



## **CARRERA DE LABORATORIO CLINICO**

### **Trabajo de Integración Curricular**

Métodos de Diagnóstico Convencional y Molecular de *Mycobacterium  
tuberculosis*

#### **Línea de Investigación**

Salud y Grupos Vulnerables

#### **Sublínea**

Epidemiología y Salud Pública

#### **Autor:**

Enrique Sebastián Bermeo Holguín

#### **Tutor:**

Gloria Del Valle Peña Rosas

Esmeraldas, 2025



## **TRIBUNAL DE GRADUACIÓN**

Trabajo de tesis aprobado luego de haber dado cumplimiento a los requisitos exigidos por el reglamento de grado de la PUCESE previo a la obtención del título de LICENCIADO EN LABORATORIO CLÍNICO

---

PhD. Gloria Peña Rosas

Director de Tesis

---

Mgt. Evelin Alexandra Zúñiga Sosa

Lector 1

---

Mgt. Erika Tatiana Núñez Hernández

Lectora 2

---

Mgt. Eylen Amanda Agreda Egas

Coordinadora de la Escuela

---

Mgt.

Secretario General PUCESE

Esmeraldas - Ecuador, septiembre 2025



## **AUTORÍA**

Yo, Enrique Sebastián Bermeo Holguín, declaro que la presente investigación, enmarcada en el actual trabajo de tesis, es absolutamente original, auténtica y personal, siendo la responsable legal de las ideas, métodos y resultados presentados en esta investigación.

En virtud que el contenido de esta investigación de exclusiva responsabilidad legal y académica del autor y de la PUCESE.

---

Enrique Sebastián Bermeo Holguín

**CI. 0850273574**



## AGRADECIMIENTO

*Quiero expresar mi más profundo agradecimiento a las personas que han hecho posible la culminación de este proyecto. A mis padres, por su amor incondicional, su apoyo inquebrantable y por la fe que siempre han depositado en mí. A mis hermanos, por su alegría y por ser mi constante recordatorio de la importancia de la familia. A mi novia, por su paciencia, comprensión y por ser el pilar emocional que me ha sostenido en cada desafío.*

*Finalmente, extendiendo mi más sincero agradecimiento a mis maestros, quienes, con su sabiduría, guía y dedicación, me han formado no solo como profesional, sino como persona. Sus enseñanzas han sido la base fundamental de este trabajo.*



## **DEDICATORIA**

*Dedico mi tesis a mis padres, por enseñarme el valor del esfuerzo. A mis hermanos, por ser mi motivación constante. Y a mi novia, por su amor y por ser mi principal apoyo en este camino. Sin ellos, esto no habría sido posible.*



## **INDICE DE CONTENIDO**

|  |    |
|--|----|
| RESUMEN.....   | 1  |
| INTRODUCCIÓN.....  | 3  |
| Planteamiento del problema.....                            | 3  |
| Justificación .....  | 4  |
| Pregunta de investigación .....                            | 4  |
| Objetivos.....   | 4  |
| Objetivo general: .....                                    | 4  |
| Objetivos específicos: .....                               | 4  |
| CAPÍTULO I: Marco Teórico.....                             | 5  |
| CAPÍTULO II: Metodología.....                              | 14 |
| 2.1. Delimitación espacio temporal.....                    | 14 |
| 2.2. Enfoque de investigación .....                        | 14 |
| 2.3. Diseño de la Investigación .....                      | 14 |
| 2.4. Operacionalización de variables.....                  | 14 |
| 2.5. Fuentes de búsqueda. ....                             | 15 |
| 2.6. Criterios de selección. ....                          | 15 |
| 2.7. Estrategias de búsqueda .....                         | 16 |
| 2.8. Técnicas e instrumentos de recolección de datos ..... | 17 |
| 2.9. Procedimientos de análisis de datos .....             | 18 |
| 2.10. Consideraciones éticas .....                         | 18 |
| CAPÍTULO III: Resultados y discusión.....                  | 19 |
| 3.1. Resultados .....                                      | 19 |
| 4.1. Discusión.....  | 22 |
| CAPÍTULO IV: Conclusiones y recomendaciones.....           | 26 |
| 4.1. Conclusiones .....                                    | 26 |



|                            |    |
|----------------------------|----|
| 4.2. Recomendaciones ..... | 27 |
| Referencias.....           | 28 |
| ANEXOS .....               | 35 |

## **INDICE DE TABLAS**

|  |    |
|--|----|
| Tabla 1: Operacionalización de variables .....   | 14 |
| Tabla 2: Resumen comparativo de métodos diagnósticos para Mycobacterium tuberculosis ..... | 19 |



## RESUMEN

El diagnóstico oportuno y preciso de la tuberculosis (TB) es clave para disminuir la transmisión, mejorar el pronóstico clínico y cumplir con los objetivos de la estrategia “Fin a la Tuberculosis 2035”. Esta investigación realizó una revisión bibliográfica con el rigor de la metodología PRISMA y evaluó diversos métodos aplicables al diagnóstico de TB pulmonar y extrapulmonar, incluyendo técnicas microbiológicas tradicionales como baciloscopia y cultivo, herramientas moleculares como Xpert MTB/RIF, Xpert Ultra, Truenat y TB-LAMP, además de nuevas propuestas respaldadas por la OMS. Se analizaron las ventajas y limitaciones de cada prueba según sensibilidad, especificidad, accesibilidad y utilidad operativa. Los resultados reflejaron que la baciloscopia sigue siendo ampliamente usada en países con alta carga de TB por su bajo costo. Sin embargo, su baja sensibilidad en casos con escasa carga bacilar limita su efectividad diagnóstica. El cultivo, considerado el método de referencia, ofrece alta sensibilidad y capacidad para realizar pruebas de sensibilidad a fármacos, aunque presenta tiempos prolongados para obtener resultados, lo que afecta la intervención temprana. Las pruebas moleculares han revolucionado el diagnóstico por su rapidez y precisión, permitiendo detectar tanto la presencia de *M. tuberculosis* como la resistencia a rifampicina, aunque la implementación enfrenta obstáculos significativos, como el elevado costo, la necesidad de infraestructura especializada y la capacitación adecuada del personal, especialmente en áreas rurales o con recursos limitados.

El estudio concluye que el diagnóstico precoz es una herramienta central para controlar la TB, en consonancia con las recomendaciones de la OPS y propone una estrategia integrada que combine pruebas de tamizaje accesibles con otras de mayor precisión, adaptadas al nivel de atención y al perfil del paciente. Además, se recomienda el uso descentralizado de tecnologías portátiles como Truenat y TB-LAMP en zonas de difícil acceso, lo que permitiría fortalecer la capacidad diagnóstica local y reducir los tiempos de respuesta.

**Palabras clave:** Tuberculosis, diagnóstico molecular, Xpert MTB/RIF, Truenat, TB-LAMP, baciloscopia, cultivo.



## ABSTRACT

Timely and accurate diagnosis of tuberculosis (TB) is essential to reduce transmission, improve clinical outcomes, and meet the targets of the End TB Strategy 2035. This study conducted a literature review following the PRISMA methodology and evaluated various diagnostic methods applicable to both pulmonary and extrapulmonary TB. These included traditional microbiological techniques such as smear microscopy and culture, molecular tools such as Xpert MTB/RIF, Xpert Ultra, Truenat, and TB-LAMP, as well as new WHO-endorsed diagnostic approaches. The advantages and limitations of each test were analyzed based on sensitivity, specificity, accessibility, and operational utility.

Findings indicated that smear microscopy remains widely used in high TB burden countries due to its low cost. However, its limited sensitivity, especially in cases with low bacillary load, compromises its diagnostic effectiveness. Culture, considered the gold standard, offers high sensitivity and the ability to perform drug susceptibility testing, but its prolonged turnaround time can delay early intervention. Molecular tests have revolutionized TB diagnostics by offering rapid and accurate detection of both *M. tuberculosis* and rifampicin resistance. Nevertheless, their implementation faces significant challenges, including high costs, the need for specialized infrastructure, and adequate staff training—particularly in rural or resource-limited settings.

The study concludes that early diagnosis is a critical tool in TB control, aligning with PAHO recommendations, and proposes an integrated strategy that combines accessible screening tests with more precise diagnostics tailored to the level of care and patient profile. Additionally, the use of decentralized, portable technologies such as Truenat and TB-LAMP is recommended in hard-to-reach areas to strengthen local diagnostic capacity and reduce turnaround times.

**Keywords:** Tuberculosis, molecular diagnosis, Xpert MTB/RIF, Truenat, TB-LAMP, smear microscopy, culture.



## INTRODUCCIÓN

### Planteamiento del problema

La tuberculosis (TB) sigue siendo una de las principales causas de enfermedad infecciosa y mortalidad a nivel mundial, especialmente en países en desarrollo donde representa un grave problema de salud pública (1). El diagnóstico oportuno resulta complejo debido al crecimiento lento de *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) y la variabilidad de sus manifestaciones clínicas, lo que dificulta la detección temprana, el control de la transmisión y la administración de tratamientos adecuados (2,3). Aunque existen técnicas convencionales como la baciloscopia y el cultivo, su sensibilidad limitada, el largo tiempo de respuesta y la recomendación restringida por parte de la OMS (Organización Mundial de la Salud) para su uso rutinario dificultan su efectividad en contextos de alta demanda diagnóstica (3, 4).

El desarrollo de tecnologías moleculares como la Reacción en Cadena de la Polimerasa en tiempo real (PCR-RT) y el ensayo Xpert MTB/RIF ha permitido diagnósticos más rápidos y específicos, incluso con capacidad para detectar resistencia a rifampicina (5, 6). Sin embargo, su implementación sigue siendo reducida en muchos sistemas de salud por su elevado costo, infraestructura especializada y demanda técnica. A ello se suman técnicas inmunológicas como las pruebas IGRA (Interferon Gamma Release Assays), más sensibles en pacientes inmunosuprimidos y sin interferencia por la vacuna BCG (bacilo de Calmette-Guérin), pero también limitadas por su accesibilidad y precio. Nuevas alternativas, como PPD (Purified Protein Derivative), pruebas cutáneas basadas en antígenos específicos o formatos portátiles de flujo lateral en los puntos de atención, han sido aprobadas por la OMS, aunque su difusión aún es escasa (4,7).

A pesar del uso extendido de la vacuna para prevenir formas graves de TB en lactantes y niños pequeños, esta ha mostrado poca eficacia para controlar la epidemia global(1). Además, la persistencia de formas farmacorresistentes representa un reto crítico, lo que subraya la urgencia de implementar pruebas diagnósticas rápidas, precisas y accesibles en el punto de atención (5) conforme a la capacidad operativa real de los laboratorios para el control de TB y el inicio de tratamientos, particularmente en casos de resistencia al medicamento (8).



## **Justificación**

La tuberculosis continúa siendo un problema prioritario de salud pública a nivel mundial, regional y nacional, lo que evidencia la pertinencia de desarrollar investigaciones que contribuyan al control de la enfermedad, con un diagnóstico temprano que permita la toma de decisiones oportunas dentro sistema de salud para mitigar la propagación de la enfermedad.

Por ello, el presente trabajo de investigación tiene como objetivo describir y comparar la calidad diagnóstica de los métodos convencionales y moleculares con la finalidad de conocer los más eficaces y efectivos para reducir los tiempos de espera diagnóstica y permitir una identificación temprana de la enfermedad para inicio del tratamiento, e inclusive la identificación de cepas resistentes a medicamentos, lo que contribuye a reducir los casos de transmisión y mejora la calidad de vida de los usuarios, sobre todo en países potencialmente endémicos.

## **Pregunta de investigación**

¿Cuál es la eficacia de los métodos convencionales y moleculares para el diagnóstico *Mycobacterium tuberculosis*?

## **Objetivos**

### **Objetivo general:**

Comparar las características, ventajas y limitaciones de los métodos convencionales y moleculares utilizados en el diagnóstico de *Mycobacterium tuberculosis* en el laboratorio clínico.

