

Ignacio Monedero^{1,2}
Jose A. Caminero^{1,3}
Francisco Á. Palomares⁴
Eduardo Alonso⁵
Susana Mazario⁶

Correspondencia:
Ignacio Monedero, MD, MPH
Tuberculosis Department International
Union against Tuberculosis and Lung Disease
(The Union)
68, bd Saint-Michel. 75006 Paris, France
E-mail: imonedero@theunion.org

¹Unidad de TB-MDR. Departamento de Tuberculosis. Unión Internacional Contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias (La Unión). París, Francia

²Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), Departament de Pediatria, Ginecologia i Medicina Preventiva. Barcelona³Servicio de Neumología. Hospital General de Gran Canaria "Dr. Negrin". Las Palmas de Gran Canaria

⁴C.S. Argamasilla de Alba. Castilla la Mancha

⁵Servicio de Medicina Interna. Fundación Jiménez Díaz. Madrid

⁶C.S. Condes de Barcelona. Madrid

Tuberculosis Multidrogorresistente: una enfermedad, dos realidades diferentes

Resumen

La tuberculosis multidrogorresistente (TB-MDR) es una de las enfermedades emergentes que más alerta está causando nivel mundial. Intrínsecamente ligada a pobreza, la TB-MDR está afectando de forma diferente a países desarrollados y en vías de desarrollo. La desigual distribución de la enfermedad, forma de diagnóstico, tratamiento y especialmente pronóstico, está condicionando dinámicas de epidemia distintas a pesar de una misma etiología y patogenia. En este artículo se muestran punto por punto las diferencias y similitudes entre la presentación de la enfermedad en países ricos y pobres.

Palabras clave: Tuberculosis. TB-MDR. TB-XDR. Manejo clínico. Pobreza.

Summary

Multidrug resistant tuberculosis (MDR-TB) is one of the emerging infectious diseases that is worldwide creating most concern. Intrinsically linked to poverty, MDR-TB is differentially affecting developed and developing countries. Despite same aetiology and pathogenesis the differential distributions of the disease, ways of diagnose, treatment and especially prognosis is contributing to completely different epidemic dynamics. Along this article are shown in detailed similarities and differences between developed and developing countries disease presentation.

Key words: Tuberculosis. Multi Drug Resistance. MDR-TB y XDR-TB. Extensively Drug Resistance. XDR. Clinical. Poverty.

Introducción

La tuberculosis multidrogorresistente (TB-MDR) no es problema nuevo. La existencia de resistencias y pacientes incurables se remonta a los primeros tiempos de la era antibiótica¹. Sin embargo la visibilidad y medida de la magnitud del problema a nivel mundial, sí es reciente y está creando una gran alarma en la comunidad científica y clínica. La TB-MDR se define como tuberculosis resistente a rifampicina (R)

e isoniazida (H)². Estos medicamentos descubiertos en los años 60, son hasta día de hoy los más potentes para curar la enfermedad. En casos sensibles se consiguen tasas de curación superiores al 95% en 6 meses de tratamiento³. Son medicamentos bien tolerados y el coste en nivel profesional en forma de combinaciones en dosis fijas es aproximadamente de 20 euros por tratamiento⁴. Cuando los bacilos se hacen resistentes a estos medicamentos es necesario usar esquemas de tratamiento complejos con múltiples

fármacos, menos eficaces, más tóxicos y más caros con una duración media de 2 años². Según los medicamentos usados el costo puede variar de 2.000 a 80.000 euros/año. Cuando sobre una TB-MDR el patrón de resistencias se amplía, perdiendo la efectividad de quinolonas e inyectables de segunda línea, la enfermedad pasa a denominarse TB extensivamente resistente (TB-XDR)⁵ y tiene peor pronóstico⁶. Debido a su complejidad, efectos adversos y duración, el tratamiento de la TB-MDR y XDR se tiende a comparar con la quimioterapia oncológica.

Por lo tanto, la TB es una enfermedad ligada a pobreza que afecta más a países de escasos recursos⁷. En ellos, la capacidad de los sistemas sanitarios para atajar la enfermedad son también más limitados. A nivel poblacional las dificultades para lograr buenas tasas de curación en la TB sensible, está condicionando la aparición de resistencias a nivel individual y comunitario, hecho que agrava considerablemente el problema⁸.

