

# Consideraciones a los resultados de tratamiento en pacientes con tuberculosis resistente a múltiples fármacos (TB MDR). Una revisión de la literatura

Dina Martínez Mendoza,<sup>1</sup> Enrique López Segundo,<sup>1</sup> Alfredo Torres Cruz,<sup>1</sup> Víctor Ruiz Piña,<sup>1</sup> María de los Ángeles Mora Pizano,<sup>1</sup> Miguel Ángel Salazar Lezama<sup>1</sup>

**RESUMEN.** La tuberculosis multifarmacorresistente (MDR), definida como aquella en que la cepa es resistente al menos a isoniazida y rifampicina, es el resultado de un mal manejo en el pasado, y un fenómeno creado por el hombre. Existen evidencias y controversias en el tratamiento y curación de los pacientes con TB MDR. Los trabajos revisados en este estudio demuestran tasas de curación que van del 33 al 77%, las definiciones de curación varían entre los trabajos publicados. Aunque la factibilidad y costo-efectividad de tratar pacientes con TB MDR en países de medianos-bajos recursos está bien establecido, el éxito de tratamiento permanece subóptimo, principalmente debido a la duración del mismo y a los efectos adversos.

**Palabras clave:** TB MDR, TAES, respuesta a tratamiento, fracaso, adherencia, estandarizado, individualizado.

**ABSTRACT.** Multidrug-resistant tuberculosis defined as disease with *Mycobacterium tuberculosis*, organisms resistant to at least isoniazid and rifampin is the result of a wrong treatment. There are evidences and controversies in the treatment and outcome in patients with MDR-TB. The papers reviewed in this study show success rate between 33 and 77%. Although the feasibility and cost-effectiveness of treating patients with MDR-TB in resource-constrained countries is well established, outcomes of MDR-TB remain suboptimal because of to the long duration and toxicity.

**Key words:** MDRTB, DOTS, response to treatment, failure, adherence, standardized, individualized.

La tuberculosis multifarmacorresistente (TB MDR), conocida como la tuberculosis cuya cepa tiene resistencia simultánea, al menos, a la acción de isoniazida (H) y rifampicina (R),<sup>1</sup> es el resultado de un fenómeno producido por el hombre por la exposición a una terapéutica antituberculosis inadecuada o a una deficiente adherencia al tratamiento que propicia la selección de cepas resistentes.<sup>2,3</sup>

Desde finales del siglo pasado, la emergencia de la TB MDR ha llevado a regiones, países e instituciones a afrontar con estrategias de programa, diagnósticas, terapéuti-

cas y de seguimiento el control de este problema. Como resultado de las diferencias entre estas acciones, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha consensado los lineamientos para la atención de estos pacientes y es hasta el 2006 que se publica la guía para su atención.<sup>1</sup> Entre tanto, si bien se ha debatido entre las controversias y evidencias en torno al abordaje de la TB MDR, cabe hacer algunas consideraciones de los distintos escenarios en los que se han manejado los pacientes con esta enfermedad.

La publicaciones que ahora citamos primordialmente tuvieron como objetivo comunicar los resultados de tratamiento, adicionalmente nos permiten observar algunos aspectos que debemos considerar si requerimos comparar el éxito en el abordaje en estos pacientes. Si bien los escenarios son diversos, tratamos de interiorizarnos en su entorno y para exponer algunas características partimos del resultado del tratamiento, por lo que se agruparon las publicaciones en tres, los que tuvieron tasas de curación, resultados favorables o éxito de tratamiento: 1) < 33%, 2) 33 a 66% y 3) > 66%.

<sup>1</sup> Clínica de Tuberculosis Pulmonar. Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, México.

Correspondencia y solicitud de sobretiros:

Dra. Dina Martínez Mendoza

Servicio de Tuberculosis Pulmonar

Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias.

Calzada de Tlalpan Núm. 4502. Col. Sección XVI.

Tlalpan, D.F. 15850, México.

Teléfono (55)5487-1712.

Correo electrónico: dinamarty@gmail.com

## 1. < 33%

*Burgos*<sup>4</sup> y cols., categorizaron los resultados del tratamiento en dos, el de los pacientes con VIH positivo y el de pacientes sin VIH, los primeros alcanzaron una *tasa de curación de 9.1% mientras que los segundos de 97.0%*, las defunciones fueron de 90.1 y 3% respectivamente. Ellos estudiaron a una población en la que el 85% de los pacientes tenían TB susceptible a la acción de pirazinamida y/o etambutol; la supervisión del tratamiento fue realizado por enfermeras asignadas para cada paciente a través del ministerio de Salud Pública de San Francisco. Los buenos resultados de tratamiento excepto para los pacientes con VIH, se atribuyen en parte a: 1) un diagnóstico temprano, 2) un menor número de fármacos a los que presentaban resistencia, 3) no eran pacientes multi-tratados, 4) había disponibilidad de fármacos a los que eran sensibles. Los autores definieron curación como término del tratamiento prescrito con la combinación de los fármacos a los que era susceptible, con evidencia microbiológica y resolución clínica.

*Ollé-Goig*<sup>5</sup> y cols. obtuvieron en su cohorte una *tasa de curación de 28%*, una de defunción de 13% y para abandono, pérdida de seguimiento y transferencia de 48%, todos los pacientes estudiados tenían TB MDR con evidencia bacteriológica. El esquema incluyó al menos cuatro fármacos sin evidencia de resistencia o fármacos nunca antes tomados. La duración fue de 18 meses con tres meses iniciales con aminoglucósido. Los resultados de tratamiento difirieron de acuerdo a pruebas de farmacosisceptibilidad, (PFS), (HR, HRE, HRS e HRES) siendo de 36, 18.5, 39 y 6% respectivamente, lo anterior agrupando término de tratamiento con curación. Se definió curación a pacientes que lo completaron, quienes tuvieron al menos tres muestras consecutivas negativas, al menos con un mes de intervalo con cultivos negativos, el último obtenido en el último mes de tratamiento, y quienes habiendo regresado por dos años consecutivos persistieron con cultivos negativos y mejoría clínica y radiológica.

