

## Revista del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias

Volumen  
Volume **16**

Número  
Number **2**




Abril-Junio  
April-June **2003**

*Artículo:*




### Evolución clínica de la tuberculosis multifármaco resistente en Tijuana, Baja California

Derechos reservados, Copyright © 2003:  
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias

**Otras secciones de  
este sitio:**

-  [Índice de este número](#)
-  [Más revistas](#)
-  [Búsqueda](#)

***Others sections in  
this web site:***

-  [Contents of this number](#)
-  [More journals](#)
-  [Search](#)



**Medigraphic.com**

# Evolución clínica de la tuberculosis multifármaco resistente en Tijuana, Baja California

Rafael Laniado-Laborín<sup>\*†</sup>  
Noemí Cabrales-Vargas<sup>†</sup>

**Palabras clave:** Multifármaco resistente, tuberculosis, tratamiento, fracaso, adherencia.

**Key words:** Multidrug-resistant, tuberculosis, treatment, failure, compliance.

## RESUMEN

**Introducción:** Recientemente se ha observado un incremento en la tasa de tuberculosis multifármaco resistente en países en vías de desarrollo. En ellos, de acuerdo a las guías de manejo propuestas por la Organización Mundial de la Salud, las recaídas o fracasos habitualmente son sometidos a retratamiento empírico con fármacos primarios. Dada la probabilidad de resistencia adquirida a los antituberculosos en dichos casos, esta conducta puede llevar al fracaso terapéutico y a la adquisición de mayor resistencia.

**Objetivos:** Conocer la evolución de los pacientes con tuberculosis multifármaco resistente referidos a la Clínica de Tuberculosis, e identificar factores contribuyentes a la génesis y fracaso terapéutico en estos pacientes.

**Pacientes y métodos:** Estudio de casos y controles; se incluyen 15 pacientes con tuberculosis multifármaco resistente y dos controles con tuberculosis farmacosensible por cada caso.

**Resultados:** Un paciente (6.6%) con tuberculosis multifármaco resistente egresó por curación vs 28 de los controles (93.3%;  $p=0.000$ ). Catorce casos (93.3%) habían recibido tratamiento irregular y/o incompleto, sólo un control refirió historia de tratamiento previo (3.3%;  $p=0.000$ ). Los casos habían recibido  $2.3 \pm 0.4$  cursos de tratamiento con fármacos primarios antes de su primer cultivo vs  $0.09 \pm 0.06$  tratamientos en los controles ( $p=0.000$ ). La historia de tratamiento irregular y/o incompleto se correlacionó con tuberculosis multifármaco resistente ( $r=0.63$ ;  $p=0.000$ ); la razón de momios para tales casos fue de 28:1.

**Conclusiones:** Es necesario reforzar la estrategia de tratamiento directamente observado, y abordar urgentemente el problema de la tuberculosis multifármaco resistente; se requieren cambios estructurales y organizacionales que permitan el diagnóstico y tratamiento oportuno de la tuberculosis multifármaco resistente.

<sup>\*†</sup> Clínica de Tuberculosis, Hospital General de Tijuana, ISESALUD de Baja California, México.

<sup>†</sup> Facultad de Medicina Tijuana, Universidad Autónoma de Baja California.

## Correspondencia:

MSP. Rafael Laniado-Laborín, FCCP. Emiliano Zapata 1423, Zona Centro  
Tijuana, Baja California, C.P. 22000  
Teléfono/fax: 01-(664) 686-5626  
E-mail: rafaellaniado@hotmail.com

Trabajo recibido: 6-V-2003; Aceptado: 5-V-2003

## ABSTRACT

**Introduction:** The rates of multidrug resistant tuberculosis have increased in many developing areas of the world. According to the World Health Organization guidelines for developing countries, relapses and failures are usually treated with an empirical course of first line drugs. Because of the

**increased probability of acquired resistance in those patients, this could lead to failure and increased drug resistance.**

**Objective:** To determine the outcome of patients with multidrug-resistant TB (MDR-TB) referred to the Tuberculosis Clinic, and identify factors contributing to the genesis and treatment failure in MDR-TB cases.

**Patients and methods:** Case-control study; we included 15 cases with MDR-TB and 30 controls with disease caused by susceptible *Mycobacterium tuberculosis* (DS-TB).

