



# Infectio

## Asociación Colombiana de Infectología

www.elsevier.es/infectio



### ORIGINAL

## Resistencia a fármacos antituberculosis en pacientes coinfectados con tuberculosis y virus de la inmunodeficiencia humana, en un hospital de referencia de 2007 a 2010 en Cali (Colombia)

David A. de Paz<sup>a</sup>, Laura Potes<sup>a</sup>, Edgardo Quiñónez<sup>a</sup>, Luisa Fernanda Martínez<sup>b</sup>, Magda Cepeda<sup>c</sup>, Nora Guarín<sup>d</sup>, Juan Diego Vélez<sup>e</sup>, Fernando Rosso<sup>e</sup>, José Fernando García-Goez<sup>e,\*</sup> y el grupo de investigación de tuberculosis de la Fundación Valle del Lili

<sup>a</sup>Universidad ICESI - Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia

<sup>b</sup>Servicio de Micobacterias de la Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia

<sup>c</sup>Centro de Investigaciones de la Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia

<sup>d</sup>Servicio de Patología, Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia

<sup>e</sup>Servicio de Infectología, Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia

Recibido el 26 de agosto de 2012; aceptado el 19 de septiembre de 2012

#### PALABRAS CLAVE

Tuberculosis;  
Virus de la inmunodeficiencia humana;  
Resistencia antituberculosis;  
Isoniazida;  
Rifampicina;  
TB-MDR

#### Resumen

**Objetivo:** La resistencia a los fármacos antituberculosis es de gran interés en salud pública. La coinfección con virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) ha cambiado el comportamiento de dicha enfermedad. El objetivo de nuestro estudio es determinar la prevalencia de la resistencia a fármacos antituberculosis en pacientes coinfectados con tuberculosis (TB)/VIH.

**Método:** Se realizó un estudio retrospectivo a partir de la revisión de los registros clínicos de casos nuevos y fracasos de TB coinfectados con VIH que consultaron a un centro de atención de nivel IV desde 2007 a 2010 y que contaban con pruebas de susceptibilidad.

**Resultados:** Un 52% de los pacientes procedían de Santiago de Cali, y un 8%, de Buenaventura. La TB se presentó de forma extrapulmonar en el 80% de los pacientes. Del 48% de los sujetos que conocían su estado VIH previo al diagnóstico de la TB, el 40% estaban en terapia antirretroviral. El 16% de los casos eran fracasos, entre los cuales se detectó un caso multi-drogorresistente. De los casos nuevos, se encontró monorresistencia a la isoniazida del 14%, y una resistencia total del 28%.

**Conclusiones:** Se encontró una mayor prevalencia de resistencia a la esperada en población coinfectada TB/VIH; por lo que es necesario fortalecer el trabajo en equipo entre las entidades públicas y privadas para controlar dicha situación y fomentar el diagnóstico temprano y la realización de pruebas de susceptibilidad a fármacos antituberculosis.

© 2012 ACIN. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

\*Autor para correspondencia.

Fundación Valle del Lili. Avenida Simón Bolívar. Cra 98 No 18-49. Santiago de Cali, Colombia.

Tel.: (57) (2) + 331-9090. Ext 7421 - 7149; fax: (57) (2) + 331-8769; Web: <http://www.clinicalili.org>

Correo electrónico: [Jofergarcia@gmail.com](mailto:Jofergarcia@gmail.com) (J.F. García-Goez).

**KEYWORDS**

Tuberculosis;  
Human  
immunodeficiency  
virus;  
Anti-tuberculosis  
resistance;  
Isoniazid;  
Rifampicin;  
MDR-TB

## Resistance to anti-tuberculosis drugs in patients co-infected with tuberculosis and human immunodeficiency virus from 2007 to 2010 in a reference hospital in Cali (Colombia)

**Abstract**

**Background:** Resistance to anti-tuberculosis treatment is a matter of great interest in terms of public health. TB/HIV coinfection changed what was previously known about TB. Our study attempts to determine the prevalence of resistance to TB drugs among a local TB/HIV population.

**Methods:** A retrospective study was conducted, which consisted of a review of the clinical records of new and relapsing cases of TB/HIV coinfecting patients, with drug susceptibility tests, who attended an advanced medical care centre in Cali, Colombia, between 2007 and 2010.

