

Estudio de las resistencias primarias a fármacos antituberculosos en Galicia

D. Álvarez*, J.M. Valle*, M.V. Martino**, P. Gordo***, J. Carreira*** y L. Valdés*

*Unidad de Neumología. **Servicio de Microbiología. Hospital de Conxo. Santiago de Compostela.

***Servicio de Medicina Interna. Hospital da Costa. Burela. Lugo.

A lo largo de 15 meses se estudió, de forma prospectiva, la resistencia primaria de 100 cepas de *Mycobacterium tuberculosis* aisladas en enfermos diagnosticados de tuberculosis activa mediante confirmación bacteriológica. Se encontraron cepas resistentes, a uno o más fármacos, en el 5% de los pacientes. Tres enfermos presentaron resistencias a dos fármacos (isoniacida y estreptomycin en 2 casos y rifampicina e isoniacida en el otro), uno a tres (isoniacida, estreptomycin y etambutol) y otro únicamente a la pirazinamida. Debido al escaso número de resistencias primarias halladas, no fue posible establecer si alguno de los factores analizados en cada paciente se relacionaba con una mayor tasa de resistencias, si bien 4 de las 5 cepas con resistencia primaria procedían de muestras respiratorias.

Concluimos que la tasa de resistencias primarias en nuestro medio es escasa, lo que nos permite, por una parte, prescindir del uso de un cuarto fármaco durante los dos primeros meses del tratamiento antituberculoso y, por otra, no realizar de forma sistemática pruebas de sensibilidad a pacientes que no refieran historia de tratamiento antituberculoso previo.

Arch Bronconeumol 1994; 30: 297-300

Introducción

Bacteriológicamente se denomina resistencia primaria (RP) o natural a la que presentan los gérmenes de manera espontánea, sin exposición previa a los fármacos y que, en la práctica clínica, suele significar que el enfermo no responde al tratamiento con los fármacos a los que lo hace un paciente infectado con bacilos sensibles.

La importancia del estudio prospectivo de las RP radica en que permite medir la prevalencia de las cepas resistentes en la comunidad, detectar precozmente la aparición de cepas resistentes a fármacos

Study of primary resistance to anti-tuberculosis drugs in Galicia

The primary resistance of 100 specimens of *Mycobacterium tuberculosis* isolated in patients with active tuberculosis confirmed bacteriologically was studied prospectively over a period of 15 months. Strains resistant to 1 or more drugs were found in 5 patients. Three patients presented resistance to 2 drugs (isoniazide and streptomycin in 2 and rifampicin and isoniazid, streptomycin and ethambutol); and the fifth was resistant only to pyrazinamide. Owing to the few instances of primary resistance found, it was impossible to establish whether any of the factors analyzed in each patient was related to a higher index of resistance, although 4 of the 5 resistant strains came from respiratory specimens.

We conclude that the index of primary resistance in our area is low and this allows us to do without prescribing a fourth drug in the first two months of anti-tuberculosis therapy, and makes routine sensitivity tests unnecessary for patients with no history of prior treatment for tuberculosis.

esenciales en el esquema terapéutico actual y comprobar la necesidad de añadir un cuarto fármaco a la pauta de tratamiento inicial.

Nuestro estudio pretende valorar el estado de las resistencias bacilares primarias en nuestro medio en donde la incidencia de la enfermedad tuberculosa alcanza cifras de 95 casos/100.000 habitantes¹ sin que, hasta la actualidad, existan estudios acerca de las RP al *Mycobacterium tuberculosis*.

Material y métodos

Desde enero de 1992 hasta marzo de 1993 se estudiaron, de forma consecutiva, 100 cepas de *Mycobacterium tuberculosis* aisladas en enfermos diagnosticados de tuberculosis activa mediante confirmación bacteriológica. Ninguno de ellos había sido tratado previamente. Dos enfermos habían realizado tratamiento profiláctico con isoniacida (INH); en ambos casos se suspendió el fármaco a los 3 meses por seguir

Correspondencia: Dr. D. Álvarez.
Unidad de Neumología. Hospital de Conxo.
Rúa Dr. Ramón Baltar, s/n. Santiago de Compostela. La Coruña.

