

# Resistencia Primaria a la Isoniazida, Acido-para-aminosalicílico y Estreptomina de 1965 1968 en el Sanatorio Carlos Durán

Eduardo Bejarano M. \*

## INTRODUCCION

La aparición de resistencia primaria a las drogas antituberculosas mayores, esto es, la isoniazida, el PAS y la estreptomina, ha sido objeto de numerosos estudios y encuestas en diversos países. No obstante existir diferencias en cuanto a las técnicas usadas en el laboratorio y el criterio aplicado en la evaluación de la resistencia, estos informes sugieren un aumento en la incidencia de cepas resistentes a esas drogas en pacientes no tratados previamente. Poco después del descubrimiento de la estreptomina, en 1944, y su introducción como droga efectiva en el tratamiento de la tuberculosis, pronto surgieron tres hechos (1): a) Entre gran número de células sensibles a la estreptomina dentro de cualquier población de bacilos tuberculosos, invariablemente existe en ellas un pequeño número de células resistentes a la droga; b) Estas células resistentes pueden surgir con rapidez explosiva como tipo dominante dentro de la población microbiana; y c) cuando tales células resistentes aparecen in vivo, generalmente los efectos beneficiosos de la estreptomina como agente terapéutico desaparecen. En 1952, poco después de la introducción de la isoniazida como agente antituberculoso efectivo, se estableció en forma evidente el hecho de que células resistentes a la isoniazida existen en número significativo en la mayoría, si no en todas, las cepas de *Mycobacterium tuberculosis*, previo al contacto con la droga. A la sazón se comentó que el significativo de estas células estaría sometido a varios factores, incluyendo su patogenicidad para el hombre —que comprende entre otras cosas su capacidad para multiplicarse in vivo— y la concentración de isoniazida que podría ponerse en contacto con ellas en el huésped. Se comentó que la prevalencia de estas células podría influir marcadamente sobre el valor de la isoniazida como agente quimioterápico. Pueden aislarse cepas de *M. tuberculosis* resistentes a las drogas en personas con tu-

berculosis recientemente diagnosticada y no tratada. En cuanto al origen de esas formas resistentes se considera, como factor más corriente, que se debe a selección de variantes espontáneas (mutación) existentes en una población heterogénea, o sea, aparición de bacilos resistentes, que desarrollan una cepa resistente a la droga. Este cambio, que es casual y se mantiene en toda la descendencia de las bacterias modificadas, es muy estable, es hereditario y puede designarse como una *m* mutación.

## MATERIAL Y METODOS

Se realizó el estudio de 348 pacientes nuevos con diagnóstico reciente de tuberculosis pulmonar hecho en el Dispensario Central Antituberculoso, e internados en el Sanatorio Carlos Durán durante los años 1965, 1966, 1967 y 1968, a fin de apreciar la incidencia de resistencia primaria a las drogas antituberculosas mayores: isoniazida, ácido paraminosalicílico y estreptomina. Se verificó que los pacientes en estudio no hubieren recibido tratamiento anterior con drogas antituberculosas, para lo cual se consultó el reporte de hospitalización enviado por el Dispensario Central Antituberculoso y los datos suministrados por la historia clínica. Por lo tanto, no se incluyeron en este estudio los pacientes de re-ingreso al Sanatorio, los trasladados del Hospital Nacional para Tuberculosis, los pacientes remitidos por la Caja Costarricense de Seguro Social con tratamiento ya iniciado, y los pacientes nuevos con baciloscopia negativa persistente. A los 348 pacientes se les practicaron pruebas de sensibilidad a las tres drogas mayores inmediatamente a su ingreso, como es de rutina hacerlo con todos los pacientes, mediante la técnica directa o indirecta. El material utilizado, generalmente esputo, o, en su defecto jugo gástrico aspirado, se somete al proceso de homogenización según la técnica siguiente: a 2 c.c. del material biológico, sea esputo o jugo gástrico, se le agregan 2 c.c. de NaOH al 40/o, agitando fuertemente para asegurar digestión completa, durante una 1/2 hora. Se agrega un indicador de pH (fe-

