



## REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

# Advances in serological and molecular methods for the diagnosis of latent tuberculosis

## Avances en los métodos serológicos y moleculares para el diagnóstico de tuberculosis latente

Jessy Marianela Albán-Balseca<sup>1</sup>  , Edison Arturo Galárraga-Pérez<sup>1</sup>  

<sup>1</sup>Carrera de Laboratorio Clínico, Facultad Ciencias de la Salud, Universidad Técnica de Ambato. Ecuador.

Citar como: Alban-Balseca JM, Galárraga-Pérez EA. Advances in serological and molecular methods for the diagnosis of latent tuberculosis. Salud, Ciencia y Tecnología. 2025; 5:1136. <https://doi.org/10.56294/saludcyt20251136>

Enviado: 23-02-2024

Revisado: 25-07-2024

Aceptado: 30-11-2024

Publicado: 01-01-2025

Editor: Dr. William Castillo-González 

Autor para la correspondencia: Jessy Marianela Albán-Balseca 

### ABSTRACT

**Introduction:** tuberculosis (TB) is an infectious pathology of bacterial origin that is transmitted mainly by air. This disease is caused by *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) and its main area of involvement is the lungs. Clinically, tuberculosis can manifest itself from a non-communicable and asymptomatic latent infection (LTBI) to a highly transmissible active disease. An essential aspect to obtain adequate control of the disease is the detection and diagnosis of both infectious and active cases, in order to interrupt the chain of TB transmission.

**Objectives:** to evaluate the usefulness, efficacy and clinical accuracy of the serological and molecular methods currently used to detect latent tuberculosis.

**Method:** a bibliographic review was carried out using the PRISMA method. Clinical studies and systematic reviews were included, highlighting those with relevant information on the diagnostic advances used in laboratories for the detection of TB.

**Results:** currently, the interferon gamma release assay (IGRA) and the tuberculin skin test (TST) are used to establish the diagnosis of TB. However, molecular tests such as GeneXpert MTB/RIF, LAMP, PCR have revolutionized the diagnosis of active tuberculosis by offering significant advances in terms of speed, accuracy and accessibility.

**Conclusions:** tests for the diagnosis of tuberculosis include different traditional techniques such as microscopy and culture, as well as innovative molecular and immunodiagnostic tests. However, each of these strategies has its strengths and limitations, so this topic remains a necessary area of research to achieve the eradication of the disease.

**Keywords:** Tuberculosis; Latent Tuberculosis; Clinical Diagnosis; Serology; Molecular.

### RESUMEN

**Introducción:** la tuberculosis (TB) es una patología infecciosa de origen bacteriano que se transmite principalmente por vía aérea, esta enfermedad se produce por *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) y su principal área de afectación son los pulmones. Clínicamente, la tuberculosis puede manifestarse desde una infección latente (LTBI) no transmisible y asintomática, hasta una enfermedad activa altamente transmisible. Un aspecto esencial para obtener un control adecuado de la enfermedad es la detección y el diagnóstico de casos tanto infecciosos como activos, para de esta manera interrumpir la cadena de transmisión de TB.

**Objetivos:** evaluar la utilidad, eficacia y precisión clínica de los métodos serológicos y moleculares empleados actualmente para detectar tuberculosis latente.

**Método:** se llevó a cabo una revisión bibliográfica aplicando el método PRISMA. Se incluyeron estudios clínicos

y revisiones sistemáticas, destacando aquellos con información relevante sobre los avances diagnósticos empleados en laboratorios para la detección de TBL.

**Resultados:** actualmente para establecer el diagnóstico de TBL se utiliza el ensayo de liberación de interferón gamma (IGRA) y la prueba de tuberculina (TST). Sin embargo, las pruebas moleculares como el GeneXpert MTB/RIF, LAMP, PCR han revolucionado el diagnóstico de la tuberculosis activa al ofrecer avances significativos en términos de rapidez, precisión y accesibilidad.

**Conclusiones:** las pruebas para el diagnóstico de tuberculosis abarcan diferentes técnicas tradicionales como la microscopía y el cultivo, así como innovadoras pruebas moleculares y de inmunodiagnóstico. Sin embargo, cada una de estas estrategias tienen sus fortalezas y limitaciones, por lo que, este tema sigue siendo un área de investigación necesaria para lograr erradicar la enfermedad.

**Palabras clave:** Tuberculosis; Tuberculosis Latente; Diagnóstico Clínico; Serología; Molecular.

## INTRODUCCIÓN

La tuberculosis (TB) es una patología infecciosa provocada por *Mycobacterium tuberculosis* (MTB), que afecta predominantemente a los pulmones, se disemina por vía aérea mediante diminutas gotículas expulsadas al aire por personas infectadas. Epidemiológicamente, esta enfermedad continúa representando un gran desafío para la salud pública, especialmente en países de bajos y de medianos ingresos.<sup>(1,2)</sup>

La TB comienza como una infección latente no transmisible y asintomática, caracterizada por presentar una respuesta inmune específica, es decir, el sistema inmunológico controla la carga bacteriana, manteniendo a los bacilos en un estado latente y estacionario. Sin embargo, la infección tuberculosa puede ascender a una enfermedad activa altamente transmisible. Actualmente, el surgimiento de *M. tuberculosis* resistente a los antibióticos se considera como una problemática creciente en los últimos años.<sup>(3,4)</sup>

En una escala global, el 80 % de las infecciones corresponde a una tuberculosis pulmonar (PTB), pero la enfermedad también puede afectar otros tejidos, resultando en tuberculosis extrapulmonar (EPTB). Cada año, aproximadamente 9,6 millones de habitantes contraen la enfermedad, y se estima muertes anuales de 1,5 millones. En 2019, se diagnosticaron 7,1 millones de casos y en 2020, 5,8 millones, pero la limitada disponibilidad de diagnóstico y tratamiento ha incrementado las muertes asociadas a esta enfermedad.<sup>(5)</sup>

Los métodos diagnósticos para la tuberculosis en general abarcan diferentes técnicas tradicionales como la microscopía y el cultivo, así como innovadoras pruebas moleculares e inmunodiagnóstico. Cada uno de estos métodos ofrece diferentes ventajas en términos de sensibilidad, especificidad, tiempo de respuesta y recursos necesarios. Además, la combinación de varios métodos diagnósticos permite obtener una mejor identificación y tratamiento de tuberculosis que es crucial para combatir esta enfermedad a nivel global.<sup>(6)</sup>

Las mejoras continuas para el diagnóstico adecuado de la tuberculosis se relacionan con el progreso de las técnicas moleculares como el GeneXpert MTB/RIF, LAMP y PCR que han mejorado la precisión diagnóstica, además varias pruebas serológicas que emplean el formato ELISA. Por otra parte, a pesar de su baja sensibilidad la baciloscopia de esputo sigue siendo una técnica esencial en los países en desarrollo y el cultivo de micobacterias se considera como el método de referencia para el diagnóstico de TB.<sup>(7,8)</sup>

## MÉTODO

La investigación se enfocará en una revisión documental con un enfoque descriptivo. Se seleccionarán artículos relacionados con métodos diagnósticos para la detección de tuberculosis latente, resaltando la efectividad de los métodos moleculares y serológicos recientes en comparación con los tradicionales.

Se considerarán artículos publicados desde 2019 en fuentes confiables, destacando aquellos que describan los avances diagnósticos en laboratorios clínicos para la detección de tuberculosis latente. Se recopilarán y analizarán los datos de los estudios seleccionados, acerca de la sensibilidad, especificidad, valores predictivos y coste-efectividad de los métodos moleculares y serológicos. Cuando sea apropiado, se realizará una síntesis cualitativa para resumir los hallazgos clave, utilizando el método Prisma.

### Criterios de inclusión

- Estudios clínicos y revisiones sistemáticas que evalúen la eficacia, especificidad y sensibilidad de métodos diagnósticos utilizados para la detección de tuberculosis.
- Artículos científicos publicados tanto en español como en inglés
- Artículos que se encuentren en páginas web indexadas como Pubmed, Latindex, Scopus Scielo, Elsevier, Google Académico a partir del año 2019

### Criterios de exclusión

- Artículos científicos o libros que no contenga la información relevante sobre avances en métodos

diagnósticos de tuberculosis.

