

Estudio de la resistencia de *Mycobacterium tuberculosis* a los principales tuberculostáticos (Hospital de Navarra 1996-2003)
Study of the resistance of *Mycobacterium tuberculosis* to the principal tuberculostatics (Hospital of Navarra 1996-2003)

I. Dorronsoro, M. Ojer, A. Ruz, A. Navascués, C. Gastesi, Y. Salicio

RESUMEN

Introducción. El objeto de este trabajo ha sido valorar la sensibilidad a los principales tuberculostáticos de las cepas de *M. tuberculosis* aisladas en nuestro laboratorio y estudiar los factores relacionados con la resistencia.

Material y métodos. Se han estudiado 475 cepas de *M. tuberculosis* correspondientes a la totalidad de los casos diagnosticados entre los años 1996-2003 ambos inclusive.

En el cultivo de las muestras, se utilizó el sistema BACTEC 460TB, junto con el medio sólido de Lowenstein. Los estudios de sensibilidad se realizaron mediante el sistema BACTEC 460TB.

Resultados y conclusiones. Tanto la incidencia, como el número de casos de tuberculosis resistentes, se presentaron con oscilaciones a lo largo de los 8 años del estudio. El hecho de que no exista una tendencia homogénea, obliga a mantener una vigilancia activa frente a este proceso.

La resistencia global a isoniácida fue del 8%, por lo que es conveniente realizar estudios de sensibilidad en todos los casos diagnosticados.

Los casos de tuberculosis multirresistentes (resistentes al menos a isoniácida y rifampicina), no superaron el 3%.

El pronóstico de los pacientes con tuberculosis resistente fue sombrío en los casos de coinfección con el VIH, sin embargo, cuando las defensas inmunológicas estaban conservadas, y se pautó un tratamiento con drogas activas, se consiguió la recuperación de la mayoría de los pacientes.

En la actualidad, disponemos de procedimientos sensibles y rápidos que hacen recomendable el estudio de sensibilidad en todas las cepas de *M. tuberculosis* aisladas, y en el caso de pacientes VIH+ o inmigrantes, resulta imprescindible.

Palabras clave. Tuberculosis. Resistencias. Incidencia.

ABSTRACT

Introduction. The aim of this study was to evaluate the sensitivity to the principal tuberculostatics of the *M. tuberculosis* stocks isolated in our laboratory and to study the factors related to resistance.

Methods. Study of 475 stocks of *M. tuberculosis* corresponding to all cases diagnosed in the eight year period between 1996 and 2003.

We employed the BACTEC 460TB system, together with Lowenstein solid medium, in the cultivation of the samples. The sensitivity studies were carried out using the BACTEC 460TB system.

Results and conclusions. Both the incidence and the number of cases of resistant tuberculosis showed oscillations over the eight years of the study. The fact that there is no homogeneous tendency makes it necessary to maintain active surveillance of this process.

Global resistance to isoniazide was 8%, making it is convenient to carry out sensitivity studies in all the diagnosed cases.

The cases of multiresistant tuberculosis (resistant to at least isoniazide and rifampicin), did not exceed 3%.

The prognosis of the patients with resistant tuberculosis was bleak in cases of coinfection with HIV; however, when the immunological defences were conserved, and guidelines for treatment with active drugs were provided, the recovery of the majority of the patients was achieved.

At present, sensitive and rapid procedures are available to us, making it recommendable to study the sensitivity of all the stocks of *M. tuberculosis* that are isolated; this is essential in the case of HIV positive or immigrant patients.

Key words. Tuberculosis. Resistances. Incidence.

An. Sist. Sanit. Navar. 2005; 28 (1): 29-34.

Servicio de Microbiología. Hospital de Navarra. Pamplona.

Aceptado para su publicación el 10 de diciembre de 2004.

