

# Resistencia primaria a los medicamentos anti tuberculosos en pacientes VIH positivos y pacientes VIH negativos con tuberculosis en Medellín, Colombia

Juan Carlos González A. MD.\*  
Santiago Estrada M. MD.\*\*  
Hilda Alvarez V. Bact.\*\*\*

## Resumen

**Objetivo:** determinar la sensibilidad de 43 aislamientos primarios de muestras clínicas de *Mycobacterium tuberculosis* para evaluar la probable diferencia en su sensibilidad primaria, de acuerdo al estado de seropositividad para el VIH que presentaban los pacientes estudiados. **Diseño:** estudio analítico de corte. **Lugar:** hospital Universitario San Vicente de Paúl y Clínica León XIII del ISS de la ciudad de Medellín entre 1997 y 1999. **Población:** el 51% de los casos eran pacientes VIH (+) y el 49% eran VIH (-), ambos grupos con características demográficas y clínicas similares. Diecinueve de los aislamientos primarios correspondieron a casos de tuberculosis (TB) pulmonar, y los veinticuatro restantes a casos de TB extrapulmonar. **Resultados:** se identificó resistencia primaria en el 16.2% de los casos. Cuatro de los aislamientos resistentes ocurrieron en pacientes VIH (+) y tres en pacientes VIH (-), con

una razón de prevalencias de 1.27 ( $p=0.52$ ,  $X^2=0.12$ , IC 95% 0.32-5.2) que no muestra diferencias estadísticamente significativas. Se presentó monorresistencia primaria en seis aislamientos: tres a la rifampicina y tres a la estreptomycin. Multirresistencia (isoniazida + rifampicina) se presentó en un aislamiento pulmonar de un paciente VIH positivo, el cual también era resistente a la estreptomycin. **Conclusiones:** la presencia de coinfección entre TB y VIH no fue un factor que influyera sobre la aparición de TB primaria resistente en esta población estudiada. Se sugiere la realización de estudios con un tamaño muestral que permita una inferencia más concreta sobre el estado de la resistencia primaria de *M. tuberculosis* en nuestro medio. **Palabras clave:** tuberculosis, tuberculosis resistente, coinfección VIH y tuberculosis. [b](#)

*Infectio* 2001; 5(4): 223-234

\* Servicio de Microbiología, Clínica Cardiovascular Santa María. Medellín, Colombia.

\*\* Laboratorio del Centro Médico de la Congregación Mariana. Medellín, Colombia.

\*\*\* Sección de micobacterias, Laboratorio Departamental de Salud Pública. Medellín, Colombia.

Correspondencia : Juan Carlos González A. Servicio de microbiología, Clínica Cardiovascular Santa María. Calle 78B No. 75-21, Medellín.  
E mail: [jcga@epm.net.co](mailto:jcga@epm.net.co)

## Introducción

En los últimos doce años se ha presentado un alarmante aumento en el número de casos de tuberculosis (TB) a nivel mundial, gran parte de ellos relacionados con la epidemia de VIH: actualmente entre el 8% y el 10% de todos los casos de TB en el mundo se asocian a la coinfección con el VIH (1). El 14% de los casos norteamericanos de TB reportados entre 1993 y 1994 se deben a la asociación con el VIH y esta misma habría explicado entre el 26% y el 38% del número total de casos en 1995 en ese país (2-5), mientras en África el 32% de los casos de tuberculosis reportados en 1997 fueron en pacientes VIH positivos (6). La incidencia de TB en pacientes con Sida es doscientas a ochocientas veces mayor que la incidencia en la población general y el riesgo de TB activa entre las personas infectadas con VIH con pruebas cutáneas de tuberculina positivas se estima de 8% por año, mientras que en la población general es de 0.2% por año (2, 7-9). En América Latina en 1992 se presentaron 330000 casos de infección mixta de *M. tuberculosis* y VIH, y para el año pasado se calculaba en cerca de un millón los casos de TB activa debido al VIH.

La tuberculosis multirresistente, definida como resistencia a la isoniazida y a la rifampicina, con o sin resistencia a otras drogas antituberculosas de primera línea (10-15), ha surgido como un importante problema clínico en los pacientes infectados con VIH en los Estados Unidos, donde ha llegado a ser cerca del 3% de toda la tuberculosis en personas VIH positivas (16, 17). En múltiples análisis de regresión logística, la infección por VIH ha mostrado ser un factor de riesgo para la TB resistente a las drogas, independiente de la localización geográfica, historia de terapia previa, edad y raza (18, 19). En los Estados Unidos entre 1993 y 1996 se analizaron los aislamientos primarios de *M. tuberculosis* en 5112 pacientes norteamericanos VIH positivos, 3754 VIH negativos y 7186 personas con estado serológico desconocido, encontrándose una tasa significativamente mayor de resistencia a todos los agentes antituberculosos de primera línea en aquellas personas

coinfectadas con el VIH comparadas con los otros dos grupos ( $p < 0.05$ ). Comparando el grupo seronegativo con el grupo seropositivo, la resistencia primaria a la isoniazida fue del 11.3% vs. 5.5%; para rifampicina fue del 8.9% vs. 1.6%; para la pirazinamida era del 5.1% vs. 1.8%; para la estreptomocina del 6.7% vs. 4.1%; para el etambutol del 3.9% vs. 1.5%; para la combinación isoniazida más rifampicina fue del 2.4% vs. el 1.3% y para la monoresistencia a la rifampicina fue del 2.4% vs. 0.2% (7). Cuando a estos mismos grupos se aplicó un modelo de análisis multivariado que incluyó la edad, la historia de TB previa, el país de nacimiento, la residencia en Nueva York y la raza, se concluyó que el ser VIH positivo es un factor para la resistencia para la isoniazida, la combinación isoniazida y rifampicina y para la monoresistencia a la rifampicina (7, 14).

