



# Consideraciones históricas del tratamiento médico de la tuberculosis

## Historical considerations about of tuberculosis treatment

Miguel Ángel Salazar-Lezama\*

\*Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas. Ciudad de México, México.

**RESUMEN.** A pesar de que la tuberculosis es tan antigua como la humanidad, su tratamiento médico inició en los años 40 con el descubrimiento de la estreptomycin. Este descubrimiento causó gran expectativa; sin embargo, poco después se notó que los pacientes que la recibían morían igual que los que no. Lo anterior dio paso al tratamiento con múltiples fármacos debido a la naturaleza de crecimiento de *M. Tuberculosis*. Múltiples tratamientos se han dado desde entonces, participando varias organizaciones a nivel mundial. Debido a la naturaleza cambiante de la micobacteria a causa de tratamientos ineficaces o dosis insuficientes, la lucha contra esta bacteria ha sido larga por la aparición de la monoresistencia, la poliresistencia, evolucionando hasta hoy a la llamada resistencia extendida. Todas las investigaciones actuales se encaminan a mejores pruebas diagnósticas y de tratamientos que acorten la duración del mismo. En este artículo se hace una revisión de la historia del tratamiento médico de la tuberculosis.

**Palabras clave:** tuberculosis, *Mycobacterium tuberculosis*, multidrogo-resistencia, tratamiento.

**ABSTRACT.** Although tuberculosis is as old as humanity, its medical treatment began in the 1940's with the discovery of streptomycin. This discovery caused great expectation; However, shortly after it was noticed that patients who received it died just as well as those who did not. This gave way to treatment with multiple drugs due to the growth nature of *M. Tuberculosis*. Multiple treatments have been given since then, with various organizations worldwide participating. Due to the changing nature of the mycobacteria due to ineffective treatments or insufficient doses, the fight against this bacteria has been long, due to the appearance of monoresistance, polyresistance, evolving until today to the so-called extended resistance. All current research is aimed at better diagnostic tests and treatments that shorten its duration. This article reviews the history of medical treatment of tuberculosis.

**Keywords:** tuberculosis, *Mycobacterium tuberculosis*, multidrug resistant, treatment.

### INTRODUCCIÓN

A pesar de que el bacilo de la tuberculosis es tan antiguo como la humanidad, el tratamiento de la enfermedad llegó mucho después; y éste, durante mucho tiempo fue con base en ensayo y error, con la selección de cepas resistentes de la bacteria a múltiples fármacos tal como sucede en la época actual. Este trabajo sólo hace mención de algunos de los esquemas que se han utilizado durante la historia del tratamiento de la tuberculosis.

### LOS TRATAMIENTOS

El tratamiento efectivo se inició con la introducción de la estreptomycin en 1946, con el primer ensayo del *British Medical Research Council* (BMRC), e inmediatamente se encontró una muy importante mejoría en los enfermos tanto clínica, bacteriológica y radiológicamente.<sup>1</sup> Esto creó grandes esperanzas y se iniciaron tratamientos sólo con este fármaco. Sin embargo, cinco años después, los pacientes a quienes se administraba la estreptomycin morían en la

#### Correspondencia:

Dr. Miguel Ángel Salazar-Lezama

Clínica de Tuberculosis, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas. Ciudad de México, México.

Correo electrónico: miguelsalazar02@gmail.com

Recibido: 03-I-2024; aceptado: 20-III-2024.

**Citar como:** Salazar-Lezama MÁ. Consideraciones históricas del tratamiento médico de la tuberculosis. *Neumol Cir Torax*. 2023; 82 (4):220-224. <https://dx.doi.org/10.35366/117938>

misma proporción que aquellos que no la recibían, lo anterior debido a la frecuente emergencia de resistencia a la estreptomina.<sup>2</sup> Posteriormente, el Medical Research Council (MRC) demostró que la combinación de estreptomina con el ácido paraaminosalicílico (PAS) reducía en forma importante la incidencia de resistencia a la estreptomina.<sup>3</sup>

