

TUBERCULOSIS MULTIDROGO RESISTENTE EN LA ERA FINAL DE LA TUBERCULOSIS

J. Peter Cegielski^{1,a}

RESUMEN

La tuberculosis multidrogo resistente (TB-MDR) surgió poco después de la introducción de rifampicina en la década de 1960, cuando la resistencia a la isoniazida ya había emergido a mediados de la década de 1950. Sin estos dos medicamentos, la tuberculosis es muy difícil y costosa de tratar, con tasas inaceptablemente altas de fracaso del tratamiento, muertes, pérdidas durante el seguimiento y ningún tratamiento preventivo conocido. La atención global se centró por primera vez en la TB-MDR en la década de 1990 cuando se reportaron brotes hospitalarios con altas tasas de letalidad en muchos países. Los datos de prevalencia para TB-MDR a escala global estaban por primera vez disponibles en 1997. En 2016, 4,1% de aproximadamente 10,4 millones de pacientes nuevos más el 19% de un millón de pacientes tratados previamente, hacían un aproximado de 600 000 personas que desarrollaron TB-MDR o resistencia a la rifampicina; y 250 000 murieron dicho año. Hace diez años, menos del 5% de ellos fueron diagnosticados e iniciaron el tratamiento, aumentando a aproximadamente en 21,6% en 2016, dejando un amplio margen para mejorar. Durante ese mismo período de tiempo, se han fomentado avances para combatir la TB-MDR, incluidos los avances en diagnóstico, terapéutica y atención; descentralizando la atención en el paciente junto con el apoyo social; crecientes mejoras en la prevención de la transmisión; uso cada vez mayor de tratamientos antirretrovirales de alta efectividad; comunicación, abogacía y movilización social; liderazgo y actualización del enfoque de las políticas. Teniendo en cuenta las tendencias epidemiológicas a largo plazo, todos estos factores junto con el financiamiento del Fondo Mundial y otros donantes importantes, sugieren que podemos estar a punto de acelerar la disminución de la morbilidad y mortalidad por TB-MDR. La pobreza extrema, que permite el incremento de la tuberculosis ha disminuido en aproximadamente mil millones de personas en los últimos 25 años. Lo que se necesita ahora es voluntad política por parte de los gobiernos nacionales para aplicar estos avances con diligencia y buscar una mayor reducción de pobreza, empujando las tendencias epidemiológicas más allá del punto de inflexión hacia una pendiente descendente. Todo esto se puede acelerar con un mayor apoyo para la ciencia que conduzca a un mejor diagnóstico, tratamiento y una vacuna efectiva para sostener y acelerar las reducciones reportadas hasta el momento.

Palabras clave: Tuberculosis; Antibióticos Antituberculosos; Tuberculosis Resistente a Múltiples Medicamentos (fuente: DeCS BIREME).

MULTIDRUG-RESISTANT TUBERCULOSIS IN THE END TUBERCULOSIS ERA

ABSTRACT

Multidrug-resistant (MDR) tuberculosis (TB) emerged shortly after introduction of rifamycins in the 1960s; isoniazid resistance had already emerged by the mid-1950s. Without these two drugs, tuberculosis is very difficult and costly to treat, with unacceptably high rates of treatment failure, death, loss to follow-up, and no known preventive treatment. Global attention first focused on MDR TB in the early 1990s when nosocomial outbreaks with high case fatality rates were reported in many countries. Prevalence data for MDR TB on a global scale first became available in 1997. In 2016, about 4.1% of estimated ~10.4 million new TB patients plus 19% of ~1 million previously treated patients, that is ~600,000 people develop MDR TB or rifampicin resistant TB; 250,000 die annually. Ten years ago, <5% of them were diagnosed and enrolled on treatment, increasing to about 21.6% in 2016, leaving much room for improvement. Over that same period of time, momentum has been building to combat MDR TB, including advances in diagnostics, therapeutics, and care; decentralizing patient-centered care coupled with social support; growing improvements in prevention of transmission; increasing use of highly effective antiretroviral treatment; communications, advocacy, and social mobilization; leadership and updated policy guidance. Taking into account long-term epidemiological trends, all of these factors coupled with funding from the Global Fund and other major donors, suggest we may be on the verge of accelerating declines in MDR TB morbidity and mortality. Extreme poverty, which allows tuberculosis to flourish, has actually decreased by about one billion people over the past 25 years. What is needed now is political will on the part of national governments to apply these advances diligently and further reductions in poverty, pushing epidemiological trends past the inflection point to the downward slope. All these can be accelerated with increased support for science leading to better diagnosis, treatment and an effective vaccine to sustain and accelerate the meager declines reported thus far.

Keywords: Tuberculosis; Antitubercular Agents; Tuberculosis, Multidrug-Resistant (source: MeSH NLM).

¹ U.S. Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia, USA.

^a Médico, Master en Salud Pública.

Recibido: 22/02/2018 Aprobado: 07/03/2018 En línea: 09/04/2018

INTRODUCCIÓN

El terminar con la epidemia de tuberculosis (TB) multidrogo resistente (MDR) está tomando impulso como nunca antes. La TB-MDR es definida como la TB con resistencia al menos a la isoniazida y la rifampicina, los dos más importantes medicamentos antituberculosos. Las tecnologías de diagnóstico molecular; nuevos y repotenciados medicamentos; regímenes de tratamientos mejores, cortos y menos costosos; aumento de atención en el control de infecciones transmitidas por aire; centros descentralizados de atención médica y apoyo social combinado con recursos financieros de parte del Fondo Global y otros financiadores importantes anuncian un punto de inflexión contra el progreso de la TB y TB-MDR ^(1,2). Lo que se necesita ahora es que la voluntad política implemente estos avances enérgicamente. Un mayor soporte a la ciencia es necesario para generar los avances del mañana que logren acelerar este curso porque los fondos designados a las investigaciones de TB se han estancado ⁽³⁾. La voluntad política está empezando a ganar fuerza, desigualmente entre países de medios y bajos ingresos, impulsada por la extrema necesidad de salud pública y empujada por la abogacía y comunicación social. La llamada sin precedentes del Ministro de Salud de Sudáfrica, Aaron Motsoaledi, a las Naciones Unidas para una reunión de alto nivel sobre TB ⁽⁴⁾, la Conferencia Ministerial Mundial sobre TB en Moscú (Noviembre, 2017), y la inclusión de TB en la Asamblea General de las Naciones Unidas en 2018 ^(5,6), pueden crear oportunidades para compromisos mundiales y nacionales con el fin de acelerar la implementación de los objetivos establecidos en la Estrategia para Acabar con la TB y en la agenda de los Objetivos de Desarrollo Sostenible ⁽⁷⁾.