Se han presentado muchos brotes de TB multirresistente en los Estados Unidos, involucrando pacientes VIH positivos que han sido infectados con TB tanto en hospitales como en prisiones, y al personal de salud en contacto con ellos. Tales epidemias se caracterizan por sus altas tasas de mortalidad, que varían entre el 72% y el 89% y la velocidad en la que se produce el desenlace fatal, oscilando éste entre 4-16 semanas (11, 20-29). Brotes de iguales características también se han reportado en pacientes VIH positivos en Francia, Italia, España y el Reino Unido (30). Afortunadamente la aplicación de unas políticas estrictas de salud pública han disminuido estos brotes, logrando, por ejemplo, una disminución del 44% en la TB multirresistente en la ciudad de Nueva York entre 1991 y 1994 (29).

Estudios en otros países no han encontrado asociación entre la infección por VIH y la aparición de TB multirresistente (31). Los países con la más alta seroprevalencia de infección por VIH entre pacientes con TB (subsahara africano) por lo general tienen una baja prevalencia de TB multirresistente (reporte de la Organización Mundial de la Salud – 1997) (31). En un estudio de cohorte realizado en mineros de raza negra en Surafrica, se estudiaron 376 pacientes con TB pulmonar, el 49% de los

cuales fueron VIH positivos. La seropositividad no se relacionó con la aparición de monorresistencia o multiresistencia ( $p=0.78$ ) pero si con la mortalidad, la cual fue de 13.7% en el grupo de VIH positivos contra 0.5% entre los VIH negativos ( $p<0.001$ ). Entre los que sobrevivieron, la respuesta al tratamiento fue equiparable en ambos grupos (32). En Francia en 1994 se realizó un estudio de casos y controles, donde los casos fueron 51 pacientes, provenientes de toda la nación, con TB multirresistente y los controles eran pacientes con TB sensible. De los casos, el 15.7% estaban coinfectados por el VIH contra el 17.6% de los controles. En el análisis multivariado la seropositividad para VIH no se asoció con el desarrollo de TB multirresistente ( $p=0.9$ ), pero si con un mal pronóstico (Log rank test= 28.0 ,  $p<0.001$ ) (33).

La mayoría de la TB multirresistente resulta como consecuencia de tratamientos inadecuados o de poco compromiso con la terapia antituberculosa, y algunas veces emerge a partir de reinfección exógena de pacientes con inmunosupresión profunda inducida por el VIH que ya están recibiendo tratamiento para una enfermedad sensible a la terapia (11, 21, 30, 34-37). Los bacilos resistentes se transmiten de igual manera y con igual potencial de patogenicidad que los microorganismos sensibles, aunque se ha reportado que los pacientes VIH positivos poseen más bacilos en el esputo que los VIH negativos (37, 38), aunque otros estudios contradicen estos hallazgos (21, 39). En los brotes institucionales de TB multirresistente, la tasa de conversión de pruebas cutáneas (PPD) entre contactos de los pacientes se estimó entre un 18%-50%, que es similar a aquella de los contactos de personas con TB sensible, y la cual varía entre <10% hasta un 60% (24).

En Colombia la TB es una enfermedad de alta ocurrencia. En 1996 la entidad tuvo una incidencia de 26.5 por 100.000 habitantes, con una tasa de mortalidad de 3.4 por 100.000 (40) y ya se han reportado casos de TB multirresistente, por lo general en pacientes con resistencia adquirida, una historia previa de TB o con

tratamientos incompletos (40-42). Definida la TB resistente primaria como aquella que aparece a un medicamento de primera línea (isoniazida, rifampicina, estreptomycin, etambutol, pirazinamida) en un paciente con TB que no haya recibido tratamiento previo con ese medicamento o que lo haya recibido durante menos de un mes (31, 43), el objetivo de este trabajo pretende determinar la incidencia de ese tipo de resistencia entre nuestros pacientes VIH positivos, comparados con los aislamientos de TB primaria de un grupo de pacientes VIH negativos en dos centros hospitalarios de la ciudad de Medellín, Colombia, como una medida del impacto terapéutico real que se hace en la práctica clínica con este tipo de pacientes.

## Materiales y Métodos

Se realizó un estudio analítico tipo *cross sectional*, en 22 pacientes VIH positivos y 21 pacientes VIH negativos consecutivos que consultaron y/o fueron hospitalizados en el Hospital Universitario San Vicente de Paúl y La Clínica León XIII del ISS entre diciembre de 1997 y marzo de 1999.

