

## Farmacorresistencia de *Mycobacterium tuberculosis*. Estudio multicéntrico en el área de Barcelona

Nuria Martín-Casabona<sup>a</sup> Fernando Alcaide<sup>b</sup> Pere Coll<sup>c</sup> Julià González<sup>d</sup> José M<sup>a</sup> Manterola<sup>e</sup> Margarita Salvadó<sup>f</sup> Juan A Caylà<sup>g</sup>

<sup>a</sup>Servicios de Microbiología y Parasitología de Ciutat Sanitària Universitària Vall d'Hebron.

<sup>b</sup>Ciutat Sanitària Universitària de Bellvitge.

<sup>c</sup>Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. DIDIBAPS. Hospital Clínic.

<sup>d</sup>IDIBAPS. Hospital Clínic.

<sup>e</sup>Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. <sup>f</sup>Hospital del Mar (Laboratorio de Referencia de Catalunya S.A.). Universidad de Barcelona. Universidad Autónoma de Barcelona.

<sup>g</sup>Hospital del Mar (Laboratorio de Referencia de Catalunya S.A.). Universidad de Barcelona. Universidad Autónoma de Barcelona.

<sup>h</sup>Servei d'Epidemiologia. Institut Municipal de Salut Pública. Unitat de Investigació en Tuberculosi de Barcelona.

Fundamento: El objetivo fue conocer, mediante un estudio multicéntrico y con la colaboración de clínicos, microbiólogos y epidemiólogos, el nivel de resistencias de *Mycobacterium tuberculosis* en el área de Barcelona y su relación con datos clínicos de los pacientes para establecer posibles grupos de riesgo.

Pacientes y método: Se incluyeron las cepas de *M. tuberculosis* aisladas de los pacientes diagnosticados bacteriológicamente desde octubre de 1995 a septiembre de 1997, revisándose su historial clínico. Se estudió la resistencia a isoniacida, rifampicina, estreptomina, etambutol y pirazinamida mediante el sistema Bactec 460. Los factores asociados a resistencia se analizaron mediante regresión logística.

Resultados: El total de pacientes fue de 1.749 (1.535 iniciales y 214 tratados anteriormente). La resistencia primaria fue 5,7% (isoniacida, 3,8%; rifampicina, 1,0%, estreptomina, 2,1%, etambutol, 0,3% y pirazinamida, 1,0%). La resistencia adquirida alcanzó el 20,5% (isoniacidas, 17,3%, rifampicina, 9,8%, etambutol, 1,9%, estreptomina, 4,7% y pirazinamida, 6,5%). La multiresistencia primaria fue 0,9%, y la adquirida 9,3%.

Las resistencias primarias totales, a isoniacida y a pirazinamida se asociaron con inmigración y se objetivaron algunas diferencias entre laboratorios atribuibles a diferencias de población. Las resistencias adquiridas totales y a isoniacida se asociaron a más de 60 años y al sexo femenino.

Conclusiones: El bajo nivel de resistencias primarias a isoniacida permite tratar los casos iniciales con 3 fármacos, salvo en determinados grupos de inmigrantes. Se recomienda realizar pruebas de sensibilidad en todas las cepas aisladas y realizar estudios de farmacorresistencia en tuberculosis basados en trabajos coordinados para evitar sesgos de población.

**Palabras clave:** Tuberculosis. Multirresistencia. Resistencia primaria. Resistencia adquirida.

### **Drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis*. Multicenter study in Barcelona, Spain**

Background: The aim of this multicenter study was to establish the level of primary and acquired drug resistance of *M. tuberculosis* strains isolated in Barcelona and to identify possible risk groups using clinical data.

Patients and method: All tuberculosis patients with isolation and identification of *M. tuberculosis* strains from October 1995 to September 1997 were included. Susceptibility tests against isoniazid, rifampin, ethambutol, streptomycin and pyrazinamide were performed using the Bactec 460 system and the proportions method on solid medium. Logistic progression was used for statistical analysis.

Results: The total number of patients included was 1,749 (1,535 non-treated and 214 previously treated). Primary drug resistance was 5.7% (isoniazid 3.8%; rifampin 1.0%, streptomycin 2.1%, ethambutol 0.3% and pyrazinamide 1.0%). Acquired drug resistance was 20.5% (isoniazid 17.3%; rifampin 9.8%, ethambutol 1.9%, streptomycin 4.7% and pyrazinamide 6.5%). Primary drug resistance against isoniazid and pyrazinamide were associated with foreign people. The total acquired drug resistance was associated with people over 60 years old and women.

Conclusions: The low level of primary drug resistance enables antituberculosis treatment of non-treated patients to start with the standardised three-drug regimes except in the case of foreign people from countries with a high level of drug resistance. Susceptibility tests are recommended on all *M. tuberculosis* strains isolated, together with controlled studies of drug resistance surveillance.

**Keywords:** Tuberculosis. Multidrug resistance. Primary drug resistance. Acquired drug resistance.

*Med Clin (Barc) 2000; 115: 493-498*

El estudio de la resistencia de *Mycobacterium tuberculosis* a los fármacos antituberculosos puede realizarse con dos finalidades distintas: orientar el tratamiento de un paciente tuberculoso concreto, o bien conocer el número de cepas resistentes que circulan en una población (epidemiología de las resistencias). El conocimiento de las resistencias tiene varias aplicaciones, como la valoración de la pauta de tratamiento empírico inicial, la definición de los grupos de riesgo para la resistencia o la evaluación de los programas de control de la tuberculosis.

