

M. S. Jiménez¹
M. Casal²
Grupo Español de
Micobacteriología (GEM)

Situación de las resistencias a fármacos de *Mycobacterium tuberculosis* en España

¹ Laboratorio de Micobacterias
Instituto de Salud Carlos III
Madrid

² Centro de Referencia de Micobacterias
Córdoba

Introducción. El Grupo Español de Micobacteriología (GEM) ha llevado a cabo un estudio epidemiológico, descriptivo y retrospectivo para intentar conocer el nivel de resistencias a fármacos de primera línea en cepas de *Mycobacterium tuberculosis* en España.

Material y métodos. Se obtuvieron datos de un total de 1.083 cepas aisladas entre octubre y noviembre de 2006 en 120 laboratorios de microbiología de 16 comunidades autónomas y Melilla.

Resultados. Se obtuvo una tasa de resistencia primaria del 8,3 y del 4,9% para isoniácida (INH). La probabilidad de padecer una tuberculosis resistente fue mayor en la población inmigrante, con una tasa de resistencia del 12%. Se recomienda repetir estos estudios de vigilancia en años posteriores.

Palabras clave:
Tuberculosis. Resistencias. Antituberculosos.

Rev Esp Quimioter 2008;21(1):22-25

Situation of *Mycobacterium tuberculosis* drug resistances in Spain

Introduction. The Mycobacteriology Spanish Working Group (MSWG) has conducted an epidemiological, descriptive and retrospective study to try to know the level of first line drug resistances in *Mycobacterium tuberculosis* strains in Spain.

Material and methods. Data were obtained from a total of 1083 strains isolated between October and November 2006 in 120 microbiology laboratories from 16 autonomous communities and Melilla.

Results. A primary resistance rate of 8.3% and 4.9% was obtained for isoniazid (INH). The probability of suffering resistant tuberculosis was major in the immigrant

population with a resistance rate of 12%. Repeating these surveillance studies in later years is recommended.

Key words:
Tuberculosis. Resistance. Antituberculous agents.

INTRODUCCIÓN

La tuberculosis (TB) sigue siendo un problema mundial que en la actualidad afecta a unos nueve millones de personas. *Mycobacterium tuberculosis* infecta a 1 de cada 3 habitantes del planeta y causa la muerte a 2 millones de pacientes al año. En los últimos años se ha observado en diferentes países un aumento en el número de casos de TB causados por cepas resistentes a los fármacos antituberculosos. Se estima que alrededor de 500.000 casos anuales son causados por cepas multirresistentes (MDR) o extremadamente resistentes (XDR-TB). El problema de la resistencia a los fármacos utilizados en el tratamiento de la enfermedad aparece como un fenómeno preocupante en diversas partes del mundo. Se calcula que unos 50 millones de personas pueden estar infectadas con cepas de *M. tuberculosis* resistente, habiéndose identificado un porcentaje de resistencia que oscila entre el 5 y el 25% según el país^{1,2}.

Dado el interés por conocer en España datos globales sobre las tasas de resistencias de las cepas productoras de tuberculosis en todas las comunidades autónomas (CCAA), se propuso en una Reunión Nacional del Grupo Español de Micobacteriología (GEM) recoger los resultados del estudio de resistencias a fármacos antituberculosos de estas cepas de los hospitales de la red sanitaria pública para intentar conocer los porcentajes de resistencias a estos fármacos tanto en pacientes tratados previamente como en aquellos pacientes que nunca habían recibido tratamiento antituberculoso.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se utilizaron como material los datos de resistencias a fármacos antituberculosos de 1.083 cepas de *M. tuberculosis*, con los que se llevó a cabo un estudio epidemiológico descriptivo retrospectivo de la resistencia.

Correspondencia:
Manuel Casal Román
Centro de Referencia de Micobacterias
Departamento de Microbiología
Facultad de Medicina
Universidad de Córdoba
14004 Córdoba (España)
Correo electrónico: mi1carom@uco.es

La toma de datos se llevó a cabo mediante una encuesta que recogía las variables de edad, sexo y país de origen del paciente, si había recibido tratamiento previamente al aislamiento de la cepa durante más de 1 mes, tipo de muestra y el resultado del antibiograma frente a los 5 fármacos principales: isoniacida (INH), rifampicina (RIF), pirazinamida (PZ), estreptomycin (SM) y etambutol (EMB). También se hacían constar el nombre y los apellidos del paciente con el fin de evitar duplicidades en los resultados.

