



El diagnóstico de la tuberculosis: un desafío histórico

Diagnosis of tuberculosis: a historical challenge

Adrian Rendon,* Berenice Soto-Moncivais,* Brenda Nohemí Lozano-Rodríguez*

*Universidad Autónoma de Nuevo León, Hospital Universitario «Dr. José Eleuterio González», Centro de Investigación, Prevención y Tratamiento de Infecciones Respiratorias. Monterrey, México.

La tuberculosis (TB), enfermedad que ha afectado a la humanidad por lo menos desde hace tres millones de años, sigue siendo un gran problema de salud pública que ha re-emergido en la era pospandemia. Su morbilidad y mortalidad han tenido un importante repunte, principalmente por la gran afectación que tuvieron los programas de control de la tuberculosis durante la pandemia; se dejaron de hacer las acciones básicas de control, como son la identificación de casos y el tratamiento adecuado y oportuno. En 2021, la Organización Mundial de la Salud (OMS) estimó que 1.6 millones de personas murieron por tuberculosis, superando los 1.4 millones reportados en 2019. En 2022, la tuberculosis se posicionó como la segunda causa de muerte infecciosa a nivel mundial, sólo detrás de COVID-19. Seguramente, en 2023, ya habrá retomado el primer lugar que ocupaba previo a la pandemia.¹

De la mano con esta pérdida del control de la tuberculosis, se incrementaron algunas de sus manifestaciones que ya no eran tan comunes, como la tuberculosis infantil, las formas extrapulmonares y los casos de tuberculosis drogorresistentes (TBDR). A esto podemos sumar que las comorbilidades tradicionales, como la desnutrición, el alcoholismo y el VIH, están siendo superadas por enfermedades muy prevalentes como la diabetes y el uso cada vez más amplio de inmunosupresores de todo tipo. Independientemente de esta problemática epidemiológica actual y a pesar de tener tantos avances científicos y tecnológicos en la lucha contra la tuberculosis, su diagnóstico sigue representando un desafío histórico. La OMS considera que existe un

subdiagnóstico de alrededor de 30% de los casos, lo que representa en números redondos alrededor de tres millones de enfermos sin tratamiento y potencialmente contagiosos. A pesar de esta situación tan alarmante, llama la atención que entre los tres progresos remarcables que persigue la OMS (Milestones 2025), no se menciona de manera específica el problema del diagnóstico, aunque éste infiera directamente en esos tres hitos.¹

En 1943, en la *Revista Mexicana de Tuberculosis*, predecesora de *NCT*, el Dr. Octavio Bandala publica su artículo: «*Diagnóstico y pronóstico de la tuberculosis en clínica, por medio del laboratorio*»;² hace una reseña de las herramientas diagnósticas disponibles en la época, de su utilidad y de sus inconvenientes. Además, hace una detallada descripción de la utilidad de la prueba cutánea para el diagnóstico de la tuberculosis latente (disponible desde 1907), de las tinciones para identificar a los bacilos ácido-alcohol resistentes (BAAR) descritas en 1882, del uso de los cultivos (disponibles desde 1915) y explica claramente su metodología. Dentro de sus desventajas resalta: si bien eran muy útiles, carecían de sensibilidad y/o especificidad, eran laboriosas, no estaban ampliamente disponibles y dependían de tener un personal altamente especializado para su realización y su interpretación. Bandala deja implícito que, desde aquella época, se reconocía que un resultado positivo no siempre era una solución total, mientras que un resultado negativo definitivamente no descartaba la infección o la enfermedad.

Es triste, pero pertinente mencionar que esas tres antiguas pruebas diagnósticas (la prueba cutánea, las tin-

Correspondencia:

Dr. Med. Adrian Rendon

Universidad Autónoma de Nuevo León, Hospital Universitario «Dr. José Eleuterio González», Centro de Investigación, Prevención y Tratamiento de Infecciones Respiratorias. Monterrey, México.