**Results:** Just over half (52%) of the patients were native from Cali, and 8% were from Buenaventura. An extra-pulmonary presentation of TB was seen in 80% of the subjects. Almost half (48%) were HIV positive before the diagnosis of tuberculosis was made, 40% of whom were on HAART treatment. Of the total cases, 16% were relapses, including one case of multi-drug resistant (MDR)-TB. Among the new cases, 14% were resistant to isoniazid only, making a total of 28% being resistant to this.

**Conclusions:** There was a higher than expected prevalence of resistance in TB/HIV patients. There is an urgent need to improve the team work between public health organizations and private medical institutions, and this cooperation should be of great priority, as it is a means to control and promote early diagnosis with drug-susceptibility tests.

© 2012 ACIN. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved

**Introducción**

La tuberculosis (TB) es una enfermedad oportunista común entre los pacientes infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y es una de las primeras causas de muerte en países de alta prevalencia para la TB<sup>1,2</sup>. La Organización Mundial de la Salud estima que 1/3 de la población mundial se encuentra infectada por el *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*), reportándose anualmente 8,8 millones de casos nuevos de TB activa, falleciendo 3 millones<sup>1</sup>. Alrededor del 10 al 12% de los pacientes diagnosticados nuevos con TB están coinfectados con VIH globalmente<sup>1</sup>, y en Cali, la prevalencia de la coinfección ha sido reportada en diferentes series entre el 6,5 y el 5,7%<sup>3,4</sup>.

La resistencia mundial de tuberculosis con farmacoresistencia múltiple (TB-MDR) para 2008 se estimó en 3,6% (~ 440.000 casos), causando ~ 150.000 muertes<sup>5</sup>. Se han registrado tasas de 2,9 y 5,7% de TB-MDR para los casos nuevos y tratados, respectivamente, donde el 57% de estos provenían de China, Rusia e India<sup>5,6</sup>, mientras el 5,4% de los TB-MDR corresponden a tuberculosis extensamente resistente<sup>5</sup>. Moreira et al. describen los resultados de un estudio transversal en el Valle del Cauca, específicamente en el área de Buenaventura, donde la resistencia a isoniazida (H), rifampicina y MDR en casos nuevos fue del 22, 6 y 6%, respectivamente para 2001<sup>7</sup>, y, hace poco, se publica la caracterización de 10 casos de tuberculosis extensamente resistente en el Valle del Cauca, donde uno de estos era de un paciente portador del VIH<sup>8</sup>.

La población que convive con VIH tiene el riesgo de desarrollar TB-MDR, pero, dada la proporción de pérdida de los datos, no ha sido posible tener conclusiones<sup>5</sup>.

La información de resistencia a fármacos antituberculosis en población coinfectada TB/VIH en nuestra región es desconocida<sup>9-14</sup>. Este estudio tiene como objetivo describir la prevalencia de la resistencia a fármacos antituberculosis en personas coinfectadas con TB/VIH, de una población VIH atendida en la Fundación Valle del Lili durante 2007-2010.

**Materiales y métodos**

Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo en una población de 68 pacientes coinfectados con TB/VIH, atendidos entre 2007 y 2010 en la Fundación Valle del Lili, institución de cuarto nivel con un área de influencia en el sur occidente de Colombia.

La población de estudio se limitó a pacientes que presentaban un diagnóstico de TB confirmado mediante cultivo y en los que se disponía del resultado de pruebas de susceptibilidad a fármacos antituberculosis. Se incluyeron tanto casos nuevos como fracasos.

Se recolectaron variables demográficas, clínicas, virológicas, inmunológicas y de laboratorio de los registros clínicos de las bases de datos del servicio de infectología, el cual registra todos los casos de TB diagnosticados en la clínica a través de los servicios clínicos, quirúrgicos y de laboratorio de micobacterias. Adicionalmente, los resultados de las pruebas de susceptibilidad se obtuvieron directamente de los registros de microbiología de la Fundación Valle del Lili y de los resultados de laboratorios externos del Centro Internacional de Entrenamiento e Investigaciones Médicas de Cali, del laboratorio de la Corporación para Investigaciones Biológicas de Medellín y del Laboratorio de Micobacterias del Instituto Nacional de Salud.

Como parte del análisis estadístico en la muestra total, los datos continuos se presentan como medias  $\pm$  desviación estándar (en caso de distribución normal) y medianas y rango intercuartil (para variables influenciadas por valores extremos). Los datos categóricos se plasmaron en forma de porcentajes.