A nivel específico cada país tiene sus particularidades. Pero de forma general la TB-MDR tiene el potencial de

afectar con más contundencia a países pobres a pesar de una misma etiología y patogenia⁹. Como se analizará más adelante, la TB-MDR está poniendo en peligro el control de la TB, especialmente en ciertos países en vías de desarrollo⁹.

Epidemiología y distribución de la enfermedad

Se estima que cada año aparecen unos 9,27 millones de casos nuevos de TB en el mundo¹⁰. En torno al 80-90% aparecen en países de renta media o baja. De ellos, aproximadamente 2 millones de pacientes mueren, principalmente también en países pobres. En cuanto a la TB-MDR, unos 500.000 nuevos casos aparecen por año, casi todos ellos localizados también en estos países⁹. Dada la heterogeneidad de contextos, la epidemiología de la TB-MDR puede ser vista de 3 formas distintas con diferentes patrones de riesgo y dificultades⁹:

- Por número absoluto de pacientes con TB-MDR. Casi el 50% de casos de TB-MDR están en China y India,

Tabla 1. Resumen de diferencias en la presentación y manejo de la *Tuberculosis Multidrogorresistente* según la capacidad económica de los países.

| | Países desarrollados | Países en vías de desarrollo | Observaciones |
|-----------------------|---|---|--|
| Epidemiología | Baja carga de enfermedad | Alta carga | TB es una enfermedad intrínsecamente ligada a pobreza. La TB-MDR existe más allá donde hay más TB o peor manejo individual o colectivo. |
| Etiología y patogenia | <i>M. Tuberculosis</i> | <i>M. Tuberculosis</i> | Misma etiología y patogenia. Factores de riesgo de exposición, de infección y enfermedad mayores en países pobres incluyendo infección por VIH y DM. |
| Clínica | TB pulmonar | TB pulmonar | Clínica indistinguible de la TB pulmonar sensible. Habitualmente la presentación es la de una TB pulmonar más avanzada debido a retraso en diagnóstico o mala evolución tras varios tratamientos de TB sensible. |
| Diagnóstico | Precoz Estudio exhaustivo de contactos de TB-MDR | Tardío Estudio de contactos limitado | El retraso en el diagnóstico está mediado por la capacidad de los laboratorios y sistemas de salud para notificar resultados. El estudio de contactos depende de las capacidades y disponibilidad de recursos humanos y económicos del país |
| Tratamiento | Individualizado | Estandarizado | El tratamiento estandarizado abarata el costo de los tratamientos, facilitan el pedido, distribución y las necesidades de formación en países en desarrollo. |
| Pronóstico | Aceptable, por debajo de los niveles de la TB sensible. | En general muy por debajo de los resultados de tratamiento de la TB sensible. | El pronóstico principalmente depende de la capacidad para proporcionar un tratamiento adecuado y del patrón de resistencias del paciente. |
| Impacto poblacional | Limitado | Potencialmente muy elevado | Las dificultades y limitaciones en países de escasos recursos contribuyen a que la capacidad de reacción ante la epidemia de TB-MDR sea más lenta e incapaz de cortar la cadena epidemiológica. |

TB: *Tuberculosis*; TB-MDR: *Tuberculosis Multidrogorresistente*; DM: *Diabetes Mellitus*.

países que presentan el mayor número de casos de TB del mundo con casi un millón de enfermos al año en cada país.

- *Por proporción de TB-MDR respecto al total de casos de TB.* Los países de la antigua Unión Soviética presentan en general proporciones por encima del 3 o 6%. No obstante hay regiones donde la proporción de TB-MDR entre los nuevos casos ronda el 25% de los casos iniciales.
- *Por tendencias e incremento de incidencia.* Los países de África del Sur están experimentando un aumento dramático de casos de TB-MDR. La epidemia de VIH y uso de tratamiento contra la TB donde antes no existían pueden estar contribuyendo a este rápido avance de la TB-MDR¹¹.

En cualquiera de los casos, la TB-MDR emerge allá donde hay más TB y donde se obtienen peores resultados terapéuticos. En los países desarrollados comparativamente hay poca carga de TB junto a mejores sistemas de salud y por lo tanto la presencia de TB-MDR también es menor. No obstante, se han descrito epidemias de TB-MDR en personas con baja inmunidad incluso en nuestro país¹².

Etiología y patogenia

La TB está causada por bacilos pertenecientes al complejo *Mycobacterium tuberculosis*.

