

Revista del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias

Volumen
Volume 15

Número
Number 4

Octubre-Diciembre
October-December 2002

Artículo:

Tratamiento antituberculoso ultracorto
(2HRZ/2H₃R₃) *versus* tratamiento estándar
(2HRZ/4H₃R₃) en combinación fija bajo la
estrategia TAES

Derechos reservados, Copyright © 2002:
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias

Otras secciones de
este sitio:

- 👉 Índice de este número
- 👉 Más revistas
- 👉 Búsqueda

*Others sections in
this web site:*

- 👉 *Contents of this number*
- 👉 *More journals*
- 👉 *Search*



Medigraphic.com

Tratamiento antituberculoso ultracorto (2HRZ/2H₃R₃) versus tratamiento estándar (2HRZ/4H₃R₃) en combinación fija bajo la estrategia TAES

Romualdo Olvera Castillo*
Jesús Ramos Espinosa*
Andrea E. García Cruz*
Nancy M. Hernández Zarza*

Palabras clave: Tratamiento antituberculoso ultracorto, estrategia TAES, evaluación de tratamiento.
Key words: Ultra-short antituberculous treatment, DOTS strategy, treatment evaluation.

RESUMEN

Introducción: la quimioterapia antituberculosa es la mejor medida para el control de la tuberculosis porque reduce las fuentes de infección, la incidencia y la mortalidad. En evaluaciones de cohortes de enfermos de tuberculosis pulmonar con baciloscopia positiva, se ha encontrado que el 70% de ellos se vuelven negativos después de cuatro semanas de tratamiento supervisado con la combinación fija de isoniácida, rifampicina y pirazinamida y cerca del 90% después de ocho semanas; sin embargo, el abandono reduce el éxito del tratamiento. Un esquema con la misma combinación fija de isoniácida, rifampicina y parazinamida, durante cuatro meses podría reducir la tasa de abandonos y tener la misma eficacia que el esquema de seis meses.

Objetivos: Comparar la eficacia de dos esquemas de tratamiento (de cuatro meses y de seis meses de duración), comparar las tasas de abandono, fracaso y defunción y comparar las recaídas a los 6, 12 y 18 meses después del tratamiento.

Métodos: Ingresaron al estudio 34 pacientes con diagnóstico de tuberculosis pulmonar y baciloscopia positiva, sin antecedentes de tratamiento, de 15 años y más edad, sensibles a los medicamentos, sin enfermedad asociada y elegidos al azar; de ellos, 20 estuvieron en el esquema ultracorto y 14 en el estándar, todos bajo la estrategia del Tratamiento Acortado Estrictamente Supervisado.

Resultados: Después de cuatro meses de tratamiento, el 100% de los pacientes de los dos grupos tenían baciloscopia negativa, ningún fracaso, abandono o defunción. Hubo una recaída después de seis meses de terminado el esquema ultracorto y no hubo más, después de 18 meses de seguimiento.

Conclusión: los dos esquemas tuvieron 100% de eficacia, se demostró que la estrategia del Tratamiento Acortado Estrictamente Supervisado reduce o evita los abandonos y los fracasos. Una recaída (5%) no hace recomendable el esquema ultracorto para el tratamiento de la tuberculosis pulmonar con baciloscopia positiva. El cumplimiento del tratamiento es fundamental para el éxito.

* Departamento de Epidemiología Clínica, INER.

Correspondencia:

Dr. Romualdo Olvera Castillo, Jefe del Departamento de Epidemiología Clínica.
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias. Calzada de Tlalpan 4502, colonia Sección XVI. México, DF. 14080.
Teléfono: (55) 56 65 39 58
E-mail: epidemio@diego.iner.gob.mx

Trabajo recibido: 07-XI-2002; Aceptado: 12-XII-2002

ABSTRACT

Introduction: Antituberculous chemotherapy is the best control measure for tuberculosis because incidence and mortality rates as well as infection sources are reduced. Evaluations of treatment in cohorts of pulmonary Tb patient smears (+), showed that 70% exhibited negative smear after four weeks of supervised treatment with fixed drug (FD) combination of HRZ, and nearly 90% after 8 weeks.

Objectives: To compare efficacy of two treatment regimes: four and six months duration, as well as abandon, failure, and death rates, and relapses at 6, 12 and 18 months after treatment.