Fueron criterios de inclusión: pacientes de cualquier edad y sexo con un diagnóstico nuevo de TB pulmonar y/o extrapulmonar diagnosticada por métodos bacteriológicos en muestras obtenidas a partir de baciloscopia, líquido de lavado broncoalveolar, biopsia, sangre, LCR, aspirado gástrico, pus, orina o líquidos estériles, que presentaran un diagnóstico concomitante o anterior de coinfección por (VIH) diagnosticado por métodos serológicos (ELISA, Western Blot) o en los que se descartara esta coinfección por los mismos métodos. Los pacientes que aceptaron ingresar en el estudio firmaron un consentimiento informado y se llenó con ellos un instrumento de recolección de datos. Se excluyeron del estudio los pacientes con tratamiento anti TB previo, con historia de TB, los que se encontraran en estado terminal, aquellos sin confirmación diagnóstica de laboratorio para TB y/o para VIH y los que presentaran un cultivo negativo para *M. tuberculosis*.

Los laboratorios de microbiología de cada institución participante realizaban el aislamiento inicial de *Mycobacterium* en medio de cultivo Ogawa-Kudoh y la confirmación de la especie *M. tuberculosis* con la prueba de niacina (44). Este aislamiento era transportado al servicio de micobacteriología del Laboratorio Departamental de Salud Pública de la DSSA, donde era de nuevo cultivado, y se le hacía otra prueba de niacina. A los aislamientos niacina positivos se les realizaron pruebas de sensibilidad por el método de las proporciones múltiples según la técnica estandarizada en el Laboratorio Departamental de Salud Pública a partir de la nota técnica No.28 de la OPS/OMS (44). Dicho método consiste en determinar la proporción de mutantes resistentes a cada medicamento que tenga la cepa de *M. tuberculosis*. Con este sistema se emplea el medio de Lowenstein-Jensen solo y con la adición de drogas antiTB. El medio solo permite identificar el número total de la población bacteriana sembrada y el medio con drogas permite reconocer el número de mutantes resistentes a la droga en particular (44). El medio de Lowenstein-Jensen con medicamentos se prepara añadiéndole éstas antes de la coagulación del mismo y la cantidad de droga incorporada equivale a una cantidad precisa llamada *concentración crítica*. Se denomina como *proporción crítica* o criterio de resistencia, a la proporción de mutantes resistentes de una población bacilar, por encima de la cual la cepa se considera resistente. Para los medicamentos antiTB mas usuales estas cifras corresponderían a:

Antibiótico	Concentración en µg/ml	Proporción crítica (%)
Isoniazida	0.2	1
Estreptomina	4.0	1
Rifampicina	40.0	1
Etambutol	2.0	1
Tioacetazona	2.0	10

El análisis de los resultados se realizó con una base de datos elaborada con el programa Epi info versión 6.04. Con los resultados obtenidos se realizaron pruebas de estadística des-

criptiva (frecuencias, proporciones, medidas de tendencia central). Como prueba estadística para un estudio de corte se utilizaron proporciones y razones de prevalencia, probadas con  $\chi^2$  con la prueba de Fisher, y un intervalo de confianza (IC) del 95%. Inicialmente se calculó una muestra no probabilística, por conveniencia, de 70 pacientes (35 VIH positivos y 35 VIH negativos). Sin embargo, el análisis estadístico realizado corresponde a los 43 aislamientos reportados en este informe.

## Resultados

Los 43 aislamientos de *M. tuberculosis* corresponden a igual número de pacientes, 22 de ellos VIH positivos y 21 VIH negativos, ambos grupos con características demográficas similares. Todos los pacientes VIH positivos habían sido diagnosticados en los años 90 (Tabla 1).

Diecinueve de los aislamientos primarios correspondieron a casos de TB pulmonar, once (57.8%) en pacientes VIH negativos y 8 (42.10%) en VIH positivos. Los veinticuatro casos restantes eran de TB extrapulmonar, 14 (58.3%) eran pacientes VIH positivos, y 10 (41.6%) eran VIH negativos (razón de prevalencias de 1.34, con un IC del 95% que iba de 0.77 a 2.31,  $\chi^2=1.09$   $p=0.29$ ). En los pacientes VIH negativos un 52.38% de los casos correspondían a TB pulmonar, mientras que en los VIH positivos el 63.6% de los diagnósticos se hicieron con muestras provenientes de TB extrapulmonar (Figura 1).

Las características clínicas de 16 de los 19 casos de TB pulmonar que pudieron evaluarse no muestran diferencias estadísticas entre ambos grupos. Tanto en los VIH positivos como en los VIH negativos la fiebre, la pérdida de peso y la sudoración nocturna fueron los síntomas que se presentaron con más frecuencia. Los aislamientos de TB extrapulmonar corresponden a doce sitios corporales de origen, de los cuales cinco fueron exclusivos para pacientes VIH positivos: material de absceso pancreático, pus, líquido pericárdico (2 casos), senos paranasales y líquido sinovial. La TB de

