



**UNIVERSIDAD TÉCNICA DE MACHALA
“CALIDAD, PERTINENCIA Y CALIDEZ”**

**UNIDAD ACADÉMICA DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA
SALUD
CARRERA DE CIENCIAS MÉDICAS**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCION DE
TÍTULO DE MÉDICO**

TEMA:

**ES DE UTILIDAD LA SEROLOGÍA DE MYCOBACTERIUM
TUBERCULOSIS COMO CRITERIO DIAGNÓSTICO EN LA TUBERCULOSIS
PULMONAR Y EXTRAPULMONAR?**

AUTOR:

ROGER WILMER VARGAS MACAO

MACHALA – EL ORO – ECUADOR

2015

Machala, 07 de Octubre del 2015

CERTIFICAMOS

Que el señor “**ROGER WILMER VARGAS MACAO**”, es autor del presente trabajo de titulación: “**ES DE UTILIDAD LA SEROLOGÍA DE MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS COMO CRITERIO DIAGNÓSTICO EN LA TUBERCULOSIS PULMONAR Y EXTRAPULMONAR?**” la cual fue revisada y corregida, por lo que se autorizó la impresión, reproducción y presentación a los tribunales correspondientes.

Dra. Ma.del CARMEN SANTILLAN
C.I. 0902882521

Dr. LUIS CAJAMARCA Q
C.I. 0101319663

Dr. GUILLERMO AGUILAR
C.I. 0701485138

CESIÓN DE DERECHOS DE AUTORÍA

Yo, **ROGER WILMER VARGAS MACAO**, con C.I.0704134873, egresada de la carrera de Ciencias Médicas de la Unidad Académica de Ciencias Químicas y de la Salud, de la Universidad Técnica de Machala, responsable del siguiente trabajo de titulación:

“ES DE UTILIDAD LA SEROLOGÍA DE MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS COMO CRITERIO DIAGNÓSTICO EN LA TUBERCULOSIS PULMONAR Y EXTRAPULMONAR?”

Certifico que la los resultados y conclusiones del presente trabajo pertenecen exclusivamente a mi autoría, una vez que ha sido aprobado por mi tribunal de sustentación autorizando su presentación.

Deslindo a la Universidad Técnica de Machala de cualquier delito de plagio y cedo mi derecho de Autor a la Universidad Técnica de Machala para que ella proceda a darle el uso que sea conveniente.

Agradezco vuestra gentil atención

ROGER WILMER VARGAS MACAO
C.I.: 0704134873
Correo: roger_varmac13hotmail.com

CERTIFICACIÓN DE RESPONSABILIDAD

Yo, ROGER WILMER VARGAS MACAO, autora del siguiente trabajo de titulación: “ES DE UTILIDAD LA SEROLOGÍA DE MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS COMO CRITERIO DIAGNÓSTICO EN LA TUBERCULOSIS PULMONAR Y EXTRAPULMONAR?”. Declaro que la investigación, ideas, conceptos, procedimientos y resultados obtenidos en el siguiente trabajo son de mi absoluta responsabilidad.

ROGER WILMER VARGAS MACAO
C.I.: 0704134873

AGRADECIMIENTO:

A mí Familia, por apoyarme siempre.

A Cada uno de los docentes de la Universidad de Machala por compartir sus enseñanzas

RESUMEN

El reto y desafío de todo investigador es encontrar las respuestas a los problemas de salud aunque no siempre se es asertivo queda la experiencia científica y la persistencia de intentarlo hasta lograr las respuesta buscada.

Las pruebas Serológicas de detección de anticuerpos para la tuberculosis (TB) se utilizan ampliamente en los países en desarrollo, se realizó una revisión sistemática actualizada para evaluar la precisión diagnóstica de las pruebas serológicas para la tuberculosis pulmonar y extrapulmonar con un enfoque en la importancia de estas. En el estudio propuesto en un lapso de 5 años hasta el momento, ningún estudio le sirve a la ciencia médica que ayude a un diagnostico confiable de la tuberculosis

ABSTRACT

The challenge and challenge any researcher is to find the answers to health problems but is not always assertive is scientific expertise and persistence to try to achieve the sought answer.

