



Capítulo 2

Perfil epidemiológico y terapéutico de pacientes con tuberculosis pulmonar en la ciudad de Cali, Colombia

Alfonsina del Cristo Martínez

 <https://orcid.org/0000-0002-8205-5747>

Universidad Santiago de Cali, Colombia

2.1 Introducción

La tuberculosis (TB), continúa siendo una de las primeras causas de mortalidad por un único agente infeccioso en personas que padecen el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (OPS, 2005). En la actualidad, la coinfección con el VIH (TB/VIH), las comorbilidades asociadas y la resistencia a fármacos ha influido de manera significativa en el incremento de los casos por tuberculosis (WHO, 2013).

Una gran variedad de cepas de *Mycobacterium tuberculosis*, presenta una notable resistencia a fármacos antituberculosos de

Cita este capítulo

Cristo Martínez, A. (2018). Perfil epidemiológico y terapéutico de pacientes con tuberculosis pulmonar en la ciudad de Cali, Colombia. En: Álvarez Ramírez, A. A.; Aristizábal García, D.; Nieto Ramírez, L. M.; Chávez Vivas, M. & Gaviria Cantin, T. C. (comp.). *Patógenos de importancia clínica: Investigaciones Recientes en el Valle del Cauca*. (pp. 45-61). Cali, Colombia: Editorial Universidad Santiago de Cali. DOI: <https://doi.org/10.35985/9789585522480.2>

primera línea, esencialmente a isonizida y rifampicina (Fonseca, Knight, & McHugh, 2015). La presencia de cepas resistentes hace que la infección crónica se torne más severa, aumentando con ello el riesgo de muerte de aquellos pacientes que la padecen (Fonseca, Knight, & McHugh, 2015), (WHO, 2015). En pacientes TB/VIH, la resistencia al tratamiento antituberculoso, se ha convertido hoy día en uno de los grandes problemas de salud pública, a pesar de los múltiples esfuerzos de las entidades territoriales (Hupat, 2015). Los registros estadísticos en países latinoamericanos muestran un 10% de tuberculosis multirresistente a los fármacos (Ocheretina, y otros, 2012), (Cerezales & Elorza, 2011).

En la actualidad y en la mayoría de los casos, la tuberculosis multirresistente a la terapia farmacológica se asocia con mayor frecuencia a la falta de tratamientos adecuados, al suministro irregular de las sustancias farmacológicas que en su mayoría han demostrado eficacia en la disminución de la diseminación por cepas bacterianas y a otros factores relacionados con la adherencia, la inmunosupresión generada en pacientes TB/VIH, orientación inadecuada y precisa por parte del equipo de salud (Ocheretina, y otros, 2012), (Bang, 2010).

Una prioridad en las políticas de salud pública de países como Colombia, ha sido la prevención y el control de la tuberculosis, dentro de las que se incluye el Plan Estratégico “Colombia libre de tuberculosis 2006-2015 para la expansión y fortalecimiento de la Estrategia DOTS-TAS” (OPS, 2005), (Pérez & López, 2016).

Otra de las estrategias está representada por el fortalecimiento de las acciones descritas en el plan, con el objeto de hacer frente a la coinfección TB/VIH y la multi-resistencia. A partir de ello se hace necesario establecer la magnitud de la tuberculosis farmacorresistente y los factores que de manera directa se relacionan con la aparición de casos nuevos, de forma que

permitan acciones orientadas y efectivas en el fortalecimiento de programas de prevención y control.

Este capítulo basado en un estudio descriptivo, de corte transversal, proporciona información valiosa relacionada con el perfil epidemiológico y terapéutico de pacientes con tuberculosis realizado en la ciudad de Cali, donde por fenómenos, tal vez asociados a la migración, existe una alta prevalencia de pacientes infectados con el bacilo de la tuberculosis, siendo un factor epidemiológico que se debe tener en cuenta en el abordaje de los casos y en la disminución de la prevalencia de la enfermedad (Villegas, y otros, 2012), (Ferro, Nieto, Forero, & Sooligen, 2011).