### **Objetivos específicos:**

1. Realizar una revisión bibliográfica de los estudios actuales que evalúan los métodos diagnósticos convencionales y moleculares de *Mycobacterium tuberculosis*
2. Comparar la sensibilidad, especificidad, tiempo de respuesta y aplicabilidad clínica de los métodos convencionales y moleculares para el diagnóstico de la tuberculosis.



## CAPÍTULO I: Marco Teórico

### 1.1. Bases teóricas

#### 1.1.1. *Mycobacterium tuberculosis* y Tuberculosis

*Mycobacterium tuberculosis* o bacilo de Koch, descrito por Robert Koch en 1882 es un bacilo delgado de forma recta o ligeramente curvada, aerobio estricto, de tamaño de con 1-10  $\mu$  de largo por 0,2 – 0,6  $\mu$  de ancho, inmóvil, sin cápsula, no forma esporas, intracelular obligado que afecta a animales domésticos o salvajes y humanos, siendo este último el hospedero de preferencia, sobre todo por los tejidos bien oxigenados (9,10). Se caracteriza por dividirse lentamente, en un intervalo de 18 a 20 horas, contiene una estructura gruesa en su pared rica de lípidos, en su lado interno una capa de polímeros de arabinosa y galactosa, seguida por una de ácidos micólicos y otra superficial formada por lípidos, como los sulfolípidos y micósidos que le conceden ácido-alcohol resistencia y la capacidad latencia (9).

Es el agente causal de la tuberculosis es una enfermedad infecciosa crónica, prevenible y curable que afecta principalmente los pulmones (tuberculosis pulmonar, PTB), pero que también puede comprometer otros órganos como el sistema gastrointestinal, el tracto genitourinario, la piel, el sistema nervioso central, el sistema musculoesquelético, próstata y el hígado, una condición conocida como tuberculosis extrapulmonar, la cual compromete el estado inmune de los pacientes, afectando principalmente a los adultos en sus años más productivos, aunque todos los grupos de edad corren riesgo (11-16)

Los síntomas típicos del PTB incluyen tos persistente, hemoptisis, molestias torácicas, fatiga, pérdida de peso, sudores nocturnos y fiebres, aunque pueden aparecer síntomas leves o ningún síntoma en las etapas iniciales. Además, las personas con infección tuberculosa latente (LTB) no presentan signos activos de tuberculosis y constituyen una fuente potencia de futuros casos de tuberculosis activa. El tratamiento habitual consiste en un régimen de antibióticos, y sin intervención médica, la enfermedad puede ser potencialmente mortal. En varios países, se aplica la vacuna BCG a recién nacidos y niños pequeños, la cual ofrece protección contra las formas graves de tuberculosis y reduce significativamente la mortalidad infantil asociada a esta infección (14, 17, 18).



La transmisión se da principalmente a través de aerosoles generados por la tos y está influenciado por las condiciones ambientales, la viabilidad microbiana y la respuesta inmunitaria del huésped. Los factores de riesgo incluyen el abuso de alcohol, la coinfección con el VIH (Virus de la Inmunodeficiencia Humana), la anemia, diabetes, silicosis, el tabaquismo y la exposición a la contaminación del aire, la falta de vivienda y el encarcelamiento (14, 18).

A pesar de tener un tratamiento eficaz, su control es difícil debido a las características de la bacteria y al mecanismo de transmisión de la enfermedad y la resistencia a los fármacos. Por esta razón, las estrategias de prevención y control se centran en acudir al servicio médico. Ante la presencia de síntomas persistentes se establece que las personas con mayor riesgo, deben someterse a pruebas diagnósticas, tratamiento profiláctico y aquellos que ya presentan TB deben adoptar medidas de higiene respiratoria, para reducir el riesgo de transmisión (9).

### **1.1.2. Diagnóstico de la tuberculosis: generalidades**

El diagnóstico de TB se basa en criterios clínicos, pruebas de laboratorio e imagen; sin embargo, sigue siendo el cultivo en medio de Lowenstein-Jensen el estándar de oro (15). Las micobacterias no tuberculosas (NTM) comparten algunas características con *M. tuberculosis*, y la enfermedad pulmonar no tuberculosa suele presentarse con signos inespecíficos y hallazgos radiológicos similares a los causados por el agente causante de la TB. Por tanto, la selección del método depende del contexto clínico, recursos disponibles, carga de enfermedad y características del paciente (14).

#### **1.1.2.1. Métodos diagnósticos**

##### **1.1.2.1.1. Métodos convencionales**

**a) Baciloscopia de esputo:** Antes del siglo XX, la detección de bacilos ácido-alcohol resistentes (BAAR) en muestras clínicas era el principal método para diagnosticar infección por micobacterias, debido a su rapidez y accesibilidad. Sin embargo, su sensibilidad era limitada, ya que requería altas concentraciones de bacilos entre 5.000–10.000/mL para resultar positiva, con un rendimiento variable entre el 22% y el 80%, especialmente bajo en casos primarios y extrapulmonares. A pesar de su alta especificidad, existía riesgo de falsos positivos por contaminación con micobacterias ambientales o errores técnicos. Por ello, se



recomendaba complementar la tinción con cultivo, independientemente del resultado, para confirmar de manera precisa el diagnóstico, aunque en la actualidad sigue siendo útil para evaluar la respuesta al tratamiento (10,19,20). Entre los tipos de tinciones para la identificación de Mtb en muestras clínicas mediante la técnica de baciloscopia se dispone:

- **Tinción de fluorocromos aurima (AFB-aurima):** Tinción que permite una lectura rápida de 2-3 minutos y se recomienda cuando el número de muestras a examinar es superior a 10 diarias (10). El colorante principal es Auramina-O al 0,1%, seguido de decoloración con ácido clorhídrico al 0,5% en alcohol etílico y contraste con permanganato de potasio al 0,5% o azul de metileno al 0,3%. En un resultado positivo los BAAR se visualizan como bastoncillos amarillos fluorescentes bajo microscopio de fluorescencia con lámpara LED, utilizando objetivos de 20x o 40x. En cambio, en un resultado negativo no se evidencia fluorescencia y muestran un color amarillo pálido. Esta técnica requiere personal entrenado y debe realizarse con agua destilada para evitar interferencias (21,22).

- **Tinción de Ziehl-Neelsen:** Se tiñe las micobacterias de rojo sobre fondo azul, en contraposición a las demás bacterias, que se tiñen de azul en menos de 2 horas (9).

El procedimiento utiliza fucsina fenicada como colorante primario con calentamiento controlado para fijar el colorante, seguido de lavado con ácido clorhídrico en alcohol o ácido sulfúrico como decolorante, y azul de metileno como colorante de contraste. Se recomienda el uso de agua destilada para evitar contaminación por micobacterias ambientales. Las láminas deben secarse en posición vertical a temperatura ambiente (21).

**a) Cultivo en medio de Lowenstein-Jensen:** Es considerado el estándar de oro por su mayor sensibilidad, pero no se emplea como prueba diagnóstica de primera línea debido a su elevado costo, los requerimientos de infraestructura especializada y el tiempo prolongado necesario para obtener resultados, que puede variar entre una y tres semanas en casos positivos, y extenderse hasta seis y ocho semanas en casos negativos (15). La técnica permite detectar bacilos viables en cantidades mínimas dentro de una muestra, además de caracterizarlos y determinar su sensibilidad o resistencia a los fármacos antituberculosos. Su utilidad es especialmente relevante en contextos con incidencia moderada o baja de



tuberculosis, alta coinfección con VIH, o prevalencia significativa de tuberculosis multirresistente (TBMR) (23).

**b) Métodos de cultivo en medio líquido:** Esta técnica permite acortar significativamente el tiempo necesario para recuperar micobacterias, además de mejorar la sensibilidad para detectar unidades de crecimiento (UC) directamente en tubos de medio líquido (23,24). Utiliza tecnologías como la detección colorimétrica del crecimiento bacteriano (MB Bact Alert) o la fluorescencia para medir el consumo de oxígeno (MGIT 960). Ante una señal positiva, se extrae el tubo para realizar tinción de Ziehl-Neelsen y pruebas rápidas de identificación. El crecimiento puede corresponder a CMTB, NTM u otros microorganismos, por lo que el diagnóstico se confirma solo con pruebas específicas (9,24).

Los tubos MGIT contienen como base de cultivo el medio líquido Middlebrook 7H9, enriquecido con los suplementos OADC (ácido oleico, albúmina, dextrosa y catalasa) y PANTA (Polimixina B, Anfotericina B, Ácido Nalidíxico, Trimetoprima y Azlocilina), que favorecen el crecimiento selectivo de micobacterias. En el fondo del tubo se incorpora un fluorocromo (tris 4,7-difenil-1,10-fenantrolina pentahidrato de cloruro de rutenio) embebido en un tapón de silicona, cuya fluorescencia se activa al disminuir el oxígeno disponible por actividad metabólica bacteriana, siendo sustituido por dióxido de carbono. Esta emisión fluorescente es detectada por el sistema automatizado mediante luz ultravioleta, generando una lectura de UC; cuando se alcanza este umbral, el tubo se considera positivo. En ausencia de fluorescencia tras 42 días de incubación, se interpreta como cultivo negativo (24).

#### **1.1.2.1.2. Métodos moleculares**

La evolución tecnológica ha permitido el desarrollo de técnicas moleculares más sensibles y rápidas. Actualmente, la OMS recomienda el uso estas técnicas debido a su alto rendimiento diagnóstico, las cuales permiten identificar el CMTB con mayor precisión (20), entre las cuales destacan:

**a) Reacción en Cadena de la Polimerasa en tiempo real (PCR-RT):** Esta técnica permite llevar a cabo de manera simultánea la amplificación del ADN y su cuantificación, mediante el uso de cebadores marcados con fluoróforos que, al ser expuestos a luz de una longitud de



onda específica, emiten señales fluorescentes, facilitando la identificación de mutaciones cromosómicas presentes en el agente infeccioso analizado. Una de las aplicaciones clave es el análisis de las curvas de disociación o "melting" (HMR), el cual se realiza sobre los productos ya amplificados. Este análisis consiste en someter los amplicones a temperaturas progresivamente mayores, generando una gráfica que representa la cinética de separación de las hebras, lo que permite calcular el punto de fusión ( $T_m$ ), definido como la temperatura en la cual el 50% del ADN se encuentra desnaturalizado. Este valor es específico para cada secuencia, ya que depende de la composición y longitud de la molécula (6).

**b) GenXpert MTB/RIF:** Técnica automatizada de la PCR-RT y permite la detección simultánea de *Mtb* y resistencia a rifampicina, uno de los fármacos de primera línea para el tratamiento de la tuberculosis activa (ATB), en menos de 2 horas con un límite de detección de 114 ufc/mL (13,23). Es la primera prueba molecular para ser implementada fuera de laboratorios convencionales, mediante la extracción y amplificación en tiempo real, detectando el CMTB y la resistencia a rifampicina, mediante tres cebadores específicos y cinco sondas moleculares que garantizan alta especificidad (23).

**c) GenXpert MTB/RIF Ultra:** Ha sido desarrollado para superar las limitaciones del Xpert MTB/RIF. Incorpora dos regiones multicopia como blancos de amplificación: IS6110 e IS1081, utiliza una cámara de reacción de ADN más amplia con un volumen de PCR de 50  $\mu$ L e incluye amplificación anidada de ácidos nucleicos, ciclos térmicos optimizados y mejoras en los fluidos y enzimas con un límite de detección de 16 ufc/mL. Además, emplea un análisis basado en la temperatura de fusión en lugar de la PCR-RT con cuatro sondas específicas que detectan mutaciones en la región determinante del gen *rpoB* asociadas a resistencia a la rifampicina (23).

**d) Truenat MTB, MTB Plus y MTB-Rif DX:** Técnica desarrollada en la India, similar al sistema GeneXpert, que emplea micro-PCR-RT para detectar el CMT y su resistencia a rifampicina a partir de esputo, con resultados en menos de una hora. Las pruebas Truenat MTB y MTB Plus están indicadas como diagnósticos iniciales de PTB en adultos y niños, mientras que el Truenat MTB-RIF Dx identifica la resistencia a rifampicina en muestras



previamente positivas(23). Su formato portátil y de fácil uso la hacen ideal para el punto de atención, especialmente en entornos con recursos limitados (25). Sin embargo, aún existen escasas investigaciones de implementación que cuenten con datos clínicos sólidos que respalden su adopción y puesta en marcha a nivel nacional (26).