- Información de páginas web no confiables como Wikipedia y blogs.
- Artículos académicos que excedan los 5 años de publicación.

**Base de datos y palabras clave**

Se realizó una investigación en revistas científicas de alto impacto, así mismo en repositorios y bases de datos especializadas en el área de la salud, seleccionando las más relevantes en el campo: PubMed, Scopus, Google Scholar, SciELO. Para optimizar la búsqueda se empleó una estrategia mediante la combinación de términos, empleando las siguientes palabras clave: “LATENT TUBERCULOSIS” AND “CLINICAL DIAGNOSIS” AND “MOLECULAR” AND “SEROLOGICAL” AND “TUBERCULOSIS METHODS” OR “TUBERCULOSIS DIAGNOSTICS”.

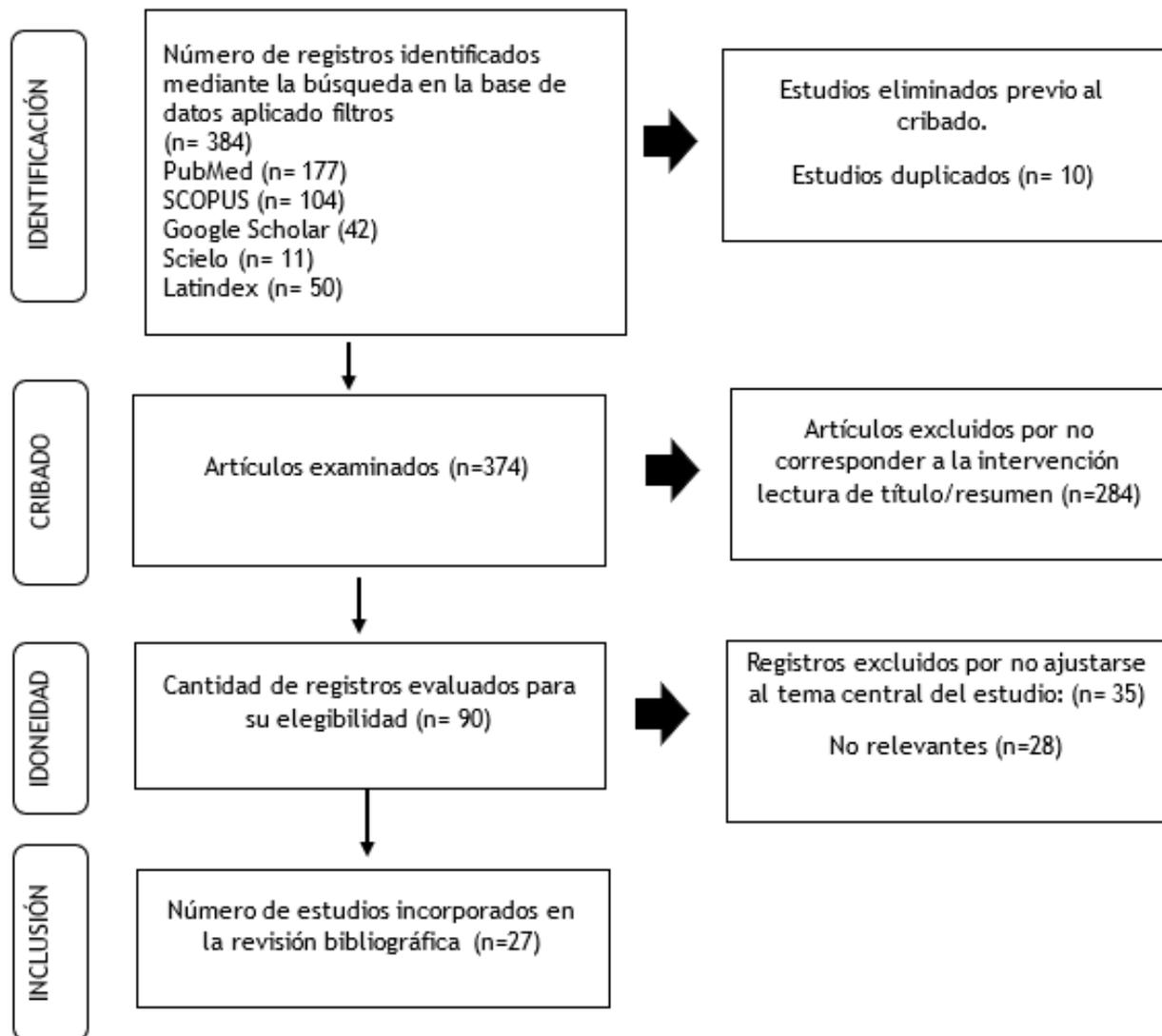


Figura 1. Diagrama de flujo que ilustra la selección y disposición de los artículos incluidos en la revisión bibliográfica, basada en la metodología PRISMA

**RESULTADOS**

En el presente estudio, luego de descartar los temas duplicados y emplear los parámetros de exclusión según los títulos, la lista inicial se redujo a un conjunto de 374 artículos para después ser sometidos a un análisis más detallado. Posteriormente, se identificaron 90 artículos con una temática que se ajustaba mejor a la investigación en curso, descartando de esta manera 63 estudios que no cumplían con los criterios de inclusión previamente establecidos. Al final del proceso, como resultado se seleccionaron 27 artículos que se ajustaban de manera adecuada a los objetivos planteados, además de ajustarse con el rango de publicación de los últimos cinco años.

Tabla 1. Artículos incluidos

ID	Autor y año de publicación	Objetivo	Metodología	Resultados	Conclusiones	Referencias
1	Huang Y., Ai L., Wang X., Sun Z., Wang F. (2022)	Establecer una descripción general actualizada de los avances recientes en la optimización de los métodos diagnósticos clásicos, así como las nuevas metodologías moleculares y de otro tipo, para lograr un diagnóstico preciso de la infección MTB.	Revisión de estudios clínicos y de laboratorio para describir los métodos de diagnóstico actuales, enfocados en la identificación y detección de la respuesta inmune específica del huésped.	La microscopía en frotis de esputo continúa siendo uno de los métodos básicos para identificar MTB en los países en desarrollo. Sin embargo, el desarrollo de las pruebas moleculares como el Xpert MTB/RIF, LAMP y PCR en tiempo real son importantes para el control efectivo de la tuberculosis, debido a que mejoran la sensibilidad y especificidad en la detección del patógeno.	La detección temprana y un tratamiento adecuado son fundamentales para el control de la TB, por lo que, es relevante destacar que las pruebas moleculares proporcionan resultados más rápidos en comparación con el cultivo convencional de MTB. No obstante, a pesar de estos avances, el diagnóstico temprano de TB sigue siendo un desafío en la práctica clínica.	Revisión y actualizaciones sobre el diagnóstico de la tuberculosis <sup>(9)</sup>
2	López W., Flores M., Camacho T. (2019)	Ofrecer una visión general de los beneficios y limitaciones de los métodos actuales para el diagnóstico de tuberculosis, así como su implementación en entornos clínicos con recursos limitados.	Revisión de estudios científicos y búsqueda bibliográfica que evalúan el desarrollo de nuevos enfoques diagnósticos para la detección de tuberculosis.	La prueba de tuberculina (TST) sigue siendo el método más común empleado para identificar la infección tuberculosa en individuos asintomáticos. Además de esta prueba, existen ensayos de liberación del IFN- $\gamma$ , basados en la utilización de antígenos específicos (ESAT-6 y CFP-10). Por otra parte, mediante las nuevas estrategias como la PCR digital por gotas (ddPCR), es posible detectar y cuantificar el ADN de antígenos Rv1768 y CFP-10 en muestras de sangre con TB activa.	El desarrollo continuo de nuevos métodos de diagnóstico está alineado con los avances en biología molecular. No obstante, las pruebas que utilizan suero para la detección de tuberculosis son especialmente adecuadas para países con recursos limitados, debido a que estas pruebas requieren de equipos altamente especializados.	Métodos actuales empleados para el diagnóstico de tuberculosis y su eficacia en diversos entornos clínicos <sup>(10)</sup>
3	Rodríguez J. (2024)	Brindar una revisión renovada de la tuberculosis pulmonar, incluyendo su epidemiología, diagnóstico, patogenia, terapia actual y cuadro clínico.	Revisión de estudios clínicos para examinar las formas clínicas de la TB activa e identificar factores importantes de tuberculosis latente y subclínica.	La tuberculosis latente, también conocida como infección tuberculosa se caracteriza por una respuesta inmune frente a los antígenos del bacilo, sin la presencia de signos clínicos de una enfermedad activa. Para detectar esta condición, se utiliza la prueba de liberación de interferón-gamma (IGRA), que mide la liberación del IFN- $\gamma$ al estimular las células con los antígenos proteicos CFP10 y ESAT-6.	En los últimos años se ha desarrollado importantes avances en la identificación de la patogénesis y el tratamiento de la tuberculosis pulmonar activa, así como avances significativos en el estudio de los diferentes estadios de la tuberculosis latente, que impulsaron el surgimiento de nuevos esquemas terapéuticos simplificados.	Tuberculosis: estado actual <sup>(11)</sup>
4	Peña C. (2022)	Establecer las pruebas actuales utilizadas para diagnosticar tuberculosis latente	Metaanálisis de estudios clínicos para saber el diagnóstico y tratamiento actual de tuberculosis latente.	Las pruebas IGRAs detectan en sangre periférica el INF- $\gamma$ producido por linfocitos CD4 en respuesta a antígenos del bacilo de la tuberculosis, como los péptidos ESAT-6 y CFP-10. La sensibilidad del Quantiferon TB Gold plus es del 94 % y su especificidad 97 %.	Los IGRAs son fundamentales para el diagnóstico de tuberculosis latente y para predecir la progresión de la enfermedad.	Tuberculosis latente: diagnóstico y tratamiento actual <sup>(12)</sup>