2.2 Materiales y métodos

El estudio se desarrolló en la ciudad de Cali, población que se caracteriza por la migración de habitantes desde diferentes sectores del occidente colombiano. Se realizó un estudio descriptivo, de corte transversal, con recolección retrospectiva de la información de la base de datos del programa de tuberculosis de la Secretaría de Salud Pública Municipal, en la que se encontraban las fichas de tratamiento, de control bacteriológico y algunos datos de la historia clínica de pacientes con tuberculosis pulmonar reportados durante el año 2013.

2.3 Análisis estadístico

En el análisis se incluyeron variables sociodemográficas (edad, género, estrato socioeconómico, ocupación, procedencia), variables clínicas (estado nutricional, adicción a drogas, comorbilidades, coinfección con el virus VIH), fármaco-resistencia, adherencia al tratamiento farmacológico, además de reportes de baciloscopias y cultivos tomados a los pacientes.

La diferencia en la frecuencia de las variables entre los grupos establecidos fue determinada empleando la prueba de chi-cuadrado. La significancia estadística fue asignada para valores de $p < 0,05$, considerando un nivel de confianza del 95% (alfa) y un error (beta) de 5%. Se calculó el Odds Ratio (OR) como medida de fuerza de asociación con sus respectivos índices de confianza del 95%, con el empleo del programa estadístico SPSS vs 20,0. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Programa de Tuberculosis de la Secretaría de Salud Municipal de la ciudad de Cali.

2.4 Resultados

Un total de 566 pacientes se encontraban activos en el programa de tuberculosis, de los cuales 157 pacientes presentaban historias clínicas completas y baciloscopias positivas. La edad promedio de los pacientes fue de 39 años (DS=14,675, min=16; max=84). La mayoría de los pacientes tenían entre 25 y 54 años y por población del género masculino (62,4%) con una significancia estadística ($p=0,0017$).

Los pacientes con empleo formal representaron el 24,2%, mientras mujeres que se desempeñaban como amas de casa el 19,1% y los trabajadores de la salud el 4,4 % de los casos. Con respecto a las condiciones socioeconómicas se encontró que el 40,8% de los pacientes pertenecía al estrato 1, el 31,2% al estrato 2, el 22,9% al estrato 3 y el 4,5% al estrato 4; el 17,3% de los pacientes eran habitantes de la calle (Tabla 1).

Las comunas que reportaron mayor número de pacientes con tuberculosis fueron las 8, 9 y 14 con 16,4%, 13,6% y 17,3%, respectivamente.

Con respecto a la presencia de otras comorbilidades, se encontró que el 3,8% de los pacientes presentó algún grado de desnutrición y el 8,2% de los pacientes era diabético y/o alcohólico y presentaron co-infección con el VIH.

Un total de 52 pacientes presentaron tuberculosis fármaco resistente (TB-FR), representando el 9,2% (52/566) de los pacientes con TB activa ($p=0,0684$).

En la población de pacientes con TB-FR, el 2,5% presentó desnutrición (OR=4,29; IC min 0,58; max 48,48; $p=0,075$) y el 5,1% era adicto a drogas y/o alcohol (OR=3,63; IC min 0,97; max 14,82; $p=0,023$) representando mayor riesgo de desarrollar resistencia a la terapia antituberculosa. Aunque los pacientes TB-FR coinfectados con el VIH representaron el 3,2% y con diabetes el 3,8% de los casos, no se encontró asociación estadísticamente significativa (Tabla 2).

Durante la fase inicial, el 8,7% de los pacientes recibió una combinación de dos medicamentos, el 17,4% recibió tres medicamentos, y el 73,9% recibió un tetra-conjugado o más medicamentos.

