



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



U.N.A.M.

11219

4

FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

I.M.S.S.

HOSPITAL DE INFECTOLOGÍA
CENTRO MÉDICO NACIONAL "LA RAZA"

"EFICACIA DE LA CIPROFLOXACINA ASOCIADA A AMIKACINA, ETAMBUTOL Y PIRAZINAMIDA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON TUBERCULOSIS PULMONAR MULTIDROGORRESISTENTE.

TESIS

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

PARA OBTNER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN INFECTOLOGÍA

PRESENTA:

RUDY MANUEL LÓPEZ Y LÓPEZ

TUTOR: DR. CARLOS E. HERMIDA ESCOBEDO

LUGAR DE REALIZACIÓN:

2002

CLÍNICA DE TUBERCULOSIS, HOSPITAL DE INFECTOLOGÍA
CENTRO MÉDICO NACIONAL "LA RAZA"
DEL INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.


HOJA DE FIRMAS DEL HOSPITAL DE INFECTOLOGIA
CENTRO MEDICO LA RAZA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

Centro Médico la Raza
Hospital de Infectología



DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E
INVESTIGACIÓN


DR. ENRIQUE CARLOS HERMIDA ESCOBEDO
COORDINADOR DE EDUCACIÓN MEDICA E INVESTIGACIÓN


DRA. ELENA URDEZ HERNÁNDEZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE INFECTOLOGIA


DR. ENRIQUE CARLOS HERMIDA ESCOBEDO
ASESOR

INDICE

RESUMEN.....	1
ANTECEDENTES.....	2
JUSTIFICACIÓN.....	9
OBJETIVO.....	11
MATERIALES Y METODOS.....	11
RESULTADOS.....	13
DISCUSIÓN.....	16
BIBLIOGRAFÍA.....	18

RESUMEN

“Eficacia del esquema terapéutico que incluye Ciprofloxacina asociada a Amikacina, Etambutol y Pirazinamida para el tratamiento de pacientes con tuberculosis pulmonar multidrogorresistente”.

Resumen:

Mycobacterium tuberculosis causa la muerte de más personas que cualquier otro agente infeccioso, una quimioterapia eficaz contra la tuberculosis se apoya en dos principios fundamentales: Primero, hay resistencia genética espontánea en la población de bacilos tuberculosos no expuestos previamente a los fármacos antituberculosos y segundo, en el paciente infectado los bacilos existen en forma de tres poblaciones bacterianas diferentes; en lesiones cavitarias, en lesiones caseosas cerradas y dentro de las células de los macrófagos. Según estos principios es necesario administrar una combinación de fármacos bactericidas para prevenir el crecimiento de bacterias resistentes; la multirresistencia se produce cuando los bacilos resistentes superan en número a los bacilos susceptibles, a causa de selección y multiplicación de las mutantes resistentes como consecuencia de tratamientos inapropiados. La tuberculosis multidrogorresistente tiende a reaccionar al tratamiento con mayor lentitud y los regímenes deben incluir por lo menos tres fármacos a los cuales sean susceptibles los microorganismos y vigilarse de manera directa para garantizar su cumplimiento.

OBJETIVO:

Determinar La eficacia del esquema antituberculoso que incluye ciprofloxacina asociada a etambutol amikacina y pirazinamida en el tratamiento de pacientes con tuberculosis pulmonar multidrogorresistentes después de 12 meses de tratamiento al momento de la negativización de la baciloscopía

Materiales y Métodos:

Se estudiaron pacientes con diagnóstico de tuberculosis pulmonar documentada microbiológicamente que excretan bacilos resistentes a 2 o más medicamentos antituberculosos

Variable independiente, el esquema antituberculoso que consistió en la combinación de ciprofloxacina con amikacina más pirazinamida y etambutol por un periodo de 12 a 18 meses. Variable dependiente cualitativa nominal, la curación o falla terapéutica a los 12 meses del tratamiento. 41 pacientes estudiados en el periodo de Marzo de 1995 a Junio de 1999, de la Clínica de tuberculosis del Hospital de Infectología Centro Médico Nacional la Raza Unidad de Medicina Familiar o la división de Medicina Preventiva del Instituto Mexicano del Seguro Social IMSS

RESULTADOS:

En el periodo comprendido de Marzo de 1996 a Junio de 1999 se incluyeron un total de 41 pacientes, de los cuales 26 fueron de sexo masculino y 15 de sexo femenino; el rango de edad consistió en una media de 50.05 años; promedio de edad para el sexo masculino de 52.23 años y de 42.93 para el sexo femenino, mientras que el rango etario comprendido fue de 22 - 81 años para hombres y de 23 - 77 años para mujeres. Los pacientes con enfermedades concomitantes o predisponentes como es el caso de Diabetes Mellitus fue de $n = 22$ (53.6%) que correspondieron $n = 14$ al sexo masculino y $n = 8$ al sexo femenino y los pacientes catalogados con desnutrición proteico energética fueron en total $n = 9$ (22%) perteneciendo $n = 6$ al sexo masculino y $n = 3$ al sexo femenino. El porcentaje de curación fue observado en $n = 28$ (68.4%) $n = 17/26$ (65.38%) hombres y $n = 11/15$ (73.33%) mujeres. Pacientes diabéticos considerados curados fueron en total $n = 9/22$ (40.9%) $n = 5/14$ (35.7%) hombres y $n = 4/8$ (50%) mujeres. Defunciones: $n = 1/41$ (2.43%) observada en 1 paciente de sexo masculino $n = 1/26$ (3.8%)

Los efectos adversos observados durante la terapia fueron: Náusea $n = 6/26$ Hombres y $n = 2/15$ mujeres siendo un total de $8/41$ (19.5%) Vómitos $n = 1/26$ Hombres y $n = 1/15$ mujeres total de $2/41$ (4.8%) Diarrea $n = 0/26$ hombres y $n = 1/15$ mujeres total de $1/41$ (2.43%). Mareos en $n = 2/26$ hombres y $n = 2/15$ mujeres, total de $4/41$ (9.7%). Cefalea $n = 7/26$ hombres y $n = 6/15$ mujeres, total de $13/41$ (31.7%). Elevación de TGO y IGP $n = 3/26$ hombres y $n = 1/15$ mujeres, total $4/41$ (9.7%).

El promedio de negativización de Baciloscopías ocurrió a las 18 semanas

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ANTECEDENTES:

La Tuberculosis es una enfermedad infecciosa causada por *Mycobacterium tuberculosis* que puede afectar prácticamente a cualquier órgano del cuerpo, principalmente a los pulmones, e histológicamente se caracteriza por la formación de granulomas (1,7) El 24 de Marzo de 1882 Robert Koch anunció a la comunidad médica de Berlín el descubrimiento de la causa de la tuberculosis, estos hallazgos fueron confirmados por Austin Flint en los Estados Unidos y Theodore Williams en el Reino Unido (7) Antes del advenimiento de los antibióticos el pilar del tratamiento de la tuberculosis era el reposo al aire libre, en sanatorios especializados; con el desarrollo de la radiología torácica se estableció que la formación de cavidades era el elemento central del carácter progresivo de esta enfermedad

(3) La era moderna de la tuberculosis comenzó, en 1946 con la demostración de la eficacia de la estreptomina En 1952 se desarrolló un agente más eficaz, la isoniacida lo que determinó que la tuberculosis fuera curable en la gran mayoría de casos, y los pacientes dejaron de ser infecciosos, la duración de los regímenes terapéuticos disminuyó progresivamente de 18 a 24 meses, antes de la disponibilidad de la rifampicina a 9 meses y ulteriormente a 6 meses con el uso de combinaciones de varios fármacos Se reconoció por primera vez la resistencia a los antimicrobianos antituberculosos poco después de que se empezaron a administrar (4,5)

Pyle describió la aparición de resistencia farmacológica durante el tratamiento con estreptomina en 1947 y hasta hace poco se han dilucidado las bases moleculares de la resistencia farmacológica a los agentes antituberculosos (6)(34)

La Organización Mundial de la Salud en 1992 declaró a la tuberculosis como una "Emergencia Global" (4,5,6) Se ha estimado que 1,7 billones de personas; 1/3 de la población mundial están infectados con *M. tuberculosis* Este reservorio de individuos

infectados resulta en 8 millones de nuevos casos de tuberculosis y 2.9 millones de muertes anualmente. Una gran preocupación fue la reciente emergencia epidémica de cepas multidrogorresistentes de *M. tuberculosis*, llamada la tercera Epidemia, como todas las demás formas de resistencia medicamentosa, el fenómeno de la tuberculosis multirresistente es enteramente producto del ser humano, observación que también fue ampliamente atribuida a la epidemia del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) (8,9) (17,20,28).

