

TUBERCULOSIS EXTREMADAMENTE DROGORRESISTENTE (XDR): UNA AMENAZA PERMANENTE

AUTORAS: Karen Griselda Claros Espinoza, Hebe Córdova Arancibia y Virginia Victoria Cortez Romero

Estudiantes de 5^o año de la carrera de Medicina de la Universidad Mayor de San Simón

ASESOR: Dr. Javier Alberto Solíz Hinojosa

Médico General

RESUMEN

La tuberculosis (TB) es una enfermedad que afecta al mundo entero, sobretodo a países pobres. Durante mucho tiempo constituyó la primera causa de muerte por enfermedades infecciosas a nivel mundial, siendo después superada por la pandemia del VIH/SIDA. Ahora, nuevamente la tuberculosis ha tomado importancia por el surgimiento de cepas multidrogorresistentes en cuyo extremo de letalidad esta la tuberculosis extremadamente drogorresistente (TB XDR).

PALABRAS CLAVE: Tuberculosis, multidrogorresistencia, extremadamente drogorresistente, antituberculosos de primera línea, antituberculosos de segunda línea.

ABSTRACT

Tuberculosis (TB) is an illness that affects worldwide countries, mostly affecting poor countries. For a long time, tuberculosis was the first cause of death by infectious illness in the world, until the VIH/AIDS took that place. Lastly, tuberculosis is getting the same importance than before, because of the emergency of multidrug-resistant TB strains, with an extremely lethal form called extensively drug-resistant TB (XDR TB).

KEY WORDS: Tuberculosis, multidrug-resistant, extensively drug-resistant, first-line antituberculosis drugs, second-line antituberculosis drugs

La tuberculosis (TB), también denominada tisis y peste blanca, es una enfermedad infectocontagiosa que ha acompañado a la humanidad a través de los tiempos y era hasta principios del siglo XX la principal causa de muerte en Europa occidental, sigue causando estragos en los países menos desarrollados y está aumentando en Estados Unidos, Europa occidental y zonas de la antigua Unión Soviética. La enfermedad, cuyo agente transmisor más importante es el *Mycobacterium tuberculosis*, se extendió de manera masiva durante el siglo XIX como consecuencia de la formación de barrios marginales, la pobreza, la alimentación deficiente y de unas condiciones higiénicas insuficientes impuestas por el naciente capitalismo¹. A mediados del siglo XX, en los países desarrollados con un nivel sanitario ya elevado, la enfermedad empezó a ser contenida, e incluso los sanatorios de tuberculosos comenzaron a cerrar sus puertas².

Actualmente la Organización Mundial de Salud (OMS) recomienda dentro de la nueva estrategia para detener la TB, estandarizar los regímenes de trata-

miento basados en una terapia farmacológica corta. El régimen farmacológico anti-TB recomendado para el tratamiento de nuevos casos consiste de 2 meses de isoniacida, rifampicina y pirazinamida más una cuarta droga (estreptomocina o etambutol), seguida de cuatro meses de isoniacida y rifampicina, las más potentes de las drogas anti-TB de primera línea³. Este tratamiento es usualmente efectivo contra las cepas de *Mycobacterium tuberculosis* no expuestas previamente a fármacos anti-TB por más de 30 días.

En nuestro medio a partir de 1998 se implementó el esquema "2RHZE/4RH" que consiste en dos fases: la primera consta de 52 dosis (2 meses) de administración diaria (excluyendo domingos) de rifampicina, isoniacida, pirazinamida y etambutol; la segunda fase consta de 104 dosis (4 meses) de administración diaria (excluyendo domingos) de rifampicina e isoniacida. Este esquema conocido como "Esquema I" está indicado en casos nuevos de tuberculosis pulmonar: baciloscopía positiva, baciloscopía negativa y extrapulmonares. La forma de administración se basa en la estrategia

de DOTS (tratamiento directamente observado). El "Esquema II" o retratamiento (2RHZES/1RHZE/5

