

Respuesta al tratamiento antituberculosis en pacientes con historia de tratamientos previos en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas

DINA MARTÍNEZ*

MIGUEL ÁNGEL SALAZAR LEZAMA*

MANUEL DE JESÚS CASTILLEJOS LÓPEZ*

MA. CECILIA GARCÍA SANCHO FIGUEROA*

* Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas.

Trabajo recibido: 13-IX-2006; aceptado: 20-X-2006

RESUMEN

258

Antecedentes y objetivos: El Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas (INER), como centro de referencia nacional de enfermedades respiratorias, recibe pacientes con tuberculosis pulmonar (TBp) que ya han recibido múltiples tratamientos. El objetivo de este estudio fue evaluar los resultados del tratamiento antituberculosis en pacientes previamente tratados que fueron supervisados por el INER durante un nuevo retratamiento.

Métodos: Estudio retrospectivo con

Palabras clave: análisis de los expedientes clínicos MFR, predictores mediante un cuestionario estandarizado de respuesta, re-tratamiento, TAES, tuberculosis pulmonar.

Key words: DOTS, MDR-Tb, pulmonary tuberculosis, retreated patients, response predictors.

mediante un cuestionario estandarizado de los pacientes con TBp con antecedente de tratamiento previo, y cuyo nuevo tratamiento fue supervisado en el INER de 1994-2001. La respuesta al tratamiento fue analizada de acuerdo al número de tratamientos previos, al antecedente de fracaso al tratamiento antes de ingresar al INER, y de acuerdo a la presencia o no de tuberculosis multifarmacorresistente (TB-MFR).

Resultados: Se incluyeron a 147 pacientes diagnosticados con TBp que habían recibido tratamiento previo. Las tasas de curación en el INER para los pacientes con uno, dos y tres o más tratamientos previos fueron 68.2%, 40.4%, 8.8% ($p = 0.009$); de abandono 6.8%, 4.3%, 3.1% ($p = 0.7$)

ABSTRACT

Background: The National Institute of Respiratory Diseases Ismael Cosío Villegas (INER) is a national third level referral center for all respiratory diseases, including multreated pulmonary tuberculosis patients (PTb). The purpose of this study was to evaluate the results of supervised PTb retreatment at the INER in patients previously treated for PTb.

Methods: Retrospective review of clinical charts by a standardized questionnaire of previous treated PTb patients and whose new treatment was given and supervised at the INER from 1994 to 2001. The response was analyzed according to the number of previous treatments, history of failure to previous treatments and presence or absence of MDR PTb.

Results: One hundred and forty seven patients had previously received treatment for PTb. The cure rates for patients with one, two, three or more previous PTb treatments were 68.2%, 40.4%, and 8.8% ($p = 0.009$); desertion 6.8%, 4.3%, and 3.1% ($p = 0.7$); failure 18.2%, 27.7%, and 25% ($p = 0.6$) for each one of the groups, respectively. The proportion of MDR- PTb was 64.4%, 86.3%, and 94.4% in each group (χ^2 trend, $p = 0.0004$). A previous treatment failure was a predictor of failure of treatment at the INER [$OR = 2.4$ ($CI_{95\%} 0.9-9.64$), $p = 0.04$]. According to resistance, cure rates were 71.4% for one drug resistance, MDR 44.9% and poly resistance 30.8% (χ^2 trend, $p = -03$).

y de fracaso 18.2%, 27.7%, 25.0% ($p = 0.6$) para cada uno de los grupos, respectivamente. La proporción de TB-MFR fue de 64.4% 86.3% y 94.4% en cada grupo (χ^2 de tendencia, $p = 0.0004$). El fracaso previo fue predictor independiente de fracaso actual [RM = 2.4 (IC95% 0.9-6.4) $p = 0.04$]. Las tasas de curación de acuerdo al patrón de resistencia fueron: monorresistencia 71.4%; multifarmacoresistencia 44.9% y polirresistencia 30.8%, (χ^2 de tendencia, $p = -03$).

Conclusiones: En pacientes con TBp con múltiples tratamientos previos y que recibieron un retratamiento supervisado por el INER, hubo bajas tasas de curación, una proporción persistente de fracasos al tratamiento y una alta tasa de TB-MFR.