Entre estos pacientes se observó una resistencia a isoniazida de 94,2%, a rifampicina de 78,8%, a etambutol 45% y a pirazinamida 21,2%. Se determinó que 9 pacientes (17,3%) presentaron resistencia a un solo fármaco, 19 pacientes (36,5%) a dos fármacos y 24 pacientes (46,2%) presentaron resistencia a tres o más medicamentos, principalmente a la isoniacida, rifampicina y estreptomina (Tabla 3).

2.5 Discusión

Estudios epidemiológicos realizados en Colombia durante la década de los años 70's y 80's, describieron una reducción significativa en los casos de tuberculosis en Colombia, debido en gran medida al mejoramiento de la calidad de vida de los trabajadores, a la introducción de programas de salud en la población colombiana, y al tratamiento eficaz con estreptomycin (OPS, 2005), (Ordoñez & López, 2013). Sin embargo, a partir del año de 1994, los casos comenzaron a aumentar (Rojas, y otros, 2010). Es así como para el año 2006, la cifra de nuevos casos de tuberculosis fue de 10 696 y en el año 2007 la cifra aumentó en 10 950 casos, manteniéndose un incremento sostenido y para el año 2008 cuando se notificaron 11 342 casos nuevos con el aumento de la incidencia (Ordoñez & López, 2013) (Cerezo, y otros, 2012).

El mayor número de casos de tuberculosis farmacológicamente sensible y resistente se presentó en hombres (62,4%); este resultado es concordante con la tasa de incidencia estimada por la OMS para Colombia (60,08% para los hombres frente al 39,91% para las mujeres) (WHO, 2013), (WHO, 2015). Aunque la relación entre el género y la farmacorresistencia no está claramente estudiada, y no se han determinado las posibles causas, quizás por ser el grupo laboralmente más activo, se condicionó a una mayor exposición al agente (Fonseca, Knight, & McHugh, 2015), (Al-Hajoj, y otros, 2013); esta afirmación puede en parte estar sustentada porque en el estudio se encontró que el 19,1% de las mujeres con tuberculosis fueron amas de casa.

El de adultos jóvenes fue el grupo poblacional con mayor prevalencia, con un promedio de edad de 39 años, en concordancia con los datos epidemiológicos descritos en algunas regiones de Perú y Haití (Ocheretina, y otros, 2012) (Cáceres, y otros, 2014).

Otro aspecto epidemiológico, es la vulnerabilidad que presentaron los pacientes de estratos socioeconómicamente bajos a la infección. El mayor número de casos se registró en la población de estrato social 1 y 2 con una prevalencia del 40,8% y 31,2%, respectivamente, poblaciones ubicadas principalmente en las comunas 8, 9 y 14 con alto predominio de población afrodescendiente. La ciudad de Cali concentra movimientos de población desplazada, principalmente desde la costa pacífica en el occidente de Colombia, muchas veces en situación de calle, representando un alto riesgo como un foco efectivo e importante de transmisión y de difícil control que mantiene la persistencia de la endemia tuberculosa (Rojas, y otros, 2010). Adicional a esta situación se encontró que los pacientes con empleo formal infectados representaron sólo el 24,2% de la población evaluada, lo que evidencia que la infección sigue acentuada en los grupos socialmente marginados con dificultad de acceso a la educación, a los programas de salud y en condiciones de hacinamiento y de calle.

Análisis de la prevalencia de Tuberculosis farmacorresistente
Una característica importante en los nuevos casos de tuberculosis es la resistencia al tratamiento farmacológico con la generación de cepas multirresistentes (resistencia demostrada al menos a isoniazida y rifampicina) (Fonseca, Knight, & McHugh, 2015). Los estudios de resistencia a medicamentos antituberculosos realizados en Colombia entre 1995 y 2007 mostraron cepas de *M. tuberculosis* aisladas en Bogotá una tasa de 2,4% de resistencia inicial a los medicamentos de primera línea en el país y con características compatibles con aislamientos del Caribe y Europa (Cerezo, y otros, 2012). Sin embargo, los estudios reportaron cifras más altas en el Valle del Cauca para en el año 2004 con una prevalencia del 6% de TB-FR con una tendencia de resistencia primaria a los medicamentos de primera línea, principalmente en el municipio de Buenaventura (Villegas, y otros, 2012), (Ferro, Nieto, Forero, & Sooligen, 2011).

