



ACTUALIZACIÓN DE BIOMARCADORES CLÍNICOS EN EL DIAGNÓSTICO DE TUBERCULOSIS

UPDATE ON CLINICAL BIOMARKERS IN THE DIAGNOSIS OF TUBERCULOSIS

Nelcy Mabel Yanchaliquin Paucar^{1*}

¹ Universidad Técnica de Ambato. Facultad Ciencias de la Salud, Laboratorio Clínico. Ecuador. ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-2760-5931>. Correo: nyanchaliquin8155@uta.edu.ec

Ana Gabriela Pacha Jara²

² Universidad Técnica de Ambato. Facultad Ciencias de la Salud, Laboratorio Clínico. Ecuador. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5227-5562>. Correo: agpachaj@uta.edu.ec

* Autor para correspondencia: nyanchaliquin8155@uta.edu.ec

Resumen

La tuberculosis, continúa siendo una de las principales causas de morbilidad y mortalidad por enfermedad infecciosa a nivel mundial. La infección, aunque es prevenible, requiere un diagnóstico oportuno, sin embargo, esto representa un reto en salud pública, especialmente en países en vías de desarrollo. Este artículo se fundamenta en una investigación descriptiva de documentos bibliográficos con un análisis retrospectivo. Se empleó una metodología de revisión metódica de la literatura al consultar en diversas bases de datos como PubMed, Scielo, Scopus, BVS, ScienceDirect y gacetas epidemiológicas del Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Se realizó un análisis comparativo entre los métodos convencionales de diagnóstico de laboratorio y la utilidad y la fiabilidad de los biomarcadores derivados tanto del huésped como del patógeno. Frente a esta problemática, los enfoques ómicos como la proteómica, transcriptómica y metabolómica han emergido como alternativas prometedoras para identificar biomarcadores diagnósticos en fluidos biológicos accesibles como sangre, suero, plasma y orina. Se concluye que la detección de múltiples biomarcadores basados en metabolitos, microARNs, lncARN y proteínas, tienen potencial para alcanzar un diagnóstico mínimamente invasivo. Sin embargo, se requiere que las investigaciones continúen para reconocer y validar biofirmas de relevancia y aplicabilidad clínica.

Palabras clave: mycobacterium tuberculosis; tuberculosis pulmonar; diagnóstico; biomarcadores



Esta obra está bajo una licencia *Creative Commons* de tipo (CC-BY-NC-SA).

Sociedad Ecuatoriana de Investigación Científica. E-mail: revistabiosana@gmail.com



Abstract

Tuberculosis remains one of the leading causes of morbidity and mortality from infectious diseases worldwide. Although it is a preventable condition, timely diagnosis continues to be a major public health challenge, particularly in developing countries. This review is based on a descriptive and retrospective analysis of bibliographic sources. A meticulous literature review was conducted using databases such as PubMed, Scielo, Scopus, BVS, ScienceDirect, and epidemiological bulletins from the Ministry of Public Health of Ecuador. The article provides a comparative analysis between conventional laboratory diagnostic methods and the usefulness and reliability of biomarkers derived from both the host and the pathogen. In response to current diagnostic limitations, omics-based approaches such as proteomics, transcriptomics, and metabolomics have emerged as promising alternatives for identifying diagnostic biomarkers in accessible biological fluids such as blood, serum, plasma, and urine. It is concluded that the detection of multiple biomarkers, including metabolites, microRNAs, lncRNA, and proteins, shows promising potential for achieving a minimally invasive diagnosis. However, further research is needed to confirm and validate relevant biosignatures in clinical practice.

Keywords: *mycobacterium tuberculosis; pulmonary tuberculosis; diagnosis; biomarkers*

Fecha de recibido: 27/03/2025

Fecha de aceptado: 21/06/2025

Fecha de publicado: 24/06/2025

Introducción

La tuberculosis (TB) es una enfermedad infecciosa crónica causada por *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb), correspondiente a una de las principales causas de morbilidad y mortalidad asociadas a un solo agente patógeno a nivel global (1). Es una enfermedad prevenible, sin embargo, su diagnóstico oportuno continúa siendo un desafío en el ámbito de la salud pública, incluso con la implementación de normas de vigilancia epidemiológica (1)(2).

En regiones socioeconómicamente vulnerables, este obstáculo contribuye al ascenso de casos confirmados y a la carga mundial. Según el informe global de tuberculosis 2024 de la Organización Mundial de la Salud (OMS) 5,8 millones de personas fueron diagnosticadas en 2020; 6,4 en 2021; 7,6 en 2022 y 8,2 en 2023 con una brecha de 2,7 millones entre casos incidentes/notificados, además, 400.000 personas desarrollaron tuberculosis multirresistente o resistente a la rifampicina (TB-MDR/RR). En este contexto, la OMS se ha planteado como meta para el año 2035 una reducción del 90 % en la incidencia y 95 % en la cifra de muertes (1), lo que resalta la necesidad de mejorar las estrategias diagnósticas actuales.

El diagnóstico convencional de TB pulmonar se basa en la microscopía de frotis, cultivo de Mtb y pruebas moleculares, cuya sensibilidad y especificidad junto al tiempo de respuesta y la naturaleza invasiva para la obtención de la muestra, son aspectos limitantes en la práctica clínica (3). Ante esto, en las últimas décadas



Esta obra está bajo una licencia *Creative Commons* de tipo (CC-BY-NC-SA).

Sociedad Ecuatoriana de Investigación Científica. E-mail: revistabiosana@gmail.com



se han explorado la aplicación de diferentes enfoques ómicos para la identificación de biomarcadores derivados del huésped y del patógeno. Gracias a estudios rigurosos con enfoques ómicos, el descubrimiento de diversas moléculas en muestras biológicas alternativas al esputo como la sangre, suero, plasma y orina aportan información significativa para la detección y diagnóstico de TB (4)(5)(6)(7)

Los biomarcadores obtenidos a partir de enfoques ómicos como la proteómica, transcriptómica y metabolómica en el estudio de TB pulmonar evalúan perspectivas diagnósticas menos invasivas. De esta forma, la identificación de biomarcadores con un grado alto de sensibilidad y especificidad surgen como herramientas alternativas frente al diagnóstico convencional de TB regido por las manifestaciones clínicas del paciente. El objetivo de esta revisión es analizar los avances en el uso de biomarcadores para el diagnóstico, pronóstico y seguimiento terapéutico de tuberculosis pulmonar y los métodos empleados para su detección.