Participaron en el estudio 120 laboratorios de Microbiología de 16 CCAA y de 1 de las 2 provincias autonómicas. Los datos recogidos representaron el 100% de las cepas estudiadas en las CCAA de Aragón, Asturias, Canarias, Cantabria, Madrid, Navarra, Aragón y Comunidad Valenciana, el 75-99% de los casos estudiados en Andalucía, Castilla y León, Extremadura y Galicia, el 51-74% en las comunidades de Baleares, Castilla-La Mancha, Cataluña, País Vasco y la provincia de Melilla y el 50% de Murcia. Únicamente no se recibieron datos de La Rioja y Ceuta.

Se recogieron datos de 1.083 cepas identificadas como pertenecientes al complejo *M. tuberculosis* aisladas durante los meses de octubre y noviembre del año 2006. De ellas se excluyeron 98 por desconocer si el paciente había recibido tratamiento, 17 por duplicidad y 12 cepas pertenecientes a 6 pacientes se descartaron por tener resultados discordantes en los resultados de sensibilidad realizados en dos laboratorios distintos.

Se analizaron 956 cepas, la mayoría de procedencia respiratoria (85,5%), linfática (3,3%), renal (2,5%), ósea (1,9%) y meníngea (1,2%); el resto (3,4%) causaron enfermedad de otro tipo. En 21 cepas (2,2%) se desconocía el tipo de muestra clínica. Las cepas fueron aisladas de 638 pacientes de origen español y el resto (33,3%) eran pacientes que procedían de 37 países diferentes: 51 de Marruecos, 49 de Rumania, 31 de Bolivia, 27 de Ecuador, 13 de Perú, 12 de Nigeria, 12 de Pakistán, 11 de Senegal, 11 de Portugal, 10 de Brasil, 10 de Colombia, y el resto lo constituían países con menos de 10 pacientes: otros países de África subsahariana (20), América Central (14), otros estados de Europa del Este (13), Asia (7), otros países de Sudamérica (6), del resto de Europa (4) y del Magreb (4). En 13 pacientes se desconocía la nacionalidad, pero sí se sabía que eran inmigrantes. La distribución por edades y sexo se recoge en la figura 1.

El estudio de sensibilidad recogido en la encuesta fue el método que habitualmente utiliza el laboratorio de Microbiología (micobacterias) de los hospitales que han participado en el estudio.

Para valorar la significación estadística de los resultados se aplicó el test del χ^2 .

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

De las cepas estudiadas, 892 fueron aisladas de pacientes no tratados previamente. De ellas, 818 fueron sensibles a los

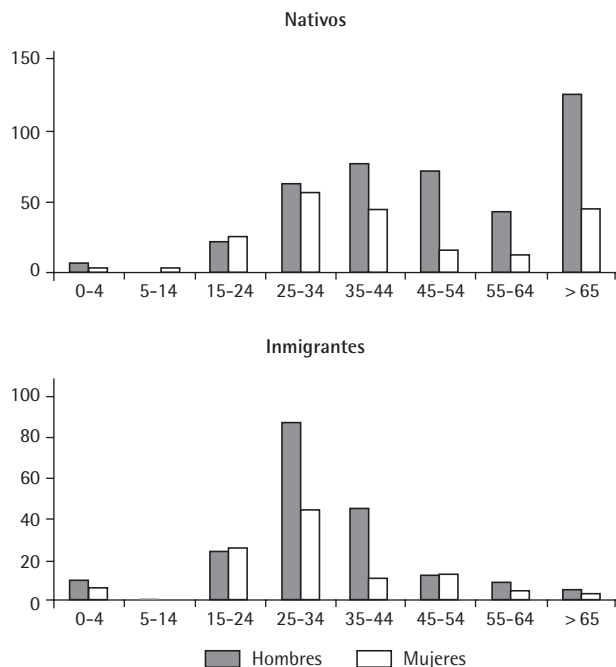


Figura 1 Distribución en función de edad, sexo y país de origen de los 956 pacientes con aislamiento de cepas del complejo tuberculoso analizadas en este estudio.

fármacos antituberculosos de primera línea y 74 resistentes a uno o a varios de los fármacos que se probaron, lo que representa una tasa de resistencia primaria del 8,3%. Cuarenta y cuatro cepas (4,9%) fueron resistentes a INH, 28 (3,1%) a STR, 7 (0,7%) a EMB y 15 (1,6%) a RIF. La resistencia a PZ fue analizada en 609 cepas, de las que 9 (1,4%) fueron resistentes. Se informaron 12 cepas resistentes al menos a INH + RIF, lo que representa una tasa de MDR del 1,3%. En la tabla 1 se especifican los patrones de resistencia encontrados en estas 74 cepas resistentes. La tuberculosis diagnosticada en población inmigrante nunca tratada representó el 33,6% de todas las cepas estudiadas. Cuando se analizan la edad y el sexo de los pacientes con tuberculosis resistente, la gráfica que se obtiene es totalmente superponible a la que se ha realizado con los datos de todos los pacientes, con mayor tasa de incidencia en hombres de 25-34 años en población inmigrante y en hombres de más de 65 años en población nativa. Por ello resulta que la edad y el sexo son dos variables que no influyen en la adquisición de una tuberculosis resistente.