## 2) 33 a 66%

*Flement-Saillour*<sup>6</sup> y cols. identificaron factores relacionados con los resultados de tratamiento en pacientes con TB MDR. Los casos fueron todos los pacientes con TB MDR reportados al Centro Nacional de Referencia (CNR) de la región de estudio y los controles los diagnosticados inmediatamente después al caso y que pertenecía a su región. El 78% tenían TB pulmonar y el 15.7% VIH. Las *tasas de curación fueron de 41.5%*, la limitante fue que el resultado de tratamiento sólo se conoció en el 81.4% de la cohorte. El tratamiento fue autoadministrado, excepto en el tiempo de hospitalización. En el análisis multivaria-

do, el tener una TB crónica, lesiones en más de un lóbulo y haber nacido en otro país fueron identificados como factores de riesgo para TB MDR, y en este mismo análisis, a los resultados desfavorables se asoció el haber incluido regímenes de menos de tres fármacos activos, discontinuar el tratamiento y corta duración del mismo. Los autores definieron como curación a la favorable respuesta clínica (mejora de signos y síntomas) y bacteriológica (cultivo negativo).

*Ferrara*<sup>7</sup> y cols, reportaron tasas de *curación de 39%*. En el análisis univariado las variables asociadas al éxito de tratamiento fueron sexo femenino y ausencia de tratamientos previos mientras que en el multivariado la duración del tratamiento mayor a 12 meses y la ausencia de tratamientos previos. Los resultados fueron estratificados en dos grupos: 1) Esquema adecuado (al menos 3 fármacos efectivos según patrones de farmacosisceptibilidad) y 2) Esquema inadecuado (< 3 fármacos activos). Los resultados se clasificaron como éxito si los pacientes curaron o completaron tratamiento y fracaso si los pacientes murieron, interrumpieron tratamiento o fracasaron.

*Leimane*<sup>8</sup> y cols., además de evaluar los resultados de tratamiento anti TB-MDR, identificaron factores de riesgo para resultados desfavorables. Las *tasas de curación fueron de 66%, mientras que el éxito de 76%*. Se usaron fármacos conforme a PFS, aunque dado el retardo de 3 a 8 semanas de estos estudios, se les inició tratamiento con base en el historial farmacológico y posteriormente se modificó conforme a resultados de PFS. Luego de la conversión del cultivo, el inyectable se prolongó 2 o tres meses más. Los pacientes recibían apoyo nutricional y de transportación para visitar la clínica. Los resultados desfavorables se asociaron a resistencia a ofloxacino y a un índice de masa corporal (IMC) menor a 18.5 al inicio del tratamiento, resistencia a cinco o más fármacos en los que el tratamiento sólo había incluido de 3 a 5 fármacos. Curación se definió en los pacientes que terminaron su tratamiento y con cultivos negativos en los últimos 12 meses de éste; término del tratamiento quienes habían concluido, con mejora clínica, sin evidencia microbiológica, y éxito a la unión entre los pacientes curados y los que terminaron tratamiento.

*Kim*<sup>9</sup> y cols. obtuvieron tasas de curación de 48.2%, se emplearon fármacos conforme a PFS y con base en el historial farmacológico, en lo posible se indicaron al menos cinco fármacos nunca antes tomados o con sensibilidad comprobada; sin embargo, los resultados favorables se presentaron en pacientes jóvenes y se asociaron a un mayor número de fármacos a los cuales la cepa era sensible y sin antecedente de haber sido utilizados. Las altas tasas de abandono explicaron parcialmente las bajas tasas de curación, ya que curó el 85.6% de los pacientes

que completaron tratamiento. Se definió curación con al menos dos cultivos negativos al final del tratamiento.

*Goble*<sup>10</sup> y cols. reportaron tasas de curación de 65%. Se emplearon fármacos conforme a PFS y con base en el historial farmacológico. En lo posible, se indicaron al menos 3 fármacos nunca antes tomados o con sensibilidad de la cepa a bajas concentraciones de los fármacos. Si no era posible, se indicaron fármacos de las que la cepa era sensible a altas concentraciones y que el paciente tenía el antecedente de haberlas tomado menos de tres meses. Después de la conversión, el inyectable se indicó por 4 a 6 meses y el resto por 24 meses. Entre los factores asociados a fracaso en el análisis univariado, se encontró el antecedente de 8 a 11 fármacos usados en tratamientos previos, sexo masculino, cepas de TB resistentes a seis y más fármacos. En el análisis multivariado, sólo el primer y el segundo factores fueron asociados. Los pacientes se trataron bajo condiciones ideales pues el Centro contaba con la disponibilidad de fármacos y PFS para cada caso. Se definió éxito de tratamiento si durante tres meses consecutivos el cultivo fue negativo y si persistió así durante el tratamiento.

*Salazar-Lezama*<sup>11</sup> y cols. reportaron tasas de curación de 49.4%, se emplearon fármacos de primera y segunda línea según PFS, historial farmacológico y disponibilidad de fármacos en un Centro de Referencia Nacional. Curación se definió cuando el paciente al final del tratamiento tuvo cultivo negativo y se sumaron los pacientes que aun desconociéndose los resultados de cultivo terminaron el tratamiento con respuesta clínica favorable y baciloscopia (BK) negativa.

*Pérez-Guzmán*<sup>12</sup> y cols. reportaron tasas de curación de 47.1%. La duración del tratamiento fue de un año, e incluyó 4 a 6 fármacos. Se instauró el tratamiento dependiendo de las PFS. Administraron aminoglucósido a dosis máxima durante los 12 meses y fue autoadministrado. Se asoció a fracaso haber tomado un gran número de fármacos anti-TB previos. Los pacientes fueron seguidos por un periodo de 5 años, citados al instituto cada 6 meses después de haber terminado el tratamiento. Los pacientes tratados tuvieron alguna resistencia pero no todos con TB MDR. En cada uno de los grupos estudiados, perdieron del 30 al 50% de los pacientes. La cohorte fue de 50 pacientes en la que 34 (70%) tenían TB MDR y de éstos sólo de 18 (53%) se documentaron los resultados. Curación se definió cuando al final del tratamiento se presentó cultivo negativo.

