

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

TUBERCULOSIS: RESISTENCIA EN LA QUIMIOTERAPIA

Estudio realizado en el hospital
Jacaltenango, Huehuetenango

TESIS

Presentada a la Junta Directiva de la
Facultad de Ciencias Médicas de la
Universidad de San Carlos de Guatemala

Por

LUIS ALFONSO AYALA ZAPATA

En el acto de su investidura de

MEDICO Y CIRUJANO

I N D I C E

- 1.- INTRODUCCION
- 2.- ANTECEDENTES
- 3.- JUSTIFICACION
- 4.- OBJETIVOS
- 5.- HIPOTESIS
- 6.- MATERIAL Y METODOS
- 7.- DEFINICIONES
- 8.- ASPECTOS TEORICO Y PRACTICO
- 9.- ASPECTO TECNICO
- 10.- ASPECTO OPERATIVO
- 11.- REGIMENES QUIMIOTERAPICOS MAS ADECUADOS AL
USO EN SALUD PUBLICA EN AMERICA LATINA
- 12.- MEDIDAS TERAPEUTICAS SECUNDARIAS
- 13.- RESULTADOS
- 14.- CONCLUSIONES
- 15.- RECOMENDACIONES
- 16.- REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

INTRODUCCION

Para los guatemaltecos la tuberculosis es una de las enfermedades que con más frecuencia oímos, vemos y vivimos; que ocasiona disminución de la productividad; que es padecida por una considerable parte de la población; y que contribuye en forma nefasta a la mortalidad elevada en nuestra querida Patria (1, 2) y en Latinoamérica.

En algunas comunidades cobra mayor importancia, siendo así como en el Municipio de Jacaltenango, del Departamento de Huehuetenango, la tuberculosis es la causa número cinco más frecuente de morbilidad, correspondiendo a un 9.27% del total de consultas en demanda espontánea (3).

Con el uso de la vacuna B.C.G. (bacilo de Calmette-Guérin), con la toma de radiografías en masa por la División de Tuberculosis, con el uso de baciloscopía y tuberculina en los dispensarios antituberculosos, se ha iniciado una lucha contra esta enfermedad, que se debe incrementar (3) y fortalecer para ir ganando el terreno perdido ante la presencia agresiva del bacilo de Koch, que en circunstancias como las nuestras hace favorable su diseminación.

Aunque algunos medios diagnósticos que se continúan utilizando (por ejemplo: Rx en masa), no sean los más adecuados y se relegue a un segundo término los más efectivos (por ejemplo: baciloscopía), no entraremos a discutir ese punto en el presente trabajo, pero dejamos establecido que la baciloscopía, como medio diagnóstico, es el más adecuado (por una serie de ventajas) y es

elemento básico para establecer el diagnóstico (5,6, 53).

El arma principal de lucha contra la tuberculosis es la vacuna B.C.G. y, la segunda medida decisiva es la detección de los casos para ponerlos en tratamiento (7).

Un aspecto muy importante en esta guerra sin tregua, es el adecuado y completo tratamiento de los casos detectados, ya que se ha determinado y demostrado (4) que los factores importantes en la conducta antituberculosa son la quimioterapia y la cooperación del enfermo, quedando como factor poco importante la gravedad de la enfermedad y, como factores sin importancia los siguientes: reposo, comodidad, clínica, atención de enfermería, dieta, psicológicos y hospitalización (48).

Una vez detectado y diagnosticado un caso, es de vital importancia la localización de los contactos e iniciarles un tratamiento de inmediato, tanto a los segundos como al primero.

Un obstáculo significativo es el que se presenta cuando un caso en tratamiento convencional no responde al mismo y no se modifica o progresa el cuadro clínico y bacteriológico; y es por ello que, considerándolo de sumo interés, la presente revisión trata sobre el tema de la resistencia a la quimioterapia antituberculosa, concretándose a analizar únicamente ciertos aspectos en los que pueda estar comprendido el tema que nos ocupa.

ANTECEDENTES

En una investigación de la Unión Internacional Contra la Tuberculosis (8), en 651 pacientes, se diagnosticó resistencia primaria en el 10.8%. El 8.4% mostró resistencia a una droga; el 2.1% a dos drogas; y el 0.1% a las tres drogas. El tratamiento con la quimioterapia estándar en estos casos, permitió observar que había respuesta bacteriológica favorable en una proporción considerable.

El tema que nos ocupa fue objeto de una investigación por parte del Servicio de Tratamiento de la Tuberculosis de Hong Kong y el Consejo Británico de Investigaciones Médicas (9,10), habiendo encontrado, en 566 casos investigados, que la resistencia a una, dos y tres drogas, fue de 17.6%, 6.6% y 6.3%, respectivamente.

Se encontró negativización al año de un promedio de 91.22%. Estos informes permitieron a Mitchinson estimar el papel de la resistencia primaria en el fracaso de la quimioterapia. (27)

La tasa de fracaso (ésto es, los fracasos bacteriológicos durante la quimioterapia, más las recaídas bacteriológicas posteriores), en los pacientes de Africa Oriental, tratados con regímenes que contienen rifampicina, fue de 25% en aquellos pacientes con resistencia inicial a isoniácida sola; 0% en los pacientes con resistencia a estreptomycin sola; y 48% en los que tenían resistencia a ambas drogas. Estos descubrimientos son similares a los que se hallan en la quimioterapia estándar convencional. Sin embargo, como la proporción de pacientes con cepas resistentes iniciales, en los estudios de Africa Oriental, fue de alrededor del 9% (la mayoría a una sola droga), el resultado general para todos los

pacientes (sensibles y resistentes) fue solo del 2% menos favorable que si se considera solo al grupo de pacientes totalmente sensibles (22).

En Argelia se tomaron 844 pacientes, divididos en tres grupos:

- 84 pacientes con bacilos resistentes
- 334 pacientes con bacilos sensibles
- 326 pacientes sin prueba de sensibilidad antes del tratamiento.

Se dio tratamiento empírico en los tres grupos y con régimen estándar.

Los resultados generales demostraron una evolución favorable en 77.5% de los pacientes sin prueba de sensibilidad; 80.5% de aquellos con bacilos sensibles; y 55.5% de aquellos con bacilos resistentes (20, 11).

En Guatemala (14) se efectuó un estudio en los pacientes - del Hospital Antituberculoso "San Vicente", tomando como material de estudio aquellos casos a quienes se les efectuó sensibilidad antibiótica, encontrándose 46% de resistencia a estreptomycin; 40.9% de resistencia a isoniácida; y 33.3% fueron resistentes a ambas drogas, siendo el sexo masculino el más afectado. - (54%).

JUSTIFICACION

En la práctica diaria, tratando casos, se ha encontrado que uno de los factores del fracaso en la quimioterapia utilizada, es la resistencia presente en buena parte de estos casos.

Y aunado a esto, la falta de estudios y bibliografía al respecto en nuestro medio, es lo que motiva a llevar a cabo la presente investigación, predominantemente bibliográfica.

Con este trabajo espero contribuir en algo a la bibliografía y fuentes de información a donde poder acudir al ser necesario.

OBJETIVOS

- a) Presentar datos obtenidos en Guatemala, como contribución a situaciones similares y darlos a conocer, divulgándolos en el presente estudio.
- b) Recabar información y analizarla en lo concerniente a trabajos extranjeros y su adaptación en lo posible a nuestro medio.
- c) Aportar nuevos conocimientos al problema de la resistencia a la quimioterapia tuberculosa en Guatemala.
- d) Búsqueda de posibles soluciones y evaluación de las mismas en relación a la tuberculosis como problema nacional.
- e) Contribuir con un mejor y más completo conocimiento de la situación real de la resistencia a la quimioterapia de la tuberculosis en Guatemala.
- f) Mejorar los métodos de tratamiento antituberculoso en Guatemala.
- g) Incrementar los conocimientos sobre el Método Científico, aplicándolo.