\* *Especialista en Salud Pública.*

nolftaleína), neutralizando luego con HCl al 15% y centrifugando a 3000 r/p/m durante 20 minutos. Luego se filtra y con el material remanente se hace la coloración de Ziehl Neelsen. Si el recuento de Gaffky es de III (un bacilo por campo) o superior a éste, con ese material se montan las pruebas de sensibilidad (técnica directa). Si el recuento es inferior a III o negativo, se cultiva el material en tubos y se incuban en estufa a 37°C durante 6 a 8 semanas, procediéndose después a la lectura. Si hay crecimiento, se montan las pruebas de sensibilidad con esas colonias (técnica indirecta). Si no hay formación de colonias, los tubos son desechados. El medio de cultivo usado en las pruebas de sensibilidad es el de Löwenstein Jensen que da mayor positividad y se contamina menos. Es preferible no usarlo después de los 30 días, según se estima en nuestro laboratorio. La técnica utilizada en nuestro laboratorio para montar las pruebas de sensibilidad consiste en inocular 0.2 c.c. de la muestra homogenizada en 4 tubos—dos de control y dos con concentraciones diferentes de cada una de las drogas— con el medio de Lowenstein Jensen, que se inclinan durante dos días en estufa a 37°C, para evaporar el líquido y para asegurar la distribución uniforme del inóculo; luego se cierran herméticamente y se incuban en posición derecha. Las concentraciones utilizadas en el Sanatorio son:

Isoniazida: 0.2 y 0.1 microgramos (gamas) por centímetro cúbico de medio;  
Acido paraminosalicílico: 0.50 y 0.25 mi-

crogramos por centímetro cúbico de medio, y Estreptomocina: 4 y 2 microgramos por centímetro cúbico de medio.

Al cabo de 5 a 8 semanas, como se ha dicho, se procede a la lectura de los tubos. El criterio empleado para valorar la resistencia a las drogas es el siguiente: Isoniazida: existe resistencia si se produce crecimiento en el tubo con concentración de 0.2 microgramos en proporción con el 50% del control, o más; Acido paraminosalicílico: hay resistencia si se produce crecimiento en el tubo con la concentración de 0.50 microgramos, por lo menos de un 50% del control; Estreptomocina: hay resistencia si se produce crecimiento en el tubo con concentración de 4 microgramos en proporción con el 50% del control. Actualmente se indica la resistencia usando una relación porcentual, siendo la resistencia total cuando hay crecimiento del 50% o más del control. Es parcial cuando hay crecimiento de 10 al 50% del control. Con este procedimiento se tiene un criterio más preciso en cuanto al grado de resistencia a las drogas.

## RESULTADOS

La incidencia de resistencia primaria a la isoniazida, ácido paraminosalicílico y la estreptomocina en 348 casos nuevos, sin tratamiento previo, de tuberculosis pulmonar durante los años 1965, 1966, 1967 y 1968 se muestra en la Tabla I.

TABLA I.—

RESISTENCIA PRIMARIA	Año 1965	1966	1967	1968	Total
<b>Resistencia a una droga solamente</b>					
Resistencia a isoniazida solamente	3	1	5	14	14 (4%)
Resistencia a P.A.S. solamente	1	2	3	0	6 (1.7%)
Resistencia a estreptomocina solamente	3	5	7	7	22 (6.3%)
<b>Todos los casos resistentes</b>					
Total resistente a una droga	7	8	15	12	42 (12%)
Total resistente a dos drogas	0	0	4	9	13 (3.8%)
Total resistente a tres drogas	—	—	—	—	—
<b>Gran total</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>19</b>	<b>21</b>	<b>55 (15.8%)</b>

De los 348 pacientes nuevos, con diagnóstico reciente de tuberculosis pulmonar, no tratados, se encontraron 55 casos de resistencia primaria ya sea a una droga solamente o a dos simultáneamente. No hubo casos resistentes a tres drogas conjuntamente. Hubo 14 casos de resistencia a la isoniazida (4<sup>o</sup>/o), 6 casos resistentes al PAS (1.7<sup>o</sup>/o), y 22 casos resistentes a la estreptomycinina (6.3<sup>o</sup>/o). Analizando los casos resistentes año por año se observa que el número de ellos no muestra una variación significativa.

COMENTARIO

Si establecemos una comparación entre los resultados obtenidos en este estudio y los reportados en otros países, podemos afirmar que no existen diferencias significativas, no obstante las diferentes técnicas de laboratorio empleadas y los criterios variados en cuanto al nivel de resistencia de significación clínica. Así, en los Estados Unidos de América, Cummings y Livings (2), en un estudio de 3.161 pacientes ingresados en el servicio de tuberculosis de 49 Hospitales de la Administración de Veteranos entre Septiembre, 1956 y Agosto, 1957, encontraron grados variables de resistencia parcial de un 6<sup>o</sup>/o a la isoniazida, un 8<sup>o</sup>/o al PAS y un 5<sup>o</sup>/o a la estreptomycinina. En un estudio efectuado en los Hospitales Generales de Denver y Colorado, durante un período de 5 años se encontró resistencia primaria a la isoniazida del 4<sup>o</sup>/o, del 1<sup>o</sup>/o al PAS y del 6<sup>o</sup>/o a la estreptomycinina (2). En el hospital Naval de St. Albans, Nueva York, en 84 pacientes