El movimiento de las mayores epidemias de tuberculosis está medido en siglos, no en meses ni años. Poner fin a la epidemia de TB, incluyendo TB-MDR, es una maratón, no es una corta carrera como el síndrome respiratorio agudo y grave (SARS) o Ébola. Gran parte de Europa y Estados Unidos está al final de una epidemia que inició en Europa Medieval ^(8,9). Alcanzando su punto máximo en el siglo XIX cuando era la principal causa de muerte, la TB disminuyó sostenidamente en el siglo XX (excepto por las dos guerras mundiales), y acelerando moderadamente luego de la llegada de la quimioterapia ^(8,9). De la misma manera, Latinoamérica, África y Asia están pasando por el pico de sus epidemias, las cuales empezaron mucho tiempo después de la colonización europea ^(8,9). El virus de inmunodeficiencia humana (VIH) cambió esta trayectoria, especialmente en África subsahariana. Los esfuerzos mundiales masivos que comenzaron en la década de 1990 apenas han comenzado a cambiar la dirección, incluso en las regiones con alta prevalencia de VIH, la mortalidad disminuye mucho más rápido que la incidencia. Así, con un esfuerzo sostenido, estamos a punto de lograr un progreso sustancial con descensos más pronunciados de la tuberculosis, incluida la tuberculosis multidrogo resistente,

a través del incremento de aplicaciones de avances científicos en la salud pública, financiamiento internacional, y movilizaciones sociales/políticas en estas dos últimas décadas. La convergencia de estas tendencias está “manteniendo vivo el interés de todas las clases sociales en la lucha contra la tuberculosis” como fue el llamado de Robert Koch, el fundador de la ciencia moderna en TB ⁽¹⁰⁾. Asimismo, la pobreza, el tan común denominador de TB en todos lados, ha disminuido en aproximadamente mil millones de personas en los últimos 25 años ⁽¹¹⁾.

Paradójicamente, la TB-MDR fue un producto adverso de la quimioterapia, comenzando desde los primeros ensayos en humanos del primer medicamento anti-TB. Con la estreptomycinina en 1947, aproximadamente dos de tres pacientes desarrollaron resistencia a este medicamento; siendo este el único tratamiento efectivo y disponible en ese entonces. Hoy en día, un estimado de 4,1% de los nuevos pacientes tuberculosos padecen de TB-MDR, esta se expande de manera similar a una TB susceptible a los medicamentos, y no todos los pacientes nuevos son curados con quimioterapias ⁽¹⁾. Con variaciones en los países, el 1% al 20% de los pacientes vuelven a requerir de un tratamiento, y un 21% de estos pacientes previamente tratados presentan TB-MDR ⁽¹⁾. Hasta hace poco, controlar la TB-MDR necesitaba diagnósticos y tratamientos que eran de 10 a 100 veces más costosos por paciente que aquellos con TB susceptible, y el costo de personal era por lo menos cuatro veces más alto que la TB susceptible a los medicamentos. Mientras que los directivos de los programas actuales observan estos costos como parte del costo total del manejo de TB, antes del Fondo Global, la mayoría de los programas de TB carecían de financiamiento suficiente, con recursos escasos para diagnosticar y tratar incluso a la mitad de las personas con TB activa, quienes fueron diagnosticados por medio de microscopía y tratados con quimioterapia estándar de corta duración ⁽¹²⁾. Una influyente campaña de comunicación, iniciada por la primera declaración de emergencia de la Organización Mundial de la Salud en 1993 trajo la atención necesaria hacia la TB que ha superado nuevamente al VIH como el patógeno humano más letal ⁽¹⁾.

CONSTRUYENDO LA FUNDACIÓN

A pesar de que la TB-MDR surgió poco después de la introducción de las rifamicinas ⁽¹³⁻¹⁵⁾, este problema no emergió en la conciencia social hasta inicios de 1990 luego de haberse reportado brotes con elevadas tasas de mortalidad en Estados Unidos, Argentina, Italia y muchos otros países. Estos brotes, claramente, eran la punta del iceberg, porque la verdadera magnitud del problema era totalmente desconocida. La primera gran respuesta multinacional fue dada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) / Unión Internacional Contra la Tuberculosis y las Enfermedades Pulmonares (La Unión) mediante el Proyecto Global de Vigilancia de la Resistencia a las Drogas

Antituberculosas respaldado por una Red Supranacional de Laboratorios de Referencia de TB, ambas en 1994⁽¹⁶⁾. Los primeros resultados, publicados en 1997, confirmaron que la TB-MDR estaba presente en cada país encuestado con una mediana en la prevalencia de 3,5% entre casos nuevos y un 20% entre casos previamente tratados⁽¹³⁾. “Zonas calientes” con una alta prevalencia fueron identificados en regiones geográficas específicas, más notoriamente en países de la antigua Unión Soviética. Informes posteriores han confirmado y ampliado estos resultados, para el año 2014 cubrieron más de 150 países o regiones subnacionales de países más grandes que albergan más del 95% de la población mundial⁽¹⁷⁻²⁰⁾.