Correspondencia:

Inés Dorronsoro Ibero
Servicio de Microbiología
Hospital de Navarra
C/ Irunlarrea, 3
31008 Pamplona
Tfno: 848 42225
e-mail: ines.dorronsoro.ibero@cfnavarra.es

INTRODUCCIÓN

El aumento de la incidencia de la tuberculosis, que como consecuencia del SIDA se registró al final de la década de los 80 y comienzo de los 90, sembró la alarma en Estados Unidos, y en muchos otros países^{1,3}.

Por otra parte, un estudio realizado en la ciudad de New York en 1993 puso de manifiesto que el 33% de los pacientes diagnosticados de tuberculosis con cultivo positivo, presentaban resistencias al menos a una de las drogas antituberculosas, 26% eran resistentes al menos a isoniacida y 19% eran multirresistentes, es decir resistentes al menos a isoniacida y rifampicina⁴.

El aumento en la incidencia, junto con la presencia de tuberculosis resistentes, fue objeto de preocupación especialmente en países, donde la tuberculosis se consideraba una enfermedad controlada.

Estudios procedentes de diversos lugares pusieron de manifiesto hechos semejantes, por lo que hubo que reforzar las medidas para controlar la enfermedad^{5,9}.

Como consecuencia de estas medidas, dirigidas fundamentalmente a proporcionar un diagnóstico rápido, que permitiera controlar a los pacientes lo antes posible y tratarlos adecuadamente, se ha reducido la incidencia y la presencia de tuberculosis multirresistente en los países más desarrollados.

Sin embargo, otros factores como la inmigración, constituyen hoy en día una nueva dificultad en el control y tratamiento de esta enfermedad¹⁰⁻¹².

El objeto del presente trabajo, ha sido valorar la sensibilidad de *M. tuberculosis* a los principales tuberculostáticos en Navarra, observar sus variaciones a lo largo de los últimos ocho años y estudiar los factores relacionados con las cepas resistentes.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se han estudiado 475 cepas de *M. tuberculosis* correspondientes a otros tantos pacientes diagnosticados entre los años 1996-2003 ambos inclusive.

En nuestro laboratorio, se diagnostican aproximadamente el 70% de los casos de

tuberculosis que se declaran en la región, cuyo número de habitantes sobrepasa ligeramente los 500.000.

En el procesamiento de las muestras se han seguido procedimientos estandarizados ya descritos¹³, utilizándose en el cultivo el sistema BACTEC460TB junto con tubos de *Löwenstein-Jensen*. Los estudios de sensibilidad se realizaron, siempre que se diagnosticó un nuevo caso de tuberculosis, a partir de la primera cepa aislada del paciente, utilizando el mismo sistema BACTEC 460TB, estudiándose la sensibilidad frente a los cuatro tuberculostáticos mayores: isoniacida (I), streptomina (S), rifampicina (R) y etambutol (E), siguiendo en todo momento las instrucciones del fabricante¹⁴.

Se estudiaron las historias clínicas, pudiendo recoger datos de 53 de los 56 pacientes en los que se detectó algún tipo de resistencia.

RESULTADOS

El promedio de casos de tuberculosis diagnosticados por año en nuestro laboratorio ha sido aproximadamente de 60, con un máximo de 71 que correspondió al año 2000 y un mínimo de 45 el año 2003.

En la tabla 1 se exponen los fenotipos de resistencia que se han encontrado en las 475 cepas estudiadas. Observamos que en 56 (12%) se detectó algún tipo de resistencia. La incidencia de cepas resistentes no fue homogénea a lo largo de los años. El nivel máximo se detectó el año 1996 con un 25% de todos los casos resistentes a alguna droga y un 10% multirresistentes (MR), es decir, resistentes al menos a isoniacida+rifampicina. En el otro extremo, en el año 2003, se registró junto con la menor incidencia de casos de tuberculosis (45 casos detectados), el menor índice de resistencias, registrándose únicamente dos casos, lo que equivale al 4% de los diagnosticados ese año.