*Park*<sup>13</sup> y cols. evaluaron los resultados de tratamiento estandarizado anti TB-MDR empírico luego de fracaso a un esquema estandarizado acortado. Los autores reportaron tasas de curación de 44.1%. Se incluyeron pacientes con antecedente de fracaso a tratamiento, sin haber sido tratados con fármacos de segunda línea. Se emplearon fármacos con base en su historial farmacológico y la dura-

ción del tratamiento fue de al menos 18 meses posterior a la conversión del cultivo. Aunque se procesó la muestra para cultivo y PFS, esto no modificó el esquema estandarizado de retratamiento instaurado con base en su historial farmacológico. El esquema incluyó 4 ó 5 fármacos nunca antes tomados o tomados por menos de 2 meses. Se asoció a fracaso la resistencia a ofloxacino. Los tratamientos autoadministrados presentaron altas tasas de abandono. Curación se definió cuando durante los últimos 18 meses de tratamiento los cultivos persistieron negativos.

*Tahaoglu*<sup>14</sup> y cols. incluyeron a los pacientes con TB MDR tratados en un centro de referencia y VIH negativos. Reportaron una tasa de curación de 49.0%. Clasificaron la enfermedad en limitada o extensa, de acuerdo a los hallazgos radiológicos (cavitaciones totales > 15 cm de diámetro o moderados infiltrados que ocupaban 75% de uno o ambos campos pulmonares). El tratamiento se basó tanto en las PFS como en el historial farmacológico y se incluyeron también fármacos si previamente los habían tomado por menos de un mes. Todos los fármacos de segunda línea que no habían sido administrados previamente fueron considerados como activos, fármacos con actividad incierta fueron los que habían sido previamente usados pero habían mostrado susceptibilidad y fármacos no efectivos los asociados a fracaso y con resistencia en las PFS. El tratamiento consistió en al menos tres fármacos activos de primera o segunda línea o la combinación de ambos, siempre que fue posible, con fármacos no usados previamente. El tratamiento continuó por 18 meses luego de la conversión del cultivo y 24 meses si en el esquema no se incluyeron fármacos de primera línea. Los pacientes fueron hospitalizados durante la fase inicial para recibir el aminoglucósido. Existieron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con y sin éxito, siendo la media de edad mayor en este último grupo, así como la media de fármacos tomadas previamente, el antecedente de uso de ofloxacino previo y el no uso de éste durante el tratamiento y la media del número de fármacos a los que había resistencia. En la regresión logística, la edad y el uso previo de la quinolona tuvieron un efecto independiente significativo en el resultado del tratamiento. Todos los pacientes después de dos meses de iniciado el tratamiento fueron considerados para resección quirúrgica si cumplían con criterios. Se definió respuesta al tratamiento cuando los pacientes después de un cultivo positivo se convirtieron a negativo; curación cuando los pacientes durante los últimos 18 meses de tratamiento o 24 meses si en el esquema no se incluían fármacos de primera línea persistieron con BK y cultivos negativos; probable curación a los pacientes con BK y cultivos negativos por al menos seis meses durante el tratamiento y éxito de tratamiento fue la suma entre curación con probable curación.

**3) > 66%.**

*Chan*<sup>15</sup> y cols, reportaron tasas de *curación de 85%*; emplearon fármacos conforme a PFS y con base en el historial farmacológico, en lo posible, se indicaron al menos 3 fármacos nunca antes tomados o con sensibilidad de la cepa a bajas concentraciones de los fármacos. Si no era posible se indicaron fármacos de los que la cepa era sensible a altas concentraciones y que el paciente tenía el antecedente de haberlas tomado menos de tres meses. Después de la conversión, el inyectable se indicó de 3 a 6 meses, el resto por 24 meses. Los factores asociados a una respuesta inicial favorable fueron el uso de fármacos cuya cepa fuera sensible, uso de quinolonas, empleo de la cirugía como coadyuvante al tratamiento y no tener enfermedad extensa (constructo con base en los hallazgos radiográficos). La cirugía como coadyuvante terapéutico no sólo contribuyó a mejorar la curación sino la respuesta clínica inicial. Se definió respuesta inicial favorable si durante tres meses consecutivos el cultivo fue negativo; sin embargo, la definición de recaída podía yuxtaponerse a la de respuesta inicial favorable, pues si después de cultivos negativos presentaba cultivos positivos durante el tratamiento le definieron como recaída. Al final del seguimiento sólo hubo dos definiciones: curación y fracaso, y esto lo hicieron con base en la información más actualizada del paciente, ya sea a través del mismo expediente del propio paciente o del médico tratante. Acuñaron el término de respuesta indeterminada cuando no había elementos suficientes al término del seguimiento, para declararlo como curación o fracaso.

*Ward*<sup>16</sup> y cols., reportaron una tasa de *curación de 86%*, ellos evaluaron los resultados de tratamiento anti TB-MDR en población migrante. Los pacientes con alta sospecha de TB MDR (quinto mes con persistencia de BK positiva) ingresaron a tratamiento con ocho fármacos (INH, RMP, PZA, EMB, CM, ETH, OFX, CS); los primeros cuatro se dieron con o sin evidencia de resistencia, durante el periodo de estudio pudo haber variación del tratamiento. La adherencia la explican los autores por dos motivos; 1) Los pacientes estaban motivados a curar pues era un requisito indispensable para emigrar y 2) La supervisión estricta del tratamiento. No fue definido el término curación.

*Escudero*<sup>17</sup> y cols. evaluaron los resultados de tratamiento anti TB-MDR en pacientes VIH negativos. Reportaron tasas de curación de 84%; el régimen se basó en el historial farmacológico, ajustado por PFS; los primeros 6 meses utilizaron el inyectable. Los pacientes recibieron un tratamiento individualizado con duración de 12 a 24 meses dependiendo de si eran casos nuevos o previamente tratados y fueron seguidos por 24 meses al finalizar éste. Se definió curación, de la misma forma que a los casos sensibles, de acuerdo a las Guías de la OMS del 2003.

*Park*<sup>18</sup> y cols. reportaron tasas de curación de 82.5%, ellos emplearon fármacos conforme a PFS y con base en el historial farmacológico. En lo posible, se indicaron al menos 4 fármacos nunca antes tomados o con sensibilidad en la PFS. Los pacientes fueron hospitalizados hasta su conversión por al menos 3 meses o hasta la evidencia de fracaso con cultivo positivo durante los primeros dos meses. Otros se rehusaron a permanecer hospitalizados pero cada mes eran valorados en el hospital. El inyectable se indicó por al menos 6 meses en la fase intensiva. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con y sin éxito conforme a la presencia de cavitación (éxito de tratamiento 46.2 vs fracaso 90.1%) y tener al menos resistencia a 6 o más fármacos. Los autores atribuyen parcialmente el éxito a que los pacientes eran VIH negativos. Se definió éxito si durante 3 meses consecutivos resultó cultivo negativo y si persistió así durante el tratamiento.

