

Factores asociados con resistencia a fármacos primaria en tuberculosis pulmonar

Factors associated with primary drug resistance in pulmonary tuberculosis.

Jessica Anayeli Becerril Romero,¹ Ruth Keren Fernández Mancilla,² Eduardo Ibarra Abramo,³ Gloria Navarrete Floriano,⁴ Juan Carlos Romo Salazar⁵

Resumen

OBJETIVO: Conocer los factores de riesgo asociados con la resistencia a fármacos primaria.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio observacional, transversal, comparativo, en el que se incluyeron pacientes con resistencia a fármacos primaria identificados en el primer semestre de 2020, de la delegación del IMSS de Nuevo León. Se usó estadística descriptiva de la población estudiada; para estimar la asociación se utilizó χ^2 y OR con su respectivo intervalo de confianza; el análisis se realizó mediante paquete estadístico SPSS.

RESULTADOS: Se incluyeron 28 pacientes, 14 pacientes en cada grupo. Del grupo con farmacoresistencia primaria la media de la edad fue de 48 años; 20/28 eran hombres, 12 tenían algún grado de sobrepeso u obesidad; no hubo pacientes con VIH; 2/28 pacientes tenían antecedente de drogadicción, 8/28 antecedente de alcoholismo, 7/28 antecedente de tabaquismo; ninguno de ellos demostró diferencia estadística significativa. El antecedente de contacto con resistencia a fármacos se observó en 8/14 casos ($p = 0.02$).

CONCLUSIONES: El contacto personal o directo con un paciente con tuberculosis resistente a fármacos es un factor de riesgo de resistencia a fármacos primaria en tuberculosis pulmonar (OR 8.00; $p = 0.023$); con el resto de los factores estudiados no se encontró asociación significativa.

PALABRAS CLAVE: Tuberculosis pulmonar; resistencia a fármacos; tuberculosis resistente a múltiples fármacos.

Abstract

OBJECTIVE: To know the risk factors associated with primary drug resistance.

MATERIALS AND METHODS: An observational, cross-sectional, comparative study was carried out including patients with primary drug resistance identified in the first semester of 2020, from the IMSS delegation of Nuevo Leon, Mexico. Descriptive statistics of the studied population were used, to estimate the association χ^2 and OR with their respective confidence interval were used; the analysis was performed using the SPSS statistical package.

RESULTS: There were included 28 patients, 14 in each group. The mean age was 48 years, 20 were men, 12 had some degree of overweight or obesity, no HIV patients were reported; 2/28 had a history of drug addiction, 8/28 a history of alcoholism and 7/28 a history of smoking, none of them showed a statistically significant difference. The history of contact with drug resistance occurred in 8/14 cases ($p = 0.02$).

CONCLUSIONS: Personal or direct contact with a patient with drug-resistant tuberculosis is a risk factor for primary drug resistance in pulmonary tuberculosis (OR 8.00; $p = 0.023$); for the rest of the factors studied, no significant association was found.

KEYWORDS: Pulmonary tuberculosis; Drug resistance; Tuberculosis, multidrug-resistant.

¹ Médico especialista en medicina familiar.

² Máster en Ciencias Médicas. Máster en Administración Hospitalaria, especialista en medicina familiar. Profesor adjunto de posgrado en medicina familiar.

³ Epidemiólogo clínico.

⁴ Máster en educación. Coordinador de educación e investigación en salud.

⁵ Máster en educación. Profesor titular de posgrado en medicina familiar.

Unidad de Medicina Familiar núm. 64, IMSS, Santa Catarina, Nuevo León, México.

Recibido: 23 de octubre 2022

Aceptado: 4 de febrero 2023

Correspondencia

Ruth Keren Fernández Mancilla
rkdex22@hotmail.com

Este artículo debe citarse como: Becerril-Romero JA, Fernández-Mancilla RK, Ibarra-Abramo E, Navarrete-Floriano G, Romo-Salazar JC. Factores asociados con resistencia a fármacos primaria en tuberculosis pulmonar. Med Int Méx 2023; 39 (4): 616-622.