**Countries with XDR-TB
Confirmed cases to date**

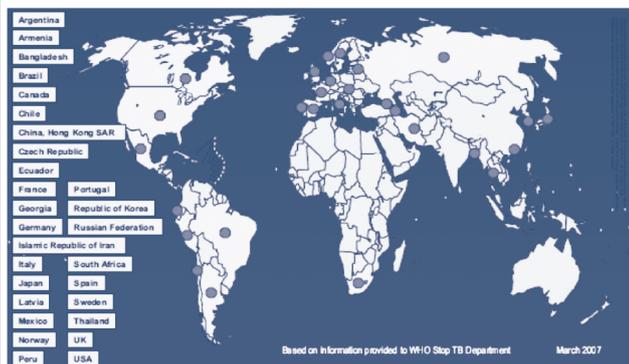


Figura 1. Países con al menos un caso de TB XDR reportado a la OMS.

RHE) consiste en tres fases: la primera consta de 52 dosis (2 meses) de administración diaria (excluyendo domingos) de rifampicina, isoniacida, pirazinamida estreptomicina y etambutol; la segunda fase consta de 26 dosis (1 mes) de administración diaria (excluyendo domingos) de rifampicina, isoniacida, pirazinamida y etambutol, la tercera fase consta de 130 dosis (4 meses) de administración diaria (excluyendo domingos) de rifampicina, isoniacida, y etambutol. Este esquema está indicado en casos previamente tratados⁴.

La estreptomicina es usada en casos de cuando se requiere una inyección en pacientes con formas de tuberculosis graves que amenazan la vida, por ejemplo, meningitis o TB diseminada o en el tratamiento de infecciones resistentes a otros fármacos⁴.

La exposición a un número insuficiente de drogas, como resultado de una pobre adherencia al tratamiento, falta de seguimiento, inapropiada prescripción, administración irregular de fármacos y/o pobre calidad de fármacos, suprime el crecimiento de bacilos susceptibles a uno o más fármacos, seleccionando bacterias resistentes⁵.

TUBERCULOSIS MULTIDROGORRESISTENTE (MDR)

En años recientes, un aumento dramático en la emergencia de cepas MDR resistentes al menos a la isoniacida y rifampicina han sido observadas. El aislamiento de cepas MDR fue reportado como el mayor problema particularmente en la ex Unión Soviética^{6,7}, pero también en otras áreas pobres del mundo⁸. La OMS estimó que anualmente se reportan 300 000 – 600 000 casos de TB MDR y que la prevalencia de TB

MDR es tres veces más alta que la incidencia anual, sobretodo en países de bajos y medianos ingresos⁹.

En contraste, la TB MDR en países con un buen programa nacional de control de TB, como Europa, este no es el mayor problema de salud.

Los pacientes con cepas MDR deberían recibir terapia basada en la susceptibilidad individual a las drogas, incluyendo las que quedan de la primera línea de tratamiento (estreptomicina, etambutol, pirazinamida) y los fármacos de segunda línea como la ofloxacina, kanamicina, capreomicina, etionamida, ácido *p*-aminosalicílico y cicloserina. Al igual que con otros antimicrobianos, las drogas de segunda línea pueden generar mutantes resistentes. *In Vitro* las drogas de segunda línea probadas con el test de sensibilidad a menudo muestran una baja correlación con la respuesta clínica¹⁰.

TUBERCULOSIS EXTREMADAMENTE DROGORRESISTENTE (XDR)

En el año 2000, la OMS creó un comité (*the WHO Stop TB partnership's Green Light Committee*) para incrementar el acceso a fármacos de segunda línea en todo el mundo⁹. Se conocieron varios reportes de múltiples casos de TB con resistencia a virtualmente todas las drogas de segunda línea. En los años 2000-2004 la OMS y el Centro de Control de Enfermedades (*Centers for Disease Control [CDC]*), estudió un total de 17 690 cepas TB, en un reporte publicado en marzo del 2006, mostró que 20% eran cepas MDR y 2% XDR.