INTRODUCCIÓN

Los pacientes con tratamientos antituberculosis múltiples reflejan una de las dificultades en el control global de la enfermedad, ya que la tasa de curación entre estos pacientes es muy baja y se puede generar tuberculosis multifarmacoresistente (TB-MFR)¹⁻⁴. Un problema clínico, ya que el tratamiento con fármacos de segunda línea es costoso, difícil de manejar, tiene un mayor número de reacciones adversas y debido a su duración y costo puede llegar a ser inaccesible en países de bajos o moderados ingresos⁵⁻⁷.

En su último reporte sobre el control global de la tuberculosis (TB), la Organización Mundial de la Salud (OMS) estimó para México una incidencia de 15,054 casos de tuberculosis pulmonar (TBp) con frotis de bacilos ácido alcohol resistentes positivos durante 2004 y una prevalencia de 45,710 casos de TB de todas las formas clínicas. Aunque en México las tasas de curación entre casos nuevos y retratados han aumentado desde que se inició la estrategia TAES, este no es el caso cuando se analizan los resultados estratificados de acuerdo al retratamiento de pacientes con fracaso al tratamiento previo⁸⁻¹¹.

El Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas (INER), es un centro nacional de referencia para enfermedades respiratorias en México que recibe numerosos pacientes con TBp de recién diagnóstico y una población creciente de pacientes retratados que no

Conclusions: For patients with one or more failed previous treatments for PTb, receiving a new supervised treatment regime at the INER, there were low cure rates, a high proportion of treatment failures and a high rate of MDR-PTb.

curaron con tratamientos previos y que actualmente muestran complicaciones.

Objetivo. Determinar las tasas de respuesta al tratamiento entre pacientes que habiendo recibido tratamiento antituberculosis previo estuvieron sujetos a un nuevo tratamiento en el INER, de acuerdo con el número de tratamientos recibidos, antecedente de fracaso y presencia de TB-MFR.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo con revisión de los expedientes clínicos de pacientes con TBp bacteriológicamente confirmada que habían recibido tratamientos previos y quienes recibieron un nuevo tratamiento supervisado por el INER del primero de diciembre de 1994 al 30 de septiembre de 2001. El protocolo de este estudio fue aprobado por el comité de Ciencia y Bioética del INER.

Los expedientes clínicos de los pacientes fueron revisados utilizando un cuestionario estandarizado diseñado para obtener datos sobre la identificación, características clínicas y epidemiológicas y los datos microbiológicos del paciente –incluyendo los referentes al diagnóstico de TBp y a los resultados del último tratamiento– además de los datos del diagnóstico, tratamiento y resultados de egreso del INER. Se utilizaron las definiciones de resultados de tratamiento de acuerdo con los lineamientos de las normas nacionales durante el periodo de estudio^{12,13}.

El INER intervino para determinar el tipo de tratamiento, ofrecer asesoría a los médicos de las unidades médicas responsables de la administración del tratamiento, educar a los pacientes y a los miembros de la familia en relación con la enfermedad y haciendo un seguimiento mensual de los pacientes en esta institución y en sus unidades de salud. El tratamiento que se indicó fue administrado por su unidad de salud y consistió en un tratamiento basado en el historial farmacológico y las pruebas de fármaco-susceptibilidad de cada paciente y de acuerdo con la disponibilidad de fármacos en la unidad médica y en el INER. Al ingresar los pacientes al INER se realizaron cultivos de *Mycobacterium tuberculosis* y pruebas de fármaco-susceptibilidad. Se diseñaron dos variables: a) respuesta al tratamiento en el INER para analizar la respuesta final al tratamiento después de que los pacientes fueron tratados en este Instituto, y b) TB-MFR: pacientes con estudios de fármaco-susceptibilidad realizados antes del ingreso al INER, más los pacientes con estudios de fármaco-susceptibilidad realizados en el INER.