ANTECEDENTES

La resistencia a fármacos es la capacidad que tienen los microorganismos de impedir que los antimicrobianos como antibióticos o antivirales actúen contra ellos, ocasionando que los tratamientos habituales sean ineficaces, las infecciones persistan y sean fáciles de transmitir.¹

La tuberculosis pulmonar resistente a fármacos (TBP-FR) se ha convertido en una amenaza y un reto para la salud pública en todo el mundo, por lo que el diagnóstico y tratamiento de ésta se vuelven complejos empeorando su pronóstico.²

El objetivo del tratamiento de la tuberculosis pulmonar es interrumpir la transmisibilidad, la curación del paciente, la prevención de complicaciones y evitar la aparición de TBP-FR, así como evitar recaídas al completar el tratamiento.^{1,3}

La OMS sugiere un tratamiento directamente supervisado que se ha extendido en todo el mundo y actualmente se prescribe en México.

El tratamiento inicial para casos nuevos es con 4 fármacos de primera línea: isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol durante dos meses y los siguientes cuatro meses con isoniazida y rifampicina.⁴

En caso de fracaso al tratamiento inicial, deberá sospecharse resistencia y según el tipo y número de antibióticos se clasifica en: *a) monorresistente*: cuando solo hay resistencia a un fármaco de primera línea; *b) polirresistente*: resistencia a más de un fármaco diferente a la asociación de isoniazida y rifampicina y *c) multirresistente*: resistencia a la isoniazida y la rifampicina, considerados actualmente los antibióticos más importantes en el manejo de la tuberculosis.^{3,4} Por el antecedente de tratamiento se divide en primaria cuando el paciente nunca ha recibido tratamiento contra la tuberculosis o solo lo ha

recibido menos de un mes, y secundaria o adquirida en los pacientes que tienen evidencia de un tratamiento anterior con más de un mes de duración.²

El diagnóstico de TBP-FR deberá realizarse siempre y cuando se tenga la sospecha de riesgo de resistencia bacilar por métodos de tipo microbiológico y molecular.^{2,5,6,7} Es necesario realizar un cultivo con pruebas de farmacosenibilidad e identificar la resistencia de antibióticos de primera y segunda línea. El tiempo en que se realiza es de 6 a 8 semanas, lo que retrasa el inicio de un tratamiento específico y de tratamiento profiláctico en contactos cercanos.

Otro estudio es el GeneXpert, técnica que detecta la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real aprobada por la OMS para el diagnóstico rápido de tuberculosis e identificación de resistencia a la rifampicina con un resultado 2 horas antes que el cultivo, con sensibilidad y especificidad elevadas que lo hacen un estudio efectivo.²

En México la Norma Oficial Mexicana NOM-006-SSA2-2013 Para la prevención y control de la tuberculosis establece que el diagnóstico de resistencia a fármacos debe establecerse en los pacientes con falla al tratamiento primario, retratamiento o contacto con pacientes diagnosticados con TB-FR, mediante un cultivo con aislamiento de *M. tuberculosis* con prueba de susceptibilidad a los antibióticos. Los casos de TBP-FR deben ser valorados por el Comité Estatal de Farmacorresistencia (COEFAR) con notificación al Sistema de Vigilancia Epidemiológica (SINAVE) y Centro Nacional de Programas Preventivos y Control de Enfermedades (CENAPRECE).⁷

Los factores de riesgo de resistencia se dividen en: *a) riesgo elevado* en el que se encuentran los pacientes con tratamiento previo, recaídas y abandonos recuperados y contacto directo con un paciente con el diagnóstico de TB-FR

y *b) riesgo moderado*, en éste se encuentran los pacientes con baciloscopia positiva al final del segundo mes con tratamiento inicial y sin conocimiento de sensibilidad inicial al fármaco, personal de salud, síndrome de mala absorción intestinal y portadores de virus de inmunodeficiencia humana (VIH).^{2,8}