El término TB XDR fue usado por primera vez en noviembre de 2005^{11,12} y provisionalmente definido

Respuesta Global a XDR-TB

1. Fortalecimiento del control básico de TB y VIH.
2. Fortalecimiento del manejo del MDR-TB y XDR-TB, incluyendo la introducción rápida de métodos de tamizaje.
3. Mejorar la capacidad diagnóstica.
4. Nutrir la acciones dirigidas al control de la infección, y la protección de los trabajadores del sector salud.
5. Vigilancia y monitoreo de MDR-TB y XDR-TB.
6. Abogacía, comunicaciones y movilización social.
7. Acelerar la investigación y desarrollo de nuevas herramientas.
8. Movilización de recursos urgentemente.

Fuente: Organización Mundial de la Salud

CUADRO 1. Objetivos de la Organización Mundial de la Salud

Elementos del Plan de Acción Global para combatir TB XDR

1. Llevar a cabo encuestas rápidas de TB XDR (definir naturaleza del problema).
2. Aumentar la capacidad de laboratorio (enfazta pruebas rápidas de sensibilidad antimicrobiana).
3. Mejorar la capacidad de proveedores de asistencia sanitaria para responder a brotes de TB XDR y manejar pacientes.
4. Implementar medidas de bioseguridad (enfazta prevalencia de VIH+).
5. Aumentar apoyo para investigaciones de nuevos medicamentos.
6. Aumentar apoyo para estudios diagnósticos.
7. Promover acceso universal a ARV bajo actividades conjuntas TB/HIV.

Fuente: Organización Mundial de la Salud

CUADRO 2. Plan de Acción Global

como los casos de TB en personas con cepas de *Mycobacterium tuberculosis* resistentes *In Vitro* al menos a la isoniacida y rifampicina (definición de MDR) entre las drogas de primera línea, y al menos resistente a tres o más de las seis principales clases de fármacos de segunda línea (aminoglucósidos, polipéptidos, fluoroquinolonas, tiaminas, cicloserina y ácido p-aminosalicílico).¹³ Con fines prácticos, la OMS ha definido la TB XDR como resistencia a la isoniacida y rifampicina además de resistencia a alguna fluoroquinolona y por lo menos a una de tres drogas de segunda línea inyectables (amikacina, kanamicina o capreomicina)¹³.

EXTENSIÓN DE TB XDR

En el reporte de marzo del 2006, la OMS-CDC documentó la presencia de TB XDR en 17 países (Fig. 1)¹³⁻¹⁴. Estudios más recientes reportan por lo menos un caso de TB XDR en Argentina, Armenia, Bangladesh, Brasil, Chile, República Checa, Ecuador, Francia, Georgia, Alemania, Italia, Korea, Latvia, México, Perú, Portugal, Federación Rusia, Sudáfrica, España, Tailandia, y Estados Unidos¹⁵. Otros casos de TB XDR han sido reportados en Irán¹⁶, Australia y Alemania¹⁷.

El mayor brote de TB XDR es ciertamente el ocurrido en pacientes VIH positivo en Sud África, caracterizado por un alto rango de mortalidad^{18,19}.

De enero a junio de 2007 se emitieron 2235 resultados de pruebas de susceptibilidad de aislamientos de 1895 pacientes de todo el Perú. De los cuales 698 (36,8%) pacientes tuvieron TB multidrogorresistente (TB MDR, resistencia por lo menos a isoniacida y rifampicina) y 45 fueron diagnosticados de TB XDR

CUADRO 3. Indicadores estimados por la OMS para los años 2007-2008

Indicadores	2007	2008	Total
Cultivos realizados	1 800 000	2 200 000	4 000 000
Pruebas de sensibilidad realizadas	750 000	900 000	1 650 000
Nuevos laboratorios establecidos	21	22	43
Casos de TB-MDR en tratamiento (casos de TB-XDR excluidos)	60 000	100 000	160 000
Casos de TB-XDR en tratamiento	6000	10 000	16 000
Porcentaje de casos estimados de TB-MDR en tratamiento por año (casos de TB-XDR excluidos)	16%	28%	
Porcentaje de casos estimados de TB-XDR en tratamiento por año	25%	43%	
VIDAS SALVADAS	49 000	85 000	134 000

Fuente: Organización Mundial de la Salud

(2,4% del total de pacientes y 6,4% de los pacientes con TB MDR)²⁰.

