

## RESISTENCIA PRIMARIA A DROGAS ANTITUBERCULOSAS EN MEDELLIN

C. ROBLEDO, A. CORREA, C. URIBE, G. MEJIA, A. CASTRILLON

Se presenta un informe de sensibilidad de 50 cepas de *M. tuberculosis* estudiadas para resistencia primaria (RP) a drogas antituberculosas. Para la isoniazida la RP es de 16% a la concentración de 0.2 mcg/ml y 14% para 1 mcg/ml; 8% para la estreptomina de 2 mcg/ml; 4% para la estreptomina de 10 mcg/ml y de 2% para la rifampicina, el etambutol y la etionamida.

El porcentaje de RP para la isoniazida se considera alto y sugiere análisis cuidadoso de esta droga en los esquemas de profilaxis y tratamiento.

### INTRODUCCION

**Resistencia primaria.** Es la falta en la respuesta del *Mycobacterium tuberculosis* a un quimioterápico, observada en un enfermo recién diagnosticado que nunca antes ha recibido drogas antituberculosas (1). La ocurrencia de resistencia primaria a drogas, es un indicador del índice de transmisión de organismos que se han hecho resistentes en la persona bacilífera, generalmente por tratamientos incompletos o régimen inadecuado.

Dentro de los objetivos de los programas gubernamentales en el control de la TBC, ocupa un lugar importante la búsqueda activa de casos, el estudio de contactos y el tratamiento y evolución posterior del paciente con infección activa. Analizando este último punto se encuentra con bastante frecuencia un alto índice de fracasos, primero por la falta de constancia del paciente en la toma de droga, y segundo, en la respuesta inadecuada a las drogas actualmente usadas (2). El estudio del

comportamiento del *M. tuberculosis* a las drogas del programa nacional de control de tuberculosis en Colombia, permite evaluar dicho programa, así como también establecer pautas en los esquemas de tratamiento.

Estas consideraciones nos motivaron para iniciar un estudio prospectivo con una población representativa cuyos resultados puedan ser interpretados en beneficio del gran número de personas que padecen tuberculosis. En este informe se describen las observaciones hechas en 50 cepas de *M. tuberculosis*, estudiadas hasta la fecha.

### MATERIAL Y METODOS

Entre agosto y diciembre de 1985 se seleccionaron las muestras positivas al directo para BAAR que fueron remitidas de las Unidades de Salud del Municipio de Medellín al Laboratorio Central de Salud Pública (Metrosalud). Cada uno de los pacientes positivos se citó a este laboratorio y por medio de una historia clínica se investigaron los antecedentes de tuberculosis, el uso de drogas antituberculosas y la presencia de contactos con pacientes con historia de tuberculosis.

A los pacientes sin tratamiento previo para TBC y que no eran contactos de enfermos ya incluidos en el estudio, se les tomaron 3 muestras de esputo y previa decontaminación por la técnica de Petroff (3), fueron cultivadas en medio Lowenstein Jensen. Por lecturas cada 7 días se determinó el crecimiento y se utilizaron pruebas de identificación de *Mycobacterias* de acuerdo a los procedimientos de la Sociedad Americana de Microbiología (4, 5). Una vez la bacteria fue identificada como *M. tuberculosis*, fue enviada al laboratorio de la CIB, donde se realizaron estudios de sensibilidad de acuerdo con las técnicas recomendadas por el CDC de los Estados Unidos (4, 6) utilizando medio 7H10 suplementado con DADC (ac. oleico, albúmina, dextrosa y catalasa) y

Drs. Carlos Robledo R. Residente de Microbiología y parasitología, Facultad de Medicina, Universidad Pontificia Bolivariana, Gloria Isabel Mejía y Ana Lucero Castrillón, Bacteriólogas, Corporación para Investigaciones Biológicas, Dr. Alberto Correa L. Jefe Laboratorio, Carmen María Uribe, bacterióloga Sección de Tuberculosis, Metrosalud, Medellín.

Solicitud de separatas al Dr. Robledo

concentraciones finales de las drogas, Isoniazida (INH) 0.2 y 1 mcg/ml; Rifampicina (RMP) 1 y 5 mcg/ml; Estreptomina (SM) 2 y 10 mcg/ml; Etambutol (EMB) 10 mcg/ml y Etionamida (ETH) 5 mcg/ml.

Se consideró sensible cuando no se obtuvo crecimiento en todo el cuadrante, conteniendo la concentración de la droga evaluada y resistente cuando el crecimiento fue comparable al control.

### RESULTADOS

En 50 cepas de *M. tuberculosis* estudiadas hasta la fecha, se encontró para *Rifampicina* tanto a la concentración de 1 como de 5 mcg/ml solo una cepa resistente, que representa un 2% de RP a esta droga. Para *Isoniazida* a la concentración de 0.2 mcg/ml hubo 8 cepas resistentes, que equivalen a un 16% de RP y 7 cepas (14%) a la concentración de 1 mcg/ml. Con *Estreptomina* de 2 mcg/ml, 4 cepas resistentes (8%). Para la concentración de 10 mcg/ml 2 cepas resistentes (4%). Al *Etambutol* de 10 mcg/ml 1 cepa resistente (2%). A *Etionamida* de 5 mcg/ml 1 cepa resistente (2%). Al analizar pacientes con multirresistencia se encontró un caso para INH-RMP-SM, un caso para INH-SM-ETH y una cepa para INH y SM (2 mcg/ml) que representa 6% del grupo total. Resistencia a una droga, se presentó con INH en 5 casos (10%) y EMB un caso (2%). Del total de 50 pacientes, 10 (20%) presentaron resistencia a cualquiera de las drogas analizadas.

