

TUBERCULOSIS:

RESISTENCIA PRIMARIA

DEL BK

A LOS QUIMIOTERAPICOS

* *Alejo Cifuentes Sánchez*
** *María Teresa Ceballos Zuleta,*

Resumen

Se presentan los resultados de las pruebas de resistencia hechas a 22 pacientes nuevos, sin tratamientos previos, descubiertos en el Hospital La María en noviembre de 1982. A pesar de que la muestra no es representativa, la alta proporción de gérmenes resistentes (32o/o) y específicamente a la INH, hace necesario y urgente más investigación al respecto o un cambio en la política de tratamiento.

Palabras claves: Resistencia bacteriana, quimioterapia, Isoniacida (INH), Tiosemicarbasona (Tb1), Estreptomina (SM), Etambutol (EMB), Etionamida (ETA), Cicloserina (Cs), Rifampicina (RMP).

Summary

Here are presented the results of the resistance tests made on 22 new patients without previous treatments, discovered in the "Hospital La María" in November 1982.

* Médico Director, Hospital La María, Medellín, Colombia

** Bacteriólogo Jefe Laboratorio Clínico Hospital La María,;

Separates: Dr. Alejo Cifuentes, Hospital La María, Apartado Aéreo 2303
Medellín, Colombia.

Although the number isn't representative, the high proportion of resistant germs (32o/o) and specifically to INH, more and urgent investigation of the matter or a change in the treatments become necessary.

Key Words: Bacterial Resistance, chemotherapy, Isoniazida (INH), thiosemicarbazone (Tb1), Streptomycin (SM), Ethambutol (EMB), Ethionamide (ETA), Cycloserine (Cs), Rifampicin (RMP).

Introducción

La resistencia del *M. tuberculosis* a los quimioterápicos ha sido un problema desde que estos fármacos abrieron una brecha de esperanza en el manejo de los tuberculosos; tan temprano como 1946 (1), sólo dos años después de introducida la SM al tratamiento de la enfermedad, se observó que, si el medicamento se daba solo, había una gran mejoría inicial, tanto clínica como bacteriológica, pero que en poco tiempo se suspendía y regresaba, como resultado de la proliferación de gérmenes resistentes al fármaco. En años posteriores se fueron introduciendo quimioterápicos al arsenal terapéutico pero, su mala utilización, especialmente la monoterapia (ya franca, ya disfrazada), ha venido demostrando la existencia de proporciones crecientes de gérmenes resistentes a cada uno de estos quimioterápicos.

Para el *M. tuberculosis* se han descrito las siguientes variedades de resistencia.

- **Natural** :aquella que se da en un germen que nunca ha estado expuesto a un antibacteriano (cepas silvestres). Es de poca importancia práctica.
- **Primaria**: aquella que se presenta en un individuo que nunca ha recibido quimioterapia; es el resultado de la infección con una cepa procedente de un individuo que ha hecho una mala quimioterapia; ocasionalmente, infección hecha por gérmenes con resistencia natural.
- **Inicial**: se aplica el término a una resistencia aparentemente primaria pero sin la evidencia exacta de no haberse recibido quimioterapia.

- **Transitoria**: aquella que se presenta en pacientes con respuesta favorable a la quimioterapia, durante un corto período de tiempo poco antes de la conversión del esputo. Generalmente se refiere a la INH (Mitchison), y no representa fracaso del tratamiento.
- **Secundaria o adquirida**: es aquella que se presenta en un individuo que recibe quimioterapia incorrecta; es originada por un proceso de selección.

Tanto la resistencia primaria como la secundaria son factores importantes en un programa de tuberculosis pues, si su proporción es alta, pueden constituir una grave amenaza para el control de la enfermedad, por razones obvias: un aumento de la resistencia secundaria indicará una alta proporción de tratamientos mal hechos y aumento del riesgo de infección con gérmenes resistentes; un aumento de la resistencia primaria representará, además de otros hechos, un serio problema de tratamiento; por ejemplo: en nuestro medio por lo menos la mitad de los pacientes reciben tratamiento autoadministrado con SM- INH- Tb1; una resistencia inicial alta a la INH representaría terapia con SM - Tb1 en la primera fase y solo Tb1 en la segunda fase, conducta que da pocas posibilidades de curación.