Actualmente la prioridad esencial no es el tratamiento de la tuberculosis multirresistente, sino la prevención; la tuberculosis multidrogorresistente se define como un caso de tuberculosis (generalmente pulmonar) que excreta bacilos resistentes a dos o más medicamentos antituberculosos. En los pacientes que no han recibido ningún tratamiento previo con medicamentos antituberculosos, la resistencia se denomina *Primaria*. Si es dudoso que el paciente no haya recibido algún tratamiento anterior se habla de resistencia *Inicial*. La resistencia inicial es una combinación de resistencia primaria y de resistencia adquirida.

En los pacientes en que hay constancia de un tratamiento anterior (de más de un mes de duración) la resistencia se denomina *Adquirida o Secundaria*.

Adecuados datos de tasas y estudios que reflejen la multidrogorresistencia a nivel global, son muy limitados, algunos métodos estandarizados de laboratorio están disponibles en varias comunidades, pero su experiencia publicada es frecuentemente pequeña y usualmente no es representativa. Sin embargo las más altas tasas de multidrogorresistencia adquirida a nivel mundial fue revisada: Nepal (48%) Estado de Guajarat, India (34%) Nueva York USA (30%) Bolivia y Corea (15%).

En México, la mortalidad por tuberculosis en todas sus formas en 1995 fue de 51 por 100,000 habitantes, solamente por tuberculosis pulmonar hubo 4,023 defunciones, lo equivalente a 11 muertes diarias. En los últimos 2 años el promedio de casos nuevos es de 47 casos diarios (13,14)

En el Instituto Nacional de Referencia Epidemiológica (INDRE) entre 1989 a 1993 de un total 1,637 cepas de *Mycobacterium tuberculosis*, reportó una resistencia primaria (8.2%) y Resistencia Secundaria (63%): de éstas 27% fueron resistentes a una droga, el 31.2% a 2 drogas y más del 30% a tres drogas. (13,30)

En el Instituto Nacional de la Nutrición de 84 pacientes en donde se aisló *Mycobacterium tuberculosis*, el 30% fueron resistentes

Resistencia a isoniacida en un 24%, a rifampicina en un 19%, a estreptomocina en un 12%, a etambutol en un 10%, a ácido paraminosalicílico en un 9%, a etionamida en un 7% y a kanamicina en un 6% (12)

En 1997 la Secretaría de Salud de México en colaboración con los Centers of Diseases Control and Prevention (CDC) desarrollaron e implementaron una encuesta nacional sobre multidrogorresistencia como un proyecto global sobre tuberculosis y resistencia a drogas, para este estudio 31 Estados y el Distrito Federal fueron categorizados por su tasa de incidencia de tuberculosis: alta, media y baja. Baja California, (alta) Sinaloa (alta) y Oaxaca (media) fueron seleccionados como los primeros de nueve participantes en esta encuesta

Las instituciones participantes fueron la Agencia de la Secretaría de Salud (SSA) y el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) que son las dos instituciones que proveen del cuidado de la Salud al 80% de la población, para el diagnóstico y manejo de casos de tuberculosis reportados; en este análisis la resistencia a una o mas drogas fue definida como

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

resistencia a isoniacida, rifampicina o pirazinamida que son las tres drogas de primera línea utilizadas en este país. La resistencia primaria fue definida como un reflejo de la infección por una cepa resistente y resistencia adquirida fue considerada como un reflejo del desarrollo de resistencia durante el curso de un tratamiento previo, la sensibilidad fue efectuada en el INDRE y los CDC para monitoreo y control de calidad de los aislamientos.

La resistencia primaria a uno o más de los tres medicamentos de primera línea usadas en México fue de 12% y resistencia adquirida fue de 50%. La resistencia combinada (Primaria y Adquirida) fue de 26%.

Comparando estos resultados con los de 35 países participantes en el Proyecto Global de Drogoresistencia para Tuberculosis durante 1994 a 1997, México, tiene altos niveles de resistencia primaria, por lo menos para una de 4 drogas de primera línea con un 26% comparándola con un 12% reportada en Estados Unidos de América (EUA). La resistencia primaria a isoniacida fue de 18%.

Se resalta en este estudio las dificultades o limitaciones que se tuvieron para valorar los datos por el subregistro o retardo en la notificación de los casos, los laboratorios no tienen la implementación necesaria o la capacidad para cultivar *Mycobacterium tuberculosis* y los recursos, son limitados para el adecuado control y tratamiento de la enfermedad (14).

En un estudio reciente llevado a cabo en la Clínica de Tuberculosis del Hospital de Infectología del Centro Médico la Raza del IMSS. De 118 cepas aisladas, correspondiendo 31 de pacientes infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (+), se encontró un patrón de resistencia general de 44% (estreptomocina, rifampicina, pirazinamida, etambutol) con una resistencia primaria del 20.5%, resistencia secundaria de 82.2% y multiresistencia de 27.8% (información verbal). Por estos resultados se sugiere o

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

se planea iniciar regímenes terapéuticos con 4 drogas. El tratamiento con 4 drogas es recomendado por los CDC y la Sociedad Americana de Tórax para comunidades con resistencia primaria a Isoniacida \geq a 4% (15,16 17)

En el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) se realizaron cultivos y pruebas de 613 aislados clínicos de 1,743 pacientes. La frecuencia de multirresistencia secundaria fue de 37% , resistencia a rifampicina 10.1%, a isoniacida 9.1% estreptomycin 6.2% La resistencia permanece alrededor del 20% (50)

El tratamiento para la tuberculosis multidrogorresistente constituye lógicamente un lujo al que sólo pueden tener acceso los países con recursos abundantes o relativamente abundantes y en el mejor de los casos es altamente insatisfactorio. los fármacos disponibles para tratarla son menos eficaces que los fármacos de primera línea, requiriéndose regímenes que contengan más cantidad de estos agentes; administrados durante períodos más prolongados, cuyo cumplimiento se complica por la frecuencia de reacciones indeseables observadas con estos, que cada vez son empleados más a menudo; a pesar que en países desarrollados cuentan con acceso a test de drogasensibilidad, los resultados brindan información importante no sólo para la toma de decisiones terapéuticas sino también para los esfuerzos de control de ésta enfermedad, y al facilitarnos esta disponibilidad los costos para el tratamiento de una enfermedad multidrogorresistente son altos.(20 21 22 23) la unica esperanza que tenemos es la prevención

La terapia directamente observada, regímenes supervisados intermitentemente, la combinación de drogas y otras formas novedosas tales como la Inmunoterapia, todas requieren evaluaciones operacionales (25,26,27) Es esencial el conocimiento de estas

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

intervenciones para poder lograr un adecuado control de este problema de importancia mundial. (28,29)

Existen muy pocos trabajos publicados sobre la eficacia de los tratamientos dirigidos hacia cepas multirresistentes y algunos grupos notifican sus experiencias en intentos de controlar este grave problema. Se condujo un estudio para valorar la eficacia de las fluorquinolonas (Ofloxacina) en el tratamiento de tuberculosis multidrogorresistente en pacientes con microorganismos resistentes a isoniacida y rifampicina o isoniazida, rifampicina, etambutol y/o pirazinamida. Fueron ingresados a 1 de 3 grupos randomizados, el grupo placebo recibió 4 drogas estándar. 188 pacientes fueron enroliados al estudio y solamente 121 (64%) completaron al menos 6 meses de tratamiento. 86% (47/55) del grupo de ofloxacina convirtieron a esputo negativo y cultivos (-) con intervalos de 2 semanas, comparados con 70% (46/66) en el grupo placebo. El tiempo promedio de la conversión del esputo fue de 62 días para el grupo de ofloxacina y de 101 días para el grupo placebo. (51)

En el Hospital Nacional de Tuberculosis de Masan en Corea, se evaluó retrospectivamente el resultado del tratamiento de la tuberculosis multirresistente sólo con quimioterapia revisando la evolución clínica de 107 pacientes con tuberculosis pulmonar resistente a isoniacida y rifampicina, en seguimiento después de hospitalización entre Marzo 1993 y Junio 1996. 107 pacientes (edad media de 38,3 años) habían recibido previamente un promedio de 5 drogas y tenían aislamiento de bacilos ácido alcohol resistentes (BAAR) que según su patrón de sensibilidad eran resistentes a 4 drogas. Sobre 63 pacientes con datos suficientes para seguimiento, 52 (82,5%) respondieron a la quimioterapia (con cultivos negativos en por lo menos 3 meses consecutivos); 11 pacientes (17,5%) no acusaron respuesta y seguían con cultivos (+). En un análisis multivariado la respuesta desfavorable estuvo asociada significativamente con el mayor número de drogas resistentes utilizadas

antes del tratamiento actual, que consistió en combinaciones a base de pirazinamida, protionamida, cicloserina, ofloxacina y ácido paraminosalicílico, no se observaron recaídas en los respondedores. Otro estudio reciente mostró algunos patrones de susceptibilidad para agentes antituberculosos de segunda línea. Las cepas fueron seleccionadas en base a su resistencia a por lo menos 2 drogas de primera línea. Los patrones de resistencia fueron para kanamicina (19.6%), capreomicina (10.9%), cicloserina (8.7%), fluorquinolonas (23%), amikacina (17.4%), etionamida (4.3%). Los resultados indican que estos medicamentos son activos contra cepas polirresistentes (53).

