



# Características clínicas e inmunológicas de tuberculosis: comparación entre niños y adultos

## Clinical and immunologic characteristics of tuberculosis: comparison between children and adults

Claudia Martínez-Sanabria,<sup>\*,‡</sup> Nelly F Méndez-Medina,<sup>‡,§</sup> Ana E Garduño-Torres,<sup>‡,§</sup>  
Miguel Ángel Salazar-Lezama,<sup>‡</sup> Yolanda González-Hernández<sup>‡</sup>

\*Benemérita Universidad Autónoma de Puebla. Puebla, México; <sup>‡</sup>Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas. Ciudad de México; <sup>§</sup>Universidad Nacional Autónoma de México, México.

**RESUMEN.** La tuberculosis pulmonar continúa siendo un problema de salud pública a nivel global, a pesar de los esfuerzos en programas para eliminarla, las metas no se han alcanzado, en parte por las limitaciones en el tiempo del diagnóstico de la enfermedad, lo que permite la transmisión a otras personas. La tuberculosis pulmonar es una enfermedad infecciosa que infecta a las personas de todas las edades, pero en particular cuando se trata de diagnosticar tuberculosis pulmonar en niños, es necesario considerar las características específicas de la edad, ya que mientras el riesgo de tuberculosis pulmonar es mayor en los lactantes más pequeños, a partir de cinco años disminuye el riesgo, ya que poseen una respuesta inmunitaria funcional similar a la de los adultos y se debe tomar en cuenta que la transmisión en niños generalmente es por contacto estrecho con un paciente adulto con tuberculosis pulmonar. El diagnóstico de la tuberculosis en niños y adultos se basa en una combinación de hallazgos clínicos, radiológicos, microbiológicos e inmunológicos. En esta revisión identificamos las principales diferencias clínicas que se presentan en niños y adultos con tuberculosis y diferencias entre las guías clínicas y los reportes de investigación, así como los hallazgos inmunológicos que podrían tener una aplicación en el diagnóstico oportuno.

**Palabras clave:** tuberculosis pulmonar, diagnóstico, características clínicas, características inmunológicas.

### INTRODUCCIÓN

La tuberculosis (TB) es una enfermedad que se transmite por vía aérea y puede infectar a personas de todas las edades. Debido a la vía de transmisión, la tuberculosis pulmonar

**ABSTRACT.** Pulmonary tuberculosis (TBP) remains a global public health problem, despite the efforts made in programs to eliminate it, the goals have not been attained, partially due to limitations in the time of diagnosis of the disease, which allows transmission to others. TBP is an infectious disease that infects people of all ages, when diagnosing TBP in children, it is necessary to take into account the age-specific characteristics of the disease, since although the risk of TBP is higher in younger infants, from the age of five the risk decreases, they have a functional immune response similar to that of adults and it must be taken into account that transmission in children is usually by close contact with an adult patient with TBP. The diagnosis of TB in children and adults is based on a combination of clinical, radiological, microbiological and immunological findings. In this review we identify the main clinical differences that occur in children and adults with TB and the differences between clinical guidelines and research reports, as well as immunological findings that could have an application in timely diagnosis.

**Keywords:** pulmonary tuberculosis, diagnosis, clinical features, immunologic features.

(TBP) es la forma clínica más frecuente. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que 10,0 millones de personas se infectaron con TB en 2019, del cual 56% son hombres adultos ( $\geq 15$  años), 32% mujeres adultas ( $\geq 15$  años) y 12% son niños ( $< 15$  años).<sup>1</sup> En una infección por

#### Correspondencia:

**Dra. Yolanda González-Hernández**

Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas, Ciudad de México.

**Correo electrónico:** ygonzalez@iner.gob.mx

Recibido: 27-VI-2023; aceptado: 11-X-2023.

**Citar como:** Martínez-Sanabria C, Méndez-Medina NF, Garduño-Torres AE, Salazar-Lezama MÁ, González-Hernández Y. Características clínicas e inmunológicas de tuberculosis: comparación entre niños y adultos. Neumol Cir Torax. 2023; 82 (2):84-92. <https://dx.doi.org/10.35366/115395>

M. tuberculosis existen diferencias en la carga bacilar, diagnóstico, espectro de la enfermedad, factores de riesgo y características clínicas que varían según la edad de los sujetos infectados.<sup>2,3</sup>

Los neonatos (0-12 meses) y lactantes (12-24 meses) tienen entre cinco y 10 veces más probabilidades de progresar a TB activa después de la infección, también es más probable que manifiesten formas graves y diseminadas de la enfermedad. La mayoría de los adultos son capaces de contener a *M. tuberculosis* sin desarrollar una enfermedad activa o eliminando al microorganismo y se estima que sólo de 5-10% de las personas infectadas van a desarrollar una TB activa.<sup>4</sup> La edad y la maduración del sistema inmune son los principales promotores involucrados en el desarrollo y fenotipo de infección por TB. En las diferentes etapas de crecimiento se han observado cambios en el riesgo y desarrollo de la enfermedad (*Tabla 1*).<sup>5,6</sup>

### CUADRO CLÍNICO DE LA TB PULMONAR EN NIÑOS Y EN ADULTOS

Los adultos y los niños con TBP muestran manifestaciones clínicas variadas y distintas. En los niños se opta por el diagnóstico clínico sobre el diagnóstico microbiológico, y aunque la mayoría de los casos no presentan signos o síntomas, se estima que sólo se logra un diagnóstico en 70% de los casos.<sup>7</sup> El contacto con una persona con TB, historial de contacto, es uno de los factores más importantes en el diagnóstico clínico de TBP en niños.<sup>8</sup> En el caso de que el contacto adulto con TBP, los signos y síntomas pueden ser comunes con otras infecciones respiratorias, que dificultan el diagnóstico y tratamiento oportuno de la TBP.<sup>6</sup> Los niños de 5 a 10 años pueden presentar una enfermedad clínicamente silenciosa mientras que los menores de 2 años tienen más probabilidades de presentar signos y síntomas de enfermedad pulmonar.<sup>9-11</sup> Algunos síntomas constitucionales comunes incluyen la disminución del apetito (la alteración de los percentiles de peso en los menores de 15 años), fatiga y fiebre (*Tabla 2*).<sup>11-13</sup>

En adultos infectados, los signos y síntomas son más claros, dentro de las principales manifestaciones clínicas se encuentran: la fiebre, pérdida de apetito (disminución

de peso), astenia, sudoración nocturna profusa y malestar general. Una forma especial de inicio es la neumonía tuberculosa, que puede presentarse como un cuadro clínico radiológico similar al de la neumonía bacteriana (*Tabla 2*).<sup>6,8,13-16</sup>

La OMS establece una tos de cualquier duración como signo de TBP, en reportes recientes se menciona la tos crónica e incesante que no mejora en más de tres semanas descartando otras causas; sin embargo, la Guía de Práctica Clínica menciona tos productiva mayor a dos semanas, siendo ésta la única diferencia clínica relevante por tiempo de evolución, además la información sobre signos y síntomas es escasa en niños con TB quienes llegan a ser los más afectados por el tratamiento.