En este estudio, se determinó que para el tiempo de estudio, los pacientes presentaron resistencia a los fármacos antituberculosos en un 9,2%, reforzando la idea que el problema en esta región puede ser más grande que en el resto del país.

Entre las comorbilidades se encontró que la probabilidad de contraer TB resistentes es 3.63 veces mayor en las personas que son adictas a drogas (OR=3,63; IC min 0,97; max 14,82; $p=0,023$). Este resultado puede ser explicado por reportes que sostienen que los factores que más afectan a los pacientes con tuberculosis eran, el estado nutricional, la alteración de las relaciones interpersonales, las dificultades laborales y la pésima utilización del tiempo libre con un exagerado consumo de bebidas embriagantes (Ahmad, 2011).

Rojas y colaboradores, establecen que entre las enfermedades concomitantes en los pacientes con tuberculosis pulmonar se encontraron, la Diabetes Mellitus tipo 2 y la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC). Los resultados de nuestro estudio muestran que 8,3% de los pacientes tuberculosos es diabético y el 3,8% de ellos presentó resistencia al tratamiento antituberculoso (Rojas, y otros, 2010).

La coinfección de pacientes TB con el virus VIH representó el 8,3% de los casos con un valor que se encuentran en el rango reportado por otros estudios como el realizado por Arenas y colaboradores, en Armenia, quienes reportaron una prevalencia del 6,8% de coinfección con el virus VIH en 10 años de estudio (Arenas, y otros, 2012) y del 10,3% para el resto del país (Cerezo, y otros, 2012). Sin embargo, una menor prevalencia de pacientes TB-FR coinfectados con el VIH (3,2 %) fue registrada en este estudio, comparada con los resultados de otros estudios como el realizado en Francia en el que estableció que el 10% de los pacientes tuberculosos coinfectados con VIH

presentaron mayor probabilidad de presentar cepas resistentes, especialmente a la rifampicina (Henry, y otros, 2016).

La presencia de cepas resistentes a la terapia anti-tuberculosa en pacientes coinfectados con VIH, diabetes, desnutridos o con adicción a sustancias psicoactivas y al alcohol, puede deberse a la baja respuesta del sistema inmune que presenta el paciente con cualquiera de estas comorbilidades dificultando la erradicación de bacterias resistentes que se generan durante la quimioterapia (Dramowski, y otros, 2012), (Prach, y otros, 2013).

Las altas cifras de prevalencia en la resistencia a los antibióticos de primera línea como la isoniazida con un 94,2%, a etambutol con un 75%, a rifampicina y pirazinamida con un 78,8%, corroboran la situación actual en la que la OMS situó a nuestra región como población de “alto riesgo”, con la circulación de cepas multirresistentes en especial a fármacos de primera línea, con 36,5% de los casos con resistencia a isoniazida y rifampicina (Shorten, y otros, 2013), (Falzon, y otros, 2011).

Algunos estudios han determinado que una de las causas para crear resistencia a los fármacos de primera línea es el uso de pautas inadecuadas, errores de prescripción, toxicidad, o falta de recursos, y la no adherencia a los tratamientos, generando aislados resistentes que pueden ser transmitidos a la comunidad (Realpe, y otros, 2014) (Puerto, y otros, 2015).

Un factor de vital importancia para evitar la propagación y disminuir los casos de tuberculosis, especialmente los casos con resistencia a los fármacos, es la adherencia del paciente al tratamiento farmacológico (WHO, 2014). Los resultados de este estudio muestran que el 23,1% de los casos sigue presentando falta de adherencia al tratamiento de forma significativa, lo que estaría afectando considerablemente la posibilidad de curación de la enfermedad.