A continuación mostramos algunos regímenes utilizados en la actualidad (47)

Regímenes potenciales para tratamiento de la Tuberculosis con varios patrones de drogo-resistencia			
Resistencia.	Régimen sugerido	Duración de terapia	Comentarios.
Isoniacida, Estreptomina Pirazinamida	Rifampicina Etambutol y Amikacina*	9 meses.	Excelentes tasas de respuesta.
Isoniacida Etambutol (+/-)Estreptomina	Rifampicina, Pirazinamida Quinolona y Amikacina*	9 a 12 meses	Eficacia comparable al régimen de arriba
Isoniacida Rifampicina (- -) Estreptomina	Pirazinamida Etambutol Quinolona Amikacina**	18 meses después de conversión del cultivo	**Para los pacientes con resistencia a Isoniacida y Rifampicina podría darse terapia inyectable por al menos 6 meses después de la conversión del cultivo
Isoniacida Rifampicina y Etambutol (+/-) Estreptomina	Pirazinamida, Quinolona Amikacina***Ψ	24 meses después de la conversión del cultivo	***Ψ Puede cambiarse con los siguientes agentes: ácido paraminosalicílico, cicloserina y etionamida
Isoniacida Rifampicina Pirazinamida (+/-) Estreptomina	Etambutol Quinolona Amikacina***Ψ	24 meses después del la conversión del cultivo	***Ψ Igual
Isoniacida, Rifampicina Pirazinamida y Etambutol (+/-) Estreptomina	Quinolona Amikacina***Ψ	24 meses después de la conversión del cultivo	Considerar Cirugía.

JUSTIFICACIÓN:

Las fluorquinolonas son potentes agentes antibacterianos utilizados clínicamente contra tuberculosis multidrogasresistente, y consideradas como fármacos de segunda línea para el tratamiento de esta enfermedad, 2 fluorquinolonas: la ciprofloxacina y la ofloxacina son actualmente utilizadas como drogas antituberculosas, (41) su principal blanco de acción es sobre la DNA girasa que es la enzima responsable de controlar el enrollamiento de la doble cadena de ácidos nucleicos y cuya interrupción favorece la muerte celular (10 11) La ciprofloxacina es un antibiótico de amplio espectro con actividad contra microorganismos Gram positivos y Gram negativos, incluyendo *Mycobacterium tuberculosis*, las concentraciones mínimas inhibitorias (MIC) van de 0.125 hasta 2.0 µg/ml (48) Estudios farmacocinéticos han demostrado su adecuada biodisponibilidad incluso oralmente alcanzando concentraciones séricas y tisulares adecuadas. Se publicó la actividad bactericida temprana y esterilizante de ciprofloxacina en pacientes con tuberculosis pulmonar, (42-45) un estudio similar valoró su actividad a diferentes dosis 250 mg, 500 mg, 1,000 mg y 1,500 mg. Se demostró mayor actividad antimicobacteriana a dosis mayores; (45) también se demostró su buena tolerancia y seguridad durante el periodo de tratamiento para tuberculosis pulmonar (40) otro estudio controlado comparó un régimen utilizando ciprofloxacina, estreptomina, isoniacida y pirazinamida por 2 meses, seguido de isoniacida y ciprofloxacina los siguientes 4 meses contra el tratamiento corto convencional; 200 pacientes fueron enrolados y 168 valorados. La esterilización fue retardada en el brazo que contenía ciprofloxacina (0.5 meses $p = .001$) esto fue particularmente más aparente en un subgrupo de pacientes VIH (+) (diferencia de 1.2 meses $p = 0.0004$) y más importante, la recaída clínica y microbiológica fue mayor en el grupo de ciprofloxacina de acuerdo al

estadio de la enfermedad por VIH (0/81 vrs. 7/75), ($p = 0.005$). (39) Estos datos generaron reacciones y se publicó información que mostraba que la ciprofloxacina no es un fármaco de primera línea para tratar tuberculosis y que los tratamientos cortos utilizándola resultaban siendo subóptimos con tasas de recaída de 17% aproximadamente (31,38) El uso de las fluorquinolonas mereció una adecuada aclaración al observar su alta respuesta (96%) entre pacientes VIH (-) tratados por tuberculosis multidrogorresistente en la ciudad de Nueva York (49) Estos pacientes recibieron la quinolona en una media de 568 días (rango de 150 a 787 días) Actualmente se recomiendan dosis de ciprofloxacina de 1,000 a 1,500 mg y ofloxacina 800 mg (dosis única diaria). (47) facilitando así el cumplimiento y la observación directa de la terapia (35) También se probó su perfil de seguridad en tratamientos largos con pocos efectos adversos (41) Existen reportes de fallas terapéuticas por adquisición de resistencia a las fluorquinolonas por parte del *Mycobacterium tuberculosis* en donde una simple sustitución de un aminoácido, la mutación en la Serina en el codón 95 es responsable de conferirle la resistencia (33-34) La nefrotoxicidad con los aminoglucósidos probados ha sido infrecuente, leve y reversible y su utilización es más a menudo una vez al día La ototoxicidad es lo más preocupante cuando se utilizan por largo tiempo, un audiograma basal y mensual debe ser efectuado en los pacientes que reciben esta terapia para cepas multidrogorresistentes que requieren terapia prolongada (35) Especialmente ante la falta de datos de susceptibilidad, el tratamiento empírico empleando 2 o más agentes de segunda línea o más tóxicos puede ser limitado a pocas circunstancias, tales como pacientes con historia de tratamientos previos, pacientes que creemos que han sido infectados por cepas multidrogorresistentes o pacientes que no han mostrado mejoría clínica después de haber iniciado un tratamiento estándar a base de 4 drogas (32) Las autoridades nacionales de salud deberán establecer una reglamentación farmacéutica

rigurosa para limitar el empleo de estos medicamentos de segunda línea a fin de evitar la aparición de casos incurables de tuberculosis.

OBJETIVO:

Determinar La eficacia del esquema antituberculoso que incluye ciprofloxacina asociada a etambutol amikacina y pirazinamida en el tratamiento de pacientes con tuberculosis pulmonar multidrogorresistentes, después de 12 meses de tratamiento al momento de la negativización de la baciloscopia

MATERIALES Y METODOS:

El presente estudio es un ensayo clínico abierto no comparativo

Criterios de Inclusión: Pacientes con diagnóstico de tuberculosis pulmonar multidrogorresistente definida como la que presentan aquellos pacientes con resistencia a isoniacida y rifampicina quienes a pesar del tratamiento permanecen con baciloscopias positivas después de haber sido tratados en su Unidad de Medicina Familiar o la división de Medicina Preventiva del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) Estos pacientes recibieron esquema terapéutico antituberculoso estrictamente supervisado, que al finalizar la terapia persistieron con baciloscopias positivas y cultivos positivos Todos los aislamientos microbiológicos fueron procesados por el método de BACTEC; a las cepas se les efectuó pruebas de suceptibilidad para isoniacida, rifampicina, etambutol, pirazinamida y estreptomina Los aislados fueron resistentes a isoniacida y rifampicina

Criterios de Exclusión: Se excluyeron pacientes definidos como recaídas, interrupciones del tratamiento, casos crónicos o pacientes transferidos de otros distritos

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

rigurosa para limitar el empleo de estos medicamentos de segunda línea a fin de evitar la aparición de casos incurables de tuberculosis.

