



Capacidad de la Red de Laboratorios del Programa de Tuberculosis en Colombia

Grupo de Micobacterias
Subdirección Laboratorio Nacional de Referencia
Dirección de Redes en Salud Pública

2015

Av. Calle 26 No. 51-20, Bogotá, D.C., Colombia

Conmutador: (1) 220 7700 Ext. 1703 - 1704

fax 220 7700 Ext.1283 – 1269

e-mail: contactenos@ins.gov.co Página web: www.ins.gov.co

línea gratuita nacional: 018000 113 400





Capacidad de la Red de Laboratorios del Programa de Tuberculosis en Colombia

Av. Calle 26 No. 51-20, Bogotá, D.C., Colombia

Conmutador: (1) 220 7700 Ext. 1703 - 1704

fax 220 7700 Ext.1283 – 1269

e-mail: contactenos@ins.gov.co Página web: www.ins.gov.co

línea gratuita nacional: 018000 113 400





Créditos

Coordinación

Mauricio Beltrán Duran

Dirección Redes en Salud Pública (DRSP)

Esther Cristina Barros

Marysol Gonzalez Hormiga

Subdirección Laboratorio Nacional de Referencia (SLNR)

Equipo técnico Grupo de Micobacterias

Claudia Llerena Polo

Como citar este documento:

Instituto Nacional de Salud. Vigilancia de la resistencia a fármacos antituberculosis en casos previamente tratados a partir de muestras de esputo durante el año 2014.

Glosario

Coloración de Ziehl Neelsen (ZN): coloración específica para bacilos ácido alcohol resistentes, se realiza en tres tiempos: tinción (fucsina fenicada), decoloración (alcohol ácido) y contraste (azul de metileno).

LPA: pruebas de detección de ADN basadas en análisis de sondas en línea, permiten la detección de las mutaciones asociadas a resistencia a isoniacida y rifampicina, además de la identificación del complejo *Mycobacterium tuberculosis*.

LNR: Laboratorio Nacional de Referencia.

LSP: Laboratorio de Salud Pública.

Microscopía LED: esta tecnología consiste básicamente en un material semiconductor que es capaz de emitir una radiación electromagnética en forma de luz.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

OPS: Organización Panamericana de la Salud.

PNCT: Programa Nacional de Control de Tuberculosis.

Paciente Previamente Tratado: paciente que ha recibido un mes o más de los medicamentos anti-TB en el pasado:

- **Tras recaída:** paciente que ha sido previamente tratado por TB, fue declarado curado o tratamiento terminado al final de su último ciclo de tratamiento y ahora es diagnosticado con un episodio recurrente de TB (ya sea una verdadera recaída o un nuevo episodio de TB por reinfección).
- **Tras fracaso:** paciente previamente tratado por TB cuyo tratamiento fracasó.
- **Recuperado tras pérdida de seguimiento:** paciente que ha sido tratado previamente por TB y declarado pérdida de seguimiento al final de su tratamiento más reciente.

Otros pacientes previamente tratados: son aquellos que han sido previamente tratados por TB, pero cuyo resultado después de tratamiento más reciente es desconocido o indocumentado.

PCR: Reacción en Cadena de la Polimerasa por sus siglas en Inglés (Polymerase Chain Reaction).

PSF: Prueba de Sensibilidad a Fármacos.

TB: Tuberculosis.

Tuberculosis Multirresistente (TB-MDR): Tuberculosis resistente de manera simultánea a los fármacos Isoniacida y Rifampicina.

Tuberculosis Extensamente Resistente (TB-XDR): Tuberculosis que además de ser resistente a Isoniacida y Rifampicina, presenta resistencia a una Fluoroquinolona y un medicamento inyectable de segunda línea.

Pacientes con tratamiento después de pérdida al seguimiento: tratados previamente por TB y declarados pérdida al seguimiento después de su tratamiento más reciente (conocidos previamente como abandono).

VIH: Virus de Inmunodeficiencia Humana.

XPRT TB RIF®: Prueba de detección de ADN basada en PCR en tiempo real, permite la detección de las mutaciones asociadas a resistencia a rifampicina, además de la identificación el complejo *Mycobacterium tuberculosis*.

