

Origen, presente y futuro de las resistencias en tuberculosis

J.A. Caminero Luna

Servicio de Neumología. Hospital de Gran Canaria Dr. Negrín. Las Palmas de Gran Canaria.

Especulaciones sobre el origen de *Mycobacterium tuberculosis*

El microorganismo productor de la tuberculosis (TB) es uno de los más fieles exponentes de la presión selectiva a la que han sido sometidas muchas especies y de una capacidad de adaptación a medios adversos realmente insuperable. Así, aunque las estimaciones le otorgan a *Mycobacterium tuberculosis* una antigüedad de entre 15.300 a 20.400 años –en atención a su poco frecuente pérdida de diversidad de nucleótidos y a su capacidad de mutación¹–, cada vez se acepta más que esta especie evolucionó de otros microorganismos más primitivos dentro del propio género *Mycobacterium*. Es razonable pensar que si la mayoría de los componentes de este género tiene su hábitat natural en el agua y la tierra, el origen del mismo haya estado en este medio ambiente. Diferentes especies han emergido a lo largo de la historia y presiones ambientales selectivas han condicionado cambios en su evolución. Se trataría de una capacidad de las especies para adaptarse a medios adversos, lo que condicionaría cambios en el reservorio de las mismas. Si esto es así y se aplica al género *Mycobacterium*, es necesario destacar cómo a algunas especies de micobacterias –*M. ulcerans*– se les ha atribuido una antigüedad de 150 millones de años², lo que supondría que este género habría precedido incluso al origen de los primates, *Homo sapiens* incluido³. No es descabellado pensar que, en un momento de la evolución, alguna especie micobacteriana, por presión selectiva natural, pasara a tener su reservorio en animales. Esto quizá dio lugar a un anciano progenitor de *M. bovis*, aceptada por muchos como la más antigua de las especies que actualmente integran el denominado complejo *Mycobacterium tuberculosis* –incluye *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum* y *M. microti*–. Siguiendo esta aceptada teoría, un siguiente escalón en la evolución del género *Mycobacterium* sería el paso de *M. bovis* a la especie humana, coincidiendo con la domesticación de los animales por parte del hombre³⁻⁷. Aquí, probablemente, pudo surgir *M. tuberculosis* como patógeno humano, habiéndose demostrado que, durante los últimos milenios, sigue con una capacidad de adaptación a medios

adversos similar a la que demostraron sus posibles ancestros. No en vano sigue siendo, a las puertas del nuevo milenio, la enfermedad infecciosa humana más importante que existe en el mundo y el patógeno que mayor número de muertes sigue produciendo⁸.

Las resistencias como expresión de adaptación de *Mycobacterium tuberculosis* a medios adversos

De la capacidad de adaptación a medios adversos de *M. tuberculosis* existen dos excelentes evidencias, una meramente microbiológica y la otra con connotaciones epidemiológicas. Esta última resulta clara al comprobar cómo en las últimas décadas *M. tuberculosis* ha ido desplazándose en el mundo hasta llegar a afectar fundamentalmente a las poblaciones más vulnerables del planeta, o sea, se ha trasladado hacia aquellos lugares donde las condiciones de extrema pobreza le aportan condiciones favorables para su perpetuación –hacinamiento, desnutrición, falta de recursos sanitarios, etc.–. Esto se comprueba al evidenciarse que el 95% de los casos de enfermedad y muerte por este patógeno se dan en los países más pobres y más poblados de la tierra⁸. La evidencia microbiológica tan sólo ha podido seleccionarse en las últimas 3-4 décadas, cuando la presión selectiva de los fármacos antituberculosos ha descubierto una de tantas armas que *M. tuberculosis* tenía guardadas para defenderse de la agresión humana. Así, sólo hasta la introducción de los fármacos al tratamiento de la TB pudo comprobarse que, dentro de la enorme población de microorganismos que tiene un enfermo, muchos de ellos presentan mutaciones genéticas que les hacen comportarse como resistentes a los fármacos. Estaba surgiendo la resistencia de *M. tuberculosis* a los fármacos antituberculosos, capítulo que en el último decenio se ha convertido en uno de los mayores obstáculos que los organismos internacionales identifican para intentar controlar esta descontrolada endemia⁹⁻¹¹. Sin embargo, afortunadamente para la especie humana, de las diferentes formas de resistencias que pueden adquirir los microorganismos, *M. tuberculosis* sólo lo hace por mutación, hecho que facilita enormemente la posible lucha contra este problema.

Conceptos básicos y definiciones

Por tanto, la resistencia natural que presenta *M. tuberculosis* a los fármacos antituberculosos es una característica que ha acompañado a este microorganismo desde sus orígenes, que no se había podido manifestar

Correspondencia: Dr. J.A. Caminero Luna.
Servicio de Neumología. Hospital de Gran Canaria Dr. Negrín.
Barranco de la Ballena, s/n. 35020 Las Palmas de Gran Canaria.
Correo electrónico: jcaminer@separ.es

Recibido: 18-7-00; aceptado para su publicación: 26-9-00.

(Arch Bronconeumol 2001; 37: 35-42)

por no haberse dispuesto de fármacos previamente. En la actualidad se acepta que en un cultivo de bacilo tuberculoso salvaje aparece, por mutación espontánea natural, un microorganismo resistente a isoniácida (H) por cada 10^5 - 10^7 bacilos y un mutante resistente a rifampicina (R) por cada 10^7 - 10^9 bacilos, siendo también esta frecuencia de uno por 10^5 - 10^7 para etambutol (E), estreptomycin (S), canamicina y ácido paraaminosalicílico (PAS); es de uno por 10^3 para etionamida (ETH), cicloserina (CS), capreomicina (CP), viomicina (VI), tiacetazona (T) y embiomicina, y de uno por 10^2 - 10^4 para pirazinamida (Z)¹²⁻¹⁶. Como es bien sabido, esta mutación de los bacilos es independiente para cada uno de los medicamentos, por lo que la posibilidad de que se presenten asociadas es igual al producto de sus tasas respectivas de mutación. Si además se tiene en cuenta que la población bacilar que puede alojarse en una TB con lesiones cavitarias es de 10^8 - 10^9 y de 10^3 - 10^5 cuando existen *caseum* o lesiones nodulares¹⁷, puede apreciarse que si se inicia un tratamiento con un solo fármaco en una TB cavitaria, tras una primera fase en la que se eliminarán la mayoría de los bacilos y en la que el enfermo mejorará, se producirá una selección de bacilos resistentes, que, en poco tiempo, llegarán a ser la población dominante^{12,17,18}. Además, el fármaco se habrá invalidado para el resto de la vida del enfermo, ya que la resistencia en TB es cromosómica, definitiva e irreversible^{12,17,18}. Por tanto, toda monoterapia (real o encubierta por asociación con fármacos previamente resistentes e ineficaces) llevará ineludiblemente al fracaso y a la selección de resistencias. De esta forma, la asociación de fármacos nunca usados en el enfermo (o que se hayan utilizado asociados adecuadamente) debe ser la primera premisa que ha de tenerse en cuenta en el tratamiento de la TB, hecho relativamente fácil de seguir si se trata de un paciente inicial, pero que se torna a veces difícil de realizar cuando el enfermo ha recibido ya previamente varios esquemas terapéuticos. Al administrar 2 o 3 fármacos, la probabilidad de aparición de resistencia es prácticamente nula, ya que se necesitaría una población bacilar que, por su peso y volumen, es imposible que pueda alojarse en el cuerpo humano (10^{14} para H + R, 10^{19} para H + R + E y 10^{10-12} cuando se asocian 3 fármacos de segunda línea)^{12,17,18}.