Tanto la tasa de resistencia como la tasa de MDR fue superior en las cepas aisladas de población inmigrante, 12 y 3,6%, respectivamente, frente a valores del 8,2 y del 1,1% para las cepas aisladas de pacientes con residencia en España de más de 5 años, si bien no existe diferencia estadísticamente significativa entre ellos. Si analizamos el número de cepas resistentes teniendo en cuenta la nacionalidad del paciente, las tasas más altas se encontraron en las cepas aisladas de población

Tabla 1		Patrón de resistencia de las 74 cepas aisladas de pacientes nunca tratados
Patrón de resistencia	Número de cepas	
INH	26	
RIF	3	
PZ*	4	
SM	19	
EMB	4	
INH + RIF	7	
INH + PZ	2	
INH + SM	4	
INH + RIF + SM	1	
INH + RIF + PZ + SM	1	
INH + RIF + SM + EMB	1	
INH + RIF + PZ + SM + EMB	2	
Total de cepas	74	

*La sensibilidad frente a PZ sólo se analizó en 609 de las 892 cepas de pacientes sin tratamiento previo. INH: isoniacida; RIF: rifampicina; PZ: pirazinamida; SM: estreptomina; EMB: etambutol.

Tabla 2		Patrón de resistencia de las 20 cepas aisladas de pacientes que habían recibido tratamiento antituberculoso
Patrón de resistencia	Número de cepas	
INH	6	
RIF	1	
SM	2	
INH + RIF	3	
INH + SM	1	
SM + EMB	1	
INH + RIF + PZ	2	
INH + RIF + SM	1	
INH + SM + EMB	1	
INH + RIF + PZ + SM	1	
INH + RIF + PZ + SM + EMB	1	
Total de cepas	20	

INH: isoniacida; RIF: rifampicina; PZ: pirazinamida; SM: estreptomina; EMB: etambutol.

procedente de países de Europa del Este (26,4%), siendo además resistentes a un mayor número de fármacos. Las 2 cepas resistentes a los 5 fármacos de primera línea se aislaron de pacientes procedentes de Rumania y Ucrania; 1 de las cepas resistente a 4 fármacos y la cepa resistente a 3 causaron tuberculosis en 2 pacientes rumanos. En el resto de los países la tasa de resistencia fue: Perú (15,4%), Marruecos (13,7%), Ecuador (11,1%), Bolivia (6,4%) y África subsahariana (5,6%). Con estos datos se puede decir que la probabilidad de padecer una tuberculosis resistente es mayor en población inmigrante sin diferencia estadísticamente significativa, siendo la nacionalidad del paciente una variable relativamente ligada a la resistencia.

De las cepas incluidas en este estudio, sólo 64 cepas procedían de pacientes que habían recibido tratamiento previo; de ellas, 44 fueron sensibles, por lo que la tasa de resistencia secundaria o adquirida en este grupo de cepas fue del 31,2%. Los patrones de resistencia que presentaban estas cepas se encuentran recogidos en la tabla 2. Seis pacientes habían recibido quimioprofilaxis con INH: de las cepas aisladas, 3 fueron sensibles, 1 resistente a INH y 2 resistentes a INH y RIF. En este grupo de cepas la tasa de resistencia fue muy similar si comparamos las cepas procedentes de pacientes españoles (30,8%) con la tasa de las cepas aisladas en pacientes de otros países (32%), no existiendo diferencia estadísticamente significativa entre ellos.

Como conclusión de este estudio podemos decir que la tasa de resistencia primaria fue del 8,3% y que el 4,9% de las cepas aisladas de pacientes nunca tratados fueron resistentes a INH. Ello avalaría la recomendación de hacer en todos los

casos de tuberculosis estudios de resistencias a fármacos antituberculosos de primera línea en centros con experiencia. Cuando se estudiaron las cepas aisladas de población inmigrante se obtuvieron valores de resistencia más elevados y un mayor número de fármacos a los que la cepa es resistente. Esto iría a favor de que el tratamiento inicial en este grupo de población se efectúe con 4 fármacos en lugar de 3, recomendación que ayudaría al diseño de los protocolos de actuación sobre el tratamiento de la tuberculosis en este grupo.