CAPACIDAD DE LA RED DE LABORATORIOS DEL PROGRAMA DE TUBERCULOSIS EN COLOMBIA

1. INTRODUCCIÓN.

La tuberculosis (TB) es una enfermedad infectocontagiosa producida por el complejo *Mycobacterium tuberculosis* y es considerada como un evento de vigilancia en salud pública. En su reporte global del año 2014, la Organización Mundial de la Salud (OMS) estimó que un total de 9.6 millones de personas desarrollarían la enfermedad; 1.6 millones morirían por esta causa; sin embargo, solo se notificaron 6.3 millones de casos nuevos. Estas estimaciones están dirigidas principalmente a los casos de TB pulmonar debido que son estos los causantes de la transmisión de la enfermedad que se produce por vía aérea, la forma extrapulmonar no genera casos nuevos, aunque es importante porque su presencia se asocia al Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) (1).

En cuanto a resistencia a los fármacos antituberculosos, en ese año se estimaron 480.000 casos de Tuberculosis Multirresistente (TB-MDR) de los cuales, solo 136.000 fueron diagnosticados. En Colombia para ese mismo año, se reportaron 12.824 casos de todas las formas de TB, 201 de (TB-MDR) y uno de Tuberculosis Extensamente Resistente (TB-XDR) (1-3).

La epidemia de TB/VIH y la aparición de formas resistentes de la enfermedad constituyen graves problemas para el control de la enfermedad a nivel mundial, debido a que estos casos son de difícil diagnóstico y tratamiento. La resistencia a fármacos antituberculosos puede presentarse en personas que nunca han recibido tratamiento (resistencia primaria); y en aquellos pacientes que han recibido medicamentos por más de un mes (resistencia adquirida), sin embargo, numerosos estudios demuestran que la resistencia está altamente asociada a tratamientos previos. En pacientes previamente tratados la probabilidad de tener cualquier forma de resistencia es cuatro veces más alta y la probabilidad de multirresistencia es hasta 10 veces más que en casos que no han recibido tratamiento (4). Para el año 2014 la OMS reportó que el 3,5% de los casos de TB-MDR se presentaron en los casos nuevos y 20,5% en previamente tratados. En Colombia, el estudio de vigilancia de la resistencia 2004-2005 reportó 2,3% y 31,4% de TB-MDR en casos nuevos y previamente tratados respectivamente (1, 5).

Anualmente, los programas de TB reciben una solicitud de parte de la OMS/OPS en la cual se consolidan los datos de los países relacionados con la notificación de casos, aquí se incluye la información de la red de laboratorios debido que el criterio diagnóstico fundamental en esta patología es la comprobación bacteriológica de la presencia de la enfermedad mediante pruebas de laboratorio, se consolida la información relacionada con la implementación de nuevos métodos de diagnóstico aprobados y recomendados por la OMS/OPS a través de sus políticas y la vigilancia de la resistencia a fármacos antituberculosos en casos nuevos y previamente tratados. Del proceso mundial de análisis de datos se obtiene el “Reporte Global de Tuberculosis” (1).

El objetivo de este informe es presentar los datos suministrados por el Laboratorio Nacional de Referencia (LNR) durante los años 2011 a 2014, relacionados con la capacidad de la red de laboratorios y las actividades de vigilancia mediante pruebas de sensibilidad en casos de tuberculosis.

Av. Calle 26 No. 51-20, Bogotá, D.C., Colombia

Conmutador: (1) 220 7700 Ext. 1703 - 1704

fax 220 7700 Ext. 1283 – 1269

e-mail: contactenos@ins.gov.co Página web: www.ins.gov.co

línea gratuita nacional: 018000 113 400



2. OBJETIVO GENERAL

Describir los datos registrados por el LNR relacionados con las actividades de vigilancia de tuberculosis mediante pruebas de sensibilidad en casos de tuberculosis y la capacidad que tienen los laboratorios de la red del país en términos de implementación de pruebas diagnósticas en los años 2011 a 2014.

3. MATERIALES Y MÉTODOS

Para el análisis de la información se hizo la revisión de los datos notificados anualmente por el país en la página de la OMS/OPS, en estos se encuentra los registros nacionales relacionados con las actividades detección y diagnóstico de casos de TB, TB-MDR y la capacidad técnica de los laboratorios de la red en lo referente a métodos utilizados.

Se consolidó y analizó esta información considerando las variables de:

- Casos nuevos de TB pulmonar confirmados por el laboratorio
- Clasificados de recaídas
- Casos nuevos de TB extrapulmonar
- Número de Prueba de Sensibilidad a Fármacos (PSF) realizadas en casos nuevos de TB, previamente tratados y casos con antecedente de tratamiento desconocido
- Casos de TB-MDR diagnosticados por pruebas de laboratorio
- Pruebas realizadas a inyectables y quinolonas en los casos de TB-MDR
- Numero de laboratorios de la red que realizan baciloscopia por ZN, LED, cultivo, pruebas de sensibilidad por métodos convencionales y moleculares (LPA y Xpert TBRIF®).