*Wa*<sup>19</sup> y cols. evaluaron los resultados de tratamiento en pacientes con TB MDR en cuyos esquemas se incluyeron ofloxacino o levofloxacino. La tasa de curación reportada fue de 81.0%. La cohorte fueron pacientes referidos a un Centro de referencia de tercer nivel, todos VIH negativos. El seguimiento fue por menos de 24 meses. Se emplearon fármacos: de los grupos 1 (Z, E), 2 (S, KN, AK), 3 (Ofx/Lev), 4 (ETH/PTH, PAS, CS), y 5 (CLOF, AMO/CLV). El inyectable fue administrado por 3 a 6 meses dependiendo tanto de la tolerancia y duración del tratamiento como del propio juicio médico, la duración fue al menos de 1 año dependiendo del tiempo de conversión. Los resultados desfavorables estuvieron asociados con cavitaciones, pobre adherencia y la falta de estricta supervisión. La conversión de cultivo en los primeros tres fue un marcador predictivo en un 100% de la probabilidad de curación. Ésta se definió cuando los pacientes completaron tratamiento con conversión de cultivo, persistiendo durante al menos 6 meses consecutivos al final del tratamiento.

*Shir*<sup>20</sup> y cols. evaluaron los resultados de tratamiento anti-TB MDR en población civil y penitenciaria con antecedente de fracaso y evidencia de TB activa, con sospecha de MDR por historial farmacológico. La tasa de curación fue de 77%. El tratamiento individualizado incluyó, en lo posible, al menos cinco fármacos con susceptibilidad demostrada. Fueron hospitalizados durante la fase intensiva y se les dieron incentivos en especies para adherirlos al tratamiento. Se asoció al fracaso el alcoholismo durante el tratamiento, dosis interrumpidas y presencia bilateral de cavernas. La clasificación de egreso se dividió en dos: resultados favorables y desfavorables. No se especificó la definición de curación.

*Van*<sup>21</sup> y cols. evaluaron los resultados de tratamiento estandarizado anti TB en pacientes con TB pulmonar, con

antecedente de fracaso o recaída, la tasa de curación reportada fue de 69%. El tratamiento se basó en PFS de las cepas resistentes prevalentes localmente. En la fase de aminoglucósidos fueron hospitalizados; posteriormente, en la segunda, al menos semanalmente fueron supervisados por personal de salud y en la tercera al menos quincenal o mensualmente. Las dosis fueron estándar para su peso con 3KN, CLOF, OFX, PTH, H, Z, E/120 FX, PTH, H, Z, E, /6E, PTH. Las recaídas fueron determinadas por longitud de los fragmentos de restricción (RFLP por sus siglas en inglés). Los efectos adversos se presentaron en diferentes proporciones; sin embargo, no fue claro para los pacientes tomar decisiones como suspender el tratamiento; además la amenaza a éstos evitó que algunos se enrolaran al estudio. Definieron curación cuando terminaron el tratamiento con persistencia de cultivo negativo o al menos los dos últimos previos al término del mismo.

Park<sup>22</sup> y cols., además de evaluar los resultados de tratamiento estratificado por *estatus* VIH, midieron el tiempo de sobrevida. Tratamiento adecuado se definió como la administración de al menos 2 fármacos sensibles de acuerdo a PFS y una terapia inadecuada aquella que contenía una o ninguna droga cuya cepa era sensible. Un factor relacionado con la sobrevida fue un adecuado régimen de tratamiento, independientemente del número de fármacos a los que la cepa era resistente por PFS; por otro lado, encontraron mejores resultados aun en pacientes VIH positivos cuando la duración de un tratamiento adecuado fue al menos de 18 meses. No aplicó la definición de curación pues fue un estudio de sobrevida.

Narita<sup>23</sup> y cols. evaluaron los resultados de tratamiento anti TB MDR y los efectos de haber sido tratados por especialistas en tuberculosis. Los resultados se estratificaron de acuerdo a los médicos tratantes, ya fueran los especialistas del Holley State Tuberculosis Hospital o los que fueron tratados en otras clínicas, hospitales comunitarios, clínicas privadas a través de un tratamiento acordado estrictamente supervisado. El tratamiento indicado por el primer grupo incluyeron  $5.51 \pm 1.68$  fármacos efectivos según PFS mientras que los indicados por el segundo, incluyeron  $2.87 \pm 1.26$  fármacos ( $p < .001$ ). Se consideró tratamiento adecuado el que se instauró con al menos dos fármacos en cuyos PFS la micobacteria era susceptible. La conversión del cultivo fue definida como el primer cultivo de una serie de dos o más negativos al menos con dos semanas de diferencia. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre haber sido tratados por especialistas que por médicos comunitarios; no obstante, los pacientes tratados por el primer grupo tenían más proporción de enfermos con mayores resistencias y con un historial de tratamientos previos inadecuados y el tiempo entre el diagnóstico y el inicio

de tratamiento fue mayor en los pacientes tratados por los especialistas; sin embargo, el grupo de los trabajadores comunitarios tuvo menor acceso a fármacos efectivos para tratar. El manejo con esquemas adecuados fue mayor con los especialistas. El 48% de los pacientes con TB MDR fue hospitalizado y de éstos, sólo en el 23% la totalidad de su tratamiento fue intrahospitalario. Del 52% de los pacientes no hospitalizados y tratados en la comunidad, sólo el 36% completó tratamiento, el 19% interrumpió y el 45% murió. Entre los que murieron, el 58% fue dentro de los primeros dos meses de diagnóstico.

Telzak<sup>24</sup> y cols. evaluaron los resultados de tratamiento anti TB-MDR en pacientes VIH negativos en siete Centros de referencia. Reportaron una tasa de respuesta al tratamiento de 64%. El 92% de los pacientes recibieron al menos 3 fármacos cuya cepa era sensible *in vitro*. Se consideró tratamiento completo siempre que recibieron al menos 18 meses o al menos 12 meses si habían recibido una terapia apropiada después de la conversión de cultivo. El 52% de los pacientes cumplió esa definición. No se definió curación sino respuesta al tratamiento clínico y bacteriológico.