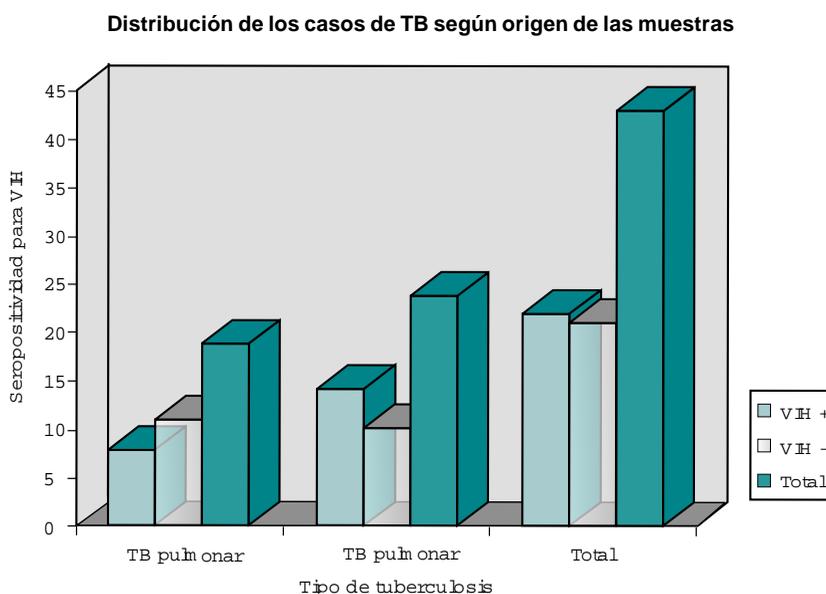
origen meníngeo y de origen pleural fueron las localizaciones extrapulmonares más comunes (5 casos cada una). El 80% de los aislamientos a partir de TB meníngeo y el 40% de los originados en biopsias pleurales se presentaron en pacientes VIH positivos (Tabla 2).

Respecto a la resistencia primaria, esta tuvo una frecuencia general del 16.2% (7 de 43 aislamientos). Cuatro de los aislamientos ocurrieron en pacientes VIH positivos (18.18%) y tres en pacientes VIH negativos (14.28%). El 71.4% de los aislamientos resistentes correspondieron a casos de TB pulmonar y el 28.5% a TB extrapulmonar y estos sólo ocurrieron en pacientes VIH positivos. Se presentó mono-resistencia primaria en 6 aislamientos: 3 a la rifampicina (2 / 1: VIH- / VIH+) y 3 a la estreptomycin (1/2: VIH- / VIH+). Multi-resistencia (isoniazida + rifampicina) se presentó en un aislamiento pulmonar de un

paciente VIH positivo, el cual también era resistente a la estreptomycin. No se presentaron casos de resistencia al etambutol ni a la tioacetazona. La proporción de mono-resistencia fue de 6.97%, tanto para estreptomycin como para rifampicina, mientras la multi-resistencia se presentó en el 2.32% de todos los aislamientos primarios (Tabla 3).

La proporción de prevalencia de punto (PP) de resistencia primaria en la población estudiada fue de 0.16, con una proporción de prevalencia en expuestos (PPE) de 0.18 y en no expuestos de 0.14. La razón de prevalencias fue de 1.27, que indica las veces que se presenta la resistencia primaria en pacientes VIH positivos, en relación con los VIH negativos ( $X^2$  de 0.12,  $p = 0.52$  con la prueba de Fisher, IC 95%: 0.32 - 5.2), diferencia que no es estadísticamente significativa.

FIGURA 1



	VIH positivos (%)	VIH negativos (%)	Total (%)
TB pulmonar	8 (42.10% / 36.3%)	11 (57.8% / 52.38%)	19 (44.18%)
TB extrapulmonar	14 (58.3% / 63.6%)	10 (41.6% / 47.61%)	24 (55.81%)
Total	22 (51.16%)	21 (48.83%)	43

Nota: la primera cifra entre paréntesis de las columnas internas corresponde al porcentaje horizontal (tipo de TB) y la segunda cifra corresponde al porcentaje vertical (seropositividad).

TABLA 1

Características demográficas de los 43 pacientes con aislamientos primarios de *M. tuberculosis*

	VIH positivos	VIH negativos	Total
Número	22	21	43
Procedencia			
HUSVP	14	18	32
ISS	08	03	11
Género			
Masculino	16	11	27
Femenino	06	10	16
Edad			
Rango	7 meses - 47 años	2 años - 56 años	7 meses - 56 años
Promedio	28.63 años	29.23 años	28.93 años
D.S.	10.05	19.11	14.98
Varianza	101.10	365.39	224.338

TABLA 2

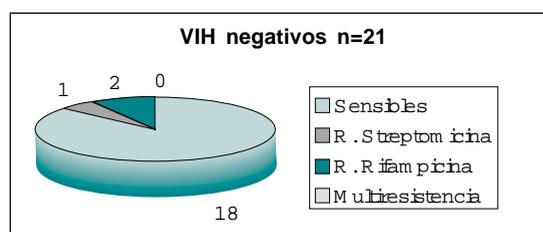
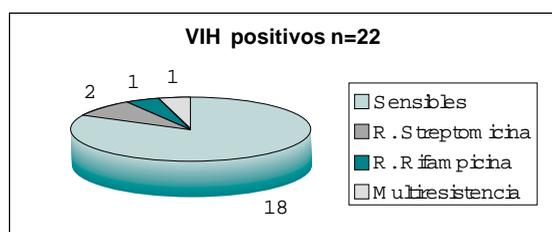
## Distribución de los casos de TB extrapulmonar

Localización	VIH positivos	VIH negativos	Total
Pleural	2	3	5
Meningea	4	1	5
Ganglionar	2	1	3
Pus	1	0	1
Absceso paravertebral	0	2	2
Granuloma cutáneo	0	1	1
Laringe	0	1	1
Absceso pancreático	1	0	1
Pericardio	2	0	2
Senos paranasales	1	0	1
Articular	1	0	1
Renal	0	1	1
Total	14 (58.33%)	10 (41.66%)	24 (100%)

