

## ARTÍCULO ORIGINAL

### Vigilancia de la resistencia del *Mycobacterium tuberculosis* a los fármacos en Paraguay, 2014 a 2017

#### Surveillance of drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis* in Paraguay, 2014 to 2017

<sup>1</sup>Estigarribia, Gladys<sup>1</sup>; <sup>2</sup>Aguirre, Sarita<sup>2</sup>; <sup>3</sup>Sequera, Guillermo<sup>3</sup>; <sup>4</sup>Méndez, Julieta<sup>1</sup>; <sup>1</sup>Aguilar, Gloria<sup>1</sup>; <sup>2</sup>Sosa, Natalia<sup>2</sup>; <sup>2</sup>Céspedes, Cynthia<sup>2</sup>; <sup>2</sup>Ferreira, Patricia<sup>2</sup>; <sup>1</sup>Ortiz, Analia<sup>1</sup>; <sup>1</sup>Rios, Patricia<sup>1</sup>; <sup>1</sup>Martínez, Rossana<sup>1</sup>; <sup>1</sup>Silguero, Zulema<sup>1</sup>; <sup>4</sup>Weiler, Natalie<sup>4</sup>; <sup>4</sup>Orrego, Veronica<sup>4</sup>; <sup>4</sup>Godoy, Margarita<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Universidad Nacional de Caaguazú. Coronel Oviedo, Paraguay.

<sup>2</sup>Programa Nacional de Control de Tuberculosis. Asunción, Paraguay.

<sup>3</sup>Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social, Dirección de Vigilancia Sanitaria. Asunción, Paraguay.

<sup>4</sup>Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social, Laboratorio Central de Salud Pública. Asunción Paraguay.

**Como referenciar éste artículo | How to reference this article:**

**Estigarribia G, Aguirre S, Sequera G, Méndez J, Aguilar G, Sosa N.** Vigilancia de la resistencia del *Mycobacterium tuberculosis* a los fármacos en Paraguay, 2014 a 2017. *An. Fac. Cienc. Méd. (Asunción)*, Diciembre - 2022; 55(3): 27-34

## RESUMEN

El objetivo del estudio fue identificar la resistencia del *Mycobacterium tuberculosis* a los fármacos en Paraguay, 2014 a 2017. Se realizó un estudio observacional retrospectivo. Se utilizaron los datos del Programa Nacional de Tuberculosis del Paraguay comprendidos entre los años 2014 a 2017. Se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico de Tuberculosis que se realizaron un test de resistencia. Se extrajeron los datos en Excel y fueron analizados con Stata 17.0. Se incluyeron 3429 pacientes con tuberculosis que contaban con resultado de al menos una prueba de sensibilidad. La resistencia se encontró en 2.1% de los pacientes. La resistencia a la Rifampicina estuvo presente en el 0.3% de los casos mientras que a la Isoniazida en el 0.6% de los casos. La prevalencia de resistencia fue más alta en hombres 3.4 (IC 95% 2.2 - 4.8)  $p=0.003$ , que residían en el chaco 6.0 (IC 95% 3.4 - 9.7)  $p=0.000$ , previamente tratados 2.7 (IC 95% 1.1 - 5.1)  $p=0.010$ . En el modelo se pudo observar que un paciente previamente tratado tiene mayores posibilidades de tener resistencia OR 2.62 (IC 95% 1.1 - 6.24). La prevalencia de resistencia del *Mycobacterium tuberculosis* a fármacos estuvo relacionada con haber sido previamente tratado.

Palabras Clave: tuberculosis, resistencia, rifampicina.

**Autor correspondiente:** Julieta Méndez, Universidad Nacional de Caaguazú, Instituto Regional de Investigación en Salud, ciudad de Coronel Oviedo, Paraguay. Email: julieta\_mendez92@hotmail.com

Fecha de recepción el 04 de octubre del 2022; aceptado el 24 de octubre del 2022

## ABSTRACT

The objective of the study was to identify the resistance of *Mycobacterium tuberculosis* to drugs in Paraguay, 2014 to 2017. A retrospective observational study was carried out. The data from the National Tuberculosis Program of Paraguay between the years 2014 to 2017 were used. All patients with a diagnosis of Tuberculosis who underwent a resistance test were included. Data were extracted in Excel and analyzed with Stata 17.0. 3429 tuberculosis patients who had a result of at least one sensitivity test were included. Resistance was found in 2.1% of patients. Resistance to Rifampicin was present in 0.3% of cases while to Isoniazide in 0.6% of cases. The prevalence of resistance was higher in men 3.4 (95% CI 2.2 - 4.8)  $p = 0.003$ , who resided in the Chaco 6.0 (95% CI 3.4 - 9.7)  $p = 0.000$ , previously treated 2.7 (95% CI 1.1 - 5.1)  $p = 0.010$ . In the model, it was observed that a previously treated patient has a greater chance of having resistance OR 2.62 (95% CI 1.1 - 6.24). The prevalence of resistance of *Mycobacterium tuberculosis* to drugs was related to having been previously treated.

