

Data de Submissão: 25/03/2017  
Data de Aprovação: 12/05/2017

ARTÍCULO ORIGINAL

## Diagnóstico laboratorial de la tuberculosis en niños

### *Laboratorial diagnosis of Childhood tuberculosis*

Maria de Fátima B. Pombo March<sup>1</sup>, Rafaela Baroni Aurílio<sup>2</sup>

#### Palabras-clave:

coqueluche,  
criança,  
infecções respiratórias,  
tosse.

#### Resumen

En 1993, la tuberculosis (TB) pasó a ser reconocida, por la Organización Mundial de Salud (OMS), como una emergencia global, y en 2014, la estimación fue de 1 millón de casos de tuberculosis en la edad pediátrica, y en las Américas, alrededor de 10 000 casos. El diagnóstico en la edad pediátrica en Brasil se basa todavía en el sistema de puntuación del MS (fundamentalmente entre los menores de 10 años), sin embargo, nuevos métodos de laboratorio, bacteriológicos e inmunológicos, han sido propuestos en el intento de contribuir para el diagnóstico de la TB. Xpert MTB- Rif system (TRM-TB) es un método rápido que busca comprobación bacteriológica. Basado en el PCR en tiempo real es capaz de detectar fragmentos de *M. tuberculosis* (en secreciones respiratorias, ganglios y licor) y de identificar resistencia a rifampicina (RMP). En la edad pediátrica, su utilización como método diagnóstico rutinario es todavía controvertido, por su poca sensibilidad. Los principales métodos inmunológicos cuyo objetivo es determinar si hay o no infección por *M. tuberculosis* son: la prueba tuberculínica e *Interferon Gamma Release Assay* (ensayo de detección de interferón gama) o IGRA. El resultado negativo de estas pruebas no excluye la TB enfermedad ni su resultado positivo la confirma. El presente artículo presenta revisión sobre el papel de las pruebas Xpert, prueba tuberculínica e IGRAs en la infancia.

#### Keywords:

tuberculosis,  
laboratory test,  
diagnosis,  
child.

#### Abstract

In 1993, tuberculosis (TB) was recognized by the World Health Organization (WHO) as a global emergency, and in 2014, an estimated one million cases of TB were reported in the pediatric age group, and approximately 10,000 cases in the Americas. Diagnosis in the pediatric age group in Brazil is still based on the Ministry of Health's score system (particularly in children younger than 10 years of age). However, new bacteriological and immunological methods have been proposed for the diagnosis of TB. The Xpert MTB- Rif system (RMT-TB) is a fast method that is used for bacteriological proof. This real-time PCR-based system allows the detection of fragments of *M. tuberculosis* in respiratory secretions, ganglia, and cerebrospinal fluid, and the identification of resistance to rifampicin (RMP). In the pediatric age group, the use of this system in routine diagnostic is still controversial because of its low sensitivity. The main immunological methods used to determine the presence of *M. tuberculosis* infection are the tuberculin skin test and the interferon-gamma release assay (IGRA). Negative results from these tests do not discard TB whereas positive results do not confirm TB. This study reviews the role of the Xpert tests, tuberculin skin test, and IGRAs in children.

<sup>1</sup> Profesora Asociada de la Facultad de Medicina. Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) y Universidad Federal Fluminense.

<sup>2</sup> Médica. Neumologista pediátrica. Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira. Universidade Federal do Rio de Janeiro (IPPMG-UFRJ).

#### Dirección:

Maria de Fátima B. Pombo March.

Departamento Materno Infantil da Faculdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense (UFF). Av. Marquês do Paraná, nº 303, Centro.  
Niterói - RJ, Brasil. País. CEP: 24020-071. E-mail: fmarch@uol.com.br

## INTRODUCCIÓN

En 1993, la tuberculosis (TB) pasó a ser reconocida, por la Organización Mundial de la Salud (OMS), como una emergencia global, estableciéndose la meta de reducir el coeficiente de incidencia de la enfermedad a partir de 1990, hasta 2015<sup>1</sup>. (Brasil, MS 2016)<sup>2</sup>.

