

DOI: <https://doi.org/10.53287/eocj5653zq38x>

# Estudio comparativo del ensayo MODS con técnicas microbiológicas convencionales, para el diagnóstico de tuberculosis pulmonar en La Paz-Bolivia

Comparative study of MODS assay, and conventional microbiological techniques for pulmonary tuberculosis diagnosis in La Paz - Bolivia

Sandra Parisaca Mamani<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6162-9994>

Mirtha Camacho de Colque<sup>2</sup> (+).

Carlos Ascaso Teren<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-4895-7616>

Aneth Vásquez Michel<sup>4\*</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-3743-262X>,

<sup>1</sup>Hospital Municipal la Merced, La Paz-Bolivia

<sup>2</sup>Laboratorio de Microbiología, Instituto de Laboratorio en Salud (INLASA), La Paz, Bolivia

<sup>3</sup>Departamento de Salud Pública, Facultad de Ciencias de la Salud, Universitat de Barcelona, España

<sup>4</sup>Laboratorio de Microbiología Molecular, Instituto de Servicios de Laboratorio de Diagnóstico e Investigación en Salud (SELADIS). Facultad de Ciencias Farmacéuticas y Bioquímicas. Universidad Mayor de San Andrés. La Paz- Bolivia.

\*Autor de correspondencia: [amvasquez1@umsa.bo](mailto:amvasquez1@umsa.bo); [anethvasquez@gmail.com](mailto:anethvasquez@gmail.com)

---

Fecha de recepción: 22 junio 2023

Fecha de aceptación: 30 mayo 2024

---

## Resumen

**Introducción.** La tuberculosis (TB) es una enfermedad infecto-contagiosa, producida por el *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*). Generalmente afecta a los pulmones, aunque también se puede diseminar y afectar a otros órganos de nuestro cuerpo. El método MODS, ha demostrado ser una herramienta rápida, sensible, específica y de bajo costo que puede ser útil para mejorar el diagnóstico de la tuberculosis.

**Objetivo.** Comparar el ensayo MODS (*susceptibilidad a fármacos mediante observación microscópica*) con técnicas microbiológicas convencionales, para el diagnóstico de tuberculosis pulmonar en La Paz Bolivia.

**Metodología.** La población de estudio estuvo constituida por pacientes sintomáticos respiratorios (SR) que asistieron a Centros de Salud pertenecientes a la Red Nacional de Laboratorios de

Tuberculosis en La Paz, Bolivia. De las 150 muestras de esputo recolectadas, 75 fueron baciloscopia positiva y 75 fueron baciloscopia negativa.

**Resultados.** Comparando el ensayo MODS con la baciloscopia, este último obtuvo una sensibilidad del 96% y una especificidad del 93%. Utilizando el cultivo Lowenstein Jensen (LJ) comercial como gold standard, el ensayo MODS obtuvo una sensibilidad y especificidad del 100%. El tiempo promedio transcurrido para la disponibilidad de resultados positivos por MODS fue de 6 días y en el cultivo LJ comercial en promedio 23 días.

**Conclusiones.** El ensayo MODS supera a los métodos microbiológicos convencionales utilizados en nuestro país; puesto que, este fue capaz de detectar al *M. tuberculosis* en muestras de esputo con una alta sensibilidad, especificidad, mayor rapidez, una inversión económica y tecnológica reducida.

**Palabras clave:** Diagnóstico de Tuberculosis, *Mycobacterium tuberculosis*, MODS (Susceptibilidad a fármacos mediante observación microscópica), tuberculosis, Lowenstein Jensen, baciloscopia.

#### Abstract

**Introduction.** Tuberculosis (TB) is an infectious-contagious disease caused by *Mycobacterium tuberculosis*. TB generally affects lungs, although it can also spread and affect other organs. Microscopic Observation Drug Susceptibility (MODS) method has been proved to be a fast, sensitive, specific and low-cost tool that can be useful to improve the diagnosis of TB.

**Objective.** To compare the MODS assay with conventional microbiological techniques for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in La Paz, Bolivia.