4. RESULTADOS

Información relacionada con las actividades de diagnóstico y vigilancia de la resistencia

Casos nuevos de TB pulmonar: la información que aquí se consolida corresponde a los casos que son confirmados por una prueba de laboratorio, es decir baciloscopia, cultivo o pruebas moleculares de detección de DNA. En los cuatro años analizados en promedio el país reportó 7.227 casos, con una tendencia estable (Tabla 1).

Casos nuevos de TB extrapulmonar: en esta forma de TB el criterio diagnóstico es más clínico debido que en pocos casos se logra la comprobación bacteriológica. Entre los años 2011 y 2014 el promedio de casos registrados fue de 2.235, comportamiento que fue estable (Tabla 1).

Casos previamente tratados: aquí se consolida la información correspondiente a casos de TB que reingresan al programa con condiciones como pérdida al seguimiento, recaída o fracaso de tratamiento; el promedio de casos detectados fue 733 (Tabla 1). En este grupo el registro es irregular debido que la información al momento de ser diligenciada en el aplicativo web se encontraba desactualizada.

PSF realizadas en casos nuevos: en los cuatro años analizados, el promedio de pruebas que se hicieron en los laboratorios de la red fue de 2.521, en los últimos tres años se evidencia un leve aumento en esta cifra debido a la implementación de estos métodos en otros laboratorios de la red (Tabla 1).

PSF realizadas en casos previamente tratados: el comportamiento de esta actividad es el más variable en términos de vigilancia. Al consolidar los datos se encontró que son alrededor de 384 pruebas por año con una tendencia a la disminución, sin embargo, esta cifra puede estar afectada por las pruebas que se realizan en personas cuyos registros no permiten diferenciar si se trata de un caso nuevo o previamente tratado (Tabla 1).

PSF realizadas en casos sin información de antecedente de tratamiento: aquí se agrupan los casos de TB en que no se tiene información de la condición de ingreso al programa. En los últimos años, se ha presentado un aumento debido que los laboratorios donde se hace el proceso bacteriológico no cuentan con información epidemiológica de los pacientes; el promedio de casos fue 54, marcado principalmente por el año 2014 (Tabla 1).

Casos de TB-MDR confirmados por el laboratorio: al consolidar la información se encontró que en los años evaluados, el promedio de casos es de 135 con un importante aumento en los dos últimos años debidos principalmente al fortalecimiento de las actividades de búsqueda en grupos de riesgo y la implementación de técnicas moleculares que acortan los tiempos de diagnóstico y favorecen la detección de casos especialmente en aquellas muestras que tienen poca carga bacilar (Tabla 1).

PSF realizadas en casos TB-MDR para evaluar inyectables y quinolonas: estas pruebas se realizaron en promedio a 70 casos con diagnóstico de TB-MDR, el lineamiento de aplicación a todos estos casos se definió a partir del año 2013 (Tabla 1).

Av. Calle 26 No. 51-20, Bogotá, D.C., Colombia

Conmutador: (1) 220 7700 Ext. 1703 - 1704

fax 220 7700 Ext.1283 – 1269

e-mail: contactenos@ins.gov.co Página web: www.ins.gov.co

línea gratuita nacional: 018000 113 400



Tabla 1. Actividades de diagnóstico y vigilancia de la resistencia

Variable	2011	2012	2013	2014	Promedio/Año
Casos nuevos de TB pulmonar con comprobación bacteriológica	7305	7535	6996	7073	7227
Casos nuevos de TB extrapulmonar	2275	2422	2354	2289	2335
PSF realizadas en casos nuevos	2620	2378	2451	2636	2521
Porcentaje de casos nuevos evaluados con PSF	35,8	31,5	35	37,2	34,8
Casos previamente tratados	1448	1285	873	975	1145
PSF realizadas en casos previamente tratados	568	391	145	431	384
Porcentaje de casos previamente tratados evaluados con PSF	39,2	30,4	16	44,2	33,5
PSF casos sin información de antecedente de tratamiento	93	28	1	95	54
Casos nuevos de TB-MDR confirmados por el laboratorio	108	105	139	187	135
Casos TB-MDR con PSF a inyectables y quinolonas	14	60	137	69	70
Porcentaje de casos de TB – MDR con PSF a inyectables y quinolonas	13	57,1	98,5	36,8	51,8

Información relacionada con la capacidad de la red de laboratorios

Baciloscopia ZN: esta es la técnica de coloración más utilizada en el país, en los años consolidados el número de laboratorios presento una reducción debido principalmente a los procesos de centralización de la red, quedando en promedio por año 2897.