HIPOTESIS

- 1.- La resistencia a la quimioterapia antituberculosa es un factor importante en la falla de la lucha contra la tuberculosis.
- 2.- Es necesario reformar y adaptar constantemente los regímenes de tratamiento con medicamentos antituberculosos según las características de la resistencia encontrada.
- 3.- Con la colaboración del enfermo se reducirán las fallas en el tratamiento antituberculoso considerablemente.
- 4.- El "tratamiento por fases" seguido en Jacaltenango es efectivo y fácil de seguir por la población analfabeta, que lo acepta muy bien.

MATERIAL Y METODOS

A mi disposición encontré las puertas abiertas de las Instituciones siguientes:

- Biblioteca de la Liga Guatemalteca contra la tuberculosis.
- Biblioteca de la Dirección General de Servicios de Salud.
- Biblioteca de la Facultad de Ciencias Médicas en la Ciudad Universitaria.
- Biblioteca del Instituto de Nutrición de Centro América y Panamá.
- Biblioteca de la Organización Mundial de la Salud y de la Oficina Panamericana Sanitaria.
- Biblioteca del Hospital Jacaltenango.
- Archivos del Hospital Jacaltenango.

Además conté con los archivos personales de:

- Doctor José del Valle
- Doctor Arturo Romero
- Doctora Dorothy Erickson
- Doctora María Annel.

Tomé como referencia básica Biological Abstracts, pudiendo obtener de esta fuente datos importantes y que no son de fácil acceso por otros medios, ya sea por lo nuevo de los mismos, así como por los diferentes idiomas y la inexistencia de ellos en nuestro país.

Revisé la bibliografía escrita en los últimos años, que se refiere al objeto de la presente revisión que es la resistencia a la quimioterapia antituberculosa en diferentes lugares del mundo.

En la consulta externa y emergencia del Hospital Jacaltenango, se incluyó a todo paciente en demanda espontánea y se tomaron todos aquellos pacientes diagnosticados como tuberculosos por baciloscopia, por placa de tórax, por biopsia y/o por historia clínica y examen físico altamente sospechoso de ser un caso de tuberculosis.

DEFINICIONES

CASO TUBERCULOSO:

"Aquel enfermo que expulsa bacilos tuberculosos" (O.M.S.)

SINTOMATICO RESPIRATORIO:

"Aquel paciente toser crónico de dos a cuatro semanas de evolución".

CONTACTO:

"Toda persona expuesta a contraer la enfermedad por la relación continua y prolongada con un caso de tuberculosis, ya sea por razones familiares, laborales u otras".

DROGAS DE PRIMERA LINEA:

"Son las usadas siempre en primera instancia cuando se trata de un tuberculoso que no haya sido previamente tratado".

DROGAS DE SEGUNDA LINEA:

"Son las utilizadas en segunda instancia, es decir cuando los pacientes se han hecho resistentes a las drogas de primera línea, teniendo los inconvenientes de su alta dosis e intolerancia, hay necesidad de usar tres drogas simultáneas durante un año como mínimo".

TRATAMIENTO ESTANDAR:

Es aquella terapéutica prolongada, combinada (asociación de drogas en determinadas fases) y continuada (uso regular de las drogas) buscando baja toxicidad, fácil operación y bajo costo.

QUIMIOTERAPIA ESTANDAR:

Es IN.H - EST - PAS.

TRATAMIENTO "POR FASES":

Son varias drogas utilizadas en diferentes combinaciones según diferentes regímenes prescritos (por ejemplo: Véase cuadro #1).

RESISTENCIA:

Es un fenómeno biológico que permite al germen escapar a la acción del antibiótico, sobrevivir y multiplicarse.

CEPAS SILVESTRES O SALVAJES:

Bacilos que jamás han estado en contacto con antibióticos.

MUTACION:

Cambios genéticos bruscos.

BACILOS O CEPAS RESISTENTES:

Los que tienen capacidad para multiplicarse en los medios de cultivo, en presencia de altas concentraciones de droga. Y en el paciente persiste o se agrava el cuadro clínico.

BACILOS O CEPAS SENSIBLES:

Aquellos que no pueden desarrollarse en medios que contienen quimioterápicos específicos. Y en el paciente hay mejoría clínica o resolución completa.

RESISTENCIA PRIMARIA:

Cuando proviene de un paciente que nunca ha recibido quimioterapia antituberculosa. Es aquella que se encuentra en individuos recién diagnosticados como tuberculosos.

RESISTENCIA SECUNDARIA O ADQUIRIDA:

Cuando proviene de un paciente cuyos bacilos, inicialmente sensibles, dejaron de serlo después de un período de tratamiento adecuado o no. Es aquella que deriva de la selección hecha por el antibiótico, de las mutantes naturales que la cepa contiene.

TUBERCULOSO ALTAMENTE SOSPECHOSO:

Aquel paciente que es contacto de un caso comprobado, con fiebre y escalofríos nocturnos, caquéctico, anoréxico, tosedor crónico y con patología pulmonar presente al examen físico, o con adenopatía muy indicativa de infección tuberculosa.

RESISTENCIA CRUZADA:

Es la aparición de resistencia a un medicamento no usado por el enfermo, a consecuencia de haberse creado resistencia a otro que el enfermo se está administrando.

ASPECTOS TEORICO Y PRACTICO

Toda especie biológica cuenta con fenómenos defensivos con los que evita su extinción. Y así ha sucedido con el *Mycobacterium tuberculosis* que rápidamente puso en marcha uno de estos mecanismos lo que se tradujo en la creación de la resistencia a los quimioterápicos.

Hay tres mecanismos que las especies microbianas utilizan para lograr escapar a la acción de los antibióticos (12).

- a) Adaptación: es la posibilidad que tienen los gérmenes de sobrevivir en el medio adverso (con antibiótico) sin variar su condición biológica, solo creando circunstancias especiales que contrarresten la acción de la droga.
- b) Transferencia directa: es la transmisión del germen resistente al sensible de un "factor de transferencia" (de la condición de resistencia).
- c) Mutación selección: que consiste en la aparición de cepas mutantes (ya definidas) y que al contacto con los antibióticos son seleccionados por ser resistentes a los mismos y por que ya no son competencia de las cepas sensibles.

Siendo encontrada resistencia del *Mycobacterium tuberculosis* más frecuentemente conforme hay mayor uso de quimioterapia, es urgente la necesidad de hallarle una adecuada solución a dicho problema.

Esta solución anteriormente mencionada, ha sido la de recurrir a diferentes medicamentos, entre los que se hallan, principalmente:

ethionamida
cicloserina
morfazinamida
rifampicina
ethambutol
pirazinamida
kanamicina
tioacetazona.

Cuando son dadas dos drogas antituberculosas simultáneamente, la acción resultante antimicrobiana se aumenta y se retarda el desarrollo de resistencia bacteriana a cualquiera de las drogas (24).

La resistencia bacteriana a los agentes antituberculosos es un problema frecuente en los niños.

Cuando la resistencia a isoniazida surge en el curso del tratamiento, la droga debería de ser continuada.

La resistencia adquirida en niños no es común, pero evidencia en adultos con enfermedad crónica cavitaria sugiere que algunos de los resultados benéficos de la droga no podrían estar perdidos cuando la resistencia bacteriana surge.

La infección primaria con bacilos resistentes a la isoniácida ocurre tanto en adultos como en niños y la infección producida podría ser tratada con terapia combinada de dos agentes antimicrobianos (excluida la isoniácida).

Datos reportados por Canetti han provisto lineamientos referentes al desarrollo de resistencia, la importancia de grandes poblaciones bacilares iniciales en el huésped infectado y la existencia de "persistencia" sensibles a la droga en el huésped des-

pués de tratamiento a largo plazo (25, 26).