TABLA 3

Distribución de los aislamientos resistentes de *M. tuberculosis* en pacientes VIH positivos y VIH negativos

	VIH negativos		VIH positivos	
	TB pulmonar	TB extrapulmonar	TB pulmonar	TB extrapulmonar
Streptomycin	1	0	0	2
Rifampicin	2	0	1	0
Isoniazid	0	0	0	0
Etambutol	0	0	0	0
Thioazetazona	0	0	0	0
S + INH + R	0	0	1	0
Total	3	0	2	2



## Discusión

La resistencia primaria a la quimioterapia antiTB es la causa de un gran número de casos de TB resistente en adultos, particularmente en infectados por VIH. Una posibilidad que explica esta situación es que estos pacientes se exponen en medios hospitalarios u otros espacios a personas con TB activa resistente, y son infectados primariamente por esas cepas con las graves consecuencias descritas (7, 11, 37, 43-48). En general, en aquellos pacientes VIH negativos, la resistencia primaria refleja la transmisión de la tuberculosis, a lo largo de un número de años, debida al grupo de pacientes con resistencia adquirida y es por lo tanto un buen indicador de las condiciones previas del programa de TB local (46). En países como España, la resistencia primaria a la isoniazida se ha mantenido por debajo del 5%, incluso entre los pacientes coinfectados con el VIH (49). En una revisión de la literatura mundial sobre el tema, que abarcaba entre enero de 1985 y diciembre de 1994, se encontró una tasa de resistencia primaria a la isoniazida que

iba del 0 al 16.9% (tasa media 4.1%), a la estreptomycin de un 0.1% a un 23.5% (media 3.5%), y a la rifampicin del 0 al 3.0% (media 0.2%). La tasa de multiresistencia primaria (resistencia a la isoniazida y a la rifampicin) iba de un 0 a un 10.8% (media 0.5%) y a la combinación isoniazida-estreptomycin fue del 0 al 22.4% (media 2.8%) (49).

En Inglaterra se analizaron los aislamientos iniciales (definidos como el primer cultivo positivo de una persona sin un cultivo positivo registrado en el último año) de *M. tuberculosis* referidos a los laboratorios de referencia de ese país entre 1994 y 1996. En 10142 aislamientos reportan una resistencia del 5.9% a la isoniazida, 1.7% a la rifampicin, 1.2% a la pirazinamida, 0.7% al etambutol y 1.5% para multiresistencia (isoniazida más rifampicin) (50). La resistencia a la isoniazida y la multiresistencia se observó respectivamente entre el 13.5% y el 6.1% de los 460 pacientes VIH positivos de la muestra, comparados con el 5.5% y el 1.3% obtenido entre los VIH negativos y aquellos cuyo estado de seropositividad se desconocía (50).

En Colombia no existen muchos estudios que documenten la resistencia y multiresistencia primarias de *M. tuberculosis* en pacientes coinfectados con el VIH, pues usualmente no se realizan pruebas de sensibilidad a los aislamientos de TB primaria y dicho estudio se reserva para casos seleccionados, tales como recurrencias, embarazadas, TB extrapulmonar y fracasos terapéuticos. En un estudio realizado en Medellín en 1982, Cifuentes y Ceballos reportan una resistencia primaria de 31.8% en población general (51). Estrada y cols. reportan en un estudio de 177 pacientes con TB pulmonar VIH negativos, la aparición de resistencia secundaria en el 57.6% de los casos y de ellos, multiresistencia en el 80.4%. La combinación isoniazida, rifampicina, estreptomina presentó un 43.9% de resistencia, y la combinación isoniazida, rifampicina, estreptomina y etambutol, un 26.8%. A isoniazida y rifampicina se presentó resistencia en el 11% (10).

Mediante el método de las proporciones en medio de Lowenstein-Jensen, Gómez y cols. identificaron resistencia inicial de *M. tuberculosis* a la isoniazida en el 4.8%, y a la isoniazida y a la estreptomina en el 4.8% en 42 cepas aisladas de pacientes con TB pulmonar del departamento del Quindío en 1995, a las que además se les realizó análisis de polimorfismos de los fragmentos de restricción (RFLP), con los cuales se identificaron cinco grupos de cepas (52).

El Instituto Nacional de Salud de Colombia reportó una resistencia inicial global a las drogas antiTB de 11.4% en 1987, discriminada así: estreptomina 7.3%, isoniazida 6.3%, rifampicina 1.3%, etambutol 0%, tiacetazona 0% y que para 1992 pasó a un 12.4%, con una resistencia individual así: estreptomina 9.6%, isoniazida 8.2%, rifampicina 1.8%, etambutol 1.3% y tiacetazona 1.5% (INS, comunicación personal). En 1996 la cifra de resistencia inicial era ya del 18.2% (53).