Según lo expuesto previamente, existirían tres supuestos completamente diferentes en el concepto o definición de resistencias^{9,12,19}. La primera de ellas sería la denominada "resistencia natural", que es aquella que presentan las cepas salvajes, como fruto de su multiplicación continua que hace que al alcanzar un determinado número de bacilos se produzca una mutación genética en un bacilo concreto, mutación que puede afectar específicamente al lugar donde interviene alguno de los fármacos. Pero esta resistencia natural debe ser seleccionada por los fármacos para que se exprese fenotípicamente. Cuando esto se produce por una mala terapéutica (monoterapia real o encubierta) se da lugar a lo que se denomina "resistencia adquirida o secundaria", que siempre tendrá detrás de sí una mala actuación por parte de la especie humana, bien por parte del médico al prescribir un mal tratamiento, o bien por el enfermo

al seleccionar la medicación que está tomando. Si un paciente portador de una resistencia adquirida contagia con sus bacilos resistentes a un paciente que previamente no ha tomado ningún tratamiento antituberculoso, le podrá ocasionar una TB con una resistencia que, en este caso, se denomina "primaria o inicial", por ser enfermos nunca antes tratados. El concepto microbiológico más certero sería el de primaria, que es el que prefiere la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Unión Internacional contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias (UICTER)⁹. Sin embargo, operativamente se prefiere el término inicial, que abarcaría a aquellas resistencias primarias auténticas y a aquellos enfermos que aunque aseguran no haber tomado nunca tratamientos antituberculosos, sí lo han hecho y lo ocultan, bien por desconocimiento o bien intencionadamente (en muchos países no tienen acceso a los esquemas terapéuticos subvencionados por el Estado, ya que por la escasez de recursos tienen que priorizar sólo a los casos iniciales). El límite en el tiempo de tratamiento previamente tomado para diferenciar el concepto de resistencia primaria y el de adquirida es el de un mes^{9,12}, ya que se admite que aunque se haya administrado una monoterapia durante este tiempo no es suficiente para haber podido seleccionar los mutantes resistentes naturales de la población bacilar inicial. Por tanto, las resistencias en TB son un fiel reflejo de una mala práctica en el tratamiento de esta enfermedad. La resistencia adquirida es una consecuencia directa de las malas terapéuticas y la resistencia primaria es sólo una clara evidencia de la transmisión de las cepas resistentes que existen en la comunidad.

Evolución y estado actual de las resistencias en el mundo

Una vez más, *M. tuberculosis* ha vuelto a demostrar su capacidad de adaptación a medios adversos, aunque en esta ocasión ha contado con la inestimable colaboración de los errores humanos. Estos últimos condicionaron que en las décadas de los sesenta y setenta se dispararan las resistencias a S y H –fármacos que entonces constituían la base del tratamiento– en extensas zonas del mundo en las que no se aplicaban buenos programas de control de la TB (PCT)^{12,20-23}. Llegaron a existir extensas zonas del mundo –sobre todo en Asia– donde incluso la resistencia primaria a H superaba el 25-30%, en todas las situaciones asociado a un uso indiscriminado de este valioso fármaco^{12,21,22}. A modo de anécdota, en algunas zonas de Corea, donde las tasas de resistencia primaria a H eran superiores al 25%²², los jarabes para la tos llevaban H incorporada a su fórmula.

En el año 1967 aparece R, fármaco que, junto con H, puede considerarse como el mejor para el tratamiento de esta enfermedad^{16,20,24}. Desde los inicios del empleo de R, prácticamente siempre se ha usado asociada a H^{20,25,26} y, en las zonas del mundo con buenos PCT, también asociada a otros fármacos. Además, tal como se ha expuesto previamente, para que aparezca un mutante resistente a R son necesarios 10^7 - 10^9 bacilos, lo que convierte a este fármaco en el que mayor tasa de mutación necesita y, por tanto, en el que es más difícil selec-

cionarle los mutantes resistentes si se administra una monoterapia real o encubierta. Estos aspectos –uso asociado a otros fármacos y la mayor dificultad para seleccionar los mutantes resistentes naturales–, unido a que por su precio más elevado no se ha podido emplear en extensas zonas del mundo –las más pobres– hasta muy recientemente, ha condicionado que las resistencias a R se hayan demorado en aparecer más de lo esperado. Sin embargo, en la última década se ha generalizado su uso en la gran mayoría del planeta, condición que, unido a que no siempre se ha administrado en el contexto de buenos PCT, ha hecho emerger esta resistencia a R como un auténtico problema de salud pública, sobre todo porque casi siempre va asociada a resistencia a H^{9,20,27}. Actualmente, la resistencia a H y a R a la vez se estima tan grave que, como concepto, ya se le considera “resistencia múltiple a fármacos” o con el término más vulgarmente conocido de “multidrogorresistencia” (*multi-drug resistance*, MDR)⁹⁻¹¹.

La OMS ha estimado que existen en el mundo 50 millones de personas que ya están infectadas por bacilos tuberculosos con MDR¹¹. Ésta se considera tan sólo la punta de un iceberg de consecuencias impredecibles en adelante²⁷, ya que este importante reservorio puede ser el futuro de una epidemia de TB potencialmente incurable en la gran mayoría del planeta. Esto ha levantado un estado de emergencia que, aunque debe tenerse en cuenta en los diferentes aspectos de la lucha antituberculosa, probablemente en el futuro no sea un problema tan importante como el que se ha tratado de transmitir. Todo va ligado al análisis de si los bacilos con MDR son igual de transmisibles y de virulentos que los bacilos sensibles^{16,19,28-30}. Lo que sí es cierto es que el estado actual de las resistencias en el mundo y, sobre todo, de la MDR, es tremendamente dispar de unas zonas a otras^{9,10}, pero siempre en estrecha relación con buenos o malos PCT aplicados en el pasado⁹. Así, existen las denominadas zonas calientes, con una elevada MDR primaria^{9,10,27} –sería la situación más grave–, encabezadas por las repúblicas bálticas ex soviéticas (Letonia 14,4%, Estonia 10,2%), República Dominicana (6,6%) y otros países en los que se han administrado fármacos indiscriminadamente, con un muy escaso control, en las últimas décadas (Costa de Marfil 5,3%, Argentina 4,6%, Rusia 4%, Tailandia 3,8%, Rumania 2,8%, Perú 2,5%). Informes más recientes refieren que algunas zonas de India y China, los dos países que soportan la mayor carga de TB en el mundo –en números absolutos–⁸ están dando tasas de MDR global del 13,3 y del 11,3%, respectivamente²⁷. Estos datos, llevados a la incidencia de nuevos casos estimada para cada uno de estos países⁸ y a sus elevadas poblaciones, determinarían que cada año se producen 238.806 nuevos casos de TB MDR en India y 158.813 en China²⁷. Esto supondría el 94% de los casos de MDR que se están dando en los 35 países incluidos en las denominadas zonas calientes de MDR de la OMS²⁷. Sobre este importante número de casos de TB MDR es necesario realizar una juiciosa reflexión económica, al tratarse de países muy pobres en los que muchos de los enfermos iniciales (sin resistencias) no tienen acceso a métodos diagnósticos básicos ni, por