Recibido: 25-8-93; aceptado para su publicación: 16-11-93.

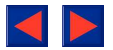


TABLA I
Tipos de tuberculosis estudiadas

	Número
Pulmonar	59
Pleuropulmonar	13
Pleural	11
Miliar	9
Renal	2
Ganglionar	2
Peritoneal	2
Endobronquial	1
Ósea	1

TABLA II
Procedencia de los cultivos de *Mycobacterium tuberculosis*

	Número
Espuito	64
Líquido pleural	8
Biopsia pleural	7
Aspirado bronquial	6
Líquido ascítico	2
Líquido cefalorraquídeo	2
Orina	2
Cepillado bronquial	2
Aspirado gástrico	2
Aspirado óseo	2
Biopsia ganglionar	2
Lavado broncoalveolar	1

TABLA III
Concentraciones y proporciones límite de resistencia

Fármacos antituberculosos	Concentración empleada (µg/ml)	Proporción límite de resistencia (%)
INH	0,2	1
	1	
SM	4	10
	8	
PZ	100	1
RMP	20	1
	40	
ET	1,5	1
	2	

INH: isoniácida. SM: estreptomina. PZ: pirazinamida. RMP: rifampicina. ET: etambutol.

siendo negativos a tuberculina. A todos se les realizó un estudio epidemiológico en el que se incluían datos acerca de la edad, el sexo, hábitos tóxicos, radiografía de tórax, vacunación previa con BCG, estado tuberculínico (2 U RT-23), contacto con pacientes tuberculosos, enfermedades concomitantes y tratamientos recibidos.

Sesenta y dos pacientes eran hombres (edad media: 43,8 ± 20,9 años) y 38 mujeres (edad media: 34,2 ± 21,3 años) con una media de edad global de 40,1 ± 21,4 años. En la tabla I se indica los tipos de tuberculosis estudiadas y en la tabla II las muestras en las que los cultivos de Löwenstein-Jensen fueron positivos. Los cultivos se enviaron al Centro Nacional de Microbiología, Virología e Inmunología Sanitaria de Majadahonda donde se identificaron las colonias de *Mycobacterium tuberculosis* y se realizó el estudio de resistencias mediante las técnicas del sistema radiométrico BAC-

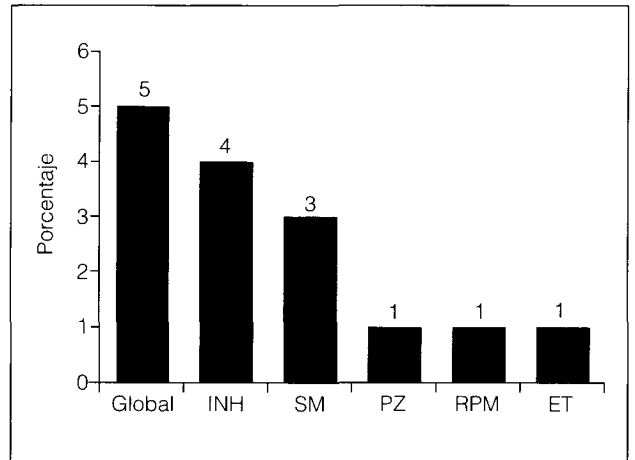


Fig. 1. Resistencias primarias; n = 100. INH: isoniácida. SM: estreptomina. PZ: pirazinamida. RPM: rifampicina. ET: etambutol.

TEC² o el de las proporciones múltiples descrito por Canetti et al³. Los fármacos antituberculosos analizados, así como sus concentraciones y proporciones límite, se exponen en la tabla III.

Resultados

De los 100 pacientes estudiados sólo cinco (5%) presentaron resistencias a uno o más fármacos. Cuatro de ellos (4%) fueron resistentes a INH y tres (3%) a la estreptomina (SM), mientras que la pirazinamida (PZ), la rifampicina (RMP) y el etambutol (ET) mostraron una tasa de resistencias del 1% cada una de ellas (fig. 1). Tres pacientes presentaron resistencias a dos fármacos (INH y SM en 2 casos y RMP e INH en el otro) y uno la tuvo a tres (INH, SM y ET). Por último, un enfermo presentó RP únicamente a la PZ.