León CI y cols. recogen estos datos, y a partir de un estudio anotan que en los pacientes VIH positivos la prevalencia de multiresistencia fue

cuatro veces mayor (16.6%) que la observada en los dos estudios anteriores realizados en población general en 1987 (3.8%) y 1992 (4.3%) (41). Los mismos autores realizaron un estudio retrospectivo de resistencia inicial y adquirida en cepas de pacientes colombianos recogidas durante 1987 y en el periodo comprendido entre 1992 y 1996. La multiresistencia inicial en población general fue del 6% y en pacientes VIH positivos fue del 15.2% (53, 54). Murcia en 92 pacientes VIH positivos o con SIDA en Bogotá, encontró en 1996 una asociación entre TB y VIH/SIDA del 8%, con dos cepas multirresistentes (55). En la misma ciudad se realizó un estudio prospectivo en cuatro hospitales de tercer nivel con una muestra de 91 pacientes con diagnóstico de TB inicial no tratada y donde se encontró una resistencia inicial global del 23.1%. El 56% de los pacientes eran VIH positivos y en ellos la multiresistencia inicial fue del 7.8% (razón de disparidad de 2.82 IC 95% de 0.8 a 4.98) (56). En Buenaventura en 1997 se analizaron 18 aislamientos de 24 pacientes con TB secundaria que no habían respondido al tratamiento convencional. Doce (67%) de ellos fueron casos de TB multirresistente. El estado serológico para VIH fue verificado en siete pacientes, ninguno de los cuales fue seropositivo (40).

Nuestro informe reporta una prevalencia de resistencia primaria de aislamientos clínicos de *M. tuberculosis* del 16.2%, cifra que es consecuente con la tendencia creciente a la resistencia en nuestro país, y aunque en aquellos expuestos a la coinfección con el VIH este porcentaje fue ligeramente mayor, no alcanza a ser un factor que determine una diferencia estadísticamente significativa. Esto coincide con los datos de otro estudio nacional que realizó pruebas de sensibilidad a muestras de 122 pacientes con tuberculosis, 50% de ellos con antecedente de TB previa. El 13.4% de la población estudiada tenía diagnóstico de VIH/SIDA, pero no hubo diferencias estadísticamente significativas en la proporción de resistencia en este grupo comparado con la población general (58.8% vs. 64.8%) (42). Ambos trabajos están acordes a lo observado por el

grupo de la OMS en los países africanos, comportamiento que es diferente al de los países desarrollados, en donde la resistencia es predominantemente en el grupo de pacientes VIH positivos al compararla con los VIH negativos (7). En las áreas de alta endemia para TB la asociación con la infección para VIH parece tener un impacto menor sobre la resistencia a los medicamentos antiTB que lo observado en los países de baja endemia donde la aparición de casos de TB se debe, entre otros factores, a la infección por el VIH, pues un denominador común de esta asociación ha sido la incidencia creciente de TB multirresistente en poblaciones con una prevalencia relativamente baja de infección tuberculosa (31) y alta para VIH (37). Sin embargo, en este estudio, uno de los aislamientos correspondió a un caso de TB multirresistente (2.32%), en una paciente VIH positiva, lo que está acorde con la literatura mundial revisada. Aunque el tamaño de la muestra analizada no nos permite inferir mayores conclusiones, este estudio pretende llamar la atención sobre la emergencia de cepas primarias resistentes y multirresistentes en nuestro medio, independiente del estado serológico para VIH, y es una voz de alerta sobre la obligación de extremar el control de la quimioterapia que reciben nuestros pacientes y de la posibilidad de ampliar el rango de indicaciones clínicas donde sea necesario solicitar pruebas de sensibilidad para *M. tuberculosis*. **b**

### Abstract

**Objective:** to evaluate the sensibility of 43 primary isolates of clinical specimens of *Mycobacterium tuberculosis* in order to look for a suspect difference in the primary sensibility of the isolates, according to HIV serostatus of the patients. **Design:** a cross sectional analytic study. **Setting:** inpatients from The Hospital Universitario San Vicente de Paul and The Clinica León XIII of Medellín, Colombia between 1997 and 1999. **Population:** 51% of the samples were from tuberculosis (TB) patients coinfecting with HIV and the rest from HIV negative patients, both groups with similar

demographic and clinical features. Nineteen isolates corresponded to pulmonary TB and the other 24 to extrapulmonary TB. In the HIV (-) patients, 52.38% of the cases were pulmonary TB, and in the HIV (+) 63.6% of the diagnosis were made in extrapulmonary TB specimens.

**Results:** primary resistance was identified in the 16.2% of the cases. Four HIV (+) and three HIV (-) patients had resistant isolates, with a prevalence ratio of 1.27 ( $p=0.52$   $X^2=0.12$ , CI 95%, 0.32-5.2) that doesn't show significant differences. Primary monoresistance was found in six isolates: 3 to rifampin and 3 to streptomycin. One pulmonary isolate in an HIV (+) patient showed multiresistance to isoniazid and rifampin. The specimen was also resistant to streptomycin. **Conclusions:** in this population, the coinfection between TB and HIV didn't explain the apparition of primary resistant TB. We suggest further research with a bigger sample that allows us to determinate the real incidence of primary resistance of *M. tuberculosis* between us. **Key words:** tuberculosis, drug resistant tuberculosis, VIH- TB coinfection.