La OMS, plantea también que la transmisión primaria se podría detener con la identificación a tiempo de los casos resistentes y el uso de regímenes de tratamiento adecuados (WHO, 2014). La implementación de estrategias de adherencia al tratamiento de los casos resistentes actuaría de forma sinérgica para eliminar la mayoría de las potenciales fuentes. La eficacia del tratamiento es cercana al 47% en países como India, China, Corea del Sur, el sudeste asiático, Sudáfrica, Costa Rica, Alemania y Perú (WHO, 2015), (Dramowski, y otros, 2012), (WHO, 2014), (Torres-Chang, 2014) (Wang, y otros, 2014). En estos casos la mayoría de los esquemas fueron individualizados y contaron con fármacos de segunda línea. Los países con tasas de cura mayores al 50% fueron Corea, Perú y Alemania (WHO, 2014).

Por otra parte, los estudios realizados en Sudáfrica reportan el surgimiento de otro grupo de cepas con una alta transmisibilidad y letalidad en población infectada por el VIH que fueron denominadas cepas extremadamente multirresistentes (XFR TB, por sus siglas en inglés) (Dramowski, y otros, 2012). De acuerdo al Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos (CDC), las cepas XFR TB se definen por la resistencia simultánea a isoniazida y rifampicina, así como a algunas fluoroquinolonas y a por lo menos uno de tres medicamentos inyectables de segunda línea (p. ej., amikacina, kanamicina o capreomicina) (Marks, y otros, 2014). En este sentido, en este estudio se encontró la probable existencia de estas cepas XFR TB en el 46,2% de los pacientes que presentaron resistencia simultánea a la isoniazida, la rifampicina y la estreptomina.

Una limitante del trabajo fue el registro incompleto y la calidad de la información consignada en los registros del programa de tuberculosis y en las fichas epidemiológicas de los pacientes con tuberculosis que permitieran evaluar las variables clave que indiquen el fallo terapéutico, la información sociodemográfica, clínica, y la adherencia al tratamiento.

2.6 Conclusión

Los resultados que se evidenciaron en este estudio indican que la tuberculosis pulmonar afecta principalmente a adultos jóvenes, varones de bajos ingresos, en los que la adicción al alcohol y a las sustancias psicoactivas, además de enfermedades como la diabetes, la coinfección con VIH y la desnutrición constituyeron los factores de riesgo más relevantes en la población estudiada. El profesional de enfermería y el equipo multidisciplinario deben comprometerse en el control de la resistencia a los medicamentos en esta población, pues es la más vulnerable a presentar farmacorresistencia antituberculosa. Para esto, deben implantarse medidas preventivas y llevar a cabo investigaciones sobre brotes de la enfermedad –dado que se ha evidenciado que las cepas farmacorresistentes son diferentes a las sensibles (30)– y enfocarse en la educación, el seguimiento y el cuidado de la población.