La vigilancia y control de cepas resistentes es un proceso que requiere planificación previa y la colaboración de clínicos, epidemiólogos y microbiólogos. Con frecuencia, los datos publicados sobre resistencias de *M. tuberculosis* no son comparables porque las definiciones de los tipos de resistencia, los cálculos de las mismas o las poblaciones incluidas son distintas. Asimismo, la metodología utilizada en las pruebas de sensibilidad puede ser también causa de diferencias. En 1993, la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Unión Internacional contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias (UICTER) alertaban sobre estas diferencias<sup>1</sup>, por lo que estas organizaciones diseñaron un proyecto, a escala mundial, que contemplaba tanto la calidad de los estudios de sensibilidad, como la uniformidad de criterios para establecer la muestra significativa en los diferentes países y calcular las resistencias<sup>2</sup>.

En Cataluña, hasta 1994, los datos conocidos sobre resistencias de *M. tuberculosis* eran los obtenidos individualmente por cada laboratorio y correspondían en general a recopilaciones de las pruebas de sensibilidad realizadas<sup>3-5</sup>. En 1994, Barcelona participó en el Proyecto Mundial de Vigilancia de resistencias OMS/IUATLD a través del Centro Supranacional de Referencia de la OMS para pruebas de sensibilidad en tuberculosis<sup>6</sup>, realizándose por primera vez un estudio con población establecida y con una metodología contrastada. Estos datos, que indicaban un elevado porcentaje de resistencias adquiridas, estimularon la creación de un proyecto conjunto de los Servicios de Microbiología de Barcelona y áreas periféricas, articulado por la Unidad de Investigación en Tuberculosis de Barcelona (UITB), con la finalidad no sólo de establecer las resistencias de *M. tuberculosis* en nuestra área, sino de conocer las posibles variaciones entre los resultados de los diferentes centros y correlacionar dichos resultados con datos clínicos de los pacientes.

## **Pacientes y método**

### **Diseño, población y período de estudio**

Se revisaron las historias clínicas de todos los pacientes con cultivo positivo desde el 1 de octubre de 1995 al 30 de septiembre de 1997. En aquellos enfermos en los que se obtuvieron varios aislamientos, en el mismo laboratorio o en distintos laboratorios, sólo se incluyó el primero de ellos. Se excluyeron los enfermos en los que la muestra se había recogido entre 1-4 semanas después del inicio del tratamiento o en los que la revisión de la historia clínica fue incompleta.

### **Pruebas de sensibilidad**

Los 6 laboratorios participantes utilizaron los medios Middlebrook 7H12 (BACTEC 12B) y Middlebrook 7H12, pH 6.0 (viales para pirazinamida) para el Sistema Bactec 460 (Becton Dickinson Diagnostic Instrument Systems, Maryland, EE.UU<sup>7</sup>). Los fármacos utilizados y sus concentraciones finales fueron, respectivamente: isoniacida (I) a 0,1 µg/ml, rifampicina (R) a 2 µg/ml, estreptomycin (S) a 6 µg/ml, etambutol (E) a 7,5 µg/ml y pirazinamida (Z) a 100 µg/ml. Se siguió la metodología de siembra y lectura establecida por el fabricante.

En el 73% de los casos, las resistencias se confirmaron por el método de proporciones y diluciones múltiples en medio sólido de Löwenstein-Jensen<sup>8</sup> o Middlebrook 7H10, según el sistema del CDC<sup>9</sup>.

### **Definición de resistencias<sup>6,10</sup>**

**Resistencia primaria.** Se definió como resistencia primaria la presencia de resistencia a uno o más fármacos antituberculosos en un nuevo paciente tuberculoso. Sólo incluye a los pacientes que nunca han recibido tratamiento. En este estudio se consideraron como no tratados a los pacientes que referían historia previa de tuberculosis anterior al año 1950.

**Resistencia adquirida.** Se definió como resistencia adquirida aquella a uno o más fármacos antituberculosos en cepas de *M. tuberculosis* aisladas de pacientes que han recibido tratamiento previo como mínimo durante un mes.

**Resistencia múltiple o multirresistencia.** Incluyó las cepas con resistencia asociada de isoniacida y rifampicina, ya sea primaria (MRP) o adquirida (MRA).

**Cálculo de las resistencias primaria y adquirida.** La resistencia primaria se calculó mediante un cociente cuyo numerador correspondió al número de pacientes con resistencia que no han recibido tratamiento anterior y el denominador al número total de pacientes que no habían recibido tratamiento previo. La resistencia adquirida se calcula con el número de pacientes con resistencia que habían realizado anteriormente tratamiento, dividido por el número total de pacientes que referían tratamientos previos.

## **Datos clínicos**

Se elaboró un cuestionario para la recogida de antecedentes de tratamiento y datos clínicos que incluía: *a)* datos sociales: nombre, sexo, dirección, teléfono, fecha de nacimiento, centro de recogida de datos y número de historia clínica; *b)* posible grupo de riesgo: infección por el VIH, usuario de drogas por vía parenteral (UDVP), indigencia, alcoholismo, estancia en prisión, país de origen y años de residencia en España; *c)* estado inmunológico del paciente: reacción al PPD-RT-23 (en mm de induración) y número de linfocitos CD4 en el caso de infección por el VIH; *d)* antecedentes de tuberculosis: diagnóstico anterior y año del diagnóstico, tratamiento realizado y duración del mismo; *e)* datos de la tuberculosis actual: localización, fecha de inicio y tipo de tratamiento, baciloscopia, y *f)* quimioprofilaxis previa, fecha de inicio y fármacos utilizados. No todos los parámetros previstos inicialmente se han podido evaluar, ya que en algunos casos el número de respuestas era escaso y estadísticamente poco valorable. Por esta razón sólo se han incluido las diferencias entre los resultados de los laboratorios participantes, la baciloscopia, la tuberculosis pulmonar o extrapulmonar, la reacción cutánea a PPD, la infección por el VIH, concentraciones de linfocitos CD4, la edad, el sexo, UDVP, indigencia, alcoholismo, inmigración y tuberculosis anterior con tratamiento previo

## **Centros participantes, elaboración y recogida de resultados**

En la realización de las pruebas de sensibilidad participaron 4 Servicios de Microbiología y Parasitología de la ciudad de Barcelona: Hospital Clínic, Hospital del Mar (Laboratorio de Referencia de Catalunya S.A), Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Ciutat Sanitària Universitària Vall d'Hebron; un centro de L'Hospitalet de Llobregat: la Ciutat Sanitària Universitària de Bellvitge, y otro de la ciudad de Badalona, el Hospital Universitari Germans Trias i Pujol.