Serological tests for antibodies to the tuberculosis (TB) are widely used in developing countries, an updated to assess the diagnostic accuracy of serological tests for pulmonary and extrapulmonary tuberculosis with a focus on the importance of systematic review was conducted are you. The proposed over a period of five years study to date, no study serves to medical science to help a reliable diagnosis of tuberculosis

INDICE

1. Introducción.....	9
2. Por qué se hizo este estudio.....	10
3. Qué hicieron los investigadores.....	10
4. Historia natural de la enfermedad.....	10
5. Formas de tuberculosis más frecuentes.....	11
5.1 Tuberculosis pulmonar de tipo adulto	
5.2 Tuberculosis infantil	
5.3 Tuberculosis extrapulmonar	
6. Diagnóstico microbiológico.....	12
7. Métodos diagnósticos no convencionales.....	12
8. Pruebas serológicas: alcances y limitaciones actuales.....	12
9. Características del antígeno 5 (38 kDa phoS).....	13
10. Características del antígeno 16 (Ag 16).....	14
11. Características del antígeno del Complejo 85.....	14
12. Resultados.....	15
13. Discusión.....	16
14. Conclusiones.....	17
15. Recomendación de la OMS.....	17
16. Referencias Bibliográficas.....	18
17. Anexo.....	19

INTRODUCCION

La tuberculosis (TB) continúa siendo un importante problema de salud pública en el mundo. Se estima que anualmente mueren por TB cerca de dos millones de personas, siendo una de las causas más comunes de muerte atribuible a un único agente infeccioso.

Aproximadamente un tercio de la población mundial está infectada con *Mycobacterium tuberculosis* (M.tuberculosis) y entre ocho y diez millones de personas desarrollan la enfermedad cada año. En Ecuador, la enfermedad continúa siendo un problema de salud pública, nuestro territorio es considerado de mediana carga de Tuberculosis. Sin embargo, la intervención directa del Ministerio de Salud Pública ha permitido incrementar el porcentaje de curaciones. Así, el aumento en la Tasa de Curación, pasó de 61% en el 2007 (cohorte 2005) al 73% en el 2012 (cohorte 2011). Ecuador es el único país en el mundo que ha incorporado como política gubernamental el beneficio de un bono de adherencia a tratamiento drogo resistente, lo que ha reducido el abandono de tratamiento de 28,2 % a 7% en el primer año de aplicación (2011-2012).

Sin embargo, según la Organización Mundial de la Salud (OMS), durante 2010 la tasa de detección de casos nuevos fue sólo cercana al 61% del total de casos estimados En este sentido, el principal objetivo del Programa Nacional de Control de Tuberculosis es diagnosticar los pacientes en un estadio temprano de la enfermedad y tratarlos efectivamente utilizando la estrategia de Tratamiento Acortado Estrictamente Supervisado

DESARROLLO

¿Por qué se hizo este estudio?

Aunque los esfuerzos para controlar la tuberculosis han avanzado en la última década, se perdió los diagnósticos de tuberculosis y mal administrado la tuberculosis siguen alimentando la epidemia mundial, la muerte más grave, especialmente para las personas infectadas con tuberculosis y VIH. Además, un diagnóstico perdido significa que un individuo no tratado con tuberculosis pulmonar puede permanecer infecciosos durante más tiempo, sin dejar de propagar la tuberculosis dentro de los diagnósticos comunitarios pérdidas son un problema particular en los países con recursos limitados donde la microscopía de esputo y radiografía de tórax a menudo bajo rendimiento y otras pruebas de diagnóstico son demasiado caros y complejos para su uso rutinario. “Pruebas serológicas, que detectan anticuerpos contra *M. la tuberculosis* en la sangre (los anticuerpos son proteínas producidas por el sistema inmune en respuesta a las infecciones), podría proporcionar una manera de diagnosticar la tuberculosis en los países con recursos limitados.” En esta revisión sistemática y meta-análisis, los investigadores evaluar la precisión diagnóstica de las pruebas serológicas para la tuberculosis pulmonar y extrapulmonar.