En Colombia son pocos los estudios hechos en resistencia del *M. tuberculosis*, por lo que en el Hospital La María hemos iniciado algunos, a fin de aportar datos que permitan conocer este aspecto.

El primer trabajo (3) fue presentado al Congreso Nacional de Neumología de 1982. El segundo es el presente.

Materiales y Métodos

Para el estudio se tomaron los pacientes diagnosticados en noviembre de 1982 en quienes se podía estar seguros del antecedente de no haber tomado quimioterapia específica con anterioridad. Esta seguridad se midió por:

- Interrogatorio de los pacientes y/o familiares.
- Confrontación en los archivos del Hospital y del Programa de T.B.C. del Servicio Seccional de Salud de Antioquia. En estos archivos se encuentra la totalidad de pacientes con diagnóstico de tuberculosis en los últimos 30 años.

A cada uno de estos pacientes se le tomaron dos muestras de esputo que se procesaron y primocultivaron en el laboratorio clínico del Hospital, por los métodos estandarizados por el Programa Nacional Control de Tuberculosis; obtenido el crecimiento, los cultivos se remitieron al Instituto Nacional de Salud para pruebas de tipificación y de sensibilidad.

En el mes de marzo de 1983 se recibieron los resultados.

A cada paciente se le llenó un formulario con las variables edad, sexo, tiempo aproximado de enfermedad y procedencia (residencia del último año).

Resultados

En total se estudiaron 22 pacientes distribuidos por edad y sexo como lo muestra el cuadro número 1.

PROCEDENCIA:

15 pacientes tenían su residencia en Medellín, 4 en municipios de Antioquia (Itaguí, Sabana Larga, Armenia, Abejorral) y 3 en otros departamentos (Atlántico, Cauca, Valle).

El tiempo de evolución de la enfermedad se presenta en el cuadro número 2

Cuadro No. 1

DISTRIBUCION POR EDAD Y SEXO			
	H	M	TOTAL
10 - 19 años	1	2	3
20 - 29 años	3	2	5
30 - 39 años	3	1	4
40 - 49 años	1	1	2
50 - 59 años	1	1	2
60 - 69 años	4	2	6
TOTAL	13(59o/o)	9(41o/o)	22

Cuadro No. 2

TIEMPO DE EVOLUCION

	No.	o/o
< 6 m	13	59
6 - 12 m	5	23
> 12 m	3	14
sin información	1	4

De las 22 muestras enviadas se recibieron resultados así:

- 22 tipificaciones
- 21 pruebas para INH (0.2 gamas/ml)
- 21 pruebas para SM (4 gamas/ml)
- 22 pruebas para todos los demás quimioterápicos: Tb1 (2 gamas/ml), EMB (2 gamas/ml), Cs(30gamas/ml), ETA (30 gamas/ml).

Todas las cepas tipificadas (22) fueron *Mycobacterium tuberculosis*.

RESISTENCIA:

Se distribuyó así: 7 cepas (31.8o/o) resultaron resistentes a 1 ó más drogas y 15 (68.2o/o) sensibles a todos los quimioterápicos probados.

Las cepas resistentes lo fueron así:

- a una droga: 2 (9.1o/o) siempre a INH
- a dos drogas: 5 (22.7o/o)
 - 3 a INH - SM
 - 1 a INH - Tb1
 - 1 a INH - RMP

La resistencia a cada una de las drogas fue la siguiente:

a INH	7/21	—	33.33o/o
a SM	3/21	—	14.3 o/o
a Tb1	1/22	—	4.5 o/o
a RMP	1/22	—	4.5 o/o

RESISTENCIA Y RESULTADOS TERAPEUTICOS:

Aunque la investigación no estaba orientada a éste tópico, la alta proporción nos motivó a tratar de encontrar datos sobre la evaluación del tratamiento; desafortunadamente sólo pudimos encontrar datos sobre 5 pacientes, así:

J.I.D. No. 13619: gérmen sensible a todos los quimioterápicos (pendiente SM): tratamiento corto controlado por 6 meses; sale por curación.