**Keywords:** tuberculosis, resistance, rifampicin.

## INTRODUCCIÓN

La tuberculosis con resistencia a fármacos se ha convertido en una amenaza y un reto para la salud pública mundial, debido a que el diagnóstico y tratamiento de estas formas de tuberculosis es más complejo (1). Según la OMS un total de 1,5 millones de personas murieron de tuberculosis en 2020 (entre ellas 214 000 personas con VIH). En todo el mundo, la tuberculosis es la decimotercera causa de muerte y la enfermedad infecciosa más mortífera por detrás de la COVID-19 (por encima del VIH/Sida) (2). Acabar con la epidemia de tuberculosis para 2030 es una de las metas de los Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS) relacionadas con la salud.

Según la OMS en el 2020 se detectaron y notificaron en todo el mundo un total de 157.900 personas con tuberculosis multirresistente o resistente a la rifampicina, además solo el 59% de los casos de TB-MDR a nivel mundial culminan con tratamiento exitoso (3). La tuberculosis farmacorresistente es un importante desafío para el control de la tuberculosis en el Paraguay, en el estudio nacional de vigilancia de la resistencia a medicamentos antituberculosos realizada el 2007-2008, la prevalencia de la TB-MDR en casos nuevos fue de 0,3% y de 14,7% en casos previamente tratados como media nacional.

Las cepas de *M. tuberculosis* que son resistentes a isoniazida y rifampicina, con o sin resistencia a otras drogas, han sido denominadas cepas multirresistentes a drogas o TB-MDR. En presencia de aislamientos de *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) multifármaco-resistentes (MTB-MDR) y con resistencia extendida (MTB-XDR) las tasas de fracaso de los esquemas estandarizados de tratamiento son altas, constituyéndose en un verdadero problema de salud pública a nivel mundial (4). La farmacorresistencia surge cuando los medicamentos antituberculosos se utilizan de manera inadecuada, debido a una prescripción incorrecta por parte de los proveedores de atención de la salud, a la mala calidad de los medicamentos o a la interrupción prematura del tratamiento por parte de los pacientes (2). También puede ser monoresistencia y poliresistencia.

El objetivo del estudio fue identificar la resistencia del *Mycobacterium tuberculosis* a los fármacos antibacilares utilizados en Paraguay, 2014 a 2017 para de esta manera realizar una vigilancia epidemiológica de la resistencia presente en Paraguay y conocer los factores asociados al mismo.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional retrospectivo. Se utilizaron los datos del Programa Nacional de Tuberculosis del Paraguay (PNCT) comprendidos entre los años 2014 a 2017. El PNCT depende de la Dirección General de Vigilancia de la Salud (DGVS) del Ministerio de Salud Pública del Paraguay.

Se incluyeron 3429 pacientes con tuberculosis del Programa Nacional de Tuberculosis que contaban con resultado de al menos una prueba de sensibilidad. Se utilizó la siguiente Clasificación de la OMS, según la resistencia a medicamentos:

La tuberculosis resistente a isoniazida (Hr-T) es causada por cepas de *Mycobacterium tuberculosis* resistentes a isoniazida y sensibles a rifampicina.

La TB resistente a la rifampicina (TB-RR) es causada por cepas de *M. tuberculosis* que son resistentes a la rifampicina.

Monorresistente: Resistencia a solo un medicamento anti-Tuberculoso de primera línea (DPL) (que no sea la Rifampicina).

- Polirresistente: Resistencia a más de un medicamento anti-Tuberculoso de primera línea (que no sea Isoniacida y Rifampicina a la vez)

La tuberculosis multirresistente (MDR-TB) es causada por cepas de *M. tuberculosis* que son resistentes al menos tanto a la isoniazida como a la rifampicina.