En los humanos, el mayor número de bacilos es encontrado en cavidades donde hay $1 \times 10^7 - 10^8$ organismos presentes, en contraste con focos caseosos duros, donde hay solo $1 \times 10^2 - 10^3$ bacilos. En la mayoría de tipos de tuberculosis extrapulmonar, las poblaciones iniciales son más pequeñas que en tuberculosis cavitaria. En infecciones latentes hay menor cantidad de bacilos: no más de 100 organismos dentro del huésped. Antes de ser instituida la quimioterapia en cualquier paciente, debería de estimarse el número total de bacilos infectantes del paciente para llevar a cabo una selección racional de una o más drogas en tratamiento.

Cuando hay grandes poblaciones bacilares la resistencia emerge casi invariablemente cuando solo es usada una droga. Es característico de todas las drogas antituberculosas.

Para algunos antibióticos el desarrollo de la resistencia es casi desconocido, no importa de que infección se trate.

Esta no es la forma característica de la estreptomycin, cuya selección del mutante resistente a la droga es especialmente común.

En la tuberculosis la mayor parte de las drogas operan en forma similar a la estreptomycin. Esto se debe al surgimiento de cepas resistentes a la droga, que están presentes en el huésped, previo al inicio de tratamiento y que son seleccionadas con el mismo tratamiento.

En 1×10^6 bacilos presentes en un huésped, se pueden esperar varias cepas resistentes a alguna de las drogas tuberculosas.

Mutaciones con resistencia a una sola droga ocurren con

una frecuencia de aproximadamente $1 \times 10^5 - 10^6$ divisiones.- Así que un paciente con un crecimiento de $1 \times 10^8 - 10^9$ organismos podría esperarse que haya crecimiento de miles de mutantes resistentes. Afortunadamente esta resistencia es a una droga sola y la resistencia cruzada en tuberculosis no es de gran importancia.

La aparición de mutantes resistentes a dos drogas, requiere un gran número de bacilos y aparecen con una frecuencia de cerca de $1 \times 10^{11} - 10^{12}$ divisiones.

El prerrequisito fundamental en la quimioterapia es la administración de, por lo menos, dos drogas a las cuales sea sensible el germen.

La importancia de la rápida multiplicación de todos los organismos y produciendo un marcado efecto bactericida para reducir el número de organismos dentro del huésped, ha promovido el concepto de quimioterapia de dos fases para la tuberculosis:

- 1) Una fase corta de tratamiento intensivo.
- 2) Un período largo de tratamiento con una o dos drogas.

Este régimen se ha popularizado en la última década y persiste su uso común hoy en día (30, 31).

En estudios más recientes se indica que tres drogas pueden no ser necesarias más allá de un tratamiento primario en una tuberculosis avanzada.

El ácido paraamino salicílico no es un agente potente. - Cuando está en grandes concentraciones in vitro permite el crecimiento de organismos sensibles (27).

Cuando el tratamiento es acompañado de una droga que no inhibe completamente el crecimiento de un mutante resistente a otras drogas, sucede que este tratamiento falla.

Régimenes conteniendo dos drogas altamente potentes, son tan efectivas en el tratamiento de la tuberculosis avanzada como en tratamientos con tres drogas, conteniendo ácido paraamino salicílico como una de ellas. (28, 29).

Tomando estos datos junto con el conocimiento de que mayor número de efectos indeseables se incrementa con el régimen de tres drogas, se apoya el uso de dos drogas potentes en el tratamiento inicial de una tuberculosis avanzada.

Después de una fase inicial de tratamiento intensivo, ha sido propuesta una segunda fase de tratamiento menos intensivo (30, 31).

Cuando la población de bacterias viables ha sido reducida a un total de 1×10^4 organismos o menos, la multiplicación persistente de los organismos restantes es mucho menos peligrosa, por que la posibilidad del surgimiento de mutantes resistentes está casi eliminada.

La segunda fase del tratamiento se inicia hasta que la radiografía de tórax se ha estabilizado y un cultivo negativo está bien establecido. Esto lleva de 6 a 12 meses.

Luego se utiliza una terapéutica de una droga, que es isoniacida, habiendo sido reportada altamente efectiva.

Cuando es dada una combinación de isoniacida y estreptomina diariamente, por seis meses, y es seguida por isoniacida sola, se han observado resultados altamente aceptables.

Con el uso de drogas potentes en la fase de tratamiento inicial, es probable que el tiempo requerido para las dos drogas se acortará y que la duración de la fase de seguimiento de tratamiento con una sola droga pueda ser reducida (32-34).

La política de continuar con isoniácida sola por un período de tiempo indefinido y, además, para toda la vida en aquellos pacientes con enfermedad extensa y cavitación persistente, está injustificado. (35)

La isoniácida continúa siendo la droga más importante para el tratamiento de la tuberculosis, pero se ha incrementado la precaución y cuidados con las posibles reacciones tóxicas que pueden ser ejercidas.

Rifampicina es la nueva droga más importante y efectiva que se ha desarrollado para el tratamiento, juntamente con la isoniácida.

La tasa de mutación de la resistencia a la rifampicina de cepas salvajes de *Mycobacterium tuberculosis*, es cerca de 1×10^6 en algunas y es menos frecuente en otras (36). Es una droga de actividad igual o superior a la isoniácida (21), capaz de esterilizar las lesiones (66) y muy baja proporción de mutantes resistentes (1×10^8) (67).

Todas las mutantes resistentes son altamente resistentes pero no hay resistencia cruzada con otras drogas antituberculosas. Evidencias preliminares indican que la resistencia es medida por rechazo ascendente de la rifampicina por la pared celular microbiana (37). El mecanismo de la resistencia a la rifampicina no depende del desarrollo de una barrera a la droga, sino de un posible cambio en la conformación de la polimerasa del ácido ribonucleico dependiente del deoxirribonucleico. O sea, que pare-

ce que la rifampicina inhibe la iniciación en la cadena de la síntesis del ácido ribonucleico.

La etionamida y la cicloserina producen tan serias y frecuentes reacciones tóxicas que su uso es reservado para los pacientes poco comunes, que excretan organismos resistentes a otras drogas menos tóxicas.

La cicloserina solo es efectiva a dosis completas y, en este nivel las manifestaciones tóxicas del sistema nervioso central son tan frecuentes, que es aconsejable durante su uso un monitoreo constante que requiere hospitalización.

La estreptomina es el más activo de los aminoglicósidos usados (capreomicina, kanamicina y viomicina). La resistencia cruzada ha ocurrido frecuentemente entre capreomicina y viomicina y es menos común entre capreomicina y kanamicina.

Los aminoglicósidos no deben, generalmente, ser usados juntos.

La Pirazinamida ha sido reservada para el tratamiento de pacientes con organismos resistentes a las drogas estándar (38, 39).

La pirazinamida es una droga que debe ser usada junto con dos drogas efectivas adicionales, si se quiere evitar resistencia a la droga en el tratamiento inicial de pacientes conteniendo gran número de organismos (40).

Para tratamiento inicial se debería seleccionar un régimen para la mayoría de los pacientes a partir de las siguientes drogas: isoniácida, ethambutol, estreptomina y rifampicina.

Cuando es dada una quimioterapia apropiada para pacientes nuevos recién descubiertos, la resistencia a las drogas no debería de desarrollarse. Sin embargo los problemas de resistencia a las drogas van aumentando y ellos son usualmente explicados debido a la ingestión irregular de las drogas prescritas, o muy raramente a la resistencia primaria.

Es cierto que cuando se da estreptomycin dos o tres veces a la semana con isoniácida diaria, los organismos resistentes frecuentemente surgen.

La falla del tratamiento y el surgimiento de resistencia a las drogas puede ser detectado tempranamente en la mayoría de los casos. Si el esputo de un paciente no se negativiza después de seis meses de quimioterapia, podría ser llamado un "fallo aparente", porque del dos al cinco por ciento de los pacientes con enfermedad severa pueden tener positivo el esputo a los seis meses, siendo aún sensibles los organismos a las drogas usadas.

Hay una fuerte sospecha de resistencia a la droga cuando el esputo es negativo al inicio, o ligeramente positivo, y luego se transforma en positivo, o fuertemente positivo.

En estos casos se requiere estudios de sensibilidad y el programa de quimioterapia debe ser reemplazado por el uso de tres nuevas drogas.

