

Pronóstico de la tuberculosis pulmonar mono y polirresistente en la ciudad de Santa Cruz (Bolivia)

J.E. Ollé Goig^a y R. Sandy^b

^aAsociación Catalana para el Control de la Tuberculosis en el Tercer Mundo (ACTMON). Barcelona. España. Antiguo representante de la Asociación Alemana de Ayuda al Enfermo con Lepra (DAHW) en Bolivia.

^bCentros Broncopulmonares de la Cruz Roja/Kuratorium Tuberkulose in der Welt. Santa Cruz. Bolivia.

OBJETIVO: Evaluar el resultado del tratamiento de los enfermos con tuberculosis (TB) pulmonar resistente a un fármaco anti-TB (monorresistentes [MR]) o a más de un fármaco (polirresistentes [PR]), con exclusión de los enfermos con resistencia conjunta a isoniazida más rifampicina (multifarmacorresistentes).

PACIENTES Y MÉTODO: Análisis retrospectivo de todos los registros de los enfermos con TB pulmonar, diagnosticados en un servicio de atención ambulatoria en la ciudad de Santa Cruz (Bolivia) durante el período 1983-1993, que presentaban en el primer cultivo MR o PR y que iniciaron tratamiento en dicho servicio.

RESULTADOS: Identificamos a 368 pacientes: 276 (75%) MR y 92 (25%) PR. Había 164 pacientes nuevos entre los MR (59%) y 41 (45%) entre los PR ($p < 0,05$). En los enfermos PR había 165 varones (68%) y la edad media \pm DE era de $31,5 \pm 14,2$ años; en los pacientes MR había 50 varones (54%) y la edad media era de $29,4 \pm 13,4$ años. Once pacientes (3%) experimentaron un cambio en el tipo de resistencia (MR: 7 [3%]; PR: 4 [4%]) y en 119 (32%) se modificó el régimen terapéutico inicial (MR: 84 [30%]; PR: 35 [38%]). Curaron 196 pacientes MR (71%) y 56 PR (61%) ($p > 0,05$); no hubo diferencias significativas en ninguno de los dos grupos en la tasa de curación de enfermos nuevos y enfermos tratados previamente. Abandonaron 73 pacientes MR (26%) y 35 PR (38%) ($p < 0,05$).

CONCLUSIONES: Las tasas de curación en los enfermos que presentaron MR y PR fueron parecidas a las de los enfermos sensibles; no hubo diferencias significativas entre los enfermos nuevos y los ya tratados. Las bajas tasas de curación fueron debidas al elevado número de abandonos. Sin la administración de un régimen supervisado es probable que no se puedan mejorar dichas tasas en la ciudad de Santa Cruz (Bolivia).

Prognosis of Mono- and Polydrug Resistant Pulmonary Tuberculosis in the City of Santa Cruz, Bolivia

OBJECTIVE: To evaluate the results of treatment in patients with pulmonary tuberculosis (TB) resistant to one antituberculosis drug (single drug resistance [SDR]) or to more than one drug (polyresistance [PDR]), excluding patients with resistance to the combination of isoniazid and rifampicin (multidrug resistance).

PATIENTS AND METHOD: Retrospective review of all the records of patients with pulmonary TB diagnosed in an outpatient clinic in Santa Cruz, Bolivia, from 1983 through 1993 whose first cultures were SDR or PDR and who were started on treatment in the clinic.

RESULTS: We identified 368 patients: 276 (75%) with SDR TB and 92 (25%) with PDR TB. There were 164 new patients among the SDR cases (59%) and 41 (45%) among the PDR cases ($P < .05$). The mean (SD) age of PDR patients was 31.5 (14.2) years and there were 165 (68%) males. The mean age of SDR patients was 29.4 (13.4) years and there were 50 (54%) males. Eleven patients (3%) experienced a change in the type of resistance (SDR: 7 [3%]; PDR: 4 [4%]) and in 119 cases (32%) the initial treatment regimen was changed (SDR: 84 [30%]; PDR: 35 [38%]). One hundred ninety-six SDR patients (71%) and 56 PDR patients (61%) were cured ($P > .05$). There were no significant differences in the cure rates in either of the 2 groups between new patients and patients with a history of previous treatment. Seventy-three SDR (26%) and 35 PDR patients (38%) failed to complete treatment ($P < .05$).

