

Revista Médica del IMSS

Volumen 42
Volume

Número 4
Number

Julio-Agosto 2004
July-August

Artículo:

Epidemiología y resistencia primaria a fármacos en casos incidentes de tuberculosis pulmonar

Derechos reservados, Copyright © 2004:
Instituto Mexicano del Seguro Social

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](#)

**Víctor Manuel
Velasco Rodríguez,¹
Antonio
Padua y Gabriel,²
Carlos
Esquivel Molina,³
Olivia Sánchez Cabral,⁴
Verónica
Martínez Ordaz,⁵
Raúl Cícero Sabido⁶**

Epidemiología y resistencia primaria a fármacos en casos incidentes de tuberculosis pulmonar

¹Coordinador de Investigación, Delegación Coahuila del Instituto Mexicano del Seguro Social
²Neumólogo
³Médico internista
⁴Pasante en Servicio Social, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Coahuila
⁵Investigador de la Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica
⁶Investigador, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México

Autores 2, 3 y 5,
Hospital de Especialidades 71,
Centro Médico Nacional
Torreón,
Instituto Mexicano
del Seguro Social

Comunicación con:
Víctor Manuel
Velasco Rodríguez.
Tel.: (01 871) 713 3969.
Fax : (01 871) 721 1515.
Dirección electrónica:
invest@halcon.laguna.ual.mx

RESUMEN

Se estudió una cohorte de 62 casos nuevos de tuberculosis pulmonar en la Comarca Lagunera de Coahuila, México, durante el año 2000. Se registraron variables sociodemográficas y clínicas. Se instituyó tratamiento con isoniácida, rifampicina y pirazinamida por seis meses y se siguieron por un año con BAAR en expectoración cada 30 días. En 22 pacientes se realizó cultivo de expectoración, identificación y susceptibilidad de *Mycobacterium tuberculosis* a fármacos antituberculosos primarios. La edad promedio de los pacientes fue de 42 ± 12.5 años; 89 % tenía nivel de educación de secundaria o menor y bajos ingresos económicos; 50 % estaba vacunado con BCG; 40.3 % tenía otras enfermedades (predominó la diabetes mellitus); un caso era portador de VIH-sida. De los 22 con cultivo hubo resistencia primaria en siete pacientes (32 %): cuatro a una droga (tres a estreptomycin y uno a pirazinamida) y tres a dos drogas (isoniácida + estreptomycin, isoniácida + pirazinamida, e isoniácida + rifampicina). La tasa de curación fue de 69 %, defunción 10 %, abandono de tratamiento 13 % y persistencia del bacilo 8 %. La variable más asociada con falla al tratamiento fue la diabetes mellitus. Se encontró una tasa de curación real menor a la reportada en el país, baja cobertura de supervisión de tratamiento y resistencia primaria a antituberculosos en siete de 22 casos con cultivo. Es importante la implementación de nuevas estrategias para el diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis y el refuerzo de las existentes.

SUMMARY

We selected a cohort of 62 new cases of pulmonary tuberculosis in 2000 from the Mexican Institute of Social Security's (IMSS) Hospital of the Comarca Lagunera in the northern state of Coahuila, Mexico, for clinical and sociodemographic study. All were treated with isoniazid (H) rifampin (R), a pyrazinamide (Z) for 6 months with a 1-year follow-up. Acid fast bacilli (AFB) in sputum samples were taken monthly. We carried out identification and drug susceptibility of *Mycobacterium tuberculosis* in 22 cultures. Mean age among cases was 42 ± 12.5 years, 89% had an elementary school education and low income, bacille Calmette-Guérin (BCG) vaccination was recorded in 50%, but 40.3 % had other concurrent diseases, mainly diabetes mellitus. One case had HIV-AIDS. Among the 22 cultured cases, there was initial resistance in seven (32%), including four with resistance to one drug (three to S, one to Z), and three to two drugs (one each of H + S, H + Z, and H + R). Sixty nine percent of patients were cured, deaths constituted 10%, and noncompliance, 13 %, while AFB persisted in 8 %. Diabetes was most frequently associated with treatment failure. Healing rate was less than that previously reported in Mexico, while low supervision and initial resistance reported in seven of 22 cases were similar to rates in other Mexican states. New diagnostic and treatment strategies for tuberculosis are needed, together with reinforcement of already established programs.