OBJETIVO:

Determinar La eficacia del esquema antituberculoso que incluye ciprofloxacina asociada a etambutol amikacina y pirazinamida en el tratamiento de pacientes con tuberculosis pulmonar multidrogorresistentes, después de 12 meses de tratamiento al momento de la negativización de la baciloscopia

MATERIALES Y METODOS:

El presente estudio es un ensayo clínico abierto no comparativo

Criterios de Inclusión: Pacientes con diagnóstico de tuberculosis pulmonar multidrogorresistente definida como la que presentan aquellos pacientes con resistencia a isoniacida y rifampicina quienes a pesar del tratamiento permanecen con baciloscopias positivas después de haber sido tratados en su Unidad de Medicina Familiar o la división de Medicina Preventiva del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) Estos pacientes recibieron esquema terapéutico antituberculoso estrictamente supervisado, que al finalizar la terapia persistieron con baciloscopias positivas y cultivos positivos Todos los aislamientos microbiológicos fueron procesados por el método de BACTEC; a las cepas se les efectuó pruebas de suceptibilidad para isoniacida, rifampicina, etambutol, pirazinamida y estreptomina Los aislados fueron resistentes a isoniacida y rifampicina

Criterios de Exclusión: Se excluyeron pacientes definidos como recaídas, interrupciones del tratamiento , casos crónicos o pacientes transferidos de otros distritos

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

rigurosa para limitar el empleo de estos medicamentos de segunda línea a fin de evitar la aparición de casos incurables de tuberculosis.

OBJETIVO:

Determinar La eficacia del esquema antituberculoso que incluye ciprofloxacina asociada a etambutol amikacina y pirazinamida en el tratamiento de pacientes con tuberculosis pulmonar multidrogorresistentes, después de 12 meses de tratamiento al momento de la negativización de la baciloscopia

MATERIALES Y METODOS:

El presente estudio es un ensayo clínico abierto no comparativo

Criterios de Inclusión: Pacientes con diagnóstico de tuberculosis pulmonar multidrogorresistente definida como la que presentan aquellos pacientes con resistencia a isoniacida y rifampicina quienes a pesar del tratamiento permanecen con baciloscopias positivas después de haber sido tratados en su Unidad de Medicina Familiar o la división de Medicina Preventiva del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) Estos pacientes recibieron esquema terapéutico antituberculoso estrictamente supervisado, que al finalizar la terapia persistieron con baciloscopias positivas y cultivos positivos Todos los aislamientos microbiológicos fueron procesados por el método de BACTEC; a las cepas se les efectuó pruebas de suceptibilidad para isoniacida, rifampicina, etambutol, pirazinamida y estreptomcina Los aislados fueron resistentes a isoniacida y rifampicina

Criterios de Exclusión: Se excluyeron pacientes definidos como recaídas, interrupciones del tratamiento , casos crónicos o pacientes transferidos de otros distritos

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Todos los pacientes incluidos fueron tratados con el esquema antituberculoso que consistió de ciprofloxacina 500 a 750 mg. V O cada 12 horas, etambutol 1,200 mg. cada 24 horas, pirazinamida 2 g V O cada 24 horas durante 12 meses, amikacina 500 mg. IM cada 24 horas por 30 días, luego cada tercer día por 30 días y 2 veces por semana por 30 días

Los pacientes fueron citados para evaluarlos clínica y bacteriológicamente en la Consulta Externa con un seguimiento mensual, para revisión clínica, estudio radiológico y de laboratorio, biometría hemática, pruebas de funcionamiento hepático, química sanguínea, se hizo mayor énfasis en estudios microbiológicos mediante baciloscopías obtenidas por expectoración espontánea, consistiendo en 3 muestras consecutivas cada mes y procesadas en el laboratorio de bacteriología, para observación directa de bacilos ácido alcohol resistentes (BAAR) en frotis de esputo, se utilizó la tinción de Ziehl- Neelsen y cultivo de Lowenstein-Jensen y Middlebrook 7H11, se le dio mayor importancia a las muestras recolectadas a los 6 y a los 12 meses de duración del tratamiento. La adherencia y el apego al tratamiento fue supervisada por el personal de las unidades de Medicina Familiar y Medicina Preventiva

Fracaso del Retratamiento definido como la situación de un enfermo de tuberculosis que excreta bacilos tras la aplicación completa del régimen de retratamiento a los 8 meses, bajo observación directa por algún agente de salud. Los criterios de fracaso fueron principalmente bacteriológicos, pero se consideraron los siguientes puntos: esputo persistentemente positivo, más cultivos (+), el fenómeno de descenso y ascenso (negativización inicial y luego persistentemente positivo), deterioro radiológico, deterioro clínico e informe de farmacorresistencia.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Curación: La definimos principalmente por negativización de las baciloscopias a los 6 y 12 meses de tratamiento con cultivos (-), con mejoría clínica y radiológica de los pacientes

Curación Clínica: Ausencia de síntomas

Curación Bacteriológica: negativización de baciloscopias a los 18 meses.

Fracaso Clínico: persistencia de la sintomatología.

Fracaso bacteriológico: persistencia de baciloscopias positivas

El análisis estadístico se basó en comparación de frecuencias

RESULTADOS:

El estudio se efectuó en el periodo comprendido de Marzo de 1996 a Junio de 1999 se incluyeron un total de 41 pacientes, de los cuales 26 fueron de sexo masculino y 15 de sexo femenino; el rango de edad fue de 21 a 81 años. media de 50.05 años; promedio de edad para el sexo masculino de 52.23 años y de 42.93 para el sexo femenino, mientras que el rango comprendido fue de 22 - 81 años para hombres y de 23 - 77 años para mujeres

Los pacientes con enfermedad concomitante o predisponente, tal es el caso de Diabetes mellitus fue de $n = 22$ (53.6%) $n = 14$ que correspondieron al sexo masculino y $n = 8$ al sexo femenino y los pacientes catalogados con desnutrición proteico energética fueron en total $n = 9$ (22%) perteneciendo $n = 6$ al sexo masculino y $n = 3$ al sexo femenino

(tabla 1)

El porcentaje de curación fue observado en $n = 28$ (68.4%), $n = 17/26$ (65.38%) hombres y $n = 11/15$ (73.33%) mujeres (tabla 2)

Pacientes diabéticos considerados curados fueron en total $n = 9/22$ (40.9%), $n = 5/14$ (35.7%) hombres y $n = 4/8$ (50%) mujeres. Defunciones: $n = 1/41$ (2.43%) observada en 1 paciente de sexo masculino $n = 1/26$ (3.8%) (tabla 3)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Curación: La definimos principalmente por negativización de las baciloscopias a los 6 y 12 meses de tratamiento con cultivos (-), con mejoría clínica y radiológica de los pacientes

Curación Clínica: Ausencia de síntomas

Curación Bacteriológica: negativización de baciloscopias a los 18 meses.

Fracaso Clínico: persistencia de la sintomatología.

Fracaso bacteriológico: persistencia de baciloscopias positivas

El análisis estadístico se basó en comparación de frecuencias

RESULTADOS:

El estudio se efectuó en el periodo comprendido de Marzo de 1996 a Junio de 1999 se incluyeron un total de 41 pacientes, de los cuales 26 fueron de sexo masculino y 15 de sexo femenino; el rango de edad fue de 21 a 81 años. media de 50.05 años; promedio de edad para el sexo masculino de 52.23 años y de 42.93 para el sexo femenino, mientras que el rango comprendido fue de 22 - 81 años para hombres y de 23 - 77 años para mujeres

Los pacientes con enfermedad concomitante o predisponente, tal es el caso de Diabetes mellitus fue de $n = 22$ (53.6%) $n = 14$ que correspondieron al sexo masculino y $n = 8$ al sexo femenino y los pacientes catalogados con desnutrición proteico energética fueron en total $n = 9$ (22%) perteneciendo $n = 6$ al sexo masculino y $n = 3$ al sexo femenino

(tabla 1)

El porcentaje de curación fue observado en $n = 28$ (68.4%), $n = 17/26$ (65.38%) hombres y $n = 11/15$ (73.33%) mujeres (tabla 2)

Pacientes diabéticos considerados curados fueron en total $n = 9/22$ (40.9%), $n = 5/14$ (35.7%) hombres y $n = 4/8$ (50%) mujeres. Defunciones: $n = 1/41$ (2.43%) observada en 1 paciente de sexo masculino $n = 1/26$ (3.8%) (tabla 3)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Los efectos adversos observados durante la terapia fueron: Nauseas: $n = 6/26$ hombres, $n = 2/15$ mujeres, total $8/41$ (19.5%) Vómitos: $n = 1/26$ hombres, $n = 1/15$ mujeres, total $2/41$ (4.8%). Diarrea: $n = 0/26$ hombres y $n = 1/15$ mujeres, total $1/41$ (2.43%). Mareos: $n = 2/26$ hombres, $n = 2/15$ mujeres, total de $4/41$ (9.7%). Cefalea: $n = 7/26$ hombres, $n = 6/15$ mujeres, total $13/41$ (31.7%). Elevación de IGO y IGP: $n = 3/26$ hombres, $n = 1/15$ mujeres, total $4/41$ (9.7%). (tabla 4)

El promedio de negativización de baciloscopias ocurrió a las 18 semanas

TABLAS:

ENFERMEDADES SUBYACENTES.