supuesto, a un tratamiento inicial mucho más económico. Mientras un tratamiento inicial con una pauta estándar de 6 meses (6HRZE/4HR) puede obtenerse por menos de 30 dólares, un retratamiento con fármacos de segunda línea cuesta un mínimo de 5.000-7.000 dólares. O sea, que para un retratamiento de un solo caso con TB MDR es necesario gastar lo mismo que para 300 enfermos iniciales, lo que limita tremendamente el posible uso de estos fármacos de segunda línea y obliga a tener que orientar el problema de las MDR hacia intervenciones económicas y fáciles de ejecutar que prevengan la aparición de nuevos casos⁹.

En el polo opuesto están los países que apenas tienen MDR primaria^{9,10,20}. Son aquellos en los que, o bien se han seguido buenos PCT (Kenia 0%, Bostwana 0,2%, Benin 0,3%, Escocia 0,3%, Francia 0,5%, Nueva Zelanda 0,7%, Cuba 0,7%, Lesotho 0,9%, República Checa 1% y Nepal 1,1%), o bien R ha sido aún poco usada (Bostwana y Lesotho), o bien R siempre se ha dado asociada a otros fármacos, al ser países en los que se ha generalizado el uso de la asociación de fármacos en una misma tableta³¹. En este último supuesto se sitúan dos países como España (0,5%) o Brasil (0,9%), en los que, aunque no se han seguido buenos PCT, por este condicionante tienen bajas tasas de resistencia primaria y de MDR^{19,28,32,33}. También pueden incluirse en esta última medida países como Lesotho, Nueva Zelanda y Escocia⁹.

Futuro de la tuberculosis multirresistente en el mundo. Infectividad, patogenicidad y virulencia

La pregunta sobre el futuro de la TB MDR en el mundo va ligada a los dos aspectos referidos previamente, o sea a la transmisibilidad y a la virulencia de los bacilos MDR^{16,19,28-30}. Si a estos bacilos resistentes se le supone la misma capacidad de contagio y de producir enfermedad que a los bacilos sensibles, entonces la situación sí será crítica, pues de los 50 millones de personas infectadas por bacilos MDR habría que estimar que un 10% de ellos^{34,35} –5 millones– acabará enfermando de una TB de difícil curación. Sin embargo, ya en la década de los cincuenta los trabajos del grupo de Middlebrook demostraron que los cobayas inoculados con bacilos resistentes a H producían muchas menos lesiones y morían en menor cantidad que los infectados por bacilos sensibles³⁶⁻³⁸. Estos hallazgos, corroborados posteriormente por otros grupos³⁹, fueron imputados a que estos bacilos resistentes no tenían capacidad para producir catalasa ni peroxidasa³⁶⁻³⁸, hecho que hizo ligar la síntesis de estas enzimas, por parte del bacilo, a su virulencia. Se asumió entonces que los bacilos que eran resistentes a H perdían su capacidad de producir catalasa y peroxidasa y, por tanto, eran menos virulentos que los bacilos sensibles^{29,30} y que, por ello, eran virtualmente no patógenos^{37,38}.

Esta teoría, aunque tenía buenos soportes epidemiológicos –comprobación de la falta de aumento de la tasa de resistencia primaria en los soldados americanos infectados en Vietnam y Corea^{40,41}–, fue discutida en la década de los ochenta, en la que se trató de demostrar que estos bacilos eran igualmente patógenos que los de-

más⁴²⁻⁴⁴. La alarma surgió cuando, a finales de la década pasada y principios de la actual, se empezaron a describir en los Estados Unidos importantes focos de transmisión nosocomial de casos con TB MDR⁴⁵⁻⁴⁸, llegándose a provocar una auténtica situación de pánico⁴⁹⁻⁵⁶ que justificó que se realizase un plan nacional para combatir la que pasó a denominarse tercera epidemia del VIH⁵⁶. Aunque más del 80% de los casos en los que surgía una enfermedad por transmisión de bacilos MDR se trataba de pacientes gravemente inmunodeprimidos –sobre todo infectados por el VIH^{19,28,57,59}–, lo que realmente alarmó a la comunidad médica fue comprobar que un porcentaje importante del personal sanitario (22-50%) que cuidaba a estos enfermos realizaba una conversión tuberculínica⁶⁰⁻⁶³. Esto hizo estimar que se estaba generando un importante reservorio de personas infectadas por bacilos MDR, con capacidad de producir casos de TB difícilmente curables en el futuro^{62,64}, y a los que teóricamente no les serían válidas las pautas de quimioprofilaxis con H recomendadas hasta la fecha^{57,62}. Esto llevó a algunas Sociedades científicas de prestigio a realizar recomendaciones de quimioprofilaxis –muchas de ellas realmente discutibles– con fármacos de segunda línea con los que nunca se había demostrado su eficacia en este aspecto preventivo^{57,62}.

Lo anteriormente expuesto se ocasiona porque, con frecuencia, se confunden los términos de infectividad, patogenia y virulencia. La infectividad es la capacidad que tiene un microorganismo de infectar o colonizar un huésped. Patogenia es la capacidad de este microorganismo para causar enfermedad clínica –depende de la lucha entre el microorganismo y las defensas del huésped–. Virulencia es la agresividad de éste y su capacidad para producir daño grave o muerte. Conceptos como infectividad y transmisibilidad sí van íntimamente ligados y pueden medirse por la proporción de personas que convierten su estado tuberculínico de negativo a positivo tras la exposición a un caso contagioso⁹.