Methods: 34 pulmonary Tb patient smears (+) were randomly enrolled in the assay; 20 in ultra-short regime and 14 in standard regime, under TAES (DOTS) strategy.

Results: At four months of treatment, 100% Tb patients of two groups, had negative bacilloscopy; and 0% of failures, defaults or deaths. There was one relapse six months after the end of the ultra-short regime, and no more relapses at 18 months of follow-up.

Conclusion: Both regimes were 100% effective, TAES (DOTS) strategy reduced or avoided defaulters and failures. The ultra-short regime is not recommendable in the treatment of pulmonary Tb patient smear (+), because of the 5% rate of relapse. Treatment success depends on compliance.

INTRODUCCIÓN

El repunte en la incidencia de tuberculosis en el mundo a finales de los ochenta, ocasionado por diferentes factores comunes a la mayoría de los países: la aparición de la infección del virus de inmunodeficiencia adquirida (VIH), menor inversión en salud, deterioro de los programas de control de tuberculosis, crecimiento demográfico, deficiente situación económica de la población y aumento de la farmacorresistencia del *M. tuberculosis* (Mtb), motivó que la Organización Mundial de la Salud (OMS) declarará a la tuberculosis como *emergencia mundial* en 1993. Esta situación tiene mayor gravedad en los países en desarrollo porque cargan con el 90% de la morbilidad por esa enfermedad^{1,2} y los recursos para su control son escasos.

El tratamiento antituberculoso es la medida de control que tiene mayor impacto epidemiológico en la morbilidad y mortalidad de tuberculosis siempre y cuando su cobertura alcance el 70% de los casos nuevos infecciosos y la curación sea al menos del 85%^{1,2}. La eficacia de los fármacos antituberculosos incluidos en el esquema triple de tratamiento: isoniácida (H), rifampicina (R) y pirazinamida (Z) ha permitido reducir a seis meses su duración; sin embargo, no ha sido posible mejorar los resultados porque los abandonos y la falta de continuidad en el tratamiento mantienen la tasa de fracasos y disminuyen las de curación, sobre todo por la carencia de supervisión en el

tratamiento. Por lo tanto, se ha buscado como una solución más, acortar la duración del tratamiento sin afectar su eficacia, para reducir principalmente los abandonos y mejorar la adherencia al tratamiento mediante la educación para la salud³⁻⁵.

Con base en la experiencia de los resultados obtenidos en las evaluaciones de tratamiento de las cohortes de pacientes en México, tratados con el esquema acortado de seis meses con la combinación fija (CF), se ha demostrado que después de cuatro semanas de tomar 24 dosis de la combinación HRZ se obtuvo hasta un 70% de enfermos con baciloscopia negativa y a las ocho semanas, después de tomar 48 dosis, se alcanzó hasta un 90% de negativización de las expectoraciones. Otros estudios con diferente duración del tratamiento y con esquemas de tres fármacos han tenido resultados semejantes⁶⁻²². La reducción rápida de las fuentes infectantes en un hecho epidemiológicamente significativo porque se corta la cadena de transmisión y se reduce la probabilidad de nuevos casos. Otro ensayo realizado en México (1995) en enfermos de tuberculosis con baciloscopia positiva que recibieron HRZ, CF, diario de lunes a sábado hasta completar 48 dosis seguidas de H₂R₂ CF, hasta completar 14 dosis en forma supervisada, al evaluar 39 pacientes a los cinco meses de que cumplieron las dos fases del esquema, 34 habían curado (87.2%), dos continuaban positivos a la baciloscopia (5.1%), uno falleció (2.6%), y dos abandonaron (5.1%); la eficacia del esquema fue de 94.4% (34/36)²³.

Objetivos: Demostrar y comprobar que la tasa de curación, eficacia y eficiencia del esquema HRZ en CF con 16 semanas de duración o ultracorto, es igual a las obtenidas con el esquema oficial de 25 semanas.

Comparar las tasas de abandono y fracaso de los dos esquemas.