La TB pre- XDR: TB causada por cepas de *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*) que cumplen la definición de TB resistente a la rifampicina y TB multirresistente (TB-RR/MDR) y que también son resistentes a cualquier fluoroquinolona.

La TB extensamente resistente (TB XDR): TB causada por cepas de *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*) que cumplen

la definición de TB RR/MDR y que también son resistentes a cualquier fluoroquinolona (levofloxacina y moxifloxacina) y al menos un fármaco adicional del grupo A (bedaquilina y/o linezolid).

Para el análisis de los datos, los casos se dividieron en grupos según las definiciones de la OMS desarrolladas anteriormente. Se realizó análisis bivariado con la prueba de Chi<sup>2</sup>. Además se utilizó la resistencia global para la construcción del modelo de regresión logística final, en el cual solo fueron incluidos los que fueron estadísticamente significativos en el análisis bivariado. Los datos fueron analizados con Stata 17.0.

Para el desarrollo de la investigación se contó con autorización de la dirección del PNCT. Se obtuvo la aprobación del Comité de Ética de Investigación (CIEI), dependiente del Laboratorio Central de Salud Pública del MSPBS de Paraguay. La base de datos fue codificada y se omitió cualquier información que permitiera identificar a las personas.

## RESULTADOS

Se incluyeron 3429 pacientes con tuberculosis que contaban con resultado de prueba de resistencia. El 75.1% fue del sexo femenino, menor de 35 años (51.9%), de la zona urbana (69.9%). El 48.7% residía en otros departamentos fuera de asunción/central o chaco. En cuanto a otros factores, el 14.5% era indígena, el 19.3% penitenciario, el 35.9% fumaba mientras que el 22.7% poseía adicciones. Por otro lado, el 9.9% era VIH positivo. En cuanto al tipo de TB el 89.9% era del tipo pulmonar. El 17.1% de los pacientes había realizado un tratamiento previo.

La resistencia a la Rifampicina estuvo presente en el 0.3% de los casos mientras que a la Isoniazida en el 0.6% de los casos.

Características	n (%)
<b>Sexo</b>	
Masculino	856 (24.9)
Femenino	2573 (75.1)
<b>Edad agrupada</b>	
0 - 34	1755 (51.9)
35 y más	1627 (48.1)
<b>Area</b>	
Rural	713 (30.1)
Urbano	1660 (69.9)
<b>Residencia</b>	
Asunción y Central	1497 (43.9)
Chaco	250 (7.3)
Otros	1663 (48.7)
<b>Etnia</b>	
Si	432 (14.5)
No	2541 (85.5)
<b>Penitenciaria</b>	
Si	662 (19.3)
No	2767 (80.7)
<b>Tabaquismo</b>	
Si	712 (35.9)
No	1269 (64.1)
<b>Adicciones</b>	
Si	450 (22.7)
No	1531 (77.3)
<b>VIH/Sida</b>	
Si	341 (9.9)
No	3088 (90.1)
<b>Tipo de tuberculosis</b>	
Pulmonar	3078 (89.8)
Extrapulmonar	162 (4.7)
Ambos	189 (5.5)
<b>Historia de tratamiento</b>	
Previamente tratado	301 (17.1)
Caso nuevo	1464 (82.9)
<b>Tratamiento estrictamente supervisado</b>	
Si	1704 (54.6)
No	1418 (45.4)
<b>Duración del tratamiento</b>	
6 meses	2757 (84.7)
7 a 24 meses	497 (15.3)

Resistencia	
Si	73 (2.1)
No	3356 (97.9)
Tipo resistencia	
Rifampicina	38 (1.1)
Izoniazida	22 (0.6)
Polirresistente	4 (0.1)
MDR-TB	9 (0.3)
Ninguno	3356 (97.9)

**Tabla 1.** Características sociodemográficas y clínicas en población con tuberculosis de Paraguay 2014 al 2017. n= 3429.

En el total de pacientes evaluados o en el total de la muestra, se encontró 2.1 % de resistencia a uno o más fármacos antibacilares. La prevalencia de resistencia global fue más alta en hombres 3.4 (IC 95% 2.2 - 4.8)  $p=0.003$ , que residían en el chaco 6.0 (IC 95% 3.4 - 9.7)  $p=0.000$ , previamente tratados 2.7 (IC 95% 1.1 - 5.1)  $p=0.010$ . También se realizó la transferencia según las características de los pacientes de acuerdo al tipo de resistencia.