En 2014, se estima la ocurrencia de 1 millón de casos de tuberculosis en la edad pediátrica, y en las Américas, 10250 casos (1% del total) (Volz 2016). Según datos de la OMS, de los 22 países que representan el 80% de los casos de TB en el mundo, Brasil ocupa la 18ª posición en carga de TB, representando el 0,9% de los casos estimados en el mundo y el 33% de los estimados para las Américas. Sus coeficientes de mortalidad e incidencia fueron reducidos en el 38,9% (de 3,6 para 2,2/100 mil habitantes) y el 34,1% (51,8 para 34,1/100 mil habitantes) respectivamente, de 1990 hasta 2014. A pesar de la disminución en los coeficientes citados, el análisis de los indicadores epidemiológicos y operacionales de casos nuevos y retratamiento divulgados en el Boletín Epidemiológico del MS, en 2016, mostró que el control de la TB sigue siendo un reto en el país (Brasil, MS 2016)<sup>1</sup>.

Niños, en su mayoría, desarrollan la TB primaria y son no bacilíferos o paucibacilares (en el 80% de los casos el diagnóstico se hace sin comprobación bacteriológica). Además, hay limitaciones inherentes a la edad de los pacientes, que en general son incapaces de expectorar espontáneamente, no permitiendo la realización de baciloscopia de esputo (Brasil, MS 2011)<sup>3</sup>.

En función de esas limitaciones, en nuestro medio, el diagnóstico de TB en niños sigue siendo hecho con base en el sistema de puntuación para diagnóstico de TB en niños y adolescentes, desarrollado en Brasil y recomendado en las normas nacionales por el Programa nacional de control de la tuberculosis (PNCT) a partir de 2002 (Brasil, MS 2002). Este sistema prescinde de positividad bacteriológica, pues esta es la realidad práctica de quien lidia con TB en la infancia en áreas endémicas.

El sistema adoptado por el Ministerio de Salud de Brasil ya fue validado en niños no infectados por VIH y llegó a analizarse con éxito en niños infectados por VIH. Se considera un método auxiliar para diagnóstico de TB pulmonar (TP) en niños atendidos en unidades de salud de poca complejidad, que contiene, idealmente, con personal entrenado en ese tema<sup>4,5</sup>. (Orfaliais 2006, Pedrozo 2009.). Se basa en el hecho de que el diagnóstico de TP en niños se realiza por medio de criterios clínico - radiológicos, epidemiológicos y por la prueba tuberculínica. Se preconiza en niños y en adolescentes (estos con baciloscopia negativa) asumir el diagnóstico como TP muy probable cuando tiene el sumatorio de 40 puntos o más; TP posible el sumatorio de 30 o 35 puntos; TP poco probable cuando la totalidad de puntos es igual o inferior a 25 puntos. Cuando la puntuación es inferior a 30 se debe seguir investigando al niño. En este caso, se deberá hacer diagnóstico diferencial con otras enfermedades pulmonares y se pueden emplear métodos complementarios de diagnóstico, como:

lavado gástrico, broncoscopia, esputo inducido, punciones y métodos rápidos, cuando pertinentes y de acuerdo a la disponibilidad de los servicios (Brasil, MS 2011)<sup>3</sup>.