Comparar las tasas de recaídas a los 6, 12 y 18 meses después de terminar el tratamiento.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se calculó una muestra de 100 enfermos: 50 para el tratamiento ultracorto y 50 para el tratamiento oficial. Aceptaron participar en el estudio las jurisdicciones sanitarias de Coatzacoalcos, Veracruz; Cuautla y Zacatepec, Morelos; Tlalpan y Xochimilco del Distrito Federal. La muestra se distribuyó de la siguiente manera: 40 enfermos para Coatzacoalcos, 30 para Cuautla y Zacatepec y 30 para Tlalpan y Xochimilco. La incidencia de casos nuevos de tuberculosis registradas en el año 2000 en las entidades participantes fue de 29.7 casos por 100,000 habitantes en Veracruz, 16.9 en el estado de Morelos y de 10.7 casos por 100,000 habitantes en el Distrito Federal. El número de casos nuevos registrados en el mismo año fueron: 30 en Minatitlán de la jurisdicción de Coatzacoalcos, 27 en Cuautla, 18 en Zacatepec, 22 en Tlalpan y 25 en Xochimilco.

El estudio fue conducido por el Departamento de Investigación Epidemiológica del Instituto Nacional de En-

fermedades Respiratorias (INER), se realizó en las condiciones normales del programa y se adoptaron las mismas definiciones de los términos y conceptos del Programa Nacional de Tuberculosis (PNTB), en lo que respecta a los indicadores de evaluación:

- *Curación*: paciente que termina su tratamiento completo, han desaparecido los síntomas y sus dos últimas baciloscopias son negativas
- *Defunción*: paciente que muere por alguna razón durante el curso del tratamiento
- *Abandono*: interrupción del tratamiento antituberculoso durante 30 días seguidos o más
- *Fracaso de tratamiento*: paciente que presenta baciloscopias positivas al finalizar su tratamiento o quien, después de un período de negativización tiene baciloscopia positiva
- *Recaída*: paciente que después de haber sido dado de alta por curación, presenta síntomas respiratorios y baciloscopia positiva
- *Adherencia al tratamiento*: conducta del enfermo cuando sigue todos los aspectos del régimen del tratamiento prescrito por el médico tratante, incluye también la conducta del personal de salud con respecto al control de la infección
- *Eficacia del tratamiento*: capacidad de los fármacos antituberculosos para destruir o eliminar el *M. tuberculosis*
- *Eficiencia del tratamiento*: capacidad del personal de salud para mantener el buen cumplimiento del enfermo al tratamiento
- *Cohorte de casos*: grupo de pacientes diagnosticados y registrados para tratamiento durante un período de tiempo (generalmente un semestre)
- *TAES*: tratamiento acortado estrictamente supervisado

Se estableció una coordinación entre el Departamento de Investigación Epidemiológica del INER con los coordinadores estatales de tuberculosis y epidemiólogos de las jurisdicciones sanitarias para revisar el protocolo.

Para ingresar al estudio, los pacientes debían tener los siguientes criterios de inclusión: baciloscopia de expectoración positiva, 15 años o mayor de edad, domicilio en la

localidad, sin antecedentes de tratamiento antituberculoso y aceptación informada del paciente. Se excluyeron los pacientes con enfermedad asociada: diabetes Mellitus, infección VIH/SIDA, alcoholismo, tuberculosis extrapulmonar, insuficiencia renal o hepática. Como criterios de eliminación se establecieron los siguientes: por solicitud del paciente, cambio de domicilio, reacción adversa o por resistencia a los medicamentos.

A todos los enfermos se les realizó cultivo y drogosenibilidad en el laboratorio del INER para descartar resistencia. Los casos de tuberculosis pulmonar diagnosticados en la jurisdicción que reunían los criterios de inclusión y aceptaban ingresar, se notificaban al coordinador estatal para que sorteara el esquema A o B al que le correspondía ingresar a tratamiento.

El grupo de estudio recibió el esquema A (ultracorto): cuatro grageas de la combinación fija HRZ, diario hasta completar 48 dosis; seguida de la fase de sostén con cuatro cápsulas de la combinación fija HR, tres veces por semana hasta completar 24 dosis.

El grupo control recibió el esquema B (oficial), cuatro grageas de la combinación fija HRZ hasta completar 60 dosis y la fase de continuación cuatro cápsulas de la combinación fija HR, tres veces por semana hasta completar 45 dosis (Tabla I).

La combinación fija HRZ contiene: H 75mg, R 150mg, Z 400mg por gragea; la combinación fija HR contiene: H 200mg, R 150mg por cápsula.