Correo electrónico: adrianrendon@hotmail.com

Citar como: Rendon A, Soto-Moncivais B, Lozano-Rodríguez BN. El diagnóstico de la tuberculosis: un desafío histórico. *Neumol Cir Torax*. 2024; 83 (Supl. 1): s60-s64. <https://dx.doi.org/10.35366/114810>

ciones y los cultivos) siguen siendo las más utilizadas en la actualidad en la mayor parte del mundo, principalmente en los países de ingresos bajos y medios, además, siguen conservando las mismas deficiencias ya descritas en cuanto a sensibilidad, especificidad y disponibilidad.³ El desafío que implica el diagnóstico de la tuberculosis es mejor comprendido si se habla de cada una de las situaciones clínicas a las que nos podemos enfrentar, como son la tuberculosis latente, ahora llamada infección latente por tuberculosis (ILTb) o simplemente infección por tuberculosis, así como la tuberculosis activa con sus diferentes presentaciones. Si bien en el diagnóstico de la ILTB, la tuberculina original migró al uso del derivado proteico purificado (PPD), su aplicación e interpretación correcta siguen siendo aún problemáticas en manos no expertas. Un resultado positivo sólo indica memoria inmunológica contra *M. tuberculosis*. La toma de decisiones con base en un resultado positivo se ha complicado, ya que ahora entendemos mejor que la vacunación con BCG o la infección con micobacterias no tuberculosas, nos pueden dar falsos positivos. Asimismo, en las poblaciones de riesgo, por ejemplo, las que presentan algún tipo de inmunosupresión, podemos tener resultados falsos negativos. En algunos países, como en Estados Unidos, la prueba cutánea se ha usado para el abordaje de casos sospechosos de tuberculosis activa; la principal indicación del PPD sigue siendo el estudio de contactos para diagnosticar ILTB.⁴ Un gran avance en este campo ha sido la creación de pruebas sanguíneas que estimulan la liberación de interferón gamma por los glóbulos blancos sensibilizados del enfermo.⁵ Estas pruebas, conocidas como IGRA, utilizan antígenos específicos de *M. tuberculosis* como lo son el ESAT-6 y el CFP-10, los cuales incrementan la sensibilidad diagnóstica en casos con inmunosupresión y no dan resultados cruzados con la BCG. El inconveniente actual de estas pruebas, que parecen ser las ideales, es su costo y su poca disponibilidad en los lugares de mayor prevalencia de tuberculosis. Sin embargo, ya se cuenta con una versión disponible de los IGRA, que de una manera simplificada y utilizando un equipo portátil mediante la técnica de flujo lateral en tirillas, puede ofrecer los mismos resultados que las pruebas tradicionales.^{6,7} Recientemente, la OMS ha validado una prueba cutánea, semejante al PPD, y que utiliza los mismos antígenos (ESAT-6 y CFP-10);⁸ se considera que es mucho más económica, pero su uso aún no se ha popularizado. Es importante remarcar que un resultado positivo de cualquiera de estas pruebas inmunológicas no permite diferenciar tuberculosis activa de ILTB o de tuberculosis remota.⁹ Para el diagnóstico de ILTB, se debe sumar que el paciente esté asintomático y no haya evidencia radiológica de enfermedad pulmonar activa. Esto último es más difícil de documentar en personas inmunosuprimidas, en niños y en enfermedad extrapulmonar, por lo que en ocasiones

se requerirán estudios radiológicos más avanzados como la tomografía computarizada.¹⁰

En el campo del diagnóstico de la tuberculosis pulmonar activa se han tenido avances importantes, pero aún no se ha alcanzado a la prueba ideal; seguimos dependiendo, en gran medida, de los métodos tradicionales antiguos. Cuando primeramente se pudo visualizar al microscopio al *M. tuberculosis* en 1882 por Koch, se utilizó anilina y ácido nítrico. Posteriormente, Ehrlich utilizó el calentamiento de las laminillas y Ziehl usó fucsina en vez de ácido nítrico; finalmente, Neelsen perfeccionó la tinción con ácido sulfúrico, dando así origen a la aún vigente tinción de Ziehl-Neelsen.³ La baciloscopia, con más de 140 años de antigüedad, sigue siendo la prueba más utilizada en todo el mundo para diagnosticar tuberculosis. Sin embargo, el principal inconveniente de la prueba, además de sus dificultades técnicas en manos inexpertas, es su sensibilidad que varía de 25 a 65%, aunque en los casos muy avanzados puede llegar a ser de 90%. La explicación de ello es que se requiere que la muestra tenga más de 10,000 bacilos por mL para que puedan ser visualizados.¹¹ A esto le podemos agregar que en muchos pacientes no es posible obtener una muestra adecuada y que la tasa de positividad puede variar de un día a otro. En la actualidad, se recomienda procesar por lo menos dos muestras de esputo de días diferentes.¹² La gran ventaja de la baciloscopia es su amplia disponibilidad, es relativamente barata y su resultado se obtiene rápidamente. En zonas de alta prevalencia de tuberculosis, su especificidad es superior a 90%; la principal causa de falsos positivos son las micobacterias no tuberculosas. Otra gran utilidad de la baciloscopia es el monitoreo de la respuesta terapéutica; en ese renglón, no se tiene nada que compita con ella. Se recomienda que se realice una baciloscopia mensual y otra al final del tratamiento. Una técnica promovida recientemente por la OMS fue la tinción de fluorescencia con auramina-rodamina, la cual incrementa la sensibilidad de la baciloscopia, pero también su costo; su uso no alcanzó a popularizarse ampliamente.