### DIAGNÓSTICO DE LA TB PULMONAR EN NIÑOS Y EN ADULTOS

Se estima que la TB en todas sus formas afecta hasta un cuarto de la población mundial,<sup>16</sup> y que la enfermedad de TBP está subestimada mayormente en niños, estos datos representan un desafío para el diagnóstico oportuno de la TBP. Es por ello que se deben evaluar la variedad de signos y síntomas que se presentan, así como la ausencia de éstos, y explorar datos clínicos en el cuidador primario o el historial de contactos recientes.<sup>11,17,18</sup> La dificultad para establecer un diagnóstico definitivo, aunado a la frecuencia de enfermedad extrapulmonar en niños pequeños, hace que la prioridad de salud pública sea menor que en adultos.<sup>19-22</sup>

El diagnóstico de TBP se basa en múltiples modalidades, entre las que se encuentran los datos clínicos, los radiológicos y los bacteriológicos. Clínicamente, los niños tienen formas de TBP paucibacilar (pocos bacilos de *M. tuberculosis*) o TB extrapulmonar.<sup>11,23,24</sup> En neonatos a escolares (0-10 años) generalmente las pruebas de diagnóstico de TB se realizan mediante procedimientos invasivos.<sup>25</sup> Tanto para adultos como en niños podemos incluir estudios de imagen como la radiografía de tórax, la cual es comúnmente la investigación más informativa, aunque existen diferencias significativas, entre las que podemos encontrar de acuerdo con la edad, la tomografía computarizada (TC) de tórax de

**Tabla 1:** Riesgo de desarrollar tuberculosis (TB) activa en las distintas etapas de crecimiento.<sup>5,6</sup>

|                            | Edad (%)                |                |            |         |             |         |
|----------------------------|-------------------------|----------------|------------|---------|-------------|---------|
|                            | Neonatal-lactante menor | Lactante mayor | Preescolar | Escolar | Adolescente | Adultos |
| Riesgo de TB pulmonar      | 30-40                   | 10-20          | 5          | 2       | 10-20       | 5-10    |
| Riesgo de TB extrapulmonar | 10-20                   | 2-5            | 0.5        | < 0.5   | < 0.5       | < 0.5   |

Neonatal-lactante menor: 0-12 meses. Lactante mayor: 12-24 meses. Preescolar: 2-5 años. Escolar: 5-10 años. Adolescente: 11-19 años. Adultos: 19 años en adelante.

**Tabla 2:** Cuadro clínico, signos y síntomas de tuberculosis (TB) en niños y adultos.<sup>6,8,11-16</sup>

|         | Reportes   |  | Guía de Práctica Clínica        |                            | Directrices unificadas de la OMS sobre la tuberculosis 2022. Diagnóstico y tratamiento |                     |
|---------|--|--|---------------------------------|----------------------------|--|---------------------|
|         | Signos   | Síntomas   | Signos                          | Síntomas                   | Signos   | Síntomas            |
| Niños   | Pérdida de peso*   | Sudoración nocturna                                | Pérdida de peso*                | Debilidad o fatiga         | Ganancia ponderal deficiente<br>Retraso en el crecimiento                              | Sudoración nocturna |
|         | Fiebre de > 38 °C durante al menos dos semanas, descartando otras causas comunes         | Signos tóxicos inespecíficos                       | Fiebre                          | Falta de apetito           | Fiebre   | —                   |
|         | Tos crónica e incesante que no mejora $\geq 3$ semanas                                   | Signos de hipersensibilidad como el eritema nodoso | Tos productiva $\geq 2$ semanas | —                          | Tos de cualquier duración<br>Dolor torácico<br>Hemoptisis                              | —                   |
|         | Sibilancias<br>Neonatos y lactantes: común<br>Niños preescolares y escolares: poco común | —  | —                               | —                          | Disnea   | —                   |
| Adultos | Tos productiva $\geq 2$ semanas  | Escalofríos  | Tos productiva $\geq 2$ semanas | Sudores nocturnos          | Tos de cualquier duración  | Sudoración nocturna |
|         | Hemoptisis   | Falta de apetito                                   | Hemoptisis                      | Falta de apetito           | Hemoptisis<br>Dolor torácico<br>Disnea   | —                   |
|         | Fiebre**   | Fatiga   | Fiebre                          | Fatiga<br>Malestar general | Fiebre   | —                   |
|         | Pérdida de peso  | —  | Pérdida de peso                 | —                          | Pérdida de peso  | —                   |

\* Según la tabla de curvas de crecimiento y percentiles del niño. \*\* Mayor a 38.3 °C. Datos de otros reportes Guía de Práctica Clínica.