Estos resultados se resumen en la Tabla 1.

**Tabla 1.** Porcentaje de cepas con resistencia primaria a drogas antituberculosas - municipio de Medellín - 1985

Droga	[ ] mcg/ml	#resit/ #total	% resistencia
Rifampicina	5.0	1/50	2
Rifampicina	5.0	1/50	2
Isoniazida	0.2	8/50	16
Isoniazida	1.0	7/50	14
Estreptomina	2.0	4/50	8
Estreptomina	10	2/50	4
Etambutol	10	1/50	2
Etionamida	5	1/50	2

### DISCUSION

La resistencia primaria a drogas antituberculosas en Colombia ha sido poco estudiada, a pesar de tener resultados de trabajos preliminares, con porcentajes de 33% de resistencia a la Isoniazida y de 14.3% a la Estreptomina (6), que comparados con otros países como México (1981) INH 6.6%; SM- 15.4% y USA (1981) INH- 4.2%, SM- 3.9% (7), alcanzan cifras alarmantes.

Los resultados obtenidos de las primeras cepas estudiadas muestran un porcentaje inferior de resistencia a la INH, al encontrado por Cifuentes y Ceballos (Hospital La María, Medellín) en un número reducido de pacientes (8), pero significativamente superior comparado con los datos de México y Estados Unidos.

En relación con los resultados de Blancarte y col. en México, quienes para un período de 2 años (1979-1981), y en 226 cultivos, encontraron 43 (19%) de resistencia primaria a drogas antituberculosas (7), que comparados con nuestros hallazgos (20%) son similares.

Por otra parte en la División de Control de TBC del CDC-USA, en 12.157 cultivos estudiados procedentes de 20 ciudades de EE.UU. en un período comprendido entre 1975 y 1982, encontraron resistencia primaria del *M. tuberculosis* en el 6.9%, con variaciones importantes según la procedencia de los pacientes (14.8% asiáticos; 11.8% hispanos y 4.5% para nativos americanos) y el área geográfica estudiada (3.9% Washington; 11.3% Sur de Texas) (1). Es posible que en Colombia también hayan diferencias en la resistencia de acuerdo con la región estudiada, lo que hace importante extender la investigación a otras áreas geográficas.

Los datos obtenidos sugieren que en 14 a 16% de los enfermos que actualmente reciben Isoniazida como primera terapia de la tuberculosis, esta droga no tiene ningún efecto sobre el microorganismo, por lo tanto un número importante de fallas a este tratamiento podrían deberse a resistencia primaria a las drogas usadas.

Los resultados finales de este estudio mejorarán el conocimiento epidemiológico del *M. tuberculosis*, servirán para evaluar la efectividad del programa de control existente y pro-

porcionarán una adecuada orientación en los esquemas de tratamiento.

#### SUMMARY

The sensitivity of 50 *M. Tuberculosis* isolates studied for primary resistance (PR) to some antimycobacterial drugs is reported. PR to isoniazid were 16 and 14% when concentrations of 0.2 and 1.0 mcg/ml were used respectively. For streptomycin, with 2.0 and 10.0 mcg/ml, PR were 8 and 4% respectively. For rifampin, Ethambutol and ethionamide PR was 2% .

PR isoniazid is considered high, therefore careful evaluation of prophylaxis and treatment schedules seems necessary.

#### AGRADECIMIENTOS

A Miriam Valencia y Olga Giraldo por el manejo de las muestras y la búsqueda de pacientes. A María Teresa Céba-

nos por el envío de algunas cepas del Hospital La María. A los doctores Guillermo Mesa y Hugo Trujillo por su apoyo institucional en la realización del proyecto. Al personal de Enfermería y Bacteriólogas encargadas del programa de tuberculosis en las Unidades de Salud (Metro-salud) y al Dr. Carlos Jaramillo T. por la revisión del manuscrito..

#### BIBLIOGRAFIA

- 1.- CDC. Primary Resistance to Antituberculosis drugs, United States. *Jama* 1983;250 (17): 2265-66.
- 2.- OMS, Lucha Antituberculosa, Informes Técnicos 1982; No. 671.
- 3.- KANTOR I. Bacteriología de la Tuberculosis. Serie de monografías científicas y técnicas 1979; C. P. Z. 11.
- 4.- VESTAL AL. Procedures for the isolation and identification of Mycobacteria. Washington, D.C. 1975; DHEW publication No. (CDC) 76-8230.
- 5.- SOMMERS H, GOOD R. *Mycobacterium*. En: Lennette EH, Balows A , Husler JR, Shadomy HJ, eds. Manual of Clinical Microbiology, fourth ed, Am. Soc. Microbiol. Washington DC.; 1985: 216-249.
- 6.- WAYNE LG, KRASNOW I. Preparation of tuberculosis susceptibility testing mediums by means of impregnated discs. *Am. J. Clin. Pathol.* 1966; 45: 769-771.
- 7.- BLANCARTE L, ANZALO G, BALANDRANO S. Resistencia primaria del *Mycobacterium tuberculosis*. *Salud Pública de Mexico* 1982;24 (3): 321-327.
- 8.- CIFUENTES A, CEBALLOS MT. Tuberculosis: Resistencia primaria del BK a los quimioterápicos. *Medicina, U.P.B.* 1983; 2(2): 37-41.