En este contexto, en 1952 fue descubierta la isoniacida<sup>4</sup> como un fármaco maravilloso que fue comparada sola, con la combinación estreptomina y PAS. Los resultados fueron comparables, pero se observó la aparición de resistencia a isoniacida, por lo que Crofton<sup>5</sup> inició estudios de combinar a la isoniacida con estreptomina y PAS, reportando resultados sorprendentes en Inglaterra, Gales y Escocia; la duración del tratamiento duraba de uno a dos años. El tratamiento seguía siendo intrahospitalario. Este trabajo inspiró a la Unión Internacional de Lucha contra la Tuberculosis a diseñar un esquema a base de estreptomina, PAS e isoniacida, por tres meses, seguido de nueve meses de PAS e isoniacida. La respuesta fue buena, sin recaídas ni fracasos, pero con muchos abandonos.<sup>6</sup> Este esquema requería de un año de hospitalización y era muy caro, lo que significaba que no podía ser accesible en países pobres. Lo anterior llevó a modificar el tratamiento, al sustituir el PAS por tiacetazona que era mucho más barata.<sup>7</sup> Fue en 1960 que Wallace Fox publicó el estudio de la comparación del tratamiento ambulatorio contra el intrahospitalario y demostró que el primero era mucho más barato que el segundo.<sup>8</sup> Un obstáculo era la adherencia al tratamiento, un año autoadministrado hacía muy difícil el obtener éxito en el mismo. Así, la Organización Mundial de la Salud (OMS) implementó la estrategia DOTS (*Directly Observed Treatment Short course*), para asegurar que el paciente ingiriera los medicamentos en presencia del personal de salud. Es en Madras cuando por primera vez se establece un régimen intermitente completamente supervisado.

Un hito importante en el tratamiento de la tuberculosis durante 1950 y 1960, fue la adición de la pirazinamida a la isoniacida y la estreptomina, debido a su acción de matar bacilos persistentes en los órganos, después del tratamiento con isoniacida y estreptomina.<sup>9</sup>

Investigaciones posteriores en el Instituto Pasteur reportaron que la rifampicina aceleraba la muerte de bacilos en el ratón. En la práctica clínica se demostró que la adición de rifampicina o pirazinamida a un régimen de seis meses reducía en forma significativa la tasa de recaídas.<sup>10</sup> Posteriormente se llevaron a cabo diversos estudios que adoptaron diferentes conclusiones al tratamiento médico de la tuberculosis tales como: 1) el sinergismo de rifampicina con pirazinamida para la más rápida esterilización de las lesiones;<sup>11-13</sup> 2) la demostración de que la rifampicina fue un efectivo agente esterilizante a través de todo el tratamiento, mientras pirazinamida lo era sólo durante la fase inicial del tratamiento;<sup>14</sup> y 3) la fase inicial debería de durar dos meses.

Lo interesante fue que, debido al costo de la rifampicina en aquella época, en la fase de continuación era sustituida por tiacetazona; sin embargo, con la aparición del virus de la inmunodeficiencia humana, hubo una muy importante cantidad de reacciones tóxicas, por lo que tuvo que ser sustituida por etambutol, lo que además permitió acortar el tiempo de tratamiento de ocho a seis meses. Los resultados de este esquema de tratamiento fueron contundentes, publicados por el profesor Enarson de la Unión de Lucha contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias.<sup>15</sup> El régimen con rifampicina durante todo el tratamiento, seis meses, demostró ser mucho más efectivo que el de ocho, particularmente en aquellos pacientes que inicialmente tenían resistencia a la isoniacida. La OMS recomienda hasta ahora este régimen.

El optimismo acerca del tratamiento creció enormemente y fue asociado a un efecto inmediato en la fatalidad; los pacientes que hubieran fallecido por la enfermedad permanecían vivos. La tendencia de la mortalidad después de la quimioterapia fue ilustrada en Noruega; la mayor reducción ocurrió después de la introducción, cuando la multiterapia fue usada.<sup>16</sup> De manera subsecuente, se demostró que los pacientes no recaían si ellos seguían disciplinadamente el multitratamiento prescrito.<sup>17</sup> Con la adición de la rifampicina al tratamiento acortado, se hizo posible.