**e) Amplificación isotérmica mediada por enlace de ácidos nucleicos (TB-LAMP):** Es una prueba de amplificación del ácido nucleico (NAAT) basada en amplificación isotérmica mediada por bucle, que requiere infraestructura mínima y condiciones básicas de bioseguridad, con un resultado en menos de 2 horas en el punto de atención, proponiéndose como alternativa al examen directo (ED) de esputo, aún predominante en el diagnóstico de tuberculosis pulmonar en contextos con recursos limitados (23). Se realiza en una sola etapa, utilizando cuatro cebadores para reconocer seis segmentos específicos y realiza la reacción a temperatura constante mediante un proceso de desplazamiento de cadena a una temperatura fija. La detección del ADN amplificado se logra por fluorescencia, gracias al colorante LCGreen Plus+ en el gel y reactivos complementarios(27).

**f) Ensayos de sonda de línea GenoType (LPA):** Las pruebas de amplificación lineal (LPA) son herramientas moleculares rápidas y confiables para detectar Mtb y mutaciones asociadas a la resistencia a fármacos. Estas pruebas se basan en técnicas como PCR y la hibridación inversa, permitiendo su aplicación directa sobre muestras clínicas. Entre las versiones más utilizadas se encuentran INNO-LiPA Rif TB e GenoType MTBDRplus, aprobadas por la OMS por su alta sensibilidad y especificidad. Esta última se destaca especialmente por su capacidad para identificar rápidamente la resistencia a rifampicina (99 % de sensibilidad) e isoniacida (88,4 %), siendo clave en el diagnóstico de tuberculosis multirresistente (TB-MDR). Estas pruebas han optimizado el abordaje diagnóstico y terapéutico en escenarios con alta carga de farmacorresistencia (27, 28).

**g) Tuberculosis multirresistente (TB-MDR):** La prueba GenoType MTBDRplus es una herramienta molecular diseñada para detectar rápidamente la resistencia a rifampicina (RIF) e isoniacida (INH). Utiliza sondas específicas: rpoB para rifampicina, y katG e inhA para identificar resistencia de alto y bajo nivel a isoniacida, respectivamente. Aunque las pruebas



fenotípicas convencionales (PSF) son consideradas el estándar diagnóstico, suelen requerir varias semanas para obtener resultados. En contraste, los sistemas de cultivo líquido aceleran este proceso, aunque con mayor costo operativo. Los resultados obtenidos con MTBDRplus para resistencia a RIF e INH muestran una concordancia significativa con los obtenidos por métodos tradicionales de sensibilidad a fármacos (27).

**h) PCR Multiplex Seegene Anyplex MTB/NTM MDR-TB:** Prueba molecular desarrollada en Seúl por la compañía Seegene, representa una solución avanzada para el diagnóstico preciso de infecciones por Mtb, NTM y mutaciones asociadas a resistencia farmacológica. Esta herramienta permite identificar simultáneamente la presencia de TB-MDR, ofreciendo datos clave para la selección del tratamiento más adecuado (27).

**i) Secuenciación WGS (secuenciación del genoma completo):** Esta técnica representa una tecnología avanzada que permite determinar con precisión la secuencia de nucleótidos en todo el genoma de organismos como Mtb. El hito inicial ocurrió en 1998 con la secuenciación de la cepa H37Rv, ampliamente utilizada como referencia por su relevancia en estudios microbiológicos. Este genoma contiene más de 4,4 millones de pares de bases y cerca de 4.000 genes, con una elevada proporción de guanina y citosina, lo que contribuye a su estabilidad estructural con una caracterización exhaustiva del ADN bacteriano, favoreciendo la detección de mutaciones genéticas asociadas a resistencia farmacológica (27).

## 1.2. Antecedentes

*Mycobacterium tuberculosis* es el agente causal de la tuberculosis, una enfermedad infecciosa que continúa siendo un desafío global (29). La OMS que una cuarta parte de la población mundial ha estado expuesta al bacilo, y entre el 5% y el 10% desarrolla la enfermedad activa. Los individuos infectados pero asintomáticos no son contagiosos, registrándose en el año 2023, 8,2 millones de nuevos casos de tuberculosis, la cifra más alta desde 1995, superando incluso a la COVID-19 como principal causa de muerte por enfermedad infecciosa. Aunque la mortalidad disminuyó un 5,4% respecto a 2022, hubo un aumento del 44% comparado con la línea base de 2015 (17, 30).

La mayor carga de casos se concentró en Asia Sudoriental (45%), África (24%) y el Pacífico Occidental (17%), con más del 87% de los diagnósticos en los 30 países de alta carga, como India, Indonesia, China, Nigeria y Filipinas. A pesar de las metas de la OMS, en 2023, aproximadamente el 50% de los pacientes incurrieron en gastos catastróficos, y se estimaron 0,96 millones de casos atribuibles a la desnutrición, 750 000 al alcohol, 700 000 al tabaquismo, 610 000 al VIH y 380 000 a la diabetes (17).

Una revisión sobre la patogenicidad y virulencia de Mtb, realizado por Rahlwes et. al., 2023, (13) indica que la tuberculosis latente (LTBI), en la que las bacterias permanecen inactivas, también representa una fuente importante de casos activos (ATB). Entre el 5% y el 10% de las personas con LTBI desarrollan ATB, especialmente si presentan comorbilidades como VIH/SIDA, cáncer o diabetes. Los niños menores de cinco años tienen alto riesgo de progresión.

Asimismo, Bartolomeu y colaboradores (14), en su estudio sobre el diagnóstico de la tuberculosis en 2024 establecen que este enfrenta limitaciones como el infra diagnóstico y el acceso restringido a pruebas, situación agravada por la pandemia de COVID-19. Además, Lawn SD & Zumla AI, 2011 indican que el incremento de infecciones por micobacterias no tuberculosas (NTM), debido al envejecimiento poblacional y a la inmunosupresión, plantea nuevos retos, debido a que el diagnóstico tradicional incluye la baciloscopia con tinción de Ziehl-Neelsen, de bajo costo, pero limitada sensibilidad, entre el 40-60 % (5).

La OMS (29) y autores como Birhman N, et. al. (31) indican que el cultivo, considerado el estándar de oro para el diagnóstico debido a que ofrece mayor sensibilidad, pero requiere entre 2 y 8 semanas. De igual forma, los avances moleculares desde la década de 1990 han introducido técnicas como PCR, PCR-RT y GeneXpert MTB/RIF, que ofrece resultados en menos de dos horas con alta sensibilidad (98%) y especificidad (99%), según lo reporta en su estudio Zaporojan N y colaboradores (27) en su estudio sobre la evolución de laboratorio en el diagnóstico de la tuberculosis, en el que también se destaca LAMP, como una técnica isotérmica útil en entornos de bajos recursos.



La OMS (29) indica que, en 2023, el acceso a pruebas moleculares rápidas aumentó del 40% al 47%. No obstante, su implementación enfrenta barreras como costos, infraestructura limitada y escaso personal especializado. Se plantea, por tanto, la necesidad de combinar métodos convencionales y moleculares para mejorar el diagnóstico temprano, optimizar el manejo clínico y fortalecer el control epidemiológico de la tuberculosis (27).

### 1.3. Bases Legales

La presente investigación se desarrolló conforme a la normativa legal vigente en el Ecuador del Ley Orgánica de Salud, que rige en su Art. 262 (...) *“que priorizará la investigación de enfermedades que representen un riesgo epidemiológico para la población con el objetivo de caracterizarlas y controlarlas”*, Art. 284 (...) *“La investigación en salud deberá realizarse respetando los principios bioéticos con la finalidad de proteger la dignidad y el bienestar de las personas, comunidades, pueblos y nacionalidades”*. (32)

Asimismo, se fundamenta en lo establecido en la Ley Orgánica de Educación Superior (LOES), Art. 8, Fines de la Educación Superior, apartado j) *“Impulsar la generación de programas, proyectos y mecanismos para fortalecer la innovación, producción y transferencia científica y tecnológica en todos los ámbitos del conocimiento”*(33) y la Ley Orgánica de Protección de Datos Personales, al garantizar que toda la información utilizada provenga de fuentes públicas y no contenga datos sensibles que vulneren la privacidad de las personas (34).

## **CAPÍTULO II: Metodología**

### **2.1. Delimitación espacio temporal**

El estudio consideró publicaciones realizadas a nivel global entre los años 2019 y 2024, con el objetivo de incluir evidencia actualizada sobre los métodos diagnósticos convencionales y moleculares para la detección de *Mycobacterium tuberculosis*.

### **2.2. Enfoque de investigación**

El enfoque del presente trabajo fue una revisión bibliográfica cualitativa, basada en la recopilación, análisis y comparación de información científica publicada en los últimos 5 años sobre métodos convencionales y moleculares para el diagnóstico de *Mycobacterium tuberculosis* en el laboratorio clínico. Se aplicó la guía PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) como estándar para estructurar el proceso de búsqueda, selección, evaluación y síntesis de la literatura científica.

### **2.3. Diseño de la Investigación**

El diseño de la investigación es de revisión bibliográfica, de enfoque cualitativo y alcance descriptivo, retrospectivo y longitudinal. Se excluyó el análisis estadístico de metaanálisis, pero se mantuvo el rigor estructural de PRISMA para identificar, filtrar y presentar los estudios relevantes.

### **2.4. Operacionalización de variables**

El presente estudio fue una revisión que no mide variables de forma directa, por tanto, se realiza una operacionalización de variables conceptual para organizar los temas y comparar los estudios para el análisis de los resultados, conforme se describe en la siguiente tabla:

**Tabla 1: Operacionalización de variables**

| <b>Variable</b>                                  | <b>Dimensiones</b>            | <b>Indicadores</b>  | <b>Fuentes de información</b>                           | <b>Técnicas de análisis</b>         |
|--|-------------------------------|---|---|-------------------------------------|
| Diagnóstico de <i>Mycobacterium tuberculosis</i> | Tipo de método de diagnóstico | Convencional (baciloscopia, cultivo, pruebas bioquímicas). Molecular (PCR, GenXpert, LAMP, etc.). | Artículos científicos, guías técnicas de OMS, CDC, OPS. | Análisis comparativo y descriptivo. |
| Métodos convencionales                           | Técnica utilizada             | Tinción de Ziehl-Neelsen.   | Revisión bibliográfica.                                 | Análisis comparativo.               |

|                                     |                                       |  |   |  |
|-------------------------------------|---------------------------------------|--|---|--|
| Métodos moleculares                 | Tecnología aplicada                   | Cultivo en Lowenstein-Jensen PCR. GenXpert MTB/RIF. LAMP. Secuenciación genética. Sensibilidad. Especificidad. Tiempo de resultados. | Estudios científicos, protocolos técnicos. Revisión bibliográfica. Estudios científicos, protocolos técnicos. Estudios comparativos, revisiones sistemáticas. | Análisis comparativo. Cuadro resumen y análisis crítico. |
| Calidad diagnóstica de los métodos. | Desempeño y aplicabilidad del método. |  |   |  |

**Fuente:** Elaboración propia

## 2.5. Fuentes de búsqueda.

Las fuentes de información utilizadas en esta revisión fueron las bases de datos científicas y bibliográficas de reconocimiento internacional, tales como PubMed, ScienceDirect, Google Scholar, LILACS y Web of Science, así como documentos técnicos emitidos por organismos internacionales de salud como la Organización Mundial de la Salud (OMS), la Organización Panamericana de la Salud (OPS) y los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC).

## 2.6. Criterios de selección.

### 2.6.1. Criterios de inclusión:

- Publicaciones entre los años 2019 y 2024.
- Artículos científicos en español, inglés y portugués.
- Estudios originales, revisiones sistemáticas, metaanálisis, guías clínicas o informes. técnicos relacionados con el diagnóstico de *M. tuberculosis*.
- Estudios realizados en humanos.