Palabras clave

- ✓ tuberculosis pulmonar
- ✓ resistencia primaria a antifímicos
- ✓ diabetes mellitus

Key words

- ✓ tuberculosis, pulmonary
- ✓ tuberculosis, multidrug-resistant
- ✓ diabetes mellitus

Introducción

Desde que la tuberculosis fue declarada por la Organización Mundial de la Salud como una emergencia global en 1993, se estima que un tercio de la población mundial puede estar infectada con *Mycobacterium tuberculosis*. Se calcula que a pesar de existir tratamientos eficaces, en la última mitad del siglo XX ocurrieron 10.2 millones de nuevos casos y fallecieron 3.5 millones de pacientes. Cerca de 90 % de estas muertes ocurrió en países en desarrollo, en sujetos entre 15 y 59 años de edad.^{1,2} Algunos factores como la pobreza, las malas condiciones socioeconómicas, la desnutrición, la inmunodeficiencia, el diagnóstico tardío de la enfermedad, la inadecuada conducción del tratamiento y la aparición de nuevas cepas de micobacterias resistentes, contribuyen a esos resultados.³⁻¹⁰

En México, diversos informes locales en Baja California, Oaxaca y Sinaloa, señalan que entre los nuevos casos hay 2 % de cepas de *Mycobacterium tuberculosis* resistentes a las drogas antituberculosas. Aunque puede hablarse de una resistencia primaria global de 12 a 24 % y específica a isoniacida de 9 a 12 %, ^{8,9,11-13} estos resultados no necesariamente indican que la frecuencia de resistencia sea la misma para todo el país.^{14,15}

Objetivo

Conocer la epidemiología de casos nuevos de tuberculosis pulmonar y de resistencia primaria micobacteriana a los fármacos para el tratamiento específico en la población enferma de tuberculosis del Instituto Mexicano del Seguro Social de la Comarca Lagunera, Coahuila.

Cuadro I
Características clínicas de los casos incidentes de tuberculosis pulmonar en la Comarca Lagunera (n = 62)

Variable		n	%	
Antecedentes	1. Vacunación con BCG	31	50.0	
	2. Alcoholismo	21	33.9	
Datos clínicos	1. Tiempo síntomas prediagnóstico	< 1 mes	13 21.0	
		1 a 3 meses	19 30.6	
		> 3 a 6 meses	30 48.4	
	2. Pérdida de peso pretratamiento	< 5 kg	33 53.2	
		5 a 10 kg	13 21.0	
		>10 kg	16 25.8	
	3. Tos y expectoración	60	97.0	
	4. Fiebre y diaforesis	6	9.6	
Alteraciones radiológicas	1. Cavitación	24	39	
	2. Atelectasia	18	29	
	3. Nódulo pulmonar	9	14.5	
	4. Bronquiectasia	8	13	
	5. Derrame pleural	5	8	
Enfermedades crónicas concomitantes	1. No	37	59.7	
	2. Sí	Diabetes mellitus 2	19	30.6
		Insuficiencia renal crónica	3	4.8
		Insuficiencia hepática	2	3.2
		VIH-sida	1	1.6

Material y método

Entre enero y diciembre del 2000 se presentaron 138 casos nuevos de tuberculosis pulmonar en la Comarca Lagunera, registrados en la Jurisdicción Sanitaria 6 de la Secretaría de Salud: 110 fueron de primera vez, de ellos se estudiaron directamente 72 que recibieron atención en el Instituto Mexicano del Seguro Social, en quienes se efectuó seguimiento mensual por 12 meses. Fueron excluidos los casos ya en tratamiento y los de recaída o reingreso a tratamiento, y eliminados aquellos en quienes no se observaron bacilos ácido-alcohol-resistentes (BAAR) en expectoración o que abandonaron el seguimiento.

En la primera visita se realizó la historia clínica con especial atención en los antecedentes de convivencia con tosedores crónicos. Se practicaron radiografías de tórax anteroposterior y lateral y estudio bacterioscópico de la expectoración para bacilos ácido-alcohol-resistentes (BAAR) con tinción de Ziehl-Neelsen. Se enviaron 24 muestras al Centro de Investigación Biomédica de Monterrey, Nuevo León, Instituto Mexicano del Seguro Social, en donde se descontaminaron y concentraron con el método de Petroff^{16,17} y se inocularon en medios de cultivo de Middlebrook 7H9 (Mb) (Sistema BACTEC) y Löwenstein-Jenssen (LJ). Las micobacterias del complejo *Mycobacterium tuberculosis* cultivadas se sometieron a pruebas de susceptibilidad a isoniacida, rifampicina, pirazinamida, etambutol y estreptomina por el método de proporciones. Diez cepas seleccionadas al azar fueron enviadas al *Center for Disease Control* de Atlanta, Georgia, para comprobación del resultado.