El VIH es una enfermedad que se considera generadora de cepas farmacorresistentes y junto con el abandono de tratamiento pueden incrementar la diseminación de la TB-FR.^{9,10}

La diabetes es un factor de riesgo de resistencia a fármacos principalmente de tipo primaria; sin embargo, no hay estudios suficientes que avalen esta relación.¹¹

Skrahina y colaboradores realizaron en Bielorrusia un estudio observacional prospectivo con el objetivo de identificar los factores asociados con TBP-FR, evaluando 1420 pacientes con tuberculosis pulmonar en los que se aislaron cepas de *Mycobacterium tuberculosis* de cada paciente con el fin de determinar la susceptibilidad a los fármacos antituberculosos y se recopiló información sociocultural con base en un cuestionario en el que se encontró que el antecedente de tratamiento fue el factor que más predispone a padecer TBP-FR (OR: 6.1), seguido por otros, como el VIH (OR: 2.2), edad menor de 35 años (OR: 0.7), antecedentes de encarcelamiento (OR: 1.5), alcoholismo (OR: 1.3) y tabaquismo (OR: 1.5).¹²

En España Blanquer y colaboradores estudiaron la relación con la resistencia a fármacos antituberculosos de primera línea de 2010 a 2011; el objetivo fue describir la resistencia a fármacos antituberculosos de primera línea y determinar sus factores asociados mediante un estudio de tipo observacional y multicéntrico de una cohorte de pacientes diagnosticados de tuberculosis pulmonar. Se encontró como principal factor de riesgo de resistencia primaria a isoniazida ser extranjero (OR: 2.3) y la convivencia en grupos de riesgo como

prisión o indigente (OR: 2.2). El factor asociado con la existencia de resistencia adquirida a isoniazida fue la edad inferior a 50 años (p: 0.03).¹³

En Colombia un estudio realizado por Farías Curtidor y su grupo (2016) de tipo casos y controles retrospectivo, cuyo objetivo fue determinar los factores de riesgo asociados con la tuberculosis resistente a múltiples fármacos, encontró que no hay una relación estadísticamente significativa con las variables sociodemográficas ni con la localización de la tuberculosis, índice de masa corporal (IMC), tabaquismo, VIH y diabetes. Sin embargo, se encontró asociación estadísticamente significativa de la TBP-FR con el sexo masculino (OR: 4.47) y el antecedente de tratamiento previo de tuberculosis (OR: 56.2).¹⁴

Un estudio realizado por Torres Chang y colaboradores (2014) en Perú de tipo casos y controles, cuyo objetivo fue identificar los factores de riesgo de resistencia a fármacos en pacientes con tuberculosis, encontró que la tuberculosis pulmonar es la más frecuente y que por cada 10 casos de tuberculosis pulmonar, 9 fueron pacientes con resistencia a fármacos de los cuales 2 de cada 10 tenían resistencia a fármacos primaria y que cuando existe contacto con un paciente con tuberculosis resistente a múltiples fármacos el riesgo es 22 veces superior que cuando no existe este contacto (OR: 22.2).⁶

En un estudio de casos y controles, realizado en San Luis Potosí, México, por Gómez Gómez y su grupo (2015), con el objetivo de analizar los factores de riesgo asociados con la aparición de TB-FR con insistencia en diabetes tipo 2, se encontró que la resistencia a fármacos primaria y la diabetes están asociadas en un 47.2% (p: 0.028), sin relación significativa para las variables sociodemográficas.¹⁵

La tuberculosis pulmonar es una de las primeras 10 causas de muerte en todo el mundo de acuerdo con lo reportado por la OMS en 2017; ocupa

el noveno lugar de mortalidad y el primero por causas infecciosas, con disminución anual del 3% y de incidencia del 2%, reportándose 558,000 casos nuevos de TBP-FR a la rifampicina.