**Methodology.** The study population was symptomatic respiratory patients (SR) who attended Health Centers belonging to the National Network of Tuberculosis Laboratories in La Paz, Bolivia. A total of 150 sputum samples were collected, 75 bacilloscopic positive and 75 bacilloscopic negative.

**Results.** Comparison between MODS assay and bacilloscopy using the commercial Lowenstein Jensen (LJ) culture as a gold standard gave for MODS a sensitivity and specificity of 100%, while for bacilloscopy, a sensitivity of 96% and a specificity of 93% were obtained. The average elapsed time for the availability of positive results in MODS was 6 days compared with LJ culture where the average was 23 days.

**Conclusion.** The MODS test outperforms the conventional microbiological methods used in Bolivia; since it was able to detect *M. tuberculosis* in sputum samples with high sensitivity, specificity, speed and reduced economic and technological investment.

**Keywords:** *Diagnosis of tuberculosis, Mycobacterium tuberculosis, Microscopic Observation Drug Susceptibility (MODS), Lowenstein Jensen, bacilloscopy.*

## INTRODUCCIÓN

La tuberculosis (TB) es una enfermedad infecciosa, producida por el *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*). (Montes NH., 2008). En 2022, se notificaron 10,6 millones de casos nuevos de tuberculosis (TB) a nivel mundial, señalando una leve disminución en relación a los 10,7 millones de casos notificados en el año 2021, lo cual se atribuye a una interrupción de los servicios de TB por la pandemia de COVID-19, lo que sugiere que el número de casos pudiera ser mayor. (WHO, 2023)

Las regiones más afectadas por la TB son Asia Sudoriental (36% de todos los casos nuevos en 2022), África (29%) y el pacífico Occidental (10%). En 2021, se notificaron 664.000 casos nuevos de TB en Latinoamérica, lo que representa el 8% del total mundial, siendo los países con mayor carga de la región Brasil (21% de todos los casos nuevos en 2021), Perú (10%), Colombia (7%) y México (6%). (Organization, 2023)

Según datos oficiales del Programa Nacional de Enfermedades Infectocontagiosas de Bolivia, el año 2021 se reportaron 6700 casos nuevos de Tuberculosis, de los cuales 6.948 casos fueron nuevos y recaídas, siendo Santa Cruz, La Paz y Cochabamba los departamentos que reportan el 79,5% de los casos a nivel nacional. (Ministerio de Salud y Deportes, 2022)

La baciloscopia y el cultivo son la base del diagnóstico de la TB en países con bajos recursos sanitarios. La principal limitación de los Programas de Control de la Tuberculosis es la dificultad para hacer el diagnóstico temprano de la enfermedad. Tradicionalmente, la baciloscopia ha sido el método inicial para el diagnóstico de la TB por su simplicidad, rapidez de procesamiento y bajo costo. (Vallejo P., 2015)

El cultivo sólido que principalmente utiliza el medio LJ, es un complemento de la baciloscopia; ya que, permite poner en evidencia bacilos viables presentes en escasa cantidad en una muestra. (Barrera L., 2008) es el único método que asegura un diagnóstico certero de tuberculosis y ofrece una mayor capacidad diagnóstica que la baciloscopia pero tiene limitaciones por el costo y la demora en los resultados (aproximadamente 6 a 8 semanas). (Arévalo A., 2015)

El método MODS sigla que en español se traduce como “Ensayo de Susceptibilidad a Fármacos mediante Observación Microscópica”, se basa en un cultivo en medio líquido que detecta *M. tuberculosis* y evalúa la susceptibilidad frente a los antimicrobianos de primera línea isoniacida y rifampicina en muestras de esputo directamente (Iseman MD., 2006), el mismo está basado en tres principios fundamentales: (1) crecimiento más rápido de *M. tuberculosis* en medio líquido que en medio sólido; (2) la posibilidad de la

visualización de los cultivos (microcolonias) en forma de cordón en medio líquido bajo un microscopio invertido en una etapa temprana y (3) la incorporación de los antimicrobianos isoniacida y rifampicina que permite una rápida y directa detección de sensibilidad en forma simultánea a la observación del crecimiento bacteriano (Caviedes L. M. D., 2007).