¿Qué hicieron los investigadores?

Métodos: se usó para la búsqueda bibliográfica, bases de datos como PUBMED, EMBASE y Biosis. No se menciona si se hizo uso de literatura gris, además se da a conocer que para los estudios anteriores al 2006, las bases de datos usadas fueron solo en ingles debido a la poca diversidad de estudios en diversos idiomas posteriores a ese año.

Historia natural de la enfermedad

La TB es una enfermedad infectocontagiosa granulomatosa crónica, causada por organismos del complejo *M. tuberculosis* que comprende las siguientes especies: *M.tuberculosis*, agente de la enfermedad humana, *Mycobacterium bovis*, el agente de la enfermedad en ganado, *Mycobacterium africanum*, responsable de una proporción variable de casos de tuberculosis humana en África central y *Mycobacterium microti*, el agente de la enfermedad en roedores.

Formas mas frecuente de tuberculosis:

Tuberculosis pulmonar de tipo adulto

Es la forma más frecuente de la TB en los países de alta prevalencia, la más contagiosa y la principal causa de muerte. Puede aparecer poco después de la primoinfección como una manifestación más de las siembras hematógenas posprimarias, también puede aparecer como resultado de una reactivación endógena de un foco tuberculoso dormido o como consecuencia de una reinfección exógena. Las formas de presentación más frecuentes de la TB pulmonar suelen combinar una mezcla de manifestaciones sistémicas inespecíficas y respiratorias. Los síntomas sistémicos, consisten en astenia, decaimiento, fatiga, pérdida de peso, sensación febril y malestar general. Los síntomas respiratorios son más orientadores, tos, expectoración mucopurulenta (con eliminación de bacilos cuando se expectora) y hemoptisis, que sigue siendo un signo importante de la TB pulmonar.

Tuberculosis infantil

Puede presentarse con manifestaciones sistémicas inespecíficas como por ejemplo: febrículas, tos, expectoración, disminución del apetito, compromiso ganglionar y ocasionalmente irritación meníngea. El diagnóstico muchas veces es difícil debido a que no presenta una expresión radiológica definida. La bacteriología tampoco ayuda demasiado al diagnóstico ya que la mayoría de las veces se trata de lesiones cerradas con escasa población bacilar en pacientes que tienen poca expectoración.

Tuberculosis extrapulmonar

Las formas extrapulmonares de TB derivan de las siembras hematógenas secundarias a la infección. Constituyen aproximadamente el 20% de todos los casos de esta afección y las formas más frecuentes son pleuresía y adenitis tuberculosa seguidas por la TB genitourinaria, osteoarticular, miliar y meningitis tuberculosa. La evolución de la pandemia de Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), entre cuyas complicaciones se destacan las formas diseminadas y extrapulmonares de TB, sin duda ha alterado las frecuencias de las diversas presentaciones clínicas de esta enfermedad. El diagnóstico de la TB extrapulmonar plantea un importante problema, ya que las poblaciones bacilares son reducidas, asentadas en órganos relativamente inaccesibles, lo que hace más difícil la confirmación bacteriológica

Diagnóstico microbiológico

El diagnóstico de TB no es sencillo; los signos clínicos y cambios radiológicos incrementan la sospecha de tuberculosis, La radiología, es una técnica diagnóstica complementaria, que requiere de un alto entrenamiento y experiencia por parte del profesional médico para su interpretación y aun en las mejores condiciones presenta menor especificidad que la bacteriología.