Todos los análisis se llevaron a cabo con el uso del *software* STATA 11.0. Este estudio cuenta con la aprobación del Comité de Investigación Biomédica de la Institución.

## Resultados

De los 68 pacientes coinfectados que ingresaron en la cohorte durante 2007 a 2010, el 75% (n = 51) cursaron una TB confirmada por cultivo, y en la mitad de estos pacientes (n = 25 [49%]) se disponía de una prueba de susceptibilidad a fármacos antituberculosis de primera y/o segunda línea. En la tabla 1 se describen las características generales de la población del estudio.

En su mayoría, fueron hombres (n = 22 [88%]), y la edad fue superior a 33 años en la mitad de los pacientes [RIC = 27-43]. Un poco más de la mitad de los pacientes incluidos en el estudio procedieron de Santiago de Cali, y alrededor del 8% de Buenaventura. En relación con los factores de riesgo de la población, el tabaquismo fue el más frecuente en la cuarta parte de los pacientes (n = 6 [24%]), seguido por el antecedente de TB previa (n = 4 [16%]). El antecedente de tabaquismo es considerado como uno de los principales factores de riesgo no solamente para el desarrollo de enfermedades pulmonares crónicas, sino que además aumenta el riesgo de infección por *M. tuberculosis*<sup>15,16</sup>.

No se detectaron casos con el antecedente de contactos previos o coinfección con el virus de hepatitis C, aunque cerca del 8% de los pacientes refirieron farmacodependencia. Se identificó un retraso en el diagnóstico entre 1 a 3 meses en casi la tercera parte de la población del estudio (n = 7 [28%]), y en 2 pacientes fue superior a 3 meses.

La presentación de la TB fue extrapulmonar en el 80% de los pacientes. Cerca de la mitad de estos habían sido diagnosticados de VIH previo a la detección de la TB. De estos, 10 pacientes (40%) habían iniciado terapia antirretroviral antes del diagnóstico de TB, de los cuales, 6 tenían esquemas a base de inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos. La mitad de los pacientes tenían un recuento de CD4 inferior a 80 células/mm<sup>3</sup> (RIC = 41-140) en el momento del diagnóstico de la TB, y se detectaron conteos inferiores a 50 células/mm<sup>3</sup> en 6 pacientes. Por otra parte, la carga viral detectada en los pacientes fue alta, siendo superior a 34.790 copias/ml en el 50% de los mismos (RIC = 2.134-500.000), y superior a 100.000 copias/ml o > 5 Log en 6 pacientes.

Para el análisis del perfil de resistencia, 21 pacientes se presentaron como caso nuevo de TB, y 4 habían recibido previamente tratamiento para la TB. En los casos nuevos, el 14% cursaron con monorresistencia a H y el 5% a ácido para-amino-salicílico. Entre los casos nuevos, el 4,7% presentaron polirresistencia combinada a estreptomina con etambutol (E); H con estreptomina y a H con E. En una tercera parte (28,5%) de los casos nuevos y en la mitad de los previamente tratados, se evidenció resistencia a la H, siendo la de alto nivel la más prevalente. En el estudio

**Tabla 1** Caracterización de los pacientes coinfectados con tuberculosis/virus de la inmunodeficiencia humana con estudios de resistencia a fármacos antituberculosis

	n = 25 n (%)
Sexo masculino	22 (88)
Edad (mediana [rango intercuartílico]) (años)	33 [27-43]
Régimen contributivo	22 (88)
Procedencia de área urbana <sup>a</sup>	21 (84)
Cali	13 (52)
Buenaventura	2 (8)
Otros <sup>b</sup>	6 (24)
Factores de riesgo	
Tabaquismo <sup>c</sup>	6 (24)
Antecedentes de TB previa <sup>a</sup>	4 (16)
PPD > 5 mm <sup>d</sup>	3 (12)
Farmacodependencia <sup>e</sup>	2 (8)
EPOC <sup>a</sup>	2 (8)
Contacto previo <sup>f</sup>	0 (0)
Virus de hepatitis C <sup>g</sup>	0 (0)
Tiempo de retraso diagnóstico <sup>h</sup>	
< 30 días	10 (40)
31-89 días	7 (28)
> 90 días	2 (8)
Presentación de la TB	
Extrapulmonar	20 (80)
Pulmonar	5 (20)
VIH previo al diagnóstico de la TB	12 (48)
En TARV al diagnóstico de la TB	10 (40)
Esquema a base de IP	4 (16)
Esquema a base de ITINAN	6 (24)
Recuento de CD4 al diagnóstico de la TB <sup>c</sup>	
Mediana (rango intercuartílico) células/mm <sup>3</sup>	80 (41-140)
CD4 < 50 células/mm <sup>3</sup>	6 (24%)
Carga viral para VIH al diagnóstico de la TB <sup>i</sup>	
Mediana (rango intercuartílico) copias/mL	34.790 (2.134-500.000)
>100,000 copias/mL	6 (24%)

a. En 1 sujeto de investigación no fue posible recolectar esta información.