Sin embargo, la disminución de los índices de resistencia no ha mantenido una tendencia homogénea. Como hemos dicho, el máximo con un 25% de cepas resistentes, se registro el año 96, descendió los dos años siguientes, para volver a seguir una tendencia ascendente en 1999,

Tabla 1. Patrón de resistencias a fármacos tuberculostáticos, según año de diagnóstico.

HN	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	TOTAL
I	3 5%	3 5%	2 3%	1 2%	4 6%	5 8%	0	0	18 4%
S	4 7%	2 3%	1 2%	1 2%	1 1%	1 2%	2 4%	0	12 3%
E	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R	0	0	0	0	2 3%	1 2%	0	1 2%	4 1%
I+R	1 2%	0	0	1 2%	0	0	0	0	2
I+S	1 2%	0	1 2%	0	2 3%	1 2%	2 4%	1 2%	8 2%
S+E	1 2%	0	0	0	0	0	0	0	1 0,2%
I+E+R	1 2%	0	0	0	0	0	0	0	1 0,2%
I+S+R	0	0	0	1 2%	0	0	0	0	1 0,2%
I+S+E+R	4 7%	1 2%	0	1 2%	1 1%	2 3%	0	0	9 2%
TR	15 25%	6 9%	4 7%	5 9%	10 14%	10 15%	4 8%	2 4%	56 12%
TMR	6 (10%)	1 (2%)	0	3 (5%)	1 (1%)	2 (3%)	0	0	13 (3%)
T. EST	60	66	61	57	71	66	49	45	475

I=Isoniacida; S=Streptomocina; R=Rifampicina; E=Etambutol.

TR=Nº total de cepas resistentes; TMR=Nº total de cepas resistentes al menos a I+R; T. EST=Nº total de cepas estudiadas.

2000 y 2001, y volver a descender en 2002 y 2003. Estas oscilaciones, aunque no de modo paralelo, también se han registrado en la incidencia global de casos de tuberculosis, que en el año 2000, con 71 casos diagnosticados, registró el máximo y el 2003 con 45 el mínimo, coincidiendo esta vez además, con el menor índice de cepas resistentes.

Tras consultar las historias clínicas, se vio que el 36% habían sido tratados previamente (resistencia secundaria), mientras que en el 60% no figuraba en la historia que hubieran sido diagnosticados ni tratados con anterioridad (resistencia primaria).

En la tabla 2 se presenta las resistencias globales a cada uno de los fármacos. Podemos ver, que la resistencia a isoniacida es la que se detectó con mayor frecuen-

cia con 39 casos (8%), siendo en 18 ocasiones exclusivamente a isoniacida y estando en los 21 restantes asociada a otras drogas. El máximo con un 17% de los casos aislados se registró el año 1996 y el mínimo con un 2%, el año 2003. Sin embargo, esta disminución tampoco ha seguido una tendencia homogénea, sino que ha presentado oscilaciones como se puede apreciar en la tabla 2.

De los 39 pacientes en los que se detectó una resistencia a isoniacida, 10 eran inmigrantes, 9 VIH+ y en 1 coincidían ambas circunstancias. Por lo que el 28% de los pacientes con resistencia a isoniacida, eran inmigrantes y el 26% VIH+. En 23 (59%) la resistencia se detectó en el momento de diagnosticarse la enfermedad por primera vez, tratándose por lo tanto de una resistencia primaria.

Tabla 2. Frecuencia de resistencias a cada fármaco tuberculostático según el año de diagnóstico.