RESULTADOS

Del 20 de octubre de 1999 al 28 de marzo de 2001 ingresaron 34 casos de tuberculosis pulmonar diagnosticados por baciloscopia positiva de expectoración; 20 casos al esquema A (58.8%) y 14 al esquema B (41.2%); 15 pacientes del sexo masculino (44.1%) y 19 del género femenino (55.9%); las edades de los pacientes oscilaron de 15 a 80 años y la media fue de 30 años de edad (Figura 1).

Todos los pacientes recibieron el tratamiento bajo la estrategia del Tratamiento Acortado Estrictamente Supervisado (TAES) que consiste en administrar las dosis del medicamento por el personal de salud, verificar su deglución e informar al enfermo la importancia de cumplir la toma de todas las dosis y por ningún motivo sus-

Tabla I. Esquemas de tratamiento.

| Esquemas | Fase intensiva Dosis diaria | No. días | Fase de sostén Dosis tres veces por semana | No. días |
|----------|--------------------------------|----------|---|----------|
| A | 4 grageas HRZ | 48 | 4 cápsulas HR | 24 |
| B | 4 grageas HRZ | 60 | 4 cápsulas | 45 |

Composición de las combinaciones fijas y número de dosis para cada fase del tratamiento.

H= Isoniacida, R= Rifampicina, Z= Pirazinamida.

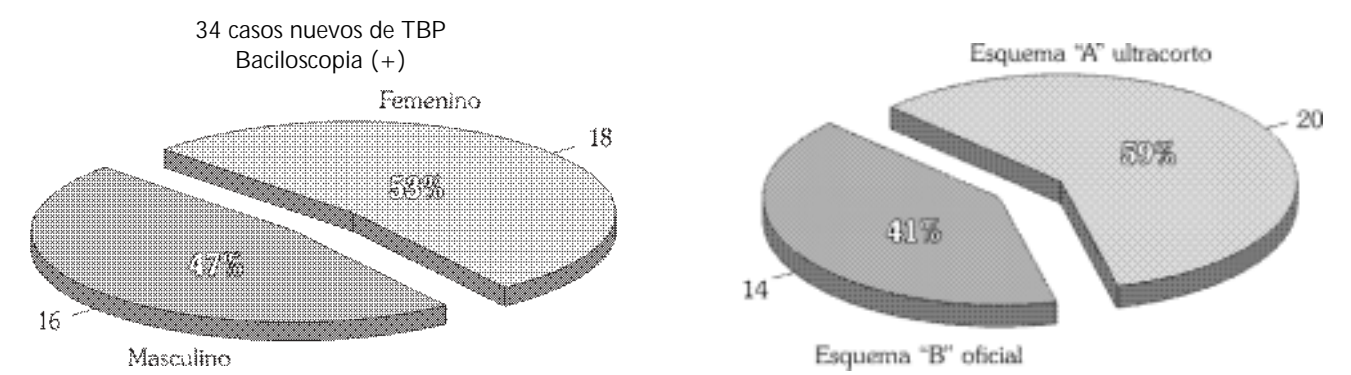


Figura 1. Distribución de pacientes por género y tipo de tratamiento.

penden o interrumpir el tratamiento por el peligro de no curar. Como las unidades de salud donde se administran los tratamientos no siempre están cercanas al domicilio de los pacientes, la adherencia al tratamiento se hace difícil; por lo tanto, el personal de salud con frecuencia motiva a los pacientes para que cumplan con las citas y en ocasiones los estimulan con algún apoyo. En este estudio los pacientes recibieron suplementos alimenticios (sobres de proteína del programa Progreso) y algunos recibieron además ayuda para pasajes que comprobaban con los boletos del transporte. Cuando por alguna razón el paciente no acudía a tomar su medicamento, se le visitaba en su domicilio y se administraba su dosis. Cada mes se solicitaba muestra de expectoración para realizar baciloscopia, al final del tratamiento se solicitó cultivo.

Las citas y asistencias de los enfermos al tratamiento y los resultados de las baciloscopias mensuales de expectoración, se anotaron en la tarjeta de tratamiento del PNTB. De acuerdo a la evolución bacteriológica mensual, en el primer mes de tratamiento, el 85% de los enfermos del grupo A y el 79% del grupo B tenían baciloscopia negativa y el 100% de los pacientes se negativizó al tercer mes en el grupo A y al cuarto mes en el grupo B (Tabla II y Figura 2).