Durante muchos años se ha discutido sobre la diferente transmisibilidad de los bacilos resistentes a H, cuando es lógico que la posibilidad de transmitirse debe ser la misma, ya que ésta depende de hechos físicos, como la cercanía y la duración del contacto, así como de la capacidad de toser y de producir aerosoles cargados de bacilos por parte del enfermo^{35,65,66}. En este caso, tanto los enfermos con bacilos sensibles como los que son portadores de bacilos resistentes tienen la misma capacidad de toser y de producir aerosoles, por lo que su transmisibilidad debe ser la misma, como ya se ha demostrado en algunos trabajos⁶⁷. Si un contacto cercano inhala bacilos de un caso índice, cuando estos microorganismos llegan al alvéolo van a desencadenar una reacción inmunitaria mediada por macrófagos y linfocitos T, que debe ser exactamente igual con independencia de la sensibilidad o resistencia de los bacilos infectantes. Y esto es lo que produce la conversión de la intradermorreacción tuberculínica, es decir, que se produzca una reacción inmunitaria celular ante la agresión de estas micobacterias. Por este motivo, observar que una determinada población susceptible realiza una conversión tuberculínica al ser expuesta a bacilos MDR no

supone nada más que se ha producido la transmisión y la consecuente infección. Que luego pueda o no pueda producirse enfermedad ya no sólo va a depender del sistema inmunitario, sino también de la mayor o menor virulencia que tenga el bacilo^{68,69}. Es por ello que observar que entre el personal sanitario que cuida a los enfermos MDR se producen nuevas infecciones tuberculosas no es sinónimo de que luego vayan a tener la misma posibilidad de padecer una TB que si se hubieran infectado por bacilos sensibles. Es un hecho constatado por todos los profesionales que atienden a pacientes crónicos de TB observar que la gran mayoría de sus familiares tiene una intradermorreacción tuberculínica positiva. Sin embargo, es muy escaso el número de esos familiares que luego desarrolla una TB activa –claramente inferior al 10% que le correspondería^{34,35}–. Lo mismo cabe decir del enorme número de publicaciones que, a finales de la década pasada y principios de la actual, lograron demostrar un importante número de conversiones tuberculínicas entre los sanitarios que cuidaban a pacientes con una TB MDR⁶⁰⁻⁶³, pero sin que hasta la fecha se haya documentado que estas personas hayan padecido una TB activa, cuando, en teoría, hasta un 10% debería haber desarrollado la enfermedad^{34,35}. Estas observaciones epidemiológicas hacen sospechar que los pacientes con una TB MDR son igual de transmisores e infectantes que los que padecen una TB sensible –avalado por la conversión tuberculínica⁶⁷, aunque los que se infectan por bacilos resistentes tienen mucha menor posibilidad de desarrollar una enfermedad activa, probablemente por tener estos bacilos una virulencia atenuada, tal como demostraron Middlebrook y Canetti en la década de los cincuenta y setenta^{29,36-38}.

Aporte de la biología molecular a las predicciones de futuro de las multirresistencias

En la actualidad, con las técnicas de biología molecular ya incorporadas al diagnóstico de la TB, se ha podido demostrar que el gen que está alterado en el 90-98% de los casos de TB resistente a R es el *rpoB*^{16,70,72}, que no codifica ninguna actividad vital para la virulencia ni la supervivencia del bacilo⁷³. Por ello, la resistencia a R no significa una disminución de la virulencia de estos bacilos y, por tanto, no sólo tendrán la misma capacidad de transmitir e infectar, sino también de producir enfermedad en el sujeto infectado. Que este gen sea el que se encuentra alterado en la gran mayoría de los casos con TB resistente a R y observar que la gran mayoría de las veces la resistencia a R va asociada a resistencia a H, ha permitido desarrollar técnicas innovadoras que tratan de detectar este gen alterado en muestras clínicas^{71,74}. De tal modo, si se observa esta mutación se podría presuponer una MDR en el momento del diagnóstico de la TB y actuar en consecuencia. Esta simplicidad en la mutación que condiciona la resistencia a R es completamente diferente en la resistencia a H, en las que son varias las mutaciones genéticas que pueden condicionarla. La alteración más frecuentemente encontrada se sitúa en el gen *KatG*, que se observa en el 22-64% de las veces en las que se detecta fenotípicamente una resisten-

cia a H^{16,24,72}. Precisamente, este gen *KatG* es el que condiciona la actividad catalasa y peroxidasa del bacilo⁷⁵, por lo que, al estar mutado o ausente, éste no sólo va a mostrarse como resistente a altas dosis de H, sino que también va a carecer de la producción de estas dos enzimas, fundamentales para la vida del bacilo y, sobre todo, para su mantenimiento intracelular en los sujetos infectados^{19,75}. Por tanto, en las TB MDR en las que la resistencia a H está condicionada por el gen *KatG* se estarían reproduciendo las teorías de Middlebrook y Canning^{29,36-38} sobre la claramente inferior virulencia de estos bacilos. Hay que tener en cuenta que ésta es la situación que más frecuentemente se encuentra en los pacientes con resistencia adquirida¹⁹. De ahí las observaciones epidemiológicas expresadas previamente^{40,41}. Diferente es cuando el sujeto expuesto padece sida y está gravemente inmunodeprimido –capaz de enfermar por microorganismos tan poco patógenos como *Pneumocystis carinii* o *M. avium complex*–, pues aunque esté infectado por un bacilo menos virulento, al no tener casi posibilidad de respuesta inmunológica, tendrá mucha más probabilidad de desarrollar una TB MDR que si el infectado es inmunocompetente.

Tan sólo en los casos en los que la resistencia a H está codificada por otros genes (*inhA*, *ahpC*, *kasA*) es cuando los bacilos serán igual de transmisores, infectantes y patógenos. Esto es lo que probablemente se encontró cuando en la década de los ochenta se puso en controversia la teoría de la menor virulencia⁴²⁻⁴⁴. Sin embargo, es necesario destacar cómo casi todas las veces en las que se encuentra una mutación en el gen *ahpC* y en el 50% de las que el gen alterado es el *kasA* también existe una mutación del gen *katG*^{16,76-78}. Esto también ocurre en una importante proporción de casos en los que la mutación se encuentra en el gen *inhA*^{16,79}.

Por tanto, el futuro de la MDR en el mundo sí va a ser un problema muy serio para la comunidad de personas con sida gravemente inmunodeprimidos. Su impacto será mucho menor en la comunidad inmunocompetente^{19,28}, en la que probablemente tan sólo se producirán casos ocasionales de enfermedad. Éstos casi siempre estarán ligados a una alteración genética que codifica la resistencia a H diferente del *katG* o, en casos excepcionales, a una sobreexpresión del gen *ahpC*, que podría devolver toda la virulencia a estos bacilos deficientes en actividad *katG*¹⁶.