Si el paciente tiene una buena combinación de drogas y el esputo se negativiza después del tratamiento inicial, la recaída es rara. Cuando se observa esto, los organismos continúan siendo sensibles a las drogas empleadas.

Un régimen de rifampicina, ethambutol y capreomicina es probablemente la mejor combinación para pacientes excretando -

organismos resistentes a isoniácida, estreptomycin y ácido para-aminosalicílico. Esta combinación debe ser administrada hasta que el esputo se negativice; entonces la capreomicina debe discontinuarse y se continuará la terapéutica con dos drogas por un total de 24 meses.

La práctica de administrar isoniácida en aquellas situaciones donde los organismos son resistentes a ella, es injustificada (44).

Rifampicina y ethambutol sin una tercera droga han dado también resultados excelentes (45, 46).

La kanamicina y la viomicina son drogas de reserva efectivas, aunque se debe recordar la toxicidad de la kanamicina y los problemas de resistencia cruzada con la capreomicina y viomicina.

La pirazinamida administrada en dosis diarias de 40 miligramos por kilogramo de peso, es una excelente droga de reserva combinada con dos drogas adicionales (47).

La ethionamida y la cicloserina son las drogas de reserva menos tolerada; su uso debe reservarse para los pacientes con resistencia a las drogas, en quienes no puede ser implantado el uso de otro régimen y que son los más raros casos.

La pirazinamida, etionamida y cicloserina, son agentes orales usados en el tratamiento de la tuberculosis cuando ha sido demostrada resistencia a las drogas más comunmente usadas y menos tóxicas.

Usualmente la dosis de la ethionamida es de 750 miligramos (15 miligramos por kilogramo de peso). Si un paciente no tolera

esta dosis, por lo menos, la droga no debe ser usada (50).

Los pacientes, recibiendo tratamiento con capreomicina, kanamicina, viomicina o estreptomina, deben ser evaluados constantemente por su función vestibular, audición y efectos renales (51).

ASPECTO TECNICO

Las dos técnicas más importantes usadas en Europa para medición de la sensibilidad micobacteriana a las drogas, son: (54, 10)

- Método de las proporciones de Canetti (Francia)
- Método de la mínima concentración inhibitoria de Mitchinson (Inglaterra).

El método que recomienda la Organización Panamericana de la Salud es el de las proporciones de Canetti, variante simplificada (53).

Hay varios problemas técnicos de laboratorio para determinar la resistencia micobacteriana a las drogas antituberculosas - usadas actualmente (55).

Con la tioacetazona se encontró una gran discordancia entre la resistencia in vitro y la respuesta terapéutica de los pacientes. Por esta razón no se suele recomendar la prueba de la sensibilidad a la tioacetazona, especialmente si el régimen estandar inicial de los pacientes incluye tres drogas antituberculosas, tales como: isoniacida, estreptomina y tioacetazona (56).

La estimación de la mínima concentración inhibitoria de la tioacetazona de titulaciones in vitro presenta dificultades no encontradas con otras drogas antituberculosas. Sabiendo que es una droga bacteriostática, es inestable en el medio de cultivo, y no debe permitirse su deterioro durante la incubación de las titulaciones. También no hay un corte final de la inhibición; de esta manera, se incrementa la inhibición del crecimiento del bacilo tuberculoso, extendiéndose sobre un amplio campo de concentra-

ciones. Finalmente, las cepas deben contener una proporción de organismos resistentes naturales, variando de acuerdo a la región del mundo de la cual se obtuvo la cepa (57).

ASPECTO OPERATIVO

Desde este punto de vista del programa de tuberculosis se deben tener en cuenta las siguientes consideraciones:

- a. Todos los laboratoristas concuerdan en que la prueba de sensibilidad micobacteriana a las drogas antituberculosas, es una técnica altamente compleja y muy poco confiable, aún en muchos laboratorios de países desarrollados. Por ejemplo: en un estudio especial, realizado en 43 laboratorios de los Hospitales de la Administración de Veteranos de los Estados Unidos, se encontró que en once de ellos las pruebas de sensibilidad no eran fidedignas (58). Los resultados fueron más desalentadores en los establecimientos del Servicio de Laboratorios de Salud Pública de Inglaterra y Gales (59). Según las informaciones reunidas en esta Oficina Central, son pocos los laboratorios de América Latina que practican con exactitud las pruebas de sensibilidad.
- b. Las pruebas de sensibilidad no son necesarias para orientar el tratamiento de los pacientes nuevos, cuando el régimen estándar inicial comprende tres drogas antituberculosas (isoniacida-estreptomicina-ethambutol). Es clásico ya el estudio en Hong Kong, realizado por el Consejo Británico de Investigaciones Médicas sobre este problema (9,10). Como ya mencionamos anteriormente sus resultados demostraron - que una resistencia inicial tan elevada, que llegue al 30%, no tiene mucha importancia como causa de fracaso del tratamiento, cuando éste incluye tres drogas en primera fase.
- c. Quede, pues, limitada la indicación de las pruebas de sensibilidad a los pacientes en los cuales ha fracasado el tratamiento inicial, o sea, para orientación del retratamiento.

Pruebas para la producción de niacina y actividad de la catalasa del bacilo tuberculoso, son de ayuda en la detección de la presencia de resistencia a las drogas. Las micobacterias atípicas, la mayoría de las cuales presentan una resistencia primaria a las drogas, son pobres productoras de niacina (51).

Cepas del *Micobacterium tuberculosis*, las cuales son resistentes a la isoniácida, tienen una actividad de la catalasa disminuida.

La prueba de sensibilidad a las drogas es el mejor método disponible de identificar la resistencia micobacteriana a las drogas y debería ser hecha siempre que se inician programas de retratamiento.

Desafortunadamente los resultados son frecuentemente muy tardados (se requiere un mínimo de tres semanas).

Muestras de esputo adecuadas deben ser colectadas antes del inicio de la quimioterapia (5, 53), pero el tratamiento no debe esperar mientras estos resultados están pendientes.

Cuando sea posible se debe reiniciar el tratamiento con dos drogas, por lo menos, que el paciente no haya recibido previamente.

Pacientes con organismos resistentes a las drogas reciben, por lo menos, dos y preferiblemente tres drogas (dos orales y una inyectada) a las cuales sean sensibles estos organismos.

Una nueva y sola droga potencialmente efectiva a uno o más regímenes que han fallado, no debe utilizarse, a menos que los patrones de sensibilidad del organismo sean conocidos y la adición de esta droga sola no sea causa de desarrollo de resistencia.

Algunos Médicos prefieren mantener la isoniácida en un régimen de retratamiento, a menos que se halla demostrado resistencia a ella. De cualquier forma no podemos asumir que una droga no actúa en presencia de resistencia primaria a ella (61).

Una vez ha sido demostrada resistencia significativa a un agente antituberculoso específico, no se debe esperar beneficio terapéutico con el uso de dicha droga (50).

Se ha elegido continuar con el uso de isoniácida cuando se reconoce resistencia primaria, pero en casos de resistencia adquirida a la isoniácida se debe excluir usualmente del régimen de retratamiento.

La duración de retratamiento debe ser individualizada, dependiendo de la respuesta clínica del paciente. Se recomienda el uso continuado de dos drogas orales, por lo menos durante veinticuatro meses después de haberse negativizado el esputo. Algunos continúan con la droga mejor tolerada por un año adicional. (50)

No todos los regímenes de retratamiento requieren drogas de segunda línea. En presencia de sensibilidad ampliamente demostrada, permanecen siendo las drogas de elección para retratamiento, por su baja toxicidad y alta efectividad: isoniácida, ethambutol, estreptomycin y rifampicina. (52).

REGIMENES QUIMIOTERAPICOS MAS ADECUADOS AL USO EN SALUD PUBLICA EN AMERICA LATINA

Los regímenes de drogas de primera línea demuestran ser eficaces, baratos y factibles de aplicación en la rutina de los servicios generales de salud.