Enfermedad Subyacente	Hombres	Mujeres	TOTAL
Diabetes Mellitus	14	8	22
Desnutrición	6	3	9

Tabla 1.

RESULTADOS DE CURACION:

RESULTADO	HOMBRES (%)	MUJERES (%)	TOTAL (%)
CURACION CLINICA	17 (65.38%)	11 (73.33%)	28 (68.4%)
CURACION BACTERIOLOGICA	17 (65.38%)	11 (73.33%)	28 (68.4%)
FRACASO CLINICO	9 (34.62%)	4 (26.67%)	13 (31.6%)
FRACASO BACTERIOLOGICO	9 (34.62%)	4 (26.67%)	13 (31.6%)

Tabla 2.

RESULTADOS PACIENTES DIABÉTICOS

	HOMBRES	MUJERES	TOTAL
DIABETES MELLITUS	14	8	22
CURACION (%)	5 (35.7%)	4 (50%)	9 (40.9%)
FRACASO (%)	9 (64.3%)	4 (50%)	13 (59.1%)

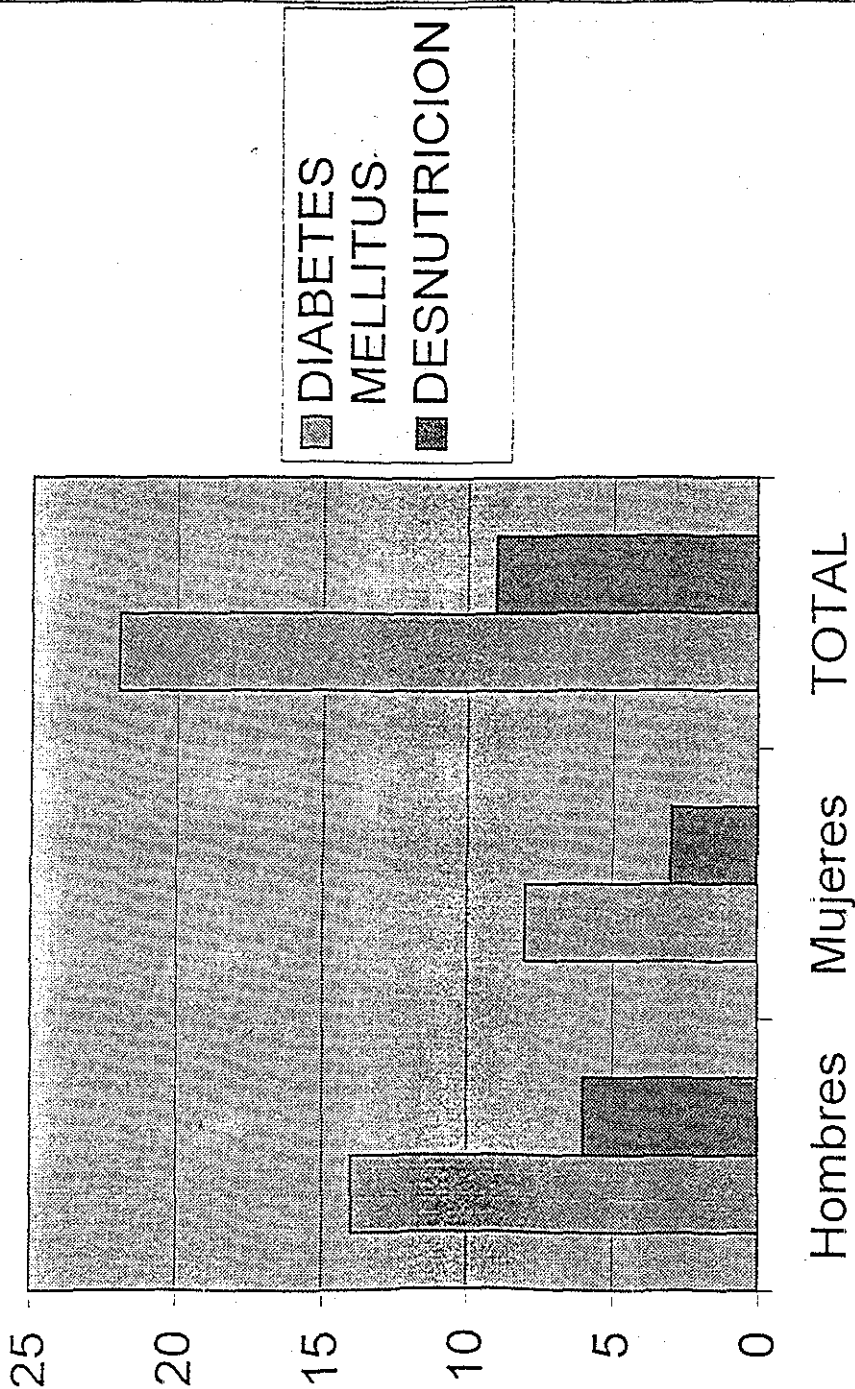
Tabla 3

EFECTOS ADVERSOS

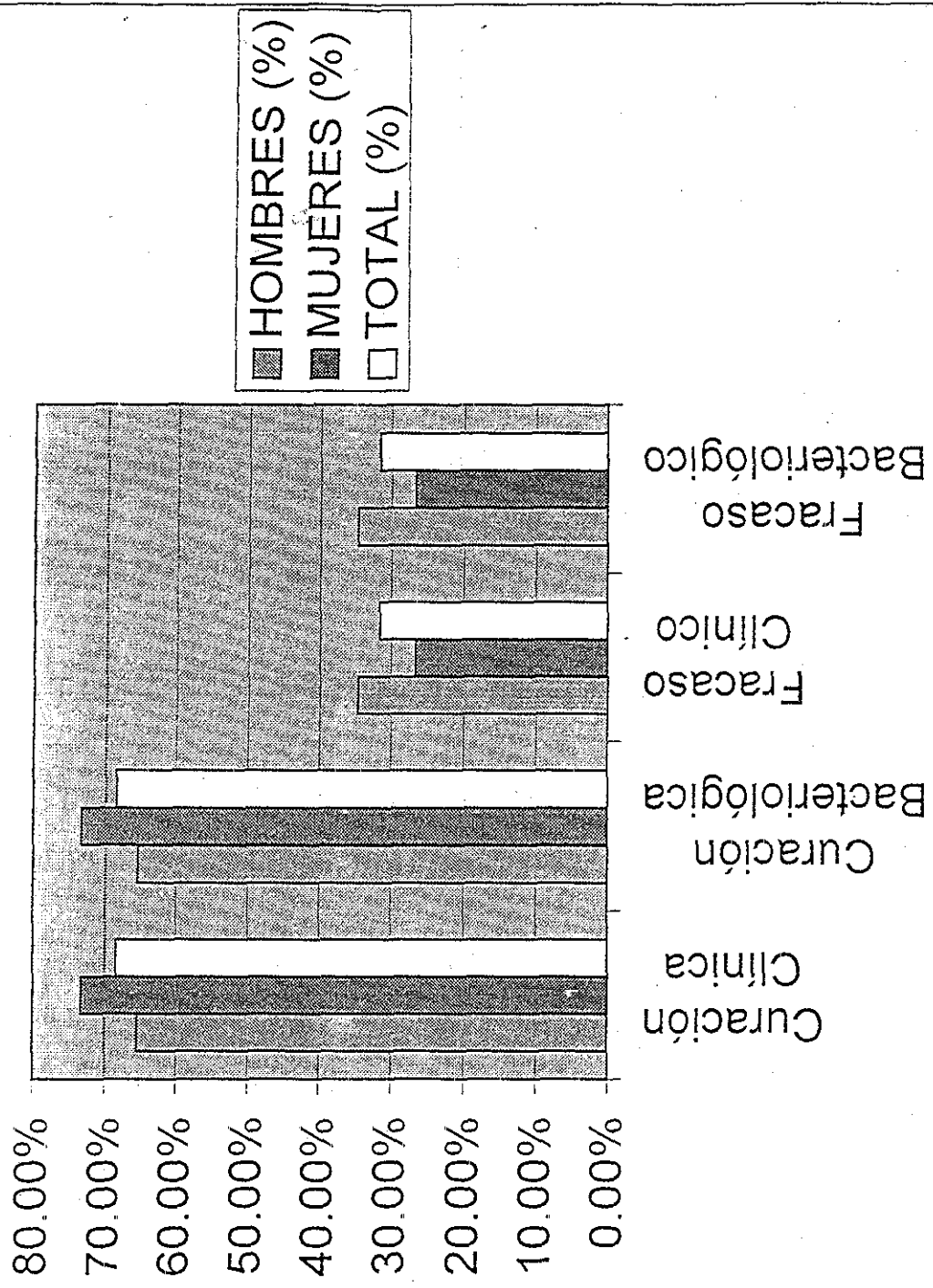
EFEKTOS ADVERSOS	HOMBRES	MUJERES	TOTAL (%)
NAÚSEA	6/26	2/15	8/41 (19.5%)
VOMITOS	1/26	1/15	2/41 (4.8%)
DIARREA	0/26	1/41	1/41 (2.4%)
MAREOS	2/26	2/15	4/41 (9.7%)
CEFALEA	7/26	6/15	13/41 (31.7%)
ELEVACION IGO/TGP	3/26	1/15	4/41 (9.7%)