Durante el período de tratamiento no se registraron fracasos ni abandonos en ninguno de los dos grupos (A y B). Una vez que los enfermos concluyeron su tratamiento y obtuvieron su curación, se evaluó la eficacia de ambos esquemas (Tabla III); se les continuó su vigilan-

cia cada mes y tres meses, después cada seis meses hasta completar un año y medio de seguimiento. A los cuatro meses de seguimiento ocurrió una defunción en el grupo B en una paciente del sexo femenino de 80 años de edad y a los seis meses una recaída en un paciente masculino de 46 años, del grupo A. Hasta el mes de octubre del año en curso (2002), 32 enfermos cumplieron 18 meses o más de seguimiento, 19 del grupo A y 13 del grupo B, sin haber presentado recaída.

DISCUSIÓN

Varios factores influyeron para que no se completara la muestra asignada a cada jurisdicción sanitaria, principalmente, la presencia de enfermedad concomitante en los casos nuevos de Tb como diabetes, alcoholismo o infección VIH y la no aceptación del enfermo para acudir a la unidad de salud a recibir su tratamiento, lo que ocasionó también que la inclusión de pacientes en el estudio se desarrollará con lentitud; por otro lado, el estudio se tuvo que suspender al modificarse el esquema de tratamiento oficial cuando se agregó un cuarto fármaco (etambutol) en la fase intensiva (Norma Oficial Mexicana. Modificación NOM-006-SSA2-1993).

Aunque el número de enfermos es reducido (34), la distribución en los dos grupos: 20 en el grupo A (58.8%) y 14 en el grupo B (41.2%), permite comparar los resultados; sobre todo porque el ensayo es completo, por haberse realizado un seguimiento de 18 meses para observar las recaídas. En primer lugar, se confirmó la eficacia del esquema de tres fármacos (HRZ), en combinación fija

Tabla II. Evolución bacteriológica de los pacientes. Negativización mensual de la expectoración.

| Grupos | 1er mes | | 2° mes | | 3er mes | | 4° mes | | 5° mes | | 6° mes | |
|--------|---------|------|--------|------|---------|-------|--------|-------|--------|-------|--------|-------|
| | No. | % | No. | % | No. | % | No. | % | No. | % | No. | % |
| A | 17 | 85.0 | 18 | 90.0 | 20 | 100.0 | 20 | 100.0 | 20 | 100.0 | 20 | 100.0 |
| B | 11 | 79.0 | 12 | 86.0 | 13 | 93.0 | 14 | 100.0 | 14 | 100.0 | 14 | 100.0 |

Número y porcentaje mensual de enfermos con baciloscopias negativas en cada grupo.

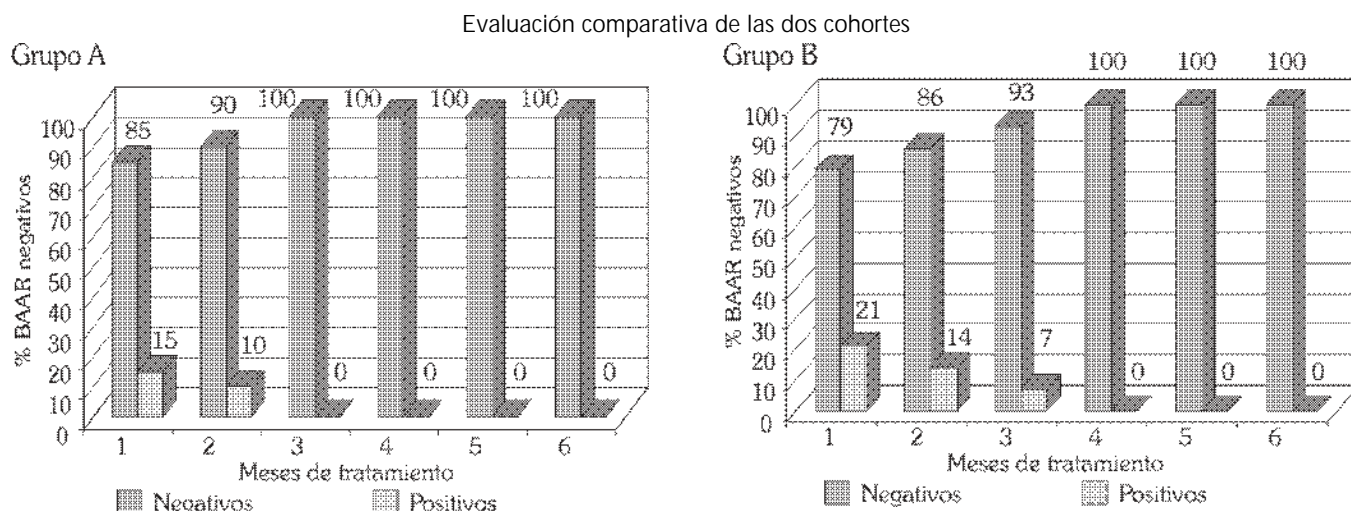


Figura 2. Porcentaje mensual de enfermos con baciloscopias negativas y positivas en los dos grupos.