En México en 2017 se reportaron 23,520 casos nuevos de tuberculosis de los cuales el 79% fueron de tipo pulmonar y de éstos 630 casos fueron reportados como resistencia a fármacos.¹⁶⁻¹⁹

En Nuevo León en 2016 se reportaron 1261 casos nuevos de tuberculosis pulmonar de los cuales 192 casos tenían resistencia a fármacos, con tasa de mortalidad del 3.1 por cada 100 mil habitantes, ocupando el segundo lugar de mortalidad y el primero de resistencia a fármacos comparado con otros estados de la República Mexicana. Sin embargo, en este estado no existen estudios de investigación publicados que identifiquen los factores de riesgo asociados con resistencia a fármacos primaria en pacientes con diagnóstico de tuberculosis pulmonar. La resistencia al tratamiento antituberculoso agrava seriamente el panorama epidemiológico debido a los múltiples factores que la condicionan y el problema terapéutico que representa tratarla, así como el procedimiento para establecer el diagnóstico y proporcionar el tratamiento a tiempo a cada uno de los pacientes; por esta razón, este estudio busca establecer la asociación de diferentes características de nuestra población con dicha resistencia.²⁰⁻²³

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio observacional, analítico, transversal, comparativo, efectuado mediante un muestreo no probabilístico por conveniencia que incluyó los siguientes criterios de inclusión: pacientes mayores de 15 años de edad, con diagnóstico de TBP-FR de primera vez detectados en el primer semestre de 2020, identificada por cultivo, GeneXpert o ambos. El grupo control incluyó pacientes sin resistencia a fármacos mediante el mismo método.

Se excluyeron los pacientes con otra enfermedad infecciosa, alérgicos a algún antibiótico antituberculoso de primera línea, pacientes nuevos que comenzaron el tratamiento antituberculoso con más de una semana antes de realizar cultivo y los que no aceptaron firmar el consentimiento informado.

Se aplicó un formulario diseñado por la OMS en 2015 para identificar los factores de riesgo asociados con resistencia a fármacos en pacientes con tuberculosis, adaptado a la población de estudio.

Para el análisis de datos en las variables cuantitativas se realizó un análisis exploratorio de los datos utilizando medidas de tendencia central y de dispersión; para las variables cualitativas se utilizaron frecuencias absolutas y relativas representadas mediante cuadros. Para establecer la asociación, se realizó un análisis inferencial en las variables categóricas mediante χ^2 y razón de momios (OR) con su respectivo intervalo de confianza, teniendo como significación estadística un valor de p menor de 0.05, mediante el programa *Statistical Product and Service Solutions* (SPSS), versión 21 para Windows.

Consideraciones éticas

Este estudio fue aprobado por el comité local de investigación en salud 1909, registro CONBIOÉTICA CEI 008 2018080.

Protección de personas y animales

Para esta investigación no se realizaron experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos

Se siguieron los protocolos del centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

RESULTADOS

Se incluyeron 28 pacientes, 14 pacientes en cada grupo. La edad promedio de la muestra fue de 43.5 años con prevalencia del sexo masculino (19/28); 17/28 eran casados y prevaleció la educación básica (16/28). No se identificaron en ninguno de los dos grupos pacientes con VIH (**Cuadro 1**). El antecedente de drogadicción en el grupo de farmacoresistencia se identificó en 2 pacientes y en ninguno en el grupo de comparación con OR de 0.462 y valor p de 0.241, sin ser significativa para este estudio (**Cuadros 2 y 3**). El alcoholismo se encontró en 6 pacientes en el grupo de resistencia a fármacos mientras que en el grupo sin resistencia a fármacos se encontraron 2/14 con OR de 0.533 y valor p = 0.104 (**Cuadros 2 y 3**). En relación con la diabetes en el grupo de resistencia a fármacos se encontraron 5/14 pacientes y en el grupo control 8/14 con OR de 1.560 y valor p = 0.225. El tabaquismo se identificó en 4 pacientes con resistencia a fármacos y en 3/14 en el grupo control con OR de 0.833 y valor p = 0.5 (**Cuadros 2 y 3**); por último, en relación con el contacto personal o directo con un paciente con TB-FR, se identificaron 8 pacientes en el grupo con resistencia a fármacos y en el grupo control solo 2 pacientes con OR de 8.00 y valor p = 0.023, siendo éste el único factor con mayor relevancia para padecer

