

## Resistencia de *Mycobacterium tuberculosis* en la provincia de Castellón

R. Moreno\*, F. González\*\*, F. Pardo\*, J. Andrés Soler\*\*\* y P.L. Prada Alfaro\*\*\*

\*Servicio de Microbiología. \*\*Sección de Epidemiología. Dirección Territorial de Sanidad. Castellón.

\*\*\*Sección de Neumología. Servicio de Medicina Interna. Hospital General de Castellón.

Se realizó un estudio transversal para conocer la prevalencia de micobacterias resistentes en nuestro medio. Formaron parte del estudio todos los pacientes en los que se aisló *M. tuberculosis* en el cultivo de una muestra clínica (119) durante el período comprendido entre enero de 1992 y diciembre de 1993. El estudio de sensibilidad se realizó con el método de las proporciones de Canetti, investigándose los siguientes fármacos: isoniácida, rifampicina, estreptomycin, etambutol y ácido paraaminosalicílico.

La resistencia global que mostró *M. tuberculosis* fue del 9,24%. Por fármacos, un 5,9% eran resistentes a isoniácida, un 4,20% a estreptomycin, un 5,04% a rifampicina y un 1,68% a etambutol. Las resistencias fueron primarias en un 7% y secundarias en el 21,05%. Las resistencias primarias correspondían en un 2% a isoniácida, 1% a isoniácida y rifampicina, 2% a estreptomycin, 1% a etambutol y 1% a estreptomycin y rifampicina. El índice de resistencias está en la línea de las publicadas en otras zonas del país.

**Palabras clave:** *Mycobacterium tuberculosis*. Resistencia.

*Arch Bronconeumol* 1996; 32: 118-121

### Introducción

La tuberculosis es una enfermedad infecciosa que presentaba una incidencia decreciente en los países desarrollados hasta que en la década de los ochenta recobró importancia al mostrarse como enfermedad asociada a portadores de VIH. La dificultad de elaboración de estadísticas fiables en nuestro país<sup>1,2</sup>, junto a los datos alarmantes que aportan hospitales de EE.UU. con cifras de incidencia altas y resistencias primarias muy elevadas<sup>3</sup>, hacen aconsejable que todos los hospitales y laboratorios que trabajen con pacientes con tuberculosis realicen revisiones de las resistencias primarias o adquiridas en su medio, con el fin de conocer progresivamente la realidad en nuestro país y sus coincidencias y di-

### Resistant *Mycobacterium tuberculosis* in the province of Castellón

We conducted a cross-sectional study to determine the prevalence of resistant mycobacteria in our setting. All patients in whom *M. tuberculosis* had been isolated in cultures of clinical samples (119) between January 1992 and December 1993 took part in the study. Canetti's method of percentages was used for the study of sensitivity to the following drugs: isocyanide, rifampicin, streptomycin, ethambutol and para-aminosalicylic acid.

Overall resistance of *M. tuberculosis* was 9.24%. Specifically, we found resistance to isocyanide in 5.9%, to streptomycin in 4.20%, to rifampicin in 5.04% and to ethambutol in 1.68%. Resistance was primary in 7% and secondary in 21.05%; 2% showed primary resistance to isocyanide, 1% to isocyanide and rifampicin, 2% to streptomycin, 1% to ethambutol and 1% to streptomycin and rifampicin. These resistance indices are in keeping with those published for other areas of Spain.

**Key words:** *Mycobacterium tuberculosis*. Resistance.

vergencias con las del entorno. Por ello se ha procedido a revisar los casos de tuberculosis con cultivo positivo y su nivel de resistencias.

### Material y método

Se realizó un estudio transversal para conocer la prevalencia de micobacterias resistentes en nuestro medio.

Formaron parte del estudio todos los pacientes a los que se les aisló *Mycobacterium tuberculosis* en el cultivo de una muestra clínica, fuera cual fuera (orina, LCR, esputo, etc.), durante el período comprendido entre enero de 1992 y diciembre de 1993.

Se consideró criterio de exclusión el aislamiento de micobacterias atípicas.