Los datos clínicos de los pacientes, junto con el resultado de las pruebas de sensibilidad, se remitieron al Servei d'Epidemiologia, Institut Municipal de Salut Pública (IMSP) de Barcelona, que contrastó los datos epidemiológicos y clínicos en su archivo central, catalogó a los pacientes y posteriormente remitió estos datos al Centro Coordinador del Hospital Vall d'Hebron, donde se procesaron los resultados bacteriológicos.

## Estudio estadístico

Los datos se han estudiado de forma global, por fármacos y por centros. En el análisis multivariado, los centros fueron agrupados por la Ciutat Sanitaria Vall d'Hebron y otros para evitar problemas de poder estadístico. Como medida de asociación estadística, en el análisis univariado se ha utilizado el test de la  $\chi^2$  y la *odds ratio* (OR), con intervalos de confianza (IC) del 95%. Las variables asociadas, con  $p \leq 0,05$ , se analizaron de forma multivariada mediante regresión logística (método *stepwise*) a través del programa EGRET<sup>11</sup>.

## Resultados

Durante los 2 años del estudio, los 6 laboratorios informaron del aislamiento de *M. tuberculosis* en 2.336 pacientes; sin embargo, en 133 casos se trataba de aislamientos repetidos de un enfermo en el mismo centro o en varios centros a la vez, por lo que el número real de pacientes fue de 2.203. De éstos se excluyeron 454 (20,6%) por las siguientes causas: en 281 (12,7%) casos no pudieron localizarse los datos clínicos o los bacilos no fueron viables en las resiembras y en 173 (7,8%) no se incluyeron, en los cuestionarios, los datos básicos para clasificar los tipos de resistencia, como la fecha de inicio del tratamiento o la edad. El total de pacientes finalmente incluidos fue de 1.749.

Correspondieron al sexo masculino 1.230 (70,3%) pacientes y al femenino 519 (29,7%). La edad media de los del primer grupo fue de 52,7 años (intervalo, 1-97) y del segundo de 55,8 (intervalo, de 1-96). Fueron menores de 15 años 72 enfermos (4,1%). Del total de pacientes incluidos, 406 (23,2%) estaban coinfectados por el VIH, 238 (13,6%) eran UDVP, 103 (5,9%) eran inmigrantes, 71 (4,0%) indigentes y 392 (22,4%) referían alcoholismo. Se incluyeron como pacientes iniciales 1.535 y como tratados anteriormente 214 (tabla 1).

### **Resistencias primarias**

Se detectaron resistencias en 88 cepas de *M. tuberculosis* aisladas de 1.535 pacientes no tratados (5,7%), de las que 68 (4,4%) eran monorresistentes, 14 presentaron multirresistencias primarias (0,9%) y en 6 se observó resistencia a otras asociaciones de fármacos. La resistencia más frecuente fue a isoniacida en 58 cepas (3,8%) seguida de la resistencia a estreptomycinina con 32 cepas (2,1%), a rifampicina con 15 cepas (1,0%), a pirazinamida con otras 15 cepas (1,0%) y, finalmente, a etambutol con 5 cepas (0,3%). Entre los menores de 15 años, se evidenciaron 2 pacientes con resistencia primaria; uno de ellos con resistencia a isoniacida era una niña de 15 años española, y en el otro caso se trataba de una cepa resistente a estreptomycinina aislada en un niño de 13 años de origen marroquí, que presentaba una tuberculosis pulmonar y linfática; inició tratamiento con isoniacida, rifampicina y pirazinamida y fue controlado, con buena evolución, durante 5 meses, al cabo de los cuales regresó a su país de origen.

### **Resistencias adquiridas**

Se aislaron 44 cepas resistentes de los 214 pacientes tratados previamente (20,5%). De éstas, 22 (10,2%) eran monorresistentes, 20 (9,3%) multirresistentes y dos tenían otras asociaciones de fármacos. El total de cepas con resistencia adquirida a isoniacida fue de 37 (17,3%), a rifampicina de 21 (9,8%), a etambutol de 4 (1,9%), a estreptomycinina de 10 (4,7%) y a pirazinamida de 14 (6,5%). No se detectaron resistencias adquiridas en menores de 15 años.

En la tabla 2 se indican los porcentajes de resistencias primarias y adquiridas totales y por centros para cada uno de los 5 fármacos estudiados. La resistencia primaria a isoniacida es la más frecuente para todos los laboratorios excepto para dos: en uno de ellos (Hospital del Mar) predominan las resistencias primarias a estreptomycin y en el otro (Hospital Vall d'Hebron) se igualan los porcentajes de resistencia a isoniacida y estreptomycin. La resistencia a isoniacida es la más frecuente entre las resistencias adquiridas, seguida en orden decreciente por la resistencia a rifampicina, pirazinamida, estreptomycin y etambutol.