Después de la Segunda Guerra Mundial, hubo una gran epidemia de tuberculosis y surgió la necesidad de buscar las mejores estrategias para enfrentarla. Styblo, desde la Unidad de Investigación de Vigilancia Epidemiológica de la Haya, Países Bajos, y los Comités Científicos de la Unión Internacional Contra la Tuberculosis de París,<sup>18</sup> sentó las bases de la epidemiología moderna de la tuberculosis, elemento esencial de los actuales programas de control de la enfermedad. Además, Styblo tiene el gran mérito de haber sido el primero en demostrar la factibilidad de aplicar, en forma exitosa, los modernos programas de control de la tuberculosis en algunos de los países más pobres de África. Crofton sentó las bases del tratamiento moderno al establecer los principios universalmente aceptados hasta ahora.

Caneti, Rist y Grosset, del Instituto Pasteur de París, descubrieron los principios bacteriológicos en los cuales se asienta la moderna quimioterapia de la enfermedad; y lograron el método más empleado en el mundo para medir la sensibilidad del bacilo a los diferentes fármacos.

Fox y Mitchinson sentaron las bases del tratamiento demostrando, en sus estudios en Madras, que el tratamiento dentro del sanatorio no era necesario, ya que éste podía ser otorgado en forma intermitente en forma ambulatoria, y la importancia del tratamiento directamente observado. Esto fue demostrado posteriormente en Singapur y Hong Kong.<sup>19</sup> Los principios básicos del tratamiento de la tuberculosis fueron probados y confirmados entre 1948 y 1976.<sup>20</sup>

Con la aparición de la rifampicina, sintetizada inicialmente en Italia en 1957, a partir de *Streptomyces mediterranei*, el medicamento se convirtió en un importantísimo integrante del tratamiento moderno de la tuberculosis. La rifampicina fue introducida inicialmente para casos farmacorresistentes. Sin embargo, basados en los estudios del *British Medical Research Council*, se demostró que, junto con la isoniacida, el régimen acortaba sustancialmente el tiempo de tratamiento, por lo que se incluyó en un elemento estándar a finales de los 70.<sup>21</sup>

En 1993, la OMS declaró a la tuberculosis como una emergencia global. En 1994, el organismo lanzó el programa DOTS (*Directly Observed Treatment Short course*), o TAES (tratamiento acortado estrictamente supervisado), con varios puntos que integraban este proyecto; entre ellos, el del tratamiento supervisado, es decir, el paciente debería tomar la medicación en presencia del personal de salud. Esta estrategia perdura hasta el día de hoy.<sup>22</sup> El tratamiento directamente observado aseguraba la adherencia al tratamiento; pero otra medida importante, para evitar la no adherencia, fue la de incorporar medicamentos en una sola cápsula para impedir la «descontinuación selectiva» del tratamiento. Actualmente se prescribe el comprimido único de cuatro medicamentos en una fase inicial (isoniacida, rifampicina, etambutol y pirazinamida), seguida de una fase de continuación con dos fármacos (isoniacida y rifampicina).

## LA FARMACORRESISTENCIA

Los reportes publicados por las OMS y diferentes investigadores a partir de 1994 alertaron sobre el aumento de los casos de resistencia a los fármacos antituberculosos, en especial a la isoniacida y rifampicina, sobre todo en regiones de la Europa Oriental, de la antigua Unión Soviética y de China, así como de América Latina, en República Dominicana y Argentina.<sup>23-26</sup> En México, Granich *et al.*<sup>27</sup> publicaron los resultados de la vigilancia a la farmacorresistencia a medicamentos antituberculosos, siendo éstos del 2.4% para la resistencia primaria a isoniacida y rifampicina, y del 22.4% para los casos previamente tratados. Lo anterior dio como conclusión que la resistencia a fármacos antituberculosos en México era de moderada a alta.

Ante la emergencia de los casos resistentes, y que la mayoría de éstos se encontraban en países de bajos recursos, la Unión Internacional de Lucha contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias<sup>28</sup> (UICTER) y la OMS<sup>29</sup> dentro de sus guías incluyeron un tratamiento estandarizado en cuatro categorías. La Categoría II con cinco medicamentos que incluían los cuatro fármacos primarios más estreptomycinina; y la Categoría IV, casos «crónicos» que requerían ya abordaje por expertos. La categoría II se indicaba en fracasos, recaídas o abandonos; se recomendaba para aquellos países de escasos recursos que no contaban con