b. Bogotá, Puerto Tejada, Jamundí, Palmira, Vijes, Piendamó.

c. Doce sujetos sin datos.

d. En 12 pacientes se conocía el estado de realización de PPD previa, 4 pacientes se descartaron del análisis por antecedente de TB previa y solo en 6 pacientes se realizaron estudios previos de PPD. En 3 pacientes se interpretó la PPD como positiva, y a ninguno se le pautó tratamiento quimiopreventivo.

e. Trece sujetos sin datos.

f. En 2 sujetos, perdidos del seguimiento de la cohorte, no fue posible recolectar esta información.

g. Once sujetos sin datos.

h. En 6 pacientes se desconoce el tiempo de duración de los síntomas.

i. Ocho sujetos sin datos.

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; IP: inhibidores de la proteasa; ITINAN: inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos; TARV: terapia antirretroviral; TB: tuberculosis; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

**Tabla 2** Resistencia a fármacos antituberculosis en casos nuevos y previamente tratados de pacientes coinfectados con tuberculosis/virus de la inmunodeficiencia humana

	Casos nuevos (%)	Casos previamente tratados (%)
<b>n</b>	<b>21</b>	<b>4</b>
<b>Monorresistencia</b>	<b>4 (19)</b>	<b>0</b>
Isoniazida	3 (14)	0
Ácido para-amino-salicílico	1 (5)	0
<b>Polirresistencia</b>	<b>4 (19)</b>	<b>1 (25)</b>
Estreptomina + etambutol	1 (4,7)	0
Isoniazida + estreptomina	1 (4,7)	0
Isoniazida + etambutol	1 (4,7)	0
Isoniazida + ethionamida	1 (4,7)	0
Isoniazida + pirazinamida	0	1 (25)
<b>Farmacorresistencia (H+R)</b>	<b>0</b>	<b>1 (25)</b>
<b>Total de resistencia por fármacos</b>		
Isoniazida	6 (28,5)	2 (50)
0,2 µg/L	2 (9,5)	1 (25)
1,0 µg/L	4 (19)	1 (25)
Rifampicina	0	1 (25)
Etambutol	2 (9,5)	0
Estreptomina	2 (9,5)	0
Pirazinamida	0	1 (25)

H: isoniazida; R: rifampicina.

se encontró un paciente MDR, el cual era un caso previamente tratado (tabla 2).

El caso de TB-MDR se documentó en un sujeto de sexo masculino procedente de Cali, diagnosticado de VIH 48 meses previo al diagnóstico de la TB, en terapia antirretroviral con etravirina + darunavir/ritonavir + zidovudina + lamivudina y con recuentos de CD4 de 198 células/mm<sup>3</sup> y CV-VIH 500.000 copias/mL en el momento del diagnóstico de la TB, con una presentación pericárdica. Los desenlaces al tratamiento de la TB son desconocidos.

## Discusión

Los resultados de este estudio documentan una monorresistencia (14%) y resistencia global (28%) a H en pacientes nuevos coinfectados superior a la documentada en el estudio nacional realizado en población general, donde la monorresistencia a H fue del 2,27 y del 7,46% para la resistencia global<sup>17</sup>. Destacamos que estos pacientes no recibieron profilaxis con H para el manejo de la infección latente por tuberculosis, y la mitad de los aislamientos presentaban un perfil fenotípico de resistencia de alto nivel a H con concentraciones mínimas inhibitorias de 1,0 µg/dL.

La resistencia al ácido para-amino-salicílico, E y pirazinamida es explicada por lo limitante de las pruebas de susceptibilidad. Estas tienen una credibilidad superior al

90% para la H y rifampicina, siendo inferior para el E, la estreptomina y la pirazinamida, y con poca utilidad en la evaluación de fármacos como etionamida, cicloserina y PAS<sup>18</sup>.