### **Factores asociados a resistencias primarias (tabla 3)**

El análisis univariado indicó una asociación significativa del factor inmigración con la resistencia primaria total ( $p = 0,001$ ) a isoniacida ( $p = 0,040$ ) y a pirazinamida ( $p = 0,003$ ). Al incluir las variables con  $p < 0,150$ , el análisis multivariado indicó diferencias en el resultado de las resistencias primarias totales entre laboratorios. Para analizar estas diferencias, se compararon los valores del servicio del Vall d'Hebron respecto al total de los otros centros, debido al volumen de cepas estudiadas por este laboratorio, observándose que presenta diferencias significativas en la resistencia primaria a rifampicina ( $p = 0,04$ ), a etambutol ( $p = 0,01$ ), a estreptomycin ( $p < 0,01$ ), a pirazinamida ( $p = 0,01$ ) y en multirresistencia primaria ( $p = 0,02$ ).

En cambio, las resistencias primarias totales, la multirresistencia primaria, o la resistencia primaria a los fármacos considerados de manera individual, no tuvieron relación estadísticamente significativa con edad, indigencia, alcoholismo, tuberculosis pulmonar, reacción cutánea a PPD, valor de linfocitos CD4, infección por el VIH, baciloscopia o diferencias individuales entre laboratorios ( $p = 0,15$ ).

En el análisis multivariado destaca la mayor frecuencia de resistencias primarias totales, a isoniacida y a pirazinamida entre los inmigrantes que en la población autóctona; los UDVP presentan más resistencia a la estreptomycin y se objetivan también diferencias entre los laboratorios.

#### **Factores asociados a resistencias adquiridas (tabla 4)**

Sólo el 12,2%, de todos los pacientes incluidos en el estudio tenía antecedentes de tratamiento.

El análisis univariado indicó una asociación significativa entre la resistencia adquirida total con la edad superior de 60 años ( $p = 0,02$ ) y el sexo femenino ( $p = 0,01$ ). Los mismos parámetros se asociaron a la resistencia adquirida a isoniacida (edad,  $p = 0,01$ , sexo,  $p = 0,04$ ). Al analizar la presencia o ausencia de infección por el VIH en relación con la resistencia a estreptomycin, se observó una asociación significativa ( $p = 0,03$ ) con este factor; sin embargo, todas las cepas resistentes correspondían a los no infectados por VIH.

Se descartó la asociación de las resistencias adquiridas totales, la multiresistencia adquirida o de las resistencias adquiridas a cada uno de los fármacos individualmente con edad, sexo (excepto los indicados en el párrafo anterior), UDVP ( $p = 0,15$ ), indigencia, alcoholismo, inmigración, tuberculosis pulmonar o extrapulmonar, reacción cutánea a PPD, valores de linfocitos CD4, infección por VIH (el porcentaje de resistencia adquirida total en los pacientes infectados por el VIH fue del 13,4%, y del 23,8% en los no infectados [ $p = 0,08$ ]), laboratorio y resultado de la baciloscopia.

En el análisis multivariado se objetivó que las mujeres y los enfermos mayores de 60 años tenían más resistencias adquiridas especialmente a isoniacida. Los UDVP presentaron un menor porcentaje de resistencias adquiridas a isoniacida (9,8%) que el resto de la población (19,6%), siendo esta diferencia no significativa. Las diferencias tampoco fueron significativas al comparar los porcentajes de resistencia a isoniacida en pacientes no infectados por el VIH (20,4%) y coinfectados por el VIH (10,44%).

## Discusión

En Cataluña, los primeros datos publicados sobre resistencias<sup>12</sup> correspondían a pacientes controlados en dos centros antituberculosos durante los años 1966 a 1975; en ese estudio, la resistencia primaria alcanzaba el 13% (5% en el caso de isoniacida y 7% en estreptomycinina), la resistencia adquirida a isoniacida era del 33% y a estreptomycinina del 18%. En trabajos posteriores de González<sup>13</sup> y Ausina<sup>3</sup>, que describen la utilización de los métodos de referencia actuales, los porcentajes de resistencia primaria son menores, del 6,1 y del 9,9%, respectivamente. Desde entonces hasta la década de los años noventa, los datos que comunicaban los laboratorios, tanto en Cataluña como en el resto de España y en otros países de nuestro entorno, indicaban que las resistencias primarias disminuían<sup>2,5,14-17</sup>.

En el ámbito mundial, la situación ha cambiado completamente en pocos años; se describieron brotes de cepas multirresistentes en Nueva York<sup>18</sup> que afectaban sobre todo a pacientes infectados por el VIH, y se caracterizaron cepas multirresistentes como la cepa W y sus subtipos<sup>19,20</sup>, y recientemente, organizaciones internacionales han alertado sobre el riesgo de propagación de la tuberculosis multirresistente desde países con altos porcentajes de resistencias y en especial en Europa, por inmigrantes de países del este europeo<sup>6,21-23</sup>. Las resistencias importadas no suponen, sin embargo, un riesgo grave en los países con vigilancia activa de las cepas resistentes y con buen control de los pacientes en tratamiento<sup>24</sup>.

En España, la situación es la siguiente: se han comunicado brotes nosocomiales por cepas con multirresistencia<sup>25-29</sup>, que incluso han traspasado nuestras fronteras<sup>30</sup>; se ha descrito la presencia de subtipos de la cepa W<sup>31</sup> multirresistente y existe tuberculosis farmacorresistente importada de los países de la Europa oriental (datos no expuestos); sin embargo, la mayoría de la información sobre este tema procede del esfuerzo de los laboratorios para obtener resultados de los pacientes de su área de influencia, pero no corresponden a programas de vigilancia activa de cepas resistentes, que requieren una planificación previa y el trabajo en colaboración de clínicos, epidemiólogos y microbiólogos.