Cuadro 1. Características de la muestra (n = 28)

Variable	
Edad	43.5 ± 4.5
Índice de masa corporal	24.15 ± 5.2
Estado civil	
Casado	17
Soltero	6
Unión libre	4
Viudez	1
Escolaridad	
Básica	16
Medio superior	10
Superior	2

resistencia a fármacos primaria en tuberculosis pulmonar. **Cuadros 2 y 3**

DISCUSIÓN

La manifestación pulmonar es la más frecuente en los casos de tuberculosis en Nuevo León; se identificó mayor prevalencia en pacientes del sexo masculino y una relación significativa con el antecedente de contacto previo a la infección con un familiar o conocido portador de TB-FR (OR 8, IC 1.2- 50). En un estudio realizado por

Cuadro 2. Variables sociodemográficas: comparación de grupos

Variable	Con resistencia a fármacos (n = 14)	Sin resistencia a fármacos (n = 14)	p
Edad	43 (23-59)*	48.5 (23-68)	0.329
Sexo			
Masculino	9	10	0.500
Femenino	5	4	
Estadio de IMC			0.104
Normal	12	8	
Sobrepeso-obesidad	2	6	
VIH negativo	14	14	-
Drogadicción			0.58
Negativo	12	14	0.241
Positivo	2	0	
Alcoholismo			0.104
Negativo	8	12	
Positivo	6	2	
Diabetes			0.225
Negativo	9	6	
Positivo	5	8	
Tabaquismo			0.500
Negativo	10	11	
Positivo	4	3	
Contacto con persona con resistencia a fármacos			0.023
Negativo	6	12	
Positivo	8	2	

Nivel de significación: p < 0.05. * Mediana (intervalo) U de Mann-Whitney.

Cuadro 3. Estimación de riesgo de resistencia a fármacos primaria

Variable	OR	IC	p
Contacto con persona con resistencia a fármacos	8.00	1.279-50.0	0.23
Alcoholismo			
Sí	0.533	0.273-1.042	0.104
No	2.40	0.686-8.39	
Diabetes			
Sí	1.5	0.699-3.479	0.225
No	0.650	0.305-0.699	
Tabaquismo			
Positivo	1.22	0.474-3.15	0.500
Negativo	.833	0.381-1.8	

Nivel de significación $p < 0.05$. IC: intervalo de confianza al 95%. OR: razón de momios.

Torres-Chang y colaboradores (2014) se encontró que la tuberculosis pulmonar es la más frecuente; de igual forma se identificó que cuando existe contacto con un paciente portador de TB-FR el riesgo es 22 veces superior que cuando no existe este contacto (OR: 22.2), sin encontrar relación con el sexo masculino.^{6,24,25}

En relación con el sexo y la edad no encontramos significación estadística en relación con el riesgo; sin embargo, en frecuencia se encontró una media de 43 años con predominio del sexo masculino (18/28), lo que coincide con lo reportado en un metanálisis realizado en Colombia, en el que Higueta y colaboradores encontraron mayor riesgo en el sexo masculino (OR: 4.9) y en relación con el rango de edad de 26 a 45 años (OR: 1.9).²⁶

En China Xin-Xu Li y su grupo (2015) realizaron un estudio de casos y controles en pacientes con TB-FR primaria en el que encontraron que el IMC igual o menor de 20, es decir, con peso bajo, es un factor de riesgo de farmacoresistencia primaria (OR: 4.33), lo que difiere en nuestro estudio, ya que encontramos que 12/14 pacientes en el grupo de casos tenían peso normal (OR: 0.222).²⁷