AÑO	Total estudiadas	I	S	R	E	Total MR*	Total I+R+S+E
1996	60 (100%)	10 (17%)	10 (17%)	6 (10%)	6 (10%)	6 (10%)	4 (7%)
1997	66 (100%)	4 (6%)	3 (5%)	1 (2%)	1 (2%)	1 (2%)	1 (2%)
1998	61 (100%)	3 (5%)	2 (3%)	0	0	0	0
1999	57 (100%)	4 (7%)	3 (5%)	3 (5%)	1 (2%)	3 (5%)	1 (2%)
2000	71 (100%)	7 (10%)	4 (6%)	3 (4%)	1 (1%)	1 (1%)	1 (2%)
2001	66 100%	8 13%	4 6%	3 5%	2 3%	2 3%	0
2002	49 100%	2 4%	4 8%	0	0	0	0
2003	45 100%	1 2%	1 2%	1 2%	0	0	0
Total	475 100%	39 8%	31 7%	17 4%	11 2%	13 3%	9 2%

* Resistentes al menos a I+R.

I=Isoniacida, S=Estreptomocina, R=Rifampicina, E=Etambutol.

Sigue en orden de frecuencia la resistencia a estreptomocina de la que se detectaron 31 casos.

La resistencia global a rifampicina se registró en 17 ocasiones (4%), sin embargo, solamente en 4 pacientes, la resistencia fue exclusivamente a esta droga, estando dos de ellos coinfectados con el VIH. Los otros dos eran pacientes de edad avanzada, uno infectado con *M. bovis*, padecía una tuberculosis primaria y el otro había sido diagnosticado y tratado de tuberculosis hacía cinco años.

No hubo ningún caso que presentara una resistencia exclusivamente a etambutol, y sin embargo, en 11 ocasiones se presentó asociada a otras drogas.

El número de casos de tuberculosis MR fue de 13 (3%), también con oscilaciones que fueron desde un máximo con 6 casos registrado en 1996 (10% de los aislamientos de ese año), a ninguno en los años 1998, 2002 ni 2003.

De los 13 pacientes con tuberculosis MR, en 9 la resistencia se presentó frente a todas las drogas testadas I+S+R+E, de

ellos, 7 eran VIH+ (78%) y todos fallecieron a corto plazo; los otros dos eran inmigrantes, uno fue repatriado a su país de origen y el otro tratado con éxito en el nuestro. Los otros 4 pacientes, con una resistencia exclusivamente a isoniacida-rifampicina, presentaron las siguientes características: 2 eran inmigrantes, una era una paciente diabética que había padecido tuberculosis, aparentemente bien tratada varios años antes; la última era una paciente sometida a quimioprofilaxis con isoniacida por convivir con un paciente tuberculoso, que poco tiempo después, fue diagnosticada y tratada de tuberculosis, y al llegar a nuestro centro, la paciente estaba completando el tratamiento y recibiendo isoniacida+rifampicina, siendo la cepa aislada resistente a ambas. La paciente fue tratada con éxito al añadir al tratamiento tres drogas a las que era sensible.

DISCUSIÓN

La evolución de los índices de resistencia en el Hospital de Navarra ha sido variable, con oscilaciones a lo largo de los años,

por lo que no podemos hablar de una tendencia determinada.

Si bien en el año 1996 los niveles de resistencia alcanzados se asemejaban a los descritos en la ciudad de Nueva York en el año 1993, estos niveles no se han vuelto a registrar, por lo que pueden considerarse como un episodio puntual que afectó principalmente a pacientes VIH+ y que fue controlado en su día¹⁵.

En los 8 años que comprende el estudio, la resistencia a alguna de las drogas fue del 12% y la resistencia a isoniacida del 8%, siendo únicamente un 3% de las tuberculosis multirresistentes.

Estos datos son comparables a otros publicados en nuestro país^{8,9,16,17}.

Si tenemos en cuenta el hecho de que tanto la incidencia de la tuberculosis, como la de casos resistentes, no sigue un curso homogéneo, se debe de concluir, que es necesario mantener la vigilancia y realizar estudios de sensibilidad en todos los casos diagnosticados.