La resistencia primaria comunicada por trabajos españoles previos presenta amplias oscilaciones, que van desde el 0,9 al 8,9%<sup>4,5,15,29,32-42</sup>, pero la mayoría son semejantes a las que hemos obtenido en este estudio. Estos valores de resistencia primaria son inferiores a la media de los países de los que se conocen datos, donde son del 9,9% (intervalo, 2,0-40,6%)<sup>6</sup>.

En el caso de la resistencia adquirida, los datos españoles oscilan entre el 46% notificado por Arévalo<sup>32</sup> en Castilla-La Mancha y el 15% comunicado por Nogales<sup>37</sup> en Cádiz; los datos del presente estudio nos sitúan por debajo del 36% (intervalo, 5,3-100%), que es la media de los países participantes en el estudio internacional de resistencias de 1994<sup>6</sup>.

Nuestro trabajo evidencia que los datos parciales de los laboratorios pueden hacer oscilar los porcentajes de resistencia. Como muestra de estas variaciones no significativas, observamos que el Hospital del Mar, centro que recoge la población más itinerante y de más difícil seguimiento de Barcelona, no refiere resistencia adquirida a isoniacida durante el período de tiempo estudiado. El análisis multivariado indicó que sólo al agrupar todos los laboratorios y compararlos con los resultados del Vall d'Hebron estas diferencias eran significativas en el caso de multirresistencias primarias y de resistencias primarias a rifampicina, estreptomocina y pirazinamida.

Las diferencias entre laboratorios pueden ser debidas a variaciones de la propia técnica de sensibilidad, dependiendo del fármaco antituberculoso estudiado; la concordancia entre los resultados de diversos laboratorios frente a isoniacida y rifampicina es próxima al 100%<sup>43</sup>, incluso sin utilizar la misma técnica; sin embargo, no ocurre igual respecto a estreptomocina, etambutol o pirazinamida. En el presente estudio, las diferencias, especialmente en los casos de resistencia a isoniacida y rifampicina (que incluyen las multirresistencias), no pueden ser metodológicas, ya que se eligió un sistema comercializado con una lectura suficientemente estandarizada para evitar las posibles variaciones en la preparación del medio con antibióticos, y las cepas con resistencia fueron comprobadas por dos métodos en el 73% de los casos.

Por tanto, si se excluyen las posibles diferencias técnicas por lo expresado anteriormente, con probabilidad podemos atribuir las oscilaciones en los porcentajes de resistencia obtenidos en este trabajo a la población estudiada por cada centro, que se distribuye de forma irregular.

En nuestros resultados, los inmigrantes tienen dos veces más resistencia primaria a isoniácida que la población autóctona, lo que remarca la necesidad de que el tratamiento en los casos iniciales de este colectivo se base en 4 fármacos, al menos en pacientes que proceden de países con una alta incidencia de resistencias primarias a isoniácida. La resistencia a pirazinamida también era superior en este grupo, por lo que este fármaco, que forma parte de los antituberculosos de primera línea, debe tenerse en consideración en los estudios de resistencias a pesar de las dificultades técnicas que presenta su determinación<sup>44-48</sup>.

Debe destacarse que sólo el 20% de los pacientes con tratamiento previo presenten resistencias adquiridas. Esto se debe tanto a las estrategias del tratamiento directamente observado que se lleva a cabo, como a que, en nuestro medio, los tratamientos combinados de presentación única están muy generalizados en el colectivo con factores de riesgo de incumplimiento del tratamiento. Las únicas asociaciones significativas correspondieron a la edad, ya indicada por Arévalo<sup>32</sup>, y al sexo. En los pacientes mayores de 60 años y en las mujeres, la resistencia adquirida total, así como la resistencia adquirida a isoniácida son más elevadas; estas resistencias en edades avanzadas suelen indicar reinfecciones endógenas; sin embargo, no sabemos dar una interpretación razonada a la relación de resistencias con el sexo femenino.

No se ha encontrado asociación entre infección por el VIH y resistencias primarias o adquiridas, lo que confirma los resultados indicados por otros autores<sup>4,33,35,38,40,49,50</sup>. Además, el análisis multivariado indicó que este grupo de pacientes tenía igual resistencia adquirida total que la población no infectada y el mismo resultado se repitió con isoniácida y estreptomycin. No obstante, otros autores han detectado lo contrario<sup>18,51,52</sup>. Actualmente, excepto en el caso de brotes demostrados, se cuestionan los datos que indicaban asociación de resistencias con infección por el VIH y los porcentajes de resistencia más elevados que a veces se citaban en la población infectada, probablemente se deban a su asociación a otras variables, como malabsorción, indigencia, mal cumplimiento o tratamientos incorrectos<sup>53</sup>.

La mayoría de trabajos españoles publicados se han centrado en el estudio de las resistencias primarias, y se dispone de pocos datos sobre las adquiridas; sin embargo, cuando éstas se han considerado y se han incluido en algún estudio suelen ser, en nuestro medio, más elevadas que las resistencias primarias. Como es sabido, éstas son la herencia que legan a un país los programas anteriores, si los hubo, de control de la tuberculosis e indican los fármacos y pautas de tratamiento empírico que deben utilizarse ante el diagnóstico de pacientes iniciales. El porcentaje de resistencias adquiridas manifiesta la eficacia de los programas actuales y pueden ser la base para las resistencias primarias en el futuro. En la lucha contra la farmacorresistencia en tuberculosis, Crofton<sup>54</sup> indicó que la resistencia primaria es menos grave que la adquirida, ya que la primera suele ser monorresistente, mientras que la segunda suele ser a varios fármacos antituberculosos. Las resistencias primarias deberían vigilarse epidemiológicamente para conocer o evaluar la situación de un país, sobre todo la resistencia a rifampicina, como indicador de multirresistencia, y las resistencias en menores de 15 años, ya que, antes de los brotes descritos en Nueva York se había señalado en Brooklyn un incremento de las resistencias primarias en niños entre 1981 y 1984<sup>55</sup>; en España sólo conocemos la descripción de un caso de multirresistencia en niños<sup>56</sup>.