Análisis estadístico. Consistió en calcular las tasas de respuesta al tratamiento supervisado en el INER en los siguientes grupos: a) pacientes con uno, dos y tres o más tratamientos previos, b) pacientes con y sin fracaso al tratamiento previo, c) pacientes con y sin TB-MFR antes o a su ingreso en el INER. Los grupos fueron comparados utilizando la prueba de χ^2 o exacta de Fisher para las variables categóricas y las variables continuas fueron resumidas con medidas de tendencia central y comparadas mediante la prueba de T de Student o análisis de varianza (ANOVA). Se calcularon las razones de momios crudas e intervalos de confianza al 95%. La prueba de χ^2 de tendencia fue utilizada cuando fue pertinente. Los datos fueron analizados en el programa estadístico STATA 9.0.

RESULTADOS

De diciembre de 1994 a septiembre de 2001 se diagnosticaron en el INER 147 pacientes con TBp que habían recibido tratamientos antituberculosis previos. De éstos (81/147) 55% fueron hombres, con una edad media para el grupo de 42.7 años

(rango 17-97). No se observaron diferencias estadísticamente significativas respecto a la edad, sexo, escolaridad, tabaquismo y consumo crónico de alcohol entre los grupos.

En la Tabla I se muestran los resultados del último tratamiento recibido por los pacientes antes de ser atendidos en el INER. El 63.2% de los sujetos acudieron al INER debido al fracaso o abandono del tratamiento previo. Las principales diferencias con los resultados del último tratamiento recibido en el INER fueron que la mitad de los pacientes presentaron curación, los pacientes con abandono disminuyeron significativamente y la proporción de fracasos disminuyó con relación al resultado previo, pero permaneció alta.

De los 147 pacientes, 146 especificaron el número de tratamientos previos y 123 recibieron un nuevo retratamiento en el INER. Los resultados del tratamiento supervisado por el INER de acuerdo con el número de tratamientos previos se muestran en la Tabla II. Las tasas de curación fueron diferentes entre los grupos de uno, dos o tres o más tratamientos previos ($p = 0.009$). La proporción de TB-MFR diagnosticada antes o en el INER fue para cada grupo de 64.4%, 86.3% y 94.4% (χ^2 de tendencia $p = 0.0004$), respectivamente (datos no mostrados).

Cuando los pacientes con fracaso previo al tratamiento fueron comparados con aquellos pacientes que no habían presentado fracaso (pacientes con abandono de tratamiento, recaídas o referencias) antes de ser retratados en el INER, el fracaso al primer tratamiento en el INER estuvo significativamente asociado con el fracaso a tratamientos previos [RM = 2.4 (IC 95 % 0.9-6.4) $p = 0.04$] (Tabla III).

Ciento treinta y tres pacientes tuvieron pruebas de fármaco-susceptibilidad antes o durante su estancia en el INER de los cuales 25 pacientes fueron pan-susceptibles y 108 presentaron alguna resistencia. Los patrones de resistencia encontrados en estos 108 pacientes se muestran en la Tabla IV.

La comparación entre pacientes con y sin TB-MFR quienes fueron tratados en el INER mostraron una tasa de curación de (48/94) 51.1% vs (16/22) 72.7% para el primero y segundo grupos ($p = 0.07$), mientras que la tasa de fracaso fue similar en ambos grupos (Tabla V). Las tasas

Tabla I. Clasificación de egreso de los pacientes con TBp atendidos en el INER, de acuerdo con el número y fase de tratamientos antituberculosis recibidos.

	n =	Número de tratamientos previos	Último tratamiento previo a su ingreso al INER	Primer tratamiento en el INER	Último tratamiento en el INER	1994		2001	
						n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Ingreso al INER									
Curación:	0	0	0	0	0	0	58	39.5	16
Abandono:	11	13	4	1	0	0	12	8.2	2
Fracaso:	21	22	13	4	2	1	32	21.8	18
Recaída:	20	18	10	1	0	0	49	33.3	9
Defunción:	0	0	0	0	0	0	0	0.0	0
Referencia:	3	0	0	0	0	0	3	2.0	1
NE:	1	1	0	0	0	2	1.4	20	13.6
↑									
Antecedentes									
↑									
Atención en el INER									
↑									

NE = No especificado

Tabla II. Resultados de tratamiento en el INER de acuerdo con el número de tratamientos previos, 1994-2001.