5	Zaporojan N., Negrean R., Hodisan R., Zaporojan C., Csep A., Zaha D. (2024)	Presentar la historia, progreso y direcciones futuras en el análisis de tuberculosis, mediante la evaluación de las técnicas de laboratorio actuales.	Estudio clínico con énfasis en los avances diagnósticos y el tratamiento de tuberculosis.	En un estudio realizado en Gambia, al realizar el análisis de tuberculosis latente la prueba TB-LAMP alcanzó una sensibilidad del 98,6 % y una especificidad del 99 %, mientras que la prueba GeneXpert mostró una sensibilidad ligeramente superior 99,1 % pero con una especificidad de 96 %.	Las pruebas TB-LAMP y GeneXpert muestran altos niveles de precisión para la detección de tuberculosis, manteniendo su eficacia sin influencias adversas de factores como la edad del paciente o la variedad de cepa infecciosa.	Evolución del diagnóstico de laboratorio de la tuberculosis <sup>(13)</sup>
6	Horne J., Kohli M., Zifodya J., Schiller I., Dendukuri N., Tollefson D., Schumacher S., Ochodo E., Pai M., Steingart R. (2019)	Evaluar la precisión diagnóstica de Xpert MTB/RIF y Xpert Ultra en pacientes adultos con presunta tuberculosis pulmonar (TBP) y resistencia a la rifampicina.	Revisión de estudios transversales y de cohorte para estimar la exactitud diagnóstica de las pruebas estándar de detección de tuberculosis pulmonar y resistencia farmacológica a la rifampicina	En el diagnóstico de la tuberculosis pulmonar, el Xpert MTB/RIF presentó una sensibilidad del 85 % y una especificidad del 98 %. No obstante, el Xpert Ultra demostró una mayor sensibilidad del 88 %. En relación con la resistencia a la rifampicina, la prueba Xpert MTB/RIF presentó una sensibilidad del 96 % con una especificidad del 98 %.	El Xpert MTB/RIF demostró una mayor sensibilidad en la identificación de tuberculosis en pacientes con resultados positivos en frotis y sin VIH. Por otro lado, el Xpert Ultra presentó una mayor sensibilidad en comparación con el Xpert MTB/RIF para la detección de tuberculosis, sin embargo, sus valores de sensibilidad y especificidad para identificar la resistencia a la rifampicina fueron similares.	Xpert MTB/RIF y Xpert MTB/RIF Ultra para la tuberculosis pulmonar y la resistencia a la rifampicina en adultos <sup>(14)</sup>
7	Outeda M., Marchissio E., Gadea P., Labadie I., Bica A., Seija V. (2021)	Analizar la eficacia de la técnica Xpert MTB/RIF en la detección de tuberculosis e identificar los factores predictores de la presencia de esta patología.	Estudio descriptivo, observacional y transversal para evaluar el rendimiento de la prueba Xpert MTB/RIF.	Se incluyeron un total de 254 pacientes con sospecha de tuberculosis pulmonar. La prueba Xpert MTB/RIF mostró una sensibilidad del 100 % (IC 95 %: 91,2-100) para la detección de M. tuberculosis, con una especificidad del 95,1 % (IC 95 %: 83,9-98, 7). Además, en 40 de las 44 muestras con Xpert MTB/RIF positivo, se midió la carga semicuantitativa de ADN presente.	La prueba Xpert MTB/RIF demostró ser una herramienta de diagnóstico altamente efectiva en la población estudiada que presentaba una alta prevalencia de tuberculosis pulmonar.	Predictores de tuberculosis pulmonar y experiencia con su diagnóstico molecular rápido <sup>(15)</sup>
8	Deng S., Sun Y., Xia H., Lui Z., Gao L., Yang J., Zhao Y., Huang F., Feng J., Wang L., Huan S., Zhan S. (2019)	Evaluar la precisión sistemática de las técnicas de diagnóstico molecular para la identificación de TB pulmonar en investigaciones realizadas en China	Revisión de estudios clínicos que analizaron la precisión de los métodos moleculares para la tuberculosis pulmonar en China, donde se calculó una estimación global de la sensibilidad y la especificidad mediante un modelo bivariado de efectos aleatorios.	Se incluyeron un total de 59 estudios en el análisis. LAMP: (seis estudios; sensibilidad combinada del 90 % y especificidad del 93 %). PCR: (cuatro estudios; 90 %, 55-99 %; 93 %, 71-99 %). Xpert MTB/RIF sensibilidad combinada más alta (20 estudios; sensibilidad combinada del 91 %, IC del 95 %: 87-94 %).	Los diagnósticos moleculares demostraron tener una sensibilidad superior en muestras con resultados de frotis positivos. Las técnicas LAMP, Xpert MTB/RIF y PCR manifestaron un buen rendimiento diagnóstico, donde su especificidad y sensibilidad combinadas fueron superiores o próximas al 90 %.	Precisión de los diagnósticos moleculares comerciales para la detección de la tuberculosis pulmonar en China: una revisión sistemática <sup>(16)</sup>
9	Zhang M., Xue M., He JQ. (2020)	Evaluar la exactitud de la prueba Xpert Ultra para la identificación de tuberculosis y la resistencia a rifampicina (RIF).	Revisión sistemática y metaanálisis destinado a determinar la sensibilidad y especificidad de Xpert Ultra en la detección de TB.	La precisión diagnóstica resumida de Xpert Ultra para el diagnóstico de tuberculosis fue una sensibilidad del 87,2 % y una especificidad del 96,5 % En cuanto a la detección de resistencia a RIF, la sensibilidad fue 95,1 % (IC del 95 % 91,6-97,2 %) y una especificidad del 98,9 % (IC del 95 % 97,6-99,5 %).	Xpert Ultra muestra una alternativa viable en sensibilidades tanto en TB pulmonar (PTB) como en TB extrapulmonar (EPTB), que la enfermedad demostraron ser superiores a Xpert en el análisis comparativo, y también muestra un buen desempeño en la detección de resistencia a RIF.	Precisión diagnóstica del nuevo Xpert MTB/RIF Ultra para la enfermedad tuberculosa: una revisión sistemática preliminar y un metaanálisis <sup>(17)</sup>