Materiales y métodos

Se realizó una revisión bibliográfica metódica donde se indagaron artículos estrechamente relacionados con el tema a revisar, que destaquen el uso de biomarcadores para el diagnóstico, la evaluación del pronóstico y seguimiento al tratamiento de tuberculosis pulmonar, así como también aquellos que informen sobre la eficacia de las metodologías ómicas utilizadas y de los métodos convencionales para el diagnóstico. La investigación es de nivel descriptivo en base a documentos bibliográficos mediante un análisis retrospectivo.

Para la recopilación de información se seleccionaron artículos científicos y estudios originales publicados en un periodo de 2020 a 2024. Se utilizaron bases de datos como PubMed, Scopus, ScienceDirect, Scielo, BVS y gacetas epidemiológicas del Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Se incluyeron artículos en inglés-español, documentos completos y de acceso libre. Por su parte, se excluyeron aquellos enfocados en otras enfermedades infecciosas, no asociados al tema y artículos de pago.

Para optimizar la búsqueda se emplearon las siguientes palabras clave: “Mycobacterium tuberculosis”, “Pulmonary tuberculosis”, “Diagnosis”, “Prognosis”, “Biomarkers”, “Microbiological Techniques”, “Blood biomarkers”. Se buscó los términos claves solos y en combinación. Además, se utilizaron los términos booleanos: AND, OR.

Resultados y discusión

Epidemiología:

La TB es reconocida como la segunda causa de muerte por enfermedad infecciosa, únicamente precedida por el virus covid-19 en 2020. A nivel global, el 25% de la población está infectada y entre estos el 5 %-10 % pueden desarrollar la forma activa de la infección. (8) Se notificaron 10,8 millones de nuevos casos con una incidencia de 134 por 100.000 casos/habitantes y 1,25 millones de muertes, según el Informe mundial de tuberculosis de la OMS de 2024 (1).

Los países africanos y asiáticos de medianos y bajos ingresos son los que reúnen la mayor carga de casos. Siendo así que, en 2023 el 56 % de la carga global de TB se concentró en cinco países: India (26 %), Indonesia (10 %), China (6,8 %), Filipinas (6,8 %) y Pakistán (6,3 %). Por su parte, en América 8 países concentraron el 80 % del total de casos (1). En 2021 en América Latina, Brasil presentó la mayor prevalencia con un 43 %, seguida de Ecuador con 1,4 % y posteriormente en 2023, Perú se sobrepuso con el 5,6 % (9).



Esta obra está bajo una licencia *Creative Commons* de tipo (CC-BY-NC-SA).

Sociedad Ecuatoriana de Investigación Científica. E-mail: revistabiosana@gmail.com



La OMS clasifica a Ecuador como un país con carga media-alta de tuberculosis y alta incidencia de TB.MDR (2)(10). En 2018 se notificaron 6.094 casos, con una incidencia de 34,53 por 100.000 casos/habitantes, en 2021 se reportaron 5.973 casos y 401 TB-MDR, en 2020, 5.469 y 256 respectivamente, En tanto que en 2022 la incidencia ascendió a 38 por 100.000 casos/habitantes y 446 TB-MDR (2)(11) Actualmente en 2024, se han registrado 5.476 casos, con una mayor tasa en Guayas con 58,2 por 100.000 casos/habitantes (12).

Patogenicidad

Mycobacterium tuberculosis (Mtb) es un bacilo alcohol-acidorresistente (BAAR), aeróbico estricto, de crecimiento lento y no esporulado, perteneciente al complejo *M. tuberculosis*. Es una bacteria intracelular facultativa cuyo único reservorio es el ser humano, quien, tras la infección, puede desarrollar la forma activa (TBA) o latente (ITBL) de la enfermedad, en función de la viabilidad y carga bacilar en el ambiente, tiempo de exposición y la inmunocompetencia del huésped. Cuando Mtb llega a diseminarse a los ganglios linfáticos, cerebro, riñones y huesos, se desarrollan formas extrapulmonares de la enfermedad (8).

Se transmite por vía aérea mediante la inhalación de aerosoles emitidos por pacientes con TBA. Estos bacilos ingresan a los alvéolos pulmonares, donde son fagocitados por los macrófagos, desencadenando la formación de granulomas que determinan el estado de TBA o ITBL (8). La complejidad estructural de su pared celular junto a factores de virulencia proteicos y no proteicos facilitan la evasión inmunitaria y supervivencia intracelular mediante la prevención de la maduración del fagosoma, autofagia y la interrupción de la muerte celular. Entre sus principales factores de virulencia se encuentran las proteínas ESAT-6 y CFP-10, producidas a través del sistema de secreción ESX-1 de Mtb (8)(13).

Métodos de diagnóstico de laboratorio

- Microscopía óptica: es una técnica utilizada de forma rutinaria para la detección directa de bacilos BAAR. Requiere un protocolo de recolección de muestras de esputo matinal de tres días consecutivos. Los bacilos se observan con tinción Ziehl Neelsen o tinción fluorescente con rojo de auramina-tiazina en un frotis fijado por calor. Cuando el recuento de BAAR oscila entre 5.000-10.000 bacilos/ml, se reporta positivo. Sin embargo, nuevos estudios con técnicas automatizadas con reconocimiento por escáner cobran relevancia por mayor sensibilidad y especificidad (3)(14) (15).
- Cultivo: es el estándar de oro para el diagnóstico, confirmación y pruebas de susceptibilidad de TB. Se utilizan medios sólidos como el Löwenstein-Jensen o líquidos como el agar Middlebrook. Las colonias se observan blanco amarillento, secas, rugosas, duras y con forma de coliflor. El tiempo para el crecimiento oscila entre 6-8 semanas (3)(16) (17).