Los datos obtenidos se analizaron por estadística descriptiva, χ^2 para homogeneidad y análisis multivariado de regresión logística con modelaje backward Steepwise en paquete estadístico SPSS 10 para analizar factores asociados a la no respuesta al tratamiento.

Resultados

En los 72 casos estudiados los datos clínicos y radiográficos eran sugestivos de tuberculosis pulmonar; se excluyeron siete casos en los que no se observó BAAR en la expectoración y tres por no regresar a consulta.

De los 62 con BAAR positivo en la expectoración, se hizo cultivo a 24 pacientes en quienes se corroboró que no había contacto con casos conocidos de tuberculosis pulmonar o con tratamiento previo. En los restantes 38 no se realizó por haber iniciado el tratamiento anti-tuberculoso. La edad promedio fue de 42 ± 12.5 años, 40 hombres y 22 mujeres; 89 % tenía educación secundaria o menor, bajos ingresos económicos y se desempeñaba como obrero o campesino; 62.9 % con residencia rural; 20.9 % estaba pensionado o desempleado; 34 % no tenía pareja estable; 50 % estaba vacunado con BCG; 40.3 % tenía enfermedades concomitantes (diabetes mellitus tipo 2 en 19 casos); un caso era portador de VIH-sida. El tiempo entre el inicio de síntomas y el diagnóstico fue de tres a seis meses; los síntomas más frecuentes, la tos y la expectoración (cuadro I).

Víctor Manuel Velasco Rodríguez et al.
Epidemiología de casos incidentes de tuberculosis pulmonar

Cuadro II
Susceptibilidad in vitro a antifímicos en 22 pacientes con tuberculosis pulmonar

	n	%
Susceptibles	15	68
Resistentes	7	32
Una droga		
Estreptomina	3	
Pirazinamida	1	
Dos o más drogas		
Isoniacida + estreptomina	1	
Isoniacida + pirazinamida	1	
Isoniacida + rifampicina	1	

El cultivo resultó positivo para *Mycobacterium tuberculosis* en 22 de los 24 casos, de los cuales 10 fueron corroborados en el *Center for Disease Control* conjuntamente con los datos de susceptibilidad a las drogas específicas. De los 22 casos con cultivo positivo, siete (32 %) presentaron resistencia primaria: cuatro a una droga y tres a dos drogas (cuadro II).

Los 62 casos con BAAR en expectoración se trataron con drogas específicas:

- 42 pacientes recibieron por dos meses tres fármacos en modalidad de tratamiento acortado: rifampicina + isoniazida + pirazinamida, cuatro grageas diarias. Los siguientes cuatro meses: rifampicina + isoniazida, cuatro grageas tres veces por semana.
- 17 pacientes recibieron cuatro fármacos: rifampicina + isoniazida + pirazinamida + etambutol.
- Tres pacientes recibieron cinco fármacos: rifampicina + isoniazida + pirazinamida, etambutol + estreptomina.

Cuadro III
Curación obtenida con tres esquemas y dos modalidades diferentes de tratamiento antifímico en la Comarca Lagunera (n = 62)

Fármacos	Casos		Curación	
	n	%	n	%
H + R + Z	42	68	28	67
H + R + Z + E	17	27	13*	76
H + R + Z + E + S	3	5	2*	66
Modalidad				
Autoadministrado	46	74	29	63
Supervisado	16	26	14**	87.5

H = isoniazida, R = rifampicina Z = pirazinamida
E = etambutol S = estreptomina
** no significativo ** p = 0.06 (Fisher)*

La tasa de curación fue similar con tres o más fármacos. El tratamiento fue autoadministrado en 46 pacientes (74 %) y curaron 29 (63 %). Fue supervisado en 16 pacientes y curaron 14 (87.5 %) ($p = 0.06$). Considerados globalmente, hubo una buena respuesta clínica y terapéutica en 43 casos (69 %) con BAAR persistentemente negativo. De los 19 pacientes restantes, seis fallecieron, ocho abandonaron el tratamiento y cinco persistieron con BAAR en expectoración y fueron catalogados como fracasos (cuadro III).