Resultado	Un tratamiento previo (n = 44)		Dos tratamientos previos (n = 47)		Tres o más tratamientos previos		p
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	
Curación	(30/44)	68.2	(19/47)	40.4	(22/32)	8.8	0.009
Abandono	(3/44)	6.8	(2/47)	4.3	(1/32)	3.1	0.7
Fracaso	(8/44)	18.2	(13/47)	27.7	(8/32)	25.0	0.6
Muerte	(1/44)	2.3	(2/47)	4.3	(0/32)	0.0	0.5
Referencia	(2/44)	4.5	(11/47)	23.3	(1/32)	3.1	0.004

Tabla III. Resultados de tratamiento en el INER de acuerdo al fracaso previo en el tratamiento, 1994-2001.

Resultado	Pacientes con fracaso previo antes de ingresar al INER (n = 60)		Pacientes sin fracaso previo antes de ingresar al INER (abandones, recaídas y referencias) (n = 62)		RM (IC95%)	p
	n	(%)	n	(%)		
Curación	(33/60)	55.0	(36/62)	58.1	0.9 (0.4-1.9)	0.70
Abandono	(3/60)	5.0	(3/62)	4.8	1.04 (0.1-8.05)	1.00
Fracaso	(19/60)	31.7	(10/62)	16.1	2.4 (0.9-6.4)	0.04
Muerte	(1/60)	1.7	(3/62)	4.8	0.3 (0.01-4.3)	0.60
Referencia	(4/60)	6.7	(10/62)	16.1	0.4 (0.08-1.4)	0.10

RM: Razón de momios

Tabla IV. Patrones de resistencia a fármacos antituberculosis en pacientes con pruebas de fármaco-susceptibilidad disponibles antes o en el INER, 1994-2001*.

	(n)	(%)
Monorresistencia		
H	7	43.8
R	8	50.0
S	1	6.2
Subtotal	16	14.8
Polirresistencia		
HS	4	28.6
RS	7	50.0
HES	2	14.3
RES	1	7.1
Subtotal	14	13.0
Multifarmacorresistencia		
HR	39	50.0
HRE	4	5.1
HRS	17	21.8
HRES	18	23.1
Subtotal	78	72.2
Total	108	100.0

* H = Isoniacida; R = Rifampicina; S = Estreptomicina; E = Etambutol.

de curación para los pacientes con monorresistencia fueron (10/14) 71.4%; con TB-MFR (31/69) 44.9% y para polirresistencia (4/13) 30.8% (χ^2 de tendencia, $p = 0.03$) (datos no mostrados). La frecuencia inicial de TB-MFR de 64.7%, 77.8% y 80.6% para los pacientes con uno, dos o tres o más tratamientos se incrementó a 64.4%, 86.3% y 94.4% para cada grupo, respectivamente (χ^2 de tendencia, $p = 0.0004$).

DISCUSIÓN

En nuestro estudio los factores más importantes que estuvieron asociados con la respuesta al tratamiento antituberculosis fueron el tratamiento antituberculoso previo y el fracaso de tratamiento. Nuestros resultados son similares a aquéllos reportados por Kritski et al, quienes observaron que una respuesta desfavorable a la terapia (fracaso para negativizar el cultivo, muerte o abandono de tratamiento) estuvo significativamente asociada a infección con una cepa de Mycobac-

Tabla V. Resultados del tratamiento en el INER en pacientes con y sin TB-MFR.

Resultado	Con TB-MFR (n = 94)	Sin TB-MFR (n = 22)	RM (IC95%)	p
	n	(%)	n	(%)
Curación	(48/94)	51.1	(16/22)	72.7
Abandono	(6/94)	6.4	(0/22)	0.0
Fracaso	(24/94)	25.5	(5/22)	22.7
Muerte	(4/94)	4.3	(1/22)	4.6
Referencia	(12/94)	12.8	(0/22)	0.0