El examen bacteriológico de muestras clínicas. La piedra angular del diagnóstico de la TB pulmonar en el laboratorio es el examen microscópico directo de las muestras de esputo sometidas a técnicas de tinción adecuadas para la detección de bacilos de la tuberculosis (baciloscopia).

Los métodos serológicos.

Se basa en la detección de anticuerpos libres solubles circulantes contra antígenos de micobacterias. “La identificación de los antígenos más apropiados para el diagnóstico de TB, ha sido motivo de estudio durante muchos años y existe aún, un largo camino por recorrer”³. Se trata de métodos simples, rápidos, de bajo costo, reproducibles, confiables y relativamente no invasivos, por lo que desde el inicio de su desarrollo han sido vistos como técnicas complementarias muy atractivas para el diagnóstico de TB.

Pruebas serológicas: alcances y limitaciones actuales

Hasta ahora, “las pruebas serológicas no han sido usadas de rutina en el diagnóstico de TB; una de las principales razones es la baja sensibilidad y especificidad de varios de los antígenos probados. En los primeros años, estos ensayos fueron realizados con antígenos semipurificados. Sin embargo estos antígenos contenían epitopes con reactividad cruzada con otras especies bacterianas, lo que daba lugar a reacciones de baja especificidad. La especificidad ha sido incrementada utilizando antígenos purificados pero desafortunadamente a costa de la persistencia de una baja sensibilidad”⁵.

El conocimiento actual de la respuesta humoral durante la TB, evidencia que la producción de anticuerpos no estaría dirigida contra un sólo antígeno, sino que se trataría de una respuesta heterogénea; mientras en la TB post-primaria se cree que los anticuerpos estarían dirigidos contra antígenos secretados, en la TB primaria, se postula que la respuesta humoral estaría dirigida contra moléculas citoplasmáticas. Además, el repertorio de anticuerpos producidos durante la enfermedad es muy diverso; sueros de diferentes personas son reactivos con

diferentes antígenos, lo que reflejaría que para un correcto serodiagnóstico posiblemente se requiera de múltiples antígenos para cubrir la amplia respuesta de anticuerpos. Sin embargo, independientemente del uso de antígenos simples o combinados, un porcentaje de pacientes con TB, presenta escasa respuesta o ausencia de anticuerpos específicos contra cualquiera de los antígenos evaluados. Tales resultados falsos negativos podrían ser explicados por la ausencia de la detección de anticuerpos libres mediante los EIE regulares a causa de la formación de inmunocomplejos (IC), como ya se ha reportado.

El desarrollo de reactivos requiere de gran cantidad de antígenos. La purificación de antígenos de *M. tuberculosis* es dificultosa debido a su alta virulencia y a la poca producción de células, asociada a la velocidad de crecimiento lento del bacilo. Por otro lado, parece claro que la utilización de antígenos específicos del complejo TB es un requisito primordial para la obtención de una prueba confiable. Entre los antígenos específicos más frecuentemente estudiados se hallan el antígeno de 38kDa (Ag 38kDa), el antígeno de 16kDa (Ag 16) y el complejo proteico de Antígeno 85.

Características del antígeno 5 (38 kDa phoS)

“El antígeno 5 (38kDa phoS) es una lipoproteína extracelular específica del complejo TB, involucrada en el metabolismo del fosfato; según los resultados de diversos estudios serológicos, la especificidad de la proteína de 38kDa utilizada para la detección de anticuerpos libres, fue de aproximadamente 98%, mientras que la sensibilidad varió entre 45- 80% . Los genes que codifican la expresión de este antígeno han sido clonados y secuenciados, y la proteína recombinante fue expresada en *E. coli*. El Ag 38kDa, presenta epitopes específicos para *M. tuberculosis* denominados TB71 y TB72, altamente inmunogénicos”⁴. Los anticuerpos anti-38kDa, están presente fundamentalmente en TB avanzadas, recurrentes y crónicas, es decir que el nivel de su producción depende de la carga bacteriana o de ciertos eventos asociados a estadios avanzados de la enfermedad. Este antígeno se encuentra en una concentración diez veces menor en *M. bovis* BCG que en *M. tuberculosis*; en personas sanas vacunadas con BCG en áreas endémicas se ha demostrado una escasa respuesta para este antígeno. Además, en pacientes coinfectados con VIH-TB, la respuesta de anticuerpos anti 38kDa fue escasa.