El INS reportó en el Perú 111 casos de TB XDR confirmada en el laboratorio de micobacterias desde el 2005 al primer semestre del 2007²¹. En un estudio hecho en Turquía con 40 casos de TB MDR, sólo uno (2.5%) fue catalogado como TB XDR²². En Irlanda se ha reportado un único caso de TB XDR el año 2005²³. Desde el año 1993 al año 2007 se reportaron 48 casos confirmados de TB XDR en Estados Unidos²⁴. En Estados Unidos se ha reportado que 64% de los pacientes afectados por TB XDR mueren²⁵. Un estudio dirigido por el Instituto Nacional de TB (*The National Research Institute of TB and Lung diseases*) en los años 2003 y 2005, mostró que 10.9% de las cepas de TB MDR estudiadas, eran resistentes a los ocho fármacos de segunda línea²⁶. En California se reportaron, desde el año 2000, 1 a 2 casos de cepas TB XDR virtualmente intratables²⁷.

MANEJO Y CONTROL DE TB XDR

La TB drogorresistente es sobretodo resultado de un mal manejo de la tuberculosis. Si los fármacos anti-TB de primera línea son mal utilizados, surge la TB MDR. La TB MDR necesita ser tratada con fármacos de segunda línea y la TB XDR puede surgir cuando estos son también mal utilizados, haciéndose inefectivos.

Considerando lo anterior, el mal uso de los fármacos de segunda línea, en particular de las fluoroquinolonas (también usadas en otras enfermedades como las infecciones del tracto respiratorio), la emergencia de TB XDR no es una sorpresa en países con pobres prácticas de control²⁸. En la mayor parte del mundo los

CUADRO 4. Costos estimados por la OMS en el apoyo a programas contra TB

Recursos	2007	2008	Total
Recursos requeridos por los países:	673	1046	1719
Medicamento para tratamiento	291	465	756
Costos de hospitalización	83	121	202
Desarrollos de capacidades y costos operacionales	193	288	481
Costos de medidas de prevención de infecciones	40	72	112
Costos de laboratorio	68	100	168
Apoyo a los socios al nivel mundial, regional y en los países	42	60	102
Investigaciones y desarrollo (incluidas las investigaciones operativas)	167	167	334
TOTAL	882	1273	134 000

Fuente: Organización Mundial de la Salud

casos de TB XDR aparecen en personas VIH negativo, presentando una evolución más crónica.

Sin embargo, en este tipo de personas se realizó un esfuerzo para acortar la duración del tratamiento contra infecciones latentes y se estudiaron la combinación de fármacos. Un régimen de rifampicina y pirazinamida administrados por 2 meses fue el objetivo del estudio^{29,30,31}; los resultados variaron. Un estudio mostró que el efecto protector de este régimen fue similar al régimen de la sola utilización de isoniacida en el lapso de 6 meses y otro estudio mostró la equivalencia terapéutica de la utilización de isoniacida por el lapso de 12 meses, todos estos estudios se realizaron en personas VIH infectadas^{29,32}. De todas maneras los casos reportados de reacciones adversas de estos fármacos en algunos de estos estudios sugieren que la combinación de drogas puede que sea no tan bien tolerada como la utilización de isoniacida sola³³.

De acuerdo con las guías de terapéutica 2 meses de tratamiento con rifampicina y pirazinamida es una alternativa muy efectiva³⁴. A pesar de que esta terapia es solo para VIH seropositivas, la eficacia de este régimen podría ser similar para personas VIH seronegativas.

