

## Tuberculosis Multidrogoresistente

### Multidrug-resistant tuberculosis

German A. Acevedo<sup>1</sup>, Agustín Vega<sup>2</sup>, Wellman Ribón<sup>3</sup>

**Forma de citar:** Acevedo GA, Vega A, Ribón W. Tuberculosis multidrogoresistente. rev.univ.ind.santander.salud 2013; 45 (3):87-92

#### RESUMEN

La tuberculosis es una enfermedad infecciosa causada por el *Mycobacterium tuberculosis*. En el año 2010 se registraron 8.8 millones de casos incidentes en el mundo y en los últimos años han aparecido poblaciones bacterianas de micobacterias con resistencia a los fármacos de primera línea. Se ha definido la presencia de resistencia a rifampicina e isoniazida como multidrogoresistencia, estimándose una incidencia mundial aproximada de 3.6%. Esta revisión de tema se centrará en la situación de la tuberculosis multidrogoresistente en el mundo, incluyendo un análisis regional de la casuística Colombiana. Se comentarán los principales mecanismos de resistencia del microorganismo, los genes implicados en la misma y los factores de riesgo asociados a la generación de resistencia en algunas comunidades.

**Palabras Claves:** Tuberculosis, tuberculosis multidrogoresistente, factores de riesgo

#### ABSTRACT

Tuberculosis is an infectious disease caused by *Mycobacterium tuberculosis*. In 2010, there were 8.8 million incident cases in the world, and, in recent years, populations of mycobacteria with resistance to first-line drugs have emerged. The resistance to rifampin and isoniazid has been defined as multidrug-resistant tuberculosis (TB MDR). TB MDR has an incidence of approximately 3.6% in the world. This review will focus on the current stage TB MDR in the world, including a regional analysis of Colombian cases. It will discuss the mechanism of resistance of the microorganism, genes involved, and the risk factors associated with the generation of resistance in some communities.

**Keywords:** Tuberculosis, multidrug-resistant tuberculosis, risk factors

1. Residente de Medicina Interna. Grupo de investigación GERMINA, Universidad Industrial de Santander.

2. Infectología – Medicina Interna. Hospital Universitario de Santander – Universidad Industrial de Santander.

3. Grupo de Inmunología y Epidemiología Molecular (GIEM) – Universidad Industrial de Santander.

**Correspondencia:** German Augusto Acevedo Oliveros. Calle 19 N 29 – 52 Apto 804 Barrio San Alonso. E-mail: germacevedo@gmail.com

**Recibido:** Noviembre 2 de 2012    **Aprobado:** Septiembre 9 de 2013

## INTRODUCCIÓN

La Tuberculosis (TB) define un amplio espectro de entidades causadas por el *Mycobacterium tuberculosis*, puede afectar cualquier órgano siendo de mayor importancia los pulmones <sup>1</sup>. El mecanismo de transmisión del bacilo es persona a persona por vía aérea. Según reporte de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el año 2010 se presentaron 8.8 millones de casos incidentes de TB. La TB multidrogoresistente (TB MDR) se define como la infección por *M. tuberculosis* resistente a los fármacos de primera línea: Isoniacida (INH) y Rifampicina (RIF). En el año 2008 se estimó que existían entre 350.000 a 500.000 casos en el mundo de TB MDR. A continuación se describirá el mecanismo de acción de los fármacos antituberculosos de primera línea y la forma más frecuente del *M. tuberculosis* para generar resistencia a los mismos y la consecuencia de la presión de selectiva sobre el microorganismo. Por último, se mencionarán los factores de riesgo descritos en la literatura para la aparición microorganismos resistentes en el mundo, los que facilitan la generación de presión selectiva de poblaciones resistentes en la comunidad y los que dan una mayor vulnerabilidad a los individuos para adquirir la TB MDR. Todo lo anterior tiene un gran impacto sobre la salud pública para el control de esta entidad.

### Epidemiología

En el año 2010 se presentaron 8.8 millones de casos incidentes de TB en el mundo, 1.1 millones de muertes atribuidas a esta entidad en personas VIH negativas y 0.35 millones de muertes adicionales en personas VIH positivas con Tuberculosis asociada <sup>2</sup>. En Colombia, según datos publicados por el SIVIGILA, en el 2006 se presentaron 10.696 casos incidentes de TB<sup>3</sup>, incrementando a 11.537 casos para el 2008<sup>4</sup>; lo que muestra un aumento en la incidencia de la enfermedad. En nuestro país la TB es la cuarta causa de mortalidad por enfermedades transmisibles, lo que equivale al 10% (n = 13.581) de las misma <sup>5</sup>. Santander reporta una incidencia de 27.5 pacientes por 100.000 habitantes <sup>6</sup>.