Por todo lo expuesto anteriormente y considerando este método como una herramienta alternativa para el diagnóstico temprano de tuberculosis, el presente estudio tiene como objetivo evaluar el ensayo MODS utilizando métodos microbiológicos convencionales como referencia, para el diagnóstico de tuberculosis pulmonar, en pacientes sintomáticos respiratorios (SR) que asistieron a Centros de Salud pertenecientes a la Red Nacional de Laboratorios de Tuberculosis en La Paz - Bolivia.

## MATERIAL Y MÉTODOS

**Tipo de estudio.** Observacional analítico, test diagnóstico

**Población en estudio.** El estudio se realizó en muestras de esputo, provenientes de pacientes sintomáticos respiratorios, aplicando un tipo de muestreo probabilístico, recolectadas de los laboratorios de Bacteriología de la Red Nacional de Laboratorios de Tuberculosis de La Paz Bolivia.

**Baciloscopía.** Las muestras de esputo recolectadas de los Laboratorios contaron con su respectivo resultado de baciloscopia, mediante tinción Ziehl Neelsen, en forma seriada; es decir, baciloscopia de tres muestras (una muestra por tres días consecutivos)

**Cultivo en medio sólido.** El cultivo en medio sólido y método MODS se los realizaron en predios del Laboratorio de Microbiología Molecular del Instituto de Servicios de Laboratorio de Diagnóstico e Investigación en Salud (SELADIS), seleccionando solo las muestras con baciloscopia positiva.

Se sembraron 2 gotas de la muestra de esputo previamente decontaminada con NaOH al 2% empleando el medio LJ comercial (Hardy Diagnostics). Se llevó a incubar a 37°C; La primera lectura se ejecutó a partir del día 15, la segunda lectura al día 20 y a partir de allí se realizaron lecturas cada 20 días, se esperó hasta el día 60 para reportar el cultivo como negativo.

**Test confirmatorio de Niacina.** En el caso de observar desarrollo disgónico (crecimiento colonias de *M. tuberculosis* con dificultad y muy escaso), se realizó un test confirmatorio de Niacina que nos permite diferenciar *M. tuberculosis* de otros bacilos, para lo cual se agregó al cultivo LJ comercial, 1,5ml de agua estéril, se llevó a incubar a 37°C durante 30

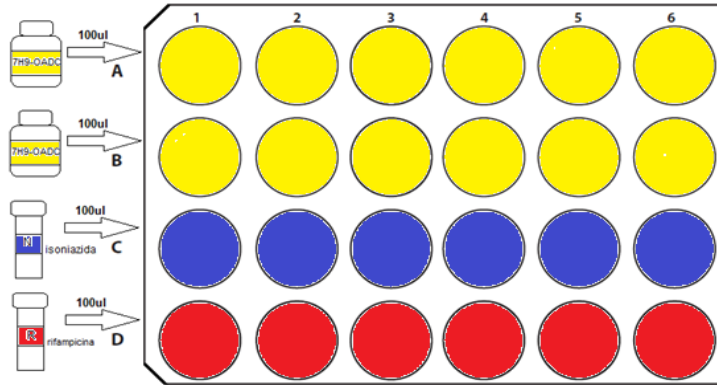
minutos. Se trasvasó el líquido a otro tubo con tapa rosca, y se colocó una tira de ácido nicotínico, transcurridos 15 minutos se procedió a comparar el color de los extractos, un color amarillo en el medio incubado con la tira, indica la producción de ácido nicotínico confirmando la presencia de *M. tuberculosis*.

**Método MODS (*Microscopic Observation Drug Susceptibility*).** Luego de la decontaminación y fluidificación de esputo mediante una solución de Na OH al 2% y N-acetil-L-cisteína (NALC), se procedió a agregar 1ml de esta a un frasco de cultivo Middlebrook 7H9 con caticocina y glicerol, previa adición de 100ul de PANTA (suplemento de antibióticos que inhibe el crecimiento de la microbiota acompañante de las muestras que contiene: polimixina B, anfotericina B, trimetoprim y azlocilina).