Tabla III. Evaluación comparativa del tratamiento.

| Indicadores de evaluación | Grupos | | | |
|----------------------------|--------|-----|-----|-----|
| | A | | B | |
| | No. | % | No. | % |
| Ingresos a tratamiento | 20 | | 14 | |
| Terminación de tratamiento | 20 | 100 | 14 | 100 |
| Sanaron | 20 | 100 | 14 | 100 |
| Fracasos | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| Abandonos | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| Defunciones | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |

Evaluación final de las dos cohortes.

en las condiciones del programa (aunque se utilizaran algunas estrategias de apoyo para lograr la adherencia al tratamiento en los dos grupos), al negativizar al 90% en los dos primeros meses y alcanzar el 100% en el transcurso del tercer mes. Por lo anterior, se deduce que 48 dosis que se tomen en forma continua en las primeras ocho semanas, sean suficientes en la fase intensiva del tratamiento para cegar un porcentaje alto de fuentes de infección que se obtiene en la fase de sostén; pero una recaída observada en el grupo A equivale al 5% y está por encima del índice de recaídas esperado y aceptable de un esquema de tratamiento eficaz, que debe ser menor al 2%.

Por otro lado, los dos grupos de enfermos tienen la característica de no cursar con otra enfermedad concomitante que con frecuencia están presentes como son diabetes mellitus (19%), alcoholismo (10%) e infección VIH+/SIDA (6%) y por lo tanto, el número de dosis del tratamiento ultracorto es posible que no sería suficiente para negativizar ese 35% de enfermos de Tb que cursan con

enfermedad concomitante que no incluye el estudio. Tampoco hay que olvidar que estos enfermos para ingresar al estudio debían tener sensibilidad a los medicamentos del esquema, aunque hubo un caso de una paciente que resultó resistente a isoniacida y aun así se curó y no presentó recaída.

CONCLUSIONES

El éxito del tratamiento depende del buen cumplimiento del paciente en cuanto a la toma del total de las dosis del esquema del tratamiento.

La buena atención, el consejo y la cortesía al paciente son valores que debe poner en práctica el personal de salud para estimular la adherencia al tratamiento, así como proporcionar los apoyos que estén a su alcance para lograr el cumplimiento.

Ambos esquemas de tratamiento con la combinación fija de medicamentos fueron 100% eficaces.

La estrategia TAES reduce o evita el abandono y las recaídas

De acuerdo con los resultados obtenidos en el seguimiento de enfermos, el esquema ultracorto no puede ser recomendable para el tratamiento de enfermos de tuberculosis pulmonar con baciloscopia positiva, porque la tasa de recaídas del 5%, es superior a la esperada (menor del 2%) de un esquema de tratamiento eficaz.

Agradecimientos

Los autores manifiestan su agradecimiento al personal de las unidades de salud que tuvieron pacientes a su cargo, a los coordinadores de tuberculosis de las jurisdicciones sanitarias de Cuautla, Zacatepec, Coatzacoalcos, Tlalpan y Xochimilco; así como a los coordinadores estatales que contribuyeron en el estudio. Asimismo, se agradece al laboratorio el donativo de medicamentos en combinación fija que se utilizó en el estudio.