La OMS en un congreso denominado *Global Task Force on XDR TB*, se reunió en Ginebra el 9 y 10 de octubre de 2006 y dio siete recomendaciones centradas en incrementar el control de TB y VIH, manejo de TB XDR, diseño del tratamiento, definición laboratorial, protección del personal de salud, vigilancia, apoyo, comunicación y movilización social (Cuadros 1 y 2).

Con el fin de enfrentar esta amenaza real, y no teórica, la OMS y los socios de la Alianza Alto a la Tubercu-

losis han lanzado un plan de respuesta global (*Global MDR-TB and XDR-TB Response Plan 2007-2008*). Considerando los casos de TB-XDR esperados, laboratorios, pruebas de sensibilidad (Cuadro 3), se ha estimado en \$ 2.015 millones el costo de la implementación de dicha respuesta, sólo para el año 2007 y 2008, siendo parte del Plan Global Alto a la Tuberculosis 2006-2015 (Cuadro 4).

En la práctica, una de las prioridades es el diagnóstico rápido y correcto de TB XDR. Esto significa incrementar la capacidad de los laboratorios permitiendo la existencia de laboratorios de referencia en cada país para el uso de adecuado de los test individuales de sensibilidad a drogas de segunda línea, como por ejemplo la prueba de sensibilidad a etionamida, cicloserina y kanamicina que se efectúa por el método de las proporciones en medio Löwenstein Jensen^{35,36}; los cuáles son necesarios para el diagnóstico de TB XDR.

Perú, Canadá y Estados Unidos, son los únicos países en el continente americano que pueden diagnosticar y ofrecer tratamiento para la TB XDR³⁷.

Discusión

Ante todo, la emergencia de TB XDR es una advertencia de que el control de TB a nivel mundial requiere un acuerdo masivo entre científicos, políticos y financiadores. Un mejor control, o en el mejor de los casos la eliminación de la TB y su asociación con TB MDR o TB XDR, serán archivadas sólo cuando nuevos métodos diagnósticos, terapéuticos y, lo más importante, una vacuna que interrumpa la fase pulmonar de contagio sean creados y usados correctamente.

La TB XDR en sí no constituye un problema nuevo. La existencia de las cepas de TB XDR son bien conocidas por los médicos que trabajan en los países de Europa del Este y del Asia Central. Lo que resulta alarmante sobre el reciente brote es que está ocurriendo en un país con una elevada prevalencia de VIH (Sudáfrica) y existe el riesgo de que se propague de forma muy rápida entre las personas VIH-positivas. El fenómeno es una demostración de las limitaciones de los programas de lucha contra la TB, que han estado dependiendo de herramientas obsoletas para diagnosticar y tratar la TB.

Respecto a los medicamentos, es crucial que se empiecen a desarrollar compuestos que actúen a través de mecanismos nuevos capaces de incidir en objetivos

moleculares nuevos a fin de evitar las resistencias cruzadas con los medicamentos actualmente utilizados.

Hoy la gran limitación es la dificultad de diagnosticar a los pacientes con TB. Este problema se agudiza más aún en el caso de la TB XDR porque las consecuencias fatales de la enfermedad son tan rápidas que la mayoría de pacientes mueren antes de conocer los resultados de su diagnóstico. Herramientas rápidas, fiables y adaptadas al terreno para diagnosticar la TB y las formas de TB resistentes a los medicamentos son una parte integral de las estrategias de tratamiento que es necesario desarrollar de forma apremiante.

Comentario

La TB MDR y XDR representan un serio problema de salud pública a nivel mundial, sabemos que en nuestro país la TB es una enfermedad endémica, y aunque todavía no tenemos casos reportados de TB XDR, el desarrollo de estas cepas es posible y debe tenerse en cuenta.

Consideramos que la principal acción para el control de la TB y la prevención de casos de TB MDR, y sobre todo XDR, es el tratamiento oportuno, la adherencia al mismo y el seguimiento adecuado de todo caso de TB, además de disponer de métodos más rápidos y accesibles para el diagnóstico de TB.