Pruebas moleculares

Son pruebas de amplificación de ácidos nucleicos (NAAT) tal como PCR. El sistema clásico GeneXpert TB/RIF se basa en un ensayo de qPCR semi-anidada que abarcan la región de resistencia a la rifampicina (RRDR) del gen *rpoB*. Este método detecta entre 10 y 1000 UFC/ml con un tiempo de respuesta de 2 a 6 horas (3)(16)

- LAMP: Es el método de amplificación isotérmica mediada por bucle, se trata de la amplificación del ADN con cebadores específicos para generar estructuras de bucle, excluyendo los ciclos de calentamiento y enfriamiento continuos de la PCR convencional. Se realiza cuando la ADN





polimerasa se desplaza en cadena al conjunto de 4-6 cebadores que reconocen entre 6 y 8 secuencias diana del gen deseado. Es una prueba rápida de bajo costo (18).

- dPCR: La PCR digital es una tecnología emergente que detecta niveles bajos de las secuencias diana de ADN llegando a ser más sensible respecto a la qPCR, para la detección de IS6110 en Mtb. No requiere curvas estándar para su cuantificación y se basa en subdividir la reacción en miles de particiones, donde cada fracción amplifica la secuencia diana. Su versión en gotas (ddPCR) fracciona la muestra en gotas nanométricas (19).

Tabla 1. Métodos de diagnóstico convencional de Tuberculosis.

Estudio	Método	Tipo de muestra	Ventajas	Desventajas	Conclusión
Performance of microbiological tests for tuberculosis diagnostic according to the type of respiratory specimen: A 10-year retrospective study (3)	Microscopía óptica	Espuito LBA (Lavado broncoalveolar) Aspirado bronquial	Útil en zonas de alta prevalencia, los resultados son rápidos (<30min), accesible y económico	Depende de la experiencia y técnica del operador No es útil si la carga bacilar es baja No distingue micobacterias no tuberculosas de Mtb	La microscopía en relación al cultivo y PCR, presenta una sensibilidad limitada del 52% pero con una especificidad del 99%. Además, no existieron diferencias significativas frente al empleo de LBA y aspirado bronquial. Se recomienda el uso en pacientes con mayor probabilidad o riesgo de TB
Performance of microbiological tests for tuberculosis diagnostic according to the type of respiratory specimen: A 10-year retrospective study (3)	Cultivo microbiológico	Espuito LBA (Lavado broncoalveolar) Aspirado bronquial	Aislamiento del microorganismo para pruebas fenotípicas de susceptibilidad y genotipado	Su lectura retrasa el tratamiento Necesita instalaciones de bioseguridad nivel III Puede existir contaminación del medio sólido	El cultivo, registró una sensibilidad del 98% y especificidad del 99% con muestras de espuito. Aunque, la sensibilidad del aspirado bronquial sobre BAL fue significativa por lo que no se descarta su uso ($p < 0,0001$). Además, se puede combinar con la clínica para emplear un estándar de oro compuesto
Diagnostic accuracy of Xpert MTB/RIF and Xpert ultra tests in pulmonary and extrapulmonary tuberculosis compared to Löwenstein-Jensen culture (16)	qPCR	Espuito	Tiempo de duración corto. Manejo relativamente sencillo. Diferencia micobacterias no tuberculosas. Sistema cerrado evita contaminación	Costoso Se realiza en laboratorios de equipos especializados	El rendimiento diagnóstico de Xpert MTB/RIF fue elevado, su sensibilidad y especificidad fue del 97,1 % y 95,6 % solapándose con la Xpert ultra. aunque, esta presentó un límite de detección más bajo. No obstante, puede variar en función de la población y el entorno





Biomarcadores derivados del huésped según la ómica

Marcadores Proteómicos: Son proteínas plasmáticas derivadas del proteoma del huésped utilizadas como candidatos diagnósticos viables debido a su relevancia fenotípica y estabilidad intrínseca (7). Se expresan en las células, tejidos u otros fluidos biológicos, cuya presencia o función se altera por *Mtb*. Para el diagnóstico de TB, los estudios se han centrado en la identificación de perfiles proteicos individuales o combinados en muestras como suero, plasma, saliva, esputo y orina (7). El análisis del proteoma se ha abordado mediante estrategias de depleción plasmática, aunque si bien posee buena sensibilidad, su especificidad sigue siendo limitada. Por ello, también se han adoptado enfoques integrales que abarcan hasta el 98% del proteoma para la identificación de proteínas inadvertidas con potencial clínico. La técnica empleada para su detección y caracterización es la espectrometría de masas (MS/MS).

Marcadores Transcriptómicos: Son firmas genéticas derivadas de ácidos nucleicos, específicamente de transcritos de ARN expresados por el huésped en respuesta a la infección por *Mtb* (20) (7). Su análisis se realiza principalmente a partir de muestras de sangre total, además, permiten conocer la fisiopatología de la infección, evaluando simultáneamente la respuesta inmunológica del huésped y la expresión génica del patógeno. Entre los biomarcadores más estudiados se encuentran perfiles de ARNm, miARN, circARN, lncARN, que han demostrado utilidad tanto en el diagnóstico como en el pronóstico de la tuberculosis. Para su detección, se emplean plataformas de alto rendimiento como RT-qPCR, microarrays y la secuenciación de ARN (RNA-seq), con mayor sensibilidad y especificidad en comparación con técnicas convencionales como la PCR y sus variantes (20)(21).

Marcadores Metabolómicos: Son metabolitos producidos como consecuencia de las alteraciones en las vías metabólicas del huésped (22). Amplían la concepción de la fisiología, patogenia de *Mtb*. Su análisis es individual o combinado con perfiles de aminoácidos, metabolitos y transcritos de ARN basados en interacciones inmunoregulatoras. También se han evaluado como marcador de seguimiento al tratamiento (23). Una de las ventajas de su análisis es que se realiza en diversas muestras biológicas como sangre, orina, esputo, tejidos, líquido cefalorraquídeo e incluso condensado de aliento. La estabilidad relativa de los metabolitos los convierte en herramientas prometedoras para el diagnóstico y la evaluación de la respuesta terapéutica. Las técnicas de análisis incluyen cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) y espectrometría de masas acoplada a cromatografía líquida (LC-MS) (22).