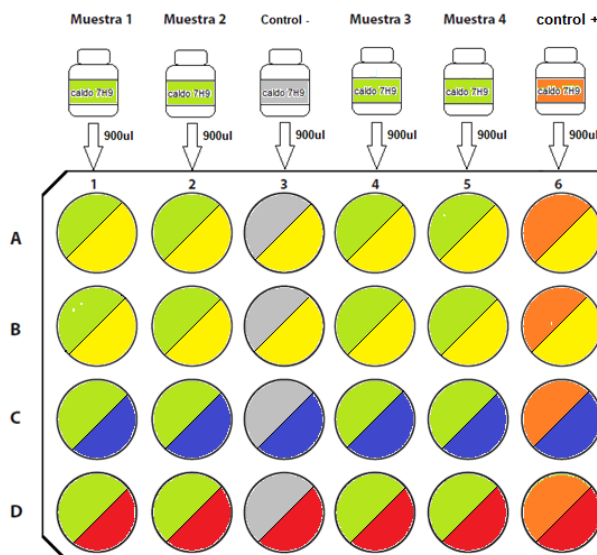
*Preparación de controles positivos.* Se trabajó con cepas previamente caracterizadas proporcionadas por INLASA, (cepa H37Rv de *M. tuberculosis* ATCC 27294 para el control de cepas sensibles y cepas MDR como controles positivos). Se trasladaron colonias del medio a un tubo de dilución de cepas con perlas, se agitaron los tubos en vortex hasta diluir por completo las colonias. Luego se agregó el contenido a otro tubo con agua estéril y Tween, ajustando a una turbidez estándar de McFarland N°1 (3x10<sup>6</sup> UFC/ml). Se agregó 5ul de la suspensión a frascos con caldo base Middlebrook 7H9.

*Preparación de las soluciones stock de antibiótico.* Se empleó isoniacida (INH) de 20 mg disuelta en 2,5 ml de agua destilada estéril y rifampicina (RIF) de 20 mg disuelta en 1,25 ml de dimetil sulfóxido y 1,25 ml de agua destilada estéril. Ambas soluciones se filtraron y almacenaron por separado en alícuotas de 20 ul en tubos de microcentrifuga estériles a -20°C hasta por 6 meses.

*Siembra en placas MODS.* Se sembraron 100ul del caldo Middlebrook 7H9-OADC, INH y RIF (Figura 1), también se sembraron 900ul del caldo 7H9 con las muestras, el control negativo y el control positivo, a los respectivos pozos (Figura 2). Luego se sellaron las placas con tapas de silicona y se las introdujo en bolsas ziplock, para proceder a incubación a 37°C.



**Figura 1.** Siembra en placas MODS, adición de 7H9-OADC, INH y RIF



**Figura 2.** Siembra en placas MODS, agregación de caldo 7H9 con muestras, control negativo y control positivo.

*Lectura de placas.* Se procedió a las lecturas pasados 5 días de la siembra, utilizando un microscopio de luz invertida, se definen como resultados positivos cuando se evidencia el crecimiento de dos o más cordones (>2 UFC) en cada uno de los pozos sin antimicrobianos (figura 3). Un resultado negativo es definido como la ausencia de crecimiento de UFCs al día 20 de lectura (Coronel J., 2008). Los casos en los que se observó desarrollo solo en un pozo sin antimicrobiano se reportan como indeterminado y como contaminado en el caso de observar el desarrollo de hongos o alguna otra bacteria diferente.