La TB MDR se ha convertido en un problema emergente en el mundo. Según el estimado de la OMS, para el año 2008 existían entre 390.000 a 500.000 personas infectadas con este germen, con una incidencia aproximada de 3.6% (IC: 3-4,4); además se estima que

para el periodo entre 2010 y 2015 existirán 1.3 millones de casos que requerirán manejo de esta patología <sup>7</sup>. En Latinoamérica, Chile es el único país que ha reportado la incidencia de TB MDR en el último informe de la OMS. En los pacientes con prueba de susceptibilidad a los medicamentos se encontró una incidencia del 3% para el año 2008 <sup>7</sup>. En Colombia en el informe emitido en el años 2005 por el Instituto Nacional de Salud, se observa una incidencia de resistencia primaria de 2.38% y secundaria de 31.4%, haciendo referencia a pacientes que no habían recibido previamente tratamiento y los que sí lo habían hecho, respectivamente <sup>8</sup>. Previamente se había descrito en Buenaventura (Colombia) una prevalencia de TB MDR del 66% en pacientes con TB secundaria <sup>9</sup>. En Santander se estima una incidencia anual aproximada de 2 casos según pruebas de susceptibilidad reportadas para el Departamento por el Instituto Nacional de Salud.

### Resistencia bacteriana

El *M. tuberculosis* tiene la particularidad de que en presencia o no de medicamentos acumula mutaciones espontaneas y al azar, confiriéndole una característica especial al generar cambios en los sitios de acción de los medicamentos antituberculosos y de esta forma adquirir resistencia a los mismos.

Son tres los mecanismos por los que la *M. tuberculosis* puede generar resistencia a los fármacos: 1) Generando mecanismos de barrera que impidan la entrada del fármaco a la célula. 2) Generando enzimas que inactiven los fármacos a nivel intracelular 3) Modificando el blanco de acción del fármaco, donde se presentarían mutaciones puntuales en algún gen del microorganismo, siendo esta ultima la más comúnmente utilizada por este germen. Estos mecanismo no son excluyentes y algunas poblaciones bacterianas pueden combinar uno o varios mecanismos para generar resistencia <sup>10</sup>.

Hay que tener en cuenta que la mutación *per se* de un sitio de acción no siempre conlleva a resistencia. La probabilidad de que se genere resistencia para INH es (1:10<sup>8</sup>), RIF es (1:10<sup>8</sup>), Etambutol (EB) (1:10<sup>6</sup>) y estreptomycin (S) (1:10<sup>5</sup>); por lo que la probabilidad para que se dé una doble mutación a medicamentos como INH y RIF es de (1:10<sup>16</sup>)<sup>10</sup>. En la **Tabla 1** se resumen los mecanismos de acción de los fármacos antituberculosos de primera línea y sus principales mecanismos de resistencia.

**Tabla 1.** Fármacos antituberculosos y mecanismos de Resistencia por parte de la *M. tuberculosis*

	Activación y sitio de acción	Mecanismos de resistencia	Efecto de la resistencia
INH	Requiere de una catalasa peroxidasa para su activación y actúa disminuyendo la producción de ácidos micólicos de la pared bacteriana.	Alteración del gen <i>katG</i> (alteración de la diana).	Alteración de la catalasa peroxidasa impidiendo la activación de la INH.
RIF	Inhibe la RNA polimerasa de la micobacteria.	-Mutación gen <i>rpoB</i> (alteración de la diana). -Alteración de la permeabilidad de la membrana.	-Disminuye la afinidad del antibiótico en el sitio de acción. -Disminuye la concentración intracelular de RIF.
PZA	Requiere medios ácidos para su activación.	-Producción de grupos amonio. -Mutación del gen <i>pncA</i> (alteración de la diana).	-Alcaliniza el fagolisosoma e inactiva el fármaco. - Producción de pirazinimidasa.
EB	Impide el ingreso de D-arabinosa en el arabinogalactan alterando la formación de la pared celular.	Sobreexpresión de genes homólogos <i>embKCAB</i> (alteración de la diana).	Producción de proteínas con actividad arabinosiltransferasa.