Biomarcadores derivados del patógeno

Ácidos nucleicos: La detección de *Mtb* se basa en el análisis de secuencias específicas del genoma bacteriano. Se realiza mediante técnicas de amplificación como la qPCR en la prueba GeneXpert MTB/RIF, que, en combinación con una baciloscopia positiva, tiene una sensibilidad diagnóstica del 98%. Por otro lado, en sangre total se pueden evaluar el ADN libre de células microbianas (cfDNA) y secuencias específicas del ADN. Para su análisis se han implementado técnicas prometedoras como dPCR y su variante de gotas (ddPCR) respectivamente (6) (19)

Lipoarabinomanano (LAM): es un lipoglicano presente en la pared celular de *Mtb*. Su detección puede realizarse en muestras de suero y orina, lo que representa una ventaja por su accesibilidad y carácter mínimamente invasivo. Tradicionalmente, su uso diagnóstico ha sido recomendado en pacientes con coinfección por VIH, con recuentos de linfocitos CD4+ <100 células/ μ L mediante inmunoensayos de flujo





lateral, con una especificidad de 95% y una sensibilidad entre el 40% y el 70%. En casos con resultados ambiguos, puede recurrirse a técnicas más sensibles como la cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas (GC/MS). Estudios recientes también respaldan su utilidad diagnóstica en pacientes con sospecha de tuberculosis activa, sin coinfección por VIH y baciloscopia negativa (24).

En la actualidad múltiples estudios emplean la integración de disciplinas ómicas como la transcriptómica, metabolómica y proteómica para la identificación de biomarcadores que faciliten el diagnóstico de la enfermedad mediante procedimientos mínimamente invasivos para el paciente como la extracción sanguínea para el análisis directo en sangre, plasma, suero y el análisis en orina. Por consiguiente, en la Tabla 2 se resume los hallazgos encontrados de investigaciones originales con sus aportaciones relacionadas con biomarcadores evaluados para el diagnóstico de tuberculosis y sus ventajas y desventajas metodológicas.

Tabla 2. Diagnóstico de Tuberculosis usando biomarcadores.

Estudio	Metodología	Biomarcador	Tipo de muestra	Ventajas	Desventajas	Conclusión
Identification of serum biomarkers for active pulmonary tuberculosis using a targeted metabolomics approach (4)	Espectrometría de masas en tándem con cromatografía líquida (LC-MS/MS)	Glu, Gln, MetSO, Met, Asp, Asn	Suero	-No necesita fraccionamiento previo de otros analitos. -Cuantificación simultánea de múltiples metabolitos	-Método altamente costoso -Requiere personal experto	Los metabolitos Glu, Gln, MetSO, Met, Asp, Asn y las razones entre los mismos a nivel sérico mostraron un AUC >0,9 que evidencia un buen rendimiento diagnóstico de TBA, por lo que emergen como candidatos prometedores. Sin embargo, no mostraron diferencias significativas en la estratificación de la enfermedad.





Actualización de biomarcadores clínicos en el diagnóstico de tuberculosis

Amino acid profiling as a screening and prognostic biomarker in active tuberculosis patients (25)	Cromatografía líquida de ultra alto rendimiento acoplada con espectrometría de masas.	Fenilalanina Glutamina Ornitina	Sangre total y plasma	-Alta sensibilidad y selectividad para niveles bajos de metabolitos	-Método costoso -Requiere personal experto para el manejo y mantenimiento	La relación entre las concentraciones de aminoácidos en sangre total y plasma alcanzó una sensibilidad del 84 % y una especificidad del 97 % en el cribado. Destacó la fenilalanina, con un AUC de 0,92. La correlación inversa entre los niveles de glutamina se asoció con la gravedad de la enfermedad y por otro lado, niveles bajos de ornitina sugieren una respuesta terapéutica positiva.
Pyridoxal phosphate, pyridoxamine phosphate, and folic acid based on ceRNA regulatory network as potential biomarkers for the diagnosis of pulmonary tuberculosis (22)	Red bioinformática	OSBPL10-AS1, has-miR-485-5p, SLC23A2, fosfato de piridoxal, fosfato de piridoxamina ácido fólico	Sangre total	Los datos de lncRNA, miRNA, mRNA y del metaboloma deben ser descargados de estudios anteriores	El aislamiento previo es altamente costoso; incluye análisis por microarrays, secuenciación y LC-MS/MS	La expresión de OSBPL10-AS1, has-miR-485-5p, SLC23A2 en TB junto a niveles bajos de fosfato de piridoxal, fosfato de piridoxamina y ácido fólico conforman un análisis ómico integral estadísticamente relevante en casos de TB. Este análisis se correlacionó con la patogenia de TB en trastornos vitamínicos
Integrated plasma proteomics identifies tuberculosis specific diagnostic biomarkers (5)	Espectrometría de masas en tándem sin depleción	FETUB FCGR3B LRG1 SELL CD14 ADA2	Plasma	-Permite la búsqueda de proteínas no categorizadas para TB en plasma no agotado	-Equipos costosos -Requiere personal experto	El panel de 6 proteínas diferencia los casos de TBA de los controles con un AUC de 0,88 y de otras infecciones respiratorias, con una sensibilidad del 92,9% y especificidad del 78,9%. Sin embargo, se requiere más estudios de validación en múltiples cohortes clínicas