El mismo agente nosológico afecta a todos los enfermos. Con todo, los factores de riesgo de exposición, de infección y enfermedad son mayores en países pobres¹³. Las condiciones de hacinamiento y contacto estrecho con enfermos bacilíferos, favorecido por contextos de pobreza crea condiciones idóneas para la exposición a la enfermedad y posterior infección⁹. La malnutrición, edades extremas y comorbilidades como el VIH y la diabetes mellitus favorecen el paso desde infección a enfermedad⁹. Estas características son similares a las de población inmigrante en malas situaciones socioeconómicas y población marginales en países desarrollados que son precisamente los principales focos de TB en estas áreas.

El VIH se comporta como un factor de riesgo de TB a todos los niveles^{8,14}. De hecho la combinación de ambas enfermedades está teniendo un efecto devastador en regiones con alta carga de VIH^{12,14}. Sin embargo, el efecto VIH sobre países desarrollados puede estar mitigado por la baja incidencia de TB y porque la mayoría de infectados tienen acceso a tratamiento antirretroviral gratuito en sistemas de salud de alta calidad¹⁵.

En cuanto a patogenia, la TB y la TB-MDR, se comportan de forma similar². Pero en la gran mayoría de países la TB-MDR emerge como resultado de la selección de los bacilos mutantes resistentes naturales⁹. Estos bacilos son seleccio-

nados mediante un proceso de presión ambiental por malos esquemas terapéuticos, mala calidad de medicamentos o toma inconsistente de medicamentos entre otros. Posteriores monoterapias irían seleccionando bacilos cada vez más resistentes ampliando el patrón de resistencias y reduciendo las posibilidades terapéuticas del paciente^{13,16}. A su vez cuantas más cepas de TB-MDR circulantes haya en la comunidad, mayor será la transmisibilidad de casos de TB-MDR primaria.

Las barreras de acceso durante décadas tanto a diagnóstico precoz o como a un tratamiento de calidad en países en desarrollo han contribuido al bajo control de la epidemia y al aumento de las resistencias, proceso que actualmente continua^{16,17}.

Clínica

El patrón de enfermedad de la TB-MDR es indistinguible del de la TB sensible¹³. A pesar de ello, los casos de TB-MDR adquirida, suelen ser pacientes que han convivido con la enfermedad tuberculosa durante años, fracasando a distintos tratamientos y con una evolución tórpida. Por lo tanto, la presentación clínica y especialmente si el diagnóstico se retrasa, tiende a ser el de una TB pulmonar avanzada con grandes patrones de destrucción, y por tanto con peor pronóstico aunque puedan recibir un tratamiento adecuado¹⁷.

Diagnóstico

Al ser clínicamente indistinguible de la TB sensible, el diagnóstico de TB-MDR debe ser siempre bacteriológico bajo test de sensibilidad a fármacos (TSF) presentando resistencia a RIF e INH². El TSF es básicamente un antibiograma realizado sobre un cultivo de *M. TB*. La prueba patrón oro es el TSF en medio líquido o sólido de Lowestesen-Jensen, prueba que tiene más de 50 años de antigüedad y presenta importantes limitaciones^{18,19}. Es una prueba costosa, laboriosa, y precisa de un laboratorio de bioseguridad grado 2 o 3 con personal bien entrenado. No obstante, la principal limitación de la prueba es la demora de los resultados². La prueba en medio sólido, más barata y sencilla y por lo tanto más usada en países pobres, puede llegar a tardar de 2 a 4 meses en dar resultados¹⁹. Retraso que se incrementa con el envío de informes. Incluso para países como Perú el retraso en el diagnóstico puede llegar hasta los 8 meses²⁰. Con todo, la sensibilidad y especificidad de la prueba no superan el 85% para detectar resistencias en RIF e INH¹⁹. La fiabilidad de la prueba se reduce de forma importante para el diagnóstico de resistencias a medicamentos de segunda línea²¹, hecho que limita de forma importante su recomendación²².

Las nuevas tecnologías desarrolladas recientemente y disponibles en países ricos pueden obtener resultados entre

2 días y 2-3 horas con una sensibilidad similar e incluso superior, especialmente para la resistencia a RIF^{18,23,24}. En muchas naciones de escasa renta, la capacidad de los laboratorios y de sus recursos humanos es muy limitada⁹. En muchos casos el TSF no existe o es de baja calidad, o la capacidad es insuficiente para la necesidad real, quedando los pacientes sin diagnóstico o diagnosticados muy tardíamente. Como ejemplo cabe destacar la escasa notificación de TB extensivamente resistente (TB-XDR) en países africanos donde muy probablemente existe pero sus laboratorios son incapaces de diagnosticarla²⁵.