### Referencias

1. **Zumla A, Grange J.** Tuberculosis. BMJ. 1998; 316: 1942-1964
2. **Boletín OPS.** Asociación VIH y Tuberculosis : Guía técnica. 1993; 115: 357-369
3. **Moore M, McCray E, Onorato IM.** Cross-matching TB and AIDS registries : TB patients with HIV co-infection, United States, 1993-1994. Public Health Reports. 1999; 114: 269-277
4. **Markowitz N, Hansen NI, Hopewell PC, Glassroth J, Kvale PA, Mangura BT et al.** Incidence of tuberculosis in the United States among HIV-infected persons. Ann Intern Med. 1997; 126: 132-132
5. **Weis SE, Foresman B, Cook PE, Matty KJ.** Universal HIV screening at a mayor metropolitan TB clinic : HIV prevalence and high-risk behaviors among TB patients. Am J Pub Health. 1999; 89: 73-75.
6. **Dye C, Scheele S, Dolin P, Pathania V, Raviglioni MC.** Global burden of tuberculosis:

- estimated incidence, prevalence, and mortality by country. *JAMA*. 1999; 282: 677-686.
7. **Centers for Disease Control and Prevention.** Prevention and treatment of tuberculosis among patients infected with human immunodeficiency virus: principles of therapy and revised recommendations. *MMWR*. 1998; 47 (No.RR-20):1-60.
  8. **Barnes PF, Bloch AB, Davidson PT, Snider DE.** Tuberculosis in patients with Human Immunodeficiency Virus infection. *N Engl J Med*. 1991; 324: 1644-1650.
  9. **Graham NM, Chaisson RE.** Tuberculosis and HIV infection: epidemiology, pathogenesis and clinical aspects. *Ann Allergy*. 1993; 71: 421-428.
  10. **Estrada S, Posada P, Pulgarín S, Ospina S, Gil M.** Estudio de resistencia secundaria a las drogas antituberculosas. Informe de algunos hallazgos epidemiológicos, clínicos y radiológicos en estos pacientes. *Acta Med Colomb*. 1995; 20: 43-47.
  11. **Jacobs RF.** Multiple-drug-resistant tuberculosis. *Clin. Infect. Dis*. 1994;19:1-10.
  12. **Neville K, Bromberg A, Bromberg R, Bonk S, Hanna BA, Rom WN.** The Third Epidemic-Multidrug-Resistant Tuberculosis. *Chest*. 1994; 105: 45-48.
  13. **Telenti A.** Genetics of drug resistant tuberculosis. *Thorax*.1998; 53: 793-797.
  14. **Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society.** Chemotherapy and management of tuberculosis in the United Kingdom: recommendations 1998. *Thorax*. 1998; 53: 536-548.
  15. **Rattan A, Kalia A, Ahmad N.** Multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*: molecular perspectives. *Emerg Infect Dis*. 1998; 4: 195-209.
  16. **MMWR.** Initial therapy for Tuberculosis in the era of multidrug resistance: recommendations of the Advisory Council for the Elimination of Tuberculosis. *JAMA*. 1993; 270: 694-698.
  17. **Kent JH.** The epidemiology of multidrug-resistant tuberculosis in the United States. *Med Clin North Am*. 1993; 77: 1391-1409.
  18. **Gordin FM, Nelson ET, Matts JP, Cohn DL, Ernst J, Benator D et al.** The impact of human immunodeficiency virus infection on drug-resistant tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996; 154: 1478-1483.
  19. **Mayaud C, Cadranel J.** Tuberculosis in AIDS: past or new problems?. *Thorax*. 1999; 54: 567-571.
  20. **Barnes PF, Barrows SA.** Tuberculosis in the 1990s. *Ann Intern Med*. 1993; 119: 400-410.
  21. **Shafer RW, Edlin BR.** Tuberculosis in patients infected with Human Immunodeficiency Virus: perspective on the past decade. *Clin Infect Dis*. 1996; 22: 683-704.
  22. **Hopewell PC.** Impact of the Human Immunodeficiency Virus infection on the epidemiology, clinical features, management and control of Tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 1992 ; 15 :540-547
  23. **Salomon N, Perlman DC, Friedmann P, Buchstein S, Kreiswirth BN, Mildvan D.** Predictors and Outcome of Multidrug-Resistant Tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 1995; 21: 1245-1252
  24. **Riley LW.** Drug-Resistant Tuberculosis. *Clin. Infect. Dis*. 1993 ;17 (Suppl 2): S442-446
  25. **Braun MM, Coté TR, Rabkin CS.** Trends in death with tuberculosis during the AIDS era. *JAMA*. 1993; 269: 2865-2868
  26. **Fischl MA, Uttamchandani RB, Daikos GL, Poblete RB, Moreno JN, Reyes RR et al.** An outbreak of Tuberculosis caused by multiple-drug-resistant tubercle bacilli among patients with HIV infection. *Ann Intern Med*. 1992; 117: 177-183.
  27. **Pearson ML, Jereb JA, Frieden TR, Crawford JT, Davis BJ, Dooley SW et al .** Nosocomial transmission of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. A risk to patients and health care workers. *Ann Intern Med*. 1992; 117: 191-196.
  28. **Telsak EE.** Tuberculosis and Human Immunodeficiency Virus Infection. *Med Clin North Am*. 1997; 81; 345-360.
  29. **Havliir DV, Barnes PF.** Tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med*. 1999; 340: 367-373.
  30. **Miller R.** HIV-associated respiratory diseases. *Lancet*. 1996; 348: 307- 312.