La recogida de especímenes para examen bacteriológico en lactantes y preescolares, casi siempre es posible apenas con el empleo de métodos invasivos, como lavado gástrico y el esputo inducido, una vez que niños hasta los cinco o seis años son casi incapaces de expectorar. Por el hecho de ser paucibacilíferos, la comprobación bacteriológica de los casos de TP en la infancia es menor que el 20 % de los casos en la rutina. Ya el cultivo para *Mycobacterium tuberculosis* puede llegar a ser positivo en el 40 al 50% de los casos, pero su resultado es tardío, lo que inviabiliza el diagnóstico precoz y tratamiento de la TB en niños. A partir de esta edad se puede intentar la baciloscopia de esputo y el cultivo, siempre que se pueda (Brasil, MS 2011, WHO 2014, Sant'Anna 2013)<sup>3,6,7</sup>. Por otro lado, el diagnóstico de la TP en adolescentes se puede comprobar bacteriológicamente en la mayoría de los casos; pues son formas bacilíferas en su mayoría, conocidas como del tipo *adulto*.

La baciloscopia de esputo puede ser un método útil, asociado a los hallazgos clínico-radiológicos, y se debe solicitar en todo caso sospechoso en adolescentes y, siempre que haya posibilidad, está indicado el uso de diagnóstico molecular, denominado Xpert MTB- Rif system (TRM-TB) por la rapidez del resultado y por la posibilidad de identificar resistencia a rifampicina (RMP)<sup>3,7</sup> (Brasil, MS 2011, Sant'Anna 2013). En la edad pediátrica < 10 años, la utilización del TRM-TB como método diagnóstico rutinario es todavía controvertido, por su poca sensibilidad, recomendándose la aplicación del score clínico de puntuación del MS en todos los casos, y su uso como examen complementario, debiendo emplearse siempre que posible.

Hay todavía métodos inmunológicos para la confirmación de la infección por *M. tuberculosis* que pueden auxiliar el diagnóstico de la TB en la infancia y en la adolescencia. Los principales métodos son: la prueba tuberculínica e *Interferon Gamma Release Assay* (ensayo de detección de interferón gama) o IGRA. El objeto de la realización de la prueba tuberculínica o IGRA en el niño es determinar si hay o no infección por *M.tuberculosis* mientras otros factores como historial de contacto, cuadro clínico y radiológico van a permitir el diagnóstico. Así, el resultado negativo de estas pruebas no excluye la TB enfermedad ni su resultado positivo la confirma.

## LA PRUEBA RÁPIDA MOLECULAR (TRM-TB)

La TRM-TB es una prueba basada en la amplificación de ácidos nucleicos utilizado para detección de *M. tuberculosis* y para selección de cepas resistentes a fármacos. Utiliza técnica de PCR- real time, en la plataforma Gene Xpert, que permite integrar tres procesos: purificación, concentración y amplificación de ácidos nucleicos por reacción en cadena de polimerasa (PCR), y en la detección de secuencias de ácidos

nucleicos en el genoma de *M. tuberculosis*, específicamente del gen *rhoB*. Esa técnica no requiere manipulación de ADN micobacteriano después de amplificación, y por lo tanto reduce la complejidad y riesgo de reacción cruzada por la amplificación de productos de ADN<sup>8</sup>. (Nicol 2013). Permite, en un periodo de dos horas, en el marco de laboratorio, no sólo identificar *M. tuberculosis* como detectar la resistencia bacteriana a la rifampicina (RMP) por la amplificación, por medio de PCR, de cinco sondas superpuestas que son complementarias a la región determinante de la resistencia a la RMP, compuesta por 81 pares de bases del gen *rhoB* de *M. tuberculosis*. En seguida, esa región es examinada con objetivo de identificar mutaciones asociadas a la resistencia<sup>3</sup>. (Boletín Brasileño de Evaluación de Tecnología en Salud, MS 2011)

Es una prueba rápida, altamente automatizada, e independiente del operador de la máquina. El único paso manual involucra la adición de la dosis correcta del reactivo en el espécimen en análisis, homogeneizándose posteriormente por 15 minutos y transferido para el cartucho de Xpert<sup>8</sup>. (Nicol 2013)