En el modelo ajustado se pudo observar que un paciente previamente tratado tiene mayores posibilidades de tener resistencia OR 2.62 (IC 95% 1.1 - 6.24).

Características n (%; IC 95%)	Resistentes (n=73)	p	Resistente a Isoniacida (n=22)	Polirresistente (n=4)	Multirresistente y Resistente a Rifampicina (n=47)	p
<b>Sexo</b>						
Masculino	29 (3.4, 2.2 - 4.8)	0.003	10 (1.2)	2 (0.2)	17 (1.9)	0.022
Femenino	44 (1.7, 1.2 - 2.2)		12 (0.4)	2 (0.1)	30 (1.2)	
<b>Edad agrupada</b>						
0 - 34	38 (2.2, 1.5 - 2.9)	0.978	12 (0.7)	2 (0.1)	24 (1.4)	0.994
35 y más	35 (2.2, 1.5 - 2.9)		10 (0.6)	2 (0.1)	23 (1.4)	
<b>Area</b>						
Rural	16 (2.2, 1.2 - 3.6)	0.416	3 (0.4)	1 (0.14)	12 (1.7)	0.734
Urbano	29 (1.8, 1.1 - 2.4)		8 (0.5)	1 (0.06)	20 (1.2)	
<b>Residencia</b>						
Asunción y Central	33 (2.2, 1.5 - 3.1)	0.001	11 (0.7)	2 (0.1)	20 (1.3)	0.001
Chaco	15 (6.0, 3.4 - 9.7)		6 (2.4)	0 (0.0)	9 (3.6)	
Otros	25 (1.5, 0.9 - 2.2)		5 (0.3)	1 (0.1)	18 (1.08)	
<b>Etnia</b>						
Si	15 (3.5, 1.9 - 5.6)	0.056	6 (1.4)	1 (0.2)	8 (1.9)	0.173
No	51 (2.0, 1.4 - 2.6)		14 (1.4)	3 (0.12)	34 (1.3)	
<b>Penitenciaria</b>						
Si	8 (1.2, 0.5 - 2.3)	0.068	1 (0.2)	0 (0.0)	7 (1.1)	0.196
No	65 (2.4, 1.8 - 2.9)		21 (0.8)	4 (0.1)	40 (1.5)	
<b>Tabaquismo</b>						
Si	11 (1.5, 0.7 - 2.7)	0.152	4 (0.6)	0 (0.0)	7 (0.9)	0.428
No	32 (2.5, 1.7 - 3.5)		9 (0.7)	2 (0.2)	21 (1.7)	
<b>Adicciones</b>						
Si	5 (1.1, 0.3 - 2.6)	0.079	2 (0.4)	0 (0.0)	3 (0.7)	0.341
No	38 (2.5, 1.7 - 3.4)		11 (0.7)	2 (0.1)	25 (1.6)	
<b>VIH/Sida</b>						
Si	11 (3.2, 1.6 - 5.6)	0.139	0 (0.0)	0 (0.0)	11 (3.2)	0.006
No	62 (2.0, 1.5 - 2.6)		22 (0.7)	4 (0.1)	36 (1.2)	
<b>Tipo de tuberculosis</b>						
Pulmonar	64 (2.1, 1.6 - 2.6)	0.519	20 (0.6)	4 (0.1)	40 (1.3)	0.822
Extrapulmonar	3 (1.8, 0.3 - 5.3)		1 (0.6)	0 (0.0)	2 (1.2)	
Ambos	6 (3.2, 1.1 - 6.7)		1 (0.5)	0 (0.0)	5 (2.6)	
<b>Historia de tratamiento</b>						
Previamente tratado	8 (2.7, 1.1 - 5.1)	0.010	1 (0.3)	0 (0.0)	6 (2.0)	0.014
Caso nuevo	13 (0.9, 0.4 - 1.5)		4 (0.3)	1 (0.3)	9 (0.6)	
<b>Tratamiento estrictamente supervisado</b>						
Si	39 (2.3, 1.6 - 3.1)	0.184	7 (0.4)	4 (0.2)	28 (1.6)	0.007
No	23 (1.6, 1.0 - 2.4)		13 (0.9)	0 (0.0)	10 (0.7)	

**Tabla 2.** Resistencia según características sociodemográficas y clínicas en población con tuberculosis de Paraguay 2014 al 2017. n=3429.

