



RESISTENCIA DE ISONIAZIDA Y RIFAMPICINA FRENTE A OTROS ANTIMICROBIANOS EN PACIENTES ADULTOS CON TUBERCULOSIS

RESISTANCE OF ISONIAZID AND RIFAMPICIN AGAINST OTHER ANTIMICROBIALS IN ADULT PATIENTS WITH TUBERCULOSIS

*Morales Briones José Alexander¹
Barrantes Romero Allyson Esther²*

Resumen

Objetivo general: Determinar la resistencia de la Isoniazida y Rifampicina frente a otros antimicrobianos en pacientes adultos con tuberculosis. Objetivos específicos: Identificar la resistencia de la Isoniazida frente a otros antimicrobianos en pacientes adultos con tuberculosis. Identificar la resistencia de la Rifampicina frente a otros antimicrobianos en pacientes adultos con tuberculosis. Metodología: Se realizó una revisión bibliográfica sistemática de artículos publicados en inglés y español correspondientes al año 2016 hasta el 2021 en las bases de datos Science Direct y PubMed. La búsqueda se realizó por medio de la abreviatura PICO. La estrategia de búsqueda se llevó a cabo en la plataforma de los descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS) "Adulto" "Tuberculosis" "Isoniazida" "Rifampicina" "Antimicrobianos" "Resistencia a fármacos" y en inglés de (MeSH) "Adult" "Mycobacterium tuberculosis" "Isoniazid" "Rifampin" "Anti-Infective" "Agents Drug Resistance, se empleó los operadores booleanos AND y OR. Se esquematizó el diagrama de flujo (PRISMA). El análisis de las fuentes bibliográficas permitió la comprensión y el análisis de los referentes teóricos. Conclusiones: Se concluye que, la mutación S315T del gen katG, se ve implicada en la resistencia a isoniazida, para confirmar ello se debe realizar uso de pruebas como el PCR-RFLP. La detección temprana ayudará en la eficacia del tratamiento en pacientes con tuberculosis que presenten resistencia a la isoniazida. Se concluye que el gen KatG no es el único involucrado en la resistencia a la isoniazida. Puesto que, un estudio identificó que el gen rpoB también ofrecía resistencia a este tratamiento, así como a la rifampicina. Es decir, la resistencia a estos dos fármacos es similar, debido a la mutación de los genes de mycobacterium tuberculosis.

Palabras Clave: resistencia, isoniazida, rifampicina, antimicrobianos, pacientes adultos

Abstract

General objective: To determine the resistance of isoniazid and rifampin against other antimicrobials in adult patients with tuberculosis. Specific objectives: To identify the resistance of isoniazid against other antimicrobials in adult patients with tuberculosis. To identify the resistance of rifampicin against other antimicrobials in adult patients with tuberculosis. Methodology: A systematic bibliographic review was carried out of the articles published in English and Spanish corresponding to the year 2016 to 2021 in the Science Direct and PubMed databases. The search was carried out using the abbreviation PICO. The search strategy was carried out in the platform of descriptors in Health Sciences (DeCS) "Adult" "Tuberculosis" "Isoniazid" "Rifampicin" "Antimicrobials" "Drug Resistance" and in English of (DeCS) "Adult" "Mycobacterium tuberculosis" "Agents" Isoniazid "" Rifampicin "" Anti-infectives ""Drug Resistance, Boolean operators AND and O were used. The flow diagram (PRISMA) was drawn. The analysis of bibliographic sources allowed the understanding and analysis of the theoretical references. Conclusions: It is concluded that the S315T mutation of the katG gene is involved in resistance to isoniazid, to confirm this, tests such as PCR-RFLP must be used. Early detection will aid in the efficacy of treatment in tuberculosis patients who are resistant to isoniazid. It is concluded that the KatG gene is not the only one involved in resistance to isoniazid. Since, a study identified that the rpoB gene also offered resistance to this treatment, as well as to Rifampicin. That is, resistance to these two drugs is similar, due to the mutation of the genes of mycobacterium tuberculosis.