**Results:** One patient (6.6%), with MDR-TB was cured vs 28 controls (93.3%;  $p=0.000$ ). Fourteen cases (93.3%) had received irregular and/or incomplete treatment vs one control (3.3%;  $p=0.000$ ). Cases had received  $2.3 \pm 0.4$  courses of treatment with first-line drugs before their first sputum culture versus  $0.09 \pm 0.06$  treatments in controls ( $p=0.000$ ). A history of irregular and/or incomplete treatment was correlated with MDR ( $r=0.63$ ;  $p=0.000$ ); the odds ratio for MDR-TB in those cases was 28:1.

**Conclusion:** It is necessary to reinforce the directly observed therapy program; structural and organizational changes are needed to allow a rapid diagnosis and treatment of MDR-TB.

## INTRODUCCIÓN

Las tasas de tuberculosis multifármaco resistente (TB-MFR) definida como resistencia al menos a isoniacida y rifampicina, se han incrementado considerablemente durante la última década en Baja California<sup>1,2</sup>, con tasas que oscilan entre 6 y 17%, especialmente en la ciudad de Tijuana (tasa de 13%)<sup>3,4</sup>.

En contraste con una opinión muy generalizada, la TB-MFR puede ser tratada con un grado aceptable de éxito aún en países con limitaciones económicas en sus presupuestos de salud. En un proyecto llevado a cabo en los suburbios de la ciudad peruana de Lima, Mitnick, y colaboradores lograron tratar exitosamente al 83% de los pacientes con TB-MFR, a pesar de que más de la mitad de los casos presentaban cepas resistentes a seis o más fármacos<sup>5</sup>. Sin embargo, estos resultados requieren el uso de esquemas de tratamiento individualizado con fármacos de segunda línea efectivas, basados en los resultados de las pruebas de farmacosenibilidad; desafortunadamente, los laboratorios con capacidad para realizar pruebas de sensibilidad a los antituberculosos y los fármacos antituberculosos secundarios no suelen encontrarse disponibles en la mayor parte de los estados de nuestro país. Actualmente en Baja California, como en muchas otras regiones del mundo, los pacientes que recaen o fracasan con tratamiento antituberculoso (ambas situaciones asociadas a mayor riesgo de TB-MFR)<sup>3,4</sup> reciben nuevamente un curso con fármacos de primera línea. Los resultados de esta estrategia, como es lógico de esperar, han sido desalentadores; un reciente estudio lleva-

do a cabo en el sur de México, reporta una tasa de fracaso de 56% y una mortalidad de 28% en pacientes con TB-MFR tratada con fármacos primarios<sup>6</sup>.

**Objetivo:** Determinar la evolución clínica de los pacientes con TB-MFR referidos a la Clínica de Tuberculosis del Hospital General de Tijuana, e identificar factores contribuyentes a la génesis de farmacoresistencia y al fracaso terapéutico en estos pacientes.

## PACIENTES Y MÉTODOS

La jurisdicción sanitaria de ISESALUD en la ciudad de Tijuana reporta un promedio anual de 600 a 650 casos de tuberculosis<sup>7</sup>. Los pacientes se tratan de acuerdo a los lineamientos de la Norma Oficial Mexicana<sup>8</sup> bajo la estrategia TAES (Tratamiento Acortado Estrictamente Supervisado). La Clínica de Tuberculosis se encuentra localizada en el Hospital General de Tijuana, a cargo de uno de los autores (RLL), y recibe referencias del primer nivel de atención para asesoría en pacientes con problemas diagnósticos o terapéuticos, especialmente en casos de TB-MFR. El laboratorio estatal de tuberculosis también tiene como sede al Hospital General de Tijuana, y tiene la capacidad de hacer microscopia y cultivos para tuberculosis; los cultivos positivos son enviados al Instituto Nacional de Diagnóstico y Referencia Epidemiológica (INDRE) en la Ciudad de México, para identificación y pruebas de farmacosenibilidad a los cinco fármacos primarios: isoniacida (H), rifampicina (R), etambutol (E), pirazinamida (Z) y estreptomina (S).