CONCLUSIONS: The cure rates among patients who presented with SDR TB and PDR TB were similar to those of drug-sensitive patients; there were no significant differences between new and previously treated patients. The low cure rates were due to the high number of patients who abandoned treatment. Unless a system of therapy administered under supervision is set up it is not likely that these figures can be improved in Santa Cruz, Bolivia.

Palabras clave: Tuberculosis. Resistencia. Bolivia.

Key words: Tuberculosis. Resistance. Bolivia.

Introducción

En el continente americano, Bolivia forma parte del grupo de países con una incidencia estimada de tubercu-

losis (TB) más elevada ($> 85/100.000$ anual)¹. Un estudio conjunto de la Unión Internacional contra la Tuberculosis y las Enfermedades Respiratorias (UICTER) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) determinó que, entre los países examinados de Hispanoamérica, Bolivia presentaba la segunda prevalencia más elevada de resistencia primaria a fármacos anti-TB durante 1994-1997².

Llevamos a cabo el presente estudio para evaluar el resultado del tratamiento de los enfermos con TB pulmo-

Correspondencia: Dr J.E. Ollé Goig.
P.O. Box 3017. Kampala. Uganda.
Correo electrónico: olleuganda@yahoo.com

Recibido: 3-10-2002; aceptado para su publicación: 11-3-2003.

nar, en la ciudad de Santa Cruz de la Sierra (Bolivia), resistentes a un solo fármaco anti-TB (monorresistencia [MR]) o a varios (polirresistencia [PR]); excluimos la resistencia conjunta a isoniazida (H) y rifampicina (R) (denominada internacionalmente multifarmacorresistencia [MFR]), que ha sido objeto de otra publicación³.

Pacientes y método

El Departamento de Santa Cruz, situado en el este del país y de clima tropical, ha encabezado durante años la notificación de casos de TB, conjuntamente con una de las tasas más bajas de curación⁴. En Santa Cruz de la Sierra, capital del departamento, existen dos centros broncopulmonares (CB), financiados por la Cruz Roja local y una institución alemana (Kuratorium Tuberkulose in der Welt), responsables del diagnóstico y tratamiento de los enfermos con TB que residen en dos áreas específicas de la ciudad que albergan, aproximadamente, un 53% de la población (unos 450.000 habitantes)⁵. El hecho de que sistemáticamente se obtuviera de cada enfermo con TB pulmonar una muestra de esputo para cultivo y estudio de sensibilidad a varios fármacos anti-TB nos brindó la oportunidad de estudiar a los enfermos en los que se demostró MR o PR en la primera muestra de esputo.

En 1996 examinamos las historias clínicas de todos los enfermos tratados en los CB durante el período 1983-1993 en los que se había detectado un cultivo con cepas de *Mycobacterium tuberculosis* con MR o PR. De cada paciente anotamos diversas variables demográficas, los resultados de los análisis microbiológicos, los regímenes terapéuticos, el número de consultas, las radiografías obtenidas, el resultado del tratamiento y los meses de atención en los CB (hasta la curación, el final del tratamiento, el fallecimiento, el abandono o el traslado del paciente).

Microbiología

La normativa de los CB es obtener tres muestras de esputo por enfermo para la baciloscopia diagnóstica y una mensual durante el tratamiento; efectuar un cultivo de la primera muestra y repetirlo durante el tratamiento cada vez que la baciloscopia sea negativa. El cultivo se efectúa en el medio de Löwenstein-Jensen y el crecimiento micobacteriano se confirma mediante examen microscópico. Cuando un cultivo es positivo con más de 10 colonias después de 6 semanas de incubación, se realizan pruebas de sensibilidad a H, estreptomina (S), R, etambutol (E) y protionamida (P). Los estudios de sensibilidad se llevan a cabo según el método de proporción⁶. Las concentraciones críticas de medicamentos para diferenciar los bacilos sensibles de los resistentes son las siguientes: para H, 0,2 µg/ml; para S, 4 µg/ml; para R, 40 µg/ml; para E, 2 µg/ml, y para P, 40 µg/ml.

El control de calidad interno se efectúa mediante la cepa sensible de *M. tuberculosis* H37Rv. El control de calidad externo lo realiza el Asklepios Fachkliniken-Institut für Laboratoriumsdiagnostik de Gauting (Alemania), que comprueba de forma sistemática el 10% de todos los estudios de sensibilidad escogidos al azar. Cuando se solicita, se envían también muestras microbiológicas para su comprobación al IN-LASA (Laboratorio Nacional de Referencia para Micobacterias, La Paz, Bolivia) y al INPPAZ (Instituto Panamericano de Protección de Alimentos y Zoonosis).