Holtz<sup>25</sup> y cols. identificaron factores pronósticos para la conversión inicial del cultivo, así como factores de éxito de tratamiento. Reportaron una tasa de curación de 62.3%. Se incluyeron casos nuevos y previamente tratados y se agruparon en tres: 1) Nunca antes tratados por TB, 2) Casos nuevos con TB MDR previamente tratados y 3) Previamente tratados con esquema individualizado. Se emplearon fármacos conforme a PFS, aunque puesto que estos resultados tardaban de 3 a 8 semanas, se les inició con base en su historial farmacológico y posteriormente se modificó conforme a resultados. El tratamiento incluyó 4 a 8 fármacos. La cirugía fue considerada en aquellos pacientes con enfermedad avanzada, o quienes no respondieron al tratamiento farmacológico. En el análisis de regresión univariada, la diabetes, antecedente de tratamientos previos anti-MDR, cavitación bilateral, más de tres colonias en el cultivo inicial, resistencia a mayor número de fármacos, haber recibido más de 6 fármacos por más de 3 meses, estuvieron asociadas a una conversión de cultivo tardía. Por otra parte, en el análisis multivariado, la conversión tardía del cultivo se presentó en quienes tenían tratamientos anti-TB MDR previos, más de tres colonias en el cultivo inicial, tener cavitaciones bilaterales y un mayor número de fármacos a los que se era resistente al inicio del tratamiento. Por otra parte la media de conversión del cultivo en pacientes curados fue de 48 días y de 169 en los que tuvieron una pobre respuesta al tratamiento. El 86% de los pacientes que tuvieron conversión del cultivo en los primeros 60 días lograron buenos resultados de tratamiento, a diferencia del 51% de los que no tuvieron conversión de cultivo en

ese mismo periodo. Para los que no lograron conversión en los 120 días de iniciado el tratamiento, sólo el 33% tuvieron buenos resultados al final. Se definió curación conforme a las guías de la OMS del 2006.<sup>1</sup>

Mitnick<sup>26</sup> y cols. evaluaron los resultados de tratamiento anti TB-MDR individualizado ambulatorio e identificaron factores pronósticos para resultados desfavorables de tratamiento. Reportaron una tasa de curación de 83.0%. El tratamiento inicialmente se diseñó con base en el historial farmacológico, se agregaron cinco fármacos probablemente útiles, posteriormente se modificó considerando los resultados de PFS. Se incluyeron fármacos de primera línea si había evidencia de susceptibilidad por PFS. El inyectable se administró al menos por 6 meses después de la conversión. El tratamiento finalizó luego de 12 meses de cultivos negativos consecutivos. El seguimiento se hizo durante al menos un año después del alta. Los pacientes recibieron apoyo nutricional, financie-

ro y social a través de la organización no gubernamental (ONG). En el análisis univariado, el hematócrito y el IMC bajos fueron predictores de muerte temprana. El IMC bajo por sí solo fue un pronóstico de muerte. En el modelo de regresión múltiple, el bajo hematócrito, la resistencia a pirazinamida o etambutol también fueron predictores de desfavorables resultados; sin embargo, para este último análisis el IMC no tuvo significancia estadística. A los pacientes al inicio se les realizaron pruebas neurológicas, psiquiátricas y audiológicas, metabólicas (BH, PFH, prueba para VIH, función renal y hepática) y durante el tratamiento se vigilaron las reacciones adversas. Definieron curación con al menos 12 meses de cultivos negativos consecutivos durante el tratamiento, aunque se permitió sólo un cultivo positivo con menos de 10 colonias.

Nathalson y cols.<sup>27</sup> reportan el estudio más importante en el manejo de la tuberculosis farmacorresistente. Éste fue realizado en 5 países de recursos limitados:

**Cuadro 1.** Publicaciones de resultados de tratamiento en pacientes con TB MDR.

Autor	Periodo de información	País	Región	Pacientes con TB-MDR analizados	Sexo (Masculino %)	Edad (Media ± SD)
* Ward HA.	1989-2000	Vietnam	Ho Chi Minh City (HCMC) <sup>c</sup>	135	59	(48.8 ± 17.3)
** Burgos M	1982-2000	USA	San Francisco <sup>a</sup>	48	67	(47.2 ± 14.8)
* Ollé-Goig JE	1983-1993	Bolivia	Santa Cruz <sup>a</sup>	143	51	(33.9 ± 12.5)
** Escudero E	1998-2000	España	Madrid <sup>b</sup>	25	92	[42 (20-78)]
* Wai Y W	1990-1997	China	Hong Kong <sup>b</sup>	63	75	(45.2 ± 16)
*** Flement-Saillour M	1994-1996	Francia	Metropolitan France and French West Indies Departments <sup>c</sup>	51	74.5	[45 (20-78)]
* Shin SS	2000-2002	Rusia	Tomsk <sup>c</sup>	244	86.5	[32.3 (16-65)]
* Ferrara G	1995-1999	Italia	Nacional <sup>a</sup>	127	65.4	(44 ± 17)
* Van Deun A	1995-1998	Bangladesh	Nacional <sup>c</sup>	58	84.5	[35 (18-57)]
** Park MM	1983-1993	USA	New York <sup>b</sup>	173	92	40
* Narita M	1994-1997	USA	Florida <sup>a</sup>	81	67	(40.2 ± 11.8)
* Leimane V	2000-2001	Letonia	Nacional <sup>a</sup>	204	77	H[43 (17-70)]/M[39 (21-78)]
* Kim H J	1988-1996	Corea	Seul <sup>b</sup>	1,011	67	[38.6 (13-79)]
* Park S K	1993-1996	Corea	Masan <sup>b</sup>	107 OR 63	78.5	[38.3 (18-71)]
* Goble M	1973-1983	USA	Denver <sup>b</sup>	171 OR 134	71.9	[46 (17-79)]
* Chan E D	1984-1998	USA	Denver <sup>b</sup>	205 OR 162	57.6	[39.9 (2-85)]
* Salazar-Lezama	2000-2003	México	Distrito Federal <sup>b</sup> I	79	68.4	[47.4 (17-96)]
* Pérez-Guzmán C	1994-1995	México	Distrito Federal <sup>b</sup>	50 OR 34	54.5	[44.3 (17-70)]
* Park S K	1998-2000	Corea	Masan <sup>b</sup>	142	82.4	[42.7 (15.5-88.7)]
* Tahaoğlu K	1992-1999	Turquía	Estambul <sup>b</sup>	158	86.7	(15-68)
* Telzak EE	1991-1994	USA	Nueva York <sup>b</sup>	25	56	37
* Holtz T H	2000	Letonia	Nacional <sup>a</sup>	167	78	[H 43 (17-70)] [F 39 (21-78)]
* Mitnick C	1996-1999	Perú	Lima <sup>c</sup>	75	49	26.8 (11.8-65.1)