El diagnóstico tardío o la ausencia del mismo tiene un impacto considerable en el pronóstico del enfermo y la administración de tratamientos inadecuados¹⁷. Todo ello favorece la transmisión de la enfermedad en la comunidad y la ampliación de los patrones de resistencias circulantes.

En países desarrollados el tratamiento de la infección latente y en el caso de la TB-MDR, el estudio de contactos, limitan la expansión de la enfermedad⁸. Mientras que en los países de escasa renta realizar estas actividades ofrece serias dificultades económicas, logísticas y de recursos humanos disponibles.

El mayor número de cepas de TB circulantes, la escasa capacidad de los laboratorios traducida en retrasos diagnósticos y el escaso estudio de casos hace muy limitada la capacidad para cortar la cadena epidemiológica de la TB-MDR en los países con más necesidad.

Tratamiento

Desde un punto de vista biológico el tratamiento de la enfermedad debería ser el mismo en ambos ámbitos. Contrariamente, las dificultades en el terreno hacen que el manejo sea diferente. En países de altos recursos el número de enfermos es más reducido,

existe disponibilidad casi completa de todos los medicamentos de segunda línea y el personal de salud está altamente cualificado o tiene oportunidades para la formación en el tratamiento de estos casos complejos. En la mayoría de veces, en estos pacientes se opta por tratamientos individualizados, diseñados en función de TSF y la historia de medicamentos usados en el pasado por el enfermo²⁶.

Por el contrario en países pobres la escasa inversión económica en los sistemas sanitarios, limita el acceso a muchos de los medicamentos de segunda línea. Además, el personal sanitario formado es muy limitado y con frecuencia no adecuadamente pagado. Sumado a que el número de pacientes con TB-MDR es cuantioso, el manejo no puede ser dejado exclusivamente a cargo de especialistas²⁷. Asimismo siendo la presión asistencial habitualmente mayor y los fondos para formación limitados, las oportunidades de un entrenamiento de calidad o tiempo de estudio son muy reducidas.

Por todo ello, se suele optar por tratamientos estandarizados con medicamentos de segunda línea que abaratan el costo, facilitan el pedido, distribución y las necesidades de formación contribuyendo a un mayor impacto colectivo de curación de pacientes^{2,8,26,27}. En muchos casos ese tratamiento estandarizado es la última oportunidad para el enfermo. Sin embargo, las tasas de curación globalmente en los lugares reportando información es próxima a un 60%^{9,28,29}. Parece ser que el patrón de resistencias inicial del paciente es uno de los principales factores asociado con el éxito del esquema³⁰.

Incluso en los países capaces de llevar a cabo tratamientos de pacientes con TB-MDR y su subsiguiente seguimiento diario durante 24 meses, desgraciadamente el desabastecimiento de medicamentos de segunda línea y otros problemas son frecuentes.

En países pobres donde el sector público no es suficiente por sí solo para lidiar con la complejidad de la TB, el papel del sector privado tanto en la creación, como el tratamiento de la TB-MDR sigue sin estar aclarado³¹.

No obstante, en los lugares donde por escasa formación o dificultades individuales o colectivas, existen malas prácticas en TB o TB-MDR los patrones de resistencia tienden a ampliarse¹¹. Se pasa así de una situación mala, a otra incluso peor precisando tratamientos más complejos y económicamente inviables. De hecho, la TB-XDR se está expandiendo por todo el mundo⁹.

Los nuevos medicamentos tampoco parecen ser una solución a corto plazo para los países pobres¹⁶. Medicamentos con actividad anti-TB como linezolid e imipenem usados en países ricos, tienen un coste que los hace totalmente inalcanzables para países pobres. Igualmente, parte de las nuevas moléculas contra la TB a estudio por primera vez en décadas como el TMC207³² tienen patente privada y se cuestiona la accesibilidad de los países pobres, para estos tratamientos¹⁶.

La Tabla 2 incluye la clasificación de los medicamentos antituberculosos aceptados actualmente y la Tabla 3 presenta un resumen sobre buenas prácticas en el tratamiento de la TB-MDR.