Características	OR (IC 95%)	p	AOR (IC 95%)	p
Sexo masculino	2.01 (1.25 – 3.24)	0.004	1.34 (0.54 - 3.32)	0.520
Region Chaco	3.41 (1.90 – 6.11)	0.000	0.96 (0.21 - 4.25)	0.965
Paciente previamente tratado	2.53 (1.07 – 5.98)	0.033	2.62 (1.1 - 6.24)	0.029

Tabla 3. Resistencia en población con tuberculosis de Paraguay 2014 al 2017. n=3429

## DISCUSIÓN

La prevalencia de resistencia del *Mycobacterium tuberculosis* a fármacos fue de 2.1% y estuvo relacionada con haber sido previamente tratado. Esta prevalencia de resistencia es baja en comparación con resultados de la OMS y estudios de otros países. Según la OMS, entre todos los casos de TB presentados en 2016, el promedio mundial de resistencia a la H, pero sin resistencia concurrente a la R fue del 8.5%. En los casos de TB nuevos y tratados previamente, los promedios globales fueron del 7.3% y del 14%, respectivamente (5).

En 2020, la OMS recomendó un nuevo régimen terapéutico más corto (9-11 meses) y administrado exclusivamente por vía oral para los pacientes con tuberculosis multirresistente. Esta investigación ha demostrado que a los pacientes les resulta más fácil completar el régimen, en comparación con los regímenes más largos que duran hasta 20 meses. La resistencia a las fluoroquinolonas debe excluirse antes del inicio de este tratamiento (2).

En México se realizó un estudio en 130 migrantes; de ellos 26 pacientes (20%) presentaron resistencia al menos a una droga (5). Otro estudio realizado en Colombia estudió 565 casos, de los cuales 503 (89,0 %) eran nuevos: el 3,9 % con tuberculosis multirresistente y el 9,5 % con resistencia global. Los previamente tratados fueron 62 (10,9 %), 4,8 % con multirresistencia y 19,3 % con resistencia global. No se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas en los años estudiados. La proporción de tuberculosis extremadamente resistente en los casos nuevos evaluados fue de 9,0 % (6).

En Chile, la TB-MDR está presente en el 0,9% de los casos de TB (7). En Argentina, del total de los pacientes, se detectó un n = 47 (6.8%) con algún tipo de resistencia a las drogas (8).

Según Chang (9), la TB-MDR se presenta con mayor probabilidad cuando existe el antecedente de tratamiento antituberculoso y el contacto con un paciente que es portador de TB-MDR (9). En su estudio se halló que en los pacientes que manifestaron contacto con paciente TB-MDR el riesgo de multidrogo-resistencia es 22 veces el registrado en los pacientes que no tuvieron este tipo de contacto. En nuestro estudio también se halló que haber sido previamente tratado estuvo relacionado con la resistencia. Según los datos agregados de varias encuestas en todo el mundo, la prevalencia de TB-MDR es < 3% entre pacientes nuevos y > 15% para pacientes previamente tratados (5). En Perú, la Resistencia a uno o más medicamentos fue de 21% en los pacientes nuevos y de 41.2% en los pacientes previamente tratados (10). En el 2018, la OMS también informó que a nivel mundial el 3,4% de los nuevos casos y el 18% de los casos previamente tratados correspondieron a TB-MDR/RR, porcentaje que fue considerablemente mayor en Europa: 18% para los casos nuevos y 54% para los previamente tratados (11).

Se ha documentado en pacientes VIH positivos asociación con TB, sugiriendo que la coinfección podría ser un factor de riesgo para la presentación de TB MDR; por mayor alteración en la inmunidad del hospedero y la presencia de enfermedades oportunistas (12). Sin embargo en este estudio no se encontró esa relación.

Un mejor conocimiento de los mecanismos de

fármaco-resistencia en MTB contribuirá a la identificación de nuevos blancos terapéuticos, al diseño de nuevos medicamentos, al desarrollo de nuevos métodos diagnósticos y/o mejorar las técnicas que actualmente están disponibles para la detección rápida de TB fármaco-resistente (4).

Este estudio cuenta con limitaciones debido a que los datos son de fuentes secundarias. Por otro lado, no se pudieron estudiar otros factores de resistencia no recolectados por el Programa. Así mismo, entre los años 2014 a 2017 no se realizó una gran cantidad de pruebas de sensibilidad. Si bien los datos son antiguos, servirán de línea de base para historiar la realidad nacional de la vigilancia de la resistencia.