De 62 casos, 19 tenían diabetes mellitus (30.6 %) y de ellos 10 respondieron al tratamiento (52.6 %), mientras que nueve persistieron con BAAR en expectoración. De las 43 personas sin diabetes,

curaron 33 (76.7 %), mientras otros 10 persistieron con BAAR ($p = 0.057$). De los 22 casos con cultivo positivo, seis tenían diabetes y sólo curaron dos. El análisis multivariado de regresión logística mostró que el tratamiento autoadministrado y la diabetes mellitus influyen en el fracaso del tratamiento (cuadro IV).

Discusión

La tasa de incidencia de tuberculosis pulmonar en el lapso estudiado en la Comarca Lagunera fue de 16.44 por cada 100 mil habitantes, discretamente superior a la nacional (15.71),² con un perfil de bajo nivel educativo, económico y social en los sujetos afectados, similar a lo observado en otras regiones.^{4,5} Este perfil es una explicación del retraso en la demanda de atención médica, diagnóstico tardío en fases avanzadas y alta frecuencia de abandono del tratamiento.

Un dato observado en la población estudiada fue que a pesar de la notable mejoría de los síntomas respiratorios en los primeros dos meses de tratamiento, persistían síntomas generales como fiebre y anorexia, probablemente debido a efectos secundarios de los fármacos,^{18,19} condición que podría influir en el abandono del tratamiento.

La comorbilidad con diabetes mellitus tipo 2 en nuestros casos fue de 30.6 % y constituyó un factor de riesgo para la pobre respuesta al tratamiento, como ya ha sido señalado por otros autores.²⁰

Sólo hubo un caso con VIH-sida. No obstante el incremento constante de la prevalencia de esta enfermedad, aún no constituye un problema de salud serio en la zona estudiada como en otros países, donde fluctúa entre 8 y 32 %.^{1,21-23}

Aunque la diferencia de la tasa de curación entre los pacientes que recibieron tratamiento supervisado y los de tratamiento autoadministrado no fue significativa ($p = 0.06$), es evidente el mayor riesgo de no curación con el segundo (RR = 1.39, IC 95 % = 1.04 a 1.85). El tratamiento acortado estrictamente supervisado ha mostrado ser una herramienta efectiva para el tratamiento de la tuberculosis.^{1,3,24-26} Si bien de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud nuestro país se encuentra en fase de expansión en referencia a dicha modalidad,¹ el

tratamiento autoadministrado fue el más frecuente.

La tasa de curación global observada (69 %) fue inferior al promedio reportado por la Organización Mundial de la Salud en las áreas que efectúan terapia bajo observación directa en América (80 %), aunque superior al de las áreas que aún no integran esta vigilancia a sus programas (49 %).¹

La resistencia primaria a medicamentos antituberculosos (32 %) fue superior a la media encontrada en el estudio de la Organización Mundial de la Salud en 35 países (9.9 %),²⁷ y a la de informes publicados en México (12 a 24.2 %), situación que obliga a continuar la investigación sobre las causas de dicha diferencia.⁸⁻¹³

La Organización Mundial de la Salud define la resistencia primaria a antifímicos como el aislamiento de cepas resistentes en pacientes sin historia de tratamiento previo; la tasa de resistencia primaria se interpreta como un indicador epidemiológico de la vigilancia a largo plazo de la calidad de tratamiento de la tuberculosis en la comunidad.²⁸ La baja tasa de curación, el alto porcentaje de tratamientos autoadministrados y la tasa elevada de resistencia primaria a antifímicos, obligan a una revisión cuidadosa del procedimiento de supervisión del tratamiento en la comunidad.

La resistencia a antifímicos de primera línea (32 %) y la resistencia específica a isoniazida (13.5 %) en casos nuevos, ponen de manifiesto que están justificadas las modificaciones del esquema terapéutico de la tuberculosis emitidas en la norma oficial en el año 2000, que incluyen cuatro drogas antituberculosas en la fase inicial.²⁹

Si bien en nuestra población se apreció mayor porcentaje de curación en los pacientes tratados con cuatro medicamentos respecto a los tratados con tres desde el inicio (76 *versus* 67 %), no existió diferencia entre la tasa de curación. A ello pudiera contribuir el tamaño de la muestra; además, 67 % de los pacientes fueron tratados con tres drogas porque la emisión de la norma fue posterior al inicio del seguimiento.