El estudio de sensibilidad se realizó utilizando una variante del método de las proporciones de Canetti et al<sup>4</sup>. Los antibiogramas se realizaron por técnica indirecta. Se ajustó el inóculo a 1 mg/ml de bacterias y se prepararon diluciones que contenían 10<sup>-3</sup> y 10<sup>-5</sup> mg/ml de bacterias, respectivamente. Se sembraron 0.2 ml en los tubos con antibióticos y en los testi-

Correspondencia: Dra. R. Moreno Muñoz.  
Servicio de Microbiología. Hospital General de Castellón.  
Avda. Benicasin, s/n. 12004 Castellón.

Recibido: 3-7-95; aceptado para su publicación: 19-9-95.

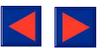


TABLA I  
Grupos de edad

Años	Número de pacientes	Porcentaje
0-7	2	1,68
8-14	1	0,84
15-29	37	31,09
30-54	48	40,33
55-64	10	8,40
Mayor de 65	19	15,96
Desconocido	2	1,68
Total	119	99,98

gos. Se utilizaron 2 concentraciones para cada uno de los fármacos, isoniacida (I) 0,2, y 1 µg/ml, etambutol (E) 2 y 3 µg/ml, estreptomina (S) 4 y 10 µg/ml, PAS 0,5 y 1 µg/ml, rifampicina (R) 20 y 40 µg/ml. La incubación fue en aerobiosis a 37 °C y se realizó la lectura a los 30 días. Las cepas se consideraron resistentes cuando el número de colonias crecidas en los tubos de fármacos eran iguales o superiores al porcentaje límite establecido por Canetti et al<sup>2</sup>. Dada la variabilidad técnica de este método, cuando una cepa era resistente, se enviaba al Instituto de Salud Carlos III para su comprobación.

El Hospital General de Castellón es el único de la provincia donde se realizan estudios de sensibilidad de micobacterias, motivo por el que recibe prácticamente todas las muestras del resto de hospitales, centros de atención primaria y del centro penitenciario. Como complemento de esta actividad existe una estrecha colaboración entre este servicio y la Unidad de Vigilancia Epidemiológica de la Dirección Territorial de Sanidad.

A todos los casos sometidos a estudio se les realizó una encuesta que incluía variables de edad, sexo, residencia, convivencia (se refiere al lugar físico donde vive habitualmente el enfermo), procedencia de la muestra, tipo de tuberculosis, categorización entre caso nuevo y antiguo, factores de riesgo, enfermedades de base y datos relacionados con la terapéutica antibiótica específica. Así mismo se recogió información referida a la resistencia de las micobacterias.

Para variables cualitativas se realizó el test de la  $\chi^2$  estableciéndose el nivel de confianza para una  $p = 0,05$ .

La comparación de medias en el caso de variables cuantitativas se realizó por medio del análisis de la varianza.

Todas las encuestas fueron procesadas con el programa EPIINFO-V-5.0 (CDC, Atlanta, Georgia, EE.UU.).

## Resultados

Se estudiaron 119 pacientes, de los que el 75,6% (90/119) eran varones y el 24,4% (29/119) mujeres. La edad media fue de 41,5 años (DE = 20,03) (tabla I).

Por sexos, la media de edad para los varones fue de 41,2 años (DE = 18,1) y de 42,1 (DE = 25,3) para las mujeres, no encontrándose diferencias significativas.

El 44,1% tenían su domicilio familiar en la ciudad de Castellón, el 49,3% en el resto de la provincia y el 6,6% en otras. En referencia a la variable convivencia, el 83,2% (99/119) vivían en su domicilio, el 6,7% (8/119) eran transeúntes, el 8,4% (10/119) estaban recluidos en el centro penitenciario de Castellón y el 1,7% (2/119) residían en un centro de la tercera edad.