El sistema se compone por un instrumento GeneXpert, una computadora, un lector de códigos de barras y software preinstalado para efectuar pruebas en muestras recogidas y visualizar los resultados generados en la pantalla y relatados como *M. tuberculosis* negativo o positivo y sensible o no a la RMP. No obstante, un resultado positivo no necesariamente indica la presencia de bacilos viables, una vez que el método puede identificar ADN de microorganismos vivos o muertos<sup>9</sup>. (Procedimiento operacional estándar TRM-TB, MS 2015)

Se pueden procesar diversos materiales (líquidos orgánicos, aspirados de ganglio periféricos), pero su mayor aplicación es en muestras de esputo, siendo su mayor aplicabilidad en adultos con sospecha de tuberculosis pulmonar (TP)<sup>10</sup>. (WHO 2011). Su uso para muestras extrapulmonares tiene todavía una variación entre diferentes estudios, en términos de sensibilidad y especificidad de acuerdo al material analizado, además de consideraciones relacionadas al costo-efectividad en esas muestras<sup>11</sup> (Nicol 2011).

No se deben procesar las siguientes muestras: aquellas constituidas exclusivamente de saliva; que contengan partículas de alimento; constituidas exclusivamente de pus (sin moco y verdosos); constituidas exclusivamente de sangre; con cantidad inferior a un (1) ml, en el caso de muestras pulmonares y extrapulmonares, excepto líquido cefalorraquídeo (LCR); y muestras de LCR con cantidad inferior a 0,1 ml<sup>9</sup>. (Procedimiento operacional estándar TRM-TB, MS 2015).

Los valores de sensibilidad y especificidad para un único TRM-TB en adultos se acercan al 88% (IC 95%: 83-92) y al 98% (IC 95%: 97-99), respectivamente. En aquellos con baciloscopia positiva, la sensibilidad queda alrededor del 98% (IC 95%: 97-99) y con baciloscopia negativa el 68% (IC 95%: 59-75)<sup>12</sup> (Cochrane 2013)

El TRM-TB tiene utilización todavía limitada en la infancia, una vez que su excelente desempeño se observa en la TB confirmada bacteriológicamente, la minoría de casos

en niños<sup>10</sup>. (WHO 2011). Se ha evidenciado que, utilizando el cultivo como estándar oro, la sensibilidad del TRM-TB en una única prueba, en niños menores de 15 años, es del 42,9-90%, tanto en el esputo como en el esputo inducido<sup>11,13,14</sup>. (Nicol 2011, Bates 2013, Togun 2015). Para el lavado gástrico la sensibilidad es el 68,8% (Bates 2013) y aspirado nasofaríngeo del 48%<sup>15</sup> (Zar 2012). La especificidad es semejante a la del adulto (superior al 98%). Una segunda prueba en niños con baciloscopia negativa, puede aumentar la sensibilidad del TRM-TB en el 27,8%<sup>11</sup>. (Nicol 2011)

La perspectiva de ampliarse el diagnóstico de TB en la infancia con el empleo de Gene Xpert o TRM-TB fue objeto de algunos estudios, desarrollados en África del Sur, y en otros países africanos. Se evidenció mayor positividad del TRM-TB en casos de TP con relación al cultivo para *M. tuberculosis* en especímenes, como: lavado gástrico, aspirado nasofaríngeo y esputo inducido. Quedó evidente que el TRM-TB contribuye para aumentar la capacidad diagnóstica de TP en los casos de TB confirmada bacteriológicamente<sup>11,15</sup>. (ZAR 2012, Nicol 2011)

En el metaanálisis realizado por Detjen et al.<sup>16</sup> y cols con estudios que utilizaron el TRM-TB para diagnóstico de TP, en niños y adolescentes, la sensibilidad y la especificidad del TRM-TB, cuando comparados al cultivo, fueron del 62% (IC95%: 51-73) y el 98% (IC95%: 97-99) en el esputo y esputo inducido, y para el lavado gástrico el 62% (IC95%: 51-73) y el 98% (IC95%: 96-99), respectivamente. Cuando comparado con la baciloscopia, la sensibilidad del TRM-TB fue mayor. (Detjen 2015).