Medidas básicas para vencer la batalla de las multirresistencias en tuberculosis

Por todo lo expuesto, es probable que se haya supervalorado el futuro de esta epidemia de TB MDR. Sin embargo, sí es cierto que curar un caso con MDR es muy difícil y costoso (puede superar los 2 millones de pesetas), lo que prácticamente imposibilita el uso de los fármacos de segunda línea en los países con escasos recursos económicos, precisamente los que más afectados están por esta situación. Por ello, para intentar disminuir este importante problema en el mundo habría que actuar en dos direcciones. La primera de ellas, ejecutando medidas que, en condiciones de PCT, eviten el que aparezcan más casos de TB MDR (evitar que la piscina

de los MDR se siga llenando). Y la segunda, intentando conseguir un banco básico de fármacos de segunda línea que permita ofrecer una curación a estos enfermos (intentar vaciar poco a poco la piscina). Este banco de fármacos de segunda línea debe ser para uso muy restrictivo pues, probablemente, se está ante la última oportunidad que puede darse al enfermo de curarse. Además, se están utilizando medicamentos muy costosos y de difícil manejo. En cualquier caso, las mejores medidas que pueden adoptarse deben orientarse a intentar disminuir el número de casos MDR que aparezcan en el futuro, pues “incluso en países con recursos ilimitados se tarda menos en generar un caso de TB MDR que en curarlo”⁸⁰. Por todo ello, se han definido una serie de medidas básicas –a ejecutar en condiciones de PCT– que si se aplicasen en su totalidad estarían aportando la mejor lucha contra este problema, al evitar que se generen estos casos de difícil manejo y tratamiento. Estas importantes medidas son las siguientes^{9,80}:

1. *Recomendar tratamientos estandarizados de corta duración* para todos los enfermos iniciales. A ser posible, y siempre que exista buena disponibilidad de fármacos, se deberían utilizar esquemas de 6 meses con H y R durante todo este tiempo. Para nuestro país se debe recomendar la pauta 2HRZ/4HR⁸¹, por lo anteriormente expuesto referente a nuestra baja tasa de resistencias. Sin embargo, en la gran mayoría del mundo debe recomendarse añadir E durante los primeros 2 meses de tratamiento⁸²⁻⁸⁴. La efectividad de esta medida se ha demostrado en numerosos países y ciudades⁸⁵⁻⁸⁷. Quizás España es un claro ejemplo de que, aunque no se ha efectuado un buen control de la TB (importantes fallos en el seguimiento de los enfermos entre otras causas), por el uso estandarizado de tratamientos de corta duración –además de otras medidas analizadas con posterioridad– se ha conseguido tener una de las tasas de resistencias más bajas del mundo⁹.

2. *Recomendar tratamientos directamente supervisados*. Cuando éstos se han aplicado en condiciones de PCT han demostrado su impacto sobre la reducción de las tasas de resistencia, tanto en países con escasos recursos económicos –Cuba⁸⁸, Botswana⁹–, como en aquellos con recursos económicos medios –República Checa⁸⁹– o muy elevados –Estados como Baltimore⁹⁰, Nueva York⁸⁷ o Texas⁹¹–. La eterna discusión es si en todos los enfermos debe aplicarse esta terapéutica directamente supervisada, incluso en los países industrializados. Lo que sí queda fuera de toda duda es que éste debe recomendarse en todos los casos de TB de los países más pobres⁹², mientras que en las naciones industrializadas, al menos, debería administrarse en los enfermos que pertenezcan a grupos con factores predictores de mala adhesión: tóxicomanos, indigentes, estar o haber estado en la cárcel, alcohólicos, TB MDR, antecedentes de haber abandonado previamente una pauta de tratamiento, etc.⁹³.

3. *Utilizar los fármacos antituberculosos asociados en la misma tableta*. Esto facilita que si el enfermo abandona el tratamiento lo hace por completo y no se producen los condicionantes para que se seleccionen los mutantes resistentes. Esta medida es la que recomiendan

la OMS y la UICTER desde 1988⁹⁴ y su efectividad para disminuir la aparición de resistencias en la comunidad se ha demostrado en diferentes trabajos⁹⁵⁻⁹⁷. Los ejemplos previamente expuestos referentes a las bajas tasas de resistencias que presentan España, Brasil, Lesotho, Nueva Zelanda y Escocia^{9,19,28,32,33}, pueden ser también un claro ejemplo de la aplicación de esta medida. Sin embargo, es necesario destacar que esta medida no facilita la adhesión, por lo que el uso de estas asociaciones siempre debe ir refrendado por un buen control de calidad de los medicamentos asociados y de sus dosis⁹⁸. Sobre todo son recomendables las asociaciones de H + R y H + R + Z.

4. *Reducir al mínimo la influencia del sector privado en el tratamiento y manejo de la TB.* Ésta es una de las causas que realmente preocupan en algunos países de alta endemia, como son los del sudeste asiático y Pacífico occidental, muchos de ellos con las mayores cargas de TB en el mundo⁸ y en los que este importante sector suele caminar muy separado de las recomendaciones básicas de los PCT. Por regla general, este sector privado tiende a no seguir los diseños del PCT, no suele entrar en los planes de capacitación diseñados por el PCT ni asistir a éstos y, con frecuencia, es caótico en la recomendación de tratamientos, que suelen ser más largos, caros e inadecuados^{99,100}. Además, no suele colaborar en el manejo del sistema de información. Probablemente, el pésimo manejo de la TB por parte de este influyente sector en países como India⁹⁹ o Bolivia¹⁰⁰ ha tenido mucho que ver con las altas tasas de resistencia que presentan estos países^{9,27}. Este impacto es difícil de cuantificar porque con frecuencia se trata de casos no conocidos por el PCT. Además, el sector privado significa cosas diferentes en países como Rusia, India o los Estados Unidos. En cualquier caso, lo mejor para luchar contra esta influencia es potenciar al máximo el PCT a escala nacional, de tal manera que los enfermos adquieran confianza en éste y, por sí mismos demanden la asistencia en el sector público. Un PCT fuerte y efectivo anula la influencia del sector privado⁹.

5. *Conseguir que el tratamiento sea completamente gratuito para el enfermo.* Ésta es una de las premisas que debe exigirse previamente a instaurar un PCT, si se quiere asegurar su éxito⁸³. Si el enfermo debe pagar su medicación, probablemente lo comprará y lo tomará sólo mientras le duren los síntomas, sobre todo si sus recursos son mínimos, como suele ser lo más frecuente. Cuando el enfermo mejora tiene una tendencia natural a abandonar la medicación, hecho que se incrementará si el enfermo debe pagar el tratamiento y no dispone de recursos. Llegados a este punto, el enfermo puede acabar seleccionando entre abandonar toda la terapéutica –malo para la comunidad, pero sin efecto sobre el problema de las resistencias– o abandonar sólo la medicación que le resulta más cara. Este último supuesto es fácil de identificar por el enfermo que debe pagar R y Z 10 veces más cara que H. Ésta es la peor situación que puede producirse, pues el enfermo no sólo seguirá siendo un caso contagioso para la comunidad, sino que además se darán las condiciones ideales para la selección de los mutantes resistentes naturales.

6. *Implantar un buen PCT que abarque a todo el país y demuestre su efectividad a lo largo de los años.* Realmente, un buen PCT debería encargarse de implantar, entre otras, las cinco medidas referidas previamente para, con el tiempo, ir reduciendo al mínimo el problema de la MDR en el mundo. Un claro ejemplo de la importancia de este apartado son las experiencias de la República Checa⁸⁹, Argelia⁸⁶, algunos Estados de los Estados Unidos^{87,90,91}, Lesotho, Botswana, Zimbabwe, Nepal, Corea, Nueva Zelanda, Escocia⁹ y algunos países de Hispanoamérica¹⁰¹ como Nicaragua, Uruguay, Venezuela, Chile⁸⁵ y Cuba⁸⁸.