Se encontraron resultados duplicados de 23 pacientes, de los cuales en 17 el resultado del antibiograma realizado en 2 hospitales fue idéntico, pero en 6 pacientes (26,1%) el patrón de sensibilidad fue distinto; por ello sería conveniente que los resultados fueran confirmados por otro laboratorio externo con experiencia que pueda realizar el estudio de sensibilidades por el método de referencia. Más importante incluso que el conocimiento de los valores de resistencia en un período de tiempo para valorar la eficacia de los tratamientos y de los programas de control sería conocer la evolución de estos valores a lo largo del tiempo, por lo que sería muy conveniente repetir este estudio en años posteriores.

Como limitaciones del estudio sabemos que la metodología utilizada para el análisis de la resistencia no fue la misma en todos los laboratorios que remitieron resultados, pero se ha querido recoger la realidad del quehacer diario de los laboratorios en este tipo de pruebas.

Tampoco se han hecho comparaciones con otros estudios españoles de resistencias que ofrecen cifras variadas según

la comunidad donde se estudien y que son de gran interés local, pero no eran el objetivo de esta publicación.

COLABORADORES

Laboratorio de Micobacterias del Centro Nacional de Microbiología por la elaboración de la encuesta, recogida de datos y análisis de los mismos. Centro de Referencia de Micobacterias del Departamento de Microbiología de la Facultad de Medicina de Córdoba por la publicación de los resultados. Microbiólogos de los hospitales que han colaborado con la aportación de sus resultados y que pertenecen a los siguientes hospitales: *Andalucía*: Complejo Hospitalario de Torrecárdenas (Torrecárdenas, Almería), Hospital Puerta del Mar (Cádiz), Hospital Punta de Europa (Algeciras, Cádiz), Hospital del SAS de Jerez (Jerez de la Frontera, Cádiz), Hospital Universitario Reina Sofía (Córdoba), Hospital San Agustín (Linares, Jaén), Hospital Juan Ramón Jiménez (Huelva), Complejo Hospitalario Carlos Haya (Málaga), Hospital Virgen de la Victoria (Málaga), Hospital Costa del Sol (Marbella, Málaga), Hospital Serranía de Ronda (Ronda, Málaga), Hospital Universitario Valme (Sevilla), Hospital Virgen Macarena (Sevilla), Hospital Universitario Virgen del Rocío (Sevilla), Hospital de la Merced (Osuna, Sevilla). *Aragón*: Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa (Zaragoza), Hospital Miguel Servet (Zaragoza). *Asturias*: Hospital General de Asturias (Oviedo, Asturias), Hospital de Silicosis (Oviedo, Asturias), Hospital Álvarez Buylla (Mieres, Asturias), Hospital San Agustín (Avilés, Asturias), Hospital de Cabueñes (Gijón, Asturias), Hospital de Covadonga (Gijón, Asturias). *Islas Baleares*: Hospital Son Dureta (Palma de Mallorca), Hospital Son Llatzer (Palma de Mallorca). *Canarias*: Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín (Gran Canaria, Las Palmas), Hospital General de Lanzarote (Lanzarote, Las Palmas), Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria (Tenerife), Hospital Universitario de Canarias (La Laguna, Tenerife). *Cantabria*: Hospital de Sierrallana (Torrelavega, Cantabria), Hospital Marqués de Valdecilla (Valdecilla, Cantabria). *Castilla y León*: Nuestra Señora de Sonsoles (Ávila), Hospital Divino Vallés (Burgos), Hospital General Yagüe (Burgos), Hospital Santiago Apóstol (Miranda de Ebro, Burgos), Hospital de León (León), Hospital del Bierzo (Ponferrada, León), Hospital Río Carrión (Palencia), Hospital Universitario de Salamanca (Salamanca), Hospital General de Segovia (Segovia), Hospital Santa Bárbara (Soria), Hospital del Río Hortega (Valladolid), Hospital Virgen de la Concha (Zamora). *Castilla-La Mancha*: Hospital General de Albacete (Albacete), Hospital Nuestra Señora de Alarcos (Ciudad Real), Hospital General Mancha-Centro (Alcázar de San Juan, Ciudad Real), Hospital Santa Bárbara (Puertollano, Ciudad Real), Hospital Virgen de la Luz (Cuenca), Hospital General Universitario de Guadalajara (Guadalajara), Hospital Virgen de la Salud (Toledo), Hospital Nuestra Señora del Prado (Talavera de la Reina, Toledo). *Cataluña*: Hospital Clínico (Barcelona), Hospital de la Vall D'Hebron (Barcelona), Corporació de Salut del Maresme i la Selva Sant Jaume (Calella, Barcelona), Hospital Príncipes de España (Hospitalet de Llobregat, Barcelona),