Recientemente, en Nueva Deli, en India, en un estudio que involucra la investigación de casos pediátricos sospechosos de TB en servicios públicos, se observó que el TRM-TB fue capaz de detectar el doble de casos de TB pulmonar comparados a la baciloscopia, y aumentar la capacidad de detección de la resistencia a la RMP, siendo una prueba rápida y promisoría para la edad pediátrica<sup>17</sup> (Raizada 2014).

## DIAGNÓSTICO INMUNOLÓGICO (PPD E IGRAS)

La prueba tuberculínica con PPD, realizada por la técnica de Mantoux, introducida en 1907, consiste en la inyección intradérmica de 5 unidades de tuberculina (TU) de derivado proteico purificado PPD-S (PPD) o 2 TU PPD RT23 (son equivalentes). Si hay inmunidad celular a esos antígenos tuberculínicos, una reacción de hipersensibilidad de tipo retardado ocurrirá dentro de las 48 a las 72 h.

La reacción causará induración de la piel en el lugar de la inyección, cuyo diámetro transversal se debe medir (milímetros de induración) por un individuo entrenado e interpretado usando puntos de corte estratificados: 0 a 4 mm= no reactivo; 5 o más milímetros= reactivo.

La inmunidad medida por la prueba tuberculínica también puede reflejar la exposición a otras micobacterias ambientales, a la vacunación por BCG (bacilo Calmette-Guérin- *Mycobacterium bovis*) o a una infección previa por

TB. Este tipo de reactividad, puede llevar a resultados falso-positivos. Por otro lado, resultados falso-negativos pueden ocurrir especialmente en inmunosuprimidos, por ejemplo, con infección avanzada por el VIH, en uso de medicación inmunosupresora, etc.

El IGRA es una prueba *in vitro* que detecta la producción de IFN- $\gamma$  en la sangre periférica por las células T del huésped infectado por *M. tuberculosis*. La identificación de las proteínas inmunogénicas de las micobacterias, los antígenos ESAT-6, CFP-10 y TB 7, que se expresan específicamente por cepas patogénicas del complejo *M. tuberculosis*, permitió el desarrollo de los IGRA. Estos antígenos son codificados en la región de diferencia 1 (RD1) del genoma de *M. tuberculosis*. La RD1 contiene genes que codifican el sistema secretor del bacilo, conocido como ESX-1. Dichos antígenos son bien específicos de *M. tuberculosis*, a pesar de haber alguna evidencia de reacción cruzada con *Mycobacterium leprae*, todavía no comprobada; ya fueron evidenciados también resultados positivos de IGRA en individuos infectados con *Mycobacterium marinum* y *Mycobacterium kansasii*.

Hay dos tipos de IGRA. La prueba realizada por la metodología QuantiFERON TB Gold permite la medida de los niveles *in vitro* del IFN- $\gamma$  producido por células T que se hayan estimulado por los antígenos citados. El resultado es relatado como cantidad de IFN- $\gamma$  en unidades internacionales (IU) por mililitro. Un individuo se considera positivo si la cantidad de IFN- $\gamma$  es superior al punto de corte de la prueba (considerando el control negativo).

Otra metodología se puede emplear: el T-SPOT.TB. Se trata de ensayo inmunoenzimático (ELISPOT) realizado en células mononucleares separadas y contadas de la sangre periférica que son incubadas con los antígenos ESAT-6 y CFP-10. El resultado es relatado como el número de células T productoras de IFN- $\gamma$  (células formadoras de punto). Un individuo es considerado positivo si el conteo de puntos en los antígenos excede los puntos del control negativo. Resultados indeterminados IGRA pueden ocurrir debido a una baja respuesta de IFN- $\gamma$  del control positivo (mitógeno) o elevada del control negativo. Además, son necesarios estudios sobre esta prueba en niños.