Directrices unificadas de la Organización Mundial de la Salud (OMS) sobre la tuberculosis. Módulo 3: Diagnóstico y tratamiento. Medios de diagnóstico rápido para la detección de la tuberculosis.

alta resolución que proporciona una visualización más precisa, pero su uso debe limitarse a casos complicados.<sup>11,18,25,26</sup>

El diagnóstico microbiológico se ve limitado por la dificultad de obtener muestras de esputo en niños, ya que rara vez pueden proporcionar una muestra de esputo expectorado, aunado a que los niños producen pocos bacilos, hace que el aislamiento microbiológico para las pruebas de la baciloscopía sea poco sensible, el cultivo de *M. tuberculosis* sólo detecta alrededor de 30-40% de los casos en niños.<sup>7</sup> Por lo que la microscopía en frotis ha sido reemplazada por las pruebas de cultivo y amplificación de ácidos nucleicos en niños.<sup>26,27</sup> Aunque la OMS recomienda el uso de la prueba Xpert MTB/RIF para todos los niños con sospecha de TB,<sup>15</sup>

otros estudios muestran que el valor diagnóstico del Xpert MTB/RIF en muestras de fluidos broncoalveolares (BALF) en pacientes con TBP tiene una alta sensibilidad y especificidad, excepto los niños.<sup>28,29</sup> En otro estudio en menores de 15 años, la prueba de Gene Xpert MTB/RIF presentó una sensibilidad de 50% y una especificidad de 96% en muestras de aspirado gástrico, esputo inducido y BALF, con una sensibilidad superior a la baciloscopía.<sup>30</sup> Debido a lo anterior, las pruebas moleculares deben ser consideradas como una herramienta diagnóstica en niños sin descartar el seguimiento en niños con pruebas negativas.

En los adultos, el diagnóstico suele ser más oportuno y se basa en pruebas microbiológicas como es la baciloscopía y

**Tabla 3:** Diagnóstico con radiografía de tórax, TST, amplificación de ácido nucleicos e IGRA en niños y en adultos.<sup>8,11,15-17,31-34</sup>

|   | Datos de otros reportes  | Guía de Práctica Clínica  | Diretrices unificadas de la OMS sobre la tuberculosis 2022. Diagnóstico  |
|---|--|---|--|
| <b>Radiografía de tórax normal o lateral</b>            |  |   |  |
|   | Un complejo primario, que consiste en: opacificación (mediastínica o subcarinal) y consolidación o una lesión segmentaria (infiltrado y atelectasia)         | Con infiltrado unilateral o derrame pleural no explicable por otra causa  | Tiene una especificidad deficiente y, por lo tanto, un rendimiento muy bajo para la TB positiva verdadera  |
| <b>Baciloscopía en esputo</b>                           |  |   |  |
|   | Inducción de esputo (solución salina tibia) en casos de obtención de muestra es difícil  | En esputo y jugo gástrico con la desventaja de que es paucibacilar  | Prueba diagnóstica básica, poco sensible   |
| <b>Prueba cutánea de la tuberculina</b>                 |  |   |  |
| Niños   | Niños inmunodeprimidos (incluidos niños VIH positivos): > 5 mm y en todos los demás niños (con o sin vacuna BCG): > 10 mm                                    | Expuestos a adultos con TBP activa $\geq 10$ mm   | > 5 mm en niños con desnutrición grave, > 10 mm niños expuestos a adultos con TB   |
| <b>Xpert MTB/RIF o Xpert Ultra</b>                      |  |   |  |
|   | Xpert MTB/RIF en TB pulmonar, y extrapulmonar detecta al 80%   | No menciona información al respecto   | Debería usarse la prueba Xpert Ultra como la prueba diagnóstica inicial de la TB   |
| <b>IGRA en niños</b>                                    |  |   |  |
|   | Es limitada, de baja calidad, poca evidencia de estudios en neonatos y escolares. En niños con VIH la sensibilidad es baja                                   | No menciona información al respecto   | En niños mayores de 2 años   |
| <b>Radiografía de tórax normal o lateral en adultos</b> |  |   |  |
|   | Adenopatías hiliares, derrame pleural  | Consolidación pulmonar, cambios fibrosos en radiografía de tórax sugestivos de TBP inactiva   | Se puede presentar una enfermedad cavernosa extensa. Ofrece una sensibilidad alta, pero baja especificidad   |
| <b>Baciloscopía en esputo en adultos</b>                |  |   |  |
|   | Recomendado, con sensibilidad del 73%  | Estudio rápido, sensibilidad (51.8%), especificidad (97.5%)<br>Nebulización con solución salina estéril hipertónico (3%) donde no es posible obtener muestra de manera espontánea | Es una técnica diagnóstica básica<br>Es una prueba poco sensible<br>Recomendable para dar seguimiento a los pacientes con tratamiento  |
| <b>Prueba cutánea de la tuberculina en adultos</b>      |  |   |  |
| Adultos   | Personas sin factor de riesgo: > 15 mm<br>Personas donde la TB es endémica: > 10 mm<br>Personas con contacto reciente o VIH: > 5 mm                          | $\geq 10$ mm o $\geq 5$ en: contacto estrecho con caso de TB activo, VIH, inmunocompromiso, uso de corticoesteroides, terapia inmunosupresora                                     | > 5 mm en contacto reciente con TB, > 10 mm en: consumidores de drogas inyectables, residentes de colectivos de alto riesgo* y > 15 mm en personas sin factores de riesgo de contacto con TB |
| <b>Xpert MTB/RIF en adultos</b>                         |  |   |  |
|   | Alta especificidad (85-98%)<br>Alta sensibilidad para la TB con baciloscopía positiva (96%)<br>Menor sensibilidad para la TB con baciloscopía negativa (66%) | No menciona información al respecto   | Debería usarse como la prueba inicial de diagnóstico de la TB y detección de resistencia a la rifampicina  |
| <b>IGRA en adultos</b>                                  |  |   |  |
|   | Especificidad del > 95% y mejor sensibilidad cuando está combinada con TST   | No menciona información al respecto   | Disminuye la exposición al tratamiento preventivo de la tuberculosis   |

TST = prueba cutánea de la tuberculina. IGRA = ensayos de liberación de interferón gamma. OMS = Organización Mundial de la Salud. TB = tuberculosis. VIH = virus de inmunodeficiencia humana. TBP = tuberculosis pulmonar. BCG = *bacillus Calmette Guerin*.

\* Personas que se encuentren en la cárcel, inmigrantes recientes de países que tienen una carga alta de TB.

el cultivo de *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*), siendo el cultivo de *M. tuberculosis* la prueba estándar de oro.<sup>7,8</sup> Existen diferentes métodos diagnósticos conforme a la edad, de acuerdo con reportes actuales y de la Guía de Práctica Clínica (*Tabla 3*).<sup>8,11,15-17,31-34</sup> Los signos, síntomas y tipo de diagnóstico pueden variar en función de la edad (*Figura 1*).<sup>1,6,7,9-11,24,26,31,35-37</sup>

A través del tiempo se han desarrollado y mejorado formas diagnósticas más complejas que nos permiten abordar al paciente de una forma oportuna para llevar un tratamiento adecuado, aunque también nos permiten ver que aún nos falta mucho con los métodos de diagnóstico empleados en los niños en la TBP, lo cual es complicado debido a su variedad de presentación y a los daños que pueden generar los medicamentos antituberculosos en los menores. Este avance de métodos de diagnóstico ha dejado atrás a la Guía de Práctica Clínica debido a la falta de información actualizada (*Figura 1* y *Tabla 3*).