Keywords: resistance, isoniazid, rifampicin, antimicrobials, adult patients

¹Estudiante de medicina humana. Universidad Señor de Sipán, Pimentel-Perú, mbrionesjoseale@crece.uss.edu.pe, <https://orcid.org/0000-0001-9972-6802>

²Estudiante de medicina humana. Universidad Señor de Sipán, Pimentel-Perú, bromeroallysone@crece.uss.edu.pe, <https://orcid.org/0000-0003-0901-0734>



1. Introducción

Las enfermedades infecciosas son aquellas originadas por microorganismos que pueden estar alojados dentro o fuera de nuestro cuerpo. Tal es el caso de *Mycobacterium tuberculosis*, una bacteria que daña usualmente los pulmones. (1) Este bacilo es causante de la TBC “tuberculosis” y se encuentra presente en una cuarta parte de la población mundial; no obstante, puede que algunas personas no hayan presentado la enfermedad. (2)

A nivel global, se posiciona entre los diez principales causantes de mortalidad, y la principal fuente por único agente infeccioso. Según OMS, en el año 2019, aproximadamente 10 millones de personas se enfermaron de tuberculosis en todo el mundo: 5,6 millones de hombres, 3,2 millones de mujeres y 1,2 millones de niños (3). Asimismo, en dicho año, se informó que unos 1,4 millones de personas fallecieron por afecciones asociadas a la tuberculosis (4). Se considera que, la tuberculosis afecta en mayor proporción a los adultos; sin embargo, todos los grupos etarios se encuentran en riesgo.

La situación empeora en casos de tuberculosis multirresistente, donde se describen situaciones en las que se llega incluso a ser resistente a los dos mejores antibióticos: rifampicina e isoniazida. En el 2019, se notificó a nivel global un total de 206 030 personas con tuberculosis multirresistente, lo que indicaba un incremento del 10% con respecto a las 186 883 personas de 2018 (3). Los antibióticos están implicados en enfrentar distintas enfermedades infecciosas, su uso indispensable manifiesta una creciente resistencia, lo cual ha generado un gran problema en la actualidad, haciendo que el panorama clínico sea preocupante, ya que distintas enfermedades como la tuberculosis, no podrían ser tratadas eficazmente.

Dentro de este contexto, la resistencia cada vez aumenta tanto en el Perú como en otros países y con un mayor peligro a fin de tratar enfermedades ya sean complejas o comunes, lo demuestran así varios estudios realizados, como en España que actualmente es 5 veces más el porcentaje global de cepas de *Mycobacterium tuberculosis* resistentes en la población nativa. Además, ha aumentado a un 70% las tasas de mortalidad en Estados Unidos, ya que pacientes multirresistente a fármacos y con infecciones severas no han podido lograr un tratamiento eficiente para afrontar la enfermedad (4). Ante esta problemática nos planteamos la siguiente pregunta: ¿En adultos con tuberculosis, la Isoniazida y Rifampicina son más resistentes respecto a otros antimicrobianos?

2. Materiales y Métodos

2.1 Tipo de Investigación

La investigación fue de tipo cualitativa, porque buscó comprender la resistencia de la Isoniazida y rifampicina frente a otros antimicrobianos que se usan en el tratamiento de la tuberculosis de los



pacientes adultos (5). La investigación utilizó el diseño de revisión sistemática contemplado en el protocolo prisma (6).

La realización del presente trabajo tuvo como base identificar la Idea de estudio, Tuberculosis y Resistencia a antibióticos. Posteriormente, se planteó el problema de estudio por medio de la pregunta PICO, quedando establecida de la siguiente manera: P: Adultos con tuberculosis, I: Isoniazida y rifampicina, C: Antimicrobianos, O: Resistencia a fármacos. Luego, se formuló la pregunta clínica, con la finalidad de seguir un orden predeterminado, quedando de la siguiente forma: ¿En adultos con tuberculosis, la isoniazida y rifampicina tienen más resistencia con respecto a otros antimicrobianos?

Se hizo uso de la plataforma DECS, para poder filtrar los términos en los diferentes bancos de datos. Se buscaron los términos: adulto, tuberculosis, isoniazida, rifampicina, antimicrobianos, resistencia a fármacos. Luego, los términos obtenidos del DECS se utilizaron para identificar la Similitud de MeSH en PubMed. El siguiente paso fue realizar el planteamiento de búsqueda por variables, las cuales fueron: adult, isoniazid/ rifampin, anti-infective agents, drug resistance. Como último paso, aquellos términos obtenidos fueron complementados con los operadores booleanos, dando como resultado la siguiente búsqueda avanzada: (Drug combination OR rifampin OR Isoniazid) AND (Age group OR Mycobacterium tuberculosis) AND (Drug effect) AND (Drug resistance).