\* Cohorte retrospectiva, \*\* Cohorte prospectiva, \*\*\*Casos y controles

a) Base poblacional, b) Centro de referencia, c) Poblaciones, regiones o distritos específicos

Estonia, Letonia, Perú, Filipinas y la Federación Rusa. Se incluyeron a 1,047 pacientes; de éstos 119 (11%) fueron casos resistentes nunca tratados y 928 (89%) habían recibido ya tratamientos previos. Todos los proyectos fueron aprobados por el Comité Luz Verde (GLC por sus siglas en inglés). El estudio fue prospectivo. El tratamiento fue directamente observado por enfermeras y/o voluntarios comunitarios, además de algunos incentivos, consistentes en dinero, comida y/o transportación. En Estonia, Letonia y Tomsk se realizaron pruebas de susceptibilidad en casos nunca y previamente tratados. En Perú sólo a los previamente tratados o con sospecha de MDR. Los 5 proyectos utilizaron diferentes estrategias de inicio de tratamiento (uso de regímenes de tratamiento empírico mientras se obtenían los resultados de susceptibilidades), aunque todos utilizaron final-

mente un tratamiento individualizado. Sólo hubo 32 pacientes con la coinfección del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Se utilizaron los criterios de Larrison et al<sup>28</sup> para definir el éxito del tratamiento. Se obtuvo éxito del tratamiento en el 70% de los pacientes, pero fue más alto en los casos nuevos (77%) que entre los que tenían tratamientos previos (69%).

## COMENTARIOS

Los estudios revisados sugieren en la mayoría de los casos que la definición de curación, éxito o resultados favorables de tratamiento sobreestima la realidad. Si bien no hay ningún ensayo clínico que compare fármacos o esquemas de tratamiento y las recomendaciones de organizaciones internacionales (OMS, UNION, ATS, CDC)

**Cuadro 2.** Historia de tratamientos previos y hallazgos clínicos y radiológicos en pacientes con TB MDR analizados.

Autor	Pacientes con cavitaciones en la radiografía al inicio del tratamiento %	Comorbilidad %	Tiempo entre el 1er diagnóstico de TB y el inicio del tratamiento actual	Tiempo entre el diagnóstico de TB mDR y el inicio del tratamiento	Pacientes con antecedentes de tratamientos anti-TB previos %
Ward HA	73	NE	NE	NE	77
Burgos M	44	33.3	NE	NE	NE
Ollé-Goig JE	NE	NE	NE	NE	72
Escudero E	64	NE	NE	NE	88
Wai YW	51	36.5	NE	NE	65.1
Flement-Saillour M	NE	NE	NE	NE	78.4
Shin SS	66.3	41.8	NE	NE	98
Ferrara G	NE	NE	NE	NE	59
Van Deun A	74	NE	NE	NE	NE
Park MM	32	NE	NE	NE	NE
Park MM*	55	NE	NE	NE	NE
Park MM*	18	NE	NE	NE	NE
Park MM*	39	NE	NE	NE	NE
Narita M	42.3	NE	NE	NE	53
Leimane V	73	61	NE	NE	73
Kim HJ	NE	NE	[6.4 años (4m-40a)]	NE	NE
Park S K	53.9	NE	NE	NE	100
Goble M	84	NE	[6 años (1a-39a)]	NE	100
Chan ED	NE	NE	[4.2 años]	NE	NE
Salazar-Lezama	NE	NE	NE	NE	NE
Pérez-Guzmán C	NE	NE	NE	NE	≈ 100
Park SK	61.4	NE	[2.8 años (0.2a-30.9a)]	NE	100
Tahaoğlu K**	96	17	[2.5 años (<1-6)]	NE	78
Telzak E E	NE	24	[6.7 años (0.4a-34.7a)]	[44 días (0-181)]	32
Holtz T H	82.6	NE	NE	NE	74.3
Mitnick C	63	53	≈[3.7 años (0.2a-32a)]	≈[0.7 años (0.02a-8.6a)]	NE

\* Mismos estudios, diferentes poblaciones.

\*\* Enfermedad extensiva el 40%

NE No especificado

están en continuo cambio, es necesario se adopten los nuevos lineamientos de la OMS para TB MDR, pues no sólo guían el manejo de estos pacientes, sino que permiten comparaciones.<sup>1</sup>

Es necesario se diagnostique oportunamente la TB MDR para dirigir las pautas terapéuticas con el uso de fármacos de segunda línea y disminuir la transmisión de resistencia y prevenir la TB MDR. Si no es posible tener estudios de laboratorio pero el clínico reconoce la falla terapéutica, el inminente fracaso y el riesgo de TB MDR, debería dirigir las acciones para estudios de PFS y tratamiento con fármacos de segunda línea.<sup>29</sup> Es posible asu-

mir que el paciente después de una recaída o un abandono total al tratamiento pueda no ser resistente al tratamiento inicial y un régimen de retratamiento estandarizado pueda instituirse con supervisión estricta y tomando PFS; sin embargo, en pacientes que fracasaron, abandonaron, o tienen TB crónica con antecedentes de varios tratamientos previos, es necesario un historial farmacológico detallado antes de iniciar cualquier tratamiento y requiere obligadamente tomarle PFS.<sup>30</sup> Por otro lado, un buen régimen de tratamiento debe aunarse a un estrecho monitoreo del paciente, pues el riesgo no sólo sería el de no curar sino desarrollar resistencia a más fármacos. La