Tratamiento

El régimen terapéutico aplicado en los CB durante el período de estudio era distinto del implementado por el Programa Nacional de Control de la Tuberculosis (1 HRZS/6 H₂R₂)¹. El

régimen estándar de los CB era 1 HRZS/1 HRZ/5 HR y el de retratamiento, 1 HRZSE/6 HRZE; ninguno de los dos regímenes se administraba de forma supervisada. Los tratamientos para las formas de TB resistente no estaban estandarizados y se prescribían de forma individualizada. Se disponía de algunos fármacos anti-TB de segunda línea y a los enfermos que no respondían al régimen inicial (estándar o de retratamiento), una vez conocidos los resultados del estudio de resistencia, se les administraba, como mínimo, dos fármacos a los que no fueran resistentes o que no hubieran recibido anteriormente; la duración del tratamiento se determinaba individualmente, pero no era nunca inferior a 7 meses. Como incentivo se distribuía a los pacientes diversos productos alimentarios en cada visita.

Definiciones

En cuanto al resultado, se consideró curado al paciente con mejoría clínica tras haber acabado el tratamiento y haber realizado dos baciloscopias y cultivos consecutivos negativos, separados al menos por un mes y uno de ellos obtenido durante el último mes de tratamiento; abandono, cuando el paciente interrumpió las visitas antes de acabar el tratamiento y no volvió al CB; fallecido, cuando el paciente falleció durante el tratamiento por cualquier causa. Se consideró que el tratamiento se había completado cuando el paciente acababa el tratamiento y el último resultado bacteriológico (baciloscopia y cultivo) fue negativo, pero sin registro de bacteriología durante el último mes de tratamiento, y se definieron como traslado aquellos casos en que el paciente fue trasladado a otra unidad de salud sin que el CB conociera el resultado del tratamiento.

Por lo que se refiere a la resistencia, de acuerdo con las directrices recientes de la OMS, no hemos utilizado los términos resistencia primaria, secundaria e inicial; en su lugar hemos empleado las expresiones "resistencia en enfermos nuevos" y "resistencia en enfermos tratados previamente"⁷. Se definió como cambio de tipo de resistencia el cambio de sensibilidad a cualquier fármaco anti-TB durante el tratamiento.

Análisis estadístico

La asociación de las variables categóricas se analizó mediante la prueba de la χ^2 y la prueba exacta de Fisher. Las variables continuas se analizaron obteniendo la media, la desviación estándar (DE) y la mediana, y aplicando la prueba de la t de Student. La hipótesis nula se rechazó con valores de $p < 0,05$.

Resultados

Durante el período de estudio se identificó a 368 enfermos: 276 (75%) padecían MR y 92 (25%) PR (143 enfermos con MFR que fueron detectados durante el mismo período han sido objeto de otro estudio; sólo el 28% completó el tratamiento con éxito, el 48% lo interrumpió y el 10% falleció)³. En la tabla I se exponen diversas características de ambos grupos de enfermos. La única diferencia significativa entre el grupo MR y el PR fue el mayor número de casos nuevos entre los primeros ($p < 0,05$). Hubo una ligera tendencia (sin significación estadística) a cambiar el régimen terapéutico más a menudo en el grupo de pacientes PR (30% en los enfermos MR frente al 38% en los enfermos PR). Los enfermos MR sin cambio terapéutico tuvieron una mayor tendencia a abandonar ($p < 0,01$) y a curar menos ($p < 0,01$) que los enfermos a los que se les alteró el tratamiento; no se detec-

taron estas diferencias de resultados entre los enfermos PR (las pautas terapéuticas modificadas estaban constituidas por al menos tres fármacos de reconocida sensibilidad). La duración del tratamiento en los enfermos que curaron fue parecida en los dos grupos, y no mucho ma-

yor que en los enfermos no resistentes tratados en los CB (7 meses).

En la tabla II se recogen los tipos y frecuencias de resistencia. El 59% de los casos fue debido a resistencia a H y el 95% a resistencia a H, S o HS. Se detectó un cambio del tipo de resistencia durante el tratamiento en un número muy reducido de pacientes (11 [3%]), sin diferencias significativas entre enfermos MR y PR.