Características del antígeno 16 (Ag 16)

La molécula citosólica de 16 kDa de *M. tuberculosis* mostró ser potencialmente útil para la detección de pacientes con examen directo de esputo negativo. El Ag 16 ha sido secuenciado y se encontró homología estructural con proteínas que integran la familia de las proteínas del shock térmico de bajo peso molecular. Como en el caso del Ag 38kDa se ha sugerido que su antigenicidad específica de “especie micobacteriana” no reside en la molécula completa sino en sus epitopes inmunodominantes. Este antígeno es altamente inmunogénico en etapas tempranas de la infección y en tuberculosis primarias. En Argentina, se realizó una prueba de EIE para determinar su valor diagnóstico en la TB infantil; se obtuvo una especificidad del 95% con una sensibilidad máxima alcanzada de 43%.

Características del antígeno del Complejo 85

El complejo proteico del antígeno 85, es fuertemente inmunogénico en infecciones por micobacterias tanto naturales como experimentales, induciendo respuesta humoral y celular. Es uno de los antígenos excretados más tempranamente por el *M. tuberculosis*, induciendo una importante respuesta linfoproliferativa. Cuando el *M. tuberculosis* está reproduciéndose, este complejo es una de las proteínas que se hallan en mayor concentración en el medio de cultivo. Actúa como micolico transferasa y como tal, juega un papel importante en la síntesis de la pared celular y el crecimiento del bacilo. Este antígeno fue estudiado en forma intensiva por diferentes investigadores, obteniéndose valores de sensibilidad desde un 41% a 94%. Aun cuando se ha observado la presencia de antígenos con homología al antígeno 85 en micobacterias no patógenas y corinebacterias, se ha sugerido que su inmunogenicidad, al igual que en el caso de los antígenos 38kDa y Ag 16, está asociada a la presencia de epitopes serodominantes específicos del complejo TB. El complejo se halla formado por tres proteínas 85A (32kDa), 85B (30kDa) y 85C (32,5 kDa).

La proteína 85C es cuantitativamente menor y la respuesta de anticuerpos para Ag 85A y Ag 85B en suero de pacientes es significativamente mayor que para Ag 85C. Los genes para Ag 85A y Ag 85B han sido identificados tanto en *M bovis* BCG como en *M. tuberculosis*.

Distintos ensayos serológicos utilizaron Ag 85A y Ag 85B, con una sensibilidad aproximada del 70%. Además, se ha descrito que este antígeno circula por sangre formando un gran complejo junto con Inmunoglobulinas G y fibronectina del plasma. La respuesta a la proteína 85B, fue hasta ahora la más valorable en el diagnóstico de TB, ya que cuando se utilizó la proteína 85A como antígeno se obtuvieron títulos elevados tanto en pacientes tuberculosos como en controles sanos.

Resultados:

La adición de la baciloscopia de esputo para este escenario de ninguna prueba de la tuberculosis específica resultó en el diagnóstico de un estimado de 44.000 más casos de TB, o 44% de los restantes casos no diagnosticado. Sustitución de esputo con pruebas serológicas resultó en un estimado de 14,000 casos más diagnosticados de tuberculosis que hizo esputo, pero también dio lugar a 121.000 diagnósticos falsos positivos adicionales relativos a la microscopía.