### 2.6.2. Criterios de exclusión:

- Estudios en animales o cultivos celulares in vitro que no tengan aplicación clínica directa.
- Publicaciones duplicadas o sin acceso a texto completo.
- Artículos de opinión, resúmenes sin contenido científico y tesis no revisadas por pares.
- Revisiones sistemáticas publicadas entre 2019 y 2024.



## 2.7. Estrategia de búsqueda

Para la recolección de la evidencia científica pertinente, se aplicó una estrategia de búsqueda estructurada en bases de datos académicas como PubMed, ScienceDirect, Google Scholar, LILACS y Web of Science, así como en documentos técnicos de organismos oficiales como la Organización Mundial de la Salud (OMS), la Organización Panamericana de la Salud (OPS) y los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC). Esta estrategia combinó el uso de operadores booleanos, palabras clave y términos MeSH (Medical Subject Headings), en español, inglés y portugués, adaptándose a las características particulares de cada fuente consultada.

En PubMed, se emplearon descriptores MeSH y términos libres con la siguiente estrategia: ("Mycobacterium tuberculosis"[MeSH] AND ("Diagnosis"[MeSH] OR "Molecular Diagnostic Techniques" [MeSH]) AND ("Sensitivity and Specificity" [MeSH])). Esta búsqueda arrojó un total de aproximadamente 3,610 artículos publicados en su totalidad, los cuales se filtran y se obtiene un total de 499. Esta base fue esencial para identificar estudios clínicos, revisiones sistemáticas y reportes técnicos revisados por pares en el área biomédica.

En LILACS (Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud), se usaron términos controlados en español y portugués: "diagnóstico de tuberculosis" AND "técnicas moleculares" OR "baciloscopia" OR "cultivo" AND "sensibilidad" OR "especificidad". La búsqueda recuperó 90 documentos, incluyendo artículos científicos y guías técnicas internacionales y mediante la aplicación de filtros se obtuvo 17 documentos.

En ScienceDirect, se aplicó: ("Mycobacterium tuberculosis" AND "diagnostic technique" AND ("PCR" OR "GeneXpert") AND ("Sensitivity" AND "Specificity")), recuperando alrededor de 978 resultados, recuperándose con la aplicación de filtros un total de 332 resultados, la mayoría artículos con revisión por pares enfocados en microbiología, enfermedades infecciosas y salud pública y en Web of Science (WOS), se utilizó: TS=("Mycobacterium tuberculosis" AND ("molecular diagnosis" OR "GeneXpert" OR "PCR") AND ("conventional diagnosis" OR "microscopy" OR "culture") AND ("Sensitivity" AND "Specificity")), obteniéndose aproximadamente 123 artículos y una vez aplicados los filtros se recuperan un total de 26 artículos.

Finalmente, en Google Scholar, la estrategia fue: "Mycobacterium tuberculosis" AND ("molecular diagnosis" OR "PCR" OR "GenXpert") AND ("conventional diagnosis" OR "bacilloscopy") AND "sensitivity" AND "specificity", con una recuperación inicial cercana a los 259 resultados, obteniéndose 193 después de la aplicación de los filtros.

En total, se estimó una recuperación bruta superior a 5.183 registros científicos antes de aplicar filtros de inclusión y exclusión. Posteriormente, se realizó una búsqueda de los resultados por fecha 2019–2024, idioma español, inglés y portugués, tipo de estudio que incluían investigación primaria, y disponibilidad de texto completo, asegurando una muestra precisa, actual y pertinente al objetivo del estudio, obteniéndose un total de 1.067 artículos y un total de 75 registros de organismos oficiales como OPS, OMS y CDC para iniciar la inclusión y exclusión final mediante diagrama PRISMA (Anexo 1).

Durante la depuración inicial se eliminaron 535 registros duplicados, 82 no elegibles mediante automatización y 41 por antigüedad de los datos, quedando 409 registros para revisión. De estos, 321 fueron excluidos por no cumplir los criterios tras leer títulos y resúmenes. Se solicitaron 88 textos completos, pero 61 no pudieron recuperarse. Además, se gestionaron 16 informes adicionales, de los cuales 6 no se recuperaron. En la evaluación de elegibilidad se analizaron 27 artículos y 10 informes, excluyéndose 7 por metodología inespecífica, 7 por no abordar el diagnóstico revisado, 6 por duplicidad y 4 por falta de acceso al texto completo, incluyéndose finalmente 13 artículos para realizar el análisis comparativo de los métodos diagnósticos de *M. tuberculosis*.

## **2.8. Técnicas e instrumentos de recolección de datos**

Se realizó un análisis de los artículos incluidos en el estudio mediante la utilización de herramientas automatizadas y metodologías estandarizadas. Inicialmente, se utilizó Mendeley para la eliminación de referencias duplicadas, garantizando así una base de datos depurada. Posteriormente, se empleó Covidence, que facilitó la gestión del proceso de selección, la generación automática del diagrama de flujo PRISMA y la exportación de las razones de exclusión conforme a los criterios estandarizados definidos por el estudio.



Para la extracción de datos, se utilizó una ficha estructurada en Microsoft Excel (Anexo 2), diseñada para recopilar información clave: el método diagnóstico empleado (convencional o molecular), la técnica específica utilizada (baciloscopia, cultivo, PCR, GenXpert, entre otras), los autores, los valores de sensibilidad y especificidad reportados, el tiempo de respuesta de la prueba, y las ventajas y limitaciones aportadas por cada investigación.

## **2.9. Procedimientos de análisis de datos**

Se realizó un análisis cualitativo-descriptivo y comparativo, presentando en la ficha de extracción de datos organizado en torno a los tipos de diagnóstico convencional versus molecular, considerando los indicadores como sensibilidad, especificidad, ventajas y desventajas, tiempo de procesamiento de cada artículo seleccionado.

## **2.10. Consideraciones éticas**

El presente trabajo de investigación corresponde a un estudio secundario basado en una revisión bibliográfica de literatura científica en la cual no se involucró la participación directa de seres humanos ni la recolección de datos personales. Se incluyó el reconocimiento adecuado de la propiedad intelectual mediante referencias bibliográficas apropiadas, el uso de información científica, actualizada y proveniente de fuentes confiables, así como la transparencia metodológica y la estricta prohibición del plagio (35).

## CAPÍTULO III: Resultados y discusión

### 3.1. Resultados

La presente revisión bibliográfica, guiada por los principios del diagrama PRISMA, permitió identificar y analizar de forma rigurosa la evidencia científica disponible relacionada con las técnicas diagnósticas para *Mycobacterium tuberculosis*. El análisis de los artículos incluidos (Anexo 2) se realizó de forma cualitativa y comparativa, considerando los principales indicadores diagnósticos (Tabla 2).

**Tabla 2: Resumen comparativo de métodos diagnósticos para *Mycobacterium tuberculosis***

| Método       | Prueba  | Sensibilidad                        | Especificidad                           | Tiempo de respuesta   | Ventajas   | Limitaciones   |
|--------------|---|-------------------------------------|---|-----------------------|--|--|
| Convencional | <b>Baciloscopia Auramina-Rodamina</b> (36) (37) | 84.5%; 46.8% frente a Xpert MTB/RIF | 100% frente a Xpert MTB/RIF             | 1 día; Rápido (horas) | Mejora la detección frente a Ziehl-Neelsen; mayor contraste visual. Mayor sensibilidad en muestras paubacilares. | Menor sensibilidad que Xpert; requiere microscopía fluorescente                    |
|              | <b>Baciloscopia Ziehl-Neelsen</b> (38) (37)     | 39.2%; 44.2% frente a Xpert MTB/RIF | 98.3% frente a Xpert MTB/RIF            | ~1.5 a 2 horas        | Técnica sencilla, alta especificidad   | Baja sensibilidad; limitada en pacientes VIH+ y paucibacilares                     |
| Molecular    | <b>GenoType (LPA)</b> (28)                      | 87.8% (Ultra) vs 72.1% (Xpert)      | 98.1% (Ultra) vs 100% (Xpert y cultivo) | ~2 horas              | Alta sensibilidad en muestras extrapulmonares o con esputo negativo  | Posibles falsos positivos; no distingue entre mutaciones sin resistencia funcional |

|   |  |  |                  |  |  |
|---|--|--|------------------|--|--|
| <b>GeneXpert<br/>MTB/RIF</b> (39)<br>(23)(38) | 88–94.1%   | 90–98.4%   | <2 horas         | Alta sensibilidad; útil en bacilos negativos; detección rápida de rifampicina                        | No detecta resistencia a isoniacida ni a otras drogas                |
| <b>Truenat MTB</b><br>(40) (26) (41)          | 73–89%   | 92–98%   | ~1.5 a 2.5 horas | Sensibilidad comparable a Xpert; portátil; útil en entornos con recursos limitados                   | Sensibilidad reducida en muestras paucibacilares                     |
| <b>Truenat MTB Plus</b> (15)(42)(40)          | ~90–95%; 91% global; 55% en frotis -; >95% en frotis +; VIH+: 79.5%              | ~98–99%; 0.96  | ~1–2 horas       | Viable en TB activa y extrapulmonar; apropiado para zonas rurales o sin laboratorio especializado    | Falsos positivos; algunos casos sin confirmación por cultivo         |
| <b>Xpert MTB/RIF</b><br>(37) (43)             | ~91.7% (varía según estudio y muestra)   | ~68.8% a >98%  | <2 horas         | Útil en pacientes sin esputo; alto rendimiento incluso en muestras extrapulmonares                   | Riesgo de falsos positivos; rendimiento variable según carga bacilar |
| <b>Xpert<br/>MTB/XDR</b><br>(44)              | 98.3–98.9% TB; 94.2% resistencia a INH; 96.5% resistencia fluoroquinolonas       | ~99%   | <2 horas         | Detecta multirresistencia en una sola muestra  | Evidencia limitada en algunas mutaciones específicas                 |
| <b>Xpert<br/>Ultra</b> (37)                   | Alta sensibilidad, incluso en baciloscopia negativa; detecta más casos que Xpert | — (no especificado claramente en todos los estudios) | <2 horas         | Detecta más casos en pacientes con baciloscopia negativa; útil en TB extrapulmonar y coinfección VIH | Débil concordancia con baciloscopia; mayor costo                     |

**Fuente:** Elaboración propia

En el presente estudio, el análisis integral de los resultados de las diferentes técnicas diagnósticas para tuberculosis, basado en múltiples estudios revisados, permite evidenciar fortalezas y limitaciones clave de cada método. Entre las pruebas clásicas, la baciloscopia con coloración de Ziehl-Neelsen sigue siendo ampliamente utilizada por su bajo costo y rapidez, aunque presenta una sensibilidad baja (39–44%), especialmente en pacientes con coinfección por VIH o con carga bacilar reducida. La tinción de Auramina-Rodamina, al ser fluorescente, mejora el contraste visual y la sensibilidad (hasta 84.5%), pero requiere equipos de fluorescencia.

También se evidenció que los métodos moleculares han demostrado una superioridad diagnóstica sustancial. GeneXpert MTB/RIF y Xpert Ultra ofrecen altas sensibilidades (>90%) y una especificidad generalmente superior al 95%, con tiempos de respuesta inferiores a dos horas. El Xpert Ultra, en particular, destaca por su capacidad para detectar tuberculosis en muestras con baciloscopia negativa y en casos extrapulmonares, siendo especialmente útil en pacientes inmunocomprometidos. Sin embargo, su uso puede estar limitado por el costo y la necesidad de infraestructura técnica mínima.

Por otro lado, el análisis de los datos demostró que la familia Truenat MTB representa una alternativa atractiva para regiones con recursos limitados. Estos sistemas ofrecen un desempeño comparable al de GeneXpert, con sensibilidades que oscilan entre 73–95% y especificidades cercanas al 98%. Su portabilidad, bajo requerimiento técnico y tiempos de respuesta similares los posicionan como una herramienta útil para el diagnóstico descentralizado, aunque con una sensibilidad algo menor en muestras paucibacilares o con baciloscopia negativa. Estas características la convierten en una opción accesible, confiable y escalable para ampliar la cobertura diagnóstica en poblaciones vulnerables.