Tabla 4.

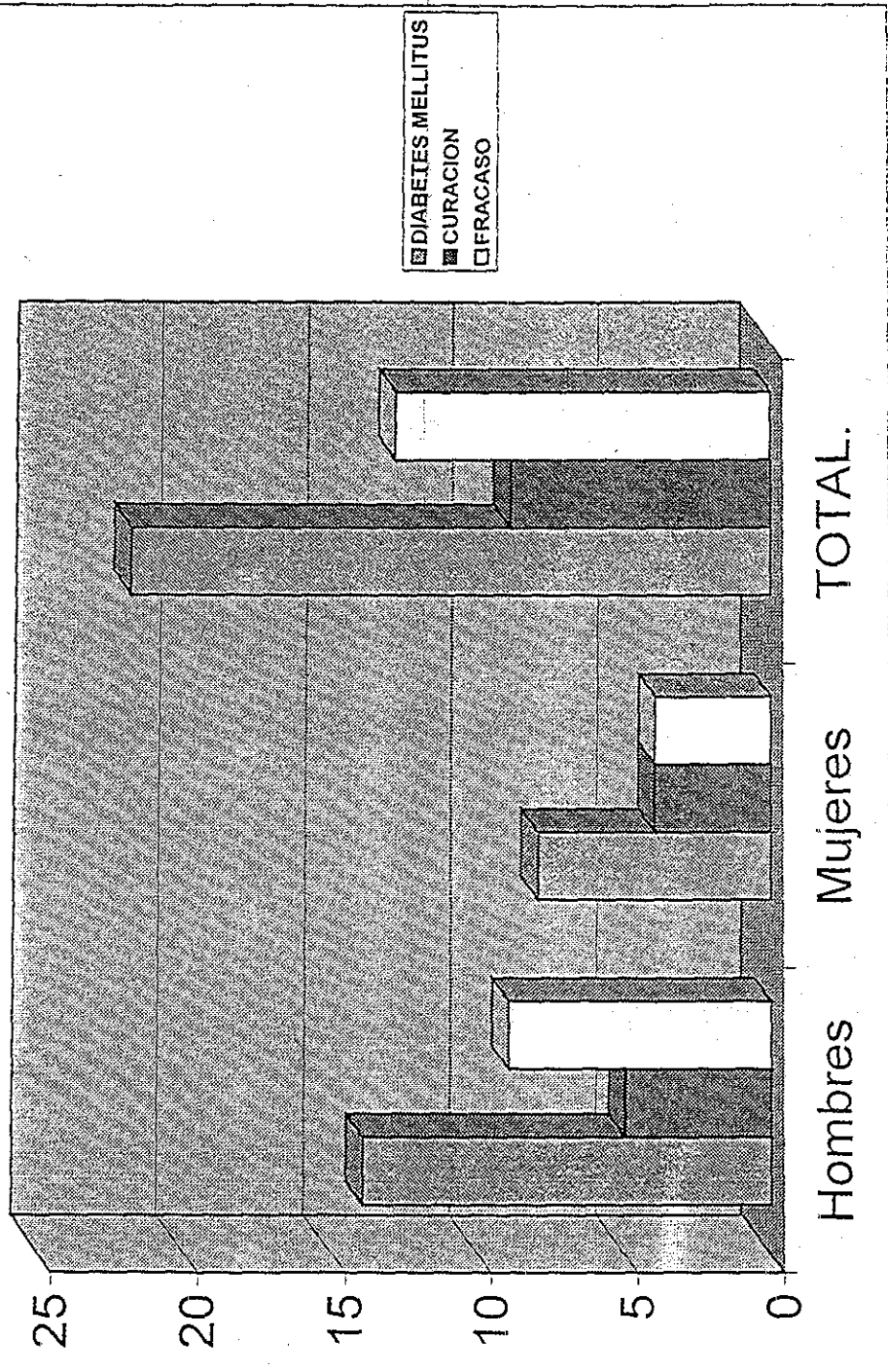
ENFERMEDADES SUBYACENTES



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

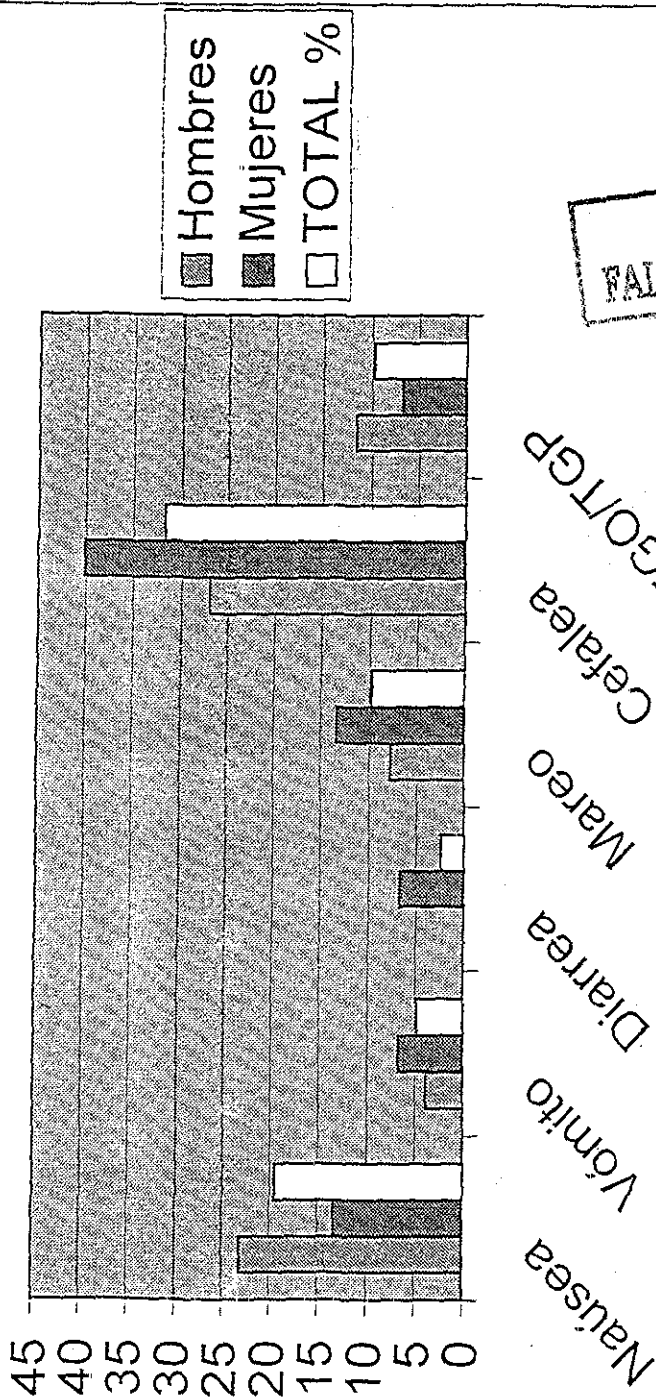


Resultados de Pacientes Diabéticos.