10	Rodriguez D., Villamil L., Lasso J., Garzon J., Celis C. (2021)	Evaluar la prueba molecular Xpert MTB/RIF Ultra y analizar las diferencias con su versión anterior, tanto en aspectos técnicos como en su desempeño en la práctica clínica.	Revisión sistemática de estudios observacionales y ensayos clínicos aleatorizados para evaluar técnicas de diagnóstico para la tuberculosis.	El Xpert MTB/RIF Ultra emplea la misma plataforma tecnológica GeneXpert que su versión anterior. Esta prueba consiste en una PCR anidada, cuenta con termocicladores más rápidos, progreso en la polimerasa y una cámara de reacción de ADN que admite un volumen de 50 µL, permitiendo el análisis de una mayor cantidad de material genético.	El Xpert MTB/RIF desde su implementación ha permitido la confirmación de TB e inicio temprano del tratamiento. Además, con el desarrollo del Xpert MTB/RIF Ultra que presenta varias ventajas en comparación a su predecesor, se espera una mejora en la toma de decisiones clínicas que contribuirá a alcanzar los objetivos de la estrategia de erradicación de la TB.	Xpert MTB/RIF Ultra: innovación en el diagnóstico de la tuberculosis <sup>(18)</sup>
11	Shete O., Farr K., Strnad L., Gray C., Cattamachi A. (2019)	Realizar una revisión sistemática para evaluar la precisión de TB-LAMP como prueba diagnóstica para la tuberculosis pulmonar.	Revisión de estudios clínicos para evaluar la calidad metodológica de la prueba TB-LAMP y comparar su precisión diagnóstica con la baciloscopia y Xpert MTB/RIF.	La TB-LAMP fue consistentemente más sensible que la baciloscopia de esputo en estudios individuales, y la diferencia de sensibilidad agrupada fue del 7,1 % al 13,2 % a favor de TB-LAMP dependiendo del estándar de referencia utilizado. Aunque es más precisa que la microscopía, la sensibilidad combinada de TB-LAMP es menor que el Xpert.	La revisión sistemática y metaanálisis muestran que TB-LAMP tiene el potencial de ser una prueba diagnóstica útil para la tuberculosis pulmonar, sin embargo, se tiene que realizar estudios adicionales de alta calidad en condiciones programáticas para fortalecer el caso de su uso.	Precisión diagnóstica de TB-LAMP para la tuberculosis pulmonar: una revisión sistemática y un metaanálisis <sup>(19)</sup>
12	Bartolomeu G., Souza J., Fernandes B, Espolón L, Correia G., Castro M, Borges P, Silva G., Tavares E., Yamauchi L., Pelisson M., Perugini M., Yamada S. (2024)	Identificar los diferentes enfoques para el diagnóstico de la TB, desde métodos tradicionales como la microscopía de frotis de esputo hasta técnicas moleculares más avanzadas.	Análisis de estudios clínicos sobre los métodos de diagnóstico disponibles para la tuberculosis, abarcando las limitaciones en contextos de recursos económicos y la existencia de cepas resistentes.	La prueba LAMP emplea cuatro conjuntos de cebadores para amplificar seis regiones diferentes del ADN de Mycobacterium tuberculosis complex (MTBC). Este método genera estructuras de tallo-bucle que son detectables mediante colorantes como SYBR verde y calceína, se estima que tiene una sensibilidad cercana al 80,9 % y una especificidad del 96,5 %.	La implementación de pruebas moleculares ha contribuido de manera significativa a la mejora del diagnóstico de la tuberculosis, especialmente en aquellos casos con resultados negativos en microscopía.	Diagnóstico de la tuberculosis: enfoques actuales y futuros <sup>(20)</sup>
13	Wattal C., Raveendran R. (2019)	Identificar las nuevas pruebas que facilitan el diagnóstico temprano y preciso de tuberculosis.	Revisión de estudios clínicos destinados a examinar la función de las pruebas de laboratorio para el diagnóstico de tuberculosis pediátrica.	El GeneXpert es un sistema automatizado que detecta directamente el ADN del complejo Mycobacterium tuberculosis en muestras clínicas, permitiendo la identificación simultánea de la enfermedad y la detección de mutaciones en el gen rpoB asociadas a la resistencia a la rifampicina, asimismo ofrece resultados precisos en 2 o 3 horas.	Se ha evidenciado que la reciente incorporación de diversas plataformas de amplificación de ácidos nucleicos, como el PCR, Xpert MTB/RIF y LAMP, aporta beneficios significativos en el diagnóstico de la tuberculosis.	Nuevas pruebas diagnósticas y su aplicación en la tuberculosis pediátrica <sup>(21)</sup>

14	Yong Y., Tan., Saeidi A., Wong W., Vignesh R., Velu V., Eri R., Larsson M., Shankar E. (2019)	Argumentar algunos avances recientes de los biomarcadores utilizados para TB, particularmente los biomarcadores del huésped que tienen el potencial de diagnosticar y diferenciar la TB activa y la LTBI.	Análisis de estudios clínicos para evaluar los métodos diagnósticos disponibles para TB, así como su aplicación en el pronóstico y seguimiento para el tratamiento de la enfermedad.	La prueba de diagnóstico más utilizada es la microscopía de bacilos ácido-alcohol resistentes (BAAR) en el esputo, pero su sensibilidad oscila entre el 34 % y 80 %. El GeneXpert MTB/RIF tiene una sensibilidad de alrededor del 97 %, pero con una especificidad baja que va del 49 al 72 %. Un método reciente es la PCR digital (dPCR), esta prueba es más sensible que la PCR cuantitativa.	El riesgo de reactivación de la TB latente es notablemente alto en las personas infectadas con VIH, por lo que, el seguimiento y el tratamiento de la tuberculosis es fundamental para los procesos de decisiones clínicas.	Biomarcadores inmunitarios para el diagnóstico y seguimiento del tratamiento de la tuberculosis: avances actuales y perspectivas futuras <sup>(22)</sup>
15	Zhou G., Lou Q., Lou S., Chen H., Cali., Guo X., He J., Xia Y., Li H., Zhou Y., Zhang Y., Song Ch. (2023)	Evaluar la tasa indeterminada de la prueba (IGRA) en la detección de la infección tuberculosa latente (LTBI).	Revisión sistemática de estudios clínicos y metaanálisis para evaluar la tasa indeterminada de IGRA en el cribado de LTBI.	Los ensayos de liberación de interferón gamma (IGRA) son específicos para la detección de infecciones tuberculosas latentes, en esta prueba la vacuna de BCG y las micobacterias no tuberculosas no influyen en los resultados. Actualmente, los IGRA disponibles comercialmente son el T-SPOT.TB y el QuantiFERON-TB, estos ensayos emplean diferentes formatos para evaluar la respuesta inmune a antígenos específicos.	Actualmente se utilizan dos pruebas para diagnosticar la infección tuberculosa latente; el ensayo de liberación de interferón gamma (IGRA) y la prueba cutánea de tuberculina (TST).	Resultados indeterminados de los ensayos de liberación de interferón gamma en la detección de la infección tuberculosa latente: una revisión sistemática y un metaanálisis <sup>(23)</sup>
16	Palanivel, J., Sounderrajan, V., Thangam, T. Rao S., Harshavardhan S., Parthansarathy K. (2023)	Identificar el estado actual y métodos diagnósticos de tuberculosis latente, describir los desafíos que implica el diagnóstico y el tratamiento.	Revisión de estudios clínicos destinados a evaluar los métodos de diagnóstico de TB latente y explorar el uso de biomarcadores como herramientas predictivas de la enfermedad.	El IGRA es un análisis de sangre diseñado para detectar la liberación de células T sensibilizadas en el organismo, tras su estimulación in vitro con antígenos micobacterianos. En este procedimiento, se emplean dos antígenos clave el CFP-10 y ESAT-6, fundamentales para evaluar la respuesta inmune del organismo frente a <i>Mycobacterium tuberculosis</i> .	La prueba de tuberculina (TST) ha sido ampliamente utilizada para el diagnóstico de la tuberculosis latente debido a su simplicidad y bajo costo. Por otra parte, los ensayos IGRAs, como el T-SPOT.TB, son una alternativa más precisa debido a que sus resultados no son afectados por la vacuna BCG u otras micobacterias ambientales.	Tuberculosis latente: desafíos en el diagnóstico y el tratamiento, perspectivas y el papel crucial de los biomarcadores <sup>(24)</sup>
17	Zellweger, J. P., Sotgiu, G., Corradi, M., & Durando, P. (2020)	Proporcionar una descripción general de las pruebas de diagnóstico de LTBI disponibles actualmente, incluidas actualizaciones, desarrollos futuros y perspectivas.	Análisis de estudios que informan y analizan las pruebas de diagnóstico de LTBI actualmente disponibles.	El T-SPOT.TB es un ensayo inmunoenzimático que se realiza en células mononucleares aisladas y cuantificadas de la sangre periférica, incluyendo monocitos y linfocitos circulantes. Este método emplea péptidos específicos, como ESAT-6 y CFP-10, que permiten una detección precisa de la respuesta inmune celular frente a MTB.	Los métodos diagnósticos para LTBI actualmente disponibles son la prueba TST e IGRA. Los IGRA ofrecen un diagnóstico más específico en comparación a la prueba TST, pero la implementación de pruebas IGRA tienen un costo más elevado y requieren uso intensivo de laboratorio.	El diagnóstico de la infección tuberculosa latente (ITBL): pruebas disponibles actualmente, desarrollos futuros y perspectivas para eliminar la tuberculosis (TB) <sup>(25)</sup>