Finalmente, se evidenció que las técnicas como GenoType MTBDRplus (LPA) y Xpert MTB/XDR complementan el diagnóstico al identificar resistencias a fármacos, siendo esenciales en contextos de tuberculosis multirresistente (TB-MDR). Estas pruebas tienen sensibilidades y especificidades elevadas (>90%) y tiempos de respuesta rápidos, lo que permite una intervención terapéutica oportuna. Sin embargo, requieren laboratorios con capacidad molecular y personal capacitado, lo que puede ser una barrera en algunos entornos.



### 3.2. Discusión

En el presente estudio se describieron diversas técnicas diagnósticas para la detección de *Mycobacterium tuberculosis*, valorando especialmente su sensibilidad, especificidad, ventajas operativas y limitaciones dependiendo de la idoneidad del contexto clínico con la finalidad de realizar recomendaciones diagnósticas, según los criterios de la OMS(20).

Con respecto a los métodos convencionales, la microscopía fluorescente con tinción de Auramina-rodamina evidenció una sensibilidad variable (26.9 %–84.5 %) y una especificidad alta (98.5 %–100 %), siendo una técnica útil para tamizaje inicial, especialmente en contextos de alta carga bacilar. La OMS recomendó su uso como alternativa más viable: estos dispositivos son más económicos, tienen menor mantenimiento, pueden operar con batería y no necesitan sala oscura, lo que mejora la disponibilidad operativa en laboratorios de bajo recurso, sin embargo, estudios como el de Chang Eva et al. (45) determinan que su sensibilidad es baja en pacientes con VIH.

El estudio indica que la técnica de fluorescencia supera claramente a la técnica de Ziehl-Neelsen en detección de casos paubacilares, hallazgo que coincide con el estudio de Dzodanu et al. (36), Inbaraj et al. (46), Abebe G et al (47), quienes adicionalmente establecieron que su principal limitación es el microscopio fluorescente, lo que implica un mayor coste inicial por equipamiento y capacitación y que todos los casos deben ser confirmados con el cultivo. Aunque, Abebe G et al (47) establece que los frotis teñidos con auramina pierden fluorescencia con el tiempo, lo que dificulta su reevaluación confiable y factores como la luz, el oxígeno y el pH aceleran esta pérdida, afectando la sensibilidad diagnóstica en muestras con pocos bacilos. Por ello, se recomiendan controles externos de calidad para garantizar la precisión en laboratorios.

Por su parte, la tinción de Ziehl-Neelsen mostró una sensibilidad más baja (30 %–54.8 %) pero especificidad del (98.2-100 %). La sensibilidad de la prueba está relacionada con la cantidad de bacilos que puedan encontrarse en la muestra (36, 48) y varía conforme al patrón de referencia utilizado para los estudios comparativos. Su utilidad está limitada a entornos rurales donde no hay disponibilidad de equipamiento de alta tecnología y no permite distinguir en *M. tuberculosis* y otras bacterias, influyendo en el retraso diagnóstico, hallazgo que contrasta con lo documentado por González-Martín 2014, (9) en su estudio de la



microbiología de la tuberculosis y Arteta et. al en su estudio sobre el rendimiento diagnóstico de micobacterias en el lavado broncoalveolar (48).

Los cultivos en medio sólido Löwenstein-Jensen mantienen una sensibilidad cercana al 90 % y casi el 100 % de especificidad, permitiendo la caracterización de cepas. No obstante, su tiempo prolongado (4–8 semanas) y la necesidad de laboratorios de bioseguridad nivel 3 restringen su aplicabilidad en contextos de alta carga donde se requiere un diagnóstico rápido (20) y los cultivos líquidos tipo MGIT presentan una sensibilidad de 78,5–90,9 % y especificidad de ~97 %, con un tiempo de respuesta más corto (10–42 días) y automatización que facilita su uso. Sin embargo, aunque son considerados como estándar de oro para el diagnóstico, por su alta sensibilidad y especificidad para el diagnóstico, se considera que siguen siendo lentos comparados con métodos moleculares y requieren inversión en infraestructura técnica, estas afirmaciones de diversos autores como González-Martin J. (9), Hueda-Zavaleta et al. (15) Simboli et. al. (23) y Posadas et. al. (24) resaltan la oportunidad de contención de la tuberculosis requiere métodos rápidos para mitigar su propagación.

Los ensayos moleculares como GeneXpert MTB/RIF y el Ultra ofrecen alta sensibilidad 88–98 %, Ultra hasta 94,1 % y especificidad cercana al 99 %, con resultados en menos de 2 horas. Detectan resistencia a rifampicina, siendo valiosos en co-infección TB-VIH y formas extrapulmonares. Su principal limitación es el alto costo, la necesidad de electricidad continua y mayor infraestructura. El Ultra, a pesar de su sensibilidad superior en muestras paucibacilares, puede generar falsos positivos por ADN de bacilos muertos, implicando menor especificidad en pacientes con antecedentes de TB, determinaciones realizadas y aprobadas ya por la OMS (20). Este estudio además confirma la eficacia de la prueba molecular GeneXpert MTB/RIF sobre la baciloscopia para el diagnóstico considera que es esencial considerar las diversas condiciones de las muestras y pacientes para optimizar la precisión diagnóstica (49).

Además, estudios recientes también respaldan la implementación de plataformas moleculares en áreas de alta carga epidemiológica. Por ejemplo, una investigación publicada en BMC Infectious Diseases demostró que la introducción del GeneXpert Ultra redujo el tiempo diagnóstico a menos de 2 horas, comparado con los 7 a 21 días que requiere el cultivo convencional (50). La OMS advierte que la TB continúa siendo una de las principales causas



de muerte por enfermedades infecciosas en el mundo, y en su último informe técnico enfatiza que el diagnóstico rápido mediante técnicas moleculares como el Xpert MTB/RIF Ultra que ha mejorado sustancialmente la detección en pacientes con sospecha clínica, con una sensibilidad que puede alcanzar el 87,8% y una especificidad del 98,1% (29) (51).

Truenat MTB/Plus/RIF Dx, respaldado por la OMS (20), presenta sensibilidades comparables al Xpert (~80–90 %) y muy buena especificidad (~97–98 %), con un tiempo de respuesta <60 minutos y operabilidad en el punto de atención con baterías y bajo requerimiento técnico, hallazgo que coincide con un estudio publicado en 2013 por Chaitali Nikam et. al. (52) y confirmado en el estudio diagnóstico acelerado de la tuberculosis pediátrica con Truenat MTB-Rif Dx y GeneXpert MTB/RIF de Singh U et. al. (25). Sin embargo, su limitación principal radica en la necesidad de una prueba adicional para detección de resistencia a rifampicina, y una menor sensibilidad en muestras paucibacilares, extrapulmonares o pediátricas como lo describe la multicéntrica de los ensayos Truenat MTB y MTB-RIF Dx para el diagnóstico de tuberculosis extrapulmonar realizada en 2024 por Singh U. et. al. (53).

La técnica TB-LAMP, se considera como alternativa a la microscopía, registra una sensibilidad del 78 % y especificidad del 98 %, con un tiempo <2 horas y requisitos mínimos de infraestructura, pero no detecta la resistencia a la rifampicina y tienen evidencia limitada en niños y en contextos extrapulmonares, concordante con los estudios de Simboli, N et. al. (23) y Zaporozhan N et. al. (27) y en las recomendaciones de la OMS (20).

Este estudio no incluyó los métodos inmunológicos para el diagnóstico de tuberculosis y se recomienda en futuras investigaciones incluirlas debido a que permiten una capacidad de respuesta rápida en enfermedad latente y, conforme a la literatura disponible, se describe que han permitido complementar el abordaje convencional, especialmente en poblaciones vulnerables. La inmunocromatografía de flujo lateral para la detección del antígeno lipoarabinomanano (LF-LAM) en orina se presenta como una alternativa de bajo costo y fácil recolección, útil particularmente en pacientes con VIH avanzado y recuentos de LTCD4+  $\leq 100$  células/ $\mu$ L, donde las pruebas basadas en esputo suelen tener bajo rendimiento. Aunque su sensibilidad general es baja, su utilidad diagnóstica ha sido reconocida por OMS de



manera condicional en pacientes gravemente enfermos, pese a que la evidencia disponible es de calidad limitada (20, 23, 27 , 54)

En contraste, la prueba cutánea de tuberculina de Mantoux (TST), ampliamente utilizada para el diagnóstico de infección tuberculosa latente (LTBI), muestra limitaciones importantes como los falsos positivos en personas vacunadas con BCG o los falsos negativos en pacientes inmunocomprometidos, como lo describe Bartolomeu-Gonçalves G y col. (55), Rahlwes K y col. (13) y el CDC (56). A pesar de su bajo costo y fácil implementación, la TST no permite diferenciar entre infección activa y latente, lo que exige complementar su interpretación con otras herramientas diagnósticas (55).

Por su parte, los ensayos de liberación de interferón gamma (IGRA), como QuantiFERON-TB Gold y T-SPOT.TB, han demostrado mayor especificidad que la TST, al no presentar reactividad cruzada con la vacuna BCG. Estos métodos detectan la respuesta inmunológica a antígenos específicos del *Mycobacterium tuberculosis* ausentes en BCG, como ESAT-6 y CFP-10, siendo útiles para el diagnóstico de LTBI, incluso en individuos inmunocomprometidos, conforme a lo establecido por la OMS (20). Sin embargo, los IGRA presentan limitaciones logísticas como el requerimiento de laboratorios especializados, manipulación cuidadosa de las muestras y procesamiento dentro de tiempos estrictos para evitar resultados erróneos, según reportes de la CDC, 2023 (57).

Estudios recientes han señalado que factores técnicos como el tiempo de procesamiento, el volumen de sangre recolectado y el transporte influyen considerablemente en la precisión del resultado. La evolución de estos métodos, como en el caso del QuantiFERON-TB Gold Plus que incluye un antígeno adicional (TB7.7), ha mejorado el rendimiento diagnóstico en diversas poblaciones, aunque aún no se establece un estándar de oro para la detección de infección latente. En conjunto, estos métodos representan herramientas complementarias, cuyo uso debe ser contextualizado según la condición clínica del paciente, los recursos disponibles y el tipo de tuberculosis a diagnosticar (28, 58), motivo por el cual se recomienda continuar con su análisis comparativo e investigaciones para su implementación.



## CAPÍTULO IV: Conclusiones y recomendaciones

### 4.1. Conclusiones

La presente revisión bibliográfica tuvo como finalidad comparar los métodos diagnósticos convencionales y moleculares para la tuberculosis, debido a que el diagnóstico precoz representa una estrategia esencial para el control de la enfermedad, ya que permite iniciar el tratamiento oportuno, reducir la mortalidad y limitar significativamente la transmisión comunitaria. La OMS ha señalado que el retraso en la identificación de casos es uno de los factores más relevantes en la persistencia de cadenas de transmisión activas, especialmente en poblaciones vulnerables con acceso limitado a servicios de salud.

Si bien las técnicas microbiológicas convencionales como la baciloscopia y el cultivo en medio sólido continúan siendo herramientas fundamentales en entornos de bajos recursos, sus limitaciones —baja sensibilidad en casos paucibacilares y largos tiempos de espera para resultados— dificultan el diagnóstico oportuno y la reducción de tiempos de espera en el levantamiento de cercos epidemiológicos. Los métodos moleculares como GeneXpert MTB/RIF y su versión Ultra han supuesto un avance crucial, al proporcionar resultados rápidos y precisos, incluyendo la detección de resistencia a rifampicina en menos de dos horas. Sin embargo, el acceso desigual a estas tecnologías, debido a su alto costo e infraestructura requerida, continúa siendo un obstáculo en muchos países con alta carga de TB. Además, diversos estudios ponen en consideración alternativas diagnósticas como Truenat MTB y TB-LAMP debido a que emergen como opciones prometedoras para el diagnóstico descentralizado, gracias a su portabilidad, rapidez y facilidad de uso en puntos de atención.