Una vez obtenida la búsqueda avanzada, ésta se introdujo en la base de datos de ScienceDirect y Pubmed. En ScienceDirect se obtuvieron 17,436 resultados, mientras que en Pubmed se obtuvieron 294 resultados. Con respecto al número de registros o citas adicionales identificados en otras fuentes, la cantidad es nula, ya que solo obtuvimos información de las bases de datos y no de libros, conferencias, etc. La sumatoria de estos resultados nos llevó al número total de registros o citas duplicadas eliminadas: 12343. Posteriormente, se tuvo que realizar una serie de pasos para encontrar los artículos de revista requeridos. Luego, se estableció el tanteo total de citas únicas revisadas, dándonos como resultado en ScienceDirect: 204 y en Pubmed: 54, dándonos un total de 258 resultados. De esta cantidad, se estableció el número total de citas eliminadas: 12085

Luego, se determinó el número total de artículos a texto completo analizados para decidir su elegibilidad: ScienceDirect: 85 y Pubmed: 47. Posteriormente se tuvo que identificar el número final de artículos de texto completo excluidos, y motivo de su exclusión. En Pubmed la cantidad eliminada fue de 7 artículos. Mientras que, en ScienceDirect fue de 14. La razón de exclusión fue porque no contaban con la información requerida. Por último, se determinó el número total de estudios incluidos en la síntesis cualitativa de la revisión sistemática: P: 22, mientras que en ScienceDirect: 36



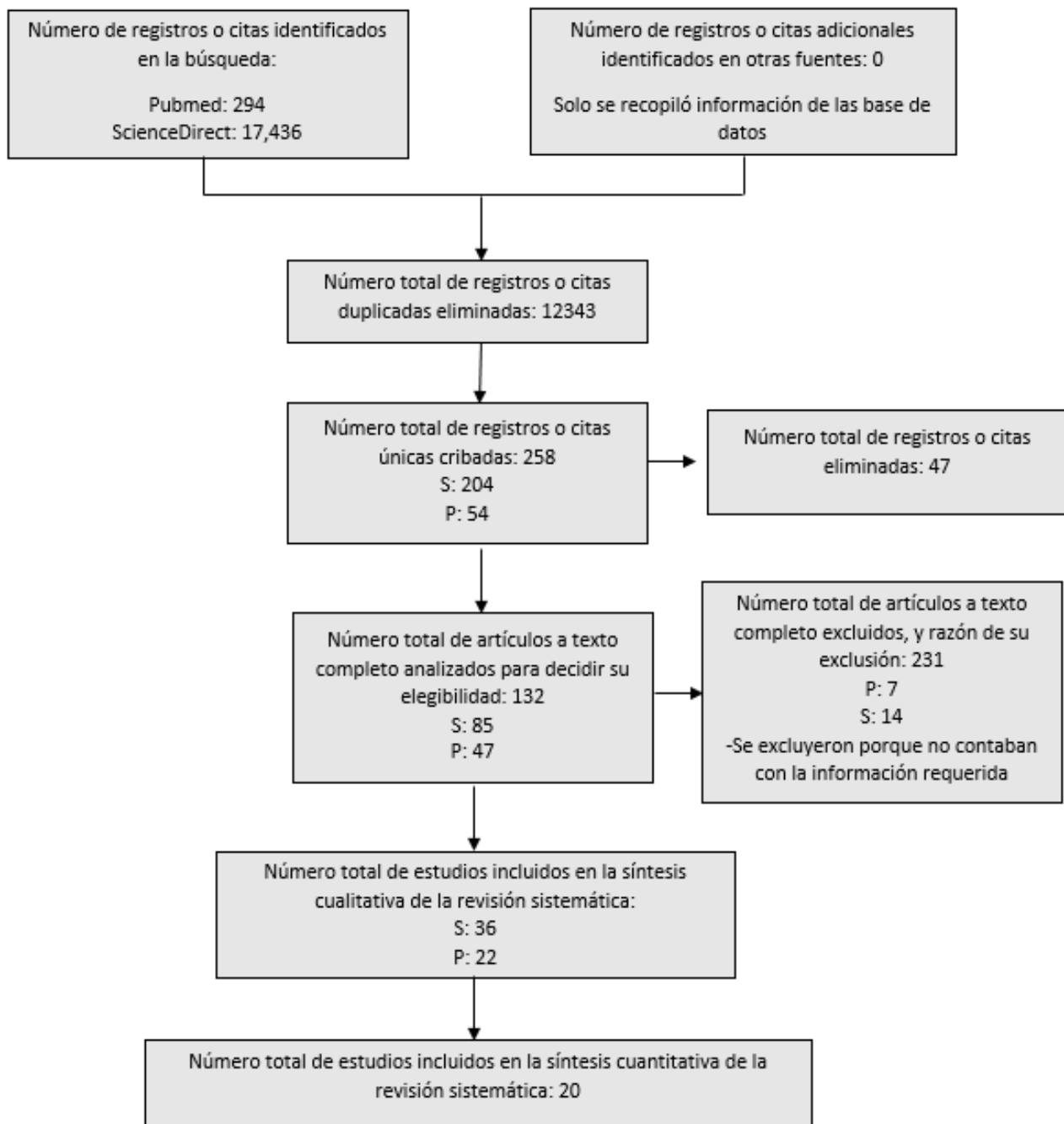
Una vez obtenida la cantidad determinada de artículos de revista, se analizó la información y resultados para poder tenerlos como sustento en nuestros antecedentes internacionales, nacionales y locales.