En el caso de América Latina, el esforzarse por obtener el máximo de rendimiento con estas drogas es una condición imperativa, a causa de la elevada calidad de sus resultados y de lo limitado que son los recursos disponibles para brindar acciones de salud a las comunidades. Pese a que los Médicos encuentran fascinantes muchas de las drogas nuevas, su empleo en nuestra región, en los programas de salud pública, no debe ser recomendado para el tratamiento inicial de la tuberculosis; más bien debe reservarse, estrictamente, para el retratamiento de los casos que fracasen con la quimioterapia estándar. Aún así, solo se debe programar el retratamiento cuando los recursos sean suficientes para tratar todos los casos nuevos. En nuestra realidad lo obvio es que todo paciente que necesite tratamiento con drogas de segunda línea, ha sido un caso que perdió la oportunidad de curarse con drogas estándar, lo que evidencia falla en la organización e incapacidad de obtener la cooperación del enfermo para la toma regular de los medicamentos.

Con razón se ha dicho que el problema principal de la quimioterapia de la tuberculosis no es la necesidad de descubrir nuevos regímenes, o de introducir nuevas drogas, sino cómo aplicar con éxito el conocimiento disponible en la actualidad (62, 64).

En países en desarrollo no parece ético elegir entre regímenes de drogas de igual eficacia, uno cuyo costo es 10 o 100 veces más elevado porque al paciente le es más agradable usarlo.

A los servicios de salud pública se exige fidelidad a los principios de justicia distributiva y, en el caso particular de la tuberculosis, ello significa satisfacer el compromiso de extender al máximo la acción de control y así identificar la totalidad de los casos infecciosos, para ofrecerles tratamiento correcto y gratuito en su propio distrito de residencia (64).

Es necesario enfocar correctamente el problema. Antes de pensar en invertir recursos en drogas de retratamiento y pruebas de sensibilidad, se deberá organizar lo más eficientemente posible el tratamiento inicial, de modo que reduzca a menos del 15% la proporción de fracasos terapéuticos.

En la práctica es común encontrar que en un 40%, o más, de los enfermos nuevos fracasa el tratamiento inicial por la irregularidad con que toma las dosis prescritas.

Por lo tanto, si la organización de los servicios de Salud no permite un control eficaz de los enfermos en tratamiento inicial, fracasarán también en un alto porcentaje los tratamientos de segunda línea. De esta manera, es más racional aumentar los recursos para mejorar la supervisión del tratamiento de los pacientes, que para hacer pruebas de sensibilidad y adquirir drogas secundarias.

Una vez resuelto el problema de la regularidad del tratamiento inicial, se está en condiciones favorables para enfrentar el problema de los fracasos. Se puede encarar correctamente — bien sin las pruebas de sensibilidad, salvo en laboratorios muy especializados y, por otra parte, en la disponibilidad de por lo menos 10 drogas antituberculosas, que se pueden usar en forma escalonada (48, 64):

Primera línea: isoniácida-ethambutol-tioacetazona, o isoniaci

da-ethambutol-ácido paraaminosalicílico.

Segunda línea: rifampicina-ethambutol

Tercera línea: etionamida-cicloserina-pirazinamida.

De acuerdo a lo puntualizado por Hitz (63) no basta simplemente tener a mano medidas de control efectivas, eficientes y operacionalmente adecuadas; estas medidas deben aplicarse de modo sistemático, conveniente y coordinado para evitar desperdicio de energía, esfuerzos y acción humanos y, de igual modo, - fondos, facilidades y recursos.

El Doctor Antonio Pío, Presidente de la Organización Panamericana de la Salud, expresó que la tuberculosis será erradicada de América Latina en el año 2100 (65). La tuberculosis es considerada erradicada de un país cuando se presenta un caso en un millón de habitantes.

MEDIDAS TERAPEUTICAS SECUNDARIAS

- Cada paciente debe ser educado adecuadamente en todos los aspectos de su enfermedad, para evitar el abandono de la quimioterapia.
- Un paciente recibiendo tratamiento ambulatorio debe ser visto por lo menos una vez al mes por el Médico, Enfermera, o alguien entrenado para el efecto (Promotor de Salud).
- La hospitalización para el tratamiento usualmente no es necesaria, es rara.
- La razón más común de permanencia en el hospital es la necesidad de efectuar estudios diagnósticos. Así, algunos pacientes que están en muy mal estado general, o que tienen complicaciones que requieren hospitalización.
- No es justificada la permanencia hospitalaria para reducir el riesgo de infección a los familiares (49).
- Los pacientes rápidamente se vuelven no infecciosos una vez se ha instituido una quimioterapia efectiva. Es segura y razonable la práctica de permitir a los pacientes regresar a su trabajo y a la sociedad cuando el esputo es negativo, o presenta solo unos pocos bacilos (48).

RESULTADOS

Durante cuatro meses se incluyeron todos los pacientes que consultaron en demanda espontánea a la consulta externa y emergencia del Hospital Jacaltenango, tomando aquellos diagnosticados como caso tuberculoso por baciloscopia, radiografía de tórax, biopsia y/o cuadro clínico compatible con paciente altamente sospechoso de ser tuberculoso.

De estos se seleccionaron aquellos que ya habían estado en tratamiento anteriormente y en quienes persistía o había empeorado su cuadro clínico y/o radiológico, o con baciloscopia positiva.

Los casos tuberculosos reciben tratamiento por fases (véase cuadro No. 1) que es elegido en el Hospital Jacaltenango (3, 17) por la eficacia que presenta el mismo (19) y por razones de escasos recursos económicos obvios, aunque sabemos que no es el tratamiento de elección en la actualidad (20).

Cuadro No. 1

REGIMENES DE QUIMIOTERAPIA - JACALTENANGO, HUEHUETENANGO - 1977

Fase	Duración (2 años)		Estreptomicina	Isoniacida	Dosis
I o Intensiva	1 mes	Niño	150 mgs/kg/día intramuscular	5-14 mgs/kg/día oralmente	Diaria
		Adulto	1 gramo intramuscular	300 mgs. P.O.	
II o Intermittente	11 meses	Niño	150 mgs/kg/día intramuscular	5-14 mgs/kg/día oralmente	Lunes
		Adulto	1 gramo intramuscular	800 miligramos oralmente	Viernes
III o de mantenimiento	12 meses (1 año)	Niño		5-14 mgs/kg/día oralmente	Diaria
		Adulto		300 miligramos oralmente	

Al concluir con cada una de las fases se toma un control de baciloscopia y es visto el paciente en el Hospital, siendo examinado en su totalidad y si se considera necesario se le toma una placa de tórax de control, si el tratamiento no ha sido efectivo ya sea por persistencia o empeoramiento de la enfermedad, se considera que el paciente es resistente al tratamiento instituido y que había sido estrictamente supervisado por el personal de enfermería, o por los promotores de salud con un entrenamiento considerado adecuado y competente, por medio de unas fichas elaboradas especialmente para el seguimiento de pacientes en tratamiento antituberculoso, en las cuales van incluidos los datos generales del paciente (nombre, edad, domicilio), las personas con tactos, fecha de inicio de tratamiento, método de diagnóstico empleado; y en cuadros elaborados específicamente para el efecto se anota cada día que se le administra el tratamiento. Cada paciente debe llevar consigo dicha ficha cada vez que asiste a consulta, o para la administración de sus medicamentos, siendo de esta manera como se lleva el adecuado seguimiento de los casos en tratamiento. Es una tarea ardua que han llevado a la realización las Madres Mariknoll encargadas del Hospital, desde hace ya varios años, siendo una dura labor concientizar a la población, principalmente para que colaboren y así se logre que los factores más importantes en la conducta antituberculosa se cumplan a cabalidad, para una adecuada lucha: quimioterapia y colaboración del enfermo (4, 48).

Durante los meses de Agosto, Septiembre, Octubre y Noviembre de 1977 fueron atendidos en consulta externa y emergencia del Hospital Jacaltenango, 798 pacientes.