Revisamos los archivos de la Clínica de Tuberculosis para el período comprendido entre el 1 de enero de 2000 y el 31 de diciembre de 2001. Incluimos a todos los pacientes que fueron referidos a la Clínica de Tuberculosis durante este período. Deseamos enfatizar que no todos los casos de TB-MFR diagnosticados en la región son referidos a la Clínica de Tuberculosis del Hospital General de Tijuana; dada la falta de alternativas terapéuticas efectivas, los pacientes frecuentemente se pierden al seguimiento en sus respectivos centros de salud. Como grupo control seleccionamos a dos pacientes con tuberculosis por *Mycobacterium tuberculosis* totalmente susceptible a los cinco antituberculosos primarios (TB-FS) por cada caso, apareándolos únicamente por período de tratamiento. Estos controles fueron autorreferidos y se diagnosticaron en la Consulta Externa o en la sala de Urgencias del hospital durante el mismo período. Como una política propia de la institución, basada en reportes previos de TB-MFR<sup>1,4</sup>, rutinariamente se solicita cultivo para micobacterias en los pacientes atendidos en la consulta neumológica o que ingresan a través de la sala de Urgencias. Los pacientes con TB-FS recibieron el esquema primario estándar por seis meses; los regímenes de tratamiento en pacientes con TB-MFR se muestran en la Tabla I.

**Análisis estadístico:** las medias muestrales fueron comparadas utilizando la prueba de t para muestras independientes, la prueba de  $\chi^2$  fue utilizada en la compara-

**Tabla I. Régimen terapéutico en los 15 pacientes con TB-MFR.**

Caso	Resistencia	Régimen terapéutico	Resultado
1	H-R	E-Z-S-Ciprofloxacino	Curado
2	H-R	Tratado en otro país	Desconocido
3	H-R-E	Sin tratamiento	Deterioro
4	H-R-E	Z-S-Ciprofloxacino	Deterioro
5	H-R-E	Z-S-Ciprofloxacino	Deterioro
6	H-R-E	Sin tratamiento	Falleció
7	H-R-Z	Tratado en otro país	Desconocido
8	H-R-S	Tratado en otro país	Desconocido
9 & 10	H-R-Z-S	Sin tratamiento	Falleció/deterioro
11-15	H-R-Z-S-E	Sin tratamiento	2 fallecen; 3 se deterioran

H: isoniácida, R: rifampicina, E: etambutol, Z: pirazinamida, S: estreptomicina

ción de proporciones. La existencia de asociación entre las variables se analizó a través de la prueba de correlación bivariada, y las razones de momios se calcularon a partir de las tablas de  $2 \times 2$  para casos y controles apareados. La información se analizó utilizando el programa estadístico comercial SPSS 10.0 para Windows.

## RESULTADOS

Se incluyeron un total de 15 pacientes con TB-MFR y 30 controles con TB-FS. Sus características se muestran en la Tabla II. No se encontraron diferencias significativas en los antecedentes sociodemográficos entre los casos y controles, aunque la historia de adicciones a sustancias ilícitas fue más frecuente entre los controles, mientras que la prevalencia de co-morbilidades fue mayor entre los casos.

Catorce casos (93.3%) habían recibido tratamiento antituberculoso en forma irregular o incompleta en el pasado, a pesar de que todos habían ingresado al programa TAES; sólo un control tenía la historia de haber recibido tratamiento irregular o incompleto (3.3%;  $p=0.000$ ).

Los casos habían recibido en promedio  $2.3 \pm 0.4$  cursos de tratamiento con fármacos primarios antes de su

primer cultivo de expectoración para TB vs  $0.09 \pm 0.06$  tratamientos en el grupo control ( $p=0.000$ ). El lapso comprendido entre el diagnóstico inicial de tuberculosis y la obtención de una muestra para cultivo en los casos fue de  $31.7 \pm 9.2$  meses (mediana 26 meses; rango 1 a 76 meses). En 29 de los 30 controles (96.7%) el cultivo inicial se obtuvo al momento de establecer el diagnóstico de tuberculosis por primera vez.

La historia de tratamiento irregular y/o incompleto se correlacionó fuertemente con TB-MFR ( $r=0.63$ ;  $p=0.000$ ); la razón de momios para TB-MFR para los pacientes con historia de tratamiento irregular y/o incompleto en comparación con los pacientes vírgenes a tratamiento fue de 28:1 ( $IC_{95\%}$  2.04, 90.9).

Los casos albergaban cepas de *M. tuberculosis* resistentes a un promedio de  $3.7 \pm 0.29$  fármacos primarios (rango 2-5); todos los casos albergaban cepas resistentes al menos a H y R; 2 casos eran resistentes a H y R, 6 casos eran resistentes a 3 fármacos, 2 eran resistentes a 4 drogas y 5 casos eran resistentes a los 5 fármacos primarios.

Dada la extensa destrucción parenquimatosa bilateral, ninguno de los casos fue considerado candidato para cirugía reseccional de rescate.