La variedad de signos y síntomas que pueden presentar los pacientes de acuerdo con la etapa en la que se encuentre, junto con los métodos diagnósticos que podrían ser empleados de acuerdo con la edad, se muestran en la *Figura 1*.

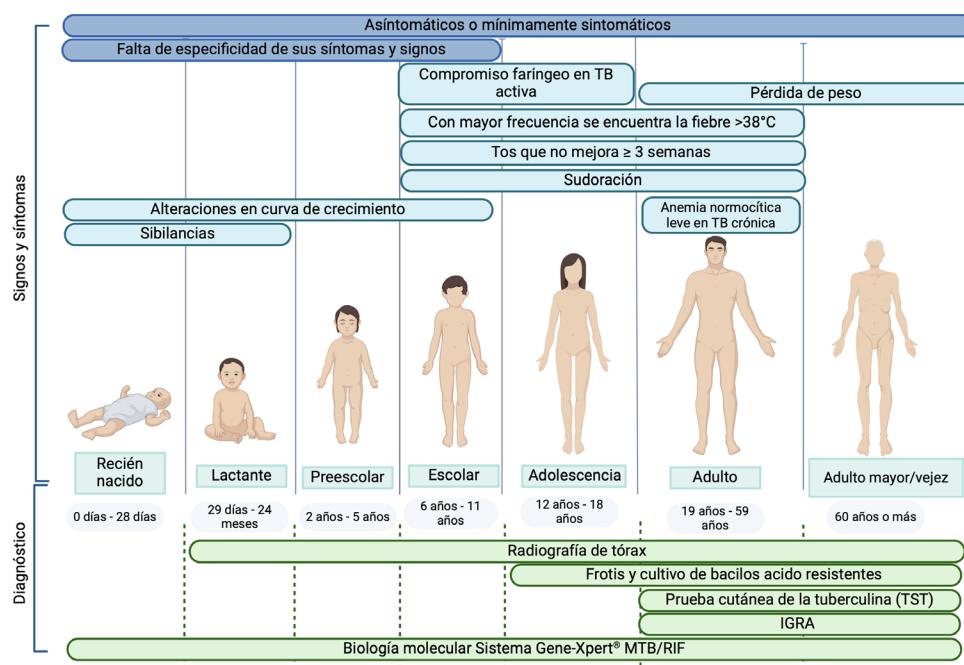
Como alternativa, se han propuesto distintas evaluaciones tanto de las poblaciones hematológicas como de la respuesta inmune que presenta el hospedero en respuesta a la infección por *M. tuberculosis*, las cuales pueden ser complementarias al diagnóstico de la TB y/o al seguimiento de la terapia farmacológica, aunque no se realizan de forma rutinaria.<sup>38</sup>

## POBLACIONES HEMATOPOYÉTICAS EN NIÑOS Y ADULTOS

Debido a que las poblaciones hematológicas varían con la edad, se analizaron los reportes de las cuentas hematológicas de sujetos sanos en comparación con los pacientes con TBP en distintas edades. En los neonatos, el sistema inmunológico se encuentra en un estado inmaduro, el cual se va desarrollando durante los primeros años de vida. La maduración del sistema inmune va a depender en parte por la exposición de antígenos. Es por ello que tanto los niños como los adultos mayores tienen una mayor susceptibilidad a las infecciones en general.<sup>39,40</sup> Aunque algunos pacientes pueden presentar variaciones en los números absolutos de las subpoblaciones hematológicas, cuando se comparan estos valores en pacientes con TBP sin comorbilidades como VIH, el número de células hematológicas no es significativamente diferente en los diferentes grupos (*Tabla 4*).<sup>41-45</sup>

En general, las cuentas de monocitos, linfocitos y eosinófilos en pacientes con TB se encuentran dentro del rango normal respecto a los controles sanos; sin embargo, en algunos pacientes, se han reportado alteraciones hematológicas como monocitosis, eosinofilia, linfopenia y neutrofilia,<sup>5,46</sup> algunas de estas alteraciones se han asociado con la coinfección con VIH.<sup>43</sup>

No es claro qué tanto contribuyen las variaciones en valores hematológicos en la TB. Lo que se ha observado en mayor medida es la susceptibilidad a la TB en niños atribuida a un estado inmunológico inmaduro.<sup>47</sup>



**Figura 1:**

Signos, síntomas y diagnóstico de acuerdo con la edad para tuberculosis pulmonar.<sup>1,7,10,17,26,28,34,38-43</sup>

**Tabla 4:** Comparación de las cuentas de células hematopoyéticas en sanos y pacientes con tuberculosis durante la edad neonatal-preescolares y adultos.<sup>5,41-47</sup>

| Célula      | Condición    | Neonatal-preescolar*<br>( $\times 10^3/\text{mm}^3$ ) | Adolescentes-adultos**<br>( $\times 10^3/\text{mm}^3$ ) |
|-------------|--------------|---|---|
| Monocitos   | Sanos        | 0.5-1.1   | 0.3-1.1   |
|             | Tuberculosis | 0.83  | 0.41-0.69   |
| Neutrófilos | Sanos        | 1.5-8.5   | 1.8-7.7   |
|             | Tuberculosis | 9.7   | 4.0-5.2   |
| Eosinófilos | Sanos        | 0.3   | 0.2-0.5   |
|             | Tuberculosis | 0.2   | 1.7-3.8   |
| Linfocitos  | Sano         | 2.0-8.0   | 1.0-5.2   |
|             | Tuberculosis | 4.7   | 1.5-2.1   |

\* 0-5 años. \*\* > 11 años.