En este contexto, los principales expertos en tuberculosis y los líderes de políticas de salud pública estaban divididos respecto a la mejor manera de abordar la TB-MDR, en vista a la ausencia de evidencia sobre la viabilidad y efectividad del manejo de la TB-MDR en entornos de recursos limitados. Por un lado, los partidarios de la estrategia DOTS (Tratamiento Acortado Directamente Observado) recomendada por la OMS han priorizado todos sus esfuerzos, infraestructura, recursos humanos y aportes económicos en el fortalecimiento y expansión del DOTS sobre el manejo de TB-MDR, TB con baciloscopia negativa (niños, personas con infección por VIH) y TB extrapulmonar. La estrategia DOTS evolucionó a partir de proyectos con demostraciones altamente efectivas en varios de los países más pobres en 1970 y 1980, cuando el financiamiento público para la TB fue históricamente bajo. Enfocándose en microscopía y quimioterapia estandarizada acortada, alrededor del 50% de los casos de TB, los más contagiosos y enfermos, pudieron ser diagnosticados y tratados de manera relativamente fácil y económica⁽¹²⁾. Esta mitad, sin embargo, fue la fuente de infección del 70% a 80% de los futuros casos de tuberculosis. Modelos matemáticos indicaron que si esta estrategia fuera implementada con diligencia, la incidencia global de TB disminuiría en un 5% por año; la baja prioridad asignada a TB-MDR se vio reforzada por el supuesto de que esta enfermedad disminuiría en paralelo, en parte por la disminución del reservorio y también debido a una presunta pérdida de la capacidad de resistencia a los medicamentos por las cepas de TB^(12,21).

Por otro lado, proveedores de servicios de salud, laboratorios, funcionarios de programas, pacientes y comunidades afectadas se enfrentaron a un número cada vez mayor de pacientes con TB-MDR, con una cantidad desproporcionada de enfermos, mortalidad y gastos catastróficos. Ante tal escenario, la promoción enérgica de una respuesta médica y humanitaria fue el único camino ético y humano a seguir.

El mayor obstáculo en el progreso del desarrollo de una respuesta ante la TB-MDR fue la falta de laboratorios capacitados en la mayoría de los países de bajos y medianos ingresos para diagnosticar esta enfermedad, y el alto costo de las drogas de segunda línea requeridos para el tratamiento de TB. Este alto costo se debió en

parte a que el tamaño del mercado para los medicamentos antituberculosos de segunda línea (que difiere de la necesidad de salud pública) fue pequeño y localizado en países con capacidad para pagar por los medicamentos. El mercado de ese entonces era, y permanece, siendo no muy atractivo para la industria farmacéutica. Consecuentemente, el costo de estos productos se mantenía alto. Reconociendo esto, Partners in Health de la Escuela de Medicina de Harvard junto con la OMS, organizaciones no gubernamentales, grandes compañías farmacéuticas, agencias nacionales y multilaterales de salud pública, financiadores y agencias de ayuda bilateral acordaron el establecimiento de un mecanismo de adquisición de medicamentos de segunda línea de calidad garantizada para que estén disponibles en los países de bajos y medianos ingresos⁽²²⁾. Este mecanismo estuvo dirigido a incrementar la demanda económica, haciéndola más consistente, mejorando su previsibilidad y pago puntual de medicamentos de segunda línea de calidad garantizada. A cambio, los principales fabricantes farmacéuticos como Eli Lilly y Jacobus, conjuntamente con el mayorista de medicamentos farmacéuticos *International Dispensary Association*, ofrecieron descuentos entre el 60% y 90% en sus productos farmacéuticos bajo ciertas condiciones específicas⁽²²⁾.

Las lecciones de la historia son claras en este punto. Todos los patógenos desarrollan progresivamente resistencia a los agentes antimicrobianos con los que se tratan, especialmente si estos son usados de manera imperfecta. Usar medicamentos de segunda línea en programas con alta carga de TB-MDR, previsiblemente, generaría resistencia a estos mismos medicamentos. En ese momento, estas drogas fueron la última esperanza, la última línea de defensa contra TB-MDR.

Organizado por la OMS, financiado por la Fundación Bill y Melinda Gates, Partners in Health/Harvard, KNCV Tuberculosis Foundation (KNCV), Médicos Sin Fronteras (MSF), el Centro de Control y Prevención de Enfermedades (CDC) y el Programa Nacional de TB de Estonia establecieron el “Green Light Committe” (GLC) para aumentar el acceso, prevenir la resistencia adquirida a los medicamentos y elevar el conocimiento. El 2009 ayudó a lanzar alrededor de 140 programas piloto de TB-MDR en 90 países, asegurando que los programas obtengan acceso a medicamentos de alta calidad y bajo costo; y tengan la capacidad y los planes apropiados para usar adecuadamente estos medicamentos sin generar mayor resistencia⁽²³⁾. Estos programas sirvieron como núcleo para la posterior expansión a nivel nacional de los servicios de TB-MDR, a los que se comprometieron los países en la 62ª Asamblea Mundial de la Salud⁽²⁴⁾. De hecho, 110 de las 253 solicitudes recibidas y aprobadas por el GLC entre 2000 y 2011 fueron segundas y terceras solicitudes de programas aprobados para expandir los proyectos piloto establecidos en su primera solicitud; por lo tanto, se dio paso a las principales fases de expansión con dinero del Fondo Mundial⁽²³⁾. Investigaciones posteriores indicaron que la

participación en la iniciativa GLC redujo la incidencia de resistencia adquirida a medicamentos de segunda línea y mejoró los resultados del tratamiento, incluso en comparación con los países de mayores ingresos ⁽²⁵⁻²⁶⁾. La aprobación de GLC se reconoció como un signo de excelencia programática en ese momento.

DESARROLLOS EN FINANCIAMIENTO Y POLÍTICA

El Fondo Global contra el SIDA, TB y Malaria (Fondo Global) es un mecanismo multilateral de donantes asociados para programas de salud pública que cambió todo para los países de ingresos bajos y medios. El costo ya no era una razón legítima para renunciar a los servicios apropiados para la TB-MDR. Mientras que los países BRICS (Brasil, Rusia, India, China y Sudáfrica) confían en el Fondo Mundial para obtener una parte del financiamiento para el programa de control de TB, muchos otros países de ingresos bajos y medianos dependen en gran medida del Fondo Mundial ⁽¹⁾. Debido a la reducción sustancial del costo de los medicamentos y la calidad del programa que vino con la aprobación de GLC, el Fondo Mundial confió en gran medida en el GLC no sólo para adquirir medicamentos de alta calidad a precios reducidos, sino también para evaluar las solicitudes al Fondo Mundial sobre TB-MDR. Para el 2002, el Fondo Mundial requería que los países obtuvieran la aprobación de GLC para usar las subvenciones del Fondo Mundial para TB-MDR, ahorrando al Fondo Mundial un estimado de USD 100 millones en costo de medicamentos ⁽²⁷⁾. Además, el GLC estableció un modelo de evaluación integral y monitoreo riguroso de los programas basados en visitas de campo iniciales y reiteradas, para garantizar que la implementación en cada país siguiera las políticas y prácticas propuestas por el programa.