TESIS CON FALLA DE ORIGEN

Efectos Adversos:



TESIS CON FALLA DE ORIGEN

DISCUSIÓN: Después de decenios de falta relativa de interés, los instrumentos actuales de la genética molecular y de la inmunología celular se están aplicando a un ritmo vertiginoso para el estudio de la patogénesis de la tuberculosis, las bases de la reacción inmunológica protectora, y el tratamiento de la tuberculosis; es seguro que de este campo nacerán nuevos criterios para la prevención, y diagnóstico de esta enfermedad.

Es especialmente difícil interrumpir la transmisión de la tuberculosis pulmonar, porque las partículas infecciosas se transportan en el aire, y como se ha observado, una sola partícula que contenga bacilos de *M. tuberculosis* que se deposite de manera estratégica en el pulmón, en un hospedero susceptible es todo lo que se requiere para que se inicie el proceso infeccioso

Como principio general será más eficaz controlar a un contaminante en su origen que después de haberse dispersado por el ambiente. Desde luego, la quimioterapia es, con mucho, la forma más deseable de control de la fuente

El tratamiento moderno de la tuberculosis requiere manipulación apropiada y hábil de los fármacos o de los grupos de fármacos, ya que los pacientes se tratan y curan con quimioterapia nada más, por lo que las reacciones indeseables de los medicamentos están relacionadas con la toxicidad y la hipersensibilidad a los mismos, así como la intolerancia farmacológica; la resistencia y desaparición de los considerados de segunda línea, vuelven más urgentes el adecuado tratamiento de la tuberculosis

No fue sino hasta 1,970 cuando se notificó el primer brote de tuberculosis multidrogorresistente, y reemergió su importancia a nivel mundial

Nuestros resultados concuerdan con los observados en otros estudios que muestran tasas de curación que van desde 56% hasta 96% en pacientes VIH (-). Vale la pena resaltar que no existen muchos ensayos clínicos controlados que comparen el mejor esquema, pero la

experiencia publicada reitera que la terapia estrictamente supervisada va a favorecer los mejores resultados y el éxito en el intento de la curación de esta enfermedad; también se pudo corroborar la buena tolerancia, seguridad y los pocos efectos adversos observados, (menores del 10%) con este tratamiento, así como el buen apego al mismo, por ello podemos considerar que la utilización de las fluorquinolonas es una muy buena alternativa para el tratamiento de la tuberculosis multirresistente. Nuestras fallas terapéuticas ocurrieron en pacientes diabéticos, en donde la enfermedad basal puede jugar un rol determinante en la evolución de la tuberculosis multidrogorresistente.

Para el futuro la prioridad esencial continúa siendo administrar regímenes quimioterápicos estándar a todos los casos con baciloscopia positiva (tanto nuevos como de retratamiento) por lo que conviene tener en cuenta el problema terapéutico de los enfermos de tuberculosis pulmonar multidrogorresistente, porque, aunque estos casos representan una pequeña proporción del total de enfermos tuberculosos, no dejan de plantear un problema permanente a los responsables de su control.

Por falta de recursos financieros, muchos centros de atención no pueden facilitar a los enfermos toda la gama de costosos medicamentos de segunda línea que les brinda cierta esperanza de curación y por otro lado se carece de información sobre el empleo correcto de estos, por lo tanto, quienes puedan hacer frente a ese gasto, dispongan, que los medicamentos de segunda línea se distribuyan únicamente a través de un centro especializado, que esté estrechamente conectado con un laboratorio capaz de realizar cultivos y pruebas fiables de sensibilidad de *M. tuberculosis* a los medicamentos, y que su disponibilidad no sea interrumpida.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Bibliografía:

- 1 - Sir John Crofton, Pierre Chaulet y Dermot Maher Directrices para el tratamiento de la Tuberculosis Farmacorresistente Organización Mundial de la Salud OMS 1997
- 2 - Bates J.H and Stead W.W 1993 The history of tuberculosis as a global Epidemic Med Clin.North Am 77:1205.
- 3 - P. Farmer, J. Bayona, M. Becerra, J. Furin, C. Henry, H. Hiatt, J.Y. Kim, C. Mitnick, E. Nardell, S. Shin The Dilemma of Multi-drug-Resistant Tuberculosis in the global era. The Int. J. Tuberc Lung Dis 1998 Nov 2(11) 869-76
- 4 - Peter F Barnes, Susan A Barrows Tuberculosis in the 1990s, Ann Inter Med. 1993;119:400-410
- 5 - Jerrold J Ellner, Alan R Hinman, Samuel W Dooley, Margaret A Fischl, Kent A Spokowitz, T M Shinnick, M D Isseman and W R Jacobs Jr Tuberculosis Symposium: Problems and Promise The Journal of Infectious Diseases 1993;168:537-51
- 6 - David L Cohn, Flavia Bustreo, and Mario C Raviglione Drug-Resistant Tuberculosis: Review of the Worldwide Situation and the WHO/TUATLD Global Surveillance Project Clinical Infectious Diseases 1997;24(Suppl 1):S121-30
- 7 - A. Zumla, P Mwaba, S B Squire, and J M Grange. The Tuberculosis Pandemic – Which Way Now? Journal of Infection 1999, 38, 74-79
- 8 - Katlenn Neville; Assia Bromberg, Ruven Bromberg, Stanley Bonk Bruce A. Hanna and William N. Room The Third Epidemic-Multidrug-Resistant Tuberculosis. Chest:105;1:Jan:1994 45-48
- 9 - Malin, Adam S; McAdam, Keith P W J Escalating threat from Tuberculosis: The Third Epidemic. Thorax, Vol 50(1S)Suppl 1 Sept 1995 37-42

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- 10 - Talenti, A Genetics and Pulmonary Medicine-5: Genetics of drug resistant Tuberculosis. Thorax Vol 53(9) Sept 1998 793-797
- 11 - Michael D Iseman Gwen A. Huitt; Tuberculosis Clinics in Chest Medicine Vol 18(1) March 1997.
- 12 - Sifuentes Osornio J. Ponce de León L. A, Camacho Mezquital F E, Bobadilla del Valle J M, Infante Suárez M L. Resistencia de *Mycobacterium tuberculosis* en pacientes mexicanos. Rev Inv Clin 1995;47:273-81
- 13 - Instituto Nacional de Diagnóstico y Referencia Epidemiológica. Tuberculosis, Boletín informativo INDRE 1993; 115-6
- 14 - From De Centers For Disease Control and Prevention Population Based Survey for Drug Resistance of Tuberculosis-Mexico 1997; JAMA Vol 280(1) July 1998 14-15
- 15 - And Hoc Committee of the Scientific Assembly on Microbiology. Tuberculosis, and Pulmonary Infections Treatment of Tuberculosis and Tuberculosis Infection in Adults and Children. Clinical Infectious Diseases 1995 21:9-27
- 16 - Joseph H Bates and Edward Nardell A joint Consensus of the American College of Chest Physicians and The American Thoracic Society in cooperation with American Hospital Association Centers for Disease Control and Prevention, National Heart Lung and Blood Institute and Society for Hospital Epidemiology of America Institutional Control Measures for Tuberculosis in the era of Multiple Drug Resistance Chest 1996 108:1690-1710.
- 17 - Peter M Small Robert W Shafer, Philip C. Hopewell Samir P. Singh, Mary J Murphy, Ed Desmond, Marcelino F Sierra, and Gary K Shoolnik Exogenous Reinfection with Multidrug Resistant *Mycobacterium tuberculosis* in Patients with Advanced HIV Infection. The New England Journal of Medicine Vol 328(16) April 1993