Debido a que los casos detectados por frotis de esputo se supone que son más infeccioso que los detectados por serología, citología se estimó para evitar 102.000 más y 32.000 más casos secundarios que hizo la serología, aproximadamente a una cuarta parte del costo incremental. Si se realiza sólo en muestras con baciloscopia negativa, la cultura TB era más barato y más eficaz (es decir, dominante) en comparación con las pruebas serológicas. Para cada caso de tuberculosis con baciloscopia negativa adicional diagnosticados por serología, más de seis falsos positivos adicionales fueron diagnosticados de forma inapropiada.

En otro estudio: se identificaron 8263 citas bibliográficas, luego de una identificación adecuada se obtuvo 132 potenciales estudios a texto completo y 49 publicaciones (47 sobre tuberculosis pulmonar y 21 sobre tuberculosis extra pulmonar) que describen un total de 68 estudios; todos estos incluidos en la revisión. En el caso de la tuberculosis pulmonar se tomaron en cuenta 47 estudios con un total de 5036 pacientes. Del total de estudios en 36 se usaron pruebas de ELISA, en 7 inmunocromatografía y en los restantes se usó pruebas de aglutinación. En la mayoría de los estudios se hizo uso de la detección de LAM, en 8 de los estudios se usó un antígeno simple u otros antígenos.

Para el LAM en esputo se identificó una sensibilidad combinada de 87% y especificidad del 70%. En cuanto al LAM en orina, con un frotis positivo arrojó una sensibilidad del 54% y una especificidad del 95%; además en casos con frotis negativo se obtuvo una sensibilidad del 51% y una especificidad del 90%.

DISCUSIÓN

El diagnóstico de tuberculosis no es sencillo de realizar. Los signos clínicos no son específicos, las imágenes radiológicas incrementan la sospecha de TB y pueden mostrar patrones característicos, pero la distinción de otras enfermedades como micosis o micobacteriosis suele ser dificultosa. Si bien la baciloscopia de esputo es útil y tiene alto valor predictivo, una proporción de pacientes con pTB son baciloscopia negativa. Por otro lado, en pacientes con TB extrapulmonar, la detección de bacilos ácido alcohol resistentes mediante el examen microscópico directo de muestras de aspirados o material histológico es poco común. Entre todas las pruebas complementarias que se han investigado, las técnicas serológicas aparecieron como herramientas muy prometedoras para la detección temprana de TB, debido a su sencillez y costo-efectividad. En un principio, estas pruebas se realizaban usando antígenos parcialmente purificados. Estos antígenos contenían epitopes con reactividad cruzada, lo que conducía al desarrollo de pruebas con una especificidad relativamente pobre. Varios autores, sin embargo, identificaron que el uso de antígenos purificados podría solucionar parcialmente este problema, incrementado en forma importante la especificidad pero a costa de un descenso en la sensibilidad de las pruebas. Este análisis confirma estas observaciones. En efecto, el uso de antígenos recombinantes simples tales como Ag 85B, 38kDa y Ag 16 para la detección de anticuerpos libres proporcionó una mayor especificidad que un ensayo basado en antígenos crudos obtenidos a partir de un filtrado de cultivo en medio líquido de *M. tuberculosis*, especialmente en el grupo de pacientes con micosis y micobacteriosis, pero con el costo de un pobre nivel de sensibilidad. La falta de respuesta serológica en una gran proporción de Pacientes, que conduce a estos pobres niveles de sensibilidad, ha sido atribuida principalmente a dos factores: (i) la formación y circulación de complejos inmunes específicos que no son detectados por serología convencional (ii) la variación de reconocimiento antigénico de persona a persona.

Conclusiones.-

A pesar de la expansión de la literatura desde 2006, las pruebas serológicas comerciales continúan produciendo estimaciones inconsistentes e imprecisos de sensibilidad y especificidad. Calidad de la evidencia sigue siendo muy baja.

