scientia*. 2012;4:64-71.
- Delgado ML, Gonzalez NE. [Comparison of the predictive ability of two scoring systems for the diagnosis of tuberculosis in children]. *Arch Argent Pediatr*. 2015;113(6):491-7.
- Chisti MJ, Shahid A, Shahunja KM, Banu S, Raqib R, Shahrin L, et al. Comparative Performance of Modified Kenneth Jones Criteria Scoring, World Health Organization Criteria, and Antibodies in Lymphocyte Supernatant for Diagnosing Tuberculosis in Severely Malnourished Children Presenting With Pneumonia. *Front Pediatr*. 2019;7:406.
- Pearce EC, Woodward JF, Nyandiko WM, Vreeman RC, Ayaya SO. A systematic review of clinical diagnostic systems used in the diagnosis of tuberculosis in children. *AIDS Res Treat*. 2012;2012:401896.
- Cortez AO, Melo AC, Neves LO, Resende KA, Camargos P. Tuberculosis in Brazil: one country, multiple realities. *J Bras Pneumol*. 2021;47(2):e20200119.
- Martinez L, Vazquez S, Flores MLM, Notejane M, Zabala C, Giachetto G, et al. [Extrapulmonary tuberculosis in children under the age of 15 hospitalized at the Pereira Rosell Hospital Center, Uruguay]. *Rev Chilena Infectol*. 2020;37(5):577-83.