La INH debe ser activada por una catalasaperoxidasa codificada por el gen *katG* de la micobacteria lo que lleva a disminución en la producción de ácidos micólicos de la pared celular del microorganismo; este gen es inducido por la proteína *oxyR* de la bacteria. Las poblaciones bacterianas resistentes a INH en el 50% de los casos muestran alteraciones en el gen ya mencionado, las cuales se reflejan en cambios de aminoácidos en dos residuos principales: Ser-315 y Arg-463 <sup>10</sup>.

La RIF es uno de los agentes antituberculoso más potentes, inhibiendo la ARN polimerasa bacteriana; se une covalentemente a la subunidad beta de la polimerasa que está involucrada en la iniciación y elongación de la transcripción del ARN de la micobacteria. Se han descrito 2 mecanismos de resistencia para este fármaco: el primero por mutación del gen *rpoB* lo que genera una disminución en la afinidad por el antibiótico en la subunidad beta del ARN bacteriano; el segundo con disminución de la permeabilidad del fármaco en la membrana de la micobacteria <sup>10</sup>.

La pirazinamida (PZA) es un análogo estructural de la nicotinamida, su mecanismo exacto de acción no es muy claro, pero la actividad varía considerablemente según el pH del medio, teniendo mayor actividad a pH de 5; confiriéndole una ventaja al poder actuar de forma intracelular en el fagolisosoma a diferencia de los otros fármacos. Para evitar la acción de este fármaco el *M. tuberculosis* produce grupos amonios

alcalinizando el medio y disminuyendo su actividad bacteriana. En el fagolisosoma la micobacteria secreta una pirazinamidasa que es una amidasa que cataliza la conversión de nicotinamida en niacina e igualmente la activación de la PZN en ácido pirazinoico, el cual es micobactericida; el 70% de las micobacterias que son resistentes a la PZN, presentan mutaciones en el gen *pncA*, el cual codifica para la pirazinimidasa, inactivando el fármaco <sup>10</sup>.

El EB es un inhibidor de la pared celular de algunas micobacterias; impidiendo el ingreso de la D-arabinosa en el arabinogalactan, lo que resulta en la acumulación de una molécula portadora de lípidos. La resistencia es el resultado de varios eventos genéticos responsables de la sobreexpresión del operón de genes homólogos *embCAB*, que codifica para la proteína EMB, a quienes se les atribuye la actividad de arabinosiltransferasa, importantes en la biosíntesis de exopolisacáridos como el arabinomanam <sup>10</sup>.

Respecto a las mutaciones específicas que determinan multidrogoresistencia en Argentina se realizó una caracterización molecular y fenotípica de poblaciones bacterianas de *M. tuberculosis* y se encontraron las mutaciones principales para cada uno de los medicamentos mencionados anteriormente definiéndose así: *katG315* (53.7%) para INH, *rpoB531* (61.9%) para RIF <sup>11</sup>.

Otro concepto importante cuando se habla de resistencia para el *M. tuberculosis* es la generación de presión selectiva de poblaciones bacterianas que se puede presentar al administrar fármacos antituberculosos. De esta forma cuando se da una infección por un grupo de poblaciones micobacterianas, entre las mismas pueden existir algunas que ya presentan las mutaciones necesarias para generar resistencia a un fármaco antituberculoso, además pueden presentar diferentes patrones de crecimiento (rápido, lento, intermitente, latente) por lo que se requiere del uso de varios fármacos, que actúen en diferentes poblaciones bacilares, para eliminar totalmente la infección <sup>1</sup>.

De este modo si damos tratamiento con un fármaco antituberculoso y una población micobacteriana ha generado una mutación se dará una selección positiva de esta población y la micobacteria seguirá su patrón de crecimiento en su forma mutada. Esto, sumado a la necesidad de cubrir las micobacterias en sus diferentes patrones de crecimiento son una de las razones por las que al momento de iniciar tratamiento antituberculoso se utiliza la combinación de medicamentos y en Colombia existe un esquema de dosis fija combinada para este fin; sin embargo, si este tratamiento se da de forma inadecuada o ya existen cepas con resistencia a los medicamentos, se generará una selección positiva e infecciones por gérmenes resistentes <sup>1</sup>.