2.2 Técnicas e instrumentos

La técnica utilizada es el análisis documental (7); consistió en revisar artículos de investigación para recuperar de ellos información importante que fue progresivamente filtrada. (Fig 1)

El instrumento para la recolección de datos consistió en una ficha de observación (8), la misma que consideró los siguientes datos: título, año, nombre del autor, nombre de la revista, base de datos, objetivos, y resultados. (Tabla 1).

Protocolo PRISMA





3. Resultados

3.1 Resultado en tablas y figuras

Tabla 1: Datos de la ficha de observación para la recolección de datos

N	Título	Año	Autor	Revista	Base de datos	Objetivos	Resultados
1	"Determinación de la mutación S315T del gen katG en aislados resistentes a Isoniazida de Mycobacterium tuberculosis mediante PCR-RFLP"	2018	Jenny Sánchez Domínguez Eva Nicola Salas Gabriel Morey León	Revista de la Asociación Colombiana de Infectología	Pubmed	Determinar la mutación S315T del gen KatG en aislados de Mycobacterium tuberculosis resistentes a isoniazida mediante la técnica PCR-RFLP	El 74,46% de aislados fenotípicamente resistentes y 4,76% fenotípicamente sensibles presentaron la mutación del gen katG S315T. La PCR-RFLP para S315T del gen katG presentó 85,4% de sensibilidad y 95,2% de especificidad con MspI y 85,4% de sensibilidad y 94,4% de especificidad con SatI.
2	Detección de genes asociados a resistencia para Isoniazida y Rifampicina en cepas de Mycobacterium tuberculosis en Ecuador	2017	Franco Sotomayor Greta León Benítez Margarita	Revista Científica digital INSPILIP	Pubmed	Detectar las mutaciones asociadas con la resistencia a los fármacos en cepas de M. tuberculosis resistentes a fármacos utilizando la PCR-RFLP y PCR en tiempo real.	Nuestros resultados demostraron una correlación entre la resistencia fenotípica a Rifampicina e Isoniazida y las mutaciones encontradas en los genes rpoβ (91,6 %) y katG (90,3 %) en cepas ecuatorianas de M. tuberculosis. Conclusiones: Las mutaciones asociadas a la drogorresistencia de aislados del M. tuberculosis en el Ecuador fueron similares a las reportadas en otros países.
3	Nuevos métodos para el diagnóstico de la tuberculosis	2016	FABIOLA ARIAS M.	Revista chilena de enferme	Pubmed	Describir los avances en los métodos diagnósticos para TB de la última	Existe un avance importante en los últimos diez años en las tecnologías disponibles para el diagnóstico de la tuberculosis y en la evaluación de la resistencia. Los lineamientos ofrecidos por la OMS permitirán a los programas nacionales de tuberculosis incorporar los