El 84% (100/119) eran casos nuevos y el 16% restante (19/119) declarados en años anteriores por el circuito

TABLA II  
Factores de riesgo

Factores de riesgo	Número de pacientes	Porcentaje
Tabaco	68	57,1
Alcohol	30	25,2
Cáncer	8	6,7
Hepatopatía	17	14,3
Gastrectomía	3	2,5
UDVP	22	18,5
VIH	23	19,3
Diabetes	7	5,9
Silicosis	2	1,7

UDVP: usuarios de drogas por vía parenteral; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

TABLA III  
Resistencias globales

Tuberculostáticos	Resistencia
Isocianida	5,9% (7/119)
Estreptomina	4,20% (5/119)
Rifampicina	5,04% (6/119)
Etambutol	1,68% (2/119)

TABLA IV  
Patrones de resistencia

Tuberculostáticos	Resistencia
S	1,68% (2/119)
S+R	0,84% (1/119)
I	1,68% (2/119)
I+S+R	1,68% (2/119)
I+E+R	0,84% (1/119)
I+R	1,68% (2/119)
E	0,84% (1/119)
Global	9,24% (11/119)

S: estreptomina; R: rifampicina; I: isoniacida; E: etambutol.

de los EDO y correspondían a recidivas. La mayoría de las muestras (86,6%) procedían de enfermos ingresados en un centro hospitalario de la provincia, siendo la localización más frecuente la pulmonar con 109 casos (92,4%), no siendo apenas representativas las otras localizaciones (0,8% tuberculosis renal, 1,7% ganglionar, 2,5% ósea y 2,5% para otras localizaciones).

Con referencia a los factores de riesgo destaca la utilización de drogas por vía parenteral (UDVP) con el 18,5% (22/119) y la positividad de anticuerpos frente a VIH en un 19,3% (23/119) (tabla II).

Del grupo de enfermos con VIH positivo, un 17,3% (4/23) eran recidivas.

Solamente a 2 pacientes se les había administrado quimioprofilaxis con anterioridad; ésta fue seguida incorrectamente en ambos casos y el tiempo transcurrido desde su administración hasta la declaración de la enfermedad fue de 4 años y desconocido, respectivamente.

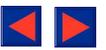


TABLA V  
Resistencias primarias y secundarias

Tuberculostáticos	Resistencia primaria	Resistencia secundaria
S	2% (2/100)	0% (0/19)
S+R	1% (1/100)	0% (0/19)
I	2% (2/100)	0% (0/19)
I+S+R	0% (0/100)	10,5% (2/19)
I+E+R	0% (0/100)	5,26% (1/19)
I+R	1% (1/100)	5,26% (1/19)
E	1% (1/100)	0% (0/19)
Global	7% (7/100)	21,05% (4/19)

Abreviaturas como en tabla IV.

La quimioterapia empleada consistió en la asociación de tres o más tuberculostáticos en el 82,6% (90/119) y en el resto (17; 4%) menos de 3 fármacos.

Al analizar el rendimiento de la auramina, comprobamos una sensibilidad de la técnica en un 69,7% con respecto al cultivo de Löwenstein-Jensen.

Se realizaron antibiogramas a 119 cepas, siendo resistentes a uno o varios antibióticos 11 cepas (9,24%); las resistencias globales encontradas fueron: isoniacida el 5,9% (7/119), estreptomycin el 4,20% (5/119), rifampicina el 5,04% (6/119) y etambutol el 1,68% (2/119) (tabla III). Los patrones de resistencia se pueden observar en la tabla IV.

De los 11 pacientes que tuvieron cepas resistentes, el 7% (7/100) presentaron resistencias primarias y el 21,05% (4/19) secundarias (tabla V).

La edad media de los pacientes con cepas resistentes fue de 44,18 años (DE = 20,1) frente a 41,46 años (DE = 20,1) de los casos con aislamiento sensible no siendo estas diferencias significativas. Todos los sujetos (11/119) correspondían a tuberculosis pulmonar, y de éstos solamente un paciente era UDPV y VIH positivo, lo que representaba un 9% (1/11) cuando se refiere al porcentaje de cepas resistentes, y un 4,3% (1/23) si se refiere a la proporción de casos VIH positivos; este mismo paciente mostraba una resistencia adquirida, siendo su cepa resistente a isoniacida, estreptomycin y rifampicina.