cultivos y pruebas de susceptibilidad para estos casos. Estos esquemas fueron diseñados por opiniones de expertos que no contaban con ensayos clínicos que los avalaran, lo que motivó a la OMS a no recomendar dichos esquemas, pues era necesario ser diseñados con base en pruebas de susceptibilidad.<sup>30</sup> Lo anterior fue corroborado en un metaanálisis publicado por Cohen *et al.*<sup>31</sup> en donde los resultados del tratamiento variaron entre 11 y 85%, sobre todo en resistencia a isoniacida, rifampicina o ambas, en la que los resultados eran peores. La recomendación de este esquema de tratamiento sugerido por la OMS no era adecuada en regiones en donde la resistencia simultánea a isoniacida y rifampicina (TBMDR) era alta.

## RETRATAMIENTOS ESTANDARIZADOS E INDIVIDUALIZADOS

Debido a que la tuberculosis resistente era prevalente en países en vías de desarrollo, en donde los cultivos y las pruebas de susceptibilidad a fármacos antituberculosos eran de difícil acceso, además de largos períodos de espera en resultados y, agregado a lo anterior, la falta de medicamentos antituberculosos que, además de haber sido desechados anteriormente, eran tóxicos, caros y de difícil adquisición, y sobre todo a la falta de expertos en el tema, se diseñaron esquemas de retratamiento estandarizado con base en los perfiles de resistencia en cada región, y que fueran aplicables en condiciones de programa. Suárez *et al.*<sup>32</sup> publicaron los resultados de un retratamiento estandarizado de 18 meses, a base de kanamicina, tres meses, ciprofloxacino, etionamida, pirazinamida y etambutol, con resultados en el éxito de curación de 48%. Como puede ser visto en el esquema, se agregaban pirazinamida y etambutol, fármacos ya utilizados anteriormente y tres nunca tomados. Por el contrario, Goble *et al.* utilizaron un régimen individualizado en 171 pacientes, que tenían una media de seis fármacos tomados con anterioridad, con un 56% de curación, evaluados previamente con pruebas de susceptibilidad, y recibiendo seis o más fármacos para el tratamiento.<sup>33</sup>

Ante el alarmante aumento de casos resistentes, ya como una preocupación global, con incrementos de casos en los llamados «focos rojos», como algunas provincias en Rusia, Letonia, Estonia, China, India, Argentina, se iniciaron los intentos por dar tratamientos para la tuberculosis resistente. Sin embargo, esto afectaba principalmente a países con bajos recursos económicos, los cuales no contaban con pruebas de susceptibilidad ni con medicamentos de segunda línea para esta situación. Lo anterior dio paso a organizaciones como la Fundación Demian a iniciar estudios en retratamientos estandarizados; Van Deun<sup>34</sup> publicó los resultados de un retratamiento en Bangladesh en una cohorte de 58 pacientes tratados en tres fases: la fase I consistía en tres meses con kanamicina, clofazimi-

na, ofloxacin, protionamida, isoniácida, pirazinamida y etambutol en hospitalización; la fase II consistía en los mismos medicamentos excepto kanamicina, esto ya en forma ambulatoria; y una fase III a base de etambutol y protionamida por seis meses, con una tasa de curación del 69%. Este estudio originó más tarde el Estudio STREAM, (*Standardised Treatment Regimens of Anti-tuberculosis drugs for Multidrug-Resistant Tuberculosis*) 1 y 2.<sup>35-37</sup> En el STREAM 2,<sup>37</sup> publicaron los resultados en pacientes con tuberculosis multidrogorresistente en varios países; los enfermos fueron asignados a cuatro grupos de tratamiento. El estudio dio como resultado evidencia importante de que en 76 semanas dos regímenes con bedaquilina, un régimen de nueve meses oral y uno de seis meses incluyendo un inyectable de segunda línea (kanamicina), eran superiores en eficacia, en casos resistentes a rifampicina y sin evidencia de resistencia a quinolonas o aminoglucósidos.