La estreptomocina fue el fármaco con mayor tasa de resistencia (18 %), superior a la encontrada en otras investigaciones (6 a 11 %).⁹⁻¹² Lo anterior puede deberse a que la estreptomocina es la droga antituberculosa más antigua utilizada en todo el mundo.

Los resultados aquí presentados están limitados a un corto número de casos de una región específica, pero se consideró importante informarlos ya que no existe ningún antecedente en la región.

Víctor Manuel Velasco Rodríguez et al.
Epidemiología de casos incidentes de tuberculosis pulmonar

Cuadro IV
Factores asociados con la falta de respuesta al tratamiento antifímico en la Comarca Lagunera

	RM	IC 95%	<i>p</i>
Diabetes mellitus	1.7612	0.9823 - 3.1557	0.0574
Tratamiento autoadministrado	1.39	1.0416 - 1.8519	0.06
Edad	1.501	0.7028 - 3.2448	0.2909
Sexo	1.0873	0.6341 - 1.8643	0.7611
Urbano/rural	0.8609	0.5987 - 1.2379	0.4181
Estado civil	0.9815	0.0247 - 3.8529	0.9921
Ingresos	1.1314	0.7749 - 1.6526	0.5229
BCG	0.0841	0.0036 - 1.990	0.1251

RM = razón de momios *IC 95 % = intervalo de confianza a 95%*
P = significación estadística

En conclusión, se puede afirmar que la tuberculosis es un problema grave de salud pública en la Comarca Lagunera, asociada con mayor frecuencia a la pobreza y a un bajo nivel de educación. La diabetes mellitus es la enfermedad a la que se asocia con mayor frecuencia y no del VIH/sida como en otras áreas del mundo. La tasa de resistencia primaria a drogas antituberculosas es relativamente elevada (32 %). Estos datos ponen de manifiesto la necesidad de realizar cultivos y estudios de resistencia en los nuevos casos de tuberculosis, lo que no ha sido posible por su alto costo, pero pudiera implementarse sólo para aquellos casos en los que la expectoración persiste positiva para BAAR después del segundo mes de tratamiento.

Referencias

1. World Health Organization. Global tuberculosis control. WHO Report 2001. WHO/CDS/TB/2001. 287. Geneva, Switzerland: WHO; 2001.

2. Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática. Estadísticas del Sector Salud y Seguridad Social. Cuaderno 18. México: INEGI; 2001.
3. American Thoracic Society. Diagnostic standards and classification of tuberculosis in adults and children. *Am J Resp Crit Care Med* 2000;161:1376-1395.
4. Milian F, Sánchez LM, Toledo P, Ramírez C, Santillán MA. Descriptive study of human and bovine tuberculosis in Querétaro, México. *Rev Latinoam Microbiol* 2000;42:13-19.
5. Bustamante MLP, Bellido-Bárceñas F, Rojas-Rodríguez H, Borja-Aburto VH, Yáñez-Velasco L, Becerra-Posada F. Características sociodemográficas de personas que murieron por tuberculosis pulmonar en Veracruz, México, 1993. *Salud Publica Mex* 1996;38:323-331.
6. Canales R, Coulson F, East J. Pulmonary tuberculosis and multidrug resistance. *Epidemiologic review and management. Physician Assistant* 2001;25:25.
7. Pablos-Méndez A, Raviglione MC, Laslo A, Binkin N, Rieder HL, Bustreo F, Cohn DL, Lambregts-Van Weezenbeek CSB, Kim SJ, Chaulet P, Nunn P. Global surveillance for antituberculosis-drug resistance, 1994-1997. World Health Organization International Union Against Tuberculosis and Lung Diseases Working Group on Antituberculosis Drug Resistance Surveillance. *N Engl J Med* 1998;338:1641-1649.
8. Granich RM, Balandrano S, Santaella AJ, Binkin NJ, Castro KG, Márquez-Fiol A, et al. Survey of drug resistance of Mycobacterium tuberculosis in three Mexican states, 1997. *Arch Intern Med* 2000; 160:639-644.
9. Ponce-de León A. Resistencia a antimicrobianos en tuberculosis: mecanismos y opciones terapéuticas. *Rev Invest Clin* 2000;52:72-79.
10. Bastian I, Colebinders R. Treatment and prevention of multidrug-resistant tuberculosis. En: Peters DC, editor. *Fighting the scourge of tuberculosis*. Auckland: Adis Int. Ltd.; 2000. p. 11-42.
11. Granich RM, Moore M, Binken NJ, Mcray E. Drug resistant tuberculosis in foreign-born persons from Mexico, the Philippines, and Vietnam-United States, 1993-1997. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001;5:53-58.
12. Álvarez-Gordillo GC, Sandoval-Trujillo H, Bojalil-Jaber LF. Tuberculosis resistant to treatment with antituberculosis drug. A study in the state of Chiapas, México. *Atencion Primaria* 1999;24(4):209-214.
13. García-García ML, Jiménez-Corona MF, Ponce-de León A, Jiménez-Corona A, Palacios-Martínez M, Balandrano-Campos S, Ferreira-Reyes L, Juárez-Sandino L, Sifuentes-Osornio J, Olvera-Diez H, Valdespino-Gómez JL, Small PM. Mycobacterium tuberculosis drug resistance in a suburban community in Southern Mexico. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000;4(12 Suppl 2):168-170.
14. Secretaría de Salud. Reporte epidemiológico de la ciudad de Torreón, Coahuila. Jurisdicción Sanitaria 6. México: SSA; 1999.
15. Secretaría de Salud. Reporte epidemiológico de la ciudad de Torreón, Coahuila. Jurisdicción Sanitaria 6. México: SSA; 2000.
16. Blancarte-Meléndez L, Anzaldo-de Jaime G, Balandrano-de Spindola S. Manual de técnicas y procedimientos de laboratorio en tuberculosis. México: Secretaría de Salud, Publicación Técnica del INDRE 20; 1992.
17. Castillo-de Sánchez ML, Fonseca-Llerena ME. Mejora continua de la calidad. Guía para los laboratorios clínicos de América Latina. México: Panamericana; 1996. p. 25-107.
18. Smith H. Paradoxical responses during the chemotherapy of tuberculosis. (Editorial). *J Infect* 1987;15:1-3
19. Dooley DP, Carpenter JL, Rademacher S. Adjunctive corticosteroid therapy for tuberculosis: a critical reappraisal of the literature. *Clin Infect Dis* 1997;25 (4):872-887.
20. Pablos-Méndez A, Blustein J, Khirsch ChA. The role of diabetes mellitus in the higher prevalence of tuberculosis among Hispanics. *Am J Pub Health* 1997;87:574-579.
21. Center for Disease Control and Prevention. Prevention and treatment of tuberculosis among patients infected with human immunodeficiency virus. Principles of therapy and revised recommendations. *MMWR* 1998;47(RR20):1-58.
22. Decker C, Lazarus A. Tuberculosis and HIV infection. How to safely treat both disorders concurrently. *Postgrad Med* 2000;108:57-66.
23. Dyc C, Scheele S, Dolin P, Pathania V, Raviglione MC. Global burden of tuberculosis. Estimated incidence, prevalence and mortality by country. *JAMA* 1999; 282:677-686.
24. Lazarus A, Sanders J. Management of tuberculosis choosing an effective regimen and ensuring compliance. *Postgrad Med* 2000;108:71-84.
25. Chaulk CP, Kazandzian VA. Directly observed therapy for treatment completion of pulmonary tuberculosis: consensus statement of the public health tuberculosis guidelines panel. *JAMA* 1998;279:943-948.
26. Gasner MR, Maw KL, Feldman GE. The use of legal action in New York City to ensure treatment of tuberculosis. *N Engl J Med* 1999;340:359-366.
27. WHO/IUATLD Global Working Group on Antituberculosis Drug Resistance Surveillance. Guidelines for surveillance of drug resistance in tuberculosis. WHO. Geneva/IUATLD Paris. *Int Tuberc Lung Dis* 1998;2:72-89.
28. Van Rie A, Warren R, Richardson M, Gie RP, Enarson DA, Beyers N, Van Heiden P. Classification of drug-resistant tuberculosis in an epidemic area. *Lancet* 2000;356:22-25.
29. Secretaría de Salud. Norma oficial mexicana: Modificación NOM-006-SSA2-1993 para la prevención y control de la tuberculosis en la atención primaria a la salud. *Diario Oficial de la Federación* 2000;18:9-33. **iii**