El resultado del tratamiento se presenta en la tabla III. La tendencia a curar fue mayor entre los enfermos MR (NS). No hubo diferencias de curación entre los enfermos nuevos y los ya tratados, tanto en los enfermos MR como en los PR. La proporción de enfermos que abandonaron el tratamiento fue mayor en el grupo de PR que en los MR ($p = 0,03$). El número de enfermos que fallecieron fue muy reducido y no se demostraron fracasos terapéuticos. Doce enfermos (3%) sufrieron recaídas: 7 enfermos curaron y 5 abandonaron el tratamiento.

TABLA I
Características demográficas y clínicas de 368 enfermos con tuberculosis pulmonar según el tipo de resistencia

Características/ categorías	Monorresistencia (276 [75%])	Polirresistencia (92 [25%])
Edad [X̄ (DE)]	31,5 (14,2)	29,4 (13,4)
Sexo varón	165 (60)	50 (54)
Enfermo nuevo	164 (59) ^b	41 (45) ^b
Consultas [X̄ (DE)]	7,6 (3,9)	7,7 (5,1)
Radiografías [X̄ (DE)]	2,8 (1,4)	2,8 (1,6)
Cambio de régimen	84 (30)	35 (38)
Cambio de tipo de resistencia	7 (3)	4 (4)
Duración (meses) del tratamiento en los pacientes [X̄ (DE)] ^a		
Curados	8,5 (4,7)	8,1 (11,6)
Abandonos	4,9 (7,4)	6,7 (9,6)
Fallecidos	13,6 (19,5)	–

Los datos se expresan como número (%), salvo donde se indica otra cosa.
^aNo se ha incluido a los dos enfermos con tratamiento completado; ^bla diferencia entre los grupos de monorresistencia y polirresistencia es $p < 0,05$.

TABLA II
Tipos y frecuencias de resistencias a los fármacos antituberculosos

Fármacos	Frecuencia (%)
Isoniacida	216 (58,7)
Isoniacida/estreptomina	82 (22,3)
Estreptomina	53 (14,4)
Rifampicina	5 (1,4)
Isoniacida/etambutol	3 (0,8)
Isoniacida/estreptomina/etambutol	3 (0,8)
Isoniacida/estreptomina/protionamida	2 (0,5)
Etambutol	1 (0,3)
Isoniacida/protionamida	1 (0,3)
Estreptomina/etambutol	1 (0,3)
Estreptomina/rifampicina	1 (0,3)

Discusión

La aplicación inadecuada de fármacos anti-TB lleva a la aparición de bacilos resistentes y esto constituye, hoy día, uno de los escollos principales que entorpecen el éxito de la terapia anti-TB⁸. Estos bacilos son producto de la selección de mutantes que existen de forma natural, en escaso número, en toda población micobacteriana importante^{9,10}, y cuyo impacto clínico se ve ampliado al eliminar los bacilos sensibles a los fármacos administrados. Este fenómeno se detectó ya al poco tiempo de tratar con sólo estreptomina a enfermos con TB pulmonar en la década de 1940¹¹. Mitchinson¹² ha propuesto 4 mecanismos que podrían provocar dicha selección de mutantes resistentes.

El objetivo de este estudio fue determinar el pronóstico de los enfermos con TB pulmonar con cualquier tipo de resistencia (exceptuando la MFR), habitantes de una ciudad de un país de pocos recursos, pero que seguían tratamiento en una institución con unos medios excepcionales que no podían disfrutar los pacientes de otras áreas: fármacos anti-TB de segunda línea y un laboratorio que efectuaba cultivos y estudios de sensibilidad de forma sistemática a todos los pacientes.

No pudimos establecer la proporción de enfermos con

TABLA III
Resultado del tratamiento de 368 enfermos con tuberculosis pulmonar resistente a fármacos antituberculosos*

Categoría/resultado	Curado	Tratamiento completado	Abandono	Fallecido
Monorresistente				
Nuevo (164 [59%])	115 (70)	1	44 (27)	3 (2)
Tratado (112 [41%])	81 (72)	–	29 (26)	2 (2)
Todos (276 [100%])	196 (71)	1	73 (26)	5 (2)
Polirresistente				
Nuevo (41 [45%])	25 (61)	–	16 (39)	–
Tratado (51 [55%])	31 (61)	1	19 (37)	–
Todos (92 [100%])	56 (61)	1	35 (38)	–
Todos				
Nuevo (205 [56%])	140 (68)	1	60 (29)	3 (1)
Tratado (163 [44%])	112 (69)	1	48 (29)	2 (1)
Todos (368 [100%])	252 (68)	2 (0,5)	108 (29)	5 (1)

Los datos se expresan como número (%).
^{*}Un enfermo trasladado no figura en la tabla.

resistencias porque desconocíamos el número total de enfermos identificados durante los tres primeros años del estudio (se detectaron solamente 5 enfermos resistentes durante este período). Durante la década 1986-1995 la proporción de enfermos con cualquier tipo de resistencia entre los 3.518 nuevos enfermos fue del 10% (rango anual: 8-16%) y del 37% entre los 957 enfermos ya tratados con anterioridad (rango anual: 23-59%)¹³.