RM: Razón de momios; NC: No calculable

terium tuberculosis con MFR ($p = 0.0002$), enfermedad cavitaria ($p = 0.0029$) o a uso irregular de los fármacos ($p < 0.0001$); también encontraron que los pacientes con fracaso del tratamiento previo a fármacos de primera y segunda línea tuvieron un riesgo mayor de desarrollar TB-MFR y de presentar un resultado desfavorable que los que habían abandonado tratamiento o que habían recaído previamente¹⁴. La asociación entre tratamiento previo y resultados desfavorables a un nuevo tratamiento ha sido descrita también por Mendoza et al, quienes reportaron que, entre los pacientes con cualquier resistencia, 57% tenían historia de tratamiento previo y que los pacientes con múltiples tratamientos tuvieron un mayor riesgo de adquirir TB-MFR [RM = 2.44 (IC95% 1.49-4.01)]¹⁵. Pérez Guzmán et al, demostraron que, de los pacientes tratados en el INER, aquéllos con mayor frecuencia de tratamientos previos sufrieron fracaso de tratamiento cuando fueron comparados con aquellos que curaron.¹⁶

En nuestro estudio la tasa de curación en el tratamiento supervisado en el INER fue diferente de acuerdo al número de tratamientos previos. Esta baja tasa de curación estuvo asociada a un incremento en la TB-MFR desde la primera a la última evaluación después de haber administrado el tratamiento en el INER. De esta manera, la frecuencia inicial de TB-MFR de 64.7%, 77.8% y 80.6% para los pacientes con uno, dos o tres o más tratamientos se incrementó a 64.4%, 86.3% y 94.4% para cada grupo, respectivamente [χ^2 de tendencia, $p = 0.0004$]. Este incremento en la resistencia puede ser debido a, a) en el INER los pacientes fueron estudiados más acuciosamente, b) un cambio en el patrón de resis-

tencia de los pacientes con relación al observado fuera del INER, c) los pacientes con TB-MFR no curan y tienen que ser readmitidos en el INER. La variable de TB-MFR acumula los resultados de fármaco-susceptibilidad previos y durante la estancia en el INER, lo que finalmente explicaría el aumento en la tasa de TB-MFR de acuerdo con el número de tratamientos previos. También se ha observado un mayor riesgo de TB-MFR de acuerdo con la duración del tratamiento previo¹⁷. Se ha sugerido que la historia clínica y epidemiológica podría ser utilizada para predecir cuáles pacientes tienen mayor riesgo de TB-MFR o de respuesta desfavorable al tratamiento¹⁶.

En este estudio el fracaso para responder al primer tratamiento administrado en el INER estuvo asociado al antecedente de fracasos al tratamiento previo, lo cual ha sido reportado anteriormente por DeRiemer et al, quienes encontraron una tasa de curación y de fracaso de 84% y 1% en los casos nuevos de TBp y de 46% y 17% para los pacientes retratados, respectivamente¹⁸. Asimismo, Becerra et al, reportaron que el fracaso al tratamiento fue un predictor independiente de TB-MFR¹⁹.

La elevada frecuencia de cepas resistentes entre los pacientes del INER se explica, entre otras razones, a que se trata de una población que ya ha presentado fracaso o recaída en su unidad de salud y que entonces es referida al INER. Estos resultados son similares a los de Becerra et al, quienes analizaron un grupo de pacientes con una historia de fracaso al tratamiento en una institución similar al INER. De 173 pacientes con fracaso, 160 tuvieron cultivos positivos y de éstos, 150 (94%) tuvieron TB-MFR²¹.

En este estudio, de los pacientes que mostraron alguna resistencia, 14.8% tuvieron monorresistencia, la mayoría a rifampicina, seguida por isoniacida; 13% presentaron polirresistencia en este orden:^{*} RS, HS, HES y RES. Sin embargo, la más frecuente de las resistencias fue la MFR con 72.2% y los patrones más frecuentes de MFR fueron: HR, HRES, HRS y HRE. Este hallazgo ha sido observado también en los estudios de Kwonjune³ y Quy⁴.