**Figura 3.** Desarrollo característico de *M. tuberculosis* por el método MODS.

**Análisis de datos.** Para el análisis de concordancia entre las diferentes técnicas de diagnóstico de *M. tuberculosis* se aplicó el coeficiente de concordancia kappa, mediante el programa estadístico EPIDAT 3.0, con un nivel de confianza del 95%, valor P inferior a 0,05 para indicar la significancia estadística. La estimación de los valores diagnósticos de sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivos y negativos se la realizó con tablas de 2 x 2 en el programa estadístico EPIDAT 3.0

**Aval de ética.** El estudio se ha realizado en el marco del proyecto “Validación del MODS para el diagnóstico de la Tuberculosis en La Paz, Bolivia”, el cual cuenta con Aval Ético de la Comisión de Ética de la Investigación del Comité Nacional de Bioética en la gestión 2013.

## RESULTADOS

De la población estudiada el 43.3% fueron mujeres y el 56.6% varones; la edad promedio fue 41 años (con un mínimo de edad de 14 años y un máximo de edad de 81 años).

El promedio de tiempo de obtención de resultados positivos mediante el método MODS fue de 6 días. El tiempo promedio de resultados positivos mediante cultivo por Lowenstein Jensen fue de 34 días.

*Concordancia del ensayo MODS con la baciloscopia.* Siendo los resultados de la baciloscopia y cultivo variables de tipo cualitativo, nominal dicotómica expresada como presencia o ausencia del bacilo, se calculó el valor que expresa el grado en que estos dos métodos coincidieron con el ensayo propuesto en este estudio, aplicando el índice de

concordancia kappa. Se realizó una tabla de contingencia con los resultados obtenidos mediante MODS y los resultados reportados por la baciloscopia mediante tinción Ziehl Neelsen (tabla 1). Obteniendo un Chi-cuadrado de 39, 6 (valor  $P < 0,05$ ). Lo cual nos indica que las variables estudiadas no son independientes, por lo que están relacionadas.

**Tabla 1.** Distribución de muestras positivas y negativas mediante MODS y baciloscopia.

|       |          | Baciloscopia |          | Total |
|-------|----------|--------------|----------|-------|
|       |          | Positivo     | Negativo |       |
| MODS  | Positivo | 71           | 5        | 76    |
|       | Negativo | 3            | 63       | 66    |
| Total |          | 74           | 68       | 142   |

Se obtuvo una concordancia observada del 0.9437, una concordancia esperada del 0,5015 y un valor kappa de 0,8871. Según los Criterios de Landis y Koch, el valor kappa obtenido corresponde a una fuerza de concordancia casi perfecta entre el ensayo MODS y la baciloscopia.

Si bien la baciloscopia es simple, económicamente accesible y rápida, posee baja sensibilidad, del 30 a 40% de los pacientes que cursan con clínica confirmada de TB reportan baciloscopia negativa (Steingart K., 2007). Es importante puntualizar que la baciloscopia no es considerada como un método gold estándar, sin embargo; este procedimiento es el más ampliamente empleado en nuestro medio, existe gran disponibilidad de datos porque se lo realiza de rutina, por tal motivo consideramos que se lo debe tomar en cuenta para cualquier estudio de evaluación o comparación de nuevos métodos de diagnóstico de TB; demostrando en este estudio que el MODS frente a la baciloscopia presenta valores de test diagnóstico altamente aceptables datos que estadísticamente significa un muy alto rendimiento del ensayo propuesto.

**Concordancia del ensayo MODS frente al cultivo en medio Lowenstein Jensen comercial.** Se realizó una tabla de contingencia con los resultados obtenidos mediante el ensayo MODS y cultivo en medio LJ comercial (tabla 2), obteniendo un Chi-cuadrado de 33, 0. (Valor  $P < 0,05$ ) se considera que la desviación con respecto a las cifras que hubieran indicado independencia es significativa, o sea, puede decirse que las variables no son independientes.



**Tabla 2.** Distribución de muestras según positividad y negatividad mediante el ensayo MODS y el cultivo en LJ comercial. Instituto SELADIS.

|       |          | LJ comercial |          | Total |
|-------|----------|--------------|----------|-------|
|       |          | Positivo     | Negativo |       |
| MODS  | Positivo | 60           | 0        | 60    |
|       | Negativo | 0            | 49       | 49    |
| Total |          | 60           | 49       | 109   |

Se observó un 100% de concordancia con el cultivo LJ comercial, con valores de concordancia observada del 1, concordancia esperada del 0,5051 y un valor kappa de 1, que según los Criterios de Landis y Koch, el valor kappa obtenido corresponde a una fuerza de concordancia casi perfecta entre el ensayo MODS y el cultivo en medio sólido LJ comercial.