			TANIA HERRERA M.	dades respiratorias		década, sus características de sensibilidad y especificidad y las recomendaciones para su uso	nuevos métodos, dando mayor oportunidad de diagnóstico y tratamientos más eficaces para combatir esta enfermedad.
4	Resistencia cruzada entre Isoniazida y Etionamida y su alta correlación con la mutación C-15T en aislamientos de Mycobacterium tuberculosis de Perú	2019	Sandoval y otros	Revista Argentina de Microbiología	Pubmed	Determinar la resistencia cruzada entre ambos fármacos en aislados de Mycobacterium tuberculosis obtenidos en un hospital de Lima (Perú), con alta proporción de pacientes con tuberculosis	Los resultados del presente estudio sugieren que la identificación de mutaciones relacionadas con resistencia a INH, sobre todo en la región promotora <i>inhA</i> , podría ser de gran utilidad para identificar la resistencia cruzada a etionamida y mejorar el tratamiento de las personas afectadas por tuberculosis.
5	Mutaciones que confieren resistencia a fármacos antituberculosos de primera línea en Perú: Una revisión sistemática de la literatura	2019	Aiko Vigo Lely Solari David Santos Zully M. Puyén	Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública	Science Direct	Sistematizar la información disponible concerniente a las mutaciones que confieren resistencia a los fármacos antituberculosis de primera línea	Se incluyeron 14 artículos de los cuales tres reportaron mutaciones asociadas con resistencia a Isoniazida, seis a Rifampicina, ocho a pirazinamida y uno a etambutol. Todas las mutaciones a isoniazida o rifampicina fueron identificadas directa o indirectamente mediante la prueba de diagnóstico molecular GenoType MTBDRplus v2.0. La mayor variabilidad de mutaciones fue determinada en la resistencia a pirazinamida.
6	Perfil de resistencia del	2017	Luis Alejandro Rodríguez Hidalgo	Revista médica		Conocer el perfil de resistencia de los	Se obtuvieron datos de 235 pruebas de sensibilidad de primera línea y 113 de segunda línea. Predominó el



	Mycobacterium tuberculosis a los antimicrobianos en la población del Seguro Social de Salud (Essalud)- Región La Libertad-Perú		Gisel Eliana Arroyo Sánchez Carlos Alfonso Chimoy Tuñoque	de Trujillo	Science Direct	afectados con tuberculosis pulmonar en la población del Seguro Social en la Región La Libertad.	género masculino y el grupo etario mayoritario está entre los 51 años a más; la edad promedio fue de 46 años y la población nunca tratada presentó la de mayor frecuencia. Se observó que la mayor frecuencia de resistencia se asoció a isoniacida presentándose en 75 (31,9%) de los afectados por tuberculosis, seguido a Estreptomina en 58 (24,7%), a rifampicina en 44(18,7%) y a etionamida en 13 (11,5%). La tuberculosis multidrogaresistente fue relativamente el de mayor frecuencia, seguido de resistencia a isoniacida sola.
7	Susceptibilidad y perfil de resistencia de Mycobacterium tuberculosis a drogas de primera línea, Lambayeque 2011	2015	Roberto Ventura Flores Martha Arminda Vergara Espinoza	Revista Experimental Médica	Science Direct	Identificar el perfil de susceptibilidad y resistencia de M. tuberculosis a fármacos de primera línea.	Se analizaron 395 cultivos de nuevos pacientes (resistencia primaria) y 85 antes del tratamiento (resistencia adquirida), de los cuales el 80,8% y el 65,9% fueron sensibles. La resistencia primaria fue del 19,2% y la adquirida del 34,1%. Se detectaron 19 casos de multiresistencia, de los cuales el 1,8% fue MDR primario y el 14,1% adquirido; Mientras que la monoresistencia más frecuente fue la estreptomina. Los pacientes más afectados fueron los de edades comprendidas entre los 55 y los 64 años y el sexo masculino, donde el mayor porcentaje de susceptibilidad y resistencia correspondió a la Roja Chiclayo. Conclusiones: La sensibilidad a los fármacos fue mayor en las cepas aisladas de pacientes nunca tratados, mientras que la resistencia a uno o más fármacos fue mayor en las cepas aisladas de pacientes antes del tratamiento.