Esta revisión sistemática, que actualiza un análisis publicado en 2010, indica que las pruebas serológicas comerciales no proporcionan un diagnóstico preciso de la tuberculosis. Este hallazgo confirma anteriores revisiones sistemáticas de la evidencia, a pesar de la reciente expansión de la literatura relevante. Por otra parte, el análisis de los investigadores indica que la calidad general del cuerpo de evidencia en estas pruebas sigue siendo pobre. Muchos de los estudios identificados utilizaron métodos insatisfactorios de selección de pacientes, por ejemplo. Si se utiliza en lugar de la microscopía de esputo, serología genera un estimado de 14.000 más diagnósticos de TB, pero también 121.000 diagnósticos más falsos positivos, 102.000 menos AVAD evitado, y 32.000 casos de tuberculosis más secundarios que la microscopía.

Claramente, hay una necesidad de investigación continua y la mejora en las pruebas serológicas existentes y para la investigación de nuevos enfoques para el diagnóstico serológico de la tuberculosis. Por ahora, sin embargo, sobre la base de estos resultados, y la opinión de expertos, la Organización Mundial de la Salud ha emitido una recomendación contra el uso de las pruebas serológicas disponibles en la actualidad para el diagnóstico de la tuberculosis, al tiempo que destaca la importancia de continuar la investigación sobre estos y otras pruebas que podrían proporcionar un diagnóstico rápido y preciso de la tuberculosis.

REFERENCIAS

- 1. David W. Dowdy, Karen R. Steingart, Madhukar Pai. 1001074serological Testing Versus Other Strategies For Diagnosis Of Active Tuberculosis In India: A Cost-Effectiveness Analysis Publicado El 9 De Agosto De 2011 Numero De Paginas 45, Disponible En Url.
[Http://Journals.Plos.Org/Plosmedicine/Article?Id=10.1371/Journal.Pmed.](http://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed)
- 2. Autores: Julià González Martí, José María García García, Luis Anibarro, Rafael Vidal, Jaime Esteban, Rafael Blanquer, Santiago Moreno, Consenso Sobre Diagnóstico, Tratamiento Y Prevención De La Tuberculosis (citado) El 10 De Febrero De 2010 Numero De Pagina 53 Disponible En:
[Http://Www.Archbronconeumol.Org/Es/Documento-Consenso-Sobre-Diagnostico-Tratamiento/Articulo/13150678/](http://www.archbronconeumol.org/es/documento-consenso-sobre-diagnostico-tratamiento/articulo/13150678/)
- 3. Organización Mundial De La Salud (2010) Marco Para La Implementación De Nuevos Diagnósticos de La Tuberculosis (Internet) pag 45 . Disponible: [Http://Www.Who.Int/Tb/Laboratory/Whopolicyframework_July10_Revised_nov10.Pdf](http://www.who.int/tb/laboratory/whopolicyframework_july10_revised_nov10.pdf). Consultado El 13 De Marzo De 2011
- 4. Autores , Paula A. Marín, Luz E. Botero, Jaime A. Robled, Ana M. Murillo, Robinson A. Torres, Yeison J. Montagut, Elizabeth Pabón, Marisol Jaramillo Titulo Purificación Del Antígeno 38 Kda De Mycobacterium Tuberculosis Y Su Potencial Uso En Diagnóstico Mediante Inmunosensores Piezoeléctricos (Internet) **Publicada** Acta Biol.Colomb. Vol.20 No.1 Bogotá Jan./Apr. 2015, Disponible En:
[Http://Www.Scielo.Org.Co/Scielo.Php?Pid=S0120548x2015000100014&Script=Sci_Arttext&Tlng=En](http://www.scielo.org.co/scielo.php?pid=S0120548x2015000100014&script=sci_arttext&tlng=en)
- 5. Ramón Arrasco Chávez. Uso De Pruebas Serológicas En La Detección Efectiva De La Tuberculosis, (Internet) citado 21 /07/2015, Pág. 39 Disponible En Url [Http://Www.Dialnet.Unirioja.Es/Servlet/Articulo?Codigo=4041684](http://www.dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=4041684)