El estándar de oro para el diagnóstico de la tuberculosis sigue siendo el cultivo. Los cultivos más primitivos en suero bovino se remontan a 1882; sólo hasta una década después se pudieron tener cultivos sintéticos líquidos, de utilidad dudosa. Fue hasta 1932, cuando se pudo tener un cultivo sólido que funcionaba adecuadamente, el famoso y aún vigente cultivo de Lowenstein-Jensen (L-J); se estableció como el primer estándar de oro del diagnóstico de la tuberculosis, a pesar de sólo tener una sensibilidad de alrededor de 80%, lo que significa que un cultivo negativo no permite descartar tuberculosis. La gran desventaja histórica de este cultivo, ha sido la necesidad de esperar hasta dos meses para obtener un reporte positivo, pero su bajo costo ha permitido que prevalezca como una prueba usada ampliamente.¹³ Casi 50 años después del L-J, se pudieron tener cultivos líquidos

automatizados que permitieron identificar la micobacteria en 2-4 semanas, acelerando así la confirmación diagnóstica, con una sensibilidad y especificidad semejantes al L-J, por lo que se han considerado como el segundo estándar de oro. El más popular de estos cultivos líquidos es el MIGT 960.¹¹ Desafortunadamente, estos métodos son costosos y no están disponibles en muchos lugares, sobre todo donde serían de mayor utilidad. A pesar de que los cultivos son considerados el estándar de oro para el diagnóstico, no eran recomendados por la OMS para su uso rutinario de todos los casos; esto cambió hace pocos años debido al creciente número de casos resistentes a los medicamentos antituberculosis. Ahora, se recomienda que en todo caso nuevo se tenga un cultivo que permita confirmar el diagnóstico y realizar pruebas de sensibilidad a los diferentes medicamentos para identificar tempranamente a los casos TBDR. La determinación de resistencias por medio de cultivos se conoce como el método fenotípico. Además de su utilidad en confirmar el diagnóstico y de permitir la identificación de casos resistentes, los cultivos tienen una gran utilidad en el monitoreo de la respuesta al tratamiento, principalmente en los casos TBDR, en los cuales se recomienda su realización de forma mensual o por lo menos cada dos meses y al final del tratamiento. Un avance muy importante en el diagnóstico de la tuberculosis sensible y resistente es la incorporación de pruebas moleculares. El uso de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), mediante equipos automatizados que trabajan en tiempo real, son casi tan sensibles como los cultivos y permiten identificar segmentos de ADN específicos de la micobacteria en cuestión de horas; usando este mismo principio, se han podido identificar mutaciones puntuales asociadas a resistencia. La prueba que popularizó esta técnica, hace ya más de una década, fue el GenXpert;¹⁴ en su versión original, permitía identificar a *M. tuberculosis* y su resistencia a rifampicina. La OMS recomienda que cuando se tenga disponible el Xpert, debe ser usado en vez de la baciloscopia para el diagnóstico inicial de tuberculosis. Los equipos de PCR han evolucionado y han expandido su capacidad de detectar resistencia en una sola muestra a los principales medicamentos antituberculosis, como lo son la isoniazida, la rifampicina y las fluoroquinolonas. Varias de estas plataformas ya han sido aprobadas por la misma OMS para su uso generalizado, aunque esto no ha sido posible principalmente por su elevado costo. Las pruebas de PCR representan cada vez más un papel preponderante en el diagnóstico de las diferentes formas de tuberculosis extrapulmonar, ya que pueden realizarse en cualquier tejido o líquido corporal. Una tecnología creciente en este campo molecular es la secuenciación completa o dirigida del ADN de la micobacteria; permite identificar simultáneamente las mutaciones de resistencia prácticamente a todos los medicamentos antituberculosis, con una alta concordancia