La recomendación de realizar estudios de sensibilidad en todos los casos de tuberculosis ha variado a lo largo de los años¹³. Las pocas posibilidades de poder realizar los estudios de sensibilidad con una técnica fiable y rápida, desaconsejaban su realización sistemática, atendiendo especialmente a que el privar de una droga fundamental en el tratamiento, atendiendo al resultado de un antibiograma no siempre fiable, originaba un grave perjuicio en el paciente^{18,19}. Hoy en día, contamos con medios contrastados como es el caso del sistema BACTE 460TB, que junto con la rapidez en la obtención de los resultados (1 semana), hace que esta práctica, sea recomendada en todos los laboratorios dedicados al diagnóstico de tuberculosis^{20,21}.

Sin embargo, es necesario que el laboratorio mantenga una carga de trabajo que le permita asegurar su competencia, por lo que dada la actual tendencia a la disminución del número de casos de tuberculosis, junto con el aumento del número de laboratorios de microbiología, se hace preciso plantear la limitación del número de labo-

ratorios que ofrezcan esta posibilidad y concentrar en ellos la demanda.

Un estudio llevado a cabo en nuestro país en 1999 puso de manifiesto que, en los pacientes con tuberculosis confirmada mediante cultivo, se realizaban pruebas de sensibilidad, únicamente en el 36,6% de los que nunca habían recibido tratamiento específico, y en el 45% de aquellos que habían sido previamente tratados²². Como hemos indicado, dadas las posibilidades que existen hoy en día de realizar estudios fiables de sensibilidad, estas cifras nos parecen muy bajas.

Los pacientes inmigrantes y en menor medida los VIH+ son, hoy en día, los que plantean mayores problemas de resistencia, por lo que al aumentar la inmigración, se deben de plantear también políticas sanitarias, que controlen el estado de salud de este colectivo^{11,12,23}. La lucha contra la tuberculosis siempre pasa por las medidas eficientes de control.

La evolución de los pacientes con tuberculosis MR, en nuestra experiencia como en la de otros autores, ha sido muy mala en el caso de pacientes VIH+. Sin embargo, cuando la inmunidad está conservada, las probabilidades de éxito en el tratamiento no son sombrías, siempre que se utilicen drogas activas frente a la cepa aislada, lo que también habla a favor de realizar estudios de sensibilidad en todas las cepas aisladas. De este modo, se pueden introducir en el tratamiento las correcciones necesarias lo antes posible^{24,26}.

BIBLIOGRAFÍA

1. BARNES PF, BLOCH AB, DAVIDSON PT, SNIDER DE JR. Tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1991; 324: 1644-1650.
2. BRUDNEY K, DOBKIN J. Resurgent tuberculosis in New York City: human immunodeficiency virus, homelessness, and the decline of tuberculosis control programs. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 745-749.
3. RAVIGLIONE MC, SNIDER DE JR, KOCHI A. Global epidemiology of tuberculosis. Morbidity and mortality of a worldwide epidemic. *JAMA* 1995; 273: 220-226.
4. FRIEDEN TR, STERLING T, PABLOS-MENDEZ A, KILBURN JO, CAUTHEN GM, DOOLEY SW. The Emergence of Drug-Resistant Tuberculosis in