Pronóstico e impacto poblacional

Por todas las razones antes mencionadas y a pesar de las pocas referencias literarias, el resultado de la TB y especialmente de la TB-MDR tiende a ser peor en países de recursos escasos. A nivel clínico, los pacientes con TB-MDR son diagnosticados más tarde con una enfermedad más evolucionada y con una capacidad de tratamiento más limitada. A nivel poblacional, todas las dificultades y

Tabla 2. Clasificación racional de los medicamentos antituberculosos. Adaptado de (27) y (2)

| Grupo | Medicamentos |
|---|---|
| Grupo 1: Fármacos de primera línea | isoniazida (H); rifampicina (R); etambutol (E); pirazinamida (Z) |
| Grupo 2: Fluoroquinolonas | levofloxacin (Lfx); moxifloxacin (Mfx); gatifloxacin Gfx); ofloxacin (Ofx) |
| Grupo 3: Inyectables de segunda línea | capreomicina (Cm); kanamicina (Km); amikacina (Am); estreptomycin (Sm) |
| Grupo 4: Bacteriostáticos orales de segunda línea | etionamida (Eto); protonamida (Pto); ciloserina (Cs); terizidona (Trd); ácido para-amino salicílico (PAS) |
| Grupo 5: Medicamentos de baja eficacia o no comprobada | clofazimina (Cfz); amoxicilina/clavulánico (Amx/Clv); linezolid (Lzd); imipenem/cilastatin (Ipm/Cln); tioacetazona (Thz); claritromicina (Clr); altas dosis de isoniazida |

Tabla 3. Resumen sobre buenas prácticas en el manejo de la Tuberculosis Multidrogoresistente. Adaptado de (17)

| Pasos | Consideraciones |
|---------------------------|--|
| Diagnóstico | Tener en cuenta: Historia de drogas: un mes de monoterapia es el indicador de resistencia más importante TSF: Más fiable para RIF e INH; bastante fiable para Km y FQ; Menos fiable para E y Z; muy poco fiable para drogas del grupo 4 y 5. No recomendado). Realizar test de VIH. Si es positivo iniciar cuanto antes cotrimoxazol y ARV. |
| Número de medicamentos | "Al menos 4 medicamentos efectivos": nunca usados en el pasado o con susceptibilidad demostrada por TSF, teniendo en cuenta fiabilidad del TSF y resistencias cruzadas |
| Selección de medicamentos | Usar medicamentos de primera línea si todavía son efectivos Una FQ Un inyectable Usar medicamentos del grupo 4 hasta completar las 4 drogas efectivas Si es necesario usar medicamentos del grupo 5 para reforzar el esquema o cuando no se llega al número de 4 drogas efectivas. Cada 2 medicamentos del grupo 5 cuentan como 1 medicamento efectivo. |
| Duración del inyectable | Al menos 4 meses tras la conversión del esputo o cultivo Aún mayor duración si no hay 3 medicamentos efectivos en la fase continuación o son del grupo 5 o hay sospechas de resistencias a FQ |
| Cirugía | Considerar solo si: Se disponen de muy pocas drogas efectivas Lesiones localizadas Reserva respiratoria suficiente tras la resección |
| Régimen ideal | <i>Estandarizado</i> : si no hay uso de medicamentos de segunda línea en el pasado. <i>El Individualizado</i> : si hay uso de medicamentos de segunda línea en el pasado o contacto con un paciente MDR que las haya usado (tratar con el régimen que fue efectivo en el caso índice). |

ART:tratamiento antirretroviral; TSF: test de sensibilidad a fármacos; E: Etambutol; FQ: fluoroquinolonas; H: isoniacida; Km: kanamicina; R: rifampicina; Z: pirazinamida

limitaciones mencionadas contribuyen a que la capacidad de reacción ante la epidemia de TB-MDR sea más lenta y desorganizada en los países con menos recursos y más carga de enfermedad. Por el momento el conocimiento del pronóstico a largo plazo de los pacientes curados tras una TB-MDR es limitado.