**Tabla 5:** Biomarcadores para el inmunodiagnóstico de la tuberculosis en niños y adultos.<sup>25,47,49-68</sup>

| Biomarcador                   | Neonatos-escolares  | Adolescentes y adultos   |
|-------------------------------|---|--|
| Vesículas extracelulares (VE) | Sangre: se han detectado LAM y LprG por inmunoensayo  | Orina: se han detectado LAM y CFP-10 (Rv3874) por I-PCR<br>Suero: péptidos de <i>M. tuberculosis</i> por MRM-MS  |
| Citocinas                     | Espumo: detección de IFN- $\gamma$ e IL-2 por ELISPOT<br>Sangre: detección de IFN- $\gamma$ , IP-10, (TNF)- $\alpha$ , IL-1ra, IL-2, IL-13 y MIP-1 $\beta$ por inmunoensayo multiplex   | Sangre: detección de IL-2 IL-1ra, IL-10 y TNF- $\alpha$ por inmunoensayo multiplex   |
| miRNAs                        | Sangre: la identificación combinada de: miR-1, miR-155, miR-31, miR-146a, miR-10a, miR-125, miR-150, miR-29 regulados al alta con sensibilidad de 95.8% y miR-29 regulado a la baja con una sensibilidad del 95%<br>Suero: la detección de let-7e, miR-146a, miR-148a, miR-192, miR-193a-5p, miR-451, miR-532-5p, miR-590 -5p, miR-660, miR-885-5p, miR-223, miR-30e, miR-25, miR-146 | Líquido pleural: la identificación combinada de miR-3615, miR-4616, miR-378i que se expresan al alta en pacientes con TB activa y latente<br>Suero: un biomarcador prometedor para el diagnóstico de TB-MDR es el Let-7e-5p, miR-155, miR-21-5p, miR-92a-3p y miR-148b-3p, miR-21-5p, miR-92a-3p y miR-148b-3p<br>Espumo: miR-151, miR-409-3p, miR-1204, hsa-miR-376c, miR-23a<br>Suero/espumo: miR-1270, miR-371-3p, miR-380, miR-582-3p, miR-618 |
| IP10/CXCL10                   | Sangre: detección de IP-10 utilizando un ELISA tipo sándwich  | Orina: detección de IP-10 asociada con la eficacia de tratamiento por ELISA  |
| Lipoproteínas                 | Plasma: lipoproteína (TLP) de <i>M. tuberculosis</i> por ELISA  | Suero: ensayo de captura de lipoproteínas por ELISA  |
| 75 metabolitos                | Suero: detección de metabolitos (leucina y quinurenina) por espectrometría de masas   | Orina: N-acetilhexosamina, neopterina, diacetilespermina y ácidos siálicos por espectrometría de masas   |

ELISPOT = inmunoadsorción ligada a enzima por puntos. I-PCR = reacción de inmunopolimerasa. MRM-MS = ensayos de espectrometría de masas de monitorización de reacciones múltiples. Bioplex = inmunoensayo multiplex. ELISA = inmunoadsorción ligada a enzima.

## INMUNODIAGNÓSTICO DE LA TB PULMONAR EN NIÑOS Y EN ADULTOS

Debido a que los métodos convencionales de diagnóstico existentes suelen tener limitaciones en cuanto al tiempo

del diagnóstico, la sensibilidad y/o especificidad y, en ocasiones, son demasiado costosos o complejos para entornos con recursos limitados,<sup>25,48</sup> se han realizado estudios inmunológicos basados en la respuesta del hospedero en la infección por *M. tuberculosis*, prediciendo

la eficacia del tratamiento, la reactivación de la infección y las respuestas inmunes por vacunación.<sup>49</sup> A lo largo de las últimas décadas se han propuesto distintos marcadores basados en la respuesta del hospedero (biomarcadores) para el diagnóstico de TBP, los cuales se han centrado en diagnosticar la TBP activa, la TB latente, y en medir la eficacia de los tratamientos.<sup>38,49</sup>

A partir de esos hallazgos se han desarrollado nuevas herramientas como de inmunoperfiles o perfiles inmunológicos, los miRNAs, medición de los metabolitos solubles (como citocinas, quimiocinas o factores de crecimiento) y el uso de nuevas herramientas como la transcriptómica y las multiómicas que mejoren el diagnóstico de la TB basados en biomarcadores presentes en muestras accesibles como sangre periférica, saliva u orina (*Tabla 5*).<sup>47,49-65</sup> El uso de miRNAs en adultos ha demostrado ser efectivo a la hora de discernir entre TBP y otros tipos de patologías (cáncer de pulmón y neumonía).<sup>25</sup> Respecto a otros métodos como el uso de citocinas de biomarcadores, ha demostrado potencial en la detección de TBP en niños con altos niveles de sensibilidad y especificidad.<sup>66</sup> Aunque estos biomarcadores de TB aún se encuentran en etapa experimental y preclínica, pocos progresan a una etapa de validación,<sup>67</sup> por lo que son sólo alternativas para la detección de *M. tuberculosis* y buscan solucionar las problemáticas que representa diagnosticar.

El diagnóstico oportuno y preciso de la TBP es un factor determinante para la detección temprana y esencial para lograr cumplir con los programas globales de control de la TB.<sup>16</sup> Por ese motivo es importante validar los nuevos métodos de diagnóstico de TB basados en biomarcadores.<sup>65,67,68</sup> Desafortunadamente, pocos biomarcadores progresan a una etapa de desarrollo, por lo que se requiere financiar estudios de validación y de diseño de aplicación para el uso de biomarcadores en el diagnóstico de la TBP y el monitoreo de tratamiento farmacológico. Hasta el momento, sólo se ha utilizado la medición de biomarcadores como alternativas para la detección de *M. tuberculosis* en pacientes de difícil diagnóstico, como es el diagnóstico de la TBP en niños.

## CONCLUSIONES

El diagnóstico de TB en niños y adultos requiere un alto índice de sospecha, una evaluación exhaustiva de las características clínicas y radiológicas y un uso juicioso de las pruebas diagnósticas. Aunque las características clínicas e inmunológicas de la TB son similares en ambas poblaciones, existen diferencias que deben tenerse en cuenta a la hora de realizar el diagnóstico. Se requiere seguir investigando para desarrollar pruebas diagnósticas más precisas y fiables de la TB, especialmente en los niños.

## Agradecimientos

A Jesús Guillermo Córdova Gutiérrez por sus aportaciones en la revisión de la literatura.