Mención aparte merece que las investigaciones efectuadas con nuevos medicamentos (bedaquilina,<sup>38</sup> delamanid,<sup>39</sup> pretomanid<sup>40</sup>) y el reposicionamiento de otros antibióticos (como linezolid y clofazimina<sup>41</sup>) dieron un aporte muy importante al tratamiento de pacientes con resistencia a rifampicina, sensibles a quinolonas. Para el tratamiento de los pacientes con tuberculosis altamente resistente: preXDR (resistencia simultánea a isoniácida, rifampicina y una quinolona y/o aminoglucósido) y XDR (resistencia simultánea a isoniácida, rifampicina, quinolona y aminoglucósido), fueron publicados trabajos muy importantes, como el estudio Nix,<sup>42</sup> en el que se incluyeron a 109 pacientes, 71 XDR y 38 MDR, tratados con bedaquilina, pretomanid y linezolid por 26 semanas. En este estudio se utilizaron dosis de linezolid de 1,200 mg. El éxito en el tratamiento fue de 92% en los pacientes con MDR y de 89% para los XDR, con un promedio de 90%. El inconveniente de este esquema fue la gran cantidad de reacciones adversas al linezolid, por lo que en el estudio ZeNix<sup>43</sup> se redujo la dosis de éste para disminuir los efectos secundarios, sin afectar el éxito del tratamiento.

La OMS, en sus guías de tratamiento del 2022,<sup>44</sup> hace consideraciones acerca de los diferentes tratamientos en medicamentos y duración. En su nueva clasificación sólo recomienda utilizar amikacina o estreptomina, cuando no hay otros medicamentos disponibles. Se ubican como prioritarios las quinolonas, el bedaquilina y linezolid, y ya se toma en cuenta a clofazimina como medicamento antituberculoso.

El diagnóstico y tratamiento de la enfermedad ha avanzado en forma importante en los últimos diez años. Las pruebas moleculares que incluyen la secuenciación de la micobacteria posibilitan saber en forma oportuna su perfil de susceptibilidad, lo que permitirá actuar con prontitud y dar el tratamiento adecuado.

**Conflicto de intereses:** el autor declara no tener conflicto de intereses.

## REFERENCIAS

1. Medical Research Council. Streptomycin treatment of pulmonary tuberculosis. *BMJ*. 1948;2(4582):769-782.
2. Fox W, Sutherland I, Daniels M. A five-year assessment of patients in a controlled trial of streptomycin in pulmonary tuberculosis; report to the Tuberculosis Chemotherapy Trials Committee of the Medical Research Council. *Q J Med*. 1954;23(91):347-366.
3. Treatment of pulmonary tuberculosis with streptomycin and para-amino-salicylic acid; a Medical Research Council investigation. *BMJ*. 1950;2(4688): 1073-1085.
4. Treatment of pulmonary tuberculosis with isoniazid; an interim report to the Medical Research Council by their Tuberculosis Chemotherapy Trials Committee. *Br Med J*. 1952;2(4787):735-746.
5. Crofton J. Chemotherapy of pulmonary tuberculosis. *Br Med J*. 1959;1(5138):1610-1614. doi: 10.1136/bmj.1.5138.1610.
6. International Union Against Tuberculosis. An international investigation of the efficacy of chemotherapy in previously untreated patients with pulmonary tuberculosis. *Bull Int Union Tuberc*. 1964;34(2):83-191.
7. Isoniazid with thioacetazone (thioacetazone) in the treatment of pulmonary tuberculosis in East Africa-fifth investigation. A co-operative study in East African hospitals, clinics and laboratories with the collaboration of the East African and British Medical Research Councils. *Tubercle*. 1970;51(2):123-151.
8. Tuberculosis Chemotherapy Centre. A concurrent comparison of home and sanatorium treatment of pulmonary tuberculosis in South India. *Bull World Health Organ*. 1959;21(1):51-144.
9. McCune RM Jr, McDermott W, Tompsett R. The fate of *Mycobacterium tuberculosis* in mouse tissues as determined by the microbial enumeration technique. II. The conversion of tuberculous infection to the latent state by the administration of pyrazinamide and a companion drug. *J Exp Med*. 1956;104(5):763-802. doi: 10.1084/jem.104.5.763.
10. Controlled clinical trial of short-course (6-month) regimens of chemotherapy for treatment of pulmonary tuberculosis. *Lancet*. 1972;1(7760):1079-1085.
11. Controlled clinical trial of four short-course regimens of chemotherapy for two durations in the treatment of pulmonary tuberculosis. Second report. Third East African/British Medical Research Council Study. *Tubercle*. 1980;61(2):59-69. doi: 10.1016/0041-3879(80)90012-4.
12. Controlled clinical trial of four 6-month regimens of chemotherapy for pulmonary tuberculosis. Second report. Second East African/British Medical Research Council Study. *Am Rev Respir Dis*. 1976;114(3):471-475. doi: 10.1164/arrd.1976.114.3.471.
13. Controlled trial of 2, 4 and 6 months of pyrazinamide in 6-month, 3x weekly regimens for smear-positive pulmonary tuberculosis, including an assessment of a combined preparation of isoniazid, rifampin and pyrazinamide. Results at 30 months. Hong Kong Chest Service/ British Medical Research Council. *Am Rev Respir Dis*. 1991;143(4 Pt 1):700-706. doi: 10.1164/ajrccm/143.4\_pt\_1.700.
14. Mitchison DA. The action of antituberculosis drugs in short course chemotherapy. *Tubercle*. 1985;66(3):218-225. doi: 10.1016/0041-3879(85)90040-6.
15. Jindani A, Nunn AJ, Enarson DA. Two 8-month regimens of chemotherapy for treatment of newly diagnosed pulmonary tuberculosis: international multicentre randomised trial. *Lancet*. 2004;364(9441):1244-1251. doi: 10.1016/s0140-6736(04)17141-9.
16. Bjarveit K. The tuberculosis situation in Norway. *Scand J Respir Dis*. 1978;102:28-35.