Cuatro pacientes con TB-MFR (26.7%), incluyendo uno con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) y otro con diabetes mellitus fallecieron como consecuencia de la progresión de la TB; 2 pacientes con TB-FS fallecieron a consecuencia de la TB (6.7%,  $p=0.15$ ); uno de ellos falleció 24 horas después de su ingreso a Urgencias a consecuencia del síndrome de insuficiencia respiratoria progresiva (SIRPA) y el otro, que padecía además SIDA, falleció 72 horas después de su ingreso, por choque séptico. Los cultivos de expectoración de ambos fueron reportados posteriormente con *M. tuberculosis* pan-susceptible a los fármacos primarios.

Tres pacientes con TB-MFR fueron aceptados para tratamiento con fármacos secundarios en los Estados Unidos

**Tabla II. Características sociodemográficas de los casos y controles.**

Variable	TB-MFR*	TB-FS†	Z
Número de pacientes	15	30	
Género (masculino %)	60	63	0.82
Edad (años)	$35.1 \pm 3.6$	$36.3 \pm 2.6$	0.78
Drogadicción (%)	26.6	50	0.22
Co-morbilidad (%)	42	18.2	0.18

\*TB-MFR: tuberculosis multifármaco resistente; †TB-FS: tuberculosis drogossensible.

(se perdieron al seguimiento); siete pacientes con TB-MFR se han deteriorado en su estado clínico debido a la progresión de la enfermedad, y se encuentran persistentemente positivos en sus baciloscopias y cultivos de expectoración. Los tres pacientes con resistencia a los cinco fármacos primarios que aún sobreviven se encuentran actualmente sin tratamiento. Sólo un paciente (6.6%) con TB-MFR, con resistencia a H y R egresó por curación después de 24 meses de tratamiento con E, Z, S y ciprofloxacino. Veintiocho de los 30 controles con TB-FS fueron egresados por curación (93.3%;  $p=0.000$ ).

## DISCUSIÓN

Actualmente, la falta de adherencia al tratamiento antituberculoso atribuible al paciente, se considera como el obstáculo más importante para el control de la tuberculosis, y es factor primordial en la génesis de las recaídas, fracasos terapéuticos y farmacorresistencia<sup>9</sup>.

Sin embargo, con base en los hallazgos del presente estudio, consideramos que los resultados tan desalentadores en esta serie de pacientes con TB-MFR son atribuibles a **varios** factores y no sólo a la falta de adherencia por parte del paciente. Algunos de ellos están relacionados con el manejo médico de los casos y otros, a deficiencias estructurales y de organización del programa de control de la tuberculosis. Estas deficiencias han contribuido, sin duda, a generar las elevadas tasas de TB-MFR en la región.

Los factores con mayor impacto sobre los resultados en nuestros pacientes con TB-MFR fueron los siguientes:

### Tratamiento empírico de las recaídas con fármacos de primera línea

Nuestros casos habían recibido en promedio 2.3 cursos de tratamiento con fármacos primarios **antes** de su primer cultivo para tuberculosis, y el intervalo entre el inicio del primer tratamiento antituberculoso y el primer cultivo fue de 32 meses, indicando que fueron extensamente tratados en forma empírica, a pesar de constituir un grupo de alto riesgo para TB-MFR; nuestros hallazgos indican una razón de momios para TB-MFR de 28:1 en sujetos con historia de tratamiento previo. Es un hecho ampliamente demostrado que los pacientes con farmacorresistencia que reciben nuevamente tratamiento con fármacos previamente utilizados, eventualmente desarrollarán resistencia a los restantes fármacos del régimen<sup>10</sup>. De acuerdo a la Norma Oficial Mexicana<sup>8</sup>, un paciente con historia de un curso previo de tratamiento incompleto o con recaída debe ser tratado con los mismos fármacos primarios utilizadas en el régimen inicial. El tratamiento empírico, aun cuando se utilice un esquema estandarizado extendido, como el propuesto por la Organización Mundial de la Salud (OMS)<sup>11</sup>, se asocia a una mayor tasa de fracaso (29%)<sup>12</sup>, que el tratamiento individualizado basado en el patrón específico de farmacorresistencia (17%)<sup>5</sup>.