Ambas pruebas inmunológicas tienen limitaciones inherentes a las propias metodologías y fundamentaciones. Además, los IGRAs son todavía poco estudiados en niños que viven en regiones de alta prevalencia de TB o en aquellos infectados por el VIH. Algunos estudios sugieren que en niños vacunados con BCG mayores de cinco años los IGRAs pueden ser preferidos a la prueba tuberculínica, mientras que en los no vacunados con BCG los IGRAs y la prueba tuberculínica estarían igualmente indicados. En Brasil, para considerarse un niño infectado por TB se adoptó el punto de corte de la prueba tuberculínica  $\geq 5$ mm en niños vacunados hace más de 2 años o inmunosuprimidos; en niños vacunados con BCG hace menos de 2 años, el punto de corte es  $\geq 10$ mm. Este punto de corte forma arbitrados de esa forma, pues durante los dos años después de la aplicación de la vacuna BCG la reacción a la prueba tuberculínica declina gradualmente.

IGRAs y prueba tuberculínica no permiten aisladamente el diagnóstico de la TB enfermedad, su papel es indicar la

TB infección. Ambas las pruebas tienen sensibilidad similar para detectar infección por *M. tuberculosis*. Más estudios son necesarios en niños menores, pues la prueba produce todavía resultados indeterminados, que se justifican por la poca capacidad de producir inmunoglobulinas en niños en la primera infancia. En los pacientes infectados por el VIH la sensibilidad de los IGRAs es baja, a la semejanza de lo que ocurre con la prueba tuberculínica.

El coste de los IGRAs es mucho más elevado y también es técnicamente más complejo que el de la prueba tuberculínica. Además, involucra recogida de sangre, lo que es una limitación en el caso de niños. Por otro lado, la prueba tuberculínica requiere dos visitas a la unidad de salud para obtenerse el resultado dentro de 48 a 72 hs. La tendencia de las normas internacionales es mantener la prueba tuberculínica como estándar para identificarse casos de TB infección, en detrimento de los IGRAs, debido a las ventajas de la prueba tuberculínica en cuanto al costo, resultados más confiables en niños pequeños y la no necesidad de recursos de laboratorio.

En la tabla 1 abajo están relacionadas las principales diferencias entre los IGRAs y el PPD.

**Tabla 1.** Comparación entre La prueba de tuberculina los IGRA

Características	Prueba de tuberculina (PT)	IGRA
Antígeno usado	Varios, PPD	3 (QTF) e 2 (T-SPOT)
Amuestra	Inyección intra-dérmica	Sangre
Número de visitas del paciente	2	1
Diferenciación entre ILTB y TB activa	No	No
Reacción cruzada con la BCG	Si	No
Reacción cruzada con MNT	Si	Apenas algunas especies de MNT <sup>a</sup>
Diferentes valores positivos según el riesgo	Si (5-10-15)	No
Riesgo de "boosting"	Si	No
Sujeto a "boosting" debido a la PT previa	Si	Possible
Positividad con el tiempo (con o si tratamiento)	Si	Desconocido
Dificultad en la reproductibilidad del test	Si	Si
Costo	Bajo	Alto
Local necessário para pessoal treinado	Unidades de Salud	Laboratório
Especificidad estimada en niños no vacunados con BCG	95% a 100%	90% a 95%
Especificidad estimada en niños vacunados con BCG	49% a 65%	89% a 100%
Sensibilidad estimada (TB activa confirmada)	75% a 85%	80% a 85%
Sensibilidad estimada (TB activa clínica)	50% a 70%	60% a 80%

<sup>a</sup> M Marinum, M kansasii, M szulgai, and M flavescens.

Comparación entre la prueba de tuberculina y los IGRAs.