### **Factores de riesgo asociados a generar presión selectiva y aparición de resistencia**

Para el desarrollo de resistencia bacteriana se han propuesto dos categorías: 1) aquellas que facilitan la selección de poblaciones micobacterianas resistentes en la comunidad y 2) Aquellas condiciones especiales que parecen aumentar la vulnerabilidad de los pacientes para la infección por poblaciones resistentes.

En la primera categoría encontramos que los países que tiene implementados programas específicos para el control de la TB, con elaboración de guías para el tratamiento y aplicación adecuada de las mismas tienen una menor incidencia de TB MDR comparados con los que no lo hacen; esto se debe a que al poseer unificado un manejo específico es más difícil que se produzca una selección positiva en la comunidad de las poblaciones resistentes y que las mismas se propaguen a otras personas. El inadecuado cumplimiento de la estrategia TAES (tratamiento acortado estrictamente supervisado) por los entes gubernamentales, las barreras sociodemográficas que impidan el acceso a los medicamentos (por ejemplo vivir en área rural, no contar con aseguramiento en salud) son condiciones que

facilitan la generación de resistencia micobacteriana en la comunidad.

Los factores que se han relacionado con mayor fuerza a la aparición de TB MDR es el haber estado expuesto previamente a un tratamiento antituberculoso (odds ratio 10.87, 17.3 hasta 28) <sup>12-14</sup>, haber recibido de forma incompleta el tratamiento o de una forma inadecuada (OR 11.8 hasta 68) <sup>15-17</sup>. Se ha relacionado directamente el abandono al tratamiento como un factor de riesgo para la generación de resistencia. Cáceres y Orozco describieron en Santander que las variables que se asociaron con mayor riesgo a abandonar el tratamiento fueron: el grupo etáreo entre los 21-30 años, coinfección con VIH, pobre apoyo social o haber estado recluso <sup>18</sup>. Sin embargo, aún no se han realizado estudios que demuestren las variables que podrían asociarse a la resistencia en nuestra población.

La segunda categoría hace referencia a situaciones especiales del hospedero, por lo que la estrategia debe enfocarse a estas personas de una forma más cuidadosa, se incluye el grupo de personas contactos de pacientes ya diagnosticados con TB MDR, pacientes con baciloscopia positiva después de haber culminado el segundo o tercer mes de tratamiento, comorbilidades que dificulten la absorción de los fármacos, comorbilidades que afecten la respuesta inmune (VIH) <sup>19</sup>.

Se observa una mayor prevalencia de la enfermedad en población masculina, no se han encontrado diferencias significativas en cuanto a género, según el último reporte la OMS <sup>7</sup>. Sin embargo, en un estudio realizado en Irán durante los años 2000 – 2005, se encontró como factores asociados al desarrollo de TBMDR tener menos de 45 años y género masculino <sup>20</sup>.

Estudios previos han demostrado que el tener mala condición social es un factor de riesgo para el desarrollo de TB – MDR, esto se basa en que estos pacientes son más susceptibles a no completar el tratamiento o tomarlo de forma irregular con la consecuencia de amplificar resistencia en condiciones programáticas. En el estudio de Turquía se aplicó un modelo de valoración social donde las variables a estudio fueron ingresos mensuales, poseer un seguro en salud, vivir en área rural o urbana y tener empleo en el momento del diagnóstico; luego se construye una escala predictiva basada en la sumatoria de puntaje dado a cada variable donde cada una asignaba un punto si era favorable y se clasificaron como baja condición aquellos con puntaje  $\leq 2$  y alto con  $> 2$  puntos. El estudio demostró que tener un nivel social bajo se relacionó directamente con el desarrollo de TB MDR <sup>14</sup>.