Referencias

- Ahmad, S. (2011). Pathogenesis, Immunology, and Diagnosis of Latent Mycobacterium tuberculosis Infection. In: *Clinical and Developmental Immunology*, pp. 1-17.
- Al-Hajoj, S.; Varghese, B.; Shoukri, M. M.; Al-Omari, R.; Al-Herbwai, M.; AlRabiah, F. & Memish, Z. (2013). Epidemiology of antituberculosis drug resistance in Saudi Arabia: findings of the first national survey. *Antimicrob Agents Chemother*. En: *American Society for Microbiology*, pp. 2161-2166.
- Arenas, N. E.; Ramírez, N.; González, G.; Rubertone, S.; García, A. M. & Gómez, J. E. (2012). Estado de la coinfección tuberculosis/virus de la inmunodeficiencia humana en el municipio de Armenia(Colombia): experiencia de 10 años. En: *Infectio*, pp. 140-147.
- Bang, D. (14 de Noviembre de 2010). *The management of tuberculosis: epidemiology, resistance and monitoring, Rapid methods to improve treatment outcome*. Obtenido de Danish Medical Bulletin: <https://www.researchgate.net/publication/47699358>
- Cáceres, O.; Rastogi, N.; Bartra, C.; Couvin, D.; Galarza, M.; Asencios, L. & Mendoza-Ticona, A. (2014). Characterization of the Genetic Diversity of Extensively-Drug Resistant Mycobacterium tuberculosis Clinical Isolates from Pulmonary Tuberculosis Patients in Peru. En: *PLOS/ONE*, pp. 15-30.
- Cerezales, S. M. & Elorza, N. (2011). Tuberculosis in special populations. In: *Enferm Infecc Microbiol Clin*.
- Cerezo, I., Jimenéz, Y.; Hernandez, J.; Zozio, T.; Murcia, M. & Rastogi, N. (2012). A first insight on the population structure of Mycobacterium tuberculosis complex as studied by spoligotyping and MIRU-VNTRs in Bogotá, Colombia. In: *Infection, Genetics and Evolution*, pp. 657-663.

- Dramowski, A.; Morsheimer, M. M.; Jordaan, A. M.; Victor, T. C.; Donald, P. R. & Schaaf, H. S. (2012). Rifampicin-monoresistant Mycobacterium tuberculosis disease among children in Cape Town, South Africa. En: *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, pp. 76-81.
- Falzon, D.; Jaramillo, E.; Schünemann, H. J.; Arentz, M.; Bauer, M.; Bayona, J. & Zignol, M. (2011). WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis: 2011 update. En: *European Respiratory Journal*, pp. 516-528.
- Ferro, B.; Nieto, L. M.; Forero, L. & Sooligen, D. V. (2011). Multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis. Southwestern Colombia. En: *Emerging Infectious Diseases*, pp. 1259-1262.
- Fonseca, J. D.; Knight, G. M. & McHugh, T. D. (2015). The complex evolution of antibiotic resistance in Mycobacterium tuberculosis. *Int J Infect Dis*. En: *PublMed*, pp. 94-100.
- Henry, B.; Revest, M.; Dournon, N.; Epelboin, L.; Mellon, G.; Bellaud, G. & Caumes, É. (2016). Preliminary Favorable Outcome for Medically and Surgically Managed Extensively Drug-Resistant Tuberculosis, France, 2009–2014. En: *Emerging Infectious Diseases*, pp. 518-521.
- Hupat, E. W. (2015). Infección por virus de inmunodeficiencia humana en niños y adolescentes: Más de 25 años en Chile. En: *Revista Chilena de Infectología*, pp. 44-56.
- Marks, S.; Flood, J.; Seaworth, B.; Hirsch-Moverman, Y.; Armstrong, L.; Mase, S. & Sheeran, K. (2014). Treatment Practices, Outcomes, and Costs of Multidrug-Resistant and Extensively Drug-Resistant Tuberculosis, United States. En: *Emerging Infectious Diseases*, pp. 812-821.
- Ocheretina, O.; Morose, W.; Gauthier, M.; Joseph, P.; D'Meza, R.; Escuyer, V. E. & Fitzgerald, D. W. (2012). Mul-