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

- 18 - Nadib Salomon, David C. Perlman, Patricia Friedmann, Sara Buchstein, Barry N Kreiswirth and Donna Mildvan. Predictors and Outcome of Multidrug Resistant Tuberculosis. Clinical Infectious Diseases 1995;21:1245-52.
- 19 - Richard F. Jacobs Multiple-Drug-Resistant Tuberculosis. Clinical Infectious Diseases 1994;19:1-10
- 20 - Peter L. Alpert, Sonal F. Munsiff, Marc N. Gourevitch, Barbara Greenberg, and Robert S. Kellin A Prospective Study of Tuberculosis and Human Immunodeficiency Virus Infection: Clinical Manifestations and Factors Associated with Survival. Clinical Infectious Diseases 1997;24:661-8
- 21 - André C. Weltman and Davis N. Rose Tuberculosis Susceptibility Patterns, Predictors of Multidrug Resistance, and Implications for Initial Therapeutic Regimens at a New York City Hospital. Arch Intern Med Vol 154, Oct 10 1994 2161-7
- 22 - William J. Burman, David L. Cohn, Cornelis A. Rietmeijer, Franklyn N. Judson, John A. Sbarbaro and Randall R. Reves. Short-Term Incarceration for the Management of Noncompliance With Tuberculosis Treatment. Chest 112:1 July 1997
- 23 - William J. Burman et al. Noncompliance With Directly Observed Therapy for Tuberculosis. Chest:111:5; May 1997
- 24 - American Thoracic Society Medical Section of the American Lung Association Diagnostic Standards and Classification of Tuberculosis. A Rev Respir Dis 1990 142:725-35
- 25 - Romualdo Olvera Castillo y Lina Edith Pérez González Resistencia secundaria a Tuberculosis. Revista del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Vol 6(4) Octubre-Diciembre 1993.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- 26 - Marian Goble, Michael D Iseman, Lorie A Madsen, Dennis Waite, Lynn Ackerson, and Robert Horsburgh Treatment of 171 Patients with pulmonary Tuberculosis Resistant to Isoniazid and Rifampin. The New England Journal of Medicine Vol 328(8) Feb 1993
- 27 - Thomas R. Frieden, Timothy Sterling, Ariel Pablos Mendez, James O Kilburn, George M. Cauthen and Samuel W Dooley The Emergence of Drug-Resistant Tuberculosis in the New York City. The New England Journal of Medicine Vol 328(8) Feb 1993.
- 28 - Margarita E Villarino, Lawrence J. Geiter, Patricia M. Simone The Multidrug-Resistant Tuberculosis Challenge to Public Health Efforts to Control Tuberculosis. Public Health Reports Nov Dec 1992 Vol 107(6) 616-25
- 29 - Lee W. Riley Drug-Resistant Tuberculosis Clinical Infectious Diseases 1993;17(Suppl 2):S442-6
- 30 - Carlos Pérez Guzmán, Alfredo Torres Cruz, Francisco Quiñonez Falconi y Héctor Villareal Velarde Tuberculosis Multidrogoresistente: Algunas consideraciones Clínicas. Revista del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Vol 12(2)Abril-Junio 1999 143-7
- 31 - Richard J O'Brien Ciprofloxacin is Not a Component of First-Line TB. Chest 1994 Oct;106(4):1312
- 32 - Gleissberg, Virginia The Threat of Multidrug-resistance: is Tuberculosis ever untreatable or uncontrollable?. The Lancet Vol 353(9157) 20 March 1999 998-9
- 33 - Chen Xu, Barry N Kreiswirth, Srinand Sreevatsan, James M Musser, and Karl Drlica Fluorquinolone Resistance Associated with Specific Gyrase Mutation in Clinical Isolates of Multidrug-Resistant *Mycobacterium tuberculosis*. The Journal of Infectious Diseases 1996;174:1127-30

- 34 - Ashok Rattan, Awdhesh Kalia, and Nishat ahmad. Multidrug-Resistant *Mycobacterium tuberculosis*: Molecular Perspectives. Emerging Infectious Diseases Vol 4(1)Jan-March 1998.
- 35.- Peloquin, Charles A. Berning, Shaun E. Advice on Treatment of Drug-Resistant Tuberculosis. American Journal of Health-System Pharmacy Vol 54(6) March 15 1997 700-1
- 36 - Thomas A. Kenyon, Renee Ridzon, Roberta Luskin-Hawk, Carol Schultz, William S Paul, Sarah E. Valway, Ida M. Onorato and Kenneth Castro. A Nosocomial of multidrug-Resistant Tuberculosis. Annals of Int Med Vol 127(1) July 1997 32-36.
- 37 - Brian R. Edlin, Jerome I. Tokars, Michael H. Grieco, Jack I. Crawford, Julie Williams, Emelia M. Sordillo, Kenneth R. Ong, James O. Kilburn, Samuel W. Dooley, Kenneth Castro, William R. Jarvis and Scott D. Holmberg. An outbreak of Multidrug-Resistant Tuberculosis among Hospitalized Patients with the Acquired Immunodeficiency Syndrome. The New Journal of Medicine Vol 326(23) June 1992
- 38 - Beate Heym, Nadline Honoré, Chantal Truffot-Pernot, Aresh Banerjee, Catherine Schurra, William R. Jacobs Jr, Jan D. van Embden, Jacques H. Grosset, Stewart T. Cole. Implications of multidrug-resistance for the future of short-course chemotherapy of tuberculosis: a molecular study. The Lancet Vol 344 July 30 1994 293-98
- 39 - N. Kennedy, L. Berger, J. Curram, R. Fox, J. Gutmann, G. M. Kisyombe, N. Sam, F. I. Ngowi, A.R.C. Ramsay, A.O.S. Saruni, G. Tillotson, L.O. Uiso, M. Yates and S.H. Gillespie. Randomized Controlled Trial of a Drug Regimen That Includes Ciprofloxacin for the Treatment of Pulmonary Tuberculosis. Clinical Infectious Diseases 1996;22:827-33

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- 40 -N. Kennedy, R. Fox, L. Uiso, F.I. Ngowi, and S.H. Gillespie. Safety profile of ciprofloxacin during long-term therapy for pulmonary tuberculosis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 1993 32, 897-902.
- 41.-George J. Alangaden and Stephen A. Lerner. The Clinical Use of Fluoroquinolones for the Treatment of Mycobacterial Diseases. *Clinical Infectious Diseases* 1997;25:1213-21.
- 42.- Denis A. Mitchison. Early Bactericidal Activity and Sterilizing Activity of Ciprofloxacin in Pulmonary Tuberculosis. *Am J Resp Crit Care Med*. 1995 March 151(3pt1):921-2
- 43 - Kishor C. Mohanty and Tilak M. Dhangayee. Controlled Trial of Ciprofloxacin in Short-term Chemotherapy for Pulmonary Tuberculosis. *Chest* 104(4) Oct 1993
- 44 - Shaun E. Berning, Lorie Madsen, Michael D. Iseman, and Charles A. Peloquin. Long-Term Safety of Ofloxacin and Ciprofloxacin in the Treatment of Mycobacterial Infections. *Am J Resp Crit Care Med* Vol 151 1995 2006-9
- 45 - Frederick A. Sirgel, Frederick J. Botha, Donald P. Parkin, Bernard W. Van de Wal, Robert Schall, Peter R. Donald, and Denis A. Mitchison. The Early Bactericidal Activity of Ciprofloxacin in Patients with Pulmonary Tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* Vol 156 1997 901-905
- 46 - Fabio Franzetti, Andrea Gori, Eurico Iemoli, Paola Maraviglia, Franco Mainini, Tiziana Quirino, Anna Degli Esposti, Maura degli Innocenti, Anna Grassini, Giampiero Nardi, and Antonietta Cargnel. Outcome of Multidrug-Resistant Tuberculosis in Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients. *Clinical Infectious Diseases* 1999;29:553-60
- 47 - Schlossberg, David. Tuberculosis and Nontuberculous Mycobacterial Infections 1999 4th Edition



- 48 - Vincent J Labombardi and Lucille Cataldo-Caputzal Ciprofloxacin Suceptibility testing by MIC and Disk Elution of Drug-Resistant *Mycobacterium tuberculosis* and *Mycobacterium avium* Complex. Antimicrobial Agent and Chemotherapy July 199337(7) 1050-2.
- 49 - Telzalk EE Sepkowitz K, Alpert P. Et al: Multidrug-resistant tuberculosis in patients without HIV infection N. England J Med 1995;333:907-911
- 50 - C R Olvera, G L E Pérez, C J Villaba. Tuberculosis multiresistente en México 1994 1997 INER D.F The International Journal of tuberculosis and Lung Diseases Vol 3(9) Sept 1999 Suppl 11 S119.
- 51 - P A Willcox G Maarteus, L Walters, A Smart, W Willcox, H Schoeman Treatment of Multidrug-resistant pulmonary tuberculosis with ofloxacin-based therapy: a placebo controlled double blind study The International Journal of tuberculosis and Lung Diseases Sept 1998
- 52 - S K Park, C I Kim, S D Song Outcome of Chemotherapy in 107 patients with pulmonary tuberculosis resistant to isoniazid and rifampin. The International Journal of tuberculosis and Lung Diseases vol 2(11) 1998 877-84
- 53 - L Fattorini, E Iona, O F Thoresen, M R. Oggioni, G Orru, G Pozzi, G Orefici Suceptibility of Polyresistant strains of *Mycobacterium Tuberculosis* from Italy to First-and Second -Line Antituberculous Agent. Citation Abstract of the 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy Sept 1999 276