**Tabla 2.** Asociación de variables con la aparición de tuberculosis multidrogoresistente.

Variable	Odds ratio (IC)	Referencia
Edad menor de 45 años.	1.57 (1.18-2.09)	(19)
Condición social baja.	6.03 (1.39-26.11)	(13)
Tratamiento antituberculoso previo.	7.9 (2.9-12.9)	(7)
Tratamiento antituberculoso previo inadecuado o incompleto.	68.9 (6.57-554)	(13)
Vivir en área urbana.	0.6 (0.42-0.86)	(20)
No poseer aseguramiento en salud.	2.4 (1.1-5.1)	(15)

Factores en los que no se ha demostrado, de forma significativa, la relación con multidrogoresistencia son: comorbilidades como diabetes mellitus, el sitio de presentación de la TB (pulmonar vs extrapulmonar), presencia de cavitaciones y enfermedad hepática concomitante<sup>14</sup>. Sin embargo, esta última, en un estudio realizado en Beijing se relacionó de manera significativa con TB extremadamente drogo resistente (XDR) pero no con TB MDR<sup>21</sup>.

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<sup>22</sup>. En el reporte la OMS del 2010, con los datos de los países que reportaron sus estadísticas, no fue posible demostrar esta asociación; aclarando que pocos países suministraron la información referente y hubo pérdida de datos importante<sup>7</sup>. No se demostró diferencia estadística en el estudio realizado en India para estas variables<sup>23</sup>. Pero en una población con alta prevalencia de VIH en Sudáfrica no hubo asociación para TB MDR, aunque si se documentó para la aparición de XDR<sup>15</sup>.

El estudio realizado en Buenaventura (previamente mencionado), de los 12 casos de TB MDR a 7 pacientes se les practicó la prueba de VIH siendo negativa en todos ellos<sup>9</sup>. En Medellín se analizaron casos de TB MDR primaria y se comparó el estado de seropositividad para VIH; tener la coinfección no fue un factor que influyera para la aparición de TB MDR en la población estudiada<sup>24</sup>.

El desarrollo de la resistencia bacteriana de este microorganismo es el resultado de una decisión social, política y clínica hecha desde la introducción de la S en 1944, y los que la sucedieron; que si bien son medicamentos que han salvado muchas vidas, el uso ha activado los mecanismos de resistencia de la micobacteria y de esta forma se han desarrollado poblaciones

bacterianas resistentes a estos medicamentos<sup>25</sup>. No es suficiente conocer los mecanismos exactos con los cuales la micobacteria genera resistencia a los fármacos antituberculosos de primera línea, deben implementarse estrategias programáticas, dado que se han relacionado con mayor fuerza a la TB MDR, para disminuir la incidencia de esta enfermedad. Para el desarrollo de políticas que mejoren los estados programáticos locales se deben identificar los factores propios de cada región y con base en estos implementar estrategias dirigidas. Los gobiernos deben esforzarse en reportar oportunamente y de forma completa los datos a la OMS para que se pueda identificar la tendencia actual de la TB MDR en el mundo. Por último, los sistemas de educación en el área de la salud, impartidos por las universidades, deben ampliar y reforzar en los estudiantes la estrategia TAES, generando mayor conciencia en aquellos que a corto plazo tendrán a cargo la supervisión del tratamiento para prevenir la generación de resistencia. Individualmente a cada paciente se le deberá garantizar el tratamiento de acuerdo al perfil de susceptibilidad de la micobacteria y según las guías nacionales, y se debe plantear el uso de nuevos medicamentos con los cuales se demuestre actividad antituberculosa ante la aparición de nueva resistencia.

## REFERENCIAS

1. Fitzgerald DW, Sterloing TR, Haas DW. *Mycobacterium tuberculosis*. In: Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE, editors. Principles and Practice of Infectious Diseases. Seventh ed. Philadelphia: ELSEVIER, 2010; p. 3129–63.
2. World Health Organization Global Tuberculosis Control 2011. Report 2011.
3. Castiblanco CA, Polo CL. Tuberculosis en Colombia : análisis de la situación epidemiológica , año 2006. Infectio 2008; 12 (3): 159–73.
4. Rodríguez DA, Gil NA, Rodrigo Vera N. Situación de la tuberculosis en Colombia , 2007-2008, con énfasis en los casos pediátricos y su asociación con