Por sus características, el cultivo tradicional tiene ventajas que lo ubican como el "gold standard" del diagnóstico laboratorial de tuberculosis, siendo aplicado en el aislamiento, identificación del germen y la ejecución de pruebas de susceptibilidad a antimicrobianos ; por otro lado, el cultivo es bastante sensible y en general, llegándose a diagnosticar hasta 40% más muestras positivas que con la baciloscopia; sin embargo, la desventaja es que tarda 3 a 6 semanas para poder dar un reporte positivo o negativo. Además; como ya se mencionó anteriormente en países en vías de desarrollo, muchos Laboratorios no presentan condiciones de bioseguridad, personal entrenado y medios de cultivo específicos requeridos para el aislamiento de mycobacterias. (Barrera L., 2008).

***Estimación de la sensibilidad, especificidad y valores predictivos del ensayo MODS frente al cultivo en medio Lowenstein Jensen comercial.*** El estudio comparativo del ensayo MODS utilizando al cultivo Lowenstein Jensen comercial presentó una sensibilidad de 100%, especificidad de 100% valor predictivo positivo del 100% y un valor predictivo negativo del 100% (tabla 3).

**Tabla 3.** Valores de test diagnóstico del método MODS frente al cultivo Lowenstein Jensen comercial. Instituto SELADIS

| TASAS         | MODS |
|---------------|------|
| Sensibilidad  | 100% |
| Especificidad | 100% |
| VPP           | 100% |
| VPN           | 100% |

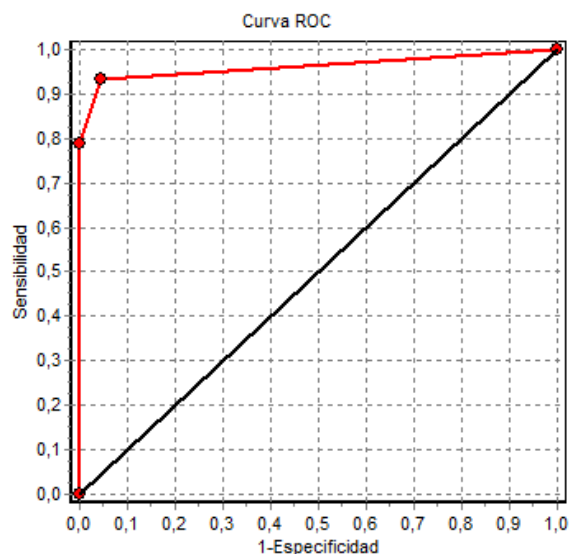
VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo

El ensayo MODS con una sensibilidad de 1 identificará correctamente al 100% de los casos verdaderos positivos y con una especificidad de 1 identificará correctamente al 100% de los casos verdaderamente negativos. El valor predictivo positivo obtenido de 1 significa que, si se obtiene un resultado positivo con el MODS, existe un 100% de probabilidad de que el paciente evidentemente tenga la enfermedad. El valor predictivo negativo obtenido de 1 significa que ante un resultado negativo del MODS existe una probabilidad del 100% de que la enfermedad esté ausente.

En este estudio el ensayo MODS obtuvo una especificidad del 100% al comparar con la prueba de referencia (cultivo LJ) y se obtuvo un 93% de especificidad en MODS al realizar la comparación con la baciloscopia. Otros estudios reportan que el cultivo LJ presenta una especificidad del 98,7%. (Salcedo N., 2013) Con esto podemos constatar que el ensayo MODS presenta una mayor especificidad que el cultivo LJ. La especificidad de la baciloscopia es del 95%, (Caminero Luna JA., 2003), el ensayo MODS presento una especificidad relativamente baja ante la baciloscopia.