Contrariamente, la epidemia de TB-MDR está por el momento lejos de estar controlada. De hecho, del medio millón de pacientes estimados al año, tan solo el 1% han sido notificados o han entrado en tratamiento con los criterios de calidad de la Organización Mundial de la Salud⁹. Se estima que el 96% de los casos mundiales de TB-

MDR no son diagnosticados⁹. En cualquier caso, el número de pacientes en tratamiento en los países pobres es tan solo la punta del iceberg. Se cree que la mayoría fallece en la comunidad tras varios años de enfermedad. Es por ello, que el impacto de la enfermedad a nivel poblacional puede ser desmesuradamente mayor en países pobres que ricos. Ciertamente, en algunos modelos matemáticos basados en la situación actual (capacidad de diagnóstico y tasas de curación efectiva), se argumenta el riesgo que existe en algunos países del cambio de cepas sensibles a cepas resistentes y creación masiva de TB-XDR^{33,34}. El VIH sin tratamiento en países africanos puede complicar más una situación de por si ya compleja¹². Las epidemias conjuntas de VIH y TB-XDR presentan una gran letalidad rondando el 97% en algunos casos³⁵. El tratamiento antirretroviral y las medidas de control de infección incluyendo el tratamiento precoz y efectivo de la enfermedad se consideran cada vez más relevantes para limitar el impacto de la epidemia^{15,36}.

A pesar de todos estos datos, existen motivos para el optimismo. Hay documentadas experiencias exitosas en América Latina, Sudeste Asiático e incluso en regiones complejas de Rusia donde con la implementación de programas fuertes de TB-MDR se ha conseguido revertir las tendencias de incidencia⁹.

Conclusiones

La TB-MDR es una enfermedad emergente ligada a pobreza, muy mediada por la capacidad económica y sanitaria, tanto clínica como de salud pública de las naciones. De no ser contenida a tiempo la epidemia de TB-MDR puede suponer nuevos retos para el control global de la TB incluyendo países de altos recursos. Reparando en la desigual presentación de la enfermedad y las diferentes posibilidades de diagnóstico y tratamiento

en el terreno, la dinámica de la epidemia de TB-MDR en países pobres y ricos es prácticamente distinta.

El tratamiento y la contención de la TB-MDR es posible incluso en países con grandes dificultades. Sin embargo, puede que las soluciones empleadas para la TB-MDR en países ricos no sean totalmente extrapolables a países pobres. Nuevos esfuerzos y soluciones propias y adaptadas a cada escenario son necesarios.