18	Carranza C., Pedraza S., Oyarzabal E., Torres M. (2020)	Revisar los enfoques actuales y algunos esfuerzos para identificar un marcador inmunológico útil para distinguir la tuberculosis en estado latente y su manifestación activa.	Revisión de estudios clínicos y enfoques actuales para diferenciar la tuberculosis latente de la activa, y evaluar la efectividad del tratamiento junto con el riesgo de progresión de la enfermedad	El QuantiFERON-TB Gold Plus (QFT-Plus) es la versión mejorada del QuantiFERON-TB, esta prueba además de contener péptidos de ESAT-6 y CFP-10 que son reconocidos por CD4, incorpora un segundo tubo con antígenos específicos de MTB para detectar la actividad de las células T CD8.	La incorporación de los ensayos de liberación de interferón gamma (IGRA) ha mejorado significativamente la especificidad en el diagnóstico de tuberculosis. Además, la reciente versión QuantiFERON-TB Gold Plus muestra un gran potencial para diferenciar entre la tuberculosis activa y la latente, lo que podría revolucionar la forma en que se gestionan estas infecciones.	Diagnóstico de la infección tuberculosa latente: nuevas alternativas <sup>(26)</sup>
19	Gong W, Wu X. (2021)	Determinar las tecnologías y los métodos actuales para el diagnóstico diferencial de LTBI	Revisión de estudios clínicos sobre los métodos de diagnóstico para la LTBI, con un análisis comparativo de sus beneficios y limitaciones.	En la actualidad, el diagnóstico de la infección tuberculosa latente (LTBI) se basa en la respuesta inmune del huésped a los antígenos de MTB, así como en las manifestaciones clínicas del individuo. La Organización Mundial de la Salud (OMS) respalda dos métodos para la detección de esta infección: la prueba cutánea de la tuberculina (TST) y los ensayos de liberación de interferón gamma (IGRA).	La tuberculosis es una enfermedad infecciosa global que afecta la salud humana, la prueba de tuberculina ha sido fundamental en el control de la tuberculosis, pero enfrenta desafíos significativos, incluyendo baja especificidad, sensibilidad limitada y la posibilidad de falsos positivos debido a la vacunación con BCG. Para abordar estas limitaciones, se han desarrollado métodos de detección más avanzados, como el QFT-Plus, QFT-GIT y T-SPOT.TB.	Diagnóstico diferencial de la infección tuberculosa latente y la tuberculosis activa: clave para una estrategia de control de la tuberculosis exitosa <sup>(27)</sup>
20	Oh CE., Ortiz E., Bastos M., Menzies D. (2021)	Comparar la sensibilidad, especificidad, reproducibilidad y capacidad predictiva de QFT-Plus y QFT-GIT para la detección de infección tuberculosa latente (LTBI).	Revisión sistemática donde se incluyeron estudios que compararon QFT-Plus con al menos otra prueba de tuberculosis latente para estimar la sensibilidad y la especificidad a partir de estudios de individuos sanos con bajo riesgo de tuberculosis latente.	Revisión que evaluaron la sensibilidad de las pruebas diagnósticas de LTBI en pacientes con TB activa presentaron que el QuantiFERON-TB Gold tiene una sensibilidad combinada de 78 % y 80 %, el QuantiFERON-TB Gold In-Tube 67 % y 70 %, el T-SPOT.TB 90 % y 93 %, no obstante, la especificidad de ambas pruebas QFT entre individuos con bajo riesgo de LTBI fue superior al 96 %, pero la sensibilidad de ambas QFT se reduce en personas con VIH.	Se observaron diferencias mínimas en la sensibilidad y especificidad entre QFT-Plus y QFT-GIT, así como una excelente concordancia entre ambas pruebas. Sin embargo, una ventaja destacada de QFT-GIT es su menor costo, ya que el precio total de QFT-Plus por prueba ha aumentado.	Comparación del rendimiento diagnóstico de QuantiFERON-TB Gold Plus con otras pruebas de infección tuberculosa latente: una revisión sistemática y un metaanálisis <sup>(28)</sup>
21	Acharya B., Acharya A., Gautam S., Ghimire SP., Mishra G., Parajuli N., Sapkota B. (2020)	Revisar el uso de los métodos y estrategias de diagnóstico actualmente disponibles para identificar simultáneamente <i>Mycobacterium tuberculosis</i> (MTB).	Análisis de estudios clínicos para identificar los métodos diagnósticos convencionales recientemente implementados utilizados para detectar MTB desde una perspectiva clínica.	La prueba de tuberculina (TST) y la prueba cuantitativa de TB-gold (QFT), se utilizan principalmente con fines de detección y descartar de TB. Además, la FDA aprobó Xpert MTB/RIF para detectar el ADN del complejo <i>Mycobacterium tuberculosis</i> .	Es importante el desarrollo de pruebas de diagnóstico rápidas. Actualmente, los métodos utilizados habituales para detectar y diagnosticar la TB son los clínicos, inmunológicos, moleculares, microscópicos, radiografía y cultivo bacteriano.	Avances en el diagnóstico de la tuberculosis: una actualización en el diagnóstico molecular de <i>Mycobacterium tuberculosis</i> <sup>(29)</sup>