Hospital de Manresa (Manresa, Barcelona), Corporació Sanitaria Parc Taulí (Sabadell, Barcelona), Hospital Mutua de Tarrasa (Tarrasa, Barcelona), Hospital Joseph Trueta (Girona), Hospital General de Palamós (Palamós, Girona), Hospital de Vic (Vic, Girona), Hospital Universitario Juan XXIII (Tarragona), Hospital Sant Pau i Santa Tecla (Tarragona). *Extremadura*: Hospital Infanta Cristina (Badajoz), Hospital Don Benito-Villanueva (Don Benito, Badajoz), Hospital del Servicio Extremeño de Salud (Mérida, Badajoz), Hospital San Pedro de Alcántara (Cáceres), Hospital Ciudad de Coria (Coria, Cáceres), Hospital Campo Arañuelo (Navalmoral de la Mata, Cáceres), Hospital Virgen del Puerto (Plasencia, Cáceres). *Galicia*: Hospital Juan Canalejo (A Coruña), Hospital Arquitecto Marcide (Ferrol, A Coruña), Complejo Universitario de Santiago de Compostela (Santiago de Compostela, A Coruña), Hospital Xeral Calde (Lugo), Hospital de Burela (Burela, Lugo), Complejo Hospitalario Nuestra Señora del Cristal (Orense), Complejo Hospitalario de Pontevedra (Pontevedra), Hospital Xeral-Cies (Vigo, Pontevedra). *Madrid*: Hospital 12 de Octubre (Madrid), Hospital Carlos III (Madrid), Hospital Central de la Defensa (Madrid), Hospital Gregorio Marañón (Madrid), Fundación Jiménez Díaz (Madrid), Hospital La Paz (Madrid), Hospital de La Princesa (Madrid), Hospital Ramón y Cajal (Madrid), Hospital Clínico San Carlos (Madrid), Hospital Puerta de Hierro (Madrid), Hospital Príncipe de Asturias (Alcalá de Henares, Madrid), Hospital Fundación Alcorcón (Alcorcón, Madrid), Hospital de la Fuenfria (Fuenfria, Madrid), Hospital de El Escorial (San Lorenzo de El Escorial, Madrid), Hospital de Fuenlabrada (Fuenlabrada, Madrid), Hospital Universitario de Getafe (Getafe, Madrid), Hospital Severo Ochoa (Leganés, Madrid), Hospital de Móstoles (Móstoles, Madrid). *Murcia*: Hospital Santa María del Rosell (Cartagena, Murcia), Hospital Rafael Méndez (Lorca, Murcia). *Navarra*: Clínica Universitaria de Navarra (Pamplona, Navarra), Hospital de Navarra (Pamplona, Navarra), Hospital Virgen del Camino (Pamplona, Navarra). *País Vasco*: Hospital Txagorritxu (Vitoria, Álava), Hospital de Santa Marina (Bilbao, Vizcaya), Hospital de Cruces (Bilbao, Vizcaya), Hospital de Galdakano (Galdakano, Vizcaya), Complejo Hospitalario de Donostia (San Sebastián, Guipúzcoa). *Comunidad Valenciana*: Hospital Universitario de Alicante (Alicante), Hospital Virgen de los Lirios (Alcoy, Alicante), Hospital General Universitario de Elche (Elche, Alicante), Hospital General de Elda (Elda, Alicante), Hospital Vega Baja (Orihuela, Alicante), Hospital Universitario de San Juan (San Juan, Alicante), Hospital Marina Baixa (Marina Baixa, Alicante), Hospital General de Castellón (Castellón), Hospital Arnau de Vilanova (Valencia), Hospital La Fe (Valencia), Hospital Clínico Universitario (Valencia), Hospital de la Ribera (Alzira, Valencia). *Melilla*: Hospital Comarcal de Melilla.

BIBLIOGRAFÍA

1. WHO. The Global plan to Stop TB 2006-2015. Document WHO/HTM/STB/2006.35
2. WHO. Extensively drug resistant tuberculosis (XDR-TB): recommendations for prevention and control. Wkly Epidemiol Rec 2006;81:430-82.