- tidrug-resistant tuberculosis in Port-au-Prince, Haiti. En: *Rev Panam Salud Publica*, pp. 221-224.
- OPS. (12 de Marzo de 2005). Organización Panamericana de la Salud. Obtenido de Colombia libre de tuberculosis 2006-2015 para la expansión y fortalecimiento de la estrategia DOTS/TAS: http://www.paho.org/col/index.php?option=com_content&view=article&id=1797:plan-estrategico-qcolombia-libre-de-tuberculosis-2006-2015-para-la-expansion-y-fortalecimiento-de-la-estrategia-dotstasq&Itemid=361
- Ordoñez, S. A. & López, F. A. (2013). Tuberculosis en Colombia, de la historia al entendimiento de la enfermedad. *MedUNAB - Universidad Autónoma de Bucaramanga*, pp.127-142.
- Pérez, S. F. & López, M. P. (10 de Mayo de 2016). *Vigilancia y análisis de riesgo en salud pública. Protocolo para vigilancia en salud pública, Tuberculosis*. Obtenido de Instituto Nacional de Salud: <http://www.clinicamedihelp.com/documentos/protocolos/PRO%20Tuberculosis.pdf>
- Prach, L. M.; Pascopella, L.; Barry, P. M.; Flood, J.; Porco, T. C.; Hopewell, P. C. & Metcalfe, J. Z. (2013). Rifampin mono-resistant tuberculosis and HIV co-morbidity in California. *US National Institutes of Health*.
- Puerto, G.; Erazo, L.; Wintaco, M.; Castro, C.; Ribón, W. & Guerrero, M. I. (2015). Mycobacterium tuberculosis Genotypes Determined by Spoligotyping to Be Circulating in Colombia between 1999 and 2012 and Their Possible Associations with Transmission and Susceptibility to First-Line Drugs. En: *PLOS/ONE*, pp. 1-11.
- Realpe, T.; Correa, N.; Roza, J. C.; Ferro, B. H.; Gomez, V.; Zapata, E. & Robledo, J. (2014). Population Structure among Mycobacterium tuberculosis Isolates from Pulmonary Tuberculosis Patients in Colombia. En: *PLOS/ONE*, pp. 1-15.

- Rojas, C. M.; Villegas, S. L.; Piñeros, H. M.; Chamorro, E. M.; Durán, C. E.; Hernández, E. L. & Ferro, B. E. (2010). Características clínicas, epidemiológicas y microbiológicas de una cohorte de pacientes con tuberculosis pulmonar en Cali, Colombia. En: *Biomédica - Revista del Instituto Nacional de Salud*, pp. 482-491.
- Shorten, R. J.; McGregor, A. C.; Platt, S.; Jenkins, C.; Lipman, M. C.; Gillespie, S. H. & McHugh, T. D. (2013). When is an outbreak not an outbreak? Fit, divergent strains of *Mycobacterium tuberculosis* display independent evolution of drug resistance in a large London outbreak. In: *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*.
- Torres-Chang, J. (2014). Factores de riesgo en la aparición de multidrogo resistencia en pacientes con tuberculosis pulmonar. En: *Revista Médica Panacea*, pp. 31-35.
- Villegas, S.; Ferro, B.; Perez-Velez, C.; Moreira, C. A.; Forero, L.; Martinez, E. & Caminero, J. A. (2012). High initial multidrug-resistant tuberculosis rate in Buenaventura, Colombia: a public-private initiative. En: *European Respiratory Journal*, pp. 1569-1572.
- Wang, L.; Zhang, H.; Ruan, Y.; Chin, D. P.; Xia, Y.; Cheng, S. & Wang, Y. (2014). Tuberculosis prevalence in China, 1990-2010; a longitudinal analysis of national survey data. En: *The Lancet*, pp. 1-15.
- WHO. (15 de Noviembre de 2013). *World health Organization*. Obtenido de Report, Global Tuberculosis Control: <http://www.who.int/es/>
- WHO. (2014). *Informe mundial sobre la tuberculosis 2014*. Obtenido de Organización Mundial de la Salud/World Health Organization: http://www.who.int/tb/publications/global_report/gtbr14_execsummary_summary_es.pdf

WHO. (11 de Enero de 2015). World Health Organization. Ginebra, Suiza 2014. Obtenido de Proposed Global strategy and targets for tuberculosis prevention, care and control after 2015: http://www.who.int/tb/post2015_strategy/en/