22	Baquero F., Del Rosal, T., Falcón L., Ferreras L., Gómez D., Hernanz A & Soriano A. (2023) Examinar los avances recientes en las técnicas de diagnóstico de la tuberculosis y las pautas necesarias para el manejo diagnóstico y terapéutico de niños con TB en España.	Análisis de ensayos clínicos sobre reportes de relevantes mejoras en el desarrollo de nuevos test permiten un diagnóstico e identificación de TB.	La prueba BAAR permite la identificación rápida y sencilla de los bacilos, pero tienen una sensibilidad inferior al 15% en niños con infección primaria. El cultivo es la prueba diagnóstica de referencia, pero su sensibilidad oscila entre 30-50 %, y los resultados definitivos tardan de 2 a 4 semanas. Por otra parte, las técnicas moleculares como la PCR ofrecen mayor especificidad en niños y permiten obtener resultados en pocas horas.	Aproximadamente 1 millón de niños contraen tuberculosis (TB) cada año en todo el mundo, de acuerdo con estimaciones de la OMS. Por lo que, se han creado pruebas diagnósticas que utilizan muestras de fácil acceso, como biomarcadores en saliva y técnicas moleculares en sangre capilar.	Actualización del diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis <sup>(30)</sup>
23	Cohen A., Mathiasen V., Schon T., Wejse C. (2019) Investigar la prevalencia mundial de LTBI a partir de estimaciones estratificadas de incidencia de TB mediante las pruebas IGRA y TST.	Revisión sistemática y metaanálisis para evaluar las pruebas de diagnóstico empleadas para la detención de LTBI.	Los IGRA tienen una especificidad superior a la TST en poblaciones vacunadas con BCG y en regiones con exposición frecuente a micobacterias no tuberculosas. La prueba QFT-Plus hasta el momento presenta resultados similares en más del 95 % de los casos con versiones anteriores de QFT.	Las nuevas estimaciones de IGRA y TST fueron comparables en la mayoría de las regiones, pero ligeramente más altas para las IGRA. Recientemente, se ha introducido una nueva versión de IGRA, QFT-Plus, que contiene antígenos de tuberculosis adicionales que estimulan las células T CD4 y CD8	La prevalencia mundial de la tuberculosis latente: una revisión sistemática y un metaanálisis <sup>(31)</sup>
24	Goletti D., Delogu G., Matteelli A., Migliori GB. (2022) Identificar los factores que progresan la enfermedad, aplicar terapia preventiva e implementar estrategias para registrar las infecciones y completar el tratamiento.	Revisión de la literatura sobre las pruebas disponibles para el diagnóstico, opciones de terapias preventivas y atención para el control de la tuberculosis a nivel de salud pública.	Las pruebas disponibles actualmente para diagnosticar la infección por tuberculosis, como los ensayos de liberación de IFN-γ y la prueba de tuberculina, se centran en identificar la respuesta inmune de MTB sin la presencia de síntomas clínicos. Los primeros IGRA comercialmente disponibles fueron el QuantiFERON-TB Gold In-Tube y el ensayo T-SPOT TB.	Existen diferentes pruebas para diagnosticar la infección de tuberculosis, pero carecen de precisión en la determinación de factores asociados a la progresión de la infección. Por lo que, un registro de infecciones de tuberculosis es esencial para mejorar la atención y el control de la tuberculosis.	El papel de la IGRA en el diagnóstico de la infección tuberculosa, su diferenciación de tuberculosis activa y la toma de decisiones para iniciar el tratamiento o la terapia preventiva de la infección tuberculosa <sup>(32)</sup>
25	Kobashi Y. (2023) Evaluar los nuevos biomarcadores inmunodiagnósticos para distinguir la tuberculosis activa de la infección tuberculosa latente.	Análisis de estudios clínicos para describir el estado actual de las pruebas diagnósticas in vitro (IGRA) para la infección por tuberculosis.	Los avances en las pruebas IGRA, como el QFT-plus y el T-SPOT.TB, han mejorado la detección de la tuberculosis al superar algunas limitaciones del test de tuberculina (TST). El QFT-plus ofrece mayor sensibilidad en comparación con su predecesor, QFT-GIT. Por otra parte, el ensayo T-SPOT.TB muestra una sensibilidad y especificidad similares y con un rendimiento superior en poblaciones inmunosuprimidas.	Las técnicas de diagnósticas empleadas para detectar tuberculosis latente son la prueba cutánea de tuberculina y los ensayos de interferón (IGRA), como el QuantiFERON TB Gold y T-SPOT.TB que fueron introducidos recientemente. A diferencia de la TST, los IGRA son pruebas in vitro que no presentan reacción cruzada con la vacunación del bacilo de Calmette-Guérin (BCG).	Situación actual y panorama futuro del diagnóstico de la infección tuberculosa <sup>(33)</sup>

26	Lee J., Kim B (2020)	Evaluar marcadores diagnósticos inmunológicos empleando antígenos inmunodominantes prometedores de <i>Mycobacterium tuberculosis</i> .	Medir los niveles séricos de los anticuerpos Ig-A e IgG contra Ag85B, CFP10, ESAT-6 mediante ELISA	Este estudio sugiere que los niveles de IgA e IgG se correlacionan con la carga bacilar, por ende, los niveles de IgG contra Ag85B y CFP-10 podrían discriminar significativamente subgrupos específicos de tuberculosis. En este caso la IgG contra Ag85B fue un marcador significativo en TBa permitiendo así determinar una TB activa de una latente.	Estos hallazgos indican que los anticuerpos específicos contra el antígeno de la tuberculosis podrían ser útiles para crear pruebas ELISA confiables destinadas al diagnóstico de la tuberculosis. En varios estudios, se ha demostrado que la IgG tiene un valor útil en el serodiagnóstico de la tuberculosis siendo más sensible que la IgA o IgM.	Potencial diagnóstico de las respuestas de IgG e IgA a los antígenos de <i>Mycobacterium tuberculosis</i> para la discriminación entre individuos con tuberculosis activa, infección tuberculosa latente y no infectados <sup>(34)</sup>
27	Morel F., Jaffré J., Sougakoff W., Aubry A., Véziris N. (2020)	Determinar las técnicas de biología molecular que han revolucionado el diagnóstico de la tuberculosis y resistencia a medicamentos.	Análisis de estudios clínicos para determinar las estrategias moleculares empleadas para detectar TB	Las pruebas genotípicas basadas en la amplificación y detección de ácidos nucleicos han demostrado ser útiles para reducir los tiempos de diagnóstico en casos de tuberculosis cuando las muestras contienen bacilos acidorresistentes (BAAR) visibles al examen microscópico, permitiendo una confirmación rápida de la presencia del complejo <i>M. tuberculosis</i> .	La biología molecular ha transformado el diagnóstico de la tuberculosis, permitiendo obtener resultados en un período de tiempo más corto que los métodos tradicionales. Sin embargo, la efectividad de estas pruebas disminuye considerablemente en casos donde el examen microscópico resulta negativo.	Diagnóstico molecular de la tuberculosis <sup>(35)</sup>

## DISCUSIÓN

Actualmente, erradicar la tuberculosis representa un desafío considerable para la comunidad médica, tanto en países desarrollados como en aquellos en vías de desarrollo. Por lo tanto, el diagnóstico temprano y un tratamiento efectivo son fundamentales para controlar esta enfermedad. En el caso de personas con infección tuberculosa latente (LTBI), diversos factores contribuyen al incremento del riesgo de desarrollar tuberculosis activa, siendo estos en su mayoría relacionados con una función inmunológica baja.<sup>(1,7)</sup>

La evaluación diagnóstica de la LTBI se fundamenta en la respuesta inmune del huésped a los antígenos de *Mycobacterium tuberculosis* y las manifestaciones clínicas del huésped. Las técnicas serológicas representan una opción de diagnóstico viable para países con recursos bajos debido a que se utilizan equipos accesibles y de bajo costo, sin embargo, estos métodos no son completamente efectivos para detectar la TB. La OMS avala dos métodos, el ensayo de liberación de interferón gamma (IGRA) y la prueba cutánea de tuberculina (TST) que son utilizados actualmente para diagnosticar TBL. Sin embargo, la TST debido a la reactividad cruzada, no puede diferenciar precisamente entre MTB y otras infecciones micobacterianas no tuberculosas, además presenta falsos positivos con la vacunación con *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG), por lo que los resultados del IGRA son más específicos.<sup>(11,12)</sup>

El IGRA es un ensayo sanguíneo que mide la producción de interferón gamma por células T sensibilizadas al ser expuestas a antígenos micobacterianos. Entre los antígenos utilizados en este ensayo se encuentran la proteína ESAT-6 y la proteína CFP-10. Para mejorar la precisión de estas pruebas, se han desarrollado nuevos IGRAs, como el QuantiFERON TB Gold (QFT) basado en ELISA y el T-SPOT.TB que utiliza la técnica ELISPOT. Un metaanálisis reciente indicó que la sensibilidad combinada de los ensayos QFT fue del 76 % mientras que el T-SPOT.TB alcanzó el 90 %. En cuanto a la especificidad, el QFT mostró un 98 % (con variaciones del 96-99 % dependiendo del estado de inmunización con BCG), mientras que el T-SPOT.TB fue del 93 %. En el caso de la prueba de TST, presentó una sensibilidad agrupada del 77 % y una especificidad del 97 % en individuos no vacunados con BCG.<sup>(9,10,26)</sup>

Las pruebas de diagnóstico molecular para tuberculosis se enfocan en la identificación del ADN del patógeno, además también se han utilizado ensayos dirigidos para detectar proteínas o lípidos de la micobacteria. El método más utilizado en el diagnóstico molecular es el GeneXpert MTB/RIF, que se basa en una reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real semi-anidada para amplificar una secuencia específica del gen *rpoB* de *Mycobacterium tuberculosis*. Este método presenta una sensibilidad del 99,8 % en casos de baciloscopia y cultivo positivo, 90,2 % en casos de baciloscopia negativa y cultivo positivo. Además, su especificidad se estima en un 99,2 % en una única prueba directa.<sup>(9,22)</sup>