De igual manera Espinal encontró que, comparados con los casos nuevos, los pacientes previamente tratados tenían un mayor riesgo de resistencia a uno [RM = 2.5 (IC95% 2.1-3.0), p < 0.001], dos [RM = 4.6 (IC95%, 3.7-5.6), p < 0.001], tres [RM = 11.5 (IC95% 8.6-15.3), p < 0.001] y cuatro [RM = 18.5 (IC95%, 12.0-28.5), p < 0.001] fármacos. El antecedente de tres o más tratamientos previos incrementó el riesgo de resistencia [RM = 5.4 (IC95%) 1.2-49.0, p = 0.02]¹⁹. Los pacientes con TB-MFR en este estudio mostraron bajas tasas de curación. De manera similar Espinal observó que, entre los pacientes con TB-MFR, el riesgo de fracaso al retratamiento fue mayor que entre los pacientes susceptibles²⁰.

Después del tratamiento en el INER las tasas de MFR iniciales se incrementaron significativamente en la evaluación final para los grupos de uno, dos y tres o más tratamientos: de 64.7%, 77.8% y 80.6% a 64.4%, 86.3% y 94.4% para cada grupo, respectivamente. Kwonjune et al, han descrito esto cuando agruparon a sus pacientes de acuerdo con patrones de resistencia: aunque la MFR fue la resistencia más frecuentemente observada entre los pacientes tratados previamente, la MFR también fue observada entre casos nuevos. Los casos nuevos que iniciaron tratamiento con algún tipo de farmacorresistencia (sin MFR, pero con mono o polirresistencia), mostraron fracaso al final de su tratamiento y desarrollaron TB-MFR. Observaron también un incremento en la resistencia entre pacientes que fracasaron para responder a TAES³.

Nuestro estudio presenta las limitaciones inherentes a los estudios retrospectivos, tales como la

interpretación de variables resultado resumidas, principalmente la variable de TB-MFR. En ésta y otras variables se combinaron los resultados de dos períodos de estudio diferentes y dos fuentes de datos distintas. Asimismo, la definición de curación utilizada en este estudio no es aplicable a la definición actual de la OMS²¹, lo cual sobreestima la definición de curación en pacientes con TB-MFR cuando no ocurre el seguimiento del paciente. Dado que no se cuenta con ese seguimiento podrían existir pacientes que presentaron curación en el tratamiento del INER pero que no regresaron a un nuevo tratamiento durante el periodo de estudio. Finalmente no se hicieron pruebas para diagnóstico bacteriológico de recaídas, reinfección o múltiples infecciones.

CONCLUSIONES

La asociación entre tratamiento previo y fracaso de tratamiento y TB-MFR representa un obstáculo en el control de la enfermedad. Este estudio muestra tasas bajas de curación en la población de estudio aun cuando se considera que los pacientes fueron multitratados, con antecedentes de fracaso al tratamiento y con TB-MFR. Sin embargo, es importante mencionar que la tasa de curación alcanzada en el INER fue lograda a través de asesoría, tanto a los pacientes como a los responsables de administrar y supervisar el tratamiento en las unidades de salud. La OMS ha sugerido que la disminución en la frecuencia de retratamientos puede reflejar un manejo eficiente de un programa TAES²², lo cual se ha mostrado que previene los casos de TB-MFR^{3,23}.

REFERENCIAS

1. Caminero JA. *Management of multidrug-resistant tuberculosis and patients in retreatment*. Eur Respir J 2005;25:928-936.
2. Garcia-Garcia ML, Ponce de Leon A, Jimenez-Corona ME, et al. *Clinical consequences and transmissibility of drug-resistant tuberculosis in Southern Mexico*. Arch Intern Med 2000;160:630-636.
3. Kwonjune JS, Irina EG, Gennadiy GP, et al. *The effect of initial drug resistance on treatment response and acquired drug resistance during standardized short-course chemotherapy for tuberculosis*. CID 2004;39: 1321-1328.