La TB-MDR en población coinfectada con TB/VIH no ha sido reportada en Colombia<sup>3,11,14,19</sup>. No documentamos ningún caso de TB-MDR en pacientes nuevos, y en el 25% de los pacientes previamente tratados se describe la presencia de TB-MDR. Dichos hallazgos son inferiores a los resultados presentados por Garzón et al.<sup>17</sup>, donde se describe 2,38 y 31,44% de resistencia TB-MDR en casos nuevos y previamente tratados, respectivamente. Consideramos que estos resultados se pueden ver afectados por el hecho de que solo el 37% de los pacientes coinfectados TB/VIH tenían un perfil de resistencia realizado; al ser este un estudio retrospectivo, se desconocen los motivos por lo que estas pruebas no fueron realizadas. Se requieren futuros estudios que cuenten con una población mayor, con el objetivo de confirmar esta resistencia tan elevada en nuestra región.

En el momento de evaluar el impacto de la resistencia en el desenlace al tratamiento, encontramos que esta información no estaba disponible, debido a que la mayoría de los pacientes recién diagnosticados no tienen la continuidad en su manejo a través de nuestra institución, y los programas de TB no disponían de esta información en el momento del análisis. Debilidad que puede fortalecerse si se implementan programas integrados de manejo y vigilancia de la coinfección siguiendo las directrices del Plan estratégico para la expansión y/o fortalecimiento de la Estrategia DOTS/TAS 2006-2015 del Programa Nacional de Tuberculosis<sup>20</sup>, y mejorando las alianzas en la lucha contra la TB entre el sector público y privado<sup>21</sup>.

Aunque los estudios de vigilancia global de resistencia realizados por la Organización Mundial de la Salud no han demostrado que ser portador del VIH sea un factor de riesgo independiente para el aumento de la resistencia<sup>22</sup>, nuestros hallazgos generan una alerta para los programas de atención de la TB en el ámbito local y nacional. Creemos que se debe fortalecer la vigilancia epidemiológica y permitir la disponibilidad de nuevos métodos diagnósticos, como las pruebas rápidas de detección de resistencia a fármacos antituberculosis convencionales y métodos moleculares, así como cultivos y baciloscopias, que deberían ser realizados oportunamente en la totalidad de la población coinfectada.

## Declaración de autoría y aceptación para la publicación

Esta investigación hace parte de las actividades del grupo de investigación en tuberculosis de la Fundación Valle del Lili (FVLTB).

## Responsabilidades éticas

La información registrada en este manuscrito no ha sido publicada en otra revista de interés científico y/o congresos académicos.



## Aprobación del Comité de Ética y consentimiento informado

Al ser un estudio descriptivo retrospectivo, no se realizó consentimiento informado.

## Conflicto de intereses

Para el desarrollo de este proyecto de investigación, no se tuvo ningún apoyo económico.

## Agradecimientos

Al grupo de de investigación de tuberculosis de la Fundación Valle del Lili: Comité de Vigilancia epidemiológica: enfermera Yamileth Bedoya. Infectología: doctora Paola Pérez. Laboratorio de microbiología: bacteriólogas Mónica Recalde, Claudia Rocío Castañeda y Alejandra Tóala. Medicina Interna: Santiago Vallejo. Neumólogos: doctores Liliana Fernández, Fernando Sanabria y William Martínez. Patólogos: doctora Nora Guarín.

Al programa departamental de control de la tuberculosis del Valle del Cauca: Liliana Forero, Sandra Carrillo; y al Centro Internacional de Entrenamiento e Investigaciones Médicas: Beatriz Ferro.