Ningún caso con cepa resistente había recibido quimioprofilaxis y todos estuvieron ingresados en un centro hospitalario, no pudiéndose constatar cuáles fallecieron con tuberculosis y cuáles por la misma.

Durante el período en que se realizó el estudio fallecieron el 13% de los pacientes (14/119), y en sólo uno de ellos (el anteriormente mencionado, VIH positivo) se aisló una micobacteria resistente.

## Discusión

Durante el período del estudio el número de casos declarados de tuberculosis respiratoria en la provincia de Castellón fue de 120 casos en 1992, y 103 en 1993, lo que supone una tasa de 26,99/100.000 habitantes para 1992 y 22,98 para 1993. Estas tasas tienen un alto índice de fiabilidad, si se tiene en cuenta que en esta provincia se viene realizando vigilancia epidemiológica

activa de la tuberculosis desde 1989, con lo cual la subdeclaración de casos es muy baja, y más especialmente cuando se trata de casos documentados microbiológicamente.

La muestra de estudio la formaron 119 pacientes, a los que se les habían realizado cultivo y antibiograma y en los que se aisló *M. tuberculosis*, lo cual representa el 53% de los casos declarados de nuestra provincia. Hay que tener en cuenta que la declaración se basa en criterios clínicos, y los casos no necesariamente tienen el cultivo de micobacterias positivo, con lo que se puede estimar que nuestros resultados son una aproximación bastante cercana a la realidad de la provincia en cuanto a resistencias.

Como en otras series<sup>5</sup> hay un número mayor de varones que de mujeres y la edad media de los casos (41,5) (DE = 20,03) es ligeramente superior a otras series referidas a estudios efectuados en el territorio español<sup>6</sup>. Hay que destacar que el 86,64% tenían menos de 55 años, lo que indica que no se ha conseguido desplazar esta enfermedad a edades más avanzadas como así lo han conseguido otros países europeos<sup>7</sup>.

Con respecto a los hábitos relacionados con una mayor incidencia de tuberculosis, se observó que un 25,2% de los pacientes consumían alcohol. Estos datos se asemejan a los aportados por otros autores en La Rioja con un 29,4%<sup>8</sup> y en Madrid con el 28,9%<sup>9</sup>, y son más bajos que en Canarias, 35%<sup>10</sup>; en general son valores altos, si se considera que la prevalencia de alcohólicos en un hospital general es del 15%<sup>11</sup>.

En nuestra serie un 18,5% de los pacientes eran UDVP. La Rioja cifra los UDPV en un 17,6%<sup>8</sup> y Fernández Revuelta et al en el 10,6%<sup>12</sup>; sin embargo sorprende que en Canarias sólo tengan un 5% de UDVP<sup>10</sup>.

“La infección por VIH constituye el mayor factor de riesgo para que progrese la infección tuberculosa latente en los pacientes coinfectados” según informa De March Ayuela<sup>13</sup>; no obstante, en países industrializados esta coinfección es poco frecuente porque el 80% de los pacientes infectados con tuberculosis tienen más de 50 años. En este estudio el índice de coinfección resulta alto (19,3%) para los márgenes comunicados en España con cifras entre el 3,8 y el 11,7%<sup>13</sup>. Canarias da cifras menores (7%)<sup>10</sup> y también La Rioja (12%)<sup>8</sup>.

La mayoría de los pacientes se estudiaron en régimen de ingreso hospitalario (86,6%). Este porcentaje parece alto, ya que se acepta que la tuberculosis no requiere ingreso hospitalario<sup>14</sup>; sin embargo, en este caso se explica en parte por la disponibilidad, dentro de la red hospitalaria, de un hospital dedicado históricamente al estudio y tratamiento de enfermos tuberculosos. Gran Canaria tiene cifras del 77%<sup>10</sup> y consideran que es una conducta errónea seguir ingresando al paciente tuberculoso. Opinamos que mientras no se pueda asegurar un buen control ambulatorio del tratamiento, por lo menos de los 15 primeros días, será necesario seguir ingresando a los enfermos.