Debido a que *M. tuberculosis* es un microorganismo de sensibilidad constante a los fármacos utilizados para el tratamiento de la tuberculosis, no parecería necesario la realización sistemática de pruebas de sensibilidad en los pacientes iniciales. En la práctica, se ha considerado que sólo cuando las resistencias primarias de una determinada área geográfica son superiores al 5% estarían indicadas las pruebas de sensibilidad a todas las cepas aisladas de pacientes iniciales. Como Heifets<sup>45</sup> ha comentado, este límite, que se estableció en el inicio de los años ochenta, se basó en criterios económicos y asumía el riesgo de fracasos terapéuticos por desconocimiento de una resistencia previa. En nuestra área, si bien la tuberculosis está disminuyendo, la que existe parece que manifiesta unas formas más complejas y de más difícil tratamiento que en épocas anteriores, ya que afecta a poblaciones más frágiles como inmunodeprimidos, trasplantados o pacientes con enfermedades de base que predisponen a intolerancias a la medicación. Paralelamente, el aumento de inmigración desde países con elevados porcentajes de resistencias primarias o adquiridas nos debería obligar a incrementar la vigilancia sobre la presencia de cepas resistentes.

Estas consideraciones, junto con la necesidad de conocer la evolución de las resistencias primarias y adquiridas en nuestra comunidad, nos llevan a proponer el estudio de sensibilidad en todas las cepas aisladas<sup>57</sup>, que permitiría, en muchos casos, un tratamiento más adecuado. Las cepas resistentes, al igual que los pacientes de los que se aíslan, se recomienda que sean controladas y estudiadas en centros especializados<sup>24</sup>, con un buen control de calidad y personal entrenado; la centralización de los datos evitaría la repetición innecesaria de la técnica en diferentes centros y permitiría una vigilancia programada de las resistencias.

Creemos que el porcentaje de resistencias primarias en nuestra comunidad parece indicar que el tratamiento inicial con 3 fármacos puede ser suficiente, salvo en grupos de riesgo de desarrollar tuberculosis por cepas resistentes, como son los inmigrantes procedentes de países con una elevada incidencia de resistencias primarias.

Nuestros resultados ponen de manifiesto la importancia de las medidas para el control de las resistencias adquiridas en los programas de prevención y control de la tuberculosis, que deben tener como objetivos prioritarios conseguir tasas de cumplimiento del tratamiento superiores al 95% y reducir los porcentajes actuales de resistencias adquiridas. Los países del este de Europa son, lamentablemente, un ejemplo de lo que no debe suceder, ya que el incremento de resistencias adquiridas ha llevado a esos países a elevar sus resistencias primarias<sup>6</sup>, y los expertos internacionales alertan para que su propagación no incremente las resistencias primarias de otros países.

Es necesario establecer sistemas de vigilancia epidemiológica, multicéntricos y coordinados sobre amplias áreas de población, para controlar la farmacoresistencia, detectar con la mayor rapidez las posibles fuentes de contagio y evitar errores de concepto, como la generalización de los datos de un laboratorio al conjunto de un determinado grupo de población, por lo que sería deseable que los estudios multicéntricos sustituyeran a los realizados individualmente por un solo centro.

## Agradecimiento

A todos los facultativos y personal sanitario que, responsablemente, han facilitado los datos de las historias clínicas de los pacientes, sin cuya anónima colaboración este trabajo no hubiese sido posible. A Juan José Galán y a la Dra. Arru del Servicio de Microbiología del Centro Sanitario Universitario de Vall d'Hebron, centro coordinador del estudio, por su ayuda técnica. A los Dres. V. Ausina y R. Martín por la revisión del manuscrito.

Este estudio ha recibido el soporte económico del Fondo de Investigaciones Sanitarias de la Seguridad Social (Proyecto 95/1957).

## Referencias Bibliográficas:

1. Kochi A, Varelzdis B, Styblo K Multidrug-resistant tuberculosis and its control. *Res Microbiol* 1993; 144: 103-158. [\[Medline\]](#)
2. 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 (Supl 1): 121-130.
3. Ausina V, García-Barceló M, Luquin M, Belda F, Fernández J, Esteba G et al Estudio de las resistencias bacterianas primarias e iniciales en enfermos tuberculosos de un hospital general durante 1983-1987. *Enferm Infect y Microbiol Clin* 1990; 8: 274-277.
4. González Martín J, Guelar A, Gatell JM, Gómez Martínez J, Jiménez de Anta MT, Soriano E Resistencia de Mycobacterium tuberculosis en relación a la presencia o ausencia de infección VIH y terapia antituberculosa previa. La Coruña III Congreso Nacional Sobre el SIDA, 1995.
5. Martín Casabona N, González Fuente T Control bacteriológico del tratamiento. En: Vidal Plá R, de March Ayuela P, editores. Tratamiento de la infección tuberculosa. Monografías Clínicas en Neumología n.o 4 Barcelona: Ed. Doyma, 1992; 85-92.
6. Pablos-Mendez A, Raviglione MC, Laszlo A, et al and members of the World Health Organization-International Union against Tuberculosis and Lung Disease Working Group on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance Global Surveillance for antituberculosis-drug resistance, 1994-1997. *N Engl J Med* 1998; 338: 1641-1649. [\[Medline\]](#)
7. Siddiqui SH, Libonati JP, Middlebrook G Evaluation of a rapid radiometric method for drug susceptibility testing of Mycobacterium tuberculosis. *J Clin Microbiol* 1981; 13: 908-912. [\[Medline\]](#)
8. Canetti G, Fox W, Khomenko A, Mahler HT, Menon NK, Mitchison DA et al Advances in techniques of testing mycobacterial drug sensitivity, and the use of sensitivity tests in tuberculosis control programmes. *Bull WHO* 1969; 41: 21-43.
9. Kent PT, Jubica GP Public health mycobacteriology. A guide for the level III laboratory. 1985. U.S. Department of Health and Human Services. Centers for Disease Control. Atlanta, Georgia 30333.
10. Varelzdis BP, Grosset J, de Kantor I, Crofton J, Laszlo A, Felten M et al Drug-resistant tuberculosis: laboratory issues. *Tubercle Lung Dis* 1994; 75: 1-7.
11. Epidemiological Graphics Estimation and testing package (EGRET). Seattle, Washington: Statistics and Epidemiology Research Corporation, 1990.