**Cuadro 3.** Susceptibilidad a fármacos y esquemas de tratamiento anti-TB MDR.

Autor	Media o mediana de fármacos a los que presentaron resistencia	Media de fármacos indicados en el tratamiento para TB MDR	Tipo de tratamiento indicado	Media de conversión del cultivo (meses)	Duración de tratamiento (meses)
Ward HA	4.5 (2-7)	8 (6-12)	Individualizado	14.8 (6.0-51.0)	23 (8-72)
Burgos M	3 (2-9)	NE	Individualizado	NE	NE
Burgos M (VIH-)	3 (2-6)	5 (2-10)	Individualizado	NE	21.8 (10.6-55.6)
Burgos M (VIH+)	3 (2-9)	5 (3-12)	Individualizado	NE	29.6 (NA)
Ollé-Goig JE	2.8 (2-4)	NE	Individualizado	NE	(18-43)
Escudero E	4.5	4.2 (4-5)	Individualizado	2.1 (1.0-5)	(12-24)
Wai YW	NE	4.7 (3-6)	Individualizado	NE	14.4 (9-24)
Flement-Saillour M	NE		Individualizado	NE	8.3 (0-34)
Shin SS	5 (3-9)	NE	Individualizado	2 (1-18)	18.5 (1-42.4)
Ferrara G	3.7 (2-9)	3.5 (0-7)	Individualizado	NE	9.2 (0-46)
Van Deun A	3.2 (2-4)	NE	Estandarizado	NE	21
Park MM	NE	NE	Individualizado	NA	NA
Narita M	(4.8 ± 2.4)	NE	NE	NA	NE
Leimane V	4 (2-7)	6 (3-8)	Individualizado	1.9 (0.1-14.7)	18 (1-37.5)
Kim HJ	(3.7 ± 1.2)	(5.3 ± 0.7)	Individualizado	(2.1 ± 1.3)	(23 ± 3.4)
Park SK	5.9	(4.8 or 6.4)	Individualizado	2 (1-10)	NE
Goble M	6	median 4 but >6	Individualizado	2 (1-8)	Después de la conversión, el inyectable se indicó por 4 a 6 meses y el resto por 24 meses
Chan ED	6	6 (3-10)	Individualizado	NE	Después de la conversión, el inyectable se indicó por 3 a 6 meses el resto por 24 meses
Salazar-Lezama	≈2.5	NE	Estandarizado/individualizado	NE	NE
Pérez-Guzmán C	≈2.8 (1-7)	NE	Individualizado	NE	12
Park S K	NE	5	Estandarizado	2 (1-11)	Al menos 18 después de la conversión del cultivo
Tahaoğlu K	4.4 (2-9)	5.5 (3-9)	Individualizado	1.9 (1-9)	NE
Telzak EE	NE	NE	Individualizado	[126 d(2-705)] mediana 69	NE
Holtz TH	5 (2-10)	NE	Individualizado	[60 d(4-462)]	NE
Mitnick C	6 (2-12)	6 (5-9)	Individualizado	≈1.2 (0.8-6)	23 (0.4-35.9)



más importante forma de prevenir la TB MDR es instaurar inicialmente tratamientos apropiados y la supervisión estrecha de éstos.

Se sabe que DOTS/TAES es la principal estrategia a nivel mundial para la prevención y control de la TB; uno de los principales problemas en la gestión de TAES son las excesivas acciones de búsqueda y detección de pacientes con TB y las deficientes acciones para adherirlos al tratamiento. La implementación y fortalecimiento de la estrategia TAES puede reducir la transmisión de la tuberculosis tanto para la pan-susceptible como para la MDR, además de la transmisión entre los contactos, las tasas de incidencia, de mortalidad y los casos nuevos MDR.<sup>31</sup>

En el *cuadro 1* se exponen algunos de los artículos publicados con mayores referencias en la literatura acerca de los resultados de tratamiento de la TB MDR. La mayor parte de ellos editados en países de primer mundo y los menos en países de medianos recursos económicos. Si bien se emitió una alerta por la emergencia de la MDR a principios de los 90, los países y en especial las instituciones y centros de referencia al interior de los países la han ido afrontando en sus albores, independientemente de los Programas Nacionales de Tuberculosis, mucho antes que se convirtiera en un problema de salud pública como actualmente lo es en algunas regiones.

Los pacientes con TB MDR han sido tratados y cada una de las cohortes evidencia diferencias epidemiológicas, clínicas, radiológicas y bacteriológicas y en su historial de tratamientos previos, tal como se muestra en el *cuadro 2*.

Dado que la isoniazida (H) y la rifampicina (R) son la piedra angular en el tratamiento acortado para casos nuevos,<sup>32</sup> la TB-MDR demanda un tratamiento con cuando menos cuatro fármacos nunca antes usados o en los que se sustente por pruebas de fármaco susceptibilidad (PFS) a la sensibilidad *in vitro* de la cepa; por esto, en el *cuadro 3* se presentan las diferentes medidas de tendencia central de las variables en las cohortes como el número de fármacos a los que se presentaba resistencia, el número de fármacos indicados en el tratamiento para TB MDR, el tipo de esquema, la media de conversión del cultivo (el tiempo entre el inicio de tratamiento con cultivo negativo y la negativización del cultivo y finalmente la duración del mismo en meses).

Aunque la factibilidad y costo-efectividad de tratar pacientes con TB MDR en países de medianos-bajos recursos está bien establecido, el éxito del tratamiento permanece subóptimo, principalmente debido a la duración del tratamiento y a los comunes efectos adversos. Lo anterior puede ser un impedimento para obtener la meta de tratar a 1.6 millones de pacientes al 2015, programado por el plan global de alto a la TB.<sup>33</sup>