1. Fuente: Pai et al, (mod). Nat. Rev. Dis. Primers 2016; 2: 16<sup>o</sup> 76.

## REFERENCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico. Secretaria de Vigilância em Saúde. Perspectivas brasileiras para o fim da tuberculose como problema de saúde pública. Brasília: Ministério da Saúde; 2016.
2. VOLZ Ana. Childhood TB case notification and treatment outcomes. Curso pré-congresso. In: Solanep. 2016 ----( dados não publicados).
3. Brasil. Ministério da Saúde. Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologia em Saúde. XPERT® MTB/RIF no Diagnóstico da Tuberculose e Pulmonar. Brasília: Ministério da Saúde; 2011.
4. Sant'Anna CC, Orfalais CT, March Mde F, Conde MB. Evaluation of a proposed diagnostic scoring system for pulmonary tuberculosis in Brazilian children. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2006;10(4):463-5.
5. Pedrozo C, Sant'Anna C, de Fátima March M, Lucena S. Clinical scoring system for paediatric tuberculosis in HIV-infected and non-infected children in Rio de Janeiro. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2009;13(3):413-5.
6. World Health Organization - WHO. Guidance for National Tuberculosis Programmes on the Management of Tuberculosis in Children. 2nd ed. Geneva: World Health Organization; 2014. [accessed 2017 jul 26]. Available from: [http://who.int/tb/publications/childtb\\_guidelines/en/](http://who.int/tb/publications/childtb_guidelines/en/)
7. Sant'Anna CC, Schmidt CM, March MF, Pereira SM, Barreto ML. Tuberculose em adolescentes em duas capitais brasileiras. *Cad Saúde Pública* 2013;29(1):111-6.
8. Nicol MP, Whitelaw A, Wendy S. Using Xpert MTB/RIF. *Curr Respir Med Rev.* 2013;187-92. DOI: <http://dx.doi.org/10.2174/1573398X113099990015>
9. Brasil. Ministério da Saúde. Teste rápido molecular para tuberculose (TRM-TB). Procedimento operacional padrão. Brasília: Ministério da Saúde; 2015.
10. World Health Organization - WHO. Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF system for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB in adults and children. Policy Update. Geneva: World Health Organization; 2011. [accessed 2016 Dec 22]. Available from: [http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241501545\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241501545_eng.pdf)
11. 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 pulmonary tuberculosis in children admitted to hospital in Cape Town, South Africa: a descriptive study. *Lancet Infect Dis.* 2011;11(11):819-24. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(11\)70167-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(11)70167-0)
12. Steingart KR, Sohn H, Schiller I, Kloda LA, Boehme CC, Pai M, et al. Xpert® MTB/RIF assay for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;31(1):CD009593.
13. 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. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(12\)70245-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(12)70245-1)
14. Togun TO, Egere U, Sillah AK, Ayorinde A, Mendy F, Tientcheu L, et al. Contribution of Xpert® MTB/RIF to the diagnosis of pulmonary tuberculosis among TB-exposed children in The Gambia. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2015;19(9):1091-7. DOI: <http://dx.doi.org/10.5588/ijtld.15.0228>
15. Zar HJ, Workman L, Isaacs W, Munro J, Black F, Eley B, et al. Rapid molecular diagnosis of pulmonary tuberculosis in children using nasopharyngeal specimens. *Clin Infect Dis.* 2012;55(8):1088-95.
16. Detjen AK, DiNardo AR, Leyden J, Steingart KR, Menzies D, Schiller I, et al. Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med.* 2015;3(6):451-61.
17. Raizada N, Sachdeva KS, Nair SA, Kulsange S, Gupta RS, Thakur R, et al. Enhancing TB case detection: experience in offering upfront Xpert MTB/RIF testing to pediatric presumptive TB and DR TB cases for early rapid diagnosis of drug sensitive and drug resistant TB. *PLoS One.* 2014;9(8):e105346.