12. De March Ayuela P, López-Sanmartín JL, Smidt G, Seix T Epidemiologic significance or primary resistance in Spain refutation of the concept of transmission of resistant strains of Mycobacterium tuberculosis. Chest 1977; 72: 683-684. [\[Medline\]](#)
13. González Fuente T, Martín Casabona N, Arcalis Arce L Infecciones por micobacterias: antibiograma. L'igiene Moderna 1981; LXXVI: 283-296.
14. Ortega A, Velasco L Investigación de la resistencia adquirida de Mycobacterium tuberculosis en la tuberculosis pulmonar del adulto. Enferm Torax 1973; 22: 537-548.
15. Casal Román M Resistencia primaria a fármacos antituberculosos. Med Clin (Barc) 1990; 94: 159. [\[Medline\]](#)
16. Álvarez R, Sierra A, Doreste J Estudio de la resistencia inicial de Mycobacterium tuberculosis en Santa Cruz de Tenerife. Enferm Infecc Microbiol Clin 1987; 5: 343-345.
17. Caminero Luna JA Resistencia primaria a fármacos antituberculosos. Med Clin (Barc) 1989; 93: 30-36. [\[Medline\]](#)
18. 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. [\[Medline\]](#)
19. Agerton TB, Valway SE, Blinkhorn RJ, Shilkret KL, Reves R, Schuller WW et al Spread of strain W, a highly drug-resistant strain of Mycobacterium tuberculosis, across the United States. Clin Infect Dis 1999; 29: 85-92. [\[Medline\]](#)
20. Bifani PJ, Plikaytis BB, Kapur V, Stockbauer K, Pan X, Lutfe ML et al Origin and interstate spread of a New York City multidrug-resistant mycobacterium tuberculosis clone family. JAMA 1996; 275: 452-457. [\[Medline\]](#)
21. WHO Tuberculosis Surveillance, WHO European Region, 1995-1996. Weekly Epidemiological Record 1998; 45: 347-351.
22. Perrocheau A, Schwoebel V, Veen J Surveillance of tuberculosis in the WHO European Region in 1995: results of the feasibility study. Eurosurveillance 1998; 3: 1-5.
23. Centre for Disease Control and Prevention Recommendation for Prevention and Control of Tuberculosis Among Foreign-Born Persons: Report of the Working Group on Tuberculosis Among Foreign-Born Persons MMWR 1998; 47: 1-31.
24. Clancy L, Rieder HL, Enarson DA, Spinaci S Tuberculosis elimination in the countries of Europe and other industrialized countries. Eur Respir J 1991; 4: 1288-1295. [\[Medline\]](#)
25. Blázquez J, Espinosa de los Monteros ML, Samper S, Martín C, Guerrero A, Cobo J et al Genetic characterization of Multidrug-resistant Mycobacterium bovis strains from a hospital Outbreak involving human immunodeficiency virus-positive patients. J Clin Microbiol 1997; 35: 1390-1393. [\[Medline\]](#)
26. Flores J, Bosque M, Alegre M, Santos M, Martín N, Martín C et al Estudio de un brote nosocomial por M. bovis multiresistente. 8a Reunión del Grupo Español de Micobacteriología. Las Palmas de Gran Canaria, octubre, 1998.
27. Guerrero A, Cobo J, Fortún J, Navas E, Quereda C, Asensio A et al Nosocomial transmission of Mycobacterium bovis resistant to 11 drugs in people with advanced HIV-1 infection. Lancet 1997; 350: 1738-1742. [\[Medline\]](#)
28. Rullán JV, Herrera D, Cano R, Moreno V, Godoy P, Peiró EF et al Nosocomial transmission of Mycobacterium tuberculosis in Spain. Emerging Infectious Dis 1996; 2: 125-129.
29. Peña JM, Ortega A, y Grupo de Estudio de Tuberculosis Resistente en Madrid Estudio transversal multihospitalario de tuberculosis y resistencias en Madrid (octubre de 1993-abril de 1994). Med Clin (Barc) 1996; 106: 1-6. [\[Medline\]](#)
30. Long R, Norbert E, Chomyc S, van Embden J, McNamee C, Rey Durán R et al Transcontinental spread of multidrug-resistant Mycobacterium bovis. Am J Respir Crit Care Med 1999; 159: 2014-2017. [\[Medline\]](#)
31. Codina G, Vidal R, Martín-Casabona N, Miravittles M, Martín C Multidrug-resistant tuberculosis caused by «W»-related strains in three immunocompetent foreign-born patient. Int J Tuberc Lung Dis 1998; 3: 82-84. [\[Medline\]](#)
32. Arévalo M, Solera J, Cebrán D, Bartolome J, Robles P Risk factors associated with drug-resistant Mycobacterium tuberculosis in Castilla-La Mancha (Spain). Eur Respir J 1996; 9: 274-278. [\[Medline\]](#)