Actualización de biomarcadores clínicos en el diagnóstico de tuberculosis

High miRNA-378 expression has high diagnostic values for pulmonary tuberculosis and predicts adverse outcomes (26)	RT-qPCR	miR-378	Suero	-Método idóneo para cuantificar niveles bajos de miRNA -Utiliza bajas cantidades de muestras y son libres de contaminación	-Método costoso y requiere diseño de cebadores -La manipulación se realiza por personal experto	La elevada expresión de miR-378 diferenció TBA de los controles con un AUC de 0,849, sensibilidad del 77,420% y especificidad del 79,370%. Se encontró una asociación con marcadores inmunológicos. Además, mostró una correlación significativa con el historial clínico y casos de mal pronóstico. Sin embargo, los resultados requieren investigaciones multicéntricas.
Multi-country evaluation of RISK6, a 6-gene blood transcriptomic signature, for tuberculosis diagnosis and treatment monitoring (27)	qRT-PCR	RISK 6	angre total	-Utiliza baja cantidad de muestra para detectar niveles bajos de su expresión génica. Se realiza por duplicado	-Costoso -Requiere personal capacitado y diseño de cebadores	La biofirma mostró un AUC de 0,94 para diferenciar a los pacientes con TBA de los controles sanos, además de una sensibilidad del 90.9% y especificidad del 87.8%. Se demostró su utilidad en la estratificación de la enfermedad y el seguimiento al tratamiento. Aunque, se recomienda su validación en otras cohortes
Long non-coding RNA expression in PBMCs of patients with active pulmonary tuberculosis (21)	Microarrays qRT-PCR	-lnc-XPNEP1-5, lnc-CASKIN2-2, lnc-HSPA13-6, lnc-CLIC5-1 - LINC02502 LINC00528, lnc-SLC45A4-3 y LINC00926	angre total	-Utiliza muestras con ARN conservando su integridad, pureza y concentración -Permite validar el perfil de expresión génica de los lncARN diferenciados	-Alto costo, con equipamiento riguroso -Personal altamente capacitado	La regulación y expresión diferencial de los 8 lncRNA de PBMC en pacientes con TBA respecto a los controles muestran a los lncARN como potenciales biomarcadores, además de estar asociados con la fisiopatogenia y progresión de la enfermedad





Actualización de biomarcadores clínicos en el diagnóstico de tuberculosis

High sensitivity and specificity of a 5-analyte protein and microRNA biosignature for identification of active tuberculosis. (7)	Citometría de flujo	IP-10 miR-29a miR-146 miR-99b miR-221	angre total	-Cuantifica proteínas simultáneamente, reduciendo el tiempo y la cantidad de muestra necesaria a diferencia de otros métodos para aislar proteínas como los westerns blot	-Alto costo -Requiere microesferas especiales -Personal altamente capacitado	IP-10 destacó en solitario con AUC de 0,874, sensibilidad del 75% y especificidad del 87% para diferenciar casos de TB de los controles. Sin embargo, el análisis combinado brinda mayor rendimiento diagnóstico. Un panel con miARN mostró un AUC de 0,995 con sensibilidad del 96% y especificidad del 97%. Aunque, se requiere la validación de la biofirma en múltiples poblaciones con otras infecciones
Diagnosing pulmonary tuberculosis using sequence-specific purification of urine cell-free DNA (6)	Purificación del ADNcf mediante la captura por hibridación específica de secuencia	ADNcf	Orina	-El ensayo de purificación permite recuperar fragmentos cortos de ADNcf para su detección y cuantificación	-Requiere infraestructura especial, personal capacitado y un tiempo de manipulación significativo	El ensayo para la detección y recuperación de ADNcf, como biomarcador urinario, alcanzó una sensibilidad y especificidad para TB del 84% y 100%. Además, tiene potencial para diagnosticar a pacientes paucibacilares y aquellos desapercibidos por pruebas rápidas
Detection of Mycobacterium tuberculosis transrenal DNA in urine samples among adult patients in Peru (28)	PCR en tiempo real de fragmentos cortos	ADN transrenal de Mtb	Orina	-Método rápido, relativamente sencillo y accesible -Detecta ácidos nucleicos de bajo peso molecular	-Costoso personal capacitado -Necesita un volumen considerado de muestra -Sensibilidad limitada por la carga bacteriana	El ADNtr registró una sensibilidad global de 38%, individual de 73 % que aumentaba a 92 % en pacientes con frotis positivos. Aunque es prometedor como marcador urinario, su sensibilidad es variable por la dependencia de la carga bacilar. Además, los estudios recomiendan ampliar la población a grupos





						vulnerables para la comparación de ADNtr
Urine lipoarabinomannan in HIV uninfected, smear negative, symptomatic TB patients: effective sample pretreatment for a sensitive immunoassay and mass spectrometry (24)	ELISA GC/MS	LAM TBSA	Orina	ELISA: Accesible, reproducible, sencillo y disponible en laboratorios GC/MS: Identifica compuesto orgánicos extremadamente pequeños, requiere poco volumen de muestra	ELISA: Requiere reactivos purificados GC/MS: Costoso, la plataforma requiere equipo especializado disponible en laboratorios limitados Costoso	El LAM urinario tiene potencial diagnóstico en pacientes con sospecha clínica de TB y VIH negativos con baciloscopia negativa. En general el inmunoensayo alcanzó una sensibilidad del 98% y especificidad del 92%. Sin embargo, fue precisa la validación con TBSA por GC/MS. En suma, se amplió el rol diagnóstico de LAM previamente descrito y recomendado solo a VIH positivos.

Discusión

El diagnóstico de tuberculosis pulmonar ha atravesado una evolución significativa desde el descubrimiento de Mtb en el siglo XIX. Durante gran parte del siglo XX y hasta la actualidad, los métodos convencionales como la microscopía óptica, el cultivo microbiológico y las pruebas moleculares han constituido los pilares del diagnóstico clínico. No obstante, si bien estos métodos continúan siendo recomendados por la OMS y son aplicados en regiones con alta incidencia de TBA por su disponibilidad y la relativa facilidad del manejo de muestras y aplicación, aún presentan limitaciones, como se observa en la Tabla 1, en términos de sensibilidad, tiempo de respuesta y precisión diagnóstica (3). En este marco, el revolucionario avance en la investigación de sistemas de aprendizaje automático en microscopía ha cambiado la perspectiva de los laboratorios de microbiología. En el estudio de Chen et al., (15) se aplicó un sistema de microscopía automatizado con inteligencia artificial y machine learning para la identificación de BAAR logrando una precisión del 96,70%, sensibilidad del 91,94% y especificidad del 97,97% superior a la de la baciloscopia y aproximándose a la sensibilidad y especificidad del sistema GeneXpert.