En relación con la diabetes en nuestro estudio no se encontró relación significativa, en cuanto a su frecuencia, Gómez y colaboradores (2015) encontraron prevalencia de diabetes tipo 2 del 47.2% en quienes tuvieron farmacoresistencia primaria, lo que difiere de nuestro estudio que reportó una frecuencia menor (35.7%).¹⁵ Finalmente, en relación con las variables socio-demográficas, tabaquismo, alcoholismo y VIH no se encontró una relación significativa con la resistencia a fármacos primaria al igual que en un trabajo presentado por Farías Curtidor y colaboradores (2016), en el que se encontró que no hay una relación estadísticamente significativa de la TB-FR con las variables sociodemográficas ni con la localización de la tuberculosis, IMC, tabaquismo, VIH y diabetes.¹⁴

CONCLUSIONES

El antecedente de contacto directo con un paciente portador de TB-FR es un factor de riesgo de resistencia a fármacos primaria, por lo que consideramos que la identificación adecuada de los contactos expuestos a una persona con TB-FR es de suma importancia para evitar la propagación de cepas resistentes en un área y proporcionar de forma efectiva el tratamiento a estas personas contagiadas con cepas farmacoresistentes.

Es muy importante continuar con la realización de estudios con el fin de identificar más factores asociados con la resistencia a fármacos en poblaciones con mayor número de población.

Una de las limitantes de este estudio fue el tamaño de la muestra, ya que en el periodo en el que se realizó el estado de Nuevo León y el país completo se encontraban atravesando uno de los periodos más críticos a nivel epidemiológico, la pandemia ocasionada por el virus SARS-CoV-2 y, debido a este periodo, muchos pacientes no acudían a la clínica a consulta de medicina familiar, lo que limitó la cantidad de detecciones encaminadas a la identificación de tuberculosis.