Sin embargo, el mundo no estaba preparado en diversos aspectos. A nivel de política y liderazgo, el impulso no cambió de la noche a la mañana. La confianza en la microscopía ácido-base para el diagnóstico significó que tanto la capacidad de los laboratorios para los cultivos y las pruebas de sensibilidad a los medicamentos como los servicios de radiología estaban muy poco desarrollados en países con bajos y medianos ingresos. En adición a esto, las medidas de prevención y control de bioseguridad e infección eran, en el mejor de los casos, rudimentarias, o casi inexistentes en los centros de salud, excepto en los países ricos. Antes de 2006, el GLC era uno de los pocos mecanismos que ayudaban a los países a abordar la TB-MDR hasta que la Estrategia de Alto a la Tuberculosis de la OMS en 2006 solicitó que esto sea una parte esencial de la respuesta a la TB en todas partes ⁽²⁸⁾. Esta situación cambió en un futuro con la resolución 62.15 de la Asamblea Mundial de la Salud, aprobado en 2009, afirmando el imperativo de salud pública y el derecho a apropiados diagnósticos y servicios terapéuticos para todos los pacientes con TB, así como los que estaban en estudio por TB o TB-MDR ⁽²⁴⁾. Por lo tanto, no fue hasta después de 2009 que la OMS firmó

una base legal desde donde abogar por el crecimiento y la expansión de los esfuerzos para abordar la TB-MDR. Esta decisión política transformaría radicalmente el modelo de GLC descrito anteriormente, que ya no era adecuado para una respuesta a TB-MDR impulsada por ministerios de salud comprometidos con el acceso universal a la gestión de TB-MDR, más que por la demanda de países y unidades subnacionales con capacidad para cumplir con los requisitos del modelo GLC.

La experiencia en los países desarrollados con brotes de TB-MDR en los años 1990 condujo al desarrollo de una base política que pudo haber servido como guía y adaptación a entornos de medios y bajos recursos. Similarmente, la experiencia acumulada en laboratorios referentes en países ricos sirvió como un recurso mayor de experiencia para los responsables de la formulación de políticas y los gerentes de laboratorio en países de bajos y medianos ingresos, ofreciendo asesoría, capacitación, tutoría, pruebas de competencia, pruebas de derivación y, en muchos casos, material de apoyo ⁽²⁹⁻³¹⁾.

El financiamiento de parte de la Fundación Bill y Melinda Gates, el lanzamiento de la Fundación para Nuevos Diagnósticos Innovadores (FIND), la Alianza Global para el Desarrollo de Medicamentos contra la Tuberculosis, el Instituto de Ruta Crítica, la Fundación de Vacunas Aeras y la GLC, entre muchas otras iniciativas, han sido cruciales para transformar el panorama de la campaña mundial contra la tuberculosis más que cualquier otro donante único.

AVANCES EN DIAGNÓSTICOS

Los avances en la tecnología de diagnóstico, tal vez más que cualquier otro factor, nos han llevado al borde de una escala global masiva en los esfuerzos para prevenir y controlar la TB-MDR. Aunque los métodos fenotípicos también han avanzado; por primera vez en la historia podemos detectar en dos horas cantidades de nanogramos de ADN bacteriano específico directamente en muestras de esputo en lugar de buscar bacterias acidorresistentes bajo un microscopio o cultivarlos. De estos, el más revolucionario ha sido Gene Xpert MTB / RIF® (Cepheid, EE. UU.), el cual permite una simple preparación en un solo paso de muestras; es un sistema automatizado y autónomo para la amplificación de ácidos nucleicos y la detección de secuencias de ADN específicas que identifican *Mycobacterium tuberculosis* (*M.tb.*) y mutaciones en el gen *rpoB* responsable del 95% de la resistencia a la rifampicina ⁽³²⁾. La prueba Xpert MTB / RIF está revolucionando la detección y el diagnóstico de la TB en general y específicamente de la TB resistente a la rifampicina. A cambio del apoyo público en el desarrollo de Xpert MTB / RIF, negociado por la Fundación para Nuevos Diagnósticos Innovadores (FIND), Cepheid, el fabricante, en un admirable ejemplo de ciudadanía en el ámbito de la salud pública, ofreció el instrumento y la prueba Xpert MTB / RIF para países de bajos y medianos ingresos a precios muy reducidos que eventualmente alcanzan menos de

USD 10 por ejemplar⁽³³⁾. Esta prueba podría ser realizada en centros urbanos relativamente pequeños, por ejemplo, a nivel distrital, sin extensas medidas de control de infección y medidas de bioseguridad a las ya existentes en el lugar; el riesgo biológico no es mayor al de la baciloscopia. La próxima generación de Xpert Ultra® es aún más sensible y estará disponible en 2018.

Los competidores de Xpert MTB / RIF como Truenat MTB® (Molbio Diagnostics, India) y la familia de MeltPro MTB® (Zeesan Diagnostics, China) ahora han ingresado al mercado con pruebas alternativas^(34,35). Las mejoras graduales en las pruebas, la rápida evolución y costo decreciente de la secuenciación completa del genoma sugieren que estamos al borde de una era de servicios diagnósticos moleculares ampliamente distribuidos que pueden ayudar a identificar a cientos de miles de personas con TB-MDR que permanecen sin ser diagnosticadas y sin un tratamiento adecuado⁽³⁶⁻³⁸⁾. En países ricos, la secuenciación de genes específicos para genes determinantes de la resistencia se realiza hasta para nueve drogas de uso frecuente, con tiempos de respuesta de 48 horas, comenzando con el cultivo o el sedimento del esputo procesado⁽³⁹⁾. Estas tecnologías y prácticas deberían extenderse a todos los laboratorios nacionales de referencia.