A pesar de las limitaciones, los resultados del estudio realizan un aporte en la vigilancia de resistencia a fármacos. La detección temprana de cepas resistentes a drogas de primera línea, contribuiría a un mejor manejo terapéutico del paciente con drogas de segunda línea y disminución del riesgo de propagación de cepas de TB-MDR.

## CONCLUSIÓN

La prevalencia de resistencia del *Mycobacterium tuberculosis* a fármacos fue baja en comparación a promedios globales y estuvo relacionada con haber sido previamente tratado.

### Declaración de contribución de autores.

1. Concepción/diseño del trabajo
2. Recolección de datos
3. Análisis/discusión de los datos
4. Revisión bibliográfica
5. Preparación del manuscrito
6. Revisión de la versión final

**Gladys Estigarribia:** 1, 3, 4, 5, 6. **Sarita Aguirre:** 1, 3, 4, 6. **Guillermo Sequera:** 1,

3, 4, 6. **Julieta Méndez:** 1, 3, 4, 5, 6. **Gloria Aguilar:** 1, 3, 5, 6. **Natalia sosa:** 1, 2, 3, 6. **Cynthia Céspedes:** 1, 2, 6. **Patricia Ferreira:** 1, 2, 6. **Analia Ortiz:** 1, 3, 5, 6. **Patricia Rios:** 1, 2, 6. **Rossana Martinez:** 1, 2, 6. **Zulema Silguero:** 1, 2, 6. **Natalie Weiler:** 1, 2, 6. **Veronica Orrego:** 1, 2, 6. **Margarita Godoy:** 1, 2, 6.

**Conflicto de Intereses:** Los autores no declaran tener conflictos de intereses.

**Fuente de financiación:** Financiado por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología Paraguay, Proyecto PINV18-717.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Caminero JA, Cayla JA, García-García JM, García-Pérez FJ, Palacios JJ, Ruiz-Manzano J. Diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis con resistencia a fármacos. Arch Bronconeumol. 2017;53(9):501–9.
2. OMS. Tuberculosis. Datos y cifras. [Internet]. 2021. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis>
3. WHO. Global tuberculosis report 2021 [Internet]. 2021. Disponible en: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240037021>
4. Gómez-Tangarife VJ, Gómez-Restrepo AJ, Robledo-Restrepo J, Hernández-Sarmiento JM. Resistencia a Medicamentos en *Mycobacterium tuberculosis*: contribución de mecanismos constitutivos y adquiridos. Rev Salud Pública. 2018;20:491–7.
5. Orozco-Andrade I, Acosta-Loya JA, Bravo-Rodríguez G, Martínez-Lozano FN, Espinoza-Hernández ME, Enríquez-Porras A, et al. Patrones de farmacoresistencia en población migrante con tuberculosis pulmonar. Neumol Cir Tórax. 2018;77(4):247–57.
6. Zabaleta A, Llerena C, Valbuena A, Zabaleta A, Llerena C, Valbuena A. Vigilancia por el laboratorio de la tuberculosis resistente en menores de 15 años, Colombia, 2010 a 2015. Biomédica. 2019;39(2):330–8.
7. Peña M. C, Herrera M. T, Ruiz L. N, Arias M. F, Peña M. C, Herrera M. T, et al. Manejo clínico y programático de la tuberculosis con resistencia a fármacos. Rev Chil Enfermedades Respir. 2018;34(2):122–8.
8. Fescina PM, Membriani E, Limongi L, Putruele A. Incidencia de la resistencia a drogas en tuberculosis y su asociación a comorbilidades en pacientes tratados en un hospital universitario. Rev Am Med Respir. 2013;13(2):64–70.
9. Torres-Chang J, Franco-Kuroki ML, Franco-Fajardo H, Zapata-Ortega R. Factores de riesgo en la

aparición de multidrogo resistencia en pacientes con tuberculosis pulmonar. Rev Médica Panacea. 2014;4(2).

10. Lozada OR, Asalde CAB. Perfil epidemiológico de las resistencias a fármacos antituberculosis en el distrito de La Victoria, Lima. UCV - Sci. 2017;9(2):164–70.
11. Urrego-Díaz JA. Tuberculosis multidrogorresistente. Rev Salud Bosque. 2020;10(1).
12. Acevedo GA, Vega A, Ribón W. Tuberculosis Multidrogoresistente. Salud UIS. 2013;45(3).