Referencias

- Humphreys, Margaret. The tuberculosis: the 'consumption' and civilization. In KIPPLE, Kenneth F. Plague, pox and pestilence. Disease in history. Londres: Weidenfeld & Nicolson, 1977, pag. 136-41.
- Wilson, Leonard G. The historical decline of tuberculosis in Europe and America: its causes and significance. Journal of the History of Medicine and Allied Sciences, 1990, vol. 45, n° 3, p. 366-96.
- World Health Organization. Anti-tuberculosis drug resistance in the world. The WHO/IUATLD Global Project on anti-tuberculosis drug resistance surveillance. Geneva: WHO; 1997. (WHO/TB/97.229).
- Manual de normas técnicas de Tuberculosis. Ministerio de Salud y deportes. Bolivia, noviembre 2005
- World Health Organization. Guidelines for surveillance of drug resistance in tuberculosis. Geneva: WHO; 2003. (WHO/TB/2003.320 WHO/CDS/CSR/RMD/2003).
- Toungousova OS, Bjune G, Caugant DA. Epidemic of tuberculosis in the former Soviet Union: social and biological reasons. Tuberculosis 2006;86:1-10.
- Pardini M, Iona E, Varaine F, Karakozian H, Arzumian H, Brunori L, et al, the Long-Drug Study Group. Mycobacterium tuberculosis drug resistance, Abkhazia. Emerg Infect Dis 2005;11:501-3.
- World Health Organization. Anti-tuberculosis drug resistance in the world. The WHO/IUATLD Global Project on anti-tuberculosis drug resistance surveillance. Geneva: WHO; 2004. (Report n. 3 WHO/HTM/TB/2004.343).
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Emergence of Mycobacterium tuberculosis with extensive resistance to second-line drugs-worldwide, 2000-2004. MMWR 2006;55:301-5.
- Kim SJ, Espinal MA, Abe C, Bai GH, Boulahbal F, Fattorini L, Gilpin C, Hoffner S, Kam KM, Martin-Casabona N, Rigouts L, Vincent V. Is second-line anti-tuberculosis drug susceptibility testing reliable? Int J Tuberc Lung Dis 2004;8:1157-8.
- Shah NS, Wright A, Drobniowski F, et al. Extreme drug resistance in tuberculosis ("XDR-TB"): Global survey of supranational reference laboratories for Mycobacterium tuberculosis with resistance to second-line drugs. Int J Tuberc Lung Dis 2005;9(Suppl 1):S77.
- Holtz TH, Riekstina V, Zarovska E, Laserson KF, Wells CD, Leimane V. XDR-TB: extreme drug-resistance and treatment outcome under DOTS-Plus, Latvia, 2000-2002. Int J Tuberc Lung Dis 2005;9(Suppl 1):S258.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Extensively drug-resistant tuberculosis – United States, 1993-2006. MMWR 2007;56:250-3.
- Raviglione MC, Smith IM. XDR tuberculosis – implications for global public health. N Engl J Med 2007;356:656-9.
- Migliori GB, Loddenkemper R, Blasi F, Raviglione MC. 125 years after Robert Koch's discovery of the tubercle bacillus: the new XDR-TB threat. Is "science" enough to tackle the epidemic? Eur Respir J 2007;29:423-7.
- Lumb R, Bastian I, Gilpin C, Jelfs P, Keehner T, Sievers A, Australian Mycobacterium Reference Laboratory Network. Tuberculosis in Australia: bacteriologically confirmed cases and drug resistance, 2005. Commun Dis Intell 2007;31:80-6.
- Migliori GB, Ortmann J, Girardi E, Besozzi G, Lange C, Cirillo DM, Ferrarese M, De Iaco G, Gori A, Raviglione M, and SMIRA/TBNET Study Group. Extensively drug-resistant tuberculosis, Italy and Germany. Emerging Infectious Diseases 2007;13:780-2.
- Wise J. Southern Africa is moving swiftly to combat the threat of XDR-TB. Bull WHO 2006;84:924-5.
- Kapp C. XDR tuberculosis spreads across South Africa. Lancet 2007;369:729.
- Alberto Mendoza-Ticonala, Luis Asencios-Solis1b, Neyda Quispe-Torres1b, Elena Leo-Hurtado1b. Evidencia de tuberculosis con resistencia extendida a drogas de segunda línea (tb xdr) en el Perú Rev Peru Med Exp Salud Publica 2007; 24(3):313-14.
- Tuberculosis MDR y XDR ministerio de salud dirección de salud i callao oficina de epidemiología Boletín epidemiológico 2008
- Nuri OZKUTUK1, Suheyla SURUCUO/LU1, Horu GAZ. Second-Line Drug Susceptibilities of Multidrug-Resistant Mycobacterium tuberculosis Isolates in Aegean Region - Turkey* Turk J Med Sci 2008; 38 (3): 245-250
- B Kennedy (bkennedy@stjames.ie)1, O Lyons1, A-M McLoughlin1, N Gibbons2, D O'Flanagan3, J Keane1. Extensively drug - resistant tuberculosis : first report of a case in Ireland. EURO SURVEILLANCE Vol . 13; Issues 7-9 • Jul-Sep 2008
- Extensively Drug-Resistant Tuberculosis (XDR TB) and Current Tuberculosis Epidemiology in Washington. A Monthly Bulletin on Epidemiology and Public Health Practice in Washington State. epi-TRENDS July 2007 Vol. 12 No. 7
- Espinal MA, Reingold AI, Koenig E. TB and HIV testing could be combined Nurs Times 1995; 91(17): 10.
- Masjedi MR, Farnia P, Sorooch S, et al. Extensively drug resistant tuberculosis: 2 years of surveillance in Iran. Clin Infect Dis 2006; 43(7): 841-7.
- Tuberculosis Control Branch. Division of Communicable Disease Control California Department of Public Health
- Lawn SD, Wilkinson R. Extensively drug resistant tuberculosis. BMJ 2006;333:559-60.
- Whalen CC, Johnson JL, Okwera A, et al. A trial of three regimens to prevent tuberculosis in Ugandan adults infected with the human immunodeficiency virus. N Engl J Med 1997;337:801-8.
- Halsey NA, Coberly JS, Desormeaux J, et al. Randomised trial of isoniazid versus rifampicin and pyrazinamide for prevention of tu-