Un estudio realizado por Phetsuksiri et al., (18) comparó el rendimiento de LAMP, GeneXpert MTB/RIF y la microscopía, usando el cultivo como estándar de oro. El método por LAMP mostró una sensibilidad del 82,1 %, GeneXpert del 86,9 % y en ambas una especificidad del 100 %, indicando una alta precisión de detección de Mtb. Si bien la microscopia se mantiene como herramienta de utilidad relativa, tanto la técnica LAMP como GeneXpert demostraron un incremento notable en la detección de TB en muestras con baciloscopia negativa, pero cultivo positivo. Lo que llega a cuestionar razonablemente el valor diagnóstico de la microscopía en casos clínicamente sospechosos.

La precisión de la detección adquiere relevancia en zonas endémicas de la infección, tal como sucedió en un laboratorio de referencia de Nepal donde los resultados de Xpert en concordancia con el cultivo fue de 100%





de sensibilidad y 97,4% de especificidad, mientras que por su parte la microscopía con el cultivo mostró un 43,2% de sensibilidad y un 98,7% de especificidad (17).

Las pruebas moleculares se han mantenido en apogeo, incluyendo qPCR, dPCR y ddPCR. Lyu et al., (19) evaluó la precisión diagnóstica de un ensayo dPCR, en el que se detectó las secuencias IS6110 y IS1081 con una sensibilidad y especificidad del 40,6 y el 93,4%. Si bien no alcanzó la sensibilidad del cultivo, la aplicación de esta variante PCR se realiza independientemente de la carga bacilar, suponiendo una ventaja sobre la microscopía puesto que la dPCR detectó el 47,4% de los casos con baciloscopia negativa.

Por otro lado, la presente revisión ha permitido analizar múltiples biomarcadores con potencial clínico. Con enfoque metabolómico estudios como el de Cho et al., (4) adquieren relevancia, ya que la cuantificación de aminoácidos y la proporción de estos lograron diferenciar a pacientes con TB de ITBL. Asimismo, Li et al., (22) a partir del análisis del metaboloma junto a la red ceRNA permitió identificar una disfunción vitamínica del grupo B involucrada en la patogénesis. Estos resultados son consistentes con la literatura al mencionar que las enfermedades infecciosas generan un desequilibrio general en las concentraciones de metabolitos (29). Además, teniendo en cuenta el rol que ejercen los metabolitos a nivel clínico, el desarrollo de perfiles multiplexados mediante la detección por LC-MS/MS si bien permiten evaluar múltiples metabolitos para la estratificación de la enfermedad, debido a la adaptación metabólica de Mtb y la respuesta del huésped, presenta una interpretación compleja debido a la interacción entre diversos analitos.

La combinación de biomarcadores ha demostrado la fiabilidad de aplicar perfiles proteómicos que diferencien pacientes de los controles (7). En este marco, el análisis se realiza mediante espectrometría de masas, para identificar paneles proteicos como los resultados de Schiff et al., (5), quienes utilizaron un enfoque no deplecionado para la búsqueda de proteínas endógenas desapercibidas. Este enfoque no se ve limitado por el agotamiento previo del plasma en comparación de estudios anteriores (30).

Los ARN no codificantes como lncARN, miARNs y circARN, según estudios han logrado formar perfiles con buen rendimiento diagnóstico y progresión de la enfermedad (21) (22) (26). Estas moléculas adquieren relevancia ya que regulan las interacciones inmunitarias del hospedador-patógeno, participando en procesos de apoptosis, autofagia, producción de citocinas, y la actividad de macrófagos (31) (32). Wu Z et al., (32) encontró la expresión diferencial de miR-101, miR-196b y miR-29a en pacientes con TB pulmonar respecto a los controles, destacando que la expresión de miR-29a coincide con la observada en el panel diagnóstico de alto rendimiento propuesto por Pedersen (7). Por su parte Li et al., (21) detectó la sobreexpresión de ocho lncARN en pacientes con TBA y ITBL, en comparación con controles. Sin embargo, los lncARN se podrían complementar con la clínica para diferenciar TB de enfermedades no tuberculosas. En este sentido, Chen J et al., (33) mediante la adición de un modelo de EHC que incluye parámetros clínicos y de laboratorio mejoró el rendimiento diagnóstico alcanzando un AUC de 0,86, sensibilidad de 0,81 y especificidad de 0,73.

Las investigaciones sobre el seguimiento terapéutico basado en biomarcadores no son concluyentes, ya que muestran asociación diagnóstica y rol en la patogénesis (23), por lo que se requieren investigaciones específicas considerando la población. En cuanto a biomarcadores del patógeno, históricamente el análisis de LAM en orina se ha destinado exclusivamente a pacientes VIH positivos, debido a que la inmunosupresión por la coinfección predispone en mayor grado a la infección.





Sin embargo, el estudio de Amin et al., (24) logró ampliar la viabilidad clínica de este tipo de muestra en aquellos pacientes sin VHI y baciloscopia negativa al optimizar la detección de LAM en la muestra con un pretratamiento con proteinasa K y anticuerpos monoclonales para su captura. De manera que se pone en relieve un adecuado tratamiento y manipulación de las muestras para la detección. Sin embargo, estudios como el de Hoa et al., (34) mencionan que debido a la complejidad estructural de LAM y el linaje de Mtb es probable que el LAM urinario presente gran variabilidad de epítomos en su estructura limitando su captura y concentración. No obstante, Amin y colaboradores también recomiendan el uso de la técnica de GC/MS para cuantificar sus unidades monoméricas y obtener la totalidad de LAM (24).

En este contexto, el ADN de Mtb en estudios como el de Oreskovic et al., (6) destacan su uso como biomarcador con un óptimo rendimiento diagnóstico en comparación con las pruebas rápidas tales como baciloscopia y LAM, al no excluir a pacientes con resultados negativos de las mismas. Sin embargo, una de las desventajas de ADNcf es su aplicabilidad, ya que su uso no es idóneo en la mayoría de los entornos clínicamente relevantes.