A.P. No. 13464: gérmen sensible a todas las drogas. Diabético. Tratamiento corto controlado por 9 meses; sale por curación.

G.U.R. No. 13028: gérmen resistente a INH — RMP. Tratamiento corto controlado por 6 meses persistiendo BK +++. Se cambió el tratamiento de acuerdo con la resistencia.

H.B. No. 16448: gérmen resistente a SM-INH; tratamiento corto controlado por 6 meses persistiendo BK +++. Se cambia el tratamiento de acuerdo con la resistencia.

J.M. No. 13816: gérmen sensible a todos los quimioterápicos. Tratamiento corto controlado por 6 meses saliendo por curación.

Estos datos, por la correspondencia clínico-bacteriológica, nos inducen a calificar las pruebas como de buena calidad.

Discusión

Mucho se ha discutido sobre la calidad y utilidad de las pruebas de resistencia del *M. tuber-*

culosis (4 · 5 · 6 · 7); de esta discusión por lo menos dos puntos quedan claros:

- Las pruebas de resistencia del *M. tuberculosis* a los quimioterápicos son de difícil ejecución y su valor depende de la estandarización de la técnica y de los sistemas que aseguren su control de calidad.
- Los altos costos, los resultados poco confiables y el tiempo necesario para obtener estos resultados (8 a 12 semanas), han restringido el uso de las pruebas de resistencia a estas dos situaciones concretas:
 - fracaso del tratamiento.
 - estudios epidemiológicos

En la primera indicación y como crítica al desperdicio de recursos, presentamos nuestro primer trabajo (3).

Dentro de la segunda indicación, con las limitaciones que derivan de no ser una muestra representativa, se encuadra el presente informe; sus resultados deben, por lo menos, servir de voz de alarma sobre los verdaderos resultados del Programa de Control; y la situación es muy sencilla: aproximadamente la mitad de los pacientes bacilíferos y todos los no bacilíferos, están recibiendo tratamiento con el esquema de autoadministración con SM - INH y Tb1 (aproximadamente de 900 a 1000 enfermos por año en Antioquia). Si la situación de resistencia en el Departamento se asemeja a los resultados obtenidos en nuestra investigación, ese núcleo de enfermos estarán recibiendo sólo SM — Tb1, tratamiento a todas luces deficiente y que rápidamente hará subir la proporción de resistencia a la SM (ya de un 14o/o) con el consiguiente aumento de fracasos en el régimen corto controlado y el posible aumento de resistencia a la RMP.

Se deduce entonces, la urgente necesidad de investigar en este tema.

REFERENCIAS

1. Youmans, G.P. *Proceedings of the Staff Meetings of the Mayo Clinic*, 21:126, 1946
2. Toman, K. "Tuberculosis: Detección de Casos y Quimioterapia" OMS/OPS. Publicación Científica No. 392: 92 - 109, 1980.
3. Tobón, A.M. Cifuentes, S.A. "Las Pruebas de Resistencia del BK, en el Hospital La María". Congreso Nacional de Tuberculosis, Bogotá julio de 1982.
4. Toman, K. Tuberculosis: Detección de casos y Quimioterapia OMS/OPS. Publicación Científica No. 392: 102 - 105, 1980.
5. Grosset, J.: Bases Bacteriológicas de la Quimioterapia de la Tuberculosis, OMS/OPS. Publicación Científica No. 418: 11 - 16, 1981.
6. OMS, Lucha Antituberculosa, Informes Técnicos No. 671, 18, 1982.
7. Stead, W.N., Dutt, A.K., Chemotherapy for Tuberculosis Today, *Am. Rev. y Resp. Dis.*, Vol. 125 (3): 94-101, 1982.