En este momento, el principal inconveniente de Xpert MTB / RIF es que no incluye la isoniazida, a pesar de que la resistencia a la isoniazida es mucho más común que la de rifampicina. Las pruebas de línea comercialmente disponibles como el Hain MTBDRplus® pueden solucionar esto, aunque requieren una infraestructura de laboratorio más sofisticada y personal capacitado adecuado para los centros urbanos⁽³⁶⁾. Las mejoras recientes de Hain MTBDRsl® (Hain Life Sciences, Alemania) para medicamentos de segunda línea lo hicieron suficientemente sensible y específico como para recomendarlo en la práctica habitual cuando esté disponible⁽³⁷⁾. Nuevamente, Hain Life Sciences no es la única compañía en este mercado. La competencia está conduciendo a mejores productos con perfiles diversos a un menor costo.

Los métodos fenotípicos también han avanzado en los últimos 20 años. Las pruebas de sensibilidad directa en medios sólidos usando el método nitrato reductasa (Griess) y la prueba de susceptibilidad de observación microscópica (MODS) se han descentralizado a laboratorios estatales o provinciales, mejorando de manera drástica los resultados del paciente, especialmente entre pacientes que presentan desafíos en su diagnóstico^(40,41).

AVANCES EN TRATAMIENTOS

La acelerada detección de la resistencia a la rifampicina a nivel mundial, está impulsando la necesidad de expandir el acceso a un tratamiento rápido y efectivo. El advenimiento de la tuberculosis extremadamente resistente (TB-XMR) (un

subgrupo de TB-MDR con resistencia adicional a las dos clases más importantes de medicamentos de segunda línea, fluoroquinolonas y aminoglucósidos) en la década del 2000 fue un gran impulso para la ciencia y la industria, estimulando el desarrollo de nuevos diagnósticos, nuevos medicamentos y mejores usos de los medicamentos existentes. Las fluoroquinolonas se desarrollaron para las infecciones del tracto urinario gramnegativas en los años ochenta. Eventualmente, se descubrió que eran efectivos contra la TB-MDR en la década de 1990, y las fluoroquinolonas más nuevas son incluso más efectivas. Además de estos, no se han desarrollado nuevos medicamentos contra la tuberculosis desde las rifampicinas en la década de 1960. El tratamiento se basó en medicamentos poco conocidos de segunda línea que habían sido relegados porque eran más caros, menos efectivos o más tóxicos, por lo que el pronóstico terapéutico era relativamente pobre, con sólo 50% a 60% de tratamientos con resultados exitosos^(1,42,43).

En los últimos cinco años, linezolid, aprobado originalmente para el tratamiento de *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina, ha demostrado ser eficaz contra la TB-MDR, aunque la supresión de la médula ósea y la neuropatía limitan la dosis y el uso a largo plazo. Además, la actividad antituberculosa de la clofazimina está recibiendo una atención renovada; de esta forma se han agregado dos medicinas recientemente reutilizadas al arsenal terapéutico⁽⁴⁴⁾.

En 2012 y 2013, los primeros dos fármacos antituberculosos nuevos, bedaquilina y delamanid, fueron aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de los EE. UU. (Bedaquilina) y la Agencia Europea de Medicamentos (Delamanid)^(45,46). Aunque los ensayos clínicos controlados de fase 2 muestran que estos medicamentos son efectivos contra la TB-MDR, las preocupaciones de seguridad y las consideraciones de costos han impedido una rápida y generalizada aceptación. La experiencia más reciente con una serie de casos y estudios observacionales reportaron una mejor seguridad y tolerabilidad que los ensayos clínicos originales de fase 2B que dieron lugar a aprobaciones provisionales para comercialización, actualmente se está finalizando la ejecución de ensayos clínicos de fase 3^(47,48).

Los resultados preliminares del ensayo NC005 de la Alianza Global de los regímenes nuevos de bedaquilina/ pretomanida/ pirazinamida con y sin moxifloxacin con una duración prevista de seis meses de tratamiento muestran que el régimen es tan efectivo como la quimioterapia estándar acortada para la tuberculosis susceptible en términos de tiempo para una conversión estable del cultivo⁽⁴⁹⁾. Por otra parte, los primeros resultados del estudio NiX-TB de bedaquilina, pretomanida y linezolid para el tratamiento de TB-MDR reportados en octubre de 2006, sugirieron que estos regímenes están en camino de proporcionar mejoras sustanciales en los tratamientos⁽⁵⁰⁾. Junto a otros ensayos clínicos que están en curso o planificados, el futuro de la quimioterapia para

TB-MDR es mucho más alentador que en el pasado. Los medicamentos más novedosos y prometedores, como Q203 y PBTZ169, han entrado en ensayos de fase 1⁽⁵¹⁻⁵³⁾.

A parte de los nuevos y renovados fármacos, el mejor uso de los ya existentes está contribuyendo también a fortalecer nuestra posición para enfrentar la TB-MDR. Primero, la Fundación Damien en Bangladesh demostró la efectividad de un régimen intensivo de siete fármacos por cuatro o cinco meses, seguido de cuatro fármacos por cinco a siete meses (nueve a 12 meses en total). El esquema incluye el medicamento contra la lepra, clofazimina, la fluoroquinolona, gatifloxacina, y la dosis de isoniazida tres veces más alta que lo normal; y logró tasas de curación mayores al 80%⁽⁵⁴⁾. Seguidamente, su experiencia ha sido replicada prospectivamente en cohortes más grandes en Bangladesh⁽⁵⁵⁾, en toda el África francófona, Asia central y en otros lugares, mostrando consistentemente tasas de éxito de tratamiento superiores al 80% frente a un 60% con regímenes de TB-MDR estándar^(56,57). Recientemente, la OMS recomendó formalmente este régimen a pacientes que no han recibido anteriormente tratamiento para TB-MDR y que no tienen resistencia adicional a los fármacos del régimen⁽⁵⁸⁾. Estas excepciones, sin embargo, excluyen a 1/3 o 1/2 de pacientes con TB-MDR dependiendo de la locación. Estos pacientes se beneficiarían de los nuevos fármacos descritos anteriormente.