17. Nakielna EM, Cragg R, Grzybowski S. Lifelong follow up of inactive tuberculosis: its value and limitations. *Am Rev Respir Dis.* 1975;112:765-772. doi: 10.1164/arrd.1975.112.6.765.
18. Enarson DA. Tuberculosis control in low-income countries. In: Reichman LE, Hershfield ES, editors. *Tuberculosis. A comprehensive international approach.* 2da ed. New York: Marcel Dekker, 2000.p. 55-71.
19. Farga V, Caminero JA. La conquista de la tuberculosis. En: Farga V, Caminero JA. *Tuberculosis.* 3ra. Ed. Chile: Mediterráneo, 2011. p.3-13.
20. Fox W, Ellard GA, Mitchison DA. Studies on the treatment of tuberculosis undertaken by the British Medical Research Council Tuberculosis units, 1946-1986, with relevant subsequent publications. *Int J Tuberc Lung Dis.* 1999;3(10 Suppl 2):S231-S279.
21. Fox W. The current status of short course of chemotherapy. *Tubercle.* 1979;60:177-190.
22. World Health Organization. Who tuberculosis program; framework for effective control. WHO/TB 1994:179.
23. Pablos-Méndez A, Raviglione MC, Lazlo A, Binkin N, Rieder HL, Bustreo F, *et al.* Global surveillance for antituberculosis drug resistance. 1994-1997. World Health Organization-International Union against Tuberculosis and Lung Disease Working Group on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance. *N Engl J Med.* 1998;338(23):1641-1649. doi: 10.1056/nejm199806043382301.
24. Espinal MA, Laszlo A, Simonsen L, Boulahbal F, King SJ, Renero A, *et al.* Global trends in resistance to antituberculosis drugs. World Health Organization-International Union against Tuberculosis and Lung Disease Working Group on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance. *N Engl J Med.* 2001;344(17):1294-1303. doi: 10.1056/nejm200104263441706.
25. Anti-tuberculosis drug resistance in the world: fourth global report. WHO/HTM/TB/2008.394.
26. WHO/International Union against Tuberculosis Global Project on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance. Anti-tuberculosis drug resistance in the world. Geneva: WHO, 1997:WHO/TB/97.229.
27. Granich RM, Balandrano S, Santaella JS, Binkin NJ, Castro KG, Márquez- Fiol A, *et al.* Survey of drug resistance of Mycobacterium tuberculosis in 3 Mexican states, 1997. *Arch Intern Med.* 2000;160(5):639-644. doi: 10.1001/archinte.160.5.639.
28. Ait-Khaled N, Alarcón E, Armengol R, Bissel K, Boillot F, Caminero JA. *Management of tuberculosis: A guide to the essentials of good practice.* Paris, France: International Union Against Tuberculosis and Lung Diseases, 2010.
29. World Health Organization. *Treatment of tuberculosis: guidelines.* 4th ed. WHO/HTM/TB/2009.420. Geneva, Switzerland: WHO, 2010.
30. World Health Organization. *Guidelines for treatment of drug susceptible tuberculosis and patient care.* WHO/HTM/TB/2017.05. Geneva, Switzerland: WHO, 2017.
31. Cohen DB, Meghji J, Squire SB. A systematic review of clinical outcomes on the WHO Category II retreatment regimen for tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2018;22(10):1127-1134. doi: 10.5588/ijtld.17.0705.