REFERENCIAS

1. Global tuberculosis situation and tuberculosis control programme. WHO/TB/91.159.
2. Zacarías F, González RS, Cuchi P, Váñez A, Peruga A, Mazin R, y colaboradores. *El SIDA y su interacción con la tuberculosis en América Latina y el Caribe*. Bol Sanit-Panam 1994;116:250-262.
3. Secretaría de Salud. *Tratamiento de la tuberculosis*. México, 1984.
4. Secretaría de Salud. *Tratamiento de la tuberculosis. Guía para el médico general*. México, 1989.
5. Farga CV. *Tuberculosis. Tratamiento de la tuberculosis, principios generales*. Santiago de Chile: Universitaria, 1989.
6. Cohn DL, Catlin BJ, Peterson KL, Judson FN, Sbarbaro JA. A 62 dose, 6-months therapy for pulmonary and extrapulmonary tuberculosis a twice-weekly, directly observed, and cost-effective regimen. *Ann Intern Med* 1990;112:407-415.
7. Singapore tuberculosis service/british medical research council long term follow-up. *A clinical trial of six-month and four-month regimens of chemotherapy in the treatment of pulmonary tuberculosis*. *Am Rev Respir Dis* 1986;133:779-783.
8. Singapore tuberculosis service/british medical research council. *Clinical trial of six month and four month regimens chemotherapy in the treatment of pulmonary tuberculosis the results to 30 months*. *Tubercle* 1981;62:95-102.
9. Tuberculosis Research Center, Madras, and National Tuberculosis Institute Bangalore. *A controlled clinical trial of 3. And 5 moth regimens in the treatment of pulmonary tuberculosis in south India*. *Am Rev Respir Dis* 1986;134:227-33.
10. Yáñez VLB, Guadalupe Q, Rodríguez J. *Use of dots in pilot areas of Mexico*. *Int J Tuberc Lung Dis* 1997;1:1S-68S.
11. Ngamvithayapong J, Ishikawa N, Yoshiyama T. *Directly observed therapy for tuberculosis (dot): International evidences and perspectives*. *Int J Tuberc Lung Dis* 1997;1:1S-68S.
12. Malla P, Bam DS, Sharma NR. *Preliminary report of four national demonstration dots treatment centres of Nepal*. *Int J Tuberc Lung Dis* 1997;1:1S-69S.
13. Mokhtar A, El Din, Hazem M, Van Maaren P. *Ambulatory dots: Utilizing phc centres in Egypt*. *Int J Tuberc Lung Dis* 1997;1:1S-70S.
14. Khalilzadeh S, Baghaii N, Masjedi MR. *Study of 355 smear positive tuberculosis patients according to dots*. *Int J Tuberc Lung Dis* 1997; 1:1S-70S.
15. Khomenko A, Punga V, Grishina T, Golyshevskaya V, Rybka L, Korneev A, et al. *Results of a pilot project of TB control in the Ivanovo oblast, Russia*. *Int J Tuberc Lung Dis* 1997;1:1S-71S.
16. Safarian M, Zalesky R, Minasian G. *The preliminary results of the antituberculosis standardized short-course chemotherapy in the WHO pilot project's areas of Armenia*. *Int J Tuberc Lung Dis* 1997;1:1S-72S.
17. Suarez PG, Alarcón E, Sabogal C, Porriocutero J, Zavala D, Canales R. *Tuberculosis control in Perú. Cure rates*. *Int J Tuberc Lung Dis* 1997; 1:1S-73S.
18. Golubchikova VT, Lyagoshima TV, Strellis AK, Sharaburova OE, Yanova GV, Tonkel TP, et al. *A comparison of short course chemotherapy (SCC) with traditional Russian therapy methods in the treatment of WHO category III TB patients*. *Int J Tuberc Lung Dis* 1997; 1:1S-79S.
19. Kuruc V, Pavlovic S, Radakovic D. *Efficiency of antituberculosis treatment due to drug combination*. *Int J Tuberc Lung Dis* 1997;1:1S- 80S.
20. Vasilescu C, Vasiliu V, Panescu M. *The exclusive ambulatory treatment of TB*. *Int J Tuberc Lung Dis* 1997;1:1S-80S.
21. Golubovic S, Dordevic J. *Velocity of sputum conversion in active pulmonary tuberculosis (PT) in relation to radiographic extent*. *Int J Tuberc Lung Dis* 1997;1:1S-106S.
22. Salek S, Masjedi M, Velayati A, Taghizadeh R, Ghazi KS, Mansoori D. *Dots experience in Iran, varamin pilot study*. *Int J Tuberc Lung Dis* 1997;1:1S-140S.
23. Ramos EJ, Villalba CJ, Rodríguez FS, Olvera CR. *Ultra short-term antituberculosis treatment with the fixed drug combination scheme*. *Tuberc Lung Dis* 1995;76:103.