Conclusiones

El problema de las resistencias en el mundo, aunque tiene muchos aspectos complejos, presenta un abordaje que puede simplificarse en múltiples ocasiones. Es claro que es una consecuencia directa de la mala práctica en el manejo y tratamiento de los pacientes con TB. Sin embargo, por suerte para la especie humana, *M. tuberculosis* sólo adquiere resistencias por mutación y, además, la mutación que más frecuentemente expresa fenotípicamente la resistencia a H –el fármaco más válido para el tratamiento de la TB y el que debe ir en todos los esquemas de tratamiento iniciales– va ligada a un gen *-katG-* que también codifica actividades enzimáticas –catalasa y peroxidasa–, básicas para la supervivencia y virulencia del bacilo. Por ello, probablemente la transmisión de cepas MDR a la comunidad sólo va a tener importancia clínica en el futuro en los enfermos gravemente inmunodeprimidos –infectados por el VIH, sobre todo–. Por el contrario, en los pacientes inmunocompetentes sólo seguirán produciéndose casos aislados –probablemente ligados a otras alteraciones genómicas que también condicionarán resistencia a H–, tal como ocurría en las décadas pasadas con los contactos de los casos crónicos de TB. En cualquier caso, como el tratamiento de una TB MDR es muy difícil y costoso –inaccesible a la gran mayoría de los países pobres, los que tiene la mayor parte del problema–, lo mejor es trabajar con medidas sencillas y concretas que deben aplicarse en condiciones de PCT a la globalidad de los países. Sólo implantando estrictamente estas medidas –expresadas en este artículo– se conseguirá vencer esta nueva batalla a *M. tuberculosis*, ya que, como se ha expresado previamente, “incluso en países con recursos ilimitados se tarda menos en generar un caso de TB MDR que en curarlo”.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kapur V, Whittam TS, Musser JM. Is *Mycobacterium tuberculosis* 15000 years old? J Infect Dis 1994; 170: 1348-1349.
2. Hayman J. *Mycobacterium ulcerans*: an infection from Jurassic time? Lancet 1984; 2: 1015-1016.
3. Daniel TM. The origins and precolonial epidemiology of tuberculosis in the Americas: can we figure them out? Int J Tuberc Lung Dis 2000; 4: 395-400.
4. Stead WW, Eisenah KD, Cave MD, Beggs ML, Templeton GL, Thoen CO et al. When did *Mycobacterium tuberculosis* infection first occur in the new world? An important question with public health implications. Am J Respir Crit Care Med 1995; 151: 1267-1268.