Nuestra tasa de tuberculosis extrapulmonar es muy baja (7,6%), comparada con otros autores (19,7%)<sup>5</sup>.

El antecedente de tuberculosis previa lo refirieron un 16% de los pacientes; Prieto da cifras del 12% en tuber-

culosis pulmonar<sup>5</sup> y Gran Canaria el 14%<sup>10</sup>. García Páez encuentra un 23% en VIH negativos y un 66,7% en VIH positivos<sup>9</sup>; en VIH positivos tenemos menos recidivas (17,3%).

El 82,6% habían recibido 3 fármacos como tratamiento; sin embargo llama la atención el escaso seguimiento microbiológico que hay, pese a que el grupo de trabajo de tuberculosis recomienda que se practiquen controles microbiológicos (microscopia y cultivo) cada mes hasta el sexto mes o mientras el paciente tenga expectoración<sup>15</sup>. Este es un dato que no se ha podido valorar, ya que una vez diagnosticados los pacientes, fueron rarísimos los controles realizados.

El rendimiento de nuestra tinción nos parece adecuado globalmente (69,7%) si se compara con Prieto que otorga un 70% para tuberculosis pulmonar<sup>5</sup>, cuya rentabilidad siempre es un poco más alta, o con García Páez, que tiene una rentabilidad diagnóstica global del 75,6% pero sumando tinción y cultivo<sup>9</sup>. La Rioja da cifras más altas (74%)<sup>8</sup>.

La resistencia global de las cepas fue del 9,24%, casi idéntica a la encontrada por Nogales, con el 9,9%<sup>16</sup>. Sin embargo, el índice de resistencias primarias es más bajo (7%). En nuestro país las cifras de resistencias primarias están entre el 4 y el 7,6%<sup>6</sup>. Cuando se analiza por fármaco empleado encontramos un 3% de resistencia primaria a I, porcentaje superior al que muestra Galicia (1,7%)<sup>17</sup> e inferior al 4,8% aportado por Ausina<sup>18</sup>. En cuanto a R, coincidimos con los datos de Galicia<sup>17</sup> y Cataluña<sup>18</sup> al no encontrar ninguna resistencia primaria cuando se analizó sola; analizadas de forma combinada se detectó un 1% de resistencia primaria a I y R y un 1% a S y R. Estas resistencias tienen más trascendencia clínica, ya que son fármacos de primera línea.

Dentro de los pacientes VIH positivos sólo el 4,3% (1/23) tenía una cepa resistente. Este caso era UDVP y estaba en prisión, su resistencia era adquirida por mal seguimiento del tratamiento, como ya ha sido descrito en este tipo de pacientes<sup>19</sup>; además era una cepa con resistencia múltiple, pero, que sepamos, ésta no ha producido ningún brote. Pérez del Molino no encuentra resistencias adquiridas ni múltiples en VIH<sup>17</sup>. Navarro, en Valencia, halla un 13,5% de resistencia primaria en VIH y cuatro de éstos tenían resistencias múltiples<sup>20</sup>. No hemos encontrado ninguna resistencia primaria en VIH lo que sorprende ya que estamos en el mismo ámbito geográfico.