A pesar de que este análisis no incluyó técnicas inmunológicas, es relevante mencionar que métodos como IGRA y la prueba cutánea basada en antígenos específicos, recomendados por la OMS, son útiles para la detección de infección latente, aunque no discriminan enfermedad activa.

En síntesis, los hallazgos respaldan el uso complementario de múltiples pruebas diagnósticas ajustadas al contexto clínico y epidemiológico, priorizando la sensibilidad, especificidad, tiempos de respuesta y disponibilidad operativa. Aunque persisten brechas significativas

entre los avances tecnológicos y su implementación equitativa en los sistemas de salud, lo cual limita los esfuerzos globales para el control efectivo de la tuberculosis. La superación de estas barreras implica una inversión estratégica en capacidades diagnósticas accesibles, sostenibles y adaptadas a la realidad de cada región.

#### **4.2. Recomendaciones**

Es fundamental avanzar hacia la implementación de estrategias diagnósticas integradas que combinen pruebas de tamizaje de bajo costo, como la baciloscopia o TB-LAMP, con métodos confirmatorios de mayor sensibilidad y especificidad, como el cultivo o el Xpert Ultra. Esta combinación permite optimizar el diagnóstico en función del contexto epidemiológico, el nivel de atención sanitaria y la disponibilidad de recursos. Para ello, es indispensable fortalecer la capacidad instalada de los laboratorios clínicos, dotándolos de tecnologías apropiadas, insumos adecuados y personal debidamente capacitado para operar plataformas moleculares. Solo así se logrará garantizar una atención oportuna, efectiva y sostenida.

Asimismo, se recomienda promover el uso descentralizado de tecnologías de diagnóstico rápido, sobre todo en zonas rurales, periurbanas o de difícil acceso, donde la tuberculosis suele estar subdiagnosticada. Herramientas como Truenat MTB y TB-LAMP pueden incorporarse en el primer nivel de atención para reducir el tiempo diagnóstico, evitar la pérdida de pacientes durante el proceso y mejorar la adherencia al tratamiento. Esta descentralización debe formar parte de una política pública sostenida, que contemple modelos de financiamiento, alianzas público-privadas o de titularidad pública que permitan subsidiar las pruebas moleculares más costosas, como Xpert MTB/RIF o Xpert Ultra, haciéndolas accesibles especialmente para pacientes con sospecha de tuberculosis resistente o coinfectados con VIH. Tales estrategias permitirán avanzar hacia las metas establecidas por la OMS en la estrategia “Fin a la Tuberculosis” para el año 2035.

Finalmente, se destaca la necesidad de fortalecer los sistemas de información en salud y vigilancia epidemiológica. Contar con datos oportunos y precisos sobre los casos diagnosticados permitirá mejorar la planificación de recursos, evaluar el rendimiento de las estrategias implementadas y diseñar intervenciones focalizadas más efectivas. Esta mejora en la gestión de la información contribuirá a cerrar la brecha entre la disponibilidad tecnológica y su aplicación real en los territorios, repercutiendo positivamente en el

pronóstico clínico de los pacientes, la calidad del servicio y, de forma general, en los indicadores de salud pública vinculados al control de la tuberculosis.

## Referencias

1. Marimani M, Ahmad A, Duse A. The role of epigenetics, bacterial and host factors in progression of Mycobacterium tuberculosis infection. *Tuberculosis*. 2018 Dec;113:200–14.
2. Steingart KR, Schiller I, Horne DJ, Pai M, Boehme CC, Dendukuri N. Xpert® MTB/RIF assay for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014 Jan 21;
3. Boehme CC, Nabeta P, Hillemann D, Nicol MP, Shenai S, Krapp F, et al. Rapid Molecular Detection of Tuberculosis and Rifampin Resistance. *New England Journal of Medicine*. 2010 Sep. 9;363(11):1005–15.
4. Rendon A, Soto-Moncivais B, Lozano-Rodríguez BN. El diagnóstico de la tuberculosis: un desafío histórico. *NCT Neumología y Cirugía de Tórax*. 2024;83(S1):s60-64.
5. Lawn SD, Zumla AI. Tuberculosis. *The Lancet*. 2011 Jul;378(9785):57–72.
6. Michel M, Gabriel B, Michel V. Estandarización de la PCR en tiempo real por análisis de curvas melting para la detección de tuberculosis drogoresistente. 2018 [cited 2025 Jul 19]; Available from: [http://www.scielo.org.bo/pdf/rcfb/v6n2/v6n2\\_a11.pdf](http://www.scielo.org.bo/pdf/rcfb/v6n2/v6n2_a11.pdf)
7. Pai M, Behr MA, Dowdy D, Dheda K, Divangahi M, Boehme CC, et al. Tuberculosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2016 Oct 27;2(1):16076.
8. Asencio Egea MÁ, Vaquero MH, Carranza González R, Castellanos Monedero J, Franco Huerta M, Bravo Nieto JM, et al. Impacto económico de la introducción de una técnica de detección precoz de Mycobacterium tuberculosis Complex en las muestras clínicas de un hospital español. *Rev Esp Salud Publica*. 2013 Aug;87(4):419–25.

9. González-Martin J. Microbiología de la tuberculosis. Seminarios de la Fundación Española de Reumatología. 2014 Jan;15(1):25–33.
10. Pérez del Molino ML, Túñez Bastida MR, García R, Lado Lado FL. Diagnóstico microbiológico de la tuberculosis. Med Integral [Internet]. 2002 [cited 2025 Jul 16]; Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-integral-63-articulo-diagnostico-microbiologico-tuberculosis-13029946>
11. Ortiz Riera CM, Aspiazu Himostroza K, Pacheco Cárdenas KE. Mycobacterium tuberculosis en muestras de pacientes pulmonares y extrapulmonares del Hospital Vicente Corral Moscoso. Revista Vive. 2022 Jun 22;5(14):470–80.
12. Bonilla Poma WC, Jaramillo Salazar JC, Roca Mendoza RA, Borja Guzmán ME. Infección por Mycobacterium tuberculosis. Diagnóstico y tratamiento. RECIMUNDO. 2021 Dec 10;5(1):82–90.
13. Rahlwes KC, Dias BRS, Campos PC, Alvarez-Arguedas S, Shiloh MU. Pathogenicity and virulence of *Mycobacterium tuberculosis*. Virulence. 2023 Dec 31;14(1).
14. Bartolomeu-Gonçalves G, Souza JM de, Fernandes BT, Spoladori LFA, Correia GF, Castro IM de, et al. Tuberculosis Diagnosis: Current, Ongoing, and Future Approaches. Diseases. 2024 Sep 3;12(9):202.
15. 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. 2024 Sep;29:101730.
16. Almazán-Treviño L, Reyes-Gutiérrez MA, Monjarás-Guerra. JI, Rodríguez-Robles JA, Hernández-González MM, Rosas-Nava JE. Primary tuberculosis of the prostate: A case report. Rev Mex Urol. 2016 Jul 1;76(4):245–9.
17. OMS. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis>. 2025. Tuberculosis.

18. Centers for Disease Control and Prevention. Tuberculosis: causas y cómo se propaga. 2024.
19. Barrón H, Monteghirfo M, Rivera N. Diagnóstico molecular de Mycobacterium tuberculosis Diagnóstico molecular de Mycobacterium tuberculosis en biopsias pleurales embebidas en parafina Molecular Diagnosis of Mycobacterium tuberculosis in paraffin-embedded pleural biopsies. 2025.
20. WHO. Module 3: Diagnosis. In: Consolidated guidelines on tuberculosis. 2021.
21. Organismo Andino de Salud - Convenio Hipólito UNANUE. Manual para el diagnóstico bacteriológico de la tuberculosis. Segunda. Sequeira M, Malbrán C, Barrera L, editors. Vol. 1. Argentina: <https://www3.paho.org/hq/joomlatools-files/docman-files/2019-cde-manual-actualizacion-baciloscopia-comisca.pdf>; 2018.
22. Caulfield AJ, Wengenack NL. Diagnosis of active tuberculosis disease: From microscopy to molecular techniques. *J Clin Tuberc Other Mycobact Dis*. 2016 Aug;4:33–43.
23. Símboli N, González C, Nicolás O, Armitano R, Bisero E, Cerqueiro M, et al. Diagnóstico bacteriológico de la tuberculosis. Estado actual del conocimiento Primera parte. *Rev Am Med Resp [Internet]*. 2022 Nov 17 [cited 2025 Jul 25];249–59. Available from: <https://doi.org/10.56538/ramr.NNBE9983>
24. Zambrano P, Llerena C, Grupo De Micobacterias P, Paola A, Vanegas Z, De Micobacterias G. Guía para la Vigilancia por Laboratorio de Tuberculosis. 2020.
25. Singh UB, Singh M, Rodrigues C, Christopher DJ, Mahajan N, Srivastav A, et al. Multi-centric evaluation of Truenat MTB and MTB-RIF Dx assays for diagnosis of extrapulmonary tuberculosis. *Sci Rep*. 2024 Dec 1;14(1).
26. Ssengooba W, Katamba A, Sserubiri J, Semugenze D, Nyombi A, Byaruhanga R, et al. Performance evaluation of Truenat MTB and Truenat MTB-RIF DX assays in comparison to gene XPERT MTB/RIF ultra for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in Uganda. *BMC Infect Dis*. 2024 Dec 1;24(1).

27. Zaporozhan N, Negrean RA, Hodişan R, Zaporozhan C, Csep A, Zaha DC. Evolution of Laboratory Diagnosis of Tuberculosis. Vol. 14, Clinics and Practice. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2024. p. 388–416.
28. Ebonyi AO, Oguche S, Abok II, Isa YO, Ani CC, Akhiwu HO, et al. Improving the diagnosis of pulmonary tuberculosis using line probe assay and determining the factors associated with the disease in children in Jos, Nigeria. *Germs*. 2020 Dec;10(4):328–37.
29. WHO. Global tuberculosis report 2023. 2023.
30. OPS/OMS. <https://www.paho.org/es/temas/tuberculosis>. 2025. Tuberculosis.
31. Birhman N, Payal N, Khandait M, Bhardwaj M. Comparative study on conventional diagnostic methods with GeneXpert and TrueNat Mycobacterium tuberculosis (MTB) assay of tuberculosis disease. *MGM Journal of Medical Sciences*. 2024 Jul;11(3):508–13.
32. Congreso Nacional Ecuador. Ley Orgánica de Salud. [https://www.gob.ec/sites/default/files/regulations/2018-10/Documento\\_ley-org%C3%A1nica-salud.pdf](https://www.gob.ec/sites/default/files/regulations/2018-10/Documento_ley-org%C3%A1nica-salud.pdf), Registro Oficial Suplemento 423 de 22-dic.2006 Ecuador; Dec 6, 2017 p. 88–93.
33. Presidencia del Ecuador. Ley Orgánica de Educación Superior. <https://ces.gob.ec/documentos/Normativa/LOES.pdf>, Registro Oficial Suplemento 298 de 12-oct.2010 Ecuador; Oct 6, 2010 p. 9.
34. Asamblea Nacional del Ecuador. Ley Orgánica de Protección de Datos. [https://www.finanzaspopulares.gob.ec/wp-content/uploads/2021/07/ley\\_organica\\_de\\_proteccion\\_de\\_datos\\_personales.pdf](https://www.finanzaspopulares.gob.ec/wp-content/uploads/2021/07/ley_organica_de_proteccion_de_datos_personales.pdf), Registro Oficial Suplemento 459 de 26-may.2021 Ecuador; 2021.
35. Consejo Superior PUCE. Código de Ética y Convivencia Universitaria de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador. Feb, 2025.