con los resultados de los métodos fenotípicos.^{15,16} La OMS ha recomendado los sitios específicos de ADN que deben ser analizados con esta técnica; desafortunadamente, muy costosa y disponible sólo en centros de referencia; hasta ahora, se ha usado principalmente como una herramienta de investigación y sin un lugar definido en el campo clínico y de la salud pública. Cuando los costos de las pruebas moleculares bajen y estén disponibles ampliamente, mediante métodos aún más sencillos y económicos para su realización, seguramente pasarán a tener un papel primordial en el diagnóstico y control futuro de la enfermedad y ocuparán un lugar preferente en los algoritmos diagnósticos.

La serología ha vivido una ruleta rusa en el diagnóstico de la tuberculosis.¹⁷ En la época que vivimos, no hay ninguna prueba serológica que se recomiende para este fin. La identificación de antígenos micobacterianos en orina, como el lipoarabinomano (LAM), ha demostrado ser útil en los casos con VIH, debido a la frecuencia con la que estos casos presentan micobacteremia.¹⁸ Su utilidad en otros escenarios no se ha documentado, por lo que sólo se recomienda en esta población. Otras dos herramientas diagnósticas que han sido subutilizadas son la radiografía y las biopsias. Recordemos que los hallazgos radiológicos en la radiografía de tórax están presentes antes de las manifestaciones clínicas; por lo tanto, pueden ser usados como una estrategia de identificación temprana.¹⁹ Si bien los hallazgos no son específicos de la tuberculosis, en muchos pacientes son altamente sugestivos y pueden servir como un método de optimización del uso de pruebas confirmatorias como la PCR. La falta de expertos en la interpretación radiológica podría ser parcialmente subsanada con la aparición de programas de inteligencia artificial que ayuden a hacer interpretaciones bastante acertadas. Para que esto se vuelva una realidad, se requerirán equipos digitales de rayos X ampliamente disponibles y con conexiones que lleguen hasta los sitios más remotos donde viven los pacientes. Con respecto a las biopsias, a pesar de su naturaleza invasiva, son de gran utilidad y probablemente la única opción en las formas extrapulmonares. El hallazgo característico es el de los clásicos granulomas necrosantes y caseificados; no sólo se puede visualizar la micobacteria con la tinción convencional de Z-N, se pueden cultivar y realizar pruebas de resistencia.²⁰ En quién y cómo tomar una biopsia, será una decisión tomada con bases individualizadas, de acuerdo con las condiciones de cada enfermo y a la disponibilidad de otros recursos diagnósticos. El diagnóstico en la población pediátrica es aún más complicado, no sólo por la inespecificidad de los síntomas, los hallazgos clínicos y radiológicos, sino también por la dificultad para obtener muestras respiratorias en los casos pulmonares, así como por la alta presentación de formas extrapulmonares. Ante la sospecha clínica, se deben tomar todas las muestras

posibles de los sitios accesibles y procesarlas por métodos fenotípicos y moleculares.

¿Qué podríamos decir del futuro del diagnóstico de la tuberculosis en la era de la «ómica»? La proteómica está siendo utilizada para encontrar un biomarcador que permita diagnosticar rápida y eficientemente la tuberculosis.²¹ Aunque ya se han identificado varias moléculas, los hallazgos publicados muestran discrepancias y aún no hay nada en claro sobre su eficiencia diagnóstica y su aplicación clínica. Por otra parte, la metabolómica, pudiera permitir la identificación de las diferentes formas clínicas de la tuberculosis o la presencia de micobacterias resistentes.²²⁻²⁴ Si bien promisoría, la información a este respecto es aún muy limitada.