* E: Etambutol, H: Isoniacida, R: Rifampicina, S: Estreptomicina

4. Quy HT, Lan NT, Borgdorff MW, et al. *Drug resistance among failure and relapse cases of tuberculosis: is the standard re-treatment regimen adequate?* Int J Tuberc Lung Dis 2003;7:631-636.
5. Secretaría de Salud. *Guías para la atención de pacientes con tuberculosis multifarmacorresistente.* México: Secretaría de Salud; 2004 (ISBN: 970-721-175-X).
6. Villalba-Caloca J. *¿Por qué no se ha controlado la tuberculosis en México? Visión del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias.* Gac Med Mex 2003; 139:490-492.
7. Migliori GB, Espinal M, Danilova ID, Punga VV, Grzemska M, Ravaglione MC. *Frequency of recurrence among MDR-TB cases "successfully" treated with standardized short-course chemotherapy.* Int J Tuberc Lung Dis 2002;6:858-864.
8. World Health Organization. *Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing. WHO report 2003.* Geneva, World Health Organization, 2003 (WHO/CDC/TB/2003.316).
9. World Health Organization. *Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing. WHO report 2004.* Geneva, World Health Organization, 2004 (WHO/HTM/TB/2004.331).
10. World Health Organization. *Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing. WHO report 2005.* Geneva, World Health Organization, 2005 (WHO/HTM/TB/2005.349).
11. World Health Organization. *Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing. WHO report 2006.* Geneva, World Health Organization, 2006 (WHO/HTM/TB/2006.362).
12. Secretaría de Salud. *Norma Oficial Mexicana NOM-006-SSA2 1993. Para la prevención y control de la tuberculosis en la atención primaria a la salud.* Diario Oficial de la Federación. México. Secretaría de Salud 1995; enero 26: 20-29.
13. Secretaría de Salud. *Modificación a la Norma Oficial Mexicana NOM-006-SSA2-1993. Para la prevención y control de la tuberculosis en la atención primaria a la salud.* Diario Oficial de la Federación. Secretaría de Salud 2000; octubre 31.
14. Kritski AL, Rodrigues LS, Andrade MK, et al. *Re-treatment tuberculosis cases. Factors associated with drug resistance and adverse outcomes.* Chest 1997;111:1162-1167.
15. Mendoza MT, Gonzaga AJ, Roa C, et al. *Nature of drug resistance and predictors of multidrug-resistant tuberculosis among patients seen at the Philippine General Hospital, Manila, Philippines.* Int J Tuberc Lung Dis 1997; 1:59-63.
16. Perez-Guzman C, Vargas MH, Martinez-Rossier LA, Torres-Cruz A, Villarreal-Velarde H. *Results of a 12-month regimen for drug-resistant pulmonary tuberculosis.* Int J Tuberc Lung Dis 2002;6:1102-1109.
17. Espinal MA, Laserson K, Camacho M, et al. *Determinants of drug-resistant tuberculosis: analysis of 11 countries.* Int J Tuberc Lung Dis 2001; 5:887-893.
18. DeRiemer K, Garcia-Garcia L, Bobadilla del Valle M, et al. *Does DOTS work in populations with drug-resistant tuberculosis?* Lancet 2005;365: 1239-1245.
19. Becerra MC, Freeman J, Bayona J, et al. *Using treatment failure under effective directly observed short-course chemotherapy programs to identify patients with multidrug-resistant tuberculosis.* Int J Tuberc Lung Dis 2000;4: 108-114.
20. Espinal MA, Kim SJ, Suarez PG, et al. *Standard short-course chemotherapy for drug-resistant tuberculosis. Treatment outcomes in 6 countries.* JAMA 2000; 283:2537-2545.
21. World Health Organization. *Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis.* Geneva, World Health Organization, 2006 (WHO/HTM/TB/2006.361).
22. World Health Organization. *Anti-tuberculosis drug resistance in the world. Third global report.* The WHO/IUATLD global project on anti-tuberculosis drug resistance surveillance, 1999-2002. Geneva, World Health Organization, 2004 (WHO/HTM/TB/2004.343).
23. Salazar-Lezama MA, Torres-Cruz A, Valdez-Vazquez R, et al. *Resultados de tratamiento de tuberculosis resistente en 91 pacientes del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias: 2001-2003.* Rev Inst Nal Enf Resp Mex 2004;17:15-21.

Correspondencia:

Dra. Ma. Cecilia García Sancho Figueroa.
 Instituto Nacional de Enfermedades
 Respiratorias Ismael Cosío Villegas.
 México, DF., 14080. Teléfono: 56-
 66-45-39,
 extensión 238, fax: 56-65-46-23
 Correo electrónico:
 mcegarci@iner.gob.mx
 mcegarci@correo.insp.mx