REFERENCIAS

1. Tuberculosis. OMS. www.who.int 2019. Disponible en: <https://www.who.int/topics/tuberculosis/es/>
2. Guía nacional para el manejo de la tuberculosis. OPS. www.paho.org 2018. Disponible en: https://www.paho.org/par/index.php?option=com_docman&view=download&category_slug=publicaciones-con-contrapartes&alias=576-guia-nacional-para-el-manejo-de-la-tuberculosis-2017.
3. Informe mundial de la tuberculosis. OMS. www.who.int 2017. Disponible en: https://www.who.int/publications/global_report/gtbr2017_executive_summary_es.pdf?ua=1.
4. Estándares para la atención de la tuberculosis en México. CNDH. www.cndh.org.mx 2019. Disponible en: <https://www.cndh.org.mx/sites/default/files/doc/Programas/VIH/OtrasPublicacionesdeinteresrelacionadosconelVIH/CENSIDA/Estandares%20para%20la%20atencion%20en%20TB.pdf>.
5. Pascual JF, Carrillo R, Hontañón V, Martínez M. Tratamiento de la enfermedad tuberculosa pulmonar y extrapulmonar. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2018; 36 (8): 507-516. DOI: 10.1016/j.eimc.2017.10.018.
6. Torres J, Franco M, Franco H, Zapata R. Los factores de riesgo en la aparición de resistencia multidrogo en pacientes con tuberculosis pulmonar. *Rev Méd Panacea* 2014; 4 (2): 31-35.
7. Norma Oficial Mexicana NOM-006-SSA2-2013. Para la prevención y control de la tuberculosis. dof.gob.mx 2013. Disponible en: http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5321934&fecha=13/11/2013.
8. Caminero, JA, Cayla, JA, García, JM, García, FJ, Palacios, JJ Diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis con resistencia a fármacos. *Arch Bronconeumol* 2017; 53 (9): 501-509.
9. Méndez AM, Palacios CDJR, Sánchez LG, Cuevas RZ. Pobreza, resistencia a los medicamentos, diagnóstico, VIH-SIDA y su impacto en la evolución de la tuberculosis en México. *Med UNAB* 2005; 8 (1): 37-42.
10. Cáceres FM. Factores de riesgo para abandono (no adherencia) del tratamiento antituberculoso. *Med UNAB* 2014; 7 (21): 172-180.
11. Salindri, AD, Kipiani, M, Kempker, RR, Gandhi, NR, Darchia, L Diabetes reduces the rate of sputum culture conversion in patients with newly diagnosed multidrug-resistant tuberculosis. *Open Forum Infect Dis* 2016; 3 (3): 1-10.
12. Skrahina, A, Hurevich, H, Zalutskaya, A, Sahalchyk, E, Astrauko, A. Multidrug-resistant tuberculosis in Belarus the size of the problem and associated risk factors. *Bull World Health Organ* 2013; 91 (1): 36-45.
13. Blanquer R, Rodrigo T, Casals M, Manzano JR, García JM. Resistencia a fármacos antituberculosos de primera línea en España durante 2010-2011 Estudio RETUBES. *Arch Bronconeumol* 2015; 55 (1): 24-30. DOI: 10.1016/j.arbres.2014.06.001.
14. Farías LE, Mejía CP, Osorio GI, Pérez LJ, Preciado C. Factores de riesgo para el desarrollo de Tuberculosis multidrogorresistente en Colombia, 2008 a 2011. *Rev Salud Pública* 2016; 18 (6): 845-857.
15. Gómez A, Magaña M, López S, Aranda M, Ornelas DE. Diabetes y otros factores de riesgo para la tuberculosis resistente a múltiples fármacos en una población mexicana con tuberculosis pulmonar: estudio de casos y controles. *Arch Invest Médica* 2015; 46 (2): 142-148.
16. Tuberculosis datos y cifras. OMS. www.who.int 2019. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/factsheets/detail/tuberculosis>.
17. Perfil tuberculosis México. OMS. www.who.int 2019. Disponible en: <https://www.who.int/tb/country/data/profiles/es/>.
18. Cifras oficiales tuberculosis. Cenaprece. www.cenaprece.salud.gob.mx 2017. Disponible en: http://www.cenaprece.salud.gob.mx/programas/interior/micobacteriosis/tuberculosis/cifras_oficiales.html.
19. Éxito en el tratamiento tuberculosis resistente en México. Cenaprece. www.cenaprece.salud.gob.mx 2016. Disponible en: <http://www.cenaprece.salud.gob.mx/programas/interior/micobacteriosis/descargas/pdf/ExitoDeTXFRMexico.pdf>.
20. Directrices para la vigilancia de la farmacorresistencia en la tuberculosis. OMS. www.who.int 2019 [citado 26 diciembre 2019]. Disponible en: https://www.who.int/tb/publications/2015/drs_guidelines/es/.
21. Factores de riesgo. OMS. www.who.int 2020. Disponible en: https://www.who.int/topics/risk_factors/es/.
22. Cifras y datos obesidad. OMS. www.who.int 2020. Disponible en: <https://www.who.int/features/factfiles/obesity/facts/es/>.
23. Diccionario. Real academia española. www.rae.es 2020. Disponible en: www.rae.es/dpd/.
24. AA. Como recurso para profesionales de la salud. AA. www.aa.org 2020. Disponible en: https://www.aa.org/pages/es_ES/aa-as-a-resource-for-the-health-care-professional.
25. Taller sobre la planificación administración y evaluación. PAHO. iris.paho.org 2019. Disponible en: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/3300/Tallersobreplanificacion,administracionyevaluacion_Glosario.pdf?sequence=1&isAllowed=y.
26. Higueta, L, Arango, C, Cardona, J. Factores de riesgo para la infección por tuberculosis resistente: Metanálisis de estudios de casos y controles. *Rev Esp Salud Publica* 2018. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S113557272018000100505&lng=es.
27. Li XX, Lu W, Zu RQ. Comparing risk factors for primary multidrug-resistant tuberculosis and primary drug-susceptible tuberculosis in Jiangsu province, China: a matched-pairs case-control study. *Am J Trop Med Hyg* 2015; 92 (2): 280-5.