## REFERENCIAS

1. Sulis G, Centis R, Sotgiu G, D'Ambrosio L, Pontali E, Spanevello A, et al. Recent developments in the diagnosis and management of tuberculosis. *NPJ Prim Care Respir Med*. 2016;26:16078. doi: 10.1038/npjpcrm.2016.78.
2. Olmo-Fontánez AM, Turner J. Tuberculosis in an aging world. *Pathogens*. 2022;11(10):1101. doi: 10.3390/pathogens11101101.
3. Ritz N, Curtis N. Novel concepts in the epidemiology, diagnosis and prevention of childhood tuberculosis. *Swiss Med Wkly*. 2014;144:w14000. doi: 10.4414/sm.2014.14000.
4. Vanden Driessche K, Persson A, Marais BJ, Fink PJ, Urdahl KB. Immune vulnerability of infants to tuberculosis. *Clin Dev Immunol*. 2013;2013:781320. doi: 10.1155/2013/781320.
5. Lewinsohn DA, Lewinsohn DM. Immunologic susceptibility of young children to *Mycobacterium tuberculosis*. *Pediatr Res*. 2008;63(2):115. doi: 10.1203/pr.0b013e3181652085.
6. Thomas TA. Tuberculosis in children. *Pediatr Clin North Am*. 2017;64(4):893-909. doi: 10.1016/j.pcl.2017.03.010.
7. Gutiérrez-González LH, Juárez E, Carranza C, Carreto-Binaghi LE, Alejandre A, Cabello-Gutiérrez C, et al. Immunological aspects of diagnosis and management of childhood tuberculosis. *Infect Drug Resist*. 2021;14:929-946. doi: 10.2147/idr.s295798.
8. García-De Cruz S, Aldea-Mansilla C, Campos-Bueno A, Del Villar-Sordo V. Diagnóstico microbiológico de la tuberculosis. 20 años en la provincia de Soria. Rendimiento y oportunidades básicas de mejora. *Rev Esp Quimioter*. 2018;31(2):131-135.
9. Tsai KS, Chang HL, Chien ST, Chen KL, Chen KH, Mai MH, et al. Childhood tuberculosis: epidemiology, diagnosis, treatment, and vaccination. *Pediatr Neonatol*. 2013;54(5):295-302. doi: 10.1016/j.pedneo.2013.01.019.
10. Newton SM, Brent AJ, Anderson S, Whittaker E, Kampmann B. Paediatric tuberculosis. *Lancet Infect Dis*. 2008;8(8):498-510. doi: 10.1016/s1473-3099(08)70182-8.
11. Furin J. Advances in the diagnosis, treatment, and prevention of tuberculosis in children. *Expert Rev Respir Med*. 2019;13(3):301-311. doi: 10.1080/17476348.2019.1569518.
12. Rayment JH, Guthrie JL, Lam K, Whelan M, Lee B, Jamieson FB, et al. Culture-positive pediatric tuberculosis in Toronto, Ontario: sources of infection and relationship of birthplace and mycobacterial lineage to phenotype. *Pediatr Infect Dis J*. 2016;35(1):13-18. doi: 10.1097/inf.0000000000000915.
13. 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*. 2020;47(5):4065-4075. doi: 10.1007/s11033-020-05413-7.
14. Carvalho I, Goletti D, Manga S, Silva DR, Manisero D, Migliori G. Managing latent tuberculosis infection and tuberculosis in children. *Pulmonology*. 2018;24(2):106-114. doi: 10.1016/j.rppnen.2017.10.007.
15. Manual operativo de la OMS sobre la tuberculosis. Modulo 3: Diagnóstico. Métodos de diagnóstico rápido para detectar la tuberculosis, 2020. Washington, D.C.: Organización Panamericana de la Salud; 2022.