5. Hare R. The antiquity of diseases caused by bacteria and viruses. A review of the problem from a bacteriologist's point of view. En: Brothwell D, Sandison AT, editores. Diseases in antiquity. A survey of the diseases, injuries and surgery of early populations. Springfield: Charles C Thomas, 1967; 115-131.
6. Bates JH, Stead WW. The history of tuberculosis as a global epidemic. *Med Clin North Am* 1993; 77: 1205-1217.
7. Haas F, Haas SS. The origins of *Mycobacterium tuberculosis* and the notion of its contagiousness. En: Rom WN, Garay SM, editores. Tuberculosis. Boston: Little, Brown and Company, 1996; 3-19.
8. World Health Organization. Global tuberculosis control. WHO Report 1999. Ginebra: World Health Organization, 1999.
9. World Health Organization. Anti-tuberculosis drug resistance in the world: The WHO / IUATLD global project on anti-tuberculosis drug resistance surveillance 1994-1997. WHO/TB/97.229. Ginebra: World Health Organization, 1997.
10. Pablos-Méndez A, Raviglione MC, Laszlo A, Binkin N, Rieder HL, Bustreo F et al. Global surveillance for anti-tuberculosis drug resistance, 1994-1997. *N Engl J Med* 1998; 338: 1641-1649.
11. World Health Organization. WHO report on the tuberculosis epidemic. WHO/TB/97.224. Ginebra: World Health Organization, 1997.
12. Caminero JA. Resistencia primaria a fármacos antituberculosos. *Med Clin (Barc)* 1989; 93: 30-36.
13. Committee on Treatment of International Union Against Tuberculosis (IUAT). Probability of drug resistant. Documents prepared by the Committee on Treatment of IUAT. París, 1975.
14. Shimao T. Drug resistance in tuberculosis control. *Tubercle* 1987; 68 (Supl): 5-15.
15. Musser JM. Antimicrobial agent resistance in *mycobacteria*: molecular genetic insights. *Clin Microbiol Rev* 1995; 8: 496-514.
16. Riska PF, Jacobs WR Jr, Alland D. Molecular determinants of drug resistance in tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000; 4: S4-S10.
17. Yew WW, Chau CH. Drug resistant tuberculosis in the 1990s. *Eur Respir J* 1995; 8: 1184-1192.
18. Mitchison DA. Drug resistance in mycobacteria. *Br Med J* 1984; 40: 84-90.
19. Ausina V. Tuberculosis multirresistente. Puntualizaciones y reflexiones sobre un tema polémico y de candente actualidad. *Med Clin (Barc)* 1996; 106: 15-18.
20. Fox W, Ellard GA, Mitchison DA. Studies on the treatment of tuberculosis undertaken by the British Medical Research Council Tuberculosis Unit, 1946-1986, with relevant subsequent publications. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999; 3: S231-S279.
21. Cowley R, Briney R. Primary drug resistant tuberculosis in Vietnam veterans. *Am Rev Respir Dis* 1970; 101: 703.
22. Kim SJ, Kim SC, Bai GH. Drug resistance *Mycobacterium tuberculosis* isolated from patients with pulmonary tuberculosis discovered in the fourth nation-wide tuberculosis prevalence survey in 1980 in Korea. *Tuberc Respir Dis (Korean)* 1982; 29: 1-10.
23. Mitchison DA, Nunn AJ. Influence of initial drug resistance as the response to short-course chemotherapy of pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133: 423-430.
24. Rouse DA, Morris SL. Molecular mechanisms of isoniazid resistance in *Mycobacterium tuberculosis* and *Mycobacterium bovis*. *Infect Immunol* 1995; 63: 1427-1433.
25. Ad Hoc Committee on the Scientific Assembly on Microbiology, Tuberculosis, and Pulmonary Infections. Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 1359-1374.
26. International Union Against Tuberculosis and Lung Diseases. Committee of Treatment. *Bul Int Union Tuberc Lung Dis* 1988; 63: 64-72.
27. Becerra MC, Bayona J, Freeman J, Farmer PE, Kim JY. Redefining MDR-TB transmission 'hot spot'. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000; 4: 387-394.
28. March P. La transmisión de la resistencia al *Mycobacterium tuberculosis* en los infectados por el VIH. La llamada tercera epidemia del VIH. *Med Clin (Barc)* 1994; 102: 98-100.
29. Canetti G, Kreis B, Thibier R, Gay PH, Le Lirzin M. Données actuelles sur la résistance primaire dans la tuberculose pulmonaire de l'adulte en France. Deuxième enquête. *Rev Tuberc Pneumol* 1967; 31: 433-474.
30. March P. Resistencias primarias y secundarias a las drogas anti-tuberculosas. *Revista IBYS* 1970; 28: 137-174.
31. Davies PDO. Tuberculosis in the United States. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 497.
32. Caminero JA. Situación actual de la tuberculosis en España. *Arch Bronconeumol* 1994; 30: 371-374.
33. March P, López-Sanmartín JL, Smidt G, Seix T. Epidemiological significance of primary resistance in Spain. Refutation of the concept on transmission of resistant strains of *Mycobacterium tuberculosis*. *Chest* 1977; 72: 683-684.
34. Styblo K. Epidemiology of tuberculosis. Royal Netherlands Tuberculosis Association Selected Papers. La Haya: Royal Netherlands Tuberculosis Association, 1991.
35. American Thoracic Society. Centers for Disease Control and Prevention. Diagnostic standards and classification of tuberculosis in adults and children. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1371-1395.
36. Middlebrook G. INH resistance and catalase activity of the tubercle bacilli. *Am Rev Tuberc* 1954; 69: 471-472.
37. Cohn ML, Oda U, Kovitz C, Middlebrook G. Studies on isoniazid and tubercle bacilli: the isolation of isoniazid-resistant mutants *in vitro*. *Am Rev Tuberc* 1954; 70: 465-475.
38. Cohn ML, Kovitz C, Oda U, Middlebrook G. Studies on isoniazid and tubercle bacilli: the growth requirements, catalase activities, and pathogenic properties of isoniazid-resistant mutants. *Am Rev Tuberc* 1954; 70: 641-664.
39. Schmidt LH, Grover AA, Hoffmann R, Rehm J, Sullivan R. The emergence of isoniazid-sensitive bacilli in monkeys inoculated with isoniazid-resistant strains. *Trans 17th Conference on Chemotherapy of Tuberculosis, VA-Armed Forces*, 1958; 264.
40. Dantzer DR, Steinberg NH, Kmiecik JE. Primary drug-resistant tuberculosis in Vietnam Veterans 1967 to 1970. *Am Rev Respir Dis* 1972; 106: 273-274.
41. Etzkorn ET, Lillis PK, McAllister CK. Tuberculosis in Korea. The relationship between prior therapy and drug resistance. *Chest* 1986; 90: 247-250.
42. Steiner P, Rao M, Victoria MS, Hunt J, Steiner M. A continuing study of primary drug-resistant tuberculosis among children observed at the Kings County Hospital Medical Center between the years 1961 and 1980. *Am Rev Respir Dis* 1983; 128: 425-428.
43. Snider DE, Kelly GD, Thompson NJ, Kilburn JD, Good RC. Infectiousness and pathogenicity of drug resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *Am Rev Respir Dis* 1981; 123 (Supl 2): 254-255.
44. Adler GA, Lynne-Davies P, Truant JP, Muller BF. Primary drug resistant in tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1981; 123 (Supl 2): 256-258.
45. Pitchenik AE, Burr J, Laufer M, Miller G, Cacciatore R, Bigler WJ et al. Outbreaks of drug-resistant tuberculosis at AIDS centre. *Lancet* 1990; 336: 400-401.
46. Centers for Disease Control. Nosocomial transmission of multidrug-resistant tuberculosis to health care workers and HIV-infected patients in an urban hospital - Florida. *MMWR* 1990; 39: 718-772.
47. Center for Disease Control. Nosocomial transmission of multidrug-resistant tuberculosis among HIV-infected persons - Florida and New York, 1988-1991. *MMWR* 1991; 40: 585-591.
48. Edlin BR, Tokars JI, Grieco MH, Crawford JT, Williams J, Dordillo EM et al. An outbreak of multidrug-resistant tuberculosis among hospitalized patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1992; 326: 1514-1521.
49. Snider DE, Roper WL. The new tuberculosis. *N Engl J Med* 1992; 326: 703-705.
50. Gordin K. Tuberculosis control. Back to the future? *JAMA* 1992; 267: 2649-2650.
51. Dooley SW, Jarvis WR, Martone WJ, Snider DE. Multidrug-resistant tuberculosis. *Ann Intern Med* 1992; 117: 257-259.
52. Glassroth J. Tuberculosis in the United States. Looking for a silver lining among the clouds. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 278-279.
53. Rieder HL. Misbehaviour of a dying epidemic: a call for less speculation and better surveillance. *Tuberc Lung Dis* 1992; 73: 181-183.
54. Watson JM. Tuberculosis in Britain today. Notifications are no longer falling. *Br Med J* 1993; 306: 221-222.
55. Israel HL. Chemoprophylaxis for tuberculosis. *Respir Med* 1993; 87: 81-83.
56. Bromberg A, Bromberg R, Bonk S, Tick L, Hanna B, Rom WN. The third epidemic: drug resistant tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145 (Supl 2): A185.
57. Centers for Disease Control. National action plan to combat multidrug-resistant tuberculosis. *MMWR* 1992; 41: 5-8.