Los resultados obtenidos son similares a otras investigaciones, los que reportan que la sensibilidad del ensayo MODS supera a la sensibilidad del cultivo LJ. (Moore D., 2006; Caviedes L. L. T., 2000; Shiferaw G., 2007; Mayta H., 2003) demostrando una sensibilidad del MODS 93% frente al cultivo LJ. Otro estudio de Arnez-Durán RA, et al., 2020 concluye que el MODS es una alternativa prometedora a los métodos de diagnóstico tradicionales; ya que es más rápido sensible y específico. (Arnez-Durán RA., 2020)

Finalmente, al realizar la evaluación comparativa entre las pruebas diagnóstico: baciloscopia, ensayo MODS y cultivo LJ comercial; recurriendo a la curva ROC o curva de rendimiento diagnóstico, con un nivel de confianza del 95% se obtuvo un área bajo la curva (AUC) de 0,9623, indicativo de que existe un 96% de probabilidad de que el ensayo MODS detecte correctamente a las personas con la enfermedad (figura 4).



**Figura 4.** Relación entre la baciloscopia, el ensayo MODS y el cultivo LJ comercial, mediante la curva ROC. Instituto SELADIS.

En los países con alta prevalencia de tuberculosis, la alta sensibilidad y especificidad del ensayo MODS y la disponibilidad rápida de los resultados, pueden ayudar a aumentar la proporción de pacientes confirmados microbiológicamente y con ello reducir el número de casos tratados empíricamente (Moore D., 2006; Vargas D., 2005).

## CONCLUSIONES

El ensayo MODS supera a los métodos microbiológicos convencionales utilizados en nuestro país; debido a que este detecta tempranamente al *M. tuberculosis* en muestras de esputo; por tanto, puede ser considerado como una herramienta alternativa para el diagnóstico de rutina de TB pulmonar, por su rapidez, sensibilidad y especificidad, frente al cultivo en medio sólido que es el gold standard utilizado en nuestro medio, además de ser menos costoso y factible para ser aplicado en países en desarrollo como el nuestro.

**AGRADECIMIENTOS.** A la Universitat de Barcelona por financiamiento. Al equipo de investigadores del Dr. Carlos Ascaso Teren, del Departamento de Salud Pública de la Universitat de Barcelona. A todo el equipo que trabaja en el Laboratorio de Referencia de Diagnóstico de Tuberculosis, del Instituto de Laboratorios en Salud (INLASA), por facilitarnos los datos complementarios y cepas para el presente estudio. A las/los responsables de los Laboratorios de