Baciloscopia LED: esta técnica esta poco implementada en la red, desde el año 2012 solo cinco laboratorios la utilizan de forma rutinaria.

Cultivo: el número de laboratorios de cultivo se mantiene alrededor de 1137 por año, este dato incluye aquellos lugares donde hacen inoculación de las muestras en medio, los que remiten para incubación y los que realizan el proceso completo.

Laboratorios que hacen PSF por métodos convencionales: se consideraran aquí las pruebas en las que se evidencia el crecimiento de la micobacterias, son en promedio cuatro laboratorios en la red que tienen estas metodologías implementadas.

Laboratorios que hacen PSF por LPA: aquí se incluyen las pruebas de PCR basadas en hibridación de sondas en línea, estos laboratorios en los últimos años han aumentado debido a la aprobación por OMS/OPS de estos métodos para tamiz de resistencia, en promedio son seis.

Laboratorios que hacen PSF por Xpert TB RIF®: esta prueba recomendada por OMS/OPS se ha implementado en últimos años especialmente en instituciones de alta complejidad, el promedio de laboratorios en los años analizados es de seis.

Tabla 2. Laboratorios de la red que realizan pruebas diagnósticas de tuberculosis

Av. Calle 26 No. 51-20, Bogotá, D.C., Colombia

Comutador: (1) 220 7700 Ext. 1703 - 1704

fax 220 7700 Ext.1283 – 1269

e-mail: contactenos@ins.gov.co Página web: www.ins.gov.co

línea gratuita nacional: 018000 113 400





Variable	2011	2012	2013	2014	Promedio/Año
Laboratorios que hacen baciloscopia por ZN	3659	2661	2633	2633	2897
Laboratorios que hacen baciloscopia por LED	No usada	5	5	5	4
Laboratorios que hacen cultivo	1256	1189	1052	1052	1137
Laboratorios que hacen PSF por métodos convencionales	5	4	4	4	4
Laboratorios que hacen PSF por LPA	3	5	8	8	6
Laboratorios que hacen PSF por Xpert TB RIF®	1	4	10	10	6

Av. Calle 26 No. 51-20, Bogotá, D.C., Colombia

Conmutador: (1) 220 7700 Ext. 1703 - 1704

fax 220 7700 Ext.1283 – 1269

e-mail: contactenos@ins.gov.co Página web: www.ins.gov.co

línea gratuita nacional: 018000 113 400



5. DISCUSIÓN

Información relacionada con las actividades de diagnóstico y vigilancia de la resistencia

El reporte de casos nuevos de TB tanto pulmonar como extrapulmonar se mantiene estable en los cuatro últimos años, así como las recaídas; esta situación estable es característica de aquellos países en que se realizan acciones encaminadas al control de la enfermedad, con implementación de acciones programáticas es posible que se llegue a generar un descenso en el número de casos, sin embargo, en la actualidad la OMS en su estrategia “Fin de la TB” ha pedido a los estados miembros que se trabaje en que esta reducción sea más rápida, con el objetivo de lograr la eliminación de la enfermedad para el año 2050 (1, 6).

En cuanto a los casos previamente tratados, aunque la notificación se hace de forma individual, se evidencia que es irregular debido posiblemente a que la recolección de esta información presenta dificultades relacionadas con la calidad del dato y la identificación de las personas como previamente tratados, en muchas ocasiones no es posible acceder a los registros de todo el país, lo que dificulta relacionar los pacientes que van a diferentes instituciones y ciudades. Adicionalmente, a través del Sivigila que es el Sistema Nacional de Vigilancia en Salud Pública, hace pocos años se cuenta con la variable condición de ingreso al programa, favoreciendo la mejor clasificación de los casos; sin embargo, existen otros factores sociales que hacen que la persona busque atención en otros lugares y no resalte dentro de la anamnesis que ya había estado en tratamiento antituberculoso (2, 7).