tuberculosos no tratados con drogas previamente, se hizo un estudio, encontrándose resistencia primaria a la isoniazida del 9.5<sup>o</sup>/o, al PAS del 5.9<sup>o</sup>/o y a la estreptomycinina del 4.7<sup>o</sup>/o (2). Entre 1961 y 1962, entre 2400 casos, en un estudio efectuado por el Servicio de Salub Pública de los Estados Unidos, la incidencia de resistencia primaria a la isoniazida fue de 1.6<sup>o</sup>/o, al PAS de 0.8<sup>o</sup>/o y a la estreptomycinina de 2.8<sup>o</sup>/o (3). Entre Diciembre, 1962 y Diciembre, 1963, de 170 casos nuevos, sin tratamiento previo, admitidos en los hospitales de Administración de Veteranos, en un estudio sobre resistencia primaria a drogas en los Estados Unidos, la incidencia observada de resistencia primaria fue de 1.9<sup>o</sup>/o a la isoniazida, 2.2<sup>o</sup>/o al PAS y de 1.9<sup>o</sup>/o a la estreptomycinina (4). En otro informe del Laboratorio de Investigaciones Especiales de Pruebas Directas e Indirectas de los Estados Unidos, de resistencia primaria a drogas en adultos tuberculosos, entre Septiembre 1963 y Septiembre 1964, sobre 1400 pacientes de 96 hospitales de la Administración de Veteranos, y entre Septiembre, 1964 y Septiembre, 1965, sobre 1373 pacientes de 80 hospitales de la Administración de Veteranos, la incidencia de resistencia primaria a la isoniazida de 3.3<sup>o</sup>/o, al PAS de 4.6<sup>o</sup>/o y a la estreptomycinina de 2.6<sup>o</sup>/o durante el período de 1963 a 1964 y de 2.7<sup>o</sup>/o y 3.2<sup>o</sup>/o y 2.1<sup>o</sup>/o, respectivamente durante el período de 1964 a 1965 (5). Con el fin de complementar los reportes sobre resistencia primaria de diferentes países a título comparativo, se incluyen en forma resumida las cifras obtenidas.

Resistencia primaria en diversos países (1,2).

País	Período investigado	Drogas INH	( <sup>o</sup> /o) PAS	SM
Gran Bretaña	1955-1956	0.7	2.2	2.3
India	1956-1957	3.6	2.6	—
Africa Oriental	Mar. Oct. 1956	7.9	2.9	—
Africa Oriental	Ag. 58-Feb. 59	9.9	4.1	—
Africa Occidental	Mayo-Dic/58	9.1	5.5	8.5
Francia	1950-1957	3.0	—	5.0
Alemania	1956-1959	0.7	0.5	1.1
Grecia	-----	5.5	2.6	3.7
Brasil	-----	5.0	1.0	13.0
Australia	Julio/62-Oct/64	4.8	3.7	2.4

De otros países se ha reportado la resistencia primaria total; así, en Polonia, durante el período 1957-1960, la incidencia fue de 4.6<sup>o</sup>/o. En Hungría, en 1960 fue de 1.26<sup>o</sup>/o; en Rumania fue de 92<sup>o</sup>/o; en Japón, en 1957

fue de 11.9<sup>o</sup>/o, en 1958, en este mismo país fue de 15.8<sup>o</sup>/o, en Austria de 17<sup>o</sup>/o; en Bélgica de 4.4<sup>o</sup>/o; en Canadá de 1.15<sup>o</sup>/o; en Checoslovaquia de 8<sup>o</sup>/o, en Holanda de 2.7<sup>o</sup>/o y en Yugoslavia de 19<sup>o</sup>/o. Se han repasado en forma

resumida los datos disponibles sobre la frecuencia de resistencia primaria a las drogas antituberculosas mayores en todo el mundo. Son necesarias técnicas más perfeccionadas para poder calcular la verdadera frecuencia de las cepas inicialmente resistentes a estas drogas. Hay que admitir la posibilidad de que pueden convertirse en un importante problema de salud pública (6). Con respecto al destino de los pacientes con re-

sistencia primaria a una sola droga o dos drogas conjuntamente, que ha sido objeto de este estudio, en la tabla II se consignan los resultados al cabo de seis meses de tratamiento en promedio. Es sabido que el pronóstico es peor en aquellos pacientes con lesiones extensas y que es en estos pacientes con más extensión lesional y múltiples cavidades donde es más probable que aparezcan cepas resistentes a las drogas.

TABLA II

Destino de los pacientes con primorresistencia a las drogas mayores.