La amplificación isotérmica de ácidos nucleicos (LAMP) es una técnica de amplificación de secuencias específicas de ADN desarrollada para detectar y amplificar material genético de manera eficaz y rápida a una temperatura constante. La OMS recomienda actualmente el ensayo TB-LAMP como un sustituto viable de la baciloscopia, debido a su mejor rendimiento diagnóstico, además es adecuada para utilizarse en lugares con recursos limitados donde habitualmente no se dispone de equipos de alta complejidad o buenas condiciones de laboratorio. Por otra parte, la tecnología de PCR digital (dPCR) representa una innovadora metodología de cuantificación de ácidos nucleicos. Este método utiliza cantidades muy pequeñas de moléculas diana realizando una cuantificación absoluta sin la necesidad de una curva estándar, por lo tanto, se destaca por su precisión y sensibilidad en la detección de copias únicas de ADN.<sup>(1,13,19)</sup>

La microscopía de muestras esputo continúa siendo uno de los métodos fundamentales para la identificación de *Mycobacterium tuberculosis* en países en desarrollo. No obstante, su principal limitación es la baja sensibilidad que varía considerablemente entre un 20 % y 80 % según diferentes estudios. Además, su precisión es reducida en casos de tuberculosis infantil, extrapulmonar o en pacientes coinfectados con VIH. Otro método ampliamente utilizado es el cultivo, considerado por la OMS como el estándar de oro para diagnosticar tuberculosis, este procedimiento permite confirmar la presencia de MTB y es crucial para detectar las resistencias a los medicamentos, presenta una especificidad superior al 99 %, sin embargo, los métodos de cultivo convencionales tardan más de 2 semanas en obtener el resultado inicial, retrasando el tratamiento en ausencia de un diagnóstico confirmado.<sup>(9,13)</sup>

En resumen, los métodos diagnósticos de la tuberculosis abarcan diferentes técnicas tradicionales como la microscopía y el cultivo, así como innovadoras pruebas moleculares y de inmunodiagnóstico. Cada uno de estos métodos ofrece diferentes ventajas en términos de sensibilidad, especificidad, tiempo de respuesta y recursos necesarios. Además, la combinación de varios métodos diagnósticos permite obtener una mejor identificación y tratamiento de la tuberculosis.<sup>(1)</sup>

## CONCLUSIÓN

La reactivación de la infección latente por tuberculosis (ITBL) representa un reto significativo para la erradicación global de la tuberculosis. Se calcula que más del 25 % de la población mundial está infectada por *M. tuberculosis*, pero solo entre el 5 % y 10 % de la población desarrolla tuberculosis activa, mientras que

el 90-95 % restante permanece con una infección latente y sin síntomas clínicos. En últimos años, las técnicas convencionales para para la detección de micobacterias han experimentado mejoras constantes, además existe el desarrollo de investigaciones e innovación de nuevos métodos o herramientas diagnósticas.<sup>(27)</sup>

La prueba de tuberculina (TST) es el método más utilizado para el diagnóstico de tuberculosis latente, destacándose por su simplicidad y capacidad de detectar in vivo una respuesta inmune celular frente a micobacterias. No obstante, su principal limitación radica en los resultados falsos positivos en personas vacunadas con BCG. Por otra parte, la introducción de las pruebas de liberación de interferón gamma (IGRA), como T-SPOT.TB y QuantiFERON TB Gold (QFT), ha representado un avance significativo en el campo, proporcionando una mayor especificidad y reducción de interferencias con la vacunación de BCG.<sup>(25)</sup>

Por otra parte, las pruebas moleculares como el GeneXpert MTB/RIF, LAMP, PCR han revolucionado el diagnóstico de la tuberculosis al ofrecer avances significativos en términos de rapidez, precisión y accesibilidad, sin embargo, estas pruebas también presentan limitaciones y dado el impacto creciente de la tuberculosis a nivel mundial, es importante mejorar las estrategias diagnósticas utilizadas en la actualidad, con la finalidad de disminuir el índice de muertes en la población. Por lo tanto, este tema sigue siendo un área de investigación necesaria para lograr erradicar la enfermedad y cumplir con los objetivos de la estrategia fin de la tuberculosis planteada por la OMS.<sup>(9)</sup>

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dong B, He Z, Li Y, Xu X, Wang C, Zeng J. Improved Conventional and New Approaches in the Diagnosis of Tuberculosis [Internet]. Vol. 13, *Frontiers in Microbiology*. 2022 [cited 2024 Nov 11]. Available from: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.924410>
2. Koegelenberg CFN, Schoch OD, Lange C. Tuberculosis: The Past, the Present and the Future [Internet]. Vol. 100, *Respiration*. S. Karger AG; 2021 [cited 2024 Nov 11]. p. 553-6. Available from: <https://doi.org/10.1159/000516509>
3. de Martino M, Lodi L, Galli L, Chiappini E. Immune Response to Mycobacterium tuberculosis: A Narrative Review. *Front Pediatr* [Internet]. 2019 [cited 2024 Nov 11];7. Available from: <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00350>
4. Heyckendorf J, Georghiou SB, Frahm N, Heinrich N, Kontsevaya I, Reimann M, et al. Tuberculosis Treatment Monitoring and Outcome Measures: New Interest and New Strategies [Internet]. Vol. 35, *Clinical Microbiology Reviews*. American Society for Microbiology; 2022 [cited 2024 Nov 11]. Available from: <https://doi.org/10.1128/cmr.00227-21>
5. Natarajan A, Beena PM, Devnikar A V., Mali S. A systemic review on tuberculosis [Internet]. Vol. 67, *Indian Journal of Tuberculosis*. 2020 [cited 2024 Nov 11]. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijtb.2020.02.005>
6. Organización Panamericana de la Salud. Tuberculosis en las Américas [Internet]. Informe regional 2021. 2022 [cited 2024 Nov 11]. Available from: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/57084>
7. Nguyen TNA, Berre VAL, Bañuls AL, Nguyen TVA. Molecular diagnosis of drug-resistant tuberculosis; A literature review. *Front Microbiol* [Internet]. 2019 [cited 2024 Nov 11];10. Available from: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00794>
8. Saktiawati AMI, Putera DD, Setyawan A, Mahendradhata Y, van der Werf TS. Diagnosis of tuberculosis through breath test: A systematic review. *EBioMedicine* [Internet]. 2019 [cited 2024 Nov 14];46. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/ebiom/article/PIIS2352-3964\(19\)30498-0/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/ebiom/article/PIIS2352-3964(19)30498-0/fulltext)
9. Huang Y, Ai L, Wang X, Sun Z, Wang F. Review and Updates on the Diagnosis of Tuberculosis [Internet]. Vol. 11, *Journal of Clinical Medicine*. 2022 [cited 2024 Nov 11]. Available from: <https://doi.org/10.3390/jcm11195826>
10. López-Romero W, Flores-Valdez M, Camacho-Villegas. Métodos actuales empleados para el diagnóstico de tuberculosis y su eficacia en diversos entornos clínicos. *Medigraphic* [Internet]. 2019 [cited 2024 Nov 11]; Available from: <https://www.medigraphic.com/pdfs/saljalisco/sj-2019/sj193e.pdf>
11. Rodríguez-Duque JC. Tuberculosis: estado actual. *Revista Médica Clínica Las Condes* [Internet]. 2024 May 1 [cited 2024 Oct 10];35(3-4):169-77. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.rmcl.2024.06.001>