32. Suárez PG, Floyd K, Portocarrero J, Alarcón E, Rapiti E, Ramos G, *et al.* Feasibility and cost-effectiveness of standardized second-line drug treatment for chronic tuberculosis patients: a national cohort study in Peru. *Lancet.* 2002;359(9322):1980-1989. doi: 10.1016/S0140-6736(02)08830-x.
33. Goble M, Iseman MD, Madsen LA, Waite D, Ackerson L, Horseburgh Jr CR. Treatment of 171 patients with pulmonary tuberculosis resistant to isoniazid and rifampin. *N Engl J Med.* 1993;328(8):527-532. doi: 10.1056/nejm199302253280802.
34. Van Deun A, Hamid Salim MA, Kumar Das AP, Bastian I, Portaels F. Results of a standardised regimen for multidrug-resistant tuberculosis in Bangladesh. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2004;8(5):560-567.
35. Van Deun A, Maug AK, Salim MA, Das PK, Sarker MR, Daru P, Rieder HL. Short, highly effective, and inexpensive standardized treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182(5):684-692. doi: 10.1164/rccm.201001-0077oc.
36. Nunn AJ, Rusen ID, Van Deun A, Torrea G, Phillips PP, Chiang CY, *et al.* Evaluation of a standardized treatment regimen of anti-tuberculosis drugs for patients with multi-drug-resistant tuberculosis (STREAM): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2014;15:353. doi: 10.1186/1745-6215-15-353.
37. Goodall RL, Meredith SK, Nunn AJ, Bayissa A, Bhatnagar AK, Bronson G, *et al.* Evaluation of two short standardised regimens for the treatment of rifampicin-resistant tuberculosis (STREAM stage 2): an open-label, multicentre, randomised, non-inferiority trial. *Lancet.* 2022;400(10366):1858-1868. doi: 10.1016/S0140-6736(22)02078-5.
38. Diacon AH, Pym A, Grobusch M, Patientia R, Rustomjee R, Page-Shipp L, *et al.* The diarylquinoline TMC207 for multidrug-resistant tuberculosis. *N Engl J Med.* 2009;360(23):2397-2405. doi: 10.1056/nejmoa0808427.
39. Gler MT, Skripconoka V, Sanchez-Garavito E, Xiao H, Cabrera-Rivero JL, Vargas-Vasquez DE, *et al.* Delamanid for multidrug-resistant pulmonary tuberculosis. *N Engl J Med.* 2012;366(23):2151-2160. doi: 10.1056/nejmoa1112433.
40. Diacon AH, Dawson R, du Bois J, Narunsky K, Venter A, Donald PR, *et al.* Phase II dose-ranging trial of the early bactericidal activity of PA-824. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56(6):3027-3031. doi: 10.1128/aac.06125-11.
41. Palomino JC, Martin A. Is repositioning of drugs a viable alternative in the treatment of tuberculosis? *J Antimicrob Chemother.* 2013;68(2):275-283. doi: 10.1093/jac/dks405.
42. Conradie F, Diacon AH, MD, Ngubane N, Howell P, Everitt D, M. Crook AM, *et al.* Treatment of highly drug-resistant pulmonary tuberculosis. *N Engl J Med.* 2020;382(10):893-902. doi: 10.1056/nejmoa1901814.
43. Conradie F, Bagdasaryan TR, Borisov S, Howell P, Mikiashvili L, Ngubane N, *et al.* Bedaquiline–pretomanid–linezolid regimens for drug-resistant tuberculosis. *N Engl J Med.* 2022;387(9):810-823. doi: 10.1056/nejmoa2119430.
44. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment, 2022 update. Geneva: World Health Organization; 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.