El diagnóstico de tuberculosis ocupó el lugar número cinco en frecuencia de morbilidad incluidos todos los diagnósticos efectuados durante el período que duró el estudio.

El número de pacientes con diagnóstico de tuberculosis fue de 74 casos, igual al 9.27% del total de pacientes vistos durante los cuatro meses.

De estos casos diagnosticados fueron resistentes a tratamiento por fases, cinco.

Al momento del estudio llevaban de estar en tratamiento, como promedio, 2.5 años.

No habían completado tratamiento por fases dos casos, (al presentar resistencia).

Siguieron tratamiento adecuado por fases cuatro casos.

Descontinuación del tratamiento en varias ocasiones, un caso.

Edad promedio: 30.6 años

Mayor edad: 54 años

Más joven: 16 años

Sexo: Masculino: 60 % = 3 casos

Femenino: 40 % = 2 casos

Fuente de contagio:

suegros: 2 casos = 40 %
 hija: 1 caso = 20 %
 desconocido: 2 casos = 40 %

Presentaron hemoptisis luego del tratamiento por fases cuatro casos, igual al 80%.

Motivo de consulta: mal estado general, decaimiento: 3 casos = 60 % Hemoptisis: 2 casos = 40%.

Mortalidad: 20% = 1 caso

Causa: hemoptisis severa

Tratamiento instituido en los casos resistentes: rifampicina + ethambutol.

Se efectuó cultivo: 3 casos = 60% (creció Mycobacterium tuberculosis)

En ninguno se efectuó prueba de sensibilidad a los quimioterápicos por no contarse con los medios de crecimiento y selección necesarios.

Resistente a tratamiento de segunda línea: 1 caso

Contactos que se diagnosticaron como casos: 5 pacientes, (todos sensibles al tratamiento por fases).

Si bien es cierto que ha sido en gran parte en forma empírica, sin el respaldo de resultados de cultivos de sensibilidad, hemos alcanzado valores y estadísticas similares a las halladas en otras latitudes.

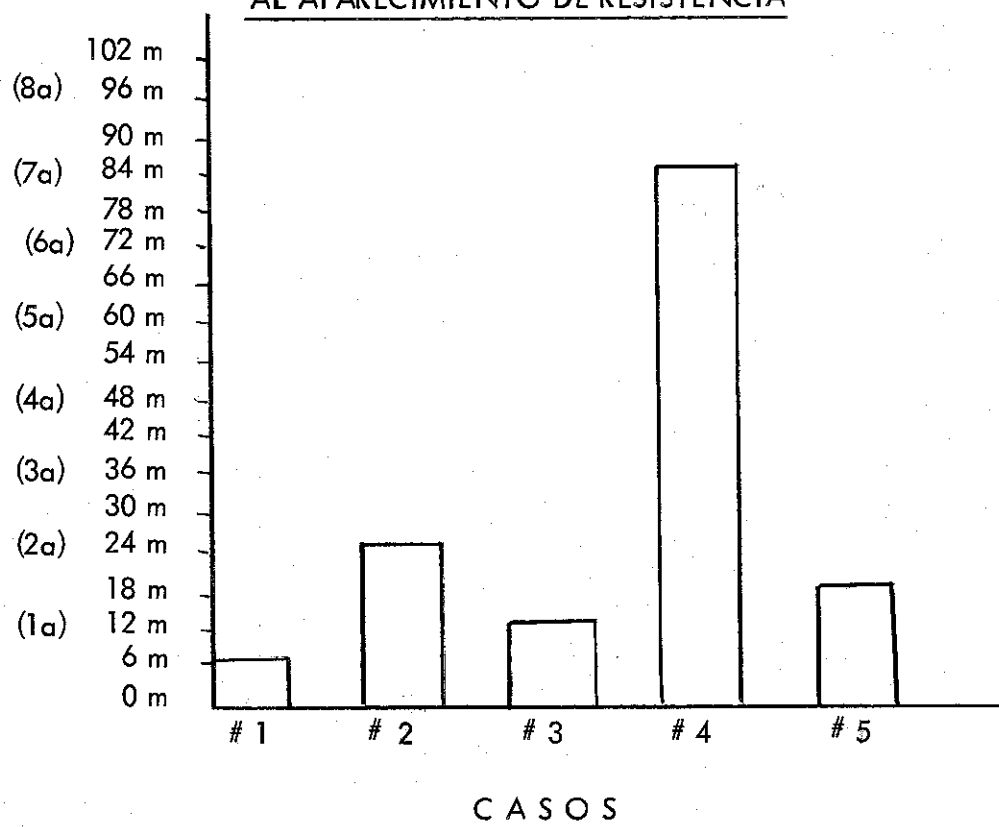
DURACION DEL ESTUDIO	PERSONAS ATENDIDAS EN CONSULTA EXTERNA Y EMERGENCIA	PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE TUBERCULOSIS	PACIENTES RESISTENTES AL TRATAMIENTO POR FASES
AGOSTO, SEPTIEMBRE, OCTUBRE Y NOVIEMBRE DE 1977	798 PACIENTES (100 %)	74 CASOS (9.27 %)	5 CASOS (0.62% DEL TOTAL DE PACIENTES ATENDIDOS) (6.75% DEL TOTAL DE CASOS TUBERCULOSOS)

PACIENTES EN TRATAMIENTO PREVIO POR FASES (AL SER DIAGNOSTICADOS TUBERCULOSOS)

ABANDONO DEL TRATAMIENTO (ES LA POSIBLE CAUSA DEL APARECIMIENTO DE LA RESISTENCIA)	PACIENTES 1 CASO	PORCENTAJE 20 %
TRATAMIENTO COMPLETO Y ADECUADO	4 CASOS	80 %