Setenta y tres de las cepas (73%) correspondían a cultivos de muestras procedentes de la vía aérea, encontrándose resistencias en cuatro de ellas (5,4%). En las 27 cepas restantes solamente se encontró resistencia en un caso (biopsia de pleura) (3,7%).

En la tabla IV se exponen las variables más importantes analizadas en los 100 enfermos del estudio. Cincuenta y cinco pacientes (55%) eran fumadores; 25 (25%) tenían enfermedad pulmonar cavitaria; 24 (24%) eran alcohólicos; nueve (9%) habían tenido contacto previo con tuberculosos y dos (2%) habían realizado profilaxis previa con INH. Nueve enfermos (9%) fueron considerados marginados sociales y cinco (5%) eran portadores de anticuerpos anti-VIH de los que tres cumplían criterios de sida. Seis enfermos (6%) estaban recibiendo tratamiento con corticoides por otras enfermedades concomitantes y a dos (2%) se les estaba administrando ciclosporina (trasplante de médula ósea y de hígado, respectivamente). Otros cuatro estaban a su vez diagnosticados de carcinoma bronco-génico y, por último, un paciente era de raza negra.



De los 5 pacientes con resistencias, cuatro eran fumadores, uno había tenido contacto con enfermos tuberculosos y otro estaba diagnosticado de un carcinoma broncogénico. Los 2 pacientes que habían realizado profilaxis (incompleta) con INH no desarrollaron resistencias al igual que los cinco VIH positivos.

Sesenta y nueve pacientes fueron positivos a tuberculina (induración \geq de 5 mm) y treinta y uno negativos. Todos éstos, excepto tres, presentaban alguna de las causas que se asocian a Mantoux negativo en pacientes con tuberculosis⁴.

Discusión

A pesar de la incorrecta lucha antituberculosa llevada a cabo en nuestro país, que ha generado un importante número de enfermos bacilares crónicos con altas tasas de resistencia adquirida y elevado riesgo de transmisión de bacilos resistentes⁵, la resistencia primaria global en nuestra comunidad es escasa (5%).

TABLE IV
Variables analizadas y que pueden influir en la aparición de resistencias primarias

	Número
Tabaquismo	55
Cavitación pulmonar	25
Alcoholismo	24
Contacto previo con tuberculosos	9
Marginados sociales	9
Tratamiento previo con corticoides	6
Portadores de anticuerpos anti-VIH	5
Carcinoma broncogénico	4
Sida	3
Tratamiento previo con ciclosporina	2
Profilaxis previa con isoniacida	2
Raza negra	1

El Grupo de Trabajo sobre Tuberculosis estableció un Consenso Nacional para el Control de la Tuberculosis en España en el que recomienda una pauta de tratamiento con RMP, INH y PZ diariamente durante 2 meses y después RMP e INH durante otros 4 meses más. El uso de un cuarto fármaco queda condicionado al número de RP existentes en cada comunidad⁶. En España, la tasa global de RP oscila entre el 7,5 y el 13,9%⁷⁻²⁰ (tabla V) si bien, en los últimos años, varios autores han constatado que existe una tendencia a la disminución^{17,18}. Nuestro estudio refleja la tasa global más baja de RP de las hasta ahora publicadas en nuestro país y que podría deberse a esta circunstancia. La RP a cada uno de los fármacos estudiados se mantuvo en el rango de lo publicado hasta el momento, si bien en el límite bajo tanto para la INH como para la SM (tabla V).

La Unión Internacional contra la Tuberculosis (UIC) y la American Thoracic Society²¹ propugnan que la RP es un proceso de transmisión de cepas procedentes de enfermos con resistencias adquiridas. Esta teoría no explicaría la baja tasa de RP existente en España donde se ha realizado una mala lucha antituberculosa. March²², sin embargo, sostiene que este proceso de transmisión es excepcional y que la mayoría de las RP serían el resultado de una mutación genética como ocurre con otros microorganismos. Así, a partir de un determinado número de bacilos, variable para cada fármaco²³, y por causa desconocida, surgen mutantes naturales y espontáneos, resistentes a alguno de los fármacos. Otras causas que podrían influir en la aparición de las RP serían las resistencias cruzadas con medicamentos mal administrados, y las llamadas resistencias iniciales que, en realidad, son resistencias secundarias que no se logran descubrir por una anamnesis incorrecta²².