- VIH. Infectio 2010; 14 (3): 195–205.
5. Ministerio de Protección Social . Plan Estratégico Colombia Libre de Tuberculosis 2010-2015 Para la Expansión y Fortalecimiento de la Estrategia Alto a la TB. 2010.
  6. Hormiga CM, Villa D. Situación de la tuberculosis en Santander, 2005-2008. Revista del Observatorio de Salud Pública de Santander. 2009; 3: 4–11.
  7. World Health Organization. Multidrug and extensively drug-resistant TB (M/XDR-TB): 2010 global report on surveillance and response. Disponible en:
  8. [http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599191\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599191_eng.pdf). Acceso el 2 de Mayo del 2012
  9. Llerena C, Orjuela D. Vigilancia de la resistencia del *Mycobacterium tuberculosis* a los fármacos antituberculosos, Colombia 2004-2005. Biomedica. 2008; 28 (3): 319–26.
  10. Osorio L, Villegas M. Acquired multidrug-resistant tuberculosis Buenaventura, Colombia 1998. MMWR Morb Mortal 1998; 47 (36): 759–61.
  11. Hazbon MH. Mecanismos Moleculares de Accion y de Resistencia de las drogas Antituberculosas. Infectio. 1998; 2 (2): 95–110.
  12. Imperiale, B. R., Zumárraga, M. J., Di Giulio, A. B., Cataldi, A. A., & Morcillo, N. S. Molecular and phenotypic characterisation of *Mycobacterium tuberculosis* resistant to anti-tuberculosis drugs. Int J Tuberc Lung Dis. 2013; 17 (8): 1088-93.
  13. Melzer M, Gupta N, Petersen I, Cook S, Hall B. Previous treatment in predicting drug-resistant tuberculosis in an area bordering East London, UK. I Int J Infect Dis. 2010;14 (8): 717-22
  14. Daniel O, Osman E. Prevalence and risk factors associated with drug resistant TB in South West, Nigeria. Asian Pac J Trop Med. 2011; 4 (2): 148-51
  15. Cetin Tanrikulu AC, Abakay A, Abakay O. Risk Factors for Multidrug - Resistant Tuberculosis in Diyarbakir, Turkey. Med Sci Monit. 2010 ;16 (6): 57-62.
  16. Andrews JR, Shah NS, Weissman D, Moll AP, Friedland G, Neel R. Predictors of Multidrug- and Extensively Drug-Resistant Tuberculosis in a High HIV Prevalence Community. PloS one. 2010; 5 (12): 1–6.
  17. He GX, Wang HY, Borgdorff MW, Soolingen DV, Werf MJVD, Liu ZM, et al. Multidrug-Resistant Tuberculosis, People’s Republic of China, 2007–2009. Emerg Infect Dis. 2011; 17 (10): 1831–1838.
  18. Ayaz A, Hasan Z, Jafri S, Inayat R, Mangi R, Channa AA, et al. Characterizing *Mycobacterium tuberculosis* isolates from Karachi, Pakistan: drug resistance and genotypes. Int J Infect Dis. 2012; 16 (4): 303-9
  19. Cáceres FDM, Orozco LC. Incidencia y factores asociados al abandono del tratamiento antituberculoso. Biomedica. 2007; 27: 498–504.
  20. Caminero JA. Multidrug - Resistant Tuberculosis: Epidemiology, Risk Factors and case finding. Int J Tuberc Lung Dis. 2010; 14 (4): 382-90.
  21. Merza MA, Farnia P, Tabarsi P, Khazampour M, Masjedi MR, Velayati AA. Anti-tuberculosis drug resistance and associated risk factors in a tertiary level TB centre in Iran: a retrospective analysis. J Infect Dev Ctries. 2011; 5 (7): 511-9.
  22. Liu CH, Li L, Chen Z, Wang Q, Hu YL, Zhu B, et al. Characteristics and treatment outcomes of patients with MDR and XDR tuberculosis in a TB referral hospital in Beijing: a 13-year experience. PloS one. 2011; 6 (4): 19399.
  23. Patel K, Belmonte R, Crowe H. Drug Malabsorption and resistant tuberculosis in HIV-infected patients. N Engl J Med 1995; 332:336–7.
  24. Balaji V, Daley P, Anand AA, Sudarsanam T, Michael JS, Sahni RD, et al. Risk factors for MDR and XDR-TB in a tertiary referral hospital in India. PloS one. 2010; 5 (3): 1–6.
  25. Gonzalez JC, Estrada S, Alvarez H. Resistencia primaria a los medicamentos anti tuberculosos en pacientes VIH positivos y pacientes VIH negativos con tuberculosis en Medellin, Colombia. Infectio. 2001; 5 (4): 223–34.
  26. Lynch, J. B. Multidrug-resistant Tuberculosis. Med Clin North Am. 2013; 97 (4): 553-79.