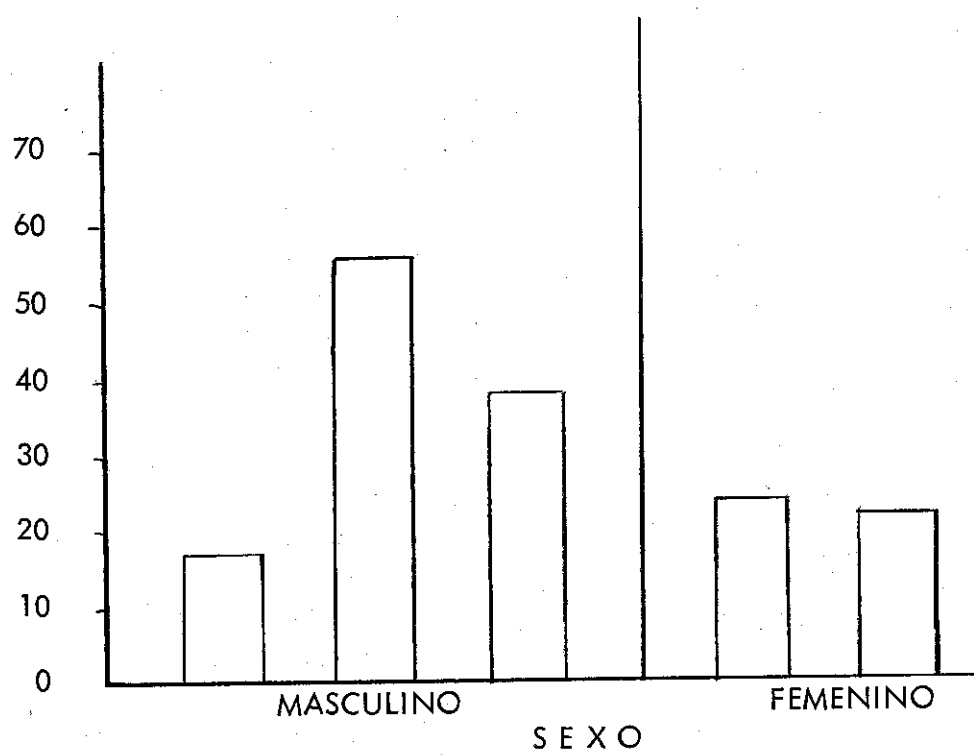
TIEMPO DE ESTAR EN TRATAMIENTO POR FASES AL APARECIMIENTO DE RESISTENCIA

38
TIEMPO EN
MESES



DISTRIBUCION POR EDADES Y SEXO

39
EDAD EN
AÑOS



CUADRO POR EDADES

DE MAYOR EDAD:	54	AÑOS
EL MAS JOVEN:	16	AÑOS
PROMEDIO:	30.6	AÑOS

AGRUPACION POR SEXO

	CASOS	PORCENTAJE
MASCULINO	3	60 %
FEMENINO	2	40 %

POSIBLE FUENTE DE CONTAGIO

SUEGROS	2 CASOS
HIJA	1 CASO
DESCONOCIDO	2 CASOS

PRESENTARON HEMOPTISIS

	CASOS	PORCENTAJE
SI	4	80 %
NO	1	20 %

MOTIVO DE CONSULTA

	CASOS	PORCENTAJE
MALESTAR GENERAL DECAIMIENTO	3	60%
HEMOPTISIS	2	40%

MORTALIDAD

1 CASO = 20 %

CAUSA DE MUERTE

HEMOPTISIS SEVERA

CULTIVOS

EFECTUADOS	3	POSITIVOS: 3 NEGATIVOS: 0
NO SE EFECTUARON	2	

CONCLUSIONES

- En Jacaltenango, Huehuetenango, la posición que ocupa la tuberculosis en la morbilidad, es la quinta, correspondiendo al 9.27% del total.
- Son tuberculosos resistentes al tratamiento por fases, un 6.75%.
- Todos los casos resistentes persistieron con baciloscopia positiva a los seis meses de tratamiento por fases.
- El tratamiento instituido es considerado relativamente empírico, pero efectivo y recomendado (por fases).
- Los factores importantes en la conducta antituberculosas son: la quimioterapia y la colaboración del enfermo.
- El tratamiento de elección para la resistencia es:
ethambutol + rifampicina
isoniacida + rifampicina.
- Con adecuado seguimiento del paciente y su colaboración en el tratamiento antituberculoso, disminuye significativamente la falla terapéutica y la producción de resistencia.
- Dependiendo de las características encontradas en la resistencia, así serán adaptados adecuadamente los distintos regímenes quimioterápicos con los diferentes medicamentos disponibles.

RECOMENDACIONES

- a) Recabar adecuada información y datos de la realidad en nuestro país, del estado actual de la tuberculosis y la resistencia a nivel nacional, para evitar las pérdidas económicas, la duplicidad de esfuerzos e innecesarios métodos de lucha antituberculosa, que serán totalmente infructuosos.
- b) Dar a conocer la verdad de la situación de salud, en lo referente a la tuberculosis como una de las principales causas de morbilidad y enfocarla con interés e inteligentemente, con aprovechamiento de los recursos disponibles para la búsqueda de soluciones.
- c) Fomentar la instrucción y colaboración del paciente para el adecuado seguimiento del tratamiento instituido y así disminuir la tasa de resistencia micobacteriana.
- d) Mantener información actualizada de las investigaciones y hallazgos extranjeros en relación a la resistencia micobacteriana y a la quimioterapia antituberculosa, analizándola en su adaptación y aplicación práctica a nuestra Guatemala.
- e) Utilizar pruebas de sensibilidad únicamente para orientar el retratamiento.
- f) Exigir a los responsables de los servicios de salud pública que se satisfaga al máximo la acción de control (supervisión) e identificación de la totalidad de casos infecciosos, para ofrecerles tratamiento correcto y gratuito en su casa.
- g) Organizar lo más eficientemente posible el tratamiento inicial para evitar resistencia y fallo terapéutico.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Mortalidad Año 1974. Unidad Sectorial de Planificación de la Salud. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social.
2. Características de la mortalidad en la Niñez. 1973. Organización Panamericana de la Salud.
3. Rodríguez, J.M., y Ayala, L.A.: Investigación de Ejercicio Profesional Supervisado. 1978. (Facultad de CC. MM. Archivo).
4. Fox, Wallace: Quimioterapia con drogas primarias. Salud Pública de México, Epoca V, volumen XIII, número 5, septiembre-octubre, 1971. Páginas 701-721.
5. Diagnóstico de la tuberculosis por el examen microscópico. Organización Panamericana de la Salud. 1974.
6. Mass Radiography in Tuberculosis Control. World Health Organization. Chronicle, volume 30, february, 1976, - number 2, page 51-57.
7. Repond, Rehane: La tuberculosis Acorralada. Salud Mundial. Organización Mundial de la Salud. Septiembre, 1974.
8. International Union Against Tuberculosis: Bulletin International Union Against Tuberculosis. 34: 2, 1964.
9. Allan, W.F., L.: Bulletin International Union Against, - Tuberculosis. 47: 3. 1972.

10. Mitchison, D., A.: Implications of the Hong Kong Study of Policies of Sensitivity Testing, Bulletin International - Union Against Tuberculosis. 47: 9-14, 1972.
11. Boulah, Bal, F., and Chaulet P.: La Résistance Primaire du Bacile Tuberculeux aux Antibiotiques á Algier (secteur ouest) en 1972-1974, 5th. Maghrebin Medical Congress, - May, 1975.
12. Herrera, L.: Resistencia del micobacterium tuberculosis a los antibióticos antituberculosos. VIII Curso Regional de Bacteriología de la Tuberculosis, 1974.
13. García, V. J., E.: Consideraciones sobre el tratamiento médico-quirúrgico actual de la tuberculosis pulmonar. Tesis de grado. Universidad de San Carlos, 1972.
14. Morales, F.: Drogorresistencia del Micobacterium tuberculosis. Tesis de grado. Universidad de San Carlos de Guatemala, 1971.
15. Yamamoto, Ken-ichi: Involvement of cellular immunity in resistance to tuberculosis. Bull. Inst. Immunol. Sci. - Hokkaido Univ. 37: 1-17, 1977.
16. MacDonald, J., B.: Mycobacterium tuberculosis resistance to rifampicin and ethambutol: clinical survey. Thorax 32 (1): 1-4, 1977.
17. Flores, A. y Ramírez, C.: Informe Práctica Ejercicio Profesional Supervisado, Hospital Jacaltenango. Mecanografiado, Guatemala, Julio 1974.
18. Guatemala: Universidad de San Carlos, Facultad de Cien

cias Médicas, Fase III. Documentos varios mecanografiados.

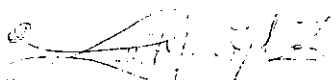
19. Grimipun, M.: Esquemas eficaces de Quimioterapia de la tuberculosis aplicables en la América Latina. Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana. Volumen LXXIII, número 6, Diciembre 1972. Páginas 553-557.
20. Abderrahim, K., et al: Practical results of standard first-line treatment in pulmonary tuberculosis: influence of primary resistance. Bulletin International Union Against Tuberculosis. 51 (1): 359-66, 1976.
21. Bathen, J.: Tubercle 50: 294, 1969.
22. Fox, Wallace: Manejo y tratamiento modernos de la tuberculosis Pulmonar. Proceedings of the Royal Society (1977), 70, 4.
23. Canetti, G., Rist, N., and Grosset, J.: Mesure de la sensibilité du bacille tuberculeux aux drogues antibacillaires par la méthode des proportions. Rev. Tuberc. Pneumol. (Paris), 1963, 27, 217-272.
24. Lincoln, E., M. Sewell, E., M.: Tuberculosis in children. McGraw-Hill Book Company. 1963.
25. Canetti, G.: Present aspects of bacterial resistance in tuberculosis. American Review Respiratory Disease. 92: 687, 1965.
26. Stollerman, G., H.: Treatment of Tuberculosis. Advances in Internal Medicine. Volume 20, pp. 1-20, 1977.