TABLE V
Resistencias primarias a fármacos antituberculosos en España

	Año*	Cultivos (n)	Global (%)	INH (%)	RMP (%)	SM (%)	ET (%)	PZ (%)	Otros (%)
Ortega ⁷	1973			8,2	0	9,5	0		0,4
De Velasco ⁸	1973	167		7,5	0	9,1	0		0,8
Casal ⁹	1976			8	0	10	0		11
March ¹⁰	1977	685	13	5	0	7	0		
Ministerio de Sanidad ¹¹	1980	582	10,8	5,3	0	6,5	0,1		0,3
Ministerio de Sanidad ¹²	1982	148	10,1	7,4	2	3,3			
Álvarez ¹³	1982	115	13,9	6,1	1,7	8,7	1,7		1,7
Ministerio de Sanidad ¹⁴	1983	177	7,9	6,7	0,5	2,8	0		
Ausina ¹⁵	1984	385	9,9	5,7	0	3,6	0,8	0	1,4
Ministerio de Sanidad ¹⁶	1984	100	9						
Álvarez ¹⁷	1987	252	7,9	3,6	0,4	4,7	0,8		0,8
Ausina ¹⁸	1990	248	7,6	4,8	0	2,8	0	0	0,8
Martínez ¹⁹	1990	570	7,5	3,1	1,7	5,6	1		0,7
Caminero ²⁰	1991	89	11,2	5,6	1,1	6,7	2,2		2,2
Hospital Provincial (Santiago)	1993	100	5	4	1	3	1	1	0

*Año de publicación. INH: isoniacida. RMP: rifampicina. SM: estreptomycin. ET: etambutol. PZ: pirazinamida.



Son múltiples las causas que pueden influir en el aumento de las RP²⁴. Las más citadas, con mayor o menor controversia en la literatura, son: pacientes menores de 35 años, enfermos de raza negra, inmigrantes de Extremo Oriente y Latinoamérica, alcohólicos, diabéticos, pacientes con cavitaciones pulmonares, hábito tabáquico, enfermos con contactos con tuberculosos mal tratados y cepas procedentes de muestras respiratorias. En nuestra serie, debido al pequeño número de RP obtenido, resulta difícil determinar si alguna de estas variables se relaciona con un mayor número de RP. Únicamente llamamos la atención sobre el hecho de que cuatro de las cinco cepas con RP procedían de muestras respiratorias. Al igual que March²², creemos que esto puede ser debido al mayor número de bacilos existentes en estas localizaciones, lo que daría lugar a un mayor número de mutaciones.

A la vista de los resultados, concluimos que nuestras tasas de RP son bajas con respecto a las del resto del país, si bien en éstas se está observando una tendencia a la disminución. Esta baja tasa de RP nos permitiría administrar una pauta de tratamiento antituberculoso con RMP e INH durante 6 meses con el refuerzo de PZ durante los dos primeros, sin que sea necesario añadir un cuarto fármaco en esta primera fase. Sin embargo, debe de seguir vigilándose periódicamente la tasa de RP para poder detectar posibles incrementos que obliguen a modificar el esquema terapéutico. Por último, no parece justificada, en la práctica clínica, la realización sistemática del test de sensibilidad a pacientes que no refieran historia de tratamiento antituberculoso previo.