La evaluación de casos por PSF es una actividad que realiza la red de laboratorios de forma permanente, principalmente el LNR y los LSP que cuentan con la capacidad técnica de hacer estas técnicas. El número de pruebas realizadas en casos nuevos es constante, sin embargo, han transcurrido varios años desde la emisión de la circular 058 de 2009 en la cual el programa nacional estableció los grupos de riesgo en que es primordial contar con una PSF, aún no se logra que el 100% de estos casos tenga su prueba de resistencia. En casos previamente tratados el comportamiento es también irregular, similar a lo identificado con la notificación, esto puede deberse a las mismas causas en que la incorrecta clasificación de casos que presentan múltiples factores que dificultan conocer realmente si son o no evaluados, y muchos ingresen como sin dato de antecedente de tratamiento (2, 8).

El diagnóstico de TB – MDR se ha visto impactado positivamente con la con la definición de políticas por parte de la OMS/OPS para LPA y Xpert, favoreciendo así la implementación de nuevos métodos en la red, y por ende una mayor evaluación de casos con estas metodologías, esto se ve reflejado en el aumento del número de casos de TB – MDR en los últimos años, las estimaciones de OMS/OPS para el país indican que se deben diagnosticar por año alrededor de 350 casos, aunque no se logra esta cifra, la brecha se ha ido cerrando gradualmente (1, 3, 9, 10).

La evaluación de casos de TB – MDR mediante PSF de segunda línea es una actividad que formalmente se inició en el país en el año 2012, por eso el número de pruebas aumenta a partir de allí, aunque para el año 2014 disminuye debido principalmente a la implementación de pruebas en otros laboratorios de la red, desde el LNR se tiene la directriz de enviar todos los casos con MDR para garantizar la vigilancia a fármacos de segunda línea y por ende el diagnóstico de TB – XDR, pero esta actividad requiere mayor seguimiento por parte de todos los actores para lograr la evaluación del 100% de los multirresistentes.

Av. Calle 26 No. 51-20, Bogotá, D.C., Colombia

Conmutador: (1) 220 7700 Ext. 1703 - 1704

fax 220 7700 Ext.1283 – 1269

e-mail: contactenos@ins.gov.co Página web: www.ins.gov.co

línea gratuita nacional: 018000 113 400



Información relacionada con la capacidad de la red de laboratorios

La técnica de baciloscopia es realizada en todo el país, es decir que en cada una de las 33 entidades territoriales se cuenta con laboratorios que pueden hacer esta prueba. En los últimos años se ha producido una centralización de procesos técnicos en los laboratorios, con lo que se busca una reducción de costos y la implementación de pruebas robustas con equipos de mayor capacidad. Para el caso del diagnóstico de tuberculosis, esto genera el traslado entre puntos de toma de muestras y laboratorios de mayor complejidad, por eso el número por año de laboratorios que hacen ZN tiene un descenso. La microscopia de LED, fue recomendada por la OMS/OPS en el año 2009; a pesar de ser un método con ventajas como el aumento de la sensibilidad en la detección de casos de TB pulmonar, la disminución del tiempo de lectura por parte del profesional y la menor exposición a químicos peligrosos, entre otros, no ha sido tan implementada a gran escala principalmente porque los laboratorios requieren comprar un microscopio o un adaptador con este tipo de luz y los colorantes; adicionalmente es fundamental que el profesional a cargo del proceso este entrenado en la observación al microscopio con esta coloración, debido a que en un principio se presentan falsos positivos generalmente. En el país los laboratorios que cuentan con la prueba son particulares (11).

Las PSF por técnicas convencionales se han realizado históricamente en el LNR del INS, algunos LSP y un laboratorio clínico de la red, estos con experiencia, experticia, infraestructura, talento humano y bioseguridad para el procesamiento de estas pruebas, razón por la cual el número se mantiene estable. En cuanto a las pruebas moleculares con la aprobación de técnicas como LPA y Xpert TB RIF®, se ha favorecido la implementación en los laboratorios clínicos, la tendencia es al aumento debido a que estas pruebas producen resultados en tiempos mucho más cortos si se compara con los métodos convencionales, pero adicionalmente permiten obtener resultados desde las muestras, favoreciendo la rapidez del reporte (9, 10, 12).

El fortalecimiento de la red en términos de nuevas metodologías permite al PNCT la implementación de acciones encaminadas a reducir la carga de la enfermedad, actualmente la estrategia “Fin de la TB” busca que a través de la atención centrada en el paciente, todos los casos confirmados por laboratorio cuenten con una PSF y esto solo se da cuando la red tiene capacidad técnica (6).