Las resistencias a H, S y a HS conjuntamente constituyeron la gran mayoría de las resistencias detectadas (95%). Esto no es de extrañar, pues éstos son los medicamentos anti-TB que se han aplicado desde hace más tiempo en Bolivia y coincide con los datos de las encuestas efectuadas por la OMS y la International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD)².

La proporción de enfermos nuevos nunca tratados fue muy elevada (lógicamente mayor entre los enfermos con MR; $p < 0,05$); este grupo constituye lo que antes se denominaba resistencia primaria⁷. Hay que señalar, sin embargo, que al ser este estudio retrospectivo es posible que la diferencia entre enfermo ya tratado y enfermo nuevo no se pudiera establecer claramente, a menos que se hubiera efectuado un interrogatorio inicial detallado y sin prisas; aun así, el hecho de que un buen número de pacientes tuviera un nivel cultural bajo y hablara únicamente lenguas indígenas pudo haber inducido fácilmente a errores en la clasificación. Hemos de tener en cuenta, sin embargo, que en el área de estudio prevalecía un grado de anarquía terapéutica no desdeñable¹⁴ que podría ser el origen de una proporción importante de resistencias en enfermos nunca tratados.

Los enfermos que curaron lo hicieron después de un número parecido de visitas y de radiografías obtenidas, y de un período de tiempo no mayor que el de los enfermos sensibles tratados en los mismos CB. La tasa de curación de los enfermos MR tendió a ser más elevada que la de los enfermos PR (sin significación estadística: $p = 0,70$). Dichas tasas no son muy inferiores a las tasas de curación del total de enfermos de la región durante el período de estudio (75%)⁴; en la mayoría de los enfermos que no sanaron la causa no fue el fracaso terapéutico, sino la interrupción del tratamiento. Estos resultados coinciden con los de otros autores que han verificado que las resistencias a uno o dos medicamentos, cuando no implican a la rifampicina, no comportan un peor pronóstico si se administran regímenes acortados con 4 medicamentos^{15,16}, y que la detección inicial de resistencia a H, S, o HS no obliga a alterar la pauta terapéutica si el enfermo mejora clínicamente¹⁷.

En un extenso estudio llevado a cabo en 6 áreas geográficas bien diferenciadas se detectaron tasas de curación significativamente menores en los enfermos ya tratados que en los enfermos nuevos, tanto en los casos sensibles como en los que mostraban algún tipo de resistencia¹⁸. Sin embargo, los enfermos nuevos resistentes a H (excluyendo la MFR) tuvieron una tasa de tratamiento exitoso parecida a la de los enfermos nuevos sensibles (83 frente al 85%). Ello puede ser uno de los factores que contribuyen a que nuestro estudio no detectara diferencias de tasas de curación entre los enfermos nuevos y los ya tratados (puesto que el 95% de las resistencias lo

fueron a H \pm S).

Hay que tener en cuenta las limitaciones de este estudio. En primer lugar, el hecho, ya mencionado, de que fuera de índole retrospectiva pudo originar errores de clasificación; en segundo lugar, al no estar los regímenes estandarizados y no existir unas normas concisas, era el médico tratante quien determinaba la duración del período terapéutico de una forma no siempre explícita, y por último, existe la posibilidad de que el pequeño número de recaídas detectadas fuera mayor de haberse efectuado un seguimiento activo de los enfermos y durante un período más prolongado.

En conclusión, las tasas de curación de los enfermos con TB pulmonar MR y PR, tanto nuevos como ya tratados con anterioridad, no fueron muy inferiores a las de los enfermos sensibles en la misma región. Un número importante no alcanzó la curación en ambos grupos, pero ello no se debió al fracaso terapéutico sino a las elevadas tasas de abandono. Es muy probable que no se puedan alcanzar tasas de curación más elevadas en el área estudiada, a menos que se aplique el tratamiento de forma supervisada (denominado TAES o DOTS)¹⁹.