Después de este breve recorrido, a través de las varias opciones diagnósticas para la tuberculosis, uno se preguntaría por qué no se están diagnosticando los pacientes. Tener las mejores pruebas, altamente sensibles y específicas, no es suficiente para facilitar el diagnóstico apropiado y temprano de la enfermedad. Se requiere que esas pruebas estén disponibles en los puntos de atención de los enfermos, es decir, que se puedan acceder a ellas fácilmente y sin costo. Si pudiéramos tener pruebas diagnósticas eficientes en sangre o en orina, se tendría un gran avance en la mejora del diagnóstico. Las estrategias de Salud Pública recomendadas en décadas pasadas fueron de mucha utilidad en su momento, pero no han sido suficientes para pensar en una eliminación de la tuberculosis, como lo propuso la OMS en la «Estrategia de fin a la tuberculosis en el 2015».²⁵ Ahora que se está tomando el concepto de atención centrada en el paciente, es claro que las recomendaciones normadas por los programas de tuberculosis no son suficientes. Éstas deben ser una guía que pueda servir con el paciente «común» con tuberculosis, pero la diversidad que ofrecen los enfermos en cuanto a su presentación clínica, los órganos afectados, la posibilidad de TBDR, sus comorbilidades y su entorno social, nos obligan a tener los diferentes recursos diagnósticos más útiles para cada una de estas variantes y para los retos que los clínicos enfrentan día a día en nuestro país. Una baciloscopia de esputo puede ser suficiente para hacer un diagnóstico presuntivo, sobre todo en los casos avanzados. En los casos tempranos, con comorbilidades, con afección extrapulmonar, con TBDR y en los niños, en ocasiones y aun usando todas las pruebas disponibles, no se llega a tener una confirmación bacteriológica. La mayor consecuencia de no diagnosticar un paciente, además de no tratarlo y mantener activa la cadena de transmisión, es el sufrimiento y la potencial pérdida de la vida. La centralización de los métodos diagnósticos más modernos, que inherentemente son más caros y requieren alta tecnología, si no es acompañada de una estrategia de referencia y contrarreferencia de muestras y resultados (rápida y eficiente), en vez de solucionar el problema diagnóstico, pueden con-

tribuir a complicarlo. La atención de la tuberculosis no es barata de ninguna manera, pero los proveedores de salud no debemos olvidar las lecciones que recientemente nos dio la pandemia: el trabajo conjunto de los científicos y el compromiso de los entes tomadores de decisiones puede dar frutos rápidos y costo-efectivos. Si seguimos usando las mismas estrategias del pasado, lo único que podemos esperar es seguir teniendo los mismos resultados que sólo parcialmente atacan el problema. Si estamos esperando que la inteligencia artificial nos haga el trabajo, entonces deberíamos buscar un asiento cómodo y esperar con mucha paciencia a que eso se vuelva una realidad.

REFERENCIAS

1. World Health Organization. Global tuberculosis report 2023. Geneva: WHO; 2023.
2. Bandala, O. Diagnóstico y pronóstico de la tuberculosis en clínica, por medio de laboratorio. *Rev Mex tuberc.* 1943;5(1):23-38.
3. Weyer K. Discovery, innovation, and new frontiers in tuberculosis diagnostics: reflections and expectations. *J Infect Dis.* 2015;211 Suppl 2:S78-S80. Available in: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiu822>
4. Kendall EA, Shrestha S, Dowdy DW. The epidemiological importance of subclinical tuberculosis. A critical reappraisal. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021;203(2):168-174. Available in: <https://doi.org/10.1164/rccm.202006-2394pp>
5. Drain PK, Bajema KL, Dowdy D, Dheda K, Naidoo K, Schumacher SG, et al. Incipient and subclinical tuberculosis: a clinical review of early stages and progression of infection. *Clin Microbiol Rev.* 2018;31(4):e00021-18. Available in: <https://doi.org/10.1128/cmr.00021-18>
6. Fukushima K, Akagi K, Kondo A, Kubo T, Sakamoto N, Mukae H. First clinical evaluation of the QIAreacH™ QuantiFERON-TB for tuberculosis infection and active pulmonary disease. *Pulmonology.* 2022;28(1):6-12. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2021.07.003>
7. Saluzzo F, Mantegani P, Poletti de Chaurand V, Cirillo DM. QIAreacH QuantiFERON-TB for the diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Eur Respir J.* 2022;59(3):2102563. Available in: <https://doi.org/10.1183/13993003.02563-2021>
8. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: diagnosis. Tests for Tuberculosis Infection. Geneva: WHO; 2022.
9. Ho CS, Feng PJI, Narita M, Stout JE, Chen M, Pascopella L, et al. Comparison of three tests for latent tuberculosis infection in high-risk people in the USA: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2022;22(1):85-96. Available in: [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(21\)00145-6](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(21)00145-6)
10. US Preventive Services Task Force. Screening for latent tuberculosis infection in adults: US preventive services task force recommendation statement. *JAMA.* 2023;329(17):1487-1494. Available in: <https://doi.org/10.1001/jama.2023.4899>
11. Dorman S. Advances in the diagnosis of tuberculosis: current status and future prospects. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2015;19(5):504-516. Available in: <https://doi.org/10.5588/ijtld.15.0048>

12. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment, 2022 Update. Geneva: WHO; 2022.
13. Pai M, Schito M. Tuberculosis diagnostics in 2015: landscape, priorities, needs, and prospects. *J Infect Dis.* 2015;211 Suppl 2:S21-S28. Available in: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiu803>
14. Boehme CC, Nabeta P, Hillemann D, Nicol MP, Shenai S, Krapp F, et al. Rapid molecular detection of tuberculosis and rifampin resistance. *N Engl J Med.* 2010;363(11):1005-1015. Available in: <https://doi.org/10.1056/nejmoa0907847>
15. World Health Organization. The use of next-generation sequencing technologies for the detection of mutations associated with drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis* complex: technical guide. Geneva: World Health Organization; 2018 (WHO/CDS/TB/2018.19). Licence: CC BY-NCSA 3.0 IGO.
16. Zhang M, Lu Y, Zhu Y, Wu K, Chen S, Zhou L, et al. Whole-Genome sequencing to predict *Mycobacterium tuberculosis* drug resistance: A retrospective observational study in Eastern China. *Antibiotics (Basel).* 2023;12(8):1257. Available in: <https://doi.org/10.3390/antibiotics12081257>
17. Melkie ST, Arias L, Farroni C, Makek MJ, Goletti D, Vilaplana C. The role of antibodies in tuberculosis diagnosis, prophylaxis and therapy: a review from the ESGMYC study group. *Eur Respir Rev [Internet].* 2022;31(163):210218. Available in: <https://doi.org/10.1183/16000617.0218-2021>
18. World Health Organization. Lateral flow urine lipoarabinomannan assay (LF-LAM) for the diagnosis of active tuberculosis in people living with HIV. Policy update 2019. Geneva: World Health Organization; 2019.
19. World Health Organization. Chest radiography in tuberculosis detection – summary of current WHO recommendations and guidance on programmatic approaches. Geneva: World Health Organization; 2016 (WHO/HTM/TB/2016.20). ISBN 978 92 4 151150 6.
20. Silva Miranda M, Breiman A, Allain S, Deknuydt F, Altare F. The tuberculous granuloma: an unsuccessful host defense mechanism providing a safety shelter for the bacteria? *Clin Dev Immunol.* 2012;2012:139127. Available in: <https://doi.org/10.1155/2012/139127>
21. Guo J, Zhang X, Chen X, Cai Y. Proteomics in biomarker discovery for tuberculosis: current status and future perspectives. *Front Microbiol.* 2022;13:845229. Available in: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.845229>
22. Chaiyachat P, Kaewseekhao B, Chaiprasert A, Kamolwat P, Nonghanphithak D, Phetcharaburanin J, et al. Metabolomic analysis of *Mycobacterium tuberculosis* reveals metabolic profiles for identification of drug-resistant tuberculosis. *Sci Rep.* 2023;13(1):8655. Available in: <https://doi.org/10.1038/s41598-023-35882-2>
23. Yu Y, Jiang XX, Li JC. Biomarker discovery for tuberculosis using metabolomics. *Front Mol Biosci.* 2023;10:1099654. Available in: <https://doi.org/10.3389/fmolb.2023.1099654>
24. 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. Available in: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-08201-4>
25. World Health Organization. The end TB strategy 2015. Geneva: WHO; 2015.

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflicto de intereses.