6. CONCLUSIONES

La información que se reporta a la OMS/OPS permite consolidar por regiones el comportamiento de la TB, esto siempre se compara con las estimaciones que aplican como metas en la detección, diagnóstico y curación de casos de TB. Para Colombia, la situación de la enfermedad en los últimos años presenta una tendencia estable en lo relacionado con notificación de casos nuevos de TB pulmonar, extrapulmonar y previamente tratados; en cambio, para los casos de TB – MDR si existe un aumento en la notificación de los dos últimos años que nos debe llevar a continuar con el fortalecimiento de la implementación de métodos más rápidos en la red de laboratorios, que a través de procesos de referencia

y contra referencia pueden ir acompañados de métodos convencionales para confirmación de patrones y vigilancia a otros fármacos, esto requerirá de un proceso con mayor de supervisión y asistencia técnica por parte de los LSP que permita una recolección permanente de información y análisis de la misma, en especial en ciudades donde las actividades se centralizan en laboratorios grandes.

Av. Calle 26 No. 51-20, Bogotá, D.C., Colombia

Conmutador: (1) 220 7700 Ext. 1703 - 1704

fax 220 7700 Ext. 1283 – 1269

e-mail: contactenos@ins.gov.co Página web: www.ins.gov.co

línea gratuita nacional: 018000 113 400



7. RECOMENDACIONES

Es fundamental que a través del PNCT se trabaje en el mejoramiento de la calidad del dato, debido que año tras año el informe tiene modificaciones relacionadas con nuevas definiciones programáticas, nuevos métodos de diagnóstico. Adicionalmente, se requiere un trabajo más articulado entre las diferentes fuentes de información (PNCT, Sivigila y LNR) para obtener datos más reales.

Debido que el país pretende iniciar actividades de vigilancia rutinaria de la resistencia en todos los casos de TB, se requiere que el PNCT emita un lineamiento que permita la implementación de esta actividad, en especial porque todas las pruebas de laboratorio relacionadas con el diagnóstico de tuberculosis se encuentran en el Plan Obligatorio de Salud actualizado en noviembre de 2015 (13).

8. BIBLIOGRAFIA

1. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2014. Disponible en http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/137094/1/9789241564809_eng.pdf
2. Instituto Nacional de Salud. Informe de Evento Tuberculosis 2014. Disponible en <http://www.ins.gov.co/lineas-de-accion/Subdireccion-Vigilancia/Informe%20de%20Evento%20Epidemiol%C3%B3gico/Tuberculosis%202014.pdf>
3. Instituto Nacional de Salud. Informe de Evento Tuberculosis Farmacorresistente 2014. Disponible en <http://www.ins.gov.co/lineas-de-accion/Subdireccion-Vigilancia/Informe%20de%20Evento%20Epidemiol%C3%B3gico/TuberculosisFarmacorresistente%202014.pdf>
4. Caminero J.A. Multidrug Resistant Tuberculosis: Epidemiology, risk factors and case finding. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2010. 14(4): 382-390.
5. Garzón M.C, Angée D.Y, Llerena C, Orejuela D.L, Victoria J.E, Vigilancia de La Resistencia del *Mycobacterium tuberculosis* a los Fármacos Antituberculosos 2004-2005, Colombia. *Biomédica.* 2008; 28:319-26
6. World Health Organization. Global strategy and targets for tuberculosis prevention, care and control after 2015. Geneva: Switzerland; 2013.
7. Instituto Nacional de Salud. Protocolo de Vigilancia en Salud Pública. Tuberculosis Farmacorresistente. Disponible en: <http://www.ins.gov.co:81/lineas-de-accion/Subdireccion-Vigilancia/sivigila/Protocolos%20SIVIGILA/PRO%20Tuberculosis.pdf>
8. Ministerio de Salud y Protección Social. Circular 0058 de 2009. Disponible en: http://www.epssura.com/files/circular_externa58_2009.pdf
9. World Health Organization. Molecular Line Probe Assays For Rapid Screening of Patients at Risk of Multi-Drug Resistant Tuberculosis (MDR-TB)- Policy Statement. Disponible en http://www.who.int/tb/features_archive/policy_statement.pdf
10. World Health Organization. Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB in adults and children. Policy statement. 2013. WHO/HTM/TB/2013.16
11. World Health Organization. Fluorescent light – emitting diode (LED) microscopy for diagnosis of tuberculosis. Policy statement. 2011. WHO/HTM/TB/2011.8
12. World Health Organization. Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary. Policy statement. 2011. WHO/HTM/TB/2011.4
13. Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución 4678 de 2015. Bogotá. 2015.