- berculosis in HIV-1 infection. *Lancet* 1998;351:786-92.
31. Mwinga A, Hosp M, Godfrey-Faussett P, et al. Twice weekly tuberculosis preventive therapy in HIV infection in Zambia. *AIDS* 1998;12:2447-57.
 32. Gordin FM, Matts JP, Miller C, et al. A controlled trial of isoniazid in persons with anergy and human immunodeficiency virus infection who are at high risk for tuberculosis. *N Engl J Med* 1997;337:315-20.
 33. Fatal and severe hepatitis associated with rifampin and pyrazinamide for the treatment of latent tuberculosis infection — New York and Georgia, 2000. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2001;50:289-91.
 34. American Thoracic Society, Centers for Disease Control and Prevention. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:Suppl:S221-S247.
 35. Canetti G, Rist N, Grosset J. Mésure de la sensibilité du bacille tuberculeux aux drogues antibacillaires par la méthode des proportions. *Rev Tuberc Pneum* 1963; 27: 217-72.
 36. Canetti G, Fox W, Khomenko A, et al. Advances in techniques of testing mycobacterial drug sensitivity, and the use of sensitivity tests in tuberculosis control programmes. *Bull World Health Organ* 1969; 41: 21-43.
 37. Red de Periodistas y Divulgadores CPioewnteifricocds b dye MI Pamerbúo, disponible en: www.concytec.gob.pe/redperiodistaspe