Agradecimientos y dedicatoria

Agradecemos la ayuda de Teresa Equisuany en la recogida y el ordenamiento de los datos.

Dedicamos este artículo a Dayana Rodríguez, cuya madre falleció de tuberculosis multirresistente a los 18 años en Villamontes (Tarija, Bolivia).

BIBLIOGRAFÍA

1. Pan American Health Organization. Regional Evaluation Meeting of National Tuberculosis Control Programs. México, 11-14 September, 2000. Washington, DC: PAHO/HCP/ HCT176/00.
2. The WHO/IUATLD global project on anti-tuberculosis drug resistance surveillance. Anti-tuberculosis drug resistance in the world. Geneva: WHO/TB/97.229.
3. Ollé-Goig JE, Sandy R. A retrospective study of multidrug-resistant pulmonary tuberculosis in Santa Cruz, Bolivia [remitido].
4. Programa Nacional de Vigilancia y Control de la Tuberculosis. Informe 1996. La Paz, Bolivia: Secretaría Nacional de Salud, 1997.
5. Cullity JE. Cost analysis of Kuratorium Tuberkulose in der Welt in Santa Cruz, Bolivia. London School of Hygiene & Tropical Medicine: Mimeo, 1996.
6. Canetti G, Fox W, Khomenko A. Advances in techniques of testing mycobacterial drug sensitivity and the use of sensitivity tests in tuberculosis control programmes. Bull WHO 1969;41:21-43.
7. The WHO/IUATLD global project on anti-tuberculosis drug resistance surveillance. Anti-tuberculosis drug resistance in the world. Report n.º 2. Prevalence and trends. Geneva: WHO/CDS/ TB/ 2000.278.
8. Sevim T, Ataç G, Güngör G, Törün T, Aksoy E, Gemci I, et al. Treatment outcome of relapse and defaulter pulmonary tuberculosis patients. Int J Tuberc Lung Dis 2002;6:320-5.
9. Grange JM. Drug resistance and tuberculosis elimination. Bull Intern Union Tuberc Lung Dis 1990;65:57-9.
10. Caminero JA. Origen, presente y futuro de las resistencias en tuberculosis. Arch Bronconeumol 2001;37:35-42.
11. Long ER, Ferebee SH. A controlled investigation of streptomycin treatment in pulmonary tuberculosis. Pub Health Rep 1950; 65: 1421-51.
12. Mitchison DA. How drug resistance emerges as a result of poor compliance during short course chemotherapy for tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis 1998;2:10-5.

OLLÉ GOIG JE, ET AL. PRONÓSTICO DE LA TUBERCULOSIS PULMONAR MONO Y POLIRRESTENTE
EN LA CIUDAD DE SANTA CRUZ (BOLIVIA)

13. Sandy R. Evaluación de las resistencias inicial y secundaria a medicamentos anti-tuberculosis en Santa Cruz, Bolivia. 1986-1995. Centro de Diagnóstico Broncopulmonar de la Cruz Roja, Santa Cruz: Mimeo, 1996.
14. Ollé-Goig JE, Cullity JE, Vargas R. A survey of prescribing patterns for tuberculosis treatment among doctors in a Bolivian city. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999;3:74-8.
15. Manalo F, Tan F, Sbarbaro JA, Iseman MD. Community-based short course treatment of pulmonary tuberculosis in a developing nation. Initial report of an eight-month, largely intermittent regimen in a population with a high prevalence of drug resistance. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:1301-5.
16. Singla R, Al-Sharif N, Al-Sayegh MO, Osman MM, Shaikh MA. Influence of anti-tuberculosis drug resistance on the treatment outcome of pulmonary tuberculosis patients receiving DOTS in Riyadh, Saudi Arabia. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002;6: 569-72.
17. Mitchison DA, Nunn AJ. Influence of initial drug resistance on the response to short-course chemotherapy of pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1986;133:423-30.
18. Espinal MA, Kim SJ, Suárez PG, Kam KM, Khomenko AG, Migliori GB, et al. Standard short-course chemotherapy for drug-resistant tuberculosis. Treatment outcomes in 6 countries. *JAMA* 2000;283:2537-45.
19. Bayer R, Wilkinson D. Directly observed therapy for tuberculosis: history of an idea. *Lancet* 1995;345:1545-8.