4. Discusión

Ante la problemática de resistencia de fármacos como la Isoniazida y Rifampicina en el tratamiento de pacientes con tuberculosis se investigó para determinar a que se debía esta resistencia frente a otros antimicrobianos para poder detectar de manera precoz la tuberculosis resistente y multidrogoresistencia en el país.

En el primer estudio revisado en el año 2018 donde se quiso determinar si mediante las pruebas como el PCR-RFLP indicaría un diagnóstico positivo en personas con la mutación S315T del gen katG que serían resistentes a la Isoniazida, entonces este estudio finalizó dando a conocer que estas pruebas ya mencionadas son una elección firme y veloz para que se pueda diagnosticar la resistencia a Isoniazida, por medio de las mutaciones en S315T del gen katG a diferencia de otros procedimientos habituales, para mejorar el hallazgo adecuado del Mycobacterium tuberculosis. A esto creemos conveniente que esta detección oportuna ayudaría a mejorar el tratamiento en un paciente con tuberculosis teniendo en cuenta que presenta una resistencia al fármaco (Isoniazida).

Además, esta resistencia a la Isoniazida no solamente se da en pacientes con mutación en el gen katG que en un estudio del 2017 en Ecuador menciona que esta resistencia en cepas de Mycobacterium Tuberculosis era en un 90.3%, pero también la resistencia se da para ambos fármacos tanto rifampicina como isoniazida y eso se detectó en el gen rpoβ en un 91,6% asociado a resistencia en cepas de Mycobacterium tuberculosis. Y estos porcentajes son similares a los encontrados en estudios de otros países.

Debido a estas cifras altas que se obtienen en estos estudios acerca de la resistencia en especial de estos dos fármacos es que se buscan nuevos métodos para el diagnóstico de resistencia positiva en pacientes con tuberculosis y en estas pruebas utilizadas encontramos la primera conocida como Genotype®MDR/ TB plus; que se obtiene a partir de una muestra directa de expectoración (esputo) y pues presenta una sensibilidad de 95,7% para Rifampicina y un 95,8% para Isoniazida, además otra prueba es mediante cultivos que tiene una sensibilidad de 100% para detectar resistencia a Rifampicina y 97,5% para Isoniazida.

En nuestro país también existen pacientes con mutaciones que presentan resistencia a fármacos antituberculosos de primera línea y eso se puede observar en un estudio realizado aquí en Perú en el año 2019 donde al ver que también prevalece esta resistencia entonces se debía mejorar los dispositivos que sirven para diagnosticar o las pruebas que se debían tener en cuenta para que se detecte a tiempo que pacientes son resistentes a estos dos fármacos. Como también en Trujillo al conocer cuál era ese perfil de resistencia que mostraban ciertos pacientes se quiso universalizar las pruebas rápidas de sensibilidad como una prueba principal en el diagnóstico de tuberculosis pulmonar para así poder lograr una detección a tiempo de resistencia.



Asimismo, se demostró que la resistencia a estos fármacos en nuestra región Lambayeque es presentada en pacientes ya antes tratados pero que por ciertos motivos no continuaron con el tratamiento adecuado y al querer retomar ya presentaron resistencia.

5. Conclusiones

Se concluye que, la mutación S315T del gen katG, se ve implicada en la resistencia a isoniazida, para confirmar ello se debe realizar uso de pruebas como el PCR-RFLP. La detección temprana ayudará en la eficacia del tratamiento en pacientes con tuberculosis que presenten resistencia a la isoniazida.

Se concluye que, el gen KatG no es el único implicado en la resistencia a isoniazida. Puesto que, un estudio encontró que el gen rpoB también ofrecía resistencia a este tratamiento así como también para Rifampicina. Es decir, la resistencia que ofrecen estos fármacos es similar.