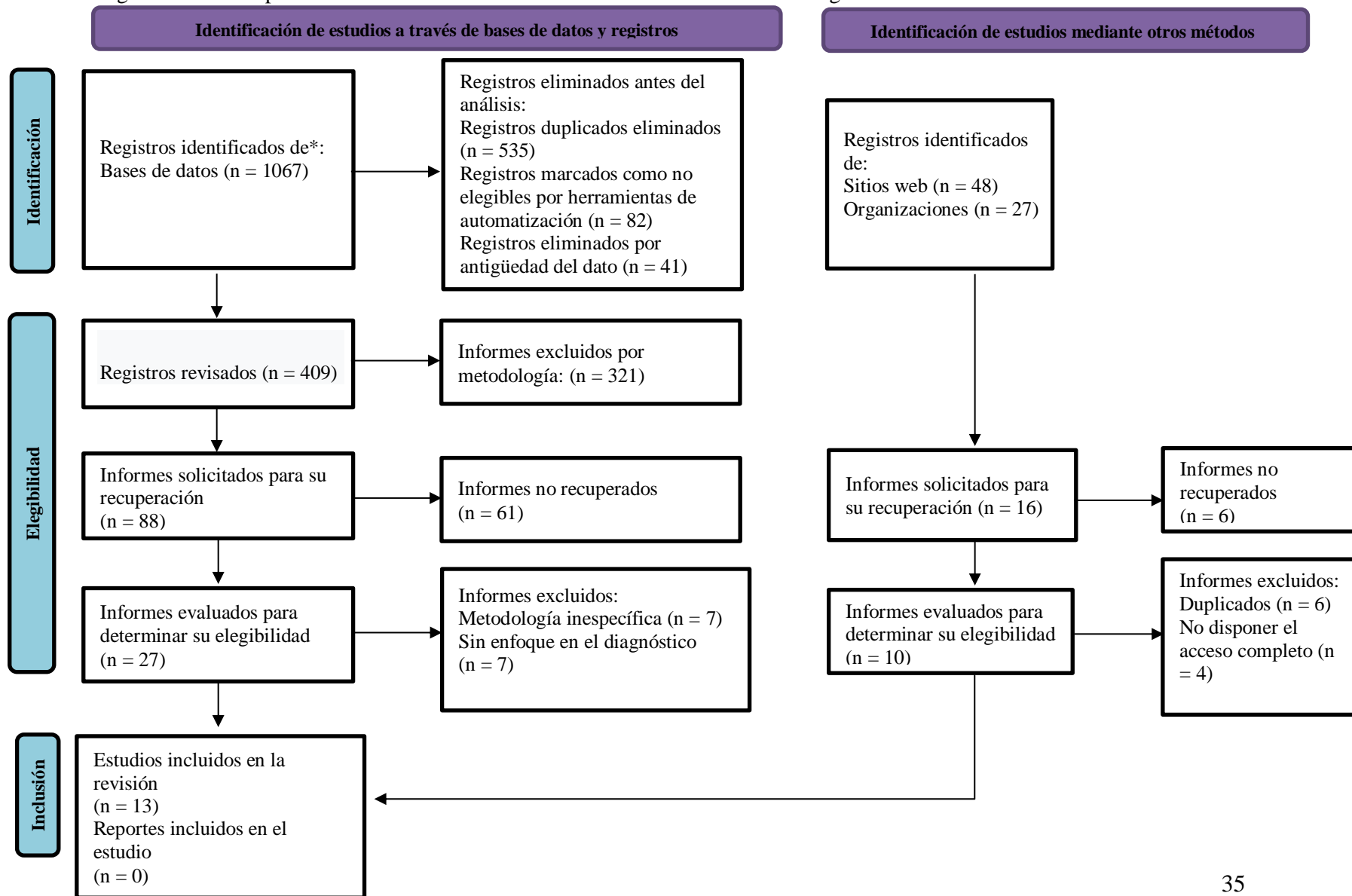
36. Dzodanu EG, Afrifa J, Acheampong DO, Dadzie I. Diagnostic Yield of Fluorescence and Ziehl-Neelsen Staining Techniques in the Diagnosis of Pulmonary Tuberculosis: A Comparative Study in a District Health Facility. *Tuberc Res Treat.* 2019 Apr 10;2019:1–6.
37. Tapia-Sequeiros G, Hueda-Zavaleta M, Gómez de la Torre JC, Hernandez-Vargas A, Barletta-Carrillo C, Flores C, et al. Diagnostic performance of Ziehl-Neelsen staining and Auramine-Rhodamine staining techniques in the detection of pulmonary and extrapulmonary tuberculosis. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* 2025 Mar 19;37:45.
38. Sabella-Jiménez V, Sabella-Jiménez VL, Restrepo-Espinosa V, Eljadue-Flórez J, Gallardo-Castro CV, Silvera AA, et al. Performance of Xpert MTB/RIF and acid-fast bacilli smear microscopy for the diagnosis of pulmonary tuberculosis using bronchoalveolar lavage samples in negative or sputum-scarce adults in Colombia: a retrospective diagnostic accuracy study. *BMC Infect Dis.* 2025 Dec 1;25(1).
39. Cadavid C, Realpe T, Mejía GI, Zapata E, Hernández M, Robledo J. Contribución del uso de XPERT MTB/RIF y su costo-efectividad en el diagnóstico de tuberculosis pulmonar y la resistencia a rifampicina: una comparación con métodos diagnósticos no moleculares. *Infectio.* 2021 Oct 15;121–7.
40. Penn-Nicholson A, Gomathi SN, Ugarte-Gil C, Meaza A, Lavu E, Patel P, et al. A prospective multicentre diagnostic accuracy study for the Truenat tuberculosis assays. *European Respiratory Journal.* 2021 Nov;58(5):2100526.
41. Xie YL, Eichberg C, Hapeela N, Nakabugo E, Anyango I, Arora K, et al. Xpert MTB/RIF Ultra versus mycobacterial growth indicator tube liquid culture for detection of *Mycobacterium tuberculosis* in symptomatic adults: a diagnostic accuracy study. *Lancet Microbe.* 2024 Jun 1;5(6):e520–8.
42. Ngangue YR, Mbuli C, Neh A, Nshom E, Koudjou A, Palmer D, et al. Diagnostic Accuracy of the Truenat MTB Plus Assay and Comparison with the Xpert MTB/RIF Assay to Detect Tuberculosis among Hospital Outpatients in Cameroon. *J Clin Microbiol.* 2022 Aug 17;60(8).

43. LIU CF, SONG YM, HE P, LIU DX, HE WC, LI YM, et al. Evaluation of Multidrug Resistant Loop-mediated Isothermal Amplification Assay for Detecting the Drug Resistance of Mycobacterium tuberculosis. *Biomedical and Environmental Sciences*. 2021 Aug 1;34(8):616–22.
44. Kaswala C, Schmiedel Y, Kundu D, George MM, Dayanand D, Devasagayam E, et al. Accuracy of Xpert MTB/RIF Ultra for the diagnosis of tuberculosis in adult patients: a retrospective cohort study. *International Journal of Infectious Diseases*. 2022 Sep;122:566–8.
45. Chang EW, Page AL, Bonnet M. Light-emitting diode fluorescence microscopy for tuberculosis diagnosis: a meta-analysis. *European Respiratory Journal*. 2016 Mar;47(3):929–37.
46. Inbaraj LR, Daniel J, Rajendran P, Bhaskar A, Srinivasalu VA, Narayanan MK, et al. Truenat MTB assays for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2023 Jan 13;2023(1).
47. Abebe G, Aragaw D, Tadesse M. Fluorescence microscopy for the diagnosis of smear-negative pulmonary tuberculosis in Ethiopia. *Afr J Lab Med*. 2020 Sep 28;9(1).
48. Arteta AA, Arias LF, Cadavid CE. Coloración de Ziehl-Neelsen en el laboratorio de patología: rendimiento y contribución al diagnóstico de micobacterias en el lavado broncoalveolar. *Biomédica*. 2022 Sep 2;42(3):460–9.
49. Chanataxi Lugmania JC, Asimbaya Alvarado D. Utilidad de GeneXpert MTB/RIF en el diagnóstico de tuberculosis frente a la baciloscopia - Utility of GeneXpert MTB/RIF in the Diagnosis of Tuberculosis Compared to Sputum Smear Microscopy. *Revista de la Facultad de Ciencias Médicas (Quito)*. 2024 May 27;49(2):19–26.
50. Zhou L, Yong Y, Ran X, Li H, Hu Q. Diagnostic value of the Xpert MTB/RIF assay combined with endobronchial ultrasonography with a guide sheath for peripheral nodular pulmonary tuberculosis. *BMC Infect Dis*. 2024 Sep 20;24(1):1017.

51. Wang MQ, Zheng YF, Hu YQ, Huang JX, Yuan ZX, Wu ZY, et al. Diagnostic accuracy of Xpert MTB/RIF Ultra for detecting pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2025 Mar 4;44(3):681–702.
52. Nikam C, Jagannath M, Narayanan MM, Ramanabhiraman V, Kazi M, Shetty A, et al. Rapid Diagnosis of Mycobacterium tuberculosis with Truenat MTB: A Near-Care Approach. *PLoS One*. 2013 Jan 21;8(1):e51121.
53. Singh UB, Singh M, Sharma S, Mahajan N, Bala K, Srivastav A, et al. Expedited diagnosis of pediatric tuberculosis using Truenat MTB-Rif Dx and GeneXpert MTB/RIF. *Sci Rep*. 2023 Dec 1;13(1).
54. WHO. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241550604>. 2019. Lateral flow urine lipoarabinomannan assay (LF-LAM) for the diagnosis of active tuberculosis in people living with HIV: policy update.
55. Bartolomeu-Gonçalves G, Souza JM de, Fernandes BT, Spoladori LFA, Correia GF, Castro IM de, et al. Tuberculosis Diagnosis: Current, Ongoing, and Future Approaches. *Diseases*. 2024 Sep 3;12(9):202.
56. CDC. <https://www.cdc.gov/tb/hcp/testing-diagnosis/tuberculin-skin-test.html>. 2025. Guía de pruebas clínicas para la tuberculosis: prueba cutánea de la tuberculina.
57. CDC. <https://www.cdc.gov/tb/hcp/testing-diagnosis/interferon-gamma-release-assay.html>. 2024. Guía de pruebas clínicas para la tuberculosis: ensayo de liberación de interferón gamma.
58. Rodríguez-Duque JC. Tuberculosis: estado actual. *Revista Médica Clínica Las Condes*. 2024 May;35(3–4):169–77.

**ANEXOS**

**Anexo 1:** Diagrama PRISMA para la recolección de literatura científica sobre los métodos diagnósticos de *M. tuberculosis*.