### Falta de fármacos secundarios para el tratamiento de pacientes con TB-MFR

No existen fármacos de segunda línea, además de las fluorquinolonas (habitualmente inaccesibles por su alto costo) para tratar a los pacientes con TB-MFR en el estado de Baja California. Por lo tanto, no existen opciones terapéuticas para aquellos pacientes con resistencia a tres o más fármacos. Únicamente uno de nuestros 15 pacientes con TB-MFR egresó por curación (6.7%). Esto contrasta con los resultados obtenidos cuando se trata la TB-MFR con esquemas eficaces (tasa de curación superiores a 80%) aún ante la existencia de un alto grado de resistencia a los antituberculosos<sup>5</sup>. La falta de fármacos efectivos para tratar a los pacientes con TB-MFR inevitablemente llevará a la transmisión continua de cepas resistentes más allá del foco inicial de transmisión<sup>13</sup>.

### Falta de acceso regional a laboratorio capaz de determinar la existencia de farmacorresistencia

Como se mencionó, los cultivos positivos son enviados al INDRE para identificación de especie y pruebas de sensibilidad. En nuestro laboratorio el retraso en el reporte de las pruebas de sensibilidad es usualmente mayor de tres meses ( $99 \pm 3.5$  días, y un 23% nunca se reportan)<sup>14</sup>. En un paciente con TB-MFR no diagnosticada (por falta de acceso a los cultivos, o por retraso en el reporte), el uso de un esquema primario con fármacos previamente utilizados para las cuales ya existe resistencia, puede llevar a lo que realmente constituye monoterapia encubierta y al desarrollo de mayor farmacorresistencia<sup>13</sup>. Es urgente regionalizar los laboratorios de tuberculosis de tercer nivel con capacidad de realizar pruebas de sensibilidad, con el fin de agilizar los reportes, especialmente en áreas con tasas elevadas de farmacorresistencia<sup>14</sup>.

Otros factores extrapersonales que contribuyen a la falta de adherencia al tratamiento antituberculoso, que ya han sido investigados por otros autores en nuestro país<sup>15</sup> incluyen barreras culturales y de acceso (tiempo, distancia al centro de salud, disponibilidad y costo del transporte) que aún no han sido resueltas en nuestro medio. Sólo se debe considerar que la falta de adherencia al tratamiento es atribuible al paciente cuando estas barreras extrapersonales hayan sido removidas<sup>10</sup>.

La estrategia TAES para el control de la TB recomendada por la OMS se considera como una de las intervenciones de salud más costo-eficiente a la fecha. En algunas áreas, sin embargo, su éxito se ve amenazado por las crecientes tasas de TB-MFR. En aquellas regiones del mundo en donde la TB-MFR es ya altamente prevalente, el tratamiento directamente observado, por sí solo, será insuficiente para controlar la enfermedad<sup>13</sup>. Para abordar este problema, la OMS en colaboración con otros organismos internacionales, ha establecido una estrategia piloto conocida como *DOT-Plus* a través del *Green Light Committee*, que facilita el acceso a fármacos secundarios de alta calidad<sup>12</sup>. No obstante, uno de los requisitos para ser considerado por este comité, es que el país

solicitante tenga un programa de tratamiento directamente observado altamente organizado y eficiente. Esto resulta totalmente razonable, tomando en consideración que las tasas elevadas de TB-MFR, suelen ser la consecuencia de tratamiento antituberculoso irregular o incompleto. Desafortunadamente, esta política aun cuando es correcta, deja a regiones como la nuestra en una encrucijada sin solución, pues ya tenemos los casos de TB-MFR y carecemos de los fármacos efectivos para tratarlos. Estos pacientes permanecerán básicamente sin tratamiento eficaz por años (aun cuando estén bajo tratamiento con fármacos de primera línea), transmitiendo eficientemente<sup>16</sup> una enfermedad potencialmente incurable, con el consecuente efecto deletéreo sobre el éxito del programa para el control de la TB.

Algunos mitos acerca de la TB-MFR han tenido un importante efecto negativo sobre la respuesta del sector salud a nivel mundial ante la enfermedad. Estos mitos incluyen, por ejemplo, que el costo de tratar la TB-MFR es inaceptablemente elevado para los países pobres, que el tratamiento de la TB-MFR desvía los recursos destinados al tratamiento de la TB farmacosensible, y que el tratamiento de la TB farmacosensible eliminará la TB-MFR. Todos estos mitos sin embargo, son falsos<sup>10,17</sup>. Si los esfuerzos se centran exclusivamente en el tratamiento de la TB farmacosensible, habrá cada vez menos transmisión de TB farmacosensible, pero esta estrategia no tendrá impacto sobre la transmisión de la TB-MFR, aun bajo la estrategia TAES; la importancia relativa de las cepas MFR se incrementará debido a que estos pacientes permanecen, para fines prácticos, sin tratamiento por años<sup>10</sup>.