Bibliografía

- Mitchison DA DJ. Bactericidal mechanisms in short-course chemotherapy. *Bull Int Union Tuberc*. 1978;53:254-9.
- WHO. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. An Emergency Update. WHO/HTM/TB/2008.402. Geneva. Switzerland: WHO; 2008.
- Fox W. Whither short-course chemotherapy? *Br J Dis Chest*. 1981;75(4):331-57.
- Matiru R. Marking up the Medicines. <http://www.stoptob.org/gdf/assets/documents/Marking%20up%20the%20Medicine.pdf>; Global Drug Facility; 2008. p. 1-2.
- Emergence of Mycobacterium tuberculosis with extensive resistance to second-line drugs--worldwide, 2000-2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2006;24;55(11):301-5.
- Sotgiu G, Ferrara G, Matteelli A, Richardson MD, Centis R, Ruesch-Gerdes S, et al. Epidemiology and clinical management of XDR-TB: a systematic review by TBNET. *Eur Respir J*. 2009;33(4):871-81.
- WHO. Treatment of Tuberculosis: guidelines for national programmes. WHO/HTM/TB/2009.420;2009.
- IUATLD. Management of tuberculosis. A guide to essentials of good practice. Sixth ed. Paris; 2010.
- WHO. Multidrug and extensively drug-resistant TB (M/XDR-TB): 2010 global report on surveillance and response. WHO/HTM/TB/2010.3; 2010.
- WHO. Global tuberculosis control: epidemiology, strategy, financing. WHO report 2009. WHO/HTM/TB/2009.411. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2009.
- Caminero J. Multidrug-resistant tuberculosis: epidemiology, risk factors and case-finding. *Int J Tuberc Lung Dis* 2010; in press.
- Wells CD, Cegielski JP, Nelson LJ, Laserson KF, Holtz TH, Finlay A, et al. HIV infection and multidrug-resistant tuberculosis: the perfect storm. *J Infect Dis*. 2007;196 Suppl 1:S86-107.
- Caminero Luna JA. Paris. A tuberculosis guide for specialist physicians Ref Type: Serial (Book, Monograph) ed. Paris, France Imprimerie Chirat.: International Union Against Tuberculosis and Lung Diseases 2004.
- Godfrey-Faussett P, Maher D, Mukadi YD, Nunn P, Perriens J, Raviglione M. How human immunodeficiency virus voluntary testing can contribute to tuberculosis control. *Bull World Health Organ*. 2002;80(12):939-45.
- Granich RM, Gilks CF, Dye C, De Cock KM, Williams BG. Universal voluntary HIV testing with immediate antiretroviral therapy as a strategy for elimination of HIV transmission: a mathematical model. *Lancet*. 2009 Jan 3;373(9657):48-57.
- Monedero I, Caminero JA. MDR-/XDR-TB management: what it was, current standards and what is ahead. *Expert Rev Respir Med*. 2009;3(2):133-45.
- Monedero I, Caminero JA. Management of multidrug-resistant tuberculosis: an update. *Thor Adv Respir Dis*. 2010;4(2):117-27.
- Richter E, Rusch-Gerdes S, Hillemann D. Drug-susceptibility testing in TB: current status and future prospects. *Expert Rev Respir Med*. 2009;3(5):497-510.
- Kim SJ. Drug-susceptibility testing in tuberculosis: methods and reliability of results. *Eur Respir J*. 2005;25(3):564-9.
- Yagui M, Perales MT, Asencios L, Vergara L, Suarez C, Yale G, et al. Timely diagnosis of MDR-TB under program conditions: is rapid drug susceptibility testing sufficient? *Int J Tuberc Lung Dis*. 2006;10(8):838-43.
- Kim SJ, Espinal MA, Abe C, Bai GH, Boulahbal F, Fattorin L, et al. Is second-line anti-tuberculosis drug susceptibility testing reliable? *Int J Tuberc Lung Dis*. 2004;8(9):1157-8.
- WHO. Policy guidance on drug-susceptibility testing (DST) of second-line antituberculosis drugs; Geneva: World Health Organization 2008.
- Moure R, Munoz L, Torres M, Santin M, Martin R, Alcaide F. Rapid Detection of Mycobacterium tuberculosis complex and Rifampin Resistance in Smear-negative Clinical Samples using an Integrated Real Time PCR Method. *J Clin Microbiol*. 2010 Dec 29.
- Boehme CC, Nabeta P, Hillemann D, Nicol MP, Shenai S, Krapp F, et al. Rapid molecular detection of tuberculosis and rifampin resistance. *N Engl J Med*. 2010;9;363(11):1005-15.
- WHO. XDR-TB. <http://www.who.int/tb/challenges/xdr/en/index.html> Access: 12th January 2011. 2010.
- Laniado-Laborin R. Multidrug-resistant tuberculosis: standardized or individualized treatment? The question has already been answered. *Expert Rev Respir Med*. 2010;4(2):143-6.
- Caminero JA. Treatment of multidrug-resistant tuberculosis: evidence and controversies. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2006;10(8):829-37.
- Johnston JC, Shahidi NC, Sadatsafavi M, Fitzgerald JM. Treatment outcomes of multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2009;4(9):e6914.
- 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.
- Leimane V, Riekstina V, Holtz TH, Zarovska E, Skripconoka V, Thorpe LE, et al. Clinical outcome of individualised treatment of multidrug-resistant tuberculosis in Latvia: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2005;22-28;365(9456):318-26.
- Uplekar M, Lonroth K. MDR and XDR - the price of delaying engagement with all care providers for control of TB and TB/HIV. *Trop Med Int Health*. 2007;12(4):473-4.
- Tomioka H, Tatano Y, Yasumoto K, Shimizu T. Recent advances in antituberculous drug development and novel drug targets. *Expert Rev Respir Med*. 2008;2(4):455-71.
- Cohen T, Murray M. Modeling epidemics of multidrug-resistant M. tuberculosis of heterogeneous fitness. *Nat Med*. 2004;10(10):1117-21.
- Blower S, Superville V. Predicting the future of XDR tuberculosis. *Lancet Infect Dis*. 2007;7(7):443.
- Gandhi NR, Moll A, Sturm AW, Pawinski R, Govender T, Lalloo U, et al. Extensively drug-resistant tuberculosis as a cause of death in patients co-infected with tuberculosis and HIV in a rural area of South Africa. *Lancet*. 2006;4;368(9547):1575-80.
- WHO. WHO policy on TB infection control in health-care facilities, congregate settings and households. WHO/HTM/TB/2009.419:1-40. Geneva: World Health Organization 2009.