Al comparar la utilidad y aplicabilidad de diversos biomarcadores del huésped y del patógeno con el rendimiento de los métodos diagnósticos convencionales, se evidencian varias limitaciones. Entre ellas, el uso de técnicas con ausencia de estandarización internacional, la necesidad de validación por otros estudios multicéntricos, costo elevado, equipamiento sofisticado y la asistencia de personal altamente capacitado. Si bien estas pueden mejorar la detección de la tuberculosis, su implementación en regiones endémicas resulta poco viable.

Conclusiones

La aplicación de biomarcadores transcriptómicos, metabolómicos y proteómicos como herramientas diagnósticas alternativas con metodologías mínimamente invasivas tienen un impacto significativo en el diagnóstico de la tuberculosis pulmonar, alcanzando altos niveles de sensibilidad y especificidad superiores a los métodos de diagnóstico convencionales, sin embargo, su aplicación se ve limitada por su relación coste/necesidad. Además, es necesaria la investigación para la validación de biofirmas y biomarcadores para el diagnóstico, pronóstico y seguimiento terapéutico. Es esencial estandarizar las técnicas analíticas como espectrometría de masas y sus respectivas variantes, con el fin de facilitar la extracción y análisis de biomarcadores a partir de muestras biológicas alternativas al esputo, asegurando su aplicabilidad clínica. Aunque la baciloscopia de esputo y el cultivo microbiológico siguen siendo el estándar para el diagnóstico, los biomarcadores localizables en sangre, suero, plasma y orina tienen potencial diagnóstico.

Referencias

1. World Health Organization. 2024 Global tuberculosis report [Internet]. Geneva; 2024 [cited 2025 Jun 4]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240101531>
2. Castro-Rodriguez B, León-Ordóñez K, Franco-Sotomayor G, Benítez-Medina JM, Jiménez-Pizarro N, Cárdenas-Franco G, et al. Population structure of Mycobacterium tuberculosis in El Oro: A first insight into Ecuador-Peru tuberculosis transmission. J Infect Public Health [Internet]. 2024 Mar 1





- [cited 2025 Jun 9];17(3):527–34. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1876034124000212>
3. Boldi MO, Denis-Lessard J, Neziri R, Brouillet R, von-Garnier C, Chavez V, et al. Performance of microbiological tests for tuberculosis diagnostic according to the type of respiratory specimen: A 10-year retrospective study. *Front Cell Infect Microbiol*. 2023;13.
 4. Cho Y, Park Y, Sim B, Kim J, Lee H, Cho SN, et al. Identification of serum biomarkers for active pulmonary tuberculosis using a targeted metabolomics approach. *Sci Rep*. 2020;10(1).
 5. Schiff HF, Walker NF, Ugarte-Gil C, Tebruegge M, Manousopoulou A, Garbis SD, et al. Integrated plasma proteomics identifies tuberculosis-specific diagnostic biomarkers. *JCI Insight* [Internet]. 2024;9(8). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38512356/>
 6. Oreskovic A, Panpradist N, Marangu D, William Ngwane M, Magcaba ZP, Ngcobo S, et al. Diagnosing pulmonary tuberculosis by using sequence-specific purification of urine cell-free dna. *J Clin Microbiol*. 2021;59(8).
 7. Pedersen JL, Barry SE, Bokil NJ, Ellis M, Yang YR, Guan G, et al. High sensitivity and specificity of a 5-analyte protein and microRNA biosignature for identification of active tuberculosis. *Clin Transl Immunology*. 2021;10(6).
 8. Tobin EH, Tristram D. Tuberculosis Overview. *StatPearls* [Internet]. 2024 Dec 22 [cited 2025 Jun 4]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441916/>
 9. Ramirez-Vélez JL, Ortiz--Mera DL, Lucas-Parrales EN. Prevalencia y prevención de la tuberculosis pulmonar en poblaciones Latinoamericanas. *MQRInvestigar* [Internet]. 2023 Aug 12 [cited 2025 Jun 9];7(3):2144–57. Available from: <https://www.investigarmqr.com/ojs/index.php/mqr/article/view/560>
 10. Garzon-Chavez D, Garcia-Bereguain MA, Mora-Pinargote C, Granda-Pardo JC, Leon-Benitez M, Franco-Sotomayor G, et al. Population structure and genetic diversity of *Mycobacterium tuberculosis* in Ecuador. *Sci Rep* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2025 Jun 9];10(1):6237. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7148308/>
 11. Ministerio de Salud Pública. Análisis Indicadores priorizados de la Estrategia Fin de la TB [Internet]. 2022 [cited 2025 Jun 4]. Available from: <https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2023/10/Reporte-de-TB-2019-2022-vd-signed-signed-signed-signed-signed.pdf>
 12. Ministerio de Salud Pública. GACETAS TUBERCULOSIS – Ministerio de Salud Pública [Internet]. [cited 2025 Jun 9]. Available from: <https://www.salud.gob.ec/gacetatas-tuberculosis/>
 13. Ge P, Lei Z, Yu Y, Lu Z, Qiang L, Chai Q, et al. M. tuberculosis PknG manipulates host autophagy flux to promote pathogen intracellular survival. *Autophagy* [Internet]. 2021 [cited 2025 Jun 10];18(3):576. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9037497/>
 14. Tapia-Sequeiros G, Hueda-Zavaleta M, Gómez de la Torre JC, Hernandez-Vargas A, Barletta-Carrillo C, Flores C, et al. Rendimiento diagnóstico de las técnicas de tinción Ziehl-Neelsen y Auramina-