Bacteriología de la Red Departamental de Laboratorios de Diagnóstico de Tuberculosis La Paz-Bolivia: Dra. Orfa Huarina (†) y Dra. Ángela Bautista, Instituto Nacional de Torax; Dr. José Melgarejo, Hospital municipal de Caranavi; Dra. Máxima Velarde; Hospital Boliviano Holandés; Dra. Sandra Amonzabel, Hospital Corea. Por su invaluable asistencia en el envío y manejo de muestras.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- Arévalo A., A. H. (2015). Métodos diagnósticos en tuberculosis; lo convencional y los avances tecnológicos en el siglo XXI. *Rev Med La Paz*, 21.
- Arnez-Durán RA., A.-A. L.-S. (2020). *Revista Científica Ciencia Médica*, 17(2):81-85.
- Barrera L., M. C. (2008). Manual para el Diagnóstico de la Tuberculosis. 2da parte. Cultivo. *Organizacion Panamericana de la salud*. .
- Caminero Luna JA. (2003). Métodos no convencionales y nuevas técnicas en diagnostico de tuberculosis . En: Guia de la Tuberculosis para especialistas. Cap 8. PARIS. . *Unión Internacional Contra Tuberculosis y Enfermedades respiratorias* , 127-155.
- Caviedes L., L. T. (2000). Efficient Detection and Drug Susceptibility Testing of Mycobacterium tuberculosis in Sputum by Microscopic Observation in Broth Cultures. *J Clin Microbiol*, 38: 1203-1208.
- Caviedes L., M. D. (2007). Introducing mods: A low-cost, low-tech tool for high-performance detection of tuberculosis and multidrug resistant tuberculosis. *Indian J Med Microbiol*, 25: 87-8.
- Contrera M., A. G. (13 de Septiembre de 2020). *Programa Nacional de Tuberculosis*. Obtenido de World Health Organization. Global Tuberculosis Report: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240013131>
- Coronel J., R. M. (2008). MODS: Guía del usuario. Microscopic observation drug susceptibility as say. Universidad Peruana Cayetano Heredia. Laboratorio de Investigación y Desarrollo. Laboratorio de Investigación en Enfermedades Infecciosas. *Área de Mycobacterium*. , 12.1 14082008.
- Iseman MD., e. a. (2006). Rapid detection of tuberculosis and drug-resistant tuberculosis. . *N Eng J Med* , 355: 1606 - 8. .
- Mayta H., R. H. (2003). Williams, and the Tuberculosis Working Group in Peru. Evaluation of PCRbaseduniversal heteroduplex generator assay.
- MinisterioDeSaludYDeportes. (13 de Agosto de 2022). *Ministerio de Salud y Deportes*. Obtenido de Salud: Bolivia Ocupa El Octavo Puesto De Mayor Carga De Tuberculosis De La Región, Empero Redujo Su Incidencia: <https://www.minsalud.gob.bo/es/6572-salud-bolivia-ocupa-el-octavo-puesto-de-mayor-carga-de-tuberculosis-de-la-region-empero-redujo-su-incidencia>

- Montes NH. (2008). Tuberculosis. . *Rev Paceaña Med Fam* , 5(7): 38-42.
- Moore D., E. C. (2006). Microscopic-Observation Drug-Susceptibility Assay for the Diagnosis of TB. *october 12*, 355;15.
- Mosqueira D., O. M. (2017). Plan Nacional de Tuberculosis en Bolivia 2016 - 2020. En *Programa Nacional de Control de Tuberculosis/UE/DGS* (pág. 16). Documentos Técnicos Administrativos .
- Organization, P. A. (2023). *Plan Regional de Control de la Tuberculosis para las Américas 2020-2030*. Obtenido de <https://www.paho.org/en/documents/tuberculosis-america-regional-report-2021>
- Park W., B. W. (2002). El rendimiento de la observación microscópica de Drogas Ensayo de susceptibilidad en las pruebas de susceptibilidad de Mycobacterium tuberculosis. . *J. Clin. Microbiol.*, 4:4750–4752.
- Ramírez E., E. L. (26 de septiembre de 2013). *Tuberculosis nuevos metodos de diagnostico*. . Obtenido de [http://hgm.salid.gob.mx/descargas/pdf/area\\_medica/neumo/confe\\_04.pdf](http://hgm.salid.gob.mx/descargas/pdf/area_medica/neumo/confe_04.pdf)
- Salcedo N., C. V. (2013). *Detección de Mycobacterium tuberculosis por observación microscópica y suseptibilidad a drogas para el diagnóstico rápido de la tuberculosis*. Obtenido de [www.bioline.org.br/request?va13004](http://www.bioline.org.br/request?va13004)
- Shiferaw G., W. Y. (2007). Evaluation of microscopic observation drug susceptibility assay for detection of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *J ClinMicrobiol.* , 45(4):1093–1097.
- Steingart K., R. A. (2007). Optimizing sputum smear microscopy for the diagnosis of pulmonary tuberculosis. . *Expert Rev. AntilInfect.* , 5:327–331.
- Vallejo P., R. J. (2015). Ensayo Xpert MTB/RIF en el diagnóstico de tuberculosis. *Revista chilena de enfermedades respiratorias*, 31-35.
- Vargas D., L. G. (2005). Diagnosis of sputum-scarce HIV-associated pulmonary tuberculosis in Lima Peru. *Lancet*, 365:150–152.
- WHO. (2023). *Informe mundial sobre la tuberculosis*. Obtenido de <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2023>