CONCLUSIÓN

Los avances en el diagnóstico y tratamiento, en el financiamiento y la creciente abogacía, han llevado a la OMS a actualizar los lineamientos de política mundial con una frecuencia sin precedentes. Desde el 2009, los lineamientos de política han sido formalmente basados en evidencias usando información y tecnología, para aprovechar al máximo el conocimiento amplio, público, colectivo de una manera rigurosa y transparente. El gran problema es la estancada inversión en la ciencia que traerá los cruciales avances del mañana para enfrentar los retos del mañana. Consideren sólo la masiva producción científica en respuesta al VIH/SIDA iniciada en la década de 1980,

la cual transformó el VIH de una enfermedad rápidamente mortal a una condición crónica manejable. Ese tipo de inversión puede generar ese tipo de cambio. El diagnóstico y el tratamiento de la tuberculosis multidrogo resistente está llegando a sólo una cuarta parte de los afectados, aumentando muy lentamente desde un 5% hace diez años. Debemos llevar esa curva hacia arriba hasta que supere el 90%. La abogacía, las comunicaciones y la movilización social, como la Iniciativa Stop TB, el Grupo de Acción de Tratamiento, y muchas otras, son vitales para acelerar el progreso contra la tuberculosis. Sus esfuerzos impulsan a los gobiernos y otros a financiar la ciencia; y a los países con alta carga de TB a apoyar plenamente la prevención y el control de la tuberculosis en sus propias poblaciones, debido a que el Fondo Mundial no es una solución permanente.

Asimismo, en esta situación, los financiadores están invirtiendo en un mayor refinamiento y adopción de estas nuevas herramientas; los países están modernizando los diagnósticos de laboratorio de tuberculosis; la investigación de nuevos fármacos está finalmente dando sus frutos; y el mercado de medicamentos y pruebas diagnósticas está creciendo. Si bien algunos países avanzan fuertemente, siendo un ejemplo para el resto, otros aún deben enfrentar el desafío de reducir la carga de enfermedad y las muertes producidas por la tuberculosis. Con un creciente compromiso político, el futuro tiene más esperanzas que el pasado para las personas afectadas por TB-MDR.

Agradecimientos: el autor agradece al Dr. Ernesto Jaramillo por sus contribuciones a este artículo.

Fuente de financiamiento: autofinanciado.

Conflicto de interés: los autores no refieren conflictos de interés.

Descargo de responsabilidad: los hallazgos y conclusiones de este artículo pertenecen a los autores y no necesariamente representan los puntos de vista de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de EE. UU.

Los nombres comerciales y las marcas comerciales se utilizan para facilitar la identificación de productos específicos y no representan necesariamente el respaldo de dichos productos por parte de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de EE. UU.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2017 [Internet]. Geneva: WHO; 2017 [citado el 29 de enero de 2018]. Disponible en: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/259366/1/9789241565516-eng.pdf?ua=1>.
- Houben RMGJ, Menzies NA, Sumner T, Huynh GH, Arinaminpathy N, Goldhaber-Fiebert JD, et al. Feasibility of achieving the 2025 WHO global tuberculosis targets in South Africa, China, and India: a combined analysis of 11 mathematical models. *Lancet Glob Health*. 2016;4(11):e806-e815. doi: 10.1016/S2214-109X(16)30199-1.
- Treatment Action Group / Stop TB Partnership. 2016 Report on Tuberculosis Research Funding Trends, 2005-2015: No Time to Lose [Internet]. New York: TAG; 2016 [citado el 29 de enero de 2018]. Disponible en: http://www.treatmentactiongroup.org/sites/default/files/TB_FUNDING_2016_WEB.pdf.
- Stop TB Partnership. Accelerating action to meet the SDG TB targets: the case for a UN High Level Meeting on TB in 2017 [Internet]. Geneva: Stop TB Partnership; 2016 [citado el 7 de noviembre de 2016]. Disponible en: http://www.stoptb.org/news/stories/2016/ns16_049.asp.
- World Health Organization. WHO Global Ministerial Conference. Ending tuberculosis in the SDG era: A multisectoral response [Internet]. Geneva: WHO; 2017 [citado el 29 de enero de 2018].