## CONCLUSIONES

Si deseamos controlar las crecientes tasas de TB-MFR en la región, nuestro programa de control de la TB deberá sufrir cambios estructurales y organizacionales. Además de reforzar la estrategia TAES, tenemos que enfrentar urgentemente al problema de la TB-MFR; la resistencia a los antituberculosos debe poderse diagnosticar en forma rápida y oportuna, y es necesario contar con antituberculosos de segunda línea. Serán los Comités de Farmacorresistencia en cada estado los encargados de recomendar y supervisar los esquemas utilizados en el manejo de cada caso.

## REFERENCIAS

1. Peter CR, Schultz E, Moser K, Cox M, Freeman R, Ramírez-Zetina M, et al. *Drug-resistant tuberculosis in the Baja California-San Diego County border population*. West J Med 1998;169:208-213.
2. United States Centers for Disease Control and Prevention. *Population-based survey for drug resistance of tuberculosis-Mexico 1997*. MMWR 1998; 47:371-375.
3. Laniado-Laborín R, Cabrales-Vargas N, López-Espinoza G. *Prevalence and annual risk of tuberculosis infection in a Mexico-United States border city*. Am J Respir Crit Care Med 1997;155(suppl): A222.
4. Laniado-Laborín R, Cabrales-Vargas N. *Tratamiento acordado estrictamente supervisado: Estrategia necesaria pero no suficiente para controlar la tuberculosis en Baja California, México. Elevadas tasas de multidrogorresistencia en el estado*. Rev Inst Nal Enf Resp Mex 2000; 13:23-27.
5. Mitnick C, Bayona J, Palacios E, Shin S, Furin J, Alcantara F, et al. *Community-Based therapy for multidrug-resistant tuberculosis in Lima Peru*. N Engl J Med 2003;348:119-128.
6. García-García ML, Ponce-de-León A, Jiménez-Corona ME, Jiménez-Corona A, Palacios-Martínez M, Balandrado-Campos S, et al. *Clinical consequences and transmissibility of drug-resistant tuberculosis in Southern México*. Arch Intern Med 2000;160:630-636.
7. Departamento de Epidemiología. *Jurisdicción Sanitaria 202*, ISESALUD. Baja California, 2002.
8. Modificación a la Norma Oficial Mexicana NOM-006-SSA2-1993. *Para prevención y control de la tuberculosis en la atención primaria a la salud*. Diario Oficial, 2a sección, 31 de octubre de 2000, 34-53.
9. Weis SE, Slocum PC, Blais FX, King B, Nunn M, Matney GB, et al. *The effect of directly observed therapy on rates of drug resistance and relapse in tuberculosis*. N Engl J Med 1994;330:1179-1184.
10. Farmer P. *Immodest claims of causality*. In: Farmer P, editor. *Infections and inequalities: the modern plagues*. Berkeley, CA: University of California Press, 2001; 228-262.
11. World Health Organization. *Dots-plus: preliminary results and emerging issues*. WHO/CDS/TB/2002.307.
12. Khatrri GR, Frieden TR. *Controlling tuberculosis in India*. N Engl J Med 2002; 347:1420-1425.
13. Farmer P, Kim JY. *Community based approaches to the control of multidrug resistant tuberculosis: introducing "DOTS-plus"*. BMJ 1998;317:671-674.
14. Laniado Laborín R. *Urge regionalizar los laboratorios de tuberculosis de tercer nivel en México*. Salud Pública Mex 2000; 42:171-172.
15. Álvarez-Gordillo GC, Álvarez-Gordillo JF, Dorante-Jiménez JE, Halperin-Frisch D. *Percepciones y prácticas relacionadas con la tuberculosis y la adherencia al tratamiento en Chiapas, México*. Salud Publica Mex 2000; 42:520-528.
16. Kritski AL, Ozorio-Marques MJ, Rabahi MF. *Transmission of tuberculosis to close contacts of patients with multidrug-resistant tuberculosis*. Am J Respir Crit Care Med 1996;153:331-335.
17. Frieden TR, Fujiwara PI, Washco RM, Hamburg MA. *Tuberculosis in New York City-Turning the tide*. N Engl J Med 1995;333:229-233.