16. World Health Organization. Global tuberculosis report 2021: supplementary material. Geneva: World Health Organization; 2022.
17. Auguste P, Madan J, Tsartsadze A, Court R, McCarthy N, Sutcliffe P, et al. Identifying latent tuberculosis in high-risk populations: Systematic review and meta-analysis of test accuracy. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2019;23(11):1178-1190. doi: 10.5588/ijtdl.18.0743.
18. Khatami A, Britton PN, Marais BJ. Management of children with tuberculosis. *Clin Chest Med.* 2019;40(4):797-810. doi: 10.1016/j.ccm.2019.08.003.
19. Comstock GW, Livesay VT, Woolpert SF. Evaluation of BCG vaccination among Puerto Rican children. *Am J Public Health.* 1974;64(3):283-291. doi: 10.2105/ajph.64.3.283.
20. Connell TG, Zar HJ, Nicol MP. Advances in the diagnosis of pulmonary tuberculosis in HIV-infected and HIV-uninfected children. *J Infect Dis.* 2011;204 Suppl 4(Suppl 4):S1151-S1158. doi: 10.1093/infdis/jir413.
21. Rojas-Valles EU, Sánchez-Godínez JY, Bautista-González AI, Garduño-Torres AE, González Y. Biomarcadores exosomales: nuevas perspectivas para el diagnóstico y pronóstico de las enfermedades respiratorias. *Neumol Cir Torax.* 2021;80(4):269-285. doi: 10.35366/103452.
22. Getnet F, Demissie M, Assefa N, Mengistie B, Worku A. Delay in diagnosis of pulmonary tuberculosis in low-and middle-income settings: Systematic review and meta-analysis. *BMC Pulm Med.* 2017;17(1):202. doi: 10.1186/s12890-017-0551-y.
23. Marais BJ, Gie RP, Hesseling AC, Schaaf HS, Lombard C, Enarson DA, et al. A refined symptom-based approach to diagnose pulmonary tuberculosis in children. *Pediatrics.* 2006;118(5):e1350-e1359. doi: 10.1542/peds.2006-0519.
24. Carreto-Binaghi LE, Juárez E, Guzmán-Beltrán S, Herrera MT, Torres M, Alejandre A, et al. Immunological evaluation for personalized interventions in children with tuberculosis: Should it be routinely performed? *J Immunol Res.* 2020;2020:8235149. doi: 10.1155/2020/8235149.
25. Vishinkin R, Busool R, Mansour E, Fish F, Esmail A, Kumar P, et al. Profiles of volatile biomarkers detect tuberculosis from skin. *Adv Sci (Weinh).* 2021;8(15):e2100235. doi: 10.1002/advs.202100235.
26. Saktiawati AMI, Putera DD, Setyawan A, Mahendradhata Y, van der Werf TS. Diagnosis of tuberculosis through breath test: A systematic review. *EBioMedicine.* 2019;46:202-214. doi: 10.1016/j.ebiom.2019.07.056.
27. Graham SM, Cuevas LE, Jean-Philippe P, Browning R, Casenghi M, Detjen AK, et al. Clinical case definitions for classification of intrathoracic tuberculosis in children: An Update. *Clin Infect Dis.* 2015;61 Suppl 3(Suppl 3):S179-S187. doi: 10.1093/cid/civ581.
28. Liu HC, Gao YL, Li BDF, Zhao XY, Pan YQ, Zhua CT. Value of Xpert MTB/RIF using bronchoalveolar lavage fluid for the diagnosis of pulmonary tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Microbiol.* 2021;59(4):e02170-20. doi: 10.1128/jcm.02170-20.
29. Boehme CC, Nicol MP, Nabeta P, Michael JS, Gotuzzo E, Tahirli R, et al. Feasibility, diagnostic accuracy, and effectiveness of decentralised use of the Xpert MTB/RIF test for diagnosis of tuberculosis and multidrug resistance: A multicentre implementation study. *Lancet.* 2011;377(9776):1495-1505. doi: 10.1016/s0140-6736(11)60438-8.
30. Atehortúa Muñoz SL, Muñoz JR, Cárdenas Moreno SV, Ferreira CA, Cornejo Ochoa JW. Xpert MTB/RIF® como herramienta diagnóstica en una cohorte de niños menores de 15 años con sospecha clínica de tuberculosis pulmonar en un hospital de alta complejidad de Medellín. *Infectio.* 2017;21(1). doi: 10.22354/in.v21i1.638.
31. Saktiawati AMI, Subronto YW, Stienstra Y, Sumardi, Supit F, van der Werf TS. Sensitivity and specificity of routine diagnostic work-up for tuberculosis in lung clinics in Yogyakarta, Indonesia: A cohort study. *BMC Public Health.* 2019;19(1):363. doi: 10.1186/s12889-019-6658-8.
32. Jia J, Chen D, Liu L, Siddiqui MJ, Yang F, Zhu Y, et al. Prevalence of latent tuberculosis infection among healthy young children and adolescents and a two-step approach for the diagnosis of tuberculosis infection in Chengdu, China. *Pediatr Infect Dis J.* 2022;41(1):6-11. doi: 10.1097/inf.0000000000003338.
33. Lewinsohn DM, Leonard MK, LoBue PA, Cohn DL, Daley CL, Desmond E, et al. Official American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America/Centers for Disease Control and Prevention Clinical Practice Guidelines: diagnosis of tuberculosis in adults and children. *Clin Infect Dis.* 2017;64(2):111-115. doi: 10.1093/cid/ciw778.
34. Cox H, Furin J. The incalculable costs of tuberculosis. *Lancet Glob Health.* 2021;9(10):e1337-e1338. doi: 10.1016/s2214-109x(21)00345-4.
35. Detjen AK, DiNardo AR, Leyden J, Steingart KR, Menzies D, Schiller I, et al. Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in children: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med.* 2015;3(6):451-461. doi: 10.1016/s2213-2600(15)00095-8.
36. Sharma SK, Mohan A, Sharma A. Challenges in the diagnosis & treatment of miliary tuberculosis. *Indian J Med Res.* 2012;135(5):703-730.
37. Szymowsk JD, Lynch JB. Profile of delamanid for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Drug Des Devel Ther.* 2015;9:677-682. doi: 10.2147/dddt.s60923.
38. Carranza C, Herrera MT, Guzmán-Beltrán S, Salgado-Cantú MG, Salido-Guadarrama I, Santiago E, et al. A dual marker for monitoring MDR-TB treatment: host-derived miRNAs and *M. tuberculosis*-derived RNA sequences in serum. *Front Immunol.* 2021;12:760468. doi: 10.3389/fimmu.2021.760468.
39. Simon AK, Hollander GA, McMichael A. Evolution of the immune system in humans from infancy to old age. *Proc Biol Sci.* 2015;282(1821):20143085. doi: 10.1098/rspb.2014.3085.
40. Tschudy Megan M, Arcada Kristin M. Manual Harriet Lane de pediatría. Edición 19. España: Elsevier; 2013.
41. Wessels G, Schaaf HS, Beyers N, Gie RP, Nel E, Donald PR. Haematological abnormalities in children with tuberculosis. *J Trop Pediatr.* 1999;45(5):307-310. doi: 10.1093/tropej/45.5.307.
42. Abay F, Yalew A, Shibabaw A, Enawgaw B. Hematological abnormalities of pulmonary tuberculosis patients with and without HIV at the University of Gondar Hospital, Northwest Ethiopia: a comparative cross-sectional study. *Tuberc Res Treat.* 2018;2018:5740951. doi: 10.1155/2018/5740951.
43. Luo M, Liu M, Wu X, Wu Y, Yang H, Qin L, et al. Impact of anemia on prognosis in tuberculosis patients. *Ann Transl Med.* 2022;10(6):329. doi: 10.21037/atm-22-679.
44. Shah A, Desai KN, Maru AM. Evaluation of hematological parameters in pulmonary tuberculosis patients. *J Family Med Prim Care.* 2022;11(8):4424-4428. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc\_2451\_21.
45. Shafee M, Abbas F, Ashraf M, Mengal MA, Kakar N, Ahmad Z, et al. Hematological profile and risk factors associated with pulmonary tuberculosis patients in Quetta, Pakistan. *Pak J Med Sci.* 2014;30(1):36-40. doi: 10.12669/pjms.301.4129.
46. Hurtado TGF, Zarazúa JM. Hallazgos en la biometría hemática de pacientes con diagnóstico de tuberculosis pulmonar activa. *Med Int Mex.* 2009;25(2):101-104.