12. Peña M. C. Tuberculosis latente: diagnóstico y tratamiento actual. *Revista chilena de enfermedades respiratorias* [Internet]. 2022 [cited 2024 Nov 11];38(2). Available from: <http://dx.doi.org/10.4067/s0717-73482022000300123>
13. Zaporozhan N, Negrean RA, Hodişan R, Zaporozhan C, Csep A, Zaha DC. Evolution of Laboratory Diagnosis of Tuberculosis [Internet]. Vol. 14, *Clinics and Practice*. 2024 [cited 2024 Nov 11]. Available from: <https://doi.org/10.3390/clinpract14020030>
14. Horne DJ, Kohli M, Zifodya JS, Schiller I, Dendukuri N, Tollefson D, et al. Xpert MTB/RIF and Xpert MTB/RIF ultra for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults [Internet]. Vol. 2019, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2019 [cited 2024 Nov 11]. Available from: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009593.pub4>
15. Outeda M, Marchissio E, Gadea P, Labadie I, Bica A, Seija V, et al. Predictores de tuberculosis pulmonar y experiencia con su diagnóstico molecular rápido. *REVISTA MEDICA DEL URUGUAY* [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2024 Oct 10];37(1). Available from: <http://www2.rmu.org.uy/ojsrmu311/index.php/rmu/article/view/679>
16. Deng S, Sun Y, Xia H, Liu Z, Gao L, Yang J, et al. Accuracy of Commercial Molecular Diagnostics for the Detection of Pulmonary Tuberculosis in China: A Systematic Review. *Sci Rep* [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2024 Oct 10];9(1). Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-41074-8>
17. Zhang M, Xue M, He J qing. Diagnostic accuracy of the new Xpert MTB/RIF Ultra for tuberculosis disease: A preliminary systematic review and meta-analysis. *International Journal of Infectious Diseases* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2024 Oct 10];90:35-45. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31546008/>
18. Rodríguez Lugo DA, Villamil Castañeda LP, Lasso Apráez JI, Garzón Herazo JR, Celis Preciado C, Rodríguez Lugo DA, et al. Xpert MTB/RIF Ultra: innovación en el diagnóstico de la tuberculosis. *Universitas Medica* [Internet]. 2021 Jan 18 [cited 2024 Oct 10];62(1):46-60. Available from: <https://doi.org/10.11144/Javeriana.umed62-1.xper>
19. Shete PB, Farr K, Strnad L, Gray CM, Cattamanchi A. Diagnostic accuracy of TB-LAMP for pulmonary tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2019 Mar 19 [cited 2024 Oct 10];19(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30890135/>
20. Bartolomeu-Gonçalves G, Souza JM de, Fernandes BT, Spoladori LFA, Correia GF, Castro IM de, et al. Tuberculosis Diagnosis: Current, Ongoing, and Future Approaches. *Diseases* [Internet]. 2024 Sep 3 [cited 2024 Oct 10];12(9):202. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39329871/>
21. Wattal C, Raveendran R. Newer Diagnostic Tests and their Application in Pediatric TB. *Indian J Pediatr* [Internet]. 2019 May 1 [cited 2024 Oct 10];86(5):441-7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30628039/>
22. Yong YK, Tan HY, Saeidi A, Wong WF, Vignesh R, Velu V, et al. Immune Biomarkers for Diagnosis and Treatment Monitoring of Tuberculosis: Current Developments and Future Prospects. *Front Microbiol* [Internet]. 2019 Dec 18 [cited 2024 Oct 10];10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31921004/>
23. Zhou G, Luo Q, Luo S, Chen H, Cai S, Guo X, et al. Indeterminate results of interferon gamma release assays in the screening of latent tuberculosis infection: a systematic review and meta-analysis. *Front Immunol* [Internet]. 2023 [cited 2024 Oct 10];14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37256138/>
24. Palanivel J, Sounderrajan V, Thangam T, Rao SS, Harshavardhan S, Parthasarathy K. Latent Tuberculosis: Challenges in Diagnosis and Treatment, Perspectives, and the Crucial Role of Biomarkers. *Curr Microbiol* [Internet]. 2023 Dec 1 [cited 2024 Oct 10];80(12). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37884822/>
25. Zellweger JP, Sotgiu G, Corradi M, Durando P. The diagnosis of latent tuberculosis infection (LTBI): currently available tests, future developments, and perspectives to eliminate tuberculosis (TB). *Med Lav* [Internet]. 2020 [cited 2024 Oct 10];111(3):170-83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32624559/>
26. Carranza C, Pedraza-Sanchez S, de Oyarzabal-Mendez E, Torres M. Diagnosis for Latent Tuberculosis

Infection: New Alternatives. *Front Immunol* [Internet]. 2020 Sep 10 [cited 2024 Oct 10];11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33013856/>

27. Gong W, Wu X. Differential Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection and Active Tuberculosis: A Key to a Successful Tuberculosis Control Strategy. *Front Microbiol* [Internet]. 2021 Oct 22 [cited 2024 Oct 10];12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34745048/>

28. Oh CE, Ortiz-Brizuela E, Bastos ML, Menzies D. Comparing the Diagnostic Performance of QuantiFERON-TB Gold Plus to Other Tests of Latent Tuberculosis Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2021 Sep 1 [cited 2024 Oct 10];73(5):E1116-25. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33289038/>

29. Acharya B, Acharya A, Gautam S, Ghimire SP, Mishra G, Parajuli N, et al. Advances in diagnosis of Tuberculosis: an update into molecular diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis*. *Mol Biol Rep* [Internet]. 2020 May 1 [cited 2024 Oct 10];47(5):4065-75. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11033-020-05413-7>

30. Baquero-Artigao F, del Rosal T, Falcón-Neyra L, Ferreras-Antolín L, Gómez-Pastrana D, Hernanz-Lobo A, et al. Update on the diagnosis and treatment of tuberculosis. *An Pediatr (Engl Ed)* [Internet]. 2023 Jun [cited 2024 Oct 22];98(6):460-9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37236883/>

31. Cohen A, Mathiasen VD, Schön T, Wejse C. The global prevalence of latent tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* [Internet]. 2019 Sep 1 [cited 2024 Oct 10];54(3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31221810/>

32. Goletti D, Delogu G, Matteelli A, Migliori GB. The role of IGRA in the diagnosis of tuberculosis infection, differentiating from active tuberculosis, and decision making for initiating treatment or preventive therapy of tuberculosis infection. *Int J Infect Dis* [Internet]. 2022 Nov 1 [cited 2024 Oct 10];124 Suppl 1:S12-9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35257904/>

33. Kobashi Y. Current status and future landscape of diagnosing tuberculosis infection. *Respir Investig* [Internet]. 2023 Sep 1 [cited 2024 Oct 10];61(5):563-78. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37406419/>

34. Lee JY, Kim BJ, Koo HK, Kim J, Kim JM, Kook YH, et al. Diagnostic Potential of IgG and IgA Responses to *Mycobacterium tuberculosis* Antigens for Discrimination among Active Tuberculosis, Latent Tuberculosis Infection, and Non-Infected Individuals. *Microorganisms* 2020, Vol 8, Page 979 [Internet]. 2020 Jun 30 [cited 2024 Nov 3];8(7):979. Available from: <https://www.mdpi.com/2076-2607/8/7/979/htm>

35. Morel F, Jaffré J, Sougakoff W, Aubry A, Véziris N. Place de la biologie moléculaire dans le diagnostic de la tuberculose. *Rev Mal Respir* [Internet]. 2020 May 1 [cited 2024 Oct 27];37(5):412-6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.rmr.2019.09.004>

## FINANCIACIÓN

Ninguna.

## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

## CONTRIBUCIÓN DE AUTORÍA

*Conceptualización:* Jessy Marianela Albán-Balseca, Edison Arturo Galárraga-Pérez.

*Curación de datos:* Jessy Marianela Albán-Balseca, Edison Arturo Galárraga-Pérez.

*Análisis formal:* Jessy Marianela Albán-Balseca, Edison Arturo Galárraga-Pérez.

*Adquisición de fondos:* Jessy Marianela Albán-Balseca, Edison Arturo Galárraga-Pérez.

*Investigación:* Jessy Marianela Albán-Balseca, Edison Arturo Galárraga-Pérez.

*Metodología:* Jessy Marianela Albán-Balseca, Edison Arturo Galárraga-Pérez.

*Administración del proyecto:* Jessy Marianela Albán-Balseca, Edison Arturo Galárraga-Pérez.

*Recursos:* Jessy Marianela Albán-Balseca, Edison Arturo Galárraga-Pérez.

*Software:* Jessy Marianela Albán-Balseca, Edison Arturo Galárraga-Pérez.

*Supervisión:* Jessy Marianela Albán-Balseca, Edison Arturo Galárraga-Pérez.

*Validación:* Jessy Marianela Albán-Balseca, Edison Arturo Galárraga-Pérez.

*Visualización:* Jessy Marianela Albán-Balseca, Edison Arturo Galárraga-Pérez.

*Redacción - borrador original:* Jessy Marianela Albán-Balseca, Edison Arturo Galárraga-Pérez.

*Redacción - revisión y edición:* Jessy Marianela Albán-Balseca, Edison Arturo Galárraga-Pérez.