58. Center of Disease Control. Meeting the challenge of multidrug-resistant tuberculosis: summary of a conference. *MMWR* 1992; 41: 51-57.
59. Fischt MA, Daikos GL, Uttamchandani RB, Poblete RB, Moreno JN, Reyes RR et al. An outbreak of tuberculosis caused by multiple-drug-resistant tubercle bacilli among patients with HIV infection. *Ann Intern Med* 1992; 117: 177-183.
60. Beck-Sagué C, Dooley SW, Hutton MD, Otten J, Breeden A, Crawford JT et al. Hospital outbreak of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* infections. Factors in transmission to staff and HIV-infected patients. *JAMA* 1992; 268: 1280-1286.
61. Pearson ML, Jereb JA, Frieden TR, Crawford JT, Davis BJ, Dooley SW et al. Nosocomial transmission of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. A risk to patients and health care workers. *Ann Intern Med* 1992; 117: 191-196.
62. Center for Disease Control. Management of persons exposed to multidrug-resistant tuberculosis. *MMWR* 1992; 41: 61-71.
63. Menzies D, Fanning A, Yuan L, Fitzgerald M. Tuberculosis among health care workers. *N Engl J Med* 1995; 332: 92-98.
64. Small PM, Shafer RW, Hopewell PC, Singh SP, Murphy MJ, Desmond E et al. Exogenous reinfection with multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in patients with advanced HIV infection. *N Engl J Med* 1993; 328: 1137-1144.
65. Clancy L. Transmisibilidad de la tuberculosis. *Bol Union Int Tuberc Enf Respir* 1990; 65: 77-78.
66. Riley RL, Mills CC, O'Grady F, Sultan LU, Wittsadt F, Shivpuri DN. Infectiousness of air tuberculosis ward. *Am Rev Respir Dis* 1962; 85: 511-525.
67. Snider DE Jr, Kelly GD, Cauthen GM, Thompson NJ, Kilburn JO. Infection and disease among contacts of tuberculosis cases with drug-resistant and drug-susceptible bacilli. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132: 125-132.
68. Edwards D, Kirkpatrick CH. The immunology of mycobacterial diseases. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134: 1062-1071.
69. Dannenberg AM. Immune mechanisms in the pathogenesis of pulmonary tuberculosis. *Rev Infect Dis* 1989; 11: S369-S378.
70. Telenti A, Imboden P, Marchesi F, Schmidheini T, Bodmer T. Direct, automated detection of rifampin-resistant *Mycobacterium tuberculosis* by polymerase chain reaction and single-strand conformation polymorphism analysis. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37: 2054-2058.
71. Ohno H, Koga H, Kuroita T, Tomono K, Ogawa K, Yanagihara K et al. Rapid prediction of rifampin susceptibility of *Mycobacterium tuberculosis*. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 2057-2063.
72. Morris S, Bai G, Suffys P, Portillo-Gomez L, Fairchok M, Rouse D. Molecular mechanisms of multiple drug resistance in clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis*. *J Infect Dis* 1995; 171: 954-960.
73. Williams DL, Waguespack C, Eisenach K, Crawford JT, Portaels F, Salfinger M et al. Characterization of rifampin-resistance in pathogenic mycobacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38: 2380-2386.
74. Kapur V, Li L, Iordanescu S, Hamrick MR, Wanger A, Kreiswirth BN et al. Characterization by automated DNA sequencing of mutations in the gene (*rpoB*) encoding the RNA polymerase beta subunit in rifampin-resistant *Mycobacterium tuberculosis* strains from New York City and Texas. *J Clin Microbiol* 1994; 32: 1095-1098.
75. Zhang Y, Heym B, Allen B, Young D, Cole S. The catalase-peroxidase gene and isoniazid resistance of *Mycobacterium tuberculosis*. *Nature* 1992; 358: 591-593.
76. Kelley CL, Rouse DA, Morris SL. Analysis of *aphC* gene mutations in isoniazid-resistant clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 2057-2058.
77. Sreevatsan S, Pan X, Zhang Y, Deretic V, Musser JM. Analysis of the *oxyR-ahpC* region isoniazid resistant and -susceptible *Mycobacterium tuberculosis* complex organisms recovered from diseased humans and animals in diverse localities. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 600-606.
78. Mdluli K, Slayden RA, Zhu Y, Ramaswamy S, Pan X, Mead D et al. Inhibition of a *Mycobacterium tuberculosis* beta-ketoacyl ACP synthase by isoniazid. *Science* 1998; 280: 1607-1610.
79. Telenti A, Honore N, Bernasconi C, March J, Ortega A, Heym B et al. Genotypic assessment of isoniazid and rifampin resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: a blind study at reference laboratory level. *J Clin Microbiol* 1997; 35: 719-723.
80. Caminero JA. Transmisibilidad y patogenia de la tuberculosis multirresistente. XIV Congreso Centroamericano y del Caribe de Neumología. Managua, Nicaragua, 15 de marzo de 2000.
81. Ministerio de Sanidad y Consumo. Grupo de trabajo sobre tuberculosis. Consenso nacional para el control de la tuberculosis en España. *Med Clin (Barc)* 1992; 98: 24-31.
82. American Thoracic Society. Centers for Disease Control. Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 1359-1374.
83. Enarson DA, Rieder HL, Arnadottir T, Trebucq A. Guía de la tuberculosis para los países de escasos recursos económicos (4.ª ed.). Unión Internacional contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias. París, 1996.
84. Organización Mundial de la Salud. Tratamiento de la tuberculosis. Guía para programas nacionales. (2.ª ed.). Ginebra, 1997.
85. Valenzuela MT, García P, Ponce J, Lepe R, Velasco M, Piffardi S. Drug resistance of *M. tuberculosis* in Chile: rates of initial resistance for 1986 and acquired resistance for 1985. *Bull Int Union Tuberc Lung Dis* 1989; 64: 13-14.
86. Chaulet P. Tuberculose et transition épidémiologique: le cas de l'Algérie. *Ann Inst Pasteur* 1993; 4: 181-187.
87. Fujiwara PI, Larkin C, Frieden TR. Directly observed therapy in New York City: history, implementation, results, and challenges. *Clin Chest Med* 1997; 18: 135-148.
88. Marrero A, Caminero JA, Rodríguez R, Billo NE. Towards elimination of tuberculosis in a low income country: the experience of Cuba, 1962-1997. *Thorax* 2000; 55: 39-45.
89. Styblo K, Dankova D, Drapela J, Galliova J, Jezek Z, Krivanek J et al. Epidemiological and clinical study of tuberculosis in the district of Kolin, Czechoslovakia: report for the first 4 years of the study, 1961-64. *Bull World Health Org* 1967; 37: 819-874.
90. Chauk CP, Moore-Rice K, Rizzo R, Chaisson RE. Eleven years of community-based directly observed therapy for tuberculosis. *JAMA* 1995; 274: 945-951.
91. Weiss SE, Slocum PC, Blais FX, King B, Nunn M, Matney GB et al. The effect of directly observed therapy on the rates of drug resistance and relapse in tuberculosis. *N Engl J Med* 1994; 330: 1179-1184.
92. World Health Organization. Tuberculosis programme. Framework for effective tuberculosis control. Ginebra: World Health Organization, 1994, WHO/TB/94.179.
93. Caminero JA, Pavón JM, Rodríguez de Castro F, Díaz F, Julià G, Caylà JA et al. Evaluation of a directly observed six month fully intermittent treatment regimen for tuberculosis in patients suspected of poor compliance. *Thorax* 1996; 51: 1130-1133.
94. Anónimo. The promise and reality of fixed dose combinations with rifampin. A joint statement of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease and the Tuberculosis Programme of the World Health Organization. *Tuberc Lung Dis* 1994; 75: 180-181.
95. Coombs DL, Geiter LJ, O'Brien RJ. The UHPS tuberculosis short-course chemotherapy trial 21: effectiveness, toxicity, and acceptability. The report of final results. *Ann Intern Med* 1990; 112: 397-406.
96. Singapore Tuberculosis Service/British Medical Research Council. Assessment of a daily combined preparation of isoniazid, rifampin, and pyrazinamide in a controlled trial of three 6-months regimens for smear-positive pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 707-712.
97. Moulding T, Dutt AK, Reichman LB. Fixed-dose combinations of antituberculous medications to prevent drug resistance. *Ann Intern Med* 1995; 122: 951-954.
98. Acocella G. Human bioavailability studies. *Bull Int Union Tuberc Lung Dis* 1989; 64: 38-40.
99. Uplekar MW, Rangan S. Private doctors and tuberculosis control in India. *Tuberc Lung Dis* 1993; 74: 332-337.
100. Olle-Goig JE, Cullity JE, Vargas R. A survey of prescribing patterns for tuberculosis treatment amongst doctors in a Bolivian city. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999; 3: 74-78.
101. Caminero JA. Estado actual de los programas de control de la tuberculosis en España e Hispanoamérica. International Union Against Tuberculosis and Lung Disease World Conference on Lung Health. Madrid: 16 de septiembre de 1999.