47. Druszcynska M, Wawrocki S, Szewczyk R, Rudnicka W. Mycobacteria-derived biomarkers for tuberculosis diagnosis. *Indian J Med Res.* 2017;146(6):700-707. doi: 10.4103/ijmr.ijmr\_1441\_16.
48. Wallis RS, Kim P, Cole S, Hanna D, Andrade BB, Maeurer M, et al. Tuberculosis biomarkers discovery: developments, needs, and challenges. *Lancet Infect Dis.* 2013;13(4):362-372. doi: 10.1016/s1473-3099(13)70034-3.
49. Xia Q, Lee MH, Walsh KF, McAulay K, Bean JM, Fitzgerald DW, et al. Urinary biomarkers of mycobacterial load and treatment response in pulmonary tuberculosis. *JCI Insight.* 2020;5(18):e136301. doi: 10.1172/jci.insight.136301.
50. Walzl G, McNerney R, du Plessis N, Bates M, McHugh TD, Chegou NN, et al. Tuberculosis: advances and challenges in development of new diagnostics and biomarkers. *Lancet Infect Dis.* 2018;18(7):e199-e210. doi: 10.1016/s1473-3099(18)30111-7.
51. Lin J, Li J, Huang B, Liu J, Chen X, Chen XM, et al. Exosomes: novel biomarkers for clinical diagnosis. *ScientificWorldJournal.* 2015;2015:657086. doi: 10.1155/2015/657086.
52. Mehaffy C, Kruh-Garcia NA, Graham B, Jarlsberg LG, Willyerd CE, Borisov A, et al. Identification of *Mycobacterium tuberculosis* peptides in serum extracellular vesicles from persons with latent tuberculosis infection. *J Clin Microbiol.* 2020;58(6):e00393-20. doi: 10.1128/jcm.00393-20.
53. Chiappini E, Della Bella C, Bonsignori F, Sollai S, Amedei A, Galli L, et al. Potential role of *M. tuberculosis* specific IFN- $\gamma$  and IL-2 ELISPOT assays in discriminating children with active or latent tuberculosis. *PLoS One.* 2012;7(9):e46041. doi: 10.1371/journal.pone.0046041.
54. Tebruegge M, Dutta B, Donath S, Ritz N, Forbes B, Camacho-Badilla K, et al. Mycobacteria-specific cytokine responses detect tuberculosis infection and distinguish latent from active tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;192(4):485-499. doi: 10.1164/rccm.201501-0059oc.
55. Miotto P, Mwangoka G, Valente IC, Norbis L, Sotgiu G, Bosu R, et al. miRNA signatures in sera of patients with active pulmonary tuberculosis. *PLoS One.* 2013;8(11):e80149. doi: 10.1371/journal.pone.0080149.
56. Zhou M, Yu G, Yang X, Zhu C, Zhang Z, Zhan X. Circulating microRNAs as biomarkers for the early diagnosis of childhood tuberculosis infection. *Mol Med Rep.* 2016;13(6):4620-4626. doi: 10.3892/mmr.2016.5097.
57. Ruiz-Tagle C, Naves R, Balcells ME. Unraveling the role of MicroRNAs in *Mycobacterium tuberculosis* infection and disease: advances and pitfalls. *Infect Immun.* 2020;88(3):e00649-19. doi: 10.1128/iai.00649-19.
58. Whittaker E, Gordon A, Kampmann B. Is IP-10 a better biomarker for active and latent tuberculosis in children than IFN $\gamma$ ? *PLoS One.* 2008;3(12):e3901. doi: 10.1371/journal.pone.0003901.
59. Kim SY, Kim J, Kim DR, Kang YA, Bong S, Lee J, et al. Urine IP-10 as a biomarker of therapeutic response in patients with active pulmonary tuberculosis. *BMC Infect Dis.* 2018;18(1):240. doi: 10.1186/s12879-018-3144-3.
60. Yang X, Wipperman MF, Nachman S, Sampson NS. Exploring the value of *Mycobacterium tuberculosis* modified lipoprotein as a potential biomarker for TB detection in children. *BMC Infect Dis.* 2022;22(1):158. doi: 10.1186/s12879-022-07140-9.
61. Jakhar S, Sakamuri R, Vu D, Dighe P, Stromberg LR, Lilley L, et al. Interaction of amphiphilic lipoarabinomannan with host carrier lipoproteins in tuberculosis patients: Implications for blood-based diagnostics. *PLoS One.* 2021;16(4):e0243337. doi: 10.1371/journal.pone.0243337.
62. Magdalena D, Michal S, Marta S, Magdalena KP, Anna P, Magdalena G, et al. Targeted metabolomics analysis of serum and *Mycobacterium tuberculosis* antigen-stimulated blood cultures of pediatric patients with active and latent tuberculosis. *Sci Rep.* 2022;12(1):4131. doi: 10.1038/s41598-022-08201-4.
63. Isa F, Collins S, Lee MH, Decome D, Dorvil N, Joseph P, et al. Mass spectrometric identification of urinary biomarkers of pulmonary tuberculosis. *EBioMedicine.* 2018;31:157-165. doi: 10.1016/j.ebiom.2018.04.014.
64. Frediani JK, Jones DP, Tukvadze N, Uppal K, Sanikidze E, Kipiani M, et al. Plasma metabolomics in human pulmonary tuberculosis disease: a pilot study. *PLoS One.* 2014;9(10):e198854. doi: 10.1371/journal.pone.0198854.
65. Ramos SD, Rodríguez DJC. Biomarcadores en tuberculosis. *Rev Chil Enferm Respir.* 2021;37(3):244-249.
66. MacLean E, Broger T, Yerlikaya S, Fernandez-Carballo BL, Pai M, Denkinger CM. A systematic review of biomarkers to detect active tuberculosis. *Nat Microbiol.* 2019;4(5):748-758. doi: 10.1038/s41564-019-0380-2.
67. Zheng W, LaCourse SM, Song B, Singh DK, Khanna M, Olivo J, et al. Diagnosis of paediatric tuberculosis by optically detecting two virulence factors on extracellular vesicles in blood samples. *Nat Biomed Eng.* 2022;6(8):979-991. doi: 10.1038/s41551-022-00922-1.
68. Dahiya B, Khan A, Mor P, Kamra E, Singh N, Gupta KB, et al. Detection of *Mycobacterium tuberculosis* lipoarabinomannan and CFP-10 (Rv3874) from urinary extracellular vesicles of tuberculosis patients by immuno-PCR. *Pathog Dis.* 2019;77(5):ftz049. doi: 10.1093/femsdp/ftz049.

**Conflictos de intereses:** los autores declaran no tener conflicto de intereses.