- New York City. *N Engl J Med* 1993; 328: 521-527
5. ABE C, HIRANO K, WADA M, AOYAGI T. Resistance of *Mycobacterium tuberculosis* to four first-line anti-tuberculosis drugs in Japan, 1997. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001; 5: 46-52.
 6. GRANICH RM, BALANDRANO S, SANTAELLA AJ, BINKIN NJ, CASTRO KG, MARQUEZ-FIOL A et al. Survey of drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis* in 3 Mexican states, 1997. *Arch Intern Med* 2000; 160: 639-644.
 7. ARAJ GF, ITANI LY, KANJ NA, JAMALEDINE GW. Comparative study of antituberculous drug resistance among *Mycobacterium tuberculosis* isolates recovered at the American University of Beirut Medical Center. 1996-1998 VS 1994-1995 *J Med Liban* 2000; 48: 18-22.
 8. TORRES L, ARAZO P, PÉREZ JB, AMADOR MP, LEZCANO MA, REVILLO MJ, GARCÍA-MOYA JB. Resistencia de *Mycobacterium tuberculosis* en Zaragoza (1993-1997) y factores asociados. *Med Clin (Barc)* 2000; 115: 605-609.
 9. 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.
 10. 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.
 11. LUNDH K. Swedres 2003: report on Swedish antibiotic utilisation and resistance in human medicine. Swedish Institute for Infectious Disease Control, Solna, Sweden *Eurosurveillance Weekly* 2004; 8: 01/07/2004
 12. CALLISTER MEJ, BARRINGER J, THANABALASINGAM ST, GAIR R, DAVIDSON RN. Pulmonary tuberculosis among political asylum seekers screened at Heathrow Airport, London, 1995-9. *Thorax* 2002; 57: 152-156.
 13. KENT PT, GP KUBICA. *Public Health Mycobacteriology: a Guide for the Level III Laboratory*. U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control. Division of Laboratory training and Consultation. Atlanta GA 1985.
 14. SIDDIQI SH. *BACTEC 460TB SYSTEM Product and Procedure Manual*. MA-0029 Becton Dickinson and Company 1995.
 15. PERFECTO B, SANCHIZ JR, GONZÁLEZ AI, LÓPEZ I, DORRONSORO I. Brote de tuberculosis multirresistente. *An Sist Sanit Navar* 2000; 23: 257-263.
 16. CASAL M, GUTIÉRREZ J, RUIZ P. Estado actual de la resistencia múltiple a fármacos en la tuberculosis. *Rev Esp Quimioter* 2000; 13: 167-170.
 17. MARTÍN-CASABONA N, ALCAIDE F, COLL P, GONZÁLEZ J, MANTEROLA JM, SALVADO M et al. Farmacorresistencia de *Mycobacterium tuberculosis*. Estudio multicéntrico en el área de Barcelona. *Med Clin (Barc)* 2000; 115: 493-498.
 18. BAILEY WC, BASS JB, HAWKINS JE et al. Drug susceptibility testing for mycobacteria. *Am Thorac Soc Newsl* 1984; 10: 9-10.
 19. KUBICA GP, DYE WE. *Laboratory Methods for Clinical and Public Health Mycobacteriology*. U.S. Government Printing Office. Washington D.C. 1967.
 20. TENOVER FC, CRAWFORD JT, HUEBNER RE, GEITER LJ, HORSBURGH CR JR, GOOD RC. The resurgence of Tuberculosis: Is your laboratory ready? *J Clin Microbiol* 1993; 31: 767-770.
 21. DOERN GV. Diagnostic mycobacteriology: were are we today? *J Clin Microbiol* 1996; 31: 767-770.
 22. Grupo de trabajo del PMIT. La tuberculosis en España: resultados del Proyecto Multicéntrico de Investigación sobre Tuberculosis (PMIT). Ed. Instituto de Salud Carlos III, Madrid 1999; 94.
 23. CARNICER-PONT D, RUSSELL R, WALAPU M, MORGAN S, WILLIAMS A, LLEWELLYN-JONES C et al. Tuberculosis in portuguese migrant workers in Wales, June 2004. *Eurosurveillance Weekly* 2004; 8: 01/07/2004.
 24. BECERRA MC, FREEMAN J, BAYONA J, SHIN SS, KIM JY, FURIN JJ et al. Using treatment failure under effective directly observed short course chemotherapy programs to identify patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000; 4: 108-114.
 25. BECERRA MC, BAYONA J, FREEMAN J, FARMER PE, KIM JY. Redefining MDR-TB transmission "hot spots". *Int J Tuberc Lung Dis* 2000; 4: 387-394.
 26. MITNICH C, BAYONA J, PALACIOS E, SHIN S, FURIN J, ALCÁNTARA F et al. Community-Based therapy for multidrug-resistant tuberculosis in Lima, Peru. *N Engl J Med* 2003; 348: 119-128.