- 2018]. Disponible en: <http://www.who.int/conferences/tb-global-ministerial-conference/en/>.
6. Ministerio de Salud de la Federación Rusa. Se celebró una reunión de alto nivel en el Ministerio de Salud de Rusia con representantes autorizados de la sede de la OMS [Internet]. Moscú: Ministerio de Salud de Rusia; 2016 [citado el 7 de noviembre de 2016]. Disponible en: <https://www.rosminzdrav.ru/news/2016/10/13/3208-v-minzdrav-rossii-sostoyalos-vstrecha-vysokogo-urovnya-c-upolnomochennymi-predstavitelnyami-shtab-kvartiry-voz>.
 7. World Health Organization. WHO End TB Strategy [Internet]. Geneva: WHO; 2016 [citado el 7 de noviembre de 2016]. Disponible en: http://www.who.int/tb/post2015_strategy/en/.
 8. Bates JH, Stead WW. The history of tuberculosis as a global epidemic. *Med Clin North Am.* 1993;77(6):1205-17.
 9. Dye C. *The Population Biology of Tuberculosis*. 1a ed. New Jersey: Princeton University Press; 2015.
 10. Nobel Media AB. The Nobel Lecture: Current State of the Struggle against Tuberculosis [Internet]. Oslo: Nobel Media AB; 2014 [citado el 7 de noviembre de 2016]. Disponible en: https://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1905/koch-lecture.html.
 11. The World Bank Group. Poverty [Internet]. Washington, DC: The World Bank Group; 2016 [citado el 6 de noviembre de 2016]. Disponible en: <http://www.worldbank.org/en/topic/poverty/overview>.
 12. Rieder HL. *Epidemiological Basis of Tuberculosis Control*. 1a ed. Paris: International Union Against Tuberculosis and Lung Diseases; 1999.
 13. Manten A, Van Wijngaarden LJ. Development of drug resistance to rifampicin. *Chemotherapy.* 1969;14(2):93-100.
 14. Hobby GL, Johnson PM, Boytar-Papirnyik V. Primary drug resistance: a continuing study of drug resistance in tuberculosis in a veteran population within the United States. VII. September 1965 to September 1969. *Am Rev Respir Dis.* 1970;102(3):347-55.
 15. Crofton J. Problems of drug resistance in tuberculosis—the newer anti-tuberculosis drugs. *Postgrad Med J.* 1971;47(553):748-52.
 16. World Health Organization / International Union Against Tuberculosis and Lung Disease Global Project on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance. Anti-Tuberculosis Drug Resistance in the World - Report No. 1 [Internet]. Geneva: WHO; 1997 [citado el 6 de noviembre de 2016]. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/64090/1/WHO_TB_97.229.pdf.
 17. World Health Organization / International Union Against Tuberculosis and Lung Disease Global Project on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance. Anti-Tuberculosis Drug Resistance in the World - Report No. 2: Prevalence and Trends [Internet]. Geneva: WHO; 2000 [citado el 6 de noviembre de 2016]. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/66493/1/WHO_CDS_TB_2000.278_intro.pdf?ua=1&ua=1.
 18. World Health Organization / International Union Against Tuberculosis and Lung Disease Global Project on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance. Anti-Tuberculosis Drug Resistance in the World: Third Global Report [Internet]. Geneva: WHO; 2004 [citado el 6 de noviembre de 2016]. Disponible en: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43103/1/9241562854.pdf?ua=1&ua=1>.
 19. World Health Organization / International Union Against Tuberculosis and Lung Disease Global Project on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance. Anti-Tuberculosis Drug Resistance in the World: Fourth Global Report [Internet]. Geneva: WHO; 2008 [citado el 6 de noviembre de 2016]. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43889/1/WHO_HTM_TB_2008.394_eng.pdf?ua=1&ua=1.
 20. World Health Organization. Multidrug and extensively drug-resistant TB (M/XDR-TB): 2010 global report on surveillance and response [Internet]. Geneva: WHO; 2008 [citado el 6 de noviembre de 2016]. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44286/1/9789241599191_eng.pdf.
 21. Borrell, S; Gagneux, S. Infectiousness, reproductive fitness and evolution of drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2009;13(12):1456-66.
 22. Gupta R, Cegielski JP, Espinal MA, Henkens M, Kim JY, Lambregts-van Weezenbeek CSB, et al. Increasing transparency in partnerships for health – introducing the Green Light Committee. *Trop Med Internat Health.* 2002;7(11):970-976.
 23. Green Light Committee Initiative. Annual Report 2009 [Internet]. Geneva: WHO; 2010 [citado el 30 de enero de 2018]. Disponible en: <http://www.who.int/tb/publications/tb-gleannual-report/en/>.
 24. World Health Organization. Prevention and control of multidrug-resistant tuberculosis and extensively drug-resistant tuberculosis. Resolution WHA 62.15 [Internet]. Geneva: WHO; 2009 [citado el 6 de noviembre de 2016]. Disponible en: http://www.who.int/tb/features_archive/wha62_15_tb_resolution/en/.
 25. Cegielski JP, Dalton T, Yagui M, et al. Extensive Drug Resistance Acquired During Treatment of Multidrug-Resistant Tuberculosis. *Clin Infect Dis.* 2014;59(8):1049-1063. doi: 10.1093/cid/ciu572.
 26. Cegielski JP, Kurbatova E, van der Walt M, et al. Multidrug-Resistant Tuberculosis Treatment Outcomes in Relation to Treatment and Initial Versus Acquired Second-Line Drug Resistance. *Clin Infect Dis.* 2016;62(4):418-30. doi: 10.1093/cid/civ910.
 27. World Health Organization. A Business Plan for the Green Light Committee [Internet]. Geneva: WHO; 2006 [citado el 6 de noviembre de 2016]. Disponible en: https://www.theglobalfund.org/media/3538/bm13_08a9fundingoptionsglc_attachment_en.pdf?u=636488964230000000.
 28. Stop TB Partnership. The Global Plan to Stop TB, 2006-2015 [Internet]. Geneva: WHO; 2006 [citado el 6 de noviembre de 2016]. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43404/1/9241593997_eng.pdf.
 29. Global Laboratory Initiative. Guide for providing technical support to TB laboratories in low- and middle-income countries [Internet]. Geneva: Stop TB Partnership; 2015 [citado el 6 de noviembre de 2016]. Disponible en: http://stoptb.org/wg/gli/assets/documents/guideforprovidingtechnicalsupport_gb_web.pdf.
 30. Laszlo A. Tuberculosis bacteriology laboratory services and incremental protocols for developing countries. *Clin Lab Med.* 1996;16(3):697-716.
 31. Pablos-Méndez A, Ravignone MC, Laszlo A, Binkin N, Rieder HL, Bustreo F, et al. Global surveillance for antituberculosis-drug resistance, 1994-1997. World Health Organization-International Union against Tuberculosis and Lung Disease Working Group on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance. *N Engl J Med.* 1998;338(23):1641-9.
 32. Steingart KR, Schiller I, Horne DJ, Pai M, Boehme CC, Dendukuri N. Xpert® MTB/RIF assay for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(1):CD009593. doi: 10.1002/14651858.CD009593.pub3.
 33. Expanding Access to New Diagnostics for TB. EXPAND-TB Program: Country Update [Internet]. Geneva: EXPAND-