## REFERENCIAS

1. Guidelines for the programatic management of drug-resistant tuberculosis. Geneva, World Health Organization, 2006 (WHO/HTM/TB/2006.361).
2. Nettleman MD. Multidrug-Resistant Tuberculosis News from the front. JAMA 2005; 293(22): 2788-2790.
3. Salazar-Lezama MA. Tratamiento de la tuberculosis farmacorresistente. Gac Méd Méx 2003; 139(5): 487-490.
4. Burgos M, González LC, Paz EA, Gournis E, Kawamura LM, Schecter G, Hopewell PC, Daley CL. Treatment of multidrug-resistant tuberculosis in San Francisco: An outpatient-based approach. CID 2005; 40 (1 April).
5. Ollé-Goig JE, Sandy R. Outcomes of individualized treatment for multidrug-resistant tuberculosis before DOTS-Plus. Int J Tuberc Lung Dis 2005; 9(7): 765-770.
6. Flement-Saillour M, Robert J, Jarlier V, Grosset J. Outcome of multi-drug-resistant tuberculosis in France a nationwide case-control study. Am J Respir Crit Care Med 1999; 160: 587-593.
7. Ferrara G, Richeldi L, Bugiani M, Cirillo D, Besozzi G, Nutini S, et al. Management of multidrug-resistant tuberculosis in Italy. Int J Tuberc Lung Dis 2005; 9(5): 507-513.
8. Leimane V, Riekstina V, Holtz TH, Zarovska E, Skripconoka V, Thorpe LE, et al. Clinical outcome of individualized treatment of multidrug-resistant tuberculosis in Latvia: a retrospective cohort study. Lancet 2005; 365: 318-326.
9. Kim HJ, Hong YP, Kim SJ, Lew WJ, Lee EG. Ambulatory treatment of multidrug-resistant pulmonary tuberculosis patients at chest clinic. Int J Tuberc Lung Dis 2001; 5(12): 1129-1136.
10. Goble M, Iseman MD, Madsen LA, Waite D, Ackerson L, Horsburgh CR. Treatment of 171 Patients with Pulmonary Tuberculosis Resistant to Isoniazid and Rifampin. N Engl J Med 1993; 328: 527-532.
11. Salazar-Lezama MA, Torres-Cruz A, Valdez-Vázquez R, López-Segundo E, Villarreal-Velarde H, Quiñones Falconi F, 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(1): 15-21.
12. Pérez-Guzmán C, Vargas MH, Martínez-Rossier LA, Torres-Cruz A, Villarreal-Velarde H. Result of a 12-month regimen for drug-resistant pulmonary tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis 2006; 6(12): 1-8.
13. Park SK, Lee WC, Lee DH, Mitnick CD, Han L, Seung KJ. Self-administered, standardized regimens for multidrug-resistant tuberculosis in South Korea. Int J Tuberc Lung Dis 2004; 8(3): 361-368.
14. Tahaoğlu K, Törün T, Sevim T, Ataç G, Kir A, Karasulu L, Özmen I, Kapakli N. The Treatment of Multidrug-resistant Tuberculosis in Turkey. N Engl J Med 2001; 345: 170-174.
15. Chan ED, Laurel V, Strand MJ, Chan JF, Huynh MN, Goble M, Iseman MD. Treatment and outcome analysis of 205 patients with multidrug-resistant tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med 2004; 169: 1103-1109.

16. Ward HA, Marciniuk DD, Hoepfner VH, Jones W. Treatment outcome of multidrug-resistant tuberculosis among Vietnamese immigrants. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005; 9(2): 164-169.
17. Escudero E, Peña JM, Álvarez-Sala R, Vázquez JJ, Ortega A. Multidrug-resistant tuberculosis without HIV infection: success with individualized therapy. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006; 10(4): 409-414.
18. Park SK, Tim SD, Song SD. Outcome of chemotherapy in 107 patients with pulmonary tuberculosis resistant to isoniazid and rifampin. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998; 2(11): 877-884.
19. Wai YW, Kuen CC, Hung CC, Ming TC, Chiu LC, Chuen WP, Lee J. Outcomes of patients with multidrug-resistant pulmonary tuberculosis treated with ofloxacin/levofloxacin-containing regimens. *CHEST* 2000; 117: 744-751.
20. Shin SS, Pasechnikov AD, Gelmanova IY, Peremitin GG, Strelis AK, Andreev YG, et al. Treatment outcomes in an integrated civilian and prison MDR-TB treatment program in Russia. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006; 10(4): 402-409.
21. Van DA, Hamid SM, Kumar DA, Bastian I, Portales F. Results of a standardized regimen for multidrug-resistant tuberculosis in Bangladesh. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004; 8(5): 560-567.
22. Park MM, Davis AL, Schluger NW, Cohen H, Rom WN. Outcome of MDR-TB patients, 1983-1993 prolonged survival with appropriate therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 317-324.
23. Narita M, Alonso P, Lauzardo M, Hollender ES, Pitchenik AE, Ashkin D. Treatment Experience of Multidrug-Resistant Tuberculosis in Florida, 1994-1997. *Chest* 2001; 120: 343-348.
24. Telzak EE, Sepkowitz K, Alpert P, Mannheimer S, Medard F, El-Sadr W, et al. Multidrug-Resistant Tuberculosis in Patients without HIV Infection. *N Engl J Med* 1995; 333: 907-911.
25. Holtz TH, Sternberg M, Kammerer S, Laserson K F, Riektina V, Zarovska E, et al. Time to sputum culture conversion in multidrug-resistant tuberculosis: Predictors and relationship to treatment outcome. *Ann Intern Med* 2006; 144: 650-659.
26. Mitnick C, Bayona J, Palacios E, Shin S, Furin J, Alcántara F, et al. Community-based therapy for multidrug-resistant tuberculosis in Lima, Peru. *N Engl J Med* 2003; 348: 119-128.
27. Nathanson E, Lambregts C, Rich M, Gupta R, Bayona J, Blönda K, et al. Multidrug-resistant tuberculosis management in resource-limited settings. *Emerg Infect Dis* 2006; 12: 1389-1397.
28. Laserson KF, Thorpe LE, Leimane V, Weyer K, Mitnick CD, Riektina V, et al. Speaking the same language: treatment outcome definitions for multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005; 9(6): 640-645.
29. Kwonjune JS, Irina EG, Gennadiy GP, Vera TG, Vera EP, Olga BS, 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.
30. Caminero JA. Management of multidrug-resistant tuberculosis and patients in retreatment. *Eur Respir J* 2005; 25: 928-936.
31. DeRiemer K, García-García L, Bobadilla-del-Valle M, Palacios-Martínez M, Martínez-Gamboa A, Small PM et al. Does DOTS work in populations with drug-resistant tuberculosis? *Lancet* 2005; 365: 1239-1245.
32. Caminero JA. Treatment of multidrug-resistant tuberculosis: evidence and controversies. *Int J Tuberc Lung Dis* 10(8): 829-837
33. Mitnick CD, Castro KG, Harrington M, Sacks Burman W. (2007). Randomized trials to optimize treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Plos Med* 4(11);e292.doi:10.1371/journal.pmed.0040292.