- Rodamina en la detección de tuberculosis pulmonar y extrapulmonar. *Rev Peru Med Exp Salud Publica* [Internet]. 2025 Jun 9 [cited 2025 Jun 11];42(1):37–45. Available from: <https://rpmesp.ins.gob.pe/index.php/rpmesp/article/view/14062>
15. Chen WC, Chang CC, Lin YE. Pulmonary Tuberculosis Diagnosis Using an Intelligent Microscopy Scanner and Image Recognition Model for Improved Acid-Fast Bacilli Detection in Smears. *Microorganisms* 2024, Vol 12, Page 1734 [Internet]. 2024 Aug 22 [cited 2025 Jun 4];12(8):1734. Available from: <https://www.mdpi.com/2076-2607/12/8/1734/html>
 16. Hueda-Zavaleta M, Gomez-de-la-Torre J, Barletta-Carrillo C, Flores-Flores C, Piscoche-Botello N, Miranda-Visalot C, et al. Diagnostic accuracy of Xpert MTB/RIF and Xpert ultra tests in pulmonary and extrapulmonary tuberculosis compared to Löwenstein-Jensen culture. *Clin Epidemiol Glob Health* [Internet]. 2024 Sep 1 [cited 2025 Jun 10];29:101730. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213398424002264#sec4>
 17. Maharjan B, Thapa J, Shah DK, Shrestha B, Avsar K, Suzuki Y, et al. Comparison of Xpert MTB/RIF to Microscopy and Culture for the Diagnosis of Tuberculosis in a Referral Laboratory in Nepal. *Jpn J Infect Dis*. 2021 Nov 22;74(6):517–21.
 18. Phetsuksiri B, Klayut W, Rudeeaneksin J, Srisungngam S, Bunchoo S, Toonkomdang S, et al. The performance of an in-house loop-mediated isothermal amplification for the rapid detection of mycobacterium tuberculosis in sputum samples in comparison with xpert MTB/RIF, microscopy and culture. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2020;62.
 19. Lyu L, Li Z, Pan L, Jia H, Sun Q, Liu Q, et al. Evaluation of digital PCR assay in detection of M.tuberculosis IS6110 and IS1081 in tuberculosis patients plasma. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2020 Sep 7 [cited 2025 Jun 12];20(1):657. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7487892/>
 20. Estévez O, Anibarro L, Garet E, Pallares Á, Barcia L, Calviño L, et al. An RNA-seq Based Machine Learning Approach Identifies Latent Tuberculosis Patients With an Active Tuberculosis Profile. *Front Immunol*. 2020;11.
 21. Li G, Feng Z, Song H, Wang Y, Zhu L, Li Y. Long non-coding RNA expression in PBMCs of patients with active pulmonary tuberculosis. *Front Microbiol*. 2023;14.
 22. Li Z Bin, Shi LY, Han YS, Chen J, Zhang SQ, Chen JX, et al. Pyridoxal phosphate, pyridoxamine phosphate, and folic acid based on ceRNA regulatory network as potential biomarkers for the diagnosis of pulmonary tuberculosis. *Infection, Genetics and Evolution*. 2022;99.
 23. Zhang P, Zheng J, Han T, Ma J, Gnanashanmugam D, Li M, et al. A blood-based 3-gene signature score for therapeutic monitoring in patients with pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis* [Internet]. 2024 Jul 1 [cited 2025 Jun 4];147:102521. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1472979224000477?via%3Dihub>





24. Amin AG, De P, Graham B, Calderon RI, Franke MF, Chatterjee D. Urine lipoarabinomannan in HIV uninfected, smear negative, symptomatic TB patients: effective sample pretreatment for a sensitive immunoassay and mass spectrometry. *Sci Rep*. 2021;11(1).
25. Sun Y, Liao Y, Xiong N, He X, Zhang H, Chen X, et al. Amino Acid Profiling as A Screening and Prognostic Biomarker in Active Tuberculosis Patients. *Clinica Chimica Acta*. 2023;548.
26. Sun X, Liu K, Zhao Y, Zhang T. High miRNA-378 expression has high diagnostic values for pulmonary tuberculosis and predicts adverse outcomes. *BMC Mol Cell Biol*. 2022;23(1).
27. Bayaa R, Ndiaye MDB, Chedid C, Kokhraidze E, Tukvadze N, Banu S, et al. Multi-country evaluation of RISK6, a 6-gene blood transcriptomic signature, for tuberculosis diagnosis and treatment monitoring. *Sci Rep*. 2021;11(1).
28. Mesman AW, Calderon RI, Hauns L, Pollock NR, Mendoza M, Holmberg RC, et al. Detection of Mycobacterium tuberculosis transrenal DNA in urine samples among adults in Peru. *Tuberculosis* [Internet]. 2024 Sep 1 [cited 2025 Jun 17];148:102549. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1472979224000751?via%3Dihub>
29. Wang X, Wu Z, Zeng J, Zhao Y, Zhang C, Yu M, et al. Untargeted metabolomics of pulmonary tuberculosis patient serum reveals potential prognostic markers of both latent infection and outcome. *Front Public Health* [Internet]. 2022 Nov 15 [cited 2025 Jun 17];10:962510. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9705731/>
30. Viode A, van Zalm P, Smolen KK, Fatou B, Stevenson D, Jha M, et al. A simple, time- and cost-effective, high-throughput depletion strategy for deep plasma proteomics. *Sci Adv* [Internet]. 2023 Mar 29 [cited 2025 Jun 17];9(13). Available from: [/doi/pdf/10.1126/sciadv.adf9717?download=true](https://doi.org/10.1126/sciadv.adf9717?download=true)
31. Wu M, Liu Z, Zhang S. Down-regulation of hsa_circ_0045474 induces macrophage autophagy in tuberculosis via miR-582-5p/TNKS2 axis. *Innate Immun* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2025 Jun 17];28(1):11. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8841633/>
32. Wu Z, Tan Q, Jia X, Wu H, Liang J, Wen W, et al. Single molecule measurements of microRNAs in the serum of patients with pulmonary tuberculosis. *Front Immunol* [Internet]. 2024;15:1418085. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39286248/>
33. Chen J, Wu L, Lv Y, Liu T, Guo W, Song J, et al. Screening of Long Non-coding RNAs Biomarkers for the Diagnosis of Tuberculosis and Preliminary Construction of a Clinical Diagnosis Model. *Front Microbiol* [Internet]. 2022 Mar 3 [cited 2025 Jun 17];13:774663. Available from: www.frontiersin.org
34. Hoa NB, Fajans M, Nguyen Van H, Vu Ngoc B, Nguyen Viet N, Nguyen Thi H, et al. Urine lipoarabinomannan concentrations among HIV-negative adults with pulmonary or extrapulmonary tuberculosis disease in Vietnam. Gupta RK, editor. *PLOS Global Public Health* [Internet]. 2024 Nov 6 [cited 2025 Jun 17];4(11):e0003891. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11540228/>