- TB; 2010 [citado el 6 de noviembre de 2016]. Disponible en: <http://www.stoptb.org/wg/gli/assets/documents/Mtg2pres/15%20-%20ExpandTB%20Project.pdf>.
34. Nikam C, Jagannath M, Narayanan MM, Ramanabhiraman V, Kazi M, Shetty A, et al. Rapid Diagnosis of Mycobacterium tuberculosis with Truenat MTB: A Near-Care Approach. *PLoS One*. 2013;8(1):e51121. doi: 10.1371/journal.pone.0051121.
 35. Pang Y, Dong H, Tan Y, Deng Y, Cai X, Jing H, et al. Rapid diagnosis of MDR and XDR tuberculosis with the MeltPro TB assay in China. *Sci Rep*. 2016;6:25330. doi: 10.1038/srep25330.
 36. Davis JL, Kawamura LM, Chaisson LH, Grinsdale J, Benhammou J, Ho C, et al. Impact of GeneXpert MTB/RIF on patients and tuberculosis programs in a low-burden setting. A hypothetical trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189(12):1551-9. doi: 10.1164/rccm.201311-1974OC.
 37. Theron G, Peter J, Richardson M, Warren R, Dheda K, Steingart KR. GenoType[®]MTBDRsl assay for resistance to second-line anti-tuberculosis drugs. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;9:CD010705. doi: 10.1002/14651858.CD010705.pub3.
 38. Lee RS, Behr MA. The implications of whole genome sequencing in the control of tuberculosis. *Ther Adv Infect Dis*. 2016;3(2):47-62. doi: 10.1177/2049936115624630.
 39. Yakus MA, Metchock B, Starks AM. Evaluation of a US. Public Health laboratory service for the molecular detection of drug resistant tuberculosis. *Tuberc Res Treat*. 2015;701786. doi: 10.1155/2015/701786.
 40. Shin SS, Asencios L, Yagui M, Yale G, Suárez C, Bayona J, Impact of rapid drug susceptibility testing for tuberculosis: program experience in Lima, Peru. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2012;16(11):1538-1543. doi: 10.5588/ijtld.12.0071.
 41. Mendoza-Ticona A, Alarcón E, Alarcón V, Bissell K, Castillo E, Sabogal I, et al. Effect of universal MODS access on pulmonary tuberculosis treatment outcomes in new patients in Peru. *Public Health Action*. 2012;2(4):162-167.
 42. Ahuja SD, Ashkin D, Avendano M, Banerjee R, Bauer M, Bayona JN, et al. Multidrug resistant pulmonary tuberculosis treatment regimens and patient outcomes: an individual patient data meta-analysis of 9,153 patients. *PLoS Med*. 2012;9(8):e1001300. doi:10.1371/journal.pmed.1001300.
 43. Orenstein EW, Basu S, Shah NS, Andrews JR, Friedland GH, Moll AP, et al. Treatment outcomes among patients with multidrug-resistant tuberculosis: systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2009;9(3):153-61. doi: 10.1016/S1473-3099(09)70041-6.
 44. Dooley KE, Obuku EA, Durakovic N, Belitsky V, Mitnick C, Nuermberger EL, et al. World Health Organization group 5 drugs for the treatment of drug-resistant tuberculosis: unclear efficacy or untapped potential? *J Infect Dis*. 2013;207(9):1352-8. doi: 10.1093/infdis/jis460.
 45. World Health Organization. The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: Interim policy guidance [Internet]. Geneva: WHO; 2013 [citado el 6 de noviembre de 2016]. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/84879/1/9789241505482_eng.pdf.
 46. World Health Organization. The use of delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: interim policy guidance [Internet]. Geneva: WHO; 2014 [citado el 6 de noviembre de 2016]. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/137334/1/WHO_HTML_TB_2014.23_eng.pdf.
 47. World Health Organization. Interim guidance on the use of bedaquiline to treat MDR-TB [Internet]. Geneva: WHO; 2013 [citado el 6 de noviembre de 2016]. Disponible en: <http://www.who.int/tb/challenges/mdr/bedaquiline/en/index.html>
 48. Ferlazzo G, Mohr E, Laxmeshwar C. Early safety and efficacy of the combination of bedaquiline and delamanid for the treatment of patients with drug-resistant tuberculosis in Armenia, India and South Africa: a retrospective cohort study. *The Lancet Inf Dis*. 2018;(18)30100-2. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30100-2.
 49. Conradie F, Diacon A, Mendel C, Everitt D, van Niekerk C, Howell P, et al. Interim Results of Nix-TB Clinical Study of Pretomanid, Bedaquiline and Linezolid for Treatment of XDR and Treatment Intolerant/Failed MDR TB. Union World Conference on Lung Health, 28 de octubre 2016, Liverpool, United Kingdom.
 50. Conradie F. NC-005: Testing Combinations of Bedaquiline, Pretomanid, Moxifloxacin and Pyrazinamide (BPpMZ). Union World Conference on Lung Health, 27 de octubre 2016, Liverpool, United Kingdom.
 51. Pethe K, Bifani P, Jang J, Kang S, Park S, Ahn S, et al. Discovery of Q203, a potent clinical candidate for the treatment of tuberculosis. *Nat Med*. 2013;19(9):1157-60. doi: 10.1038/nm.3262.
 52. Pasca MR, Degiacomi G, de Jesus Lopes Ribeiro AL, Zara F, De Mori P, Heym B, et al. Clinical isolates of Mycobacterium tuberculosis in four European hospitals are uniformly susceptible to benzothiazinones. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54(4):1616-8. doi: 10.1128/AAC.01676-09.
 53. Makarov V, Lechartier B, Zhang M, Neres J, van der Sar AM, Raadsen SA, et al. Towards a new combination therapy for tuberculosis with next generation benzothiazinones. *EMBO Mol Med*. 2014;6(3):372-83. doi: 10.1002/emmm.201303575.
 54. Van Deun A, Maug AKJ, Salim MAH, Das PK, Sarker MR, Daru P, et al. Short, highly effective, and inexpensive standardized treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182(5):684-92. doi: 10.1164/rccm.201001-0077OC.
 55. Aung KJ, Van Deun A, Declercq E, Sarker MR, Das PK, Hossain MA, et al. Successful '9-month Bangladesh regimen' for multidrug-resistant tuberculosis among over 500 consecutive patients. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2014;18(10):1180-7. doi: 10.5588/ijtld.14.0100.
 56. Kuaban C, Noeske J, Rieder HL, Ait-Khaled N, Abena Foe JL, Trébuq A. High effectiveness of a 12-month regimen for MDR-TB patients in Cameroon. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2015;19(5):517-24. doi: 10.5588/ijtld.14.0535.
 57. Piubello A, Harouna SH, Souleymane MB, Boukary I, Morou S, Daouda M, et al. High cure rate with standardised short-course multidrug-resistant tuberculosis treatment in Niger: no relapses. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2014;18(10):1188-94. doi: 10.5588/ijtld.13.0075.
 58. World Health Organization. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis, 2016 update [Internet]. Geneva: WHO; 2016 [citado el 29 de enero de 2018]. Disponible en: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/250125/1/9789241549639-eng.pdf>.

Correspondencia: J. Peter Cegielski
 Dirección: Division of Tuberculosis Elimination, Centers for Disease Control and Prevention, 1600 Clifton Road NE, Mailstop E-10, Atlanta, GA 30333, USA.
 Teléfono: 404-639-5329
 Correo electrónico: pcegielski@cdc.gov