Clasificación	Año				Total
	1965	1966	1967	1968	
Activo Mejorado	6	6	19	21	52
Fallecidos	1				1
Caso Activo (Fugas)		2			2
	7	8	19	21	55

Como se puede advertir en la Tabla II, de los 55 casos que mostraron resistencia primaria a una o dos drogas, 52 fueron dados de alta, con clasificación de Activo Mejorado, con más de seis cultivos negativos, satisfactoria mejoría radiológica y muy buen estado general. Hubo dos casos activos por fuga del Sanatorio y un fallecido. Hubo dos casos activos por fuga del Sanatorio y un fallecido. En cuatro casos se consideró necesario agregar una droga de segunda línea (Cicloserina). Como información adicional cabe agregar que de los 293 casos que mostraron ser susceptibles a las tres drogas, 274 fueron dados de alta con clasificación de Activo Mejorado, hubo 15 casos activos por fuga y 3 fallecidos. De hecho, la existencia de resistencia primaria en los 55 casos no ha tenido significación clínica alguna, lo que podría intentar explicarse por alguno o algunos de los factores siguientes:

- a) el nivel de resistencia demostrado en el laboratorio no tiene significado in vivo;
- b) el tratamiento combinado con las tres drogas mayores, dada su acción sinérgica, anula la resistencia demostrada in vitro a una o dos drogas;
- c) la resistencia natural del huésped.

#### RESUMEN Y CONCLUSIONES.—

Se hizo un estudio de 348 pacientes nuevos, con diagnóstico reciente de tuberculosis pul-

monar, no tratados previamente, admitidos en el Sanatorio Carlos Durán durante los años 1965, 1966, 1967, y 1968, con el fin de observar la incidencia de resistencia primaria en el grupo en cuestión, a las drogas antituberculosas mayores. Se observó una resistencia primaria a la isoniazida del 4.0%, del 1.7% al PAS y de 6.3% a la estreptomycin. Estos resultados coinciden estrechamente con los registrados en otros países, no obstante las diversas técnicas utilizadas en éstos para la elaboración de las pruebas de sensibilidad a las drogas y los criterios de resistencia adoptados. Como se puede observar, la incidencia de resistencia primaria a las tres drogas mayores antituberculosas en el período estudiado es baja, pero como puede haber variación en el futuro, es necesario que continúen los estudios sobre esta materia. No obstante la evolución satisfactoria de los casos resistentes, no debe desestimarse la existencia de resistencia primaria, pues en determinados casos será necesario recurrir a otras drogas que han probado su efectividad en el tratamiento antituberculoso.

#### SUMMARY AND CONCLUSIONS.—

This is a study of 348 patients with newly diagnosed and previously untreated pulmonary tuberculosis, admitted to Sanatorio Carlos Durán between years 1965 and 1968, in order to observe the incidence of primary resistance to the standard antituberculous drugs. The obser-

ved incidence during that period was 4 per cent to isoniazid, 1.7 per cent to para-aminosalicylic acid and 6.3 per cent to streptomycin. These results are closely comparable to those observed in other countries, in spite of the great variety of testing methods and of resistance criteria used in different laboratories. As it can be seen, the incidence of primary drug resistance is low, but, as

it may vary in the future, it is necessary to continue these studies. Although the outcome of the resistant cases was satisfactory, the primary drug resistance must not be disregarded, as in certain cases it will be necessary the use of other drugs available nowadays and effective in the treatment of tuberculosis.

### BIBLIOGRAFIA

- 1.— CANETTI G, Rist, N, Grosset J.  
Primary Drug Resistance in tuberculosis. The American Review of Respiratory Diseases. Notes; Vol. 90; Number 5; Page 792. November 1964.
- 2.— HOBBY GLADYS L.  
Primary drug resistance in tuberculosis. A Review; Part I; The American Review of Respiratory Diseases. Vol. 86; Number 6; Pages 839, 843, 844, Dec. 1962
- 3.— HOBBY GLADYS L.  
Primary Drug Resistance in tuberculosis. The American Review of Respiratory Diseases. Vol. 86; No. 6, Page 844, Dec. 62.
- 4.— HOBBY GLADYS L., Tulita F. Lenert, Joyce Maier and Patricia O. Malley.  
Primary Drug Resistance; II. A continuing study of tuberculosis bacilli in a Veteran Population within the United States. The American Review of Respiratory Diseases; Vol. 91; Number 1; Page 32, January 1965.
- 5.— HOBBY GLADYS L., Peggy M. Johnson, Lorraine Crawford—Gagliardi, Valeria Boytar and Golden E. Johnson.  
Primary Drug Resistance. A continuing study of drug resistente in tuberculosis in a veteran population within the United States. V. Sept. 63 a Sept. 65. The American Review of Respiratory Diseases; Vol. 94; Number 5; Page 704; November 1966.
- 6.— HOBBY GLADYS L.  
Primary Drug Resistance in tuberculosis. A Review. Part II. The American Review of Respiratory Diseases. Vol. 87; Number 1; Page 34; January 1963.