## Bibliografía

- Corbett EL, Watt CJ, Walker N, Maher D, Williams BG, Raviglione MG, et al. The growing burden of tuberculosis: global trends and interactions with the HIV epidemic. *Arch Intern Med.* 2003;163:1009-21.
- Lawn SD, Wilkinson RJ, Lipman MC, Wood R. Immune reconstitution and "unmasking" of tuberculosis during antiretroviral therapy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177:680-5.
- Rojas CM, Villegas SL, Piñeros HM, Chamorro EM, Durán CE, Hernández EL, et al. Clinical, epidemiological and microbiological characteristics of a cohort of pulmonary tuberculosis patients in Cali, Colombia. *Biomedica.* 2010;30:482-91.
- Crespo MP, Heli Corral R, Alzate A, Carrasquilla G, Sánchez N. Mycobacterial infections in HIV-infected patients in Cali, Colombia. *Rev Panam Salud Publica.* 1999;6:249-55.
- World Health Organization. Multidrug and extensively drug-resistant TB (M/XDR-TB): 2010 global report on surveillance and response. Ginebra: World Health Organization; 2011.
- Bazira J, Asiimwe BB, Joloba ML, Bwanga F, Matee MI. Use of the GenoType(R) MTBDRplus assay to assess drug resistance of Mycobacterium tuberculosis isolates from patients in rural Uganda. *BMC Clin Pathol.* 2010;10:5.
- Moreira CA, Hernández HL, Arias NL, Castaño MC, Ferro BE, Jaramillos E. Initial drug resistance as a threat for tuberculosis control: the case of Buenaventura, Colombia. *Biomedica.* 2004;24 Suppl 1:73-9.
- Nieto LM, Ferro BE, Villegas SL, Mehaffy C, Forero L, Moreira C, et al. Characterization of extensively drug-resistant tuberculosis cases from Valle del Cauca, Colombia. *J Clin Microbiol.* 2012;50:4185-7.
- Castiblanco C, Ribón W. Coinfección de tuberculosis en pacientes con VIH/SIDA: un análisis según las fuentes de información en Colombia. *Infectio.* 2006;10:232-42.
- Peñuela-Epalza M, Vásquez-Beltrán M, Rosa-Barraza KDL, Hernández-Tapia H, Collazos-Daza J, Yanes-Miranda Y. Factores asociados a la coinfección VIH/SIDA-tuberculosis. 2006;22:5.
- Cortés JA, Hidalgo P, Rey Sánchez DL, Parra Serrano G, Gutiérrez I. Tuberculosis en pacientes con infección por VIH en el Hospital Universitario de San Ignacio, 2002-2006. *Infectio.* 2007;11:16-22.
- Corrales-Álvarez M, De la Pava-Salgado E, Hurtado-Tobón LH. HIV incidence in cases of tuberculosis in Armenia, Colombia. *Rev Salud Publica (Bogota).* 2011;13:1022-30.
- Llerena C, Fadul SE, Garzón MC, Mejía G, Orjuela DL, García LM, et al. Resistencia de Mycobacterium tuberculosis a los fármacos antituberculosos en menores de 15 años en Colombia. *Biomedica.* 2010;30:362-70.
- Ritacco V, Gonçalves Morgado M, García LF. The Situation of HIV/Mycobacterium tuberculosis Co-Infection in South America. *The Open Infectious Diseases Journal.* 2011;5(Suppl 1-M7):8.
- Den Boon S, Van Lill SW, Borgdorff MW, Verver S, Bateman ED, Lombard CJ, et al. Association between smoking and tuberculosis infection: a population survey in a high tuberculosis incidence area. *Thorax.* 2005;60:555-7.
- Bates MN, Khalakdina A, Pai M, Chang L, Lessa F, Smith KR. Risk of tuberculosis from exposure to tobacco smoke: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2007;167:335-42.
- Garzón MC, Angée DY, Llerena C, Orjuela DL, Victoria JE. Surveillance of Mycobacterium tuberculosis resistance to anti-tuberculosis drugs. *Biomedica.* 2008;28:319-26.
- Farga CV, Caminor JA. Tuberculosis. Santiago de Chile: Editorial Mediterráneo; 1992, 2011.
- World Health Organization Colombia. Tuberculosis profile. 2012 [consultado 18 Nov 2012]. Disponible en: [https://extranet.who.int/sree/Reports?op=Replet&name=/WHO\\_HQ\\_Reports/G2/PROD/EXT/TBCountryProfile&ISO2=CO&outtype=html](https://extranet.who.int/sree/Reports?op=Replet&name=/WHO_HQ_Reports/G2/PROD/EXT/TBCountryProfile&ISO2=CO&outtype=html)
- Ministerio de Protección Social. Plan Estratégico Colombia Libre de Tuberculosis 2010-2015: Para la expansión y fortalecimiento de la estrategia alto a la tuberculosis; 2009.
- Uplekar M. Involving private health care providers in delivery of TB care: global strategy. *Tuberculosis (Edinb).* 2003;83:156-64.
- Zignol M, Van Gemert W, Falzon D, Sismanidis C, Glaziou P, Floyd K, et al. Surveillance of anti-tuberculosis drug resistance in the world: an updated analysis, 2007-2010. *Bull World Health Organ.* 2012;90:111-119D.