BIBLIOGRAFÍA

- Salgueiro M, Zamarrón C, Tumbeiro M, Valle JM, Álvarez Dobaño JM, Pérez del Molino ML, Rodríguez Suárez JR. Estudio epidemiológico de la tuberculosis en el Área Sanitaria de Santiago de Compostela durante los años 89, 90 y 91 [resumen]. *Arch Bronconeumol* 1992; 28: 1.075.
- Snider DE, Good RC, Kilburn JO, Laskowski LF Jr, Lusk RH, Marr JJ, Reggiardo Z, Middlebrook G. Rapid drug susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis*. *Am Rev Respir Dis* 1981; 123: 402-406.
- Canetti G, Rist N, Grosset J. Mesure de la sensibilité du bacille tuberculeux aux drogues antibacillaires par le methode des proportions. *Rev Tuberc Pneumol* 1963; 27: 263-272.
- American Thoracic Society. Diagnostic standards and classification of tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142: 725-735.
- Caminero JA. Resistencia primaria a fármacos antituberculosos. *Med Clin (Barc)* 1989; 93: 30-36.
- Grupo de Trabajo sobre Tuberculosis. Consenso Nacional para el control de la Tuberculosis en España. *Med Clin (Barc)* 1992; 98: 24-31.
- Ortega A, Velasco L. Investigación de la resistencia adquirida del *Mycobacterium tuberculosis* en la tuberculosis pulmonar del adulto. *Enfer Torax* 1973; 22: 537-548.
- De Velasco L, Ortega A. Resistencia bacteriana primaria en la tuberculosis del adulto. *Med Clin (Barc)* 1973; 60: 459-464.
- Casal Román M. Consideraciones sobre la importancia de la bacteriología en la lucha actual contra la tuberculosis en España. *Rev San Hig Pub* 1976; 50: 987-1.012.
- March P, López-Sanmartín JL, Smidt G, Seix T. Epidemiologic significance of primary resistance in Spain. *Chest* 1977; 72: 683-684.
- Ministerio de Sanidad y Seguridad Social. Dirección General de Salud Pública. Tuberculosis (resistencia del *Mycobacterium tuberculosis*). *Bol Epidemiol Sem* 1980; 1.430: 129-131.
- Ministerio de Sanidad y Consumo. Dirección General de Salud Pública. Vigilancia de la tuberculosis. *Bol Epidemiol Sem* 1982; 1.539: 118-119.
- Álvarez R, Sierra A. Aislamiento de *Mycobacterias* en pacientes de Santa Cruz de Tenerife. *Laboratorio (Granada)* 1982; 74: 425-432.
- Ministerio de Sanidad y Consumo. Dirección General de Salud Pública. Vigilancia de *Mycobacterium tuberculosis* y otras *Mycobacterias*. *Bol Epidemiol Sem* 1983; 1.597: 209-211.
- Ausina V, Matas L, Mirelis B, Coll P, Castilla J, Prats G. Estudio de las resistencias bacterianas primarias en enfermos tuberculosos de un hospital general. *Med Clin (Barc)* 1984; 82: 741-744.
- Ministerio de Sanidad y Consumo. Dirección General de Salud Pública. Vigilancia de *Mycobacterium tuberculosis* y otras *Mycobacterias*. *Bol Epidemiol Sem* 1984; 1.655: 273-275.
- Álvarez R, Sierra A, Doreste J, Chiscano R, Dorta A, Camacho MI. Estudio de la resistencia inicial de *Mycobacterium tuberculosis* en Santa Cruz de Tenerife. *Enf Infec Microbiol Clin* 1987; 5: 343-345.
- Ausina V, García-Barceló M, Luquín 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 Infec Microbiol Clin* 1990; 8: 274-277.
- Martínez Navarro JF, Martínez de Aragón Esquivias MV, Berjón Barrientos AC, Rebollo Rodrigo H, Gutiérrez Meléndez P. Información epidemiológica y tuberculosis en España. *Rev San Hig Pub* 1990; 64: 347-357.
- Caminero JA, González A, Rodríguez de Castro F, Juliá G, Fernández JM, Cabrera P. Epidemiología de las resistencias bacilares en la isla de Gran Canaria. *Arch Bronconeumol* 1991; 27: 17-22.
- American Thoracic Society. Treatment of tuberculosis and other mycobacterial disease. *Am Rev Respir Dis* 1983; 127: 790-796.
- March P. Resistencias primarias y secundarias a las drogas antituberculosas. *Revista IbyS* 1970; 2: 137-174.
- Shimao T. Drug resistance in tuberculosis control. *Tubercle (Supl)* 1987; 68: 5-15.
- Aitken ML, Sparks R, Anderson K, Albert RK. Predictors of drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130: 831-833.