31. **World Health Organization.** Anti-tuberculosis drug resistance in the world. The WHO/IUATLD Global project on anti-tuberculosis drug resistance surveillance 1994-1997. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1997.
32. **Murray J, Sonnenberg P, Shearer ST, Godfrey-Faussett P.** Human immunodeficiency virus and the outcome of treatment for new and recurrent pulmonary tuberculosis in african patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999; 159: 733-740.
33. **Flament-Saillour M, Robert J, Jarlier V, Grosset J.** Outcome of multi-drug-resistant tuberculosis in France : a nationwide case-control study. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999; 160: 587-593.
34. **Busillo CP, Lessnau KD, Sanjana V, Soumakis S, Davidson M, Mullen MP et al.** Multidrug resistant *Mycobacterium tuberculosis* in patients with human immunodeficiency virus infection. *Chest.* 1992; 102: 797-801.
35. **Small PM, Shafer RW, Hopewell PC, Singh SP, Murphy MJ, Desmond E et al.** Exogenous reinfection with multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in patients with advanced HIV infection. *N Engl J Med.* 1993; 328: 1137-1144.
36. **De Cock KM, Wilkinson D.** Tuberculosis control in resource-poor countries: alternative approaches in the era of HIV. *Lancet.* 1995; 346: 675-677.
37. **Fitzgerald JM, Houston S.** Tuberculosis: 8. The disease in association with HIV infection. *CMAJ.* 1999; 161: 47-51.
38. **ACCP/ATS Consensus Conference.** Institutional Control Measures for Tuberculosis in the era of multiple Drug Resistance. *Chest.* 1995; 108: 1690-1710.
39. **Sepkowitz KA.** How contagious is Tuberculosis?. *Clin Infect Dis.* 1996 ; 23: 954-962.
40. **Centers for Disease Control and prevention.** Acquired multidrug-resistant tuberculosis - Buenaventura, Colombia, 1998. *MMWR.* 1998; 47:759-761.
41. **Leon CI, Guerrero MI, Giraldo de B E, Naranjo A.** Tendencia de la resistencia y la multiresistencia inicial de la tuberculosis en Colombia. *En: Memo-*
- rias del XIII congreso Latinoamericano de Microbiología, Caracas Nov., 1996. pág. 235.
42. **Estrada S, Gil M, Rodríguez MA, Posada P, Alvarez H.** Tuberculosis resistente en una población seleccionada del departamento de Antioquia (Colombia). *Rev Panam Infectol.* 1998; 2: 91-96.
43. **Sepkowitz KA, Raffalli J, Riley L, Kiehn TE, Armstrong D.** Tuberculosis in the AIDS era. *Clin Microbiol Rev.* 1995;8:180-199.
44. **Martinez.** Manual de normas y procedimientos técnicos para la bacteriología de la tuberculosis. Parte III. Sensibilidad del *Mycobacterium tuberculosis* a las drogas . La identificación de las micobacterias. OPS/OMS Nota técnica No.28 1986 pags. 9-22.
45. **Castro KG, Snider Jr. DE.** The good and the bad news about multidrug-resistant tuberculosis [editorial]. *Clin Infect Dis.* 1995;21:1265-1266.
46. **Cohn DL, Bustreo F, Raviglione MC.** Drug-resistant tuberculosis: review of the worldwide situation and the WHO/IUATLD global surveillance project. *Clin Infect Dis.* 1997; 24 (Suppl1): S121-130.
47. **Alpert PL, Munsiff SS, Gourevitch MN, Greenberg B, Klein RS.** A prospective study of Tuberculosis and Human Immunodeficiency Virus Infection: Clinical Manifestations and Factors Associated with Survival. *Clin Infect Dis.* 1997; 24: 661-668.
48. **Haas DW, Des Prez RM.** Tuberculosis and acquired immunodeficiency syndrome: a historical perspective on recent developments. *Am J Med.* 1994; 96: 439-450.
49. **Guelar A, Gatell JM, Verdejo J, Podzamczar D, Lozano L, Aznar E et al.** A prospective study of the risk of tuberculosis among HIV-infected patients. *AIDS.* 1993; 7: 1345-1349.
50. **Irish C, Herbert J, Bennett D, Gilham C, Drobniewski F, Williams R, et al.** Database Study of antibiotic resistant tuberculosis in the United Kingdom, 1994-1996. *BMJ.* 1999; 318: 497-498.
51. **Cifuentes A, Ceballos MT.** Tuberculosis: resistencia primaria del BK a los quimioterapicos. *Medicina UPB.* 1983; 2: 37-41.

52. **Gómez JE, Rigouts L, Villegas LE, Portaels F.** Análisis de polimorfismos de los fragmentos de restricción (RFLP) y epidemiología de la tuberculosis. Bol Oficina Sanit Panam. 1995; 119: 1-10.
53. **León CI, Guerrero MI, Naranjo N, De Blanco E.** Emergency of M. Tuberculosis MDR onset in Colombia. A clasical and molecular approach [abstract]. Span J Chemother. 1997; 10 (Supl.2): 115.
54. **Guerrero MI.** Cepas colombianas de M. Tuberculosis asociadas al VIH: ¿qué sabemos de ellas a nivel molecular? Biomédica. 1997; 17 (supl 1): 42-43.
55. **Murcia M, León CI, de la Hoz F, Saravia J.** Frecuencia de infecciones micobacterianas en pacientes VIH/SIDA positivos que acuden a la consulta del Hospital San Juan de Dios. Biomédica. 1996; 16 (Sup.1):2324.
56. **Guerrero MI, Samper S, Martin C, Martínez RE, León CI.** Tuberculosis drug resistance associated with the presence of HIV in Santa Fe de Bogotá, Colombia. Int J Tuberc Lung Dis. 1999; 3 (supl 1): S22.