33. Moreno R, González F, Pardo F, Andrés Soler J, Prada Alfaro PL Resistencia de Mycobacterium tuberculosis en la provincia de Castellón. Arch Bronconeumol 1996; 32: 118-121. [\[Medline\]](#)
34. Echevarria MJ, Ayarza R, Jiménez MS, López de Goicoechea MJ, Berdonces P, Ibarretxeba AB Estudio de la resistencia primaria de Mycobacterium tuberculosis en la comarca interior de Vizcaya. Rev Esp Quimioterapia 1999; 12: 152-153.
35. Geijo P, Ruiz Ribó MD, Toledo JR, Roldán A Mycobacterium tuberculosis resistente a tuberculostáticos. Importancia sobre la evolución clínica. VI Congreso Nacional de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Valencia, 21-25 de mayo, 1994.
36. Pérez Fernández JA, Navarro R, Gómez MD Resistencias iniciales a los principales fármacos antituberculosos en pacientes con infección VIH y tuberculosis pulmonar. Arch Bronconeumol 1993; 29: 93.
37. 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.
38. 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.
39. Pujol I, Ballester F, Hernández S, Tomás R, Rovira J, Sala J et al Estudio de las resistencias als fármacs antituberculosos de les soques de Mycobacterium tuberculosis aïllades en un hospital general. Comunicació Diada Pneumològica. Ann Med (Barc) 1993; LXXIX: 21.
40. Alberte Castiñeiras, Pérez Pascual P, Grupo de microbiológicos de Castilla y León Resistencias primarias de Mycobacterium tuberculosis en diez hospitales de la Comunidad de Castilla y León. Rev Clin Esp 1999; 199: 132-135. [\[Medline\]](#)
41. Álvarez D, Valle JM, Martino MV, Gordo P, Carreira J, Valdes L Estudio de las resistencias Primarias a fármacos antituberculosos en Galicia. Arch Bronconeumol 1994; 30: 297-300. [\[Medline\]](#)
42. De March Ayuela P Situación actual de la tuberculosis en España. Med Clin (Barc) 1991; 97: 463-472. [\[Medline\]](#)
43. Laszlo A, M Rahman, Raviglione M, Bustreo F. WHO/UIATLD Supranational Reference Laboratories. Quality assurance programme for drug susceptibility testing of Mycobacterium tuberculosis in the WHO/UIATLD Supranational Laboratory Network: first round of proficiency testing. Int J Tuberc Lung Dis 1997; 1: 231-238. [\[Medline\]](#)
44. Heifets LB, Iserman MD Pyrazinamide in 7H12 Broth. J Clin Microbiol 1985; 21: 200-204. [\[Medline\]](#)
45. Heifets LB Drug susceptibility tests in the management of chemotherapy of tuberculosis. En: Drug susceptibility in the chemotherapy of Mycobacterial infections. Boca Ratón, Florida: CRC Press Inc., 1991.
46. Butler WR, Kilburn JO Improved method for testing susceptibility of Mycobacterium tuberculosis to Pyrazinamide. J Clin Microbiol 1982; 16: 1106-1109. [\[Medline\]](#)
47. Miller MA, Thibert L, Desjardins F, Siddiqui S, Dascal A Growth Inhibition of Mycobacterium tuberculosis by polyoxyethylene stearate present in the BACTEC pyrazinamide susceptibility test. J Clin Microbiol 1996; 34: 84-86. [\[Medline\]](#)
48. Cutler RR, Wilson P, Villarroel J, Clarke FV Evaluating current methods for determination of the susceptibility of mycobacteria to pyrazinamide, conventional, radiometric Bactec and two methods of pyrazinamidase testing. Letters Appli Microbiol 1997; 24: 127-132.
49. Miralles P, Parras F, Moreno S, Cosín J, Vicente T, Ortega A et al Tuberculosis resistente a fármacos. VI Congreso Nacional de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Valencia, 21-25 de mayo, 1994.
50. Ausina V, Riutort N, Viñado B, Manterola JM, Ruiz Manzano J, Rodrigo C et al Prospective study of drug-resistant tuberculosis in spanish urban population including patients at risk for HIV infection. Eur J Clin Microbiol Infec Dis 1995; 14: 105-110.

51. Moore M, Onorato IM, McCray E, Castro KG, Trends in drug-resistant tuberculosis in the United States, 1993-1996. JAMA 1997; 278: 833-837. [\[Medline\]](#)
52. Goordín 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 Rev Respir Crit Care Med 1996; 54: 1478-1483.
53. Menéndez Villanueva R, Cremades Romero MJ Tuberculosis multirresistente en España: ¿amenaza o realidad? Arch Bronconeumol 1998; 34: 229-231.
54. Crofton J, Chaulet P, Maher D Directrices para el tratamiento de la tuberculosis fármacorresistente. WHO/TB/96.210 (Rev 1)S.
55. Prignot J Multidrug resistance of tubercle bacilli. Facts and implications for National Programmes. IUATLD Newsletter, 1993; 2-6.
56. Gómez-Pastrana Duran D, López Prieto MD, Ortiz Tardío J Tuberculosis multirresistente en un preescolar. Arch Bronconeumol 1999; 35: 413-414. [\[Medline\]](#)
57. Heiferts LB, Congelosi GA Drug susceptibility testing of Mycobacterium tuberculosis: a neglected problem at the turn of the century. Int J Tuberc Lung Dis 1999; 3: 564-581 [\[Medline\]](#)