6. Referencias

1. Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. Tuberculosis (TB) [internet]. 2016 [citado 8 noviembre 2021] Disponible en: <https://www.cdc.gov/tb/esp/topic/basics/default.htm>
2. Organización Mundial de la Salud. Tuberculosis [internet]. 2020 [citado 15 octubre 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis>
3. Organización Mundial de la Salud. OMS: en riesgo los progresos mundiales contra la tuberculosis [internet]. 2020 [citado 15 octubre 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news/item/14-10-2020-who-global-tb-progress-at-risk>
4. Serra Valdés, M. La resistencia microbiana en el contexto actual y la importancia del conocimiento y aplicación en la política antimicrobiana, 2017Junio. Rev haban cienc méd vol.16 no.3 Sld.cu. [citado el 8 de noviembre de 2021]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2017000300011
5. Hernández-Sampieri, R., & Mendoza, C. (2018). Metodología de la investigación. Las rutas cuantitativa, cualitativa y mixta. México. McGrawHill.
6. Moher, D. (2016). La extensión de la declaración PRISMA para revisiones sistemáticas que incorporan metaanálisis en red: PRISMA-NMA. Med Clin (Barc), 147(6), 262-6.
7. Díaz, M. S., (2003). Algunos aspectos teórico-conceptuales sobre el análisis documental y el análisis de información. Ciencias de la Información, 34(2), 49-60.
8. Troncoso-Pantoja, C., & Amaya-Placencia, A. (2017). Entrevista: guía práctica para la recolección de datos cualitativos en investigación de salud. Revista de la Facultad de Medicina, 65(2), 329-332.



9. Sánchez-Domínguez J, Nicola-Salas E, Morey-León G. Determinación de la mutación S315T del gen katG en aislados resistentes a Isoniacida de Mycobacterium tuberculosis mediante PCR-RFLP. Infectio. 2 de julio de 2018; 22 (4):178-84.
10. 18-detección-de-genes-asociados-a-resistencia-para-isoniacida-y-rifampicinaen-cepas-de-mycobacterium-tuberculosis-en-ecuador_1.pdf [internet]. [citado 6 de agosto de 2018]. disponible en: http://www.inspilip.gob.ec/wpcontent/uploads/2017/12/18-detecci%c3%93n-de-genes-asociados-a-resistencia-paraisoniacida-y-rifampicina-en-cepas-de-mycobacterium-tuberculosis-en-ecuador_1.pdf
11. Arias M F, Herrera M T. Nuevos métodos para el diagnóstico de la tuberculosis. Rev Chil Enfermedades Respir. diciembre de 2016; 32 (4):254-9.
12. Roxana Sandoval MMOSMG. Resistencia cruzada entre isoniacida y etionamida y su alta correlación con la mutación C-15T en aislamientos de Mycobacterium tuberculosis de Perú. Revista Argentina de Microbiología. 2019 Junio; 52(1)
13. Aiko Vigo LSDSZMP. Mutaciones que confieren resistencia a fármacos antituberculosis de primera línea en Perú: Una revisión sistemática de la literatura. Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública. 2019 Diciembre; 36(4): p. 636-45.
14. Hidalgo LAR, Sánchez GEA, Tuñoque CAC. Perfil de resistencia del Mycobacterium tuberculosis a los antimicrobianos en la población del Seguro Social de Salud (Essalud) - Región La Libertad- Perú. Rev Médica Trujillo [Internet]. 31 de diciembre de 2017 [citado 5 de agosto de 2018]; 12(4). Disponible en: <http://revistas.unitru.edu.pe/index.php/RMT/article/view/1651>
15. Ventura R, Arminda M. Susceptibilidad y perfil de resistencia de Mycobacterium tuberculosis a drogas de primera línea, Lambayeque 2011 [internet]. Gob.pe. [citado el 15 de octubre de 2021]. Disponible en: <http://rem.hrlamb.gob.pe/index.php/REM/article/view/7/7>
16. DeCS/MeSH. Resistencia [internet] [citado 19 octubre 2021] Disponible en: <http://decs2020.bvsalud.org/cgi-bin/wxis1660.exe/decsserver/>
17. Rodríguez R. Isoniazida: Antituberculosos [internet] Vademécum Académico de Medicamentos. McGraw Hill; 2015 [citado 9 noviembre 2021] Disponible en: <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1552§ionid=90371634>
18. Rodríguez R. Rifampicina: antituberculosos [internet] Vademécum Académico de Medicamentos. McGraw Hill; 2015 [citado 9 noviembre 2021] Disponible en: <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1552§ionid=90374752>
19. Girón Walther. Antimicrobiano. Universidad Nacional Autónoma de Honduras. 2008 Julio.



20. Varela L, Tello T. Asambleas mundiales sobre el envejecimiento. En: Varela L. Principios de Geriátría y Gerontología. 2da ed: Lima: Universidad Peruana Cayetano Heredia; 2011. p 19-24.