Cuando se analizan las resistencias múltiples, comprobamos que el porcentaje en pacientes VIH positivos es del 4,3%, casi idéntico al que encontramos en enfermos sin anticuerpos frente a VIH, lo que apoya la afirmación de que "la infección del VIH sólo representa un factor a considerar en los brotes de resistencia múltiple"<sup>21</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Martínez L. De Letona J. Actualidad de la tuberculosis. *Enf Infecc Microbiol Clin* 1990; 8: 261-262.
2. Grupo de Trabajo Tuberculosis e Infecciones Respiratorias (TIR) de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. Epidemiología de la tuberculosis en España. Resultados de las encuestas realizadas por el grupo TIR en 1988. *Arch Bronconeumol* 1991; 27: 202-209.
3. Frieden TR, Sterling T, Pablos-Méndez A, Kilburn JO, Cauthen GM, Dooley SW. The emergence of drug-resistant tuberculosis in New York city. *N Engl J Med* 1993; 328: 521-526.
4. Canetti G, Rist N, Grosset G. Mesure de la sensibilité du bacille tuberculeux aux drogues antibacillaires par le méthode des proportions. *Rev Tuberc Pneumol* 1963; 27: 217-272.
5. Prieto S, Guillén V, García-Ruiz F, Fernández-Sáez R, Palenque E, Garzón A. Enfermedad tuberculosa en un hospital general. A propósito de 445 casos. *Enf Infecc Microbiol Clin* 1990; 8: 263-269.
6. De March Ayuela P. Situación actual de la tuberculosis en España. *Med Clin (Barc)* 1991; 97: 463-472.
7. Comstock GW. Frost revisited: the modern epidemiology of tuberculosis. *Am J Epidemiol* 1975; 101: 363-382.
8. Labarga Echevarría P, Perucha González M, Jiménez Gómez E, Antón Botella F, Calaria Rueda N, Pinilla Moraza J et al. Tuberculosis en La Rioja de 1988 a 1993. Evolución, localizaciones, influencia de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana y sensibilidad de la baciloscoopia. *Med Clin (Barc)* 1995; 104: 81-84.
9. García Páez JM, Daza R, Ramos A, Millán I. Tuberculosis en 1991. Estudio hospitalario. *Rev Clin Esp* 1993; 193: 225-228.
10. Caminero JA, Díaz F, Rodríguez de Castro F, Alonso JL, Daryanany RD, Carrillo T et al. Epidemiología de la enfermedad tuberculosa en la isla de Gran Canaria. *Med Clin (Barc)* 1991; 97: 8-13.
11. Cireira E, Villarta J, Palomero E. Alcoholismo en un hospital general. Estudio epidemiológico. *Med Clin (Barc)* 1985; 85: 96-98.
12. Fernández Revuelta A, Arazo Garcés P, Aguirre Errasti JM, Arribas Llorente JL. Tuberculosis pulmonar: diferencias entre pacientes seropositivos y seronegativos para el virus de la inmunodeficiencia adquirida. *Ann Med Intern* 1993; 10: 381-385.
13. De March Ayuela P, García González A. La evolución de la infección VIH/sida en los países desarrollados. Impacto sobre la tuberculosis. *Med Clin (Barc)* 1993; 100: 187-193.
14. March P. ¿Dónde tratar nuestros tuberculosos? *Arch Bronconeumol* 1989; 25: 249-251.
15. Grupo de Trabajo sobre Tuberculosis. Consenso nacional para el control de la tuberculosis en España. *Med Clin (Barc)* 1992; 98: 24-31.
16. Nogales MC, Aller AI, Martín Mazuelos E. Incidencia de *Mycobacterium tuberculosis* resistente a tuberculostáticos en un hospital general. *Rev Esp Quimioterap* 1995; 8: 51-54.
17. Pérez del Molino ML, Pardo F, Carballo E, Gutiérrez MC. Resistencia de *Mycobacterium tuberculosis* a fármacos en un área de tuberculosis endémica. *Rev Esp Quimioterap* 1994; 7: 137-141.
18. Ausina V, García-Barceló M, Luquin M, Belda F, Fernández J, Esteban G et al. Estudio de las resistencias bacterianas primarias e iniciales en enfermos tuberculosos de un hospital general durante 1983-1987. *Enf Infecc Microbiol Clin* 1990; 8: 274-277.
19. Chaves F, Dronza F, Ortega A, Alonso-Sanz M, López Cubero L, González-López et al. Tuberculosis resistente en una población penitenciaria durante el periodo 1991-1993. *Med Clin (Barc)* 1995; 105: 85-88.
20. Navarro R, Pérez Fernández JA, Gómez MD. Resistencias iniciales a los principales fármacos antituberculosos en pacientes con infección VIH y tuberculosis pulmonar. *Arch Bronconeumol* 1993; 29: 93.
21. De March Ayuela P. La transmisión de la resistencia a *Mycobacterium tuberculosis* en los infectados por el VIH. La llamada tercera epidemia del VIH. *Med Clin (Barc)* 1994; 102: 98-100.