27. Mitchison, D., A.: Bacteriological mechanisms in recent controlled chemotherapy studies. Bulletin International - Union Against Tuberculosis. 43: 322, 1970.
28. Bobrowitz, I., D.: Ethambutol compared to streptomycin in original treatment of advanced pulmonary tuberculosis. Chest 60: 14, 1971.
29. Raleigh, J., W.: Rifampin in treatment of advanced pulmonary tuberculosis. Report of a VA Cooperative Pilot Study. American Review Respiratory Disease. 105: 397, 1972.
30. Russell, W., F., Jr., and Middlebrooks, G.: Chemotherapy of tuberculosis (Springfield, Ill.: Charles C. Thomas, Publisher, 1961).
31. Canetti, G.: The eradication of tuberculosis: Theoretical problems and practical solutions. Tubercle 43: 301, 1962.
32. Mitchison, D., A.: Tuberculous infection. Proceedings of the Royal Society of Medicine, 64: 537, 1971.
33. East African British Medical Research Council: Controlled clinical trial of short-course (6 month) regimens of chemotherapy for treatment of pulmonary tuberculosis. Lancet 1: 1079, 1972.
34. East African British Medical Research Council: Controlled trial of four short-course (6 month) regimens of chemotherapy for treatment of pulmonary tuberculosis. Lancet 1: 1331, 1973.
35. Evans, C., Devadatta, S., Fox, W., Janjadharnan, C., V., Sivasubramanian, S., Somasundaram, P., R., Stott, H., and Velu, S.: A five year study of patients with pulmonary tuberculosis treated at home in a controlled comparison of isoniazid plus PAS with three regimens of isoniazid alone. Bulletin of the World Health Organization, 41:1, 1969.
36. Canetti, G., Leirzin, M., Porven, G., Rist, N., and Grumbach, F.: Some comparative aspects of Rifampicin and isoniazid, Tubercle 49: 367, 1968.
37. Konno, K., Oizumi, K., and Oka, S.: Mode of action - of rifampin on Micobacteria. American Review Respiratory Disease, 107:1006, 1973.
38. Kushner, S., Dalalian, H., Sanjurjo, K., L., Bach, F., L., Safir, S., R., Smith, V., K., J., and Williams, J., H.: Experimental chemotherapy of tuberculosis. II The synthesis of pyrazinamida and related compounds. Journal American Chemotherapy Society 74: 3617. 1952.
39. Velu, S., Dawson, J., J., Y., Devadatta, S., Fox, W., Kilkarni, K., G., Mohan, K., Ramakrishnan, C., V., - and Stott, H.: A controlled comparison of streptomycin plus pyrazinamide and streptomycin plus PAS in the retreatment of patients excreting isoniazid-resistant organisms. Tubercle 45: 144, 1964.
40. East African British Medical Research Council Pyrazinamide Investigation: A controlled comparison of four regimens of streptomycin plus pyrazinamide in the retreatment of pulmonary tuberculosis. Tubercle 50: 81, 1969.

41. Fox, W.: Advances in the Chemotherapy of tuberculosis, Goldin, A., Hawkins, F., and Schnitzer, R., J. (eds): Advances in chemotherapy (New York: Academic Press, - Inc., 1965), volume 2.
42. Stradling, P., and Poole, H., W.: Twicw-weekly streptomycin plus isoniazid for tuberculosis, *Tubercle* 51:44, 1970.
43. Hudson, L., D., and Sbarbaro, J., A.: Twice-weekly tuberculosis chemotherapy. *Journal American of Medical Association*, 223:139, 1973.
44. Vall-Spinosa, A., Lester, W., Moulding, T., Davidson, P., T., and McClotchy, J., K.: Rifampi in the treatment of drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* infections. *New England Journal of Medicine*, 283: 616, 1970.
45. Pines, A., Raafat, H., and Siddiqui, H., M.: Rifampicin and Ethambutol in the treatment of drug resistant and far advanced pulmonary tuberculosis (with a note on capreomycin). *J. Ir. Med. Assoc.*, 63: 82, 1970.
46. Jeans, C.W., Jessamine, A., G. and Eidus, L.: Treatment of chronic drug resistant pulmonary tuberculosis with rifampicin and ethambutol. *Can. Med. Assoc. J.*, 106: 884, 1972.
47. Mitchison, D., A.: Symposium on drug resistant tuberculosis, reserve drug combinations. *J. Ir. Med. Assoc.*, 63: 86, 1970.
48. Guidelines for work for patients with tuberculosis: An Official statement of the American Thoracic Society. *American Review Respiratory Disease*, 108: 160, 1973.
49. Wier, J., A., Schless, J. M., O'Connor, L., E. and Weiser, O., L.: Ambulatory treatment of tuberculosis: Results in 105 tuberculous patients treated with chemotherapy and active physical rehabilitation. *American Review Respiratory Disease*, 84: 17, 1961.
50. Lester, W.: The treatment of drug-resistant Tuberculosis. *Disease A. Month*, April, 1971.
51. Reichman, L., B., McDonald, R., J.: Practical management and control of tuberculosis. Symposium on Pulmonary Disease. *The Medical Clinics of North America*, Volume 61, number 6, november 1977.
52. Bailey, W., Raleigh, J., and Turner, J. P.: Treatment of *Mycobacterial* disease. *American Review Respiratory Disease*, 115: 185, 1977.
53. Manual de Bacteriología de la Tuberculosis. Organización Panamericana de la Salud, 1973.
54. Canetti, J., et al: Advances in techniques of testing mycobacterial drug sensitivity and the use of sensitivity test in tuberculosis control. *Bulletin World Health Organization*, 1969, 41: 21-43.
55. David, H., L.: Fundamentals of drug susceptibility testing in tuberculosis. United States Public Health Service, Center for Disease Control. (Documento impreso sin fecha).

56. Mitchison, D., A.: Natural Sensitivity of *Mycobacterium tuberculosis* to thiacetazone.
Tubercle, 1969, 49: Suppl. 36-66.
57. Ellard, G., A., et al: Tubercle, 55: 41-54, 1975.
58. Lansen, M., R.: American Review Respiratory Disease, -
99:1, 1969.
59. Marks, J., Monthly Bulletin, Min. Health and Public -
Health Lab. Serv., 1965, 24, 2.
60. American Thoracic Society: Untoward reactions to Drugs
used in initial chemotherapy of cavitary tuberculosis.
American Review of respiratory Disease, 91:293, 1965.
61. Fox, W.: The John Barnwell Lecture: Changing concepts
in the chemotherapy of pulmonary tuberculosis.
American Review of Respiratory Disease, 97:767, 1968.
62. Fox, W.: Bulletin International Union Against Tuberculo-
sis, 47:51, 1972.
63. Hitze, K., L.: XXI International Tuberculosis Conferen-
ce, Moscow, 1971.
64. Teixeira, G. M.: Quimioterapia de la tuberculosis (pro-
gresos recientes aplicables a los programas de salud públi-
ca).
Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana, Volumen -
LXXIV, número 5, mayo 1973.
65. Pfo, A.: Reportaje de LATIN, Río de Janeiro.
Organización Panamericana de la Salud, febrero 1978.

66. Batlen, J.: Tubercle 51: 95, 1970.
67. Grumbach, F. y Rist, N.: Rev. Tuberc. Pneumol. 31:
749, 1967.



Br. Luis Alfonso Ayala Zapata



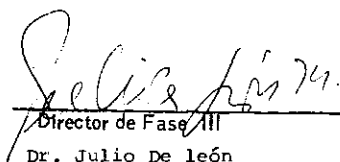
Asesor

Dr. José Del Valle Monge



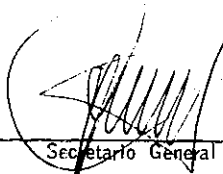
Revisor

Dr. Mynor Córdón y Córdón



Director de Fase III

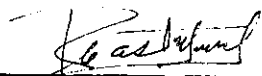
Dr. Julio De León



Secretario General

Dr. Raúl A. Castillo R.

Vo.Bo.



Decano

Dr. Rolando Castillo Montalvo