## Anexo 2: Tabla de extracción de datos para el cuadro comparativo de los métodos diagnósticos de *M. tuberculosis*.

| Autor  | Enlace  | Principales hallazgos  | Método analizado                         | Método de comparación   | Sensibilidad   | Especificidad                             | Tiempo de respuesta | Ventajas   | Limitaciones  |
|--|---|--|--|---|--|---|---------------------|--|---|
| Cadavid C, Realpe T, Mejía GI, Zapata E, Hernández M, Robledo J.   | <a href="https://revistainfectio.org/P_OJS/index.php/infectio/article/view/1010">https://revistainfectio.org/P_OJS/index.php/infectio/article/view/1010</a>   | Xpert MTB/RIF detectó el 90,4% de las muestras positivas (273/302). Incrementó la positividad combinada a 19,2% al usarse junto a baciloscopia y cultivo. Detectó resistencia a RIF en 8,1% de muestras. Concordancia alta con agar capa delgada (Kappa = 0,88).   | GeneXpert MTB/RIF                        | Cultivo MGIT, baciloscopia, tamizaje en agar capa delgada                   | 94,10%   | 98,40%                                    | < 2 horas           | Alta sensibilidad diagnóstica. Diagnóstico más temprano de pacientes paucibacilares contribuyendo al inicio temprano del tratamiento.  | No detección de la sensibilidad a la isoniacida. Falsos negativos: 1,7% de muestras negativas por Xpert fueron positivas en cultivo. Falsos positivos: 3,9% positivas por Xpert fueron negativas en cultivo. No detecta otras micobacterias no tuberculosas (MNT) |
| Símboli N, González C, Nicolás O, Armitano R, Bisero E, Cerqueiro M, et al.  | <a href="https://www.ramr.org/articulos/volumen_2_2_numero_3/articulos_especiales/articulos_especiales_diagnostico_bacteriologico_de_la_tuberculosis_estado_actual_del_conocimiento.ph">https://www.ramr.org/articulos/volumen_2_2_numero_3/articulos_especiales/articulos_especiales_diagnostico_bacteriologico_de_la_tuberculosis_estado_actual_del_conocimiento.ph</a> | Rendimiento elevado como prueba molecular primera línea: sensibilidad agrupada frente a baciloscopia (ED/cultivo) de ~88 % y especificidad de ~99 %; mayor detección en baciloscopia negativa (+30 % de casos adicionales). Detección por PCR de resistencia a rifampicina con sensibilidad ~95 % y especificidad ~99 %. | GeneXpert MTB/RIF                        | Baciloscopia (microscopía) y cultivo como estándar de referencia fenotípico | 88%  | 98%                                       | <2 horas            | Alta sensibilidad y especificidad frente a métodos convencionales. Detecta resistencia a RIF simultáneamente. Resultados rápidos (~2 h), útiles en entornos con baja infraestructura. Mejora detección en pacientes baciloscopia negativa, incluyendo coinfección VIH. La microscopía de fluorescencia generó lecturas a una velocidad que es aproximadamente tres veces más rápida que la técnica, ahorrando el 66% del tiempo. | No detecta resistencia a otras drogas (ej. Isoniacida, fluoroquinolonas). Límite de detección moderado (=14 cfu/mL), puede fallar en infecciones paucibacilares. Costo del equipo y consumibles más elevado que microscopía.                                      |
| Dzodanu EG, Afrifa J, Acheampong DO, Dadzie I.   | <a href="https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1155/2019/4091937">https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1155/2019/4091937</a>   | La sensibilidad de la tinción fluorescente fue del 84,5 % y especificidad del 100 % frente al patrón Xpert MTB/RIF   | Baciloscopia Auramina-Rodamina           | Xpert MTB/RIF como estándar molecular                                       | 84.5%  | 100%                                      | 1 día               | Excelente sensibilidad en esputo negativo y muestras paucibacilares; detecta RIF   | Menor sensibilidad que Xpert; requiere microscopista entrenado  |
| Ebonyi AO, Oguche S, Abok II, Isa YO, Ani CC, Akhiwu HO, et al.  | <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33489948/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33489948/</a>   | Ultra mostró mayor sensibilidad (87,8 %) que Xpert (72,1 %) y cultivo (44,1 %); especificidad algo menor (98,1 % frente a 100 %) en todas  | Ensayos de sonda de línea GenoType (LPA) | Xpert clásico y cultivo microbiológico                                      | 87,8 % (Ultra) vs 72,1 % (Xpert)                     | 98,1 % (Ultra) vs 100 % (Xpert y cultivo) | 2 horas             | Útil en TB activa y extrapulmonar. Viable en entornos con infraestructura limitada; comparable a Xpert   | Riesgo ligero de falsos positivos; no distingue bacilos vivos/muertos   |
| Hueda-Zavaleta M, Gomez-de-la-Torre J, Barletta-Carrillo C, Flores-Flores C, Piscoche-Botello N, Miranda-Visalot C, et al. | <a href="https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213398424002264">https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213398424002264</a>   | Truenat comparable a Xpert en detección de TB frente a cultivo de referencia   | Truenat MTB Plus                         | Xpert MTB/RIF y cultivo   | ~90-95 %   | ~98-99 %                                  | ~1-2 h              | Permite detección multirresistencia en una sola prueba; útil para ajuste temprano de tratamiento   | Evidencia de baja calidad en algunos antibióticos; especificidad variable en resistencia a algunas drogas   |
| Kaswala C, Schmiedel Y, Kundu D, George MM, Dayanand D, Devasagayam E, et al.  | <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/335811084/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/335811084/</a>   | Alta precisión en detección de resistencia a isoniacida, fluoroquinolonas, amikacina y etionamida  | Xpert MTB/XDR                            | Pruebas fenotípicas/genotípicas de susceptibilidad                          | 98,3-98,9 % para TB; 94,2 %, FQ; 93,2 %, AMK; 86,1 % | ~99 %                                     | <2 horas            | Útil en población sin esputo; mayor rendimiento que baciloscopia   | Tasa de falsos positivos (21 falsos positivos sobre total 65) reduce especificidad modestamente   |
| LIU CF, SONG YM, HE P, LIU DX, HE WC, LI YM, et al.  | <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34474721/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34474721/</a>   | En adultos sin esputo, Xpert detectó 44 positivos de los 48 cultivo-positivos (BAL)  | Xpert MTB/RIF                            | Cultivo como referer  | ~91,7%   | ~68,8%                                    | ~2 h                | Buen desempeño incluso en frotis negativos. Sensible en pacientes con VIH. Portátil, útil para entornos rurales. Detecta MTB sin reaccionar ante MNT   | Falsos positivos; 31 casos sin cultivo positivo pero con resultado molecular positivo. 10 % de pruebas con error o no válidas en primer intento. Requiere repetición ocasional.   |
| Ngangue YR, Mbuli C, Neh A, Nshom E, Koujdou A, Palmer D, et al.   | <a href="https://journals.asm.org/doi/10.1128/jcm.0155-22">https://journals.asm.org/doi/10.1128/jcm.0155-22</a>   | Sensibilidad general del 91 % (IC 95%: 86-94%) frente a cultivo; en frotis negativo: 55 %; en VIH positivos: 85 %. Especificidad general del 96 %. Mayor sensibilidad que Xpert en VIH+, ligeramente menor especificidad. Segunda muestra aumentó sensibilidad al 92 %, pero redujo especificidad a 93 %.                | Truenat MTB Plus                         | Cultivo (estándar de  | 91 % general (frotis -: 55 %; VIH+: 85 %)            | 96,00%                                    | -1,5 a 2 horas      |  |   |



|  |   |   |                                |  |   |                          |   |   |  |
|--|---|---|--------------------------------|--|---|--------------------------|---|---|--|
|  |   |   | Truenat MTB                    |  | 73%   | 98,00%                   |   | Rendimiento comparado con Xpert en sensibilidad y especificidad, incluso en centros de atención primaria con infraestructura limitada       |  |
| Penn-Nicholson A, Gomathi SN, Ugarte-Gil C, Meaza A, Lavu E, Patel P, et al.   | <a href="https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8607906/">https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8607906/</a>   | Truenat MTB Plus mostró mejor sensibilidad que Truenat MTB. Desempeño comparable a Xpert MTB/RIF. Truenat MTB-RIF Dx también fue comparable para resistencia a RIF.                                   | Truenat MTB Plus               | Cultivo como estándar de referencia. Comparaciones directas con Xpert MTB/RIF y Ultra. | 80%   | 96,00%                   | <2 horas  | Permite diagnóstico rápido en el lugar de atención: extracción (~20 min) + amplificación (~40 min) usando equipo portátil y fácil de operar | Sensibilidad reducida en muestras bacilíferas bajas (msa, MTB estándar: 73 %) y en pruebas de resistencia RIF, con mayores resultados indeterminados en entornos con cargas muy bajas de ADN |
|  |   |   | MTB-RIF DX                     |  | 85%   | 96,00%                   |   | Factible de implementar en centros rurales o sin laboratorio especializado, democratizando el acceso al diagnóstico molecular               |  |
| Sabella-Jiménez V, Sabella-Jiménez VL, Restrepo-Espinoza V, Eljadue-Flórez J, Gallardo-Castro CV, Silvera AA, et al. | <a href="https://bmc.infectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-024-09063-z">https://bmc.infectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-024-09063-z</a> | Xpert MTB/RIF mostró una sensibilidad significativamente mayor que la baciloscopia de BAAR en lavado broncoalveolar (LBA). La especificidad fue alta en ambos métodos.                                | Baciloscopia Ziehl-Neelsen     | Cultivo como estándar de referencia.   | 39,22%  | 98,26%                   | -1,5 a 2 horas  | Alta especificidad. Técnica sencilla  | Baja sensibilidad  |
|  |   |   | GeneXpert MTB/RIF              | Comparación entre BAAR y Xpert MTB/RIF.  | 91,67%  | 90,09%                   | <2 horas  | Alta sensibilidad, útil en muestras de LBA, detección simultánea de resistencia a rifampicina   | Disponibilidad limitada en algunos contextos, menor valor predictivo positivo (VPP) en este estudio (67,69%), y no detectó resistencia a RIF en este grupo                                   |
| Ssengooba W, Katamba A, Sserubiri J, Semugenze D, Nyombi A, Byaruhanga R, et al.                                     | <a href="https://bmc.infectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-024-09063-z">https://bmc.infectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-024-09063-z</a> | El ensayo Truenat mostró alta sensibilidad y especificidad en comparación con cultivos y con Xpert Ultra. Detectó más casos que baciloscopia. Su desempeño fue menor en muestras con frotis negativo. | Truenat MTB                    | GeneXpert Ultra, cultivo LJ, cultivo MGIT, baciloscopia                                | 80,50%  | 95,10%                   | Positivos: -1:30 h.<br>Negativos: -2:30 h (sin incluir prueba de RIF) | Alta precisión diagnóstica. Fácil de operar. Corto tiempo de capacitación. Automatización de procesos y resultados impresos. Portátil       | Resultados indeterminados frecuentes en resistencia a rifampicina (17,4%). Proporción de errores/no válidos: 7,6%. Menor sensibilidad en frotis negativos                                    |
|  |   |   | Baciloscopia Auramina-Rodamina |  | 46,8% (IC95%: 35,3-58,5)                                  | 100% (IC95%: 98,8-100)   | Rápido (horas)  | Mayor sensibilidad en muestras extrapulmonares  | Similar a Ziehl-Neelsen, pero también limitada en sensibilidad   |
|  |   |   | Xpert MTB/RIF y Xpert Ultra    |  | 30% (IC95%: 18,8-43,2)                                    | 98,2% (IC95%: 94,9-99,6) |   |   |  |
| Tapia-Sequeiros G, Hueda-Zavaleta M, Gómez de la Torre JC, Hernández-Vargas A, Barletta-Carrillo C, Flores C, et al. | <a href="https://rpmesp.ins.gov.ve/index.php/rpmes/article/view/14062">https://rpmesp.ins.gov.ve/index.php/rpmes/article/view/14062</a>                               | Baja sensibilidad. Concordancia alta con Auramina.  | Baciloscopia Ziehl-Neelsen     |  | 44,2% (IC95%: 34,0-54,8)                                  | 99,3% (IC95%: 98,0-99,9) | Rápido (horas, con fluorescencia)                                     | Técnica sencilla, alta especificidad  | Baja sensibilidad, menor utilidad en extrapulmonares   |
|  |   |   | Xpert MTB/RIF                  |  | 26,9% (IC95%: 18,7-36,5)                                  | -                        |   |   |  |
|  |   |   | Xpert Ultra                    |  | — (detectó 104 casos, 76 no detectados por Ziehl-Neelsen) | -                        | <2 horas  | Alta sensibilidad, detección de resistencia a RIF   | Menor VPP en comparación con cultivos, costo y acceso  |
|  |   |   | Xpert Ultra                    |  | — (detectó 104 casos, 76 no detectados por Ziehl-Neelsen) | -                        |   | Mayor sensibilidad incluso en baciloscopia negativa   | Concordancia débil con baciloscopia, alto costo y disponibilidad limitada  |
| Xie YL, Eichberg C, Hapeela N, Nakabugo E, Anyango I, Arora K, et al.  | <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3860868/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3860868/</a>   | Desempeño diagnóstico adecuado con sensibilidad general entre 80-89% y especificidad entre 92-98%; mejor en frotis positivos.   | Truenat MTB                    | GeneXpert Ultra, cultivo LJ y MGIT   | 80-89%  | 92-98%                   | 1:30 h (positivos)<br>2:30 h (negativos)                              | Fácil uso, portabilidad, pocos pasos, automatización parcial, útil en entornos con recursos limitados                                       | Resultados indeterminados en resistencia a RIF (17,4%), menor sensibilidad en frotis negativos (60,9%)   |