

TUBERCULOSIS EN EL ÁREA SANITARIA DE CÁDIZ: EVOLUCIÓN DE LA RESISTENCIA DURANTE LOS ÚLTIMOS 15 AÑOS

E. González Moya¹, L. García Agudo², P. García Martos², A. Arnedillo¹, M. Merino¹, M. Rodríguez Iglesias².

¹Consulta Monográfica de Tuberculosis. Unidad Clínica de Gestión Neumología. ²Unidad de Micobacterias. Unidad Clínica de Gestión de Microbiología. Hospital Universitario Puerta del Mar.

Resumen

Introducción: La tuberculosis sigue siendo frecuente en el mundo y la resistencia constituye un problema importante. Este trabajo presenta los casos diagnosticados por cultivo con resistencia a fármacos de primera línea en Cádiz (España).

Material y método: Revisamos 524 cepas de *Mycobacterium tuberculosis* aisladas desde 1996 a 2010. La identificación de las cepas se realizó por sondas de hibridación de ADN y la sensibilidad mediante el método de las proporciones y el sistema BACTEC MGIT 960 (Becton Dickinson, USA).

Resultados: Un total de 62 cepas (11,8%) presentaron resistencia a uno o más fármacos: 10,3% en pacientes nuevos y 25,0% en pacientes tratados. El 72,6% eran hombres, 12,9% VIH, 8,1% ADVP y 6,5% inmigrantes. La monoresistencia fue 6,3% y la multiresistencia 3,2% (todos españoles). La resistencia a isoniácida, rifampicina, estreptomina, etambutol y pirazinamida fue, respectivamente, 7,1%, 5,0%, 5,7%, 2,5% y 3,4%. Durante tres periodos de cinco años la resistencia global fue, 11,9%, 9,5% y 14,5%.

Conclusiones: Se observa en Cádiz un incremento de la resistencia global, especialmente a isoniácida y estreptomina, aunque se constata una disminución significativa de los casos de tuberculosis desde 1996, y de la multiresistencia desde 1997. Los casos de tuberculosis en inmigrantes son escasos en nuestra zona.

Palabras clave: *Mycobacterium tuberculosis*. Tuberculosis. Anti-tuberculosos. Resistencia. Isoniácida.

Tuberculosis in Area Health of Cádiz, Spain: Evolution of Resistance during the Last 15 Years

Abstract

Introduction: Tuberculosis remains prevalent worldwide, and drug resistance is an important problem. This report presents the results of the study of all culture-confirmed diagnosed cases with resistance against the first-line anti-tuberculosis drugs in Cádiz (Spain).

Material and method: We reviewed 524 isolates of *Mycobacterium tuberculosis* from 1996-2010. The identification was performed using DNA hybridization probes, and susceptibility testing using the method of proportions and the BACTEC MGIT 960 System (Becton Dickinson, USA).

Results: A total of 62 isolates (11.8%) had resistance to one or more drugs: 10.3% of new patients and 25.0% of treated patients. A total of 72.6% of cases were men, ranging in age from 28 to 65 years, 12.9% HIV, 8.1% intravenous drug abusers and 6.5% immigrants. Mono-resistance was 6.3% and multi-drug resistance was 3.2% (all patients Spanish). Drug resistance for isoniazid was 7.1%, rifampin 5.0%, streptomycin 5.7%, ethambutol 2.5% and pyrazinamide 3.4%. During three successive time periods of five years global resistance was, respectively, 11.9%, 9.5% and 14.5%.

Conclusions: Increased drug resistance was observed in Cádiz (Spain), especially, resistance to isoniazid and streptomycin, although we found a significant decrease of tuberculosis from 1996. Multi-drug resistance has been decreasing since 1997. Tuberculosis cases among immigrants are few in our zone.

Key words: *Mycobacterium tuberculosis*. Tuberculosis. Anti-tuberculosis drugs. Resistance. Isoniazid.

INTRODUCCIÓN

La tuberculosis es una infección crónica de distribución mundial que constituye un verdadero problema sanitario por su alta prevalencia, a pesar de los avances de precocidad en el diagnóstico y en el tratamiento de los últimos años¹. En España es una enfermedad reemergente que ha adquirido un gran protagonismo por el incremento de casos relacionados con la infección por el VIH y la inmigración, y por la aparición de cepas resistentes a múltiples fármacos. La denominada multiresistencia (MDR-TB) o resistencia a los principales tuberculostáticos utilizados para el tratamiento (isoniácida y rifampicina) implica un tratamiento más prolongado, tóxico, costoso y altas tasas de fracaso terapéutico. En países en desarrollo la multiresistencia

y la resistencia expandida o extrema (XDR-TB), definida como la multiresistencia asociada a resistencia a cualquier fluoroquinolona y por lo menos uno de los tres antituberculosos inyectables de segunda línea (capreomicina, kanamicina y amikacina), presentan una alta incidencia que va en aumento². En nuestro país existen diversos estudios en los últimos años que analizan el fenómeno de la resistencia, especialmente en algunas comunidades donde la inmigración es acusada, pocos en Andalucía, pero presentan gran variabilidad de resultados, con porcentajes de resistencia que oscilan desde el 5,4% al 15,2%, dependiendo del tipo de pacientes³⁻²⁰. Por eso es importante conocer la incidencia, evolución y características de la resistencia en cada

Recibido: 22 de abril de 2011. Aceptado: 6 de septiembre de 2011.

Dr. Pedro García Martos
pedromartos@hotmail.com

zona en relación con la vigilancia epidemiológica.

En el Área Sanitaria de Cádiz, donde la inmigración es reducida, la incidencia de tuberculosis se incrementó desde una tasa de 13 casos/100.000 habitantes en 1986 hasta 38 casos/100.000 habitantes en 1996. Tras la aplicación de un conjunto de medidas para el control de la enfermedad: diagnóstico precoz, tratamiento adecuado y medidas preventivas en la población de riesgo, la tasa disminuyó gradualmente hasta 16 casos/100.000 habitantes en 2000²¹, y 12 casos /100.000 habitantes en 2010, según los archivos del laboratorio de Microbiología correspondientes a pacientes con tuberculosis confirmada microbiológicamente por cultivo. No obstante, la resistencia no ha evolucionado de la misma manera. El objetivo de este trabajo ha sido conocer el estado actual de la resistencia, su variabilidad en los últimos 15 años, analizar las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con algún tipo de resistencia e identificar los factores asociados con la multiresistencia, como son la inmigración, la infección por VIH y la adicción a drogas por vía parenteral.

MATERIAL Y MÉTODOS

Revisamos retrospectivamente las historias clínicas de los pacientes con tuberculosis diagnosticada mediante cultivo microbiológico en el Hospital Universitario Puerta del Mar de Cádiz durante el período de 1996-2010, para seleccionar los casos de tuberculosis con resistencia a fármacos antituberculosos de primera línea. Nuestro hospital es centro de referencia, atiende a la población de Cádiz y San Fernando, que engloba aproximadamente un contingente de 230.000 habitantes, más aquellos pacientes derivados de otras áreas sanitarias de la provincia.

El diagnóstico microbiológico se realizó por tinción de Ziehl-Neelsen/auramina y cultivo en medio sólido de Löwenstein-Jensen y medio líquido de Middlebrook 7H9. La identificación de las cepas se llevó a cabo por hibridación con sondas de ADN y la diferenciación del complejo *Mycobacterium tuberculosis* por el polimorfismo de la longitud de los fragmentos de restricción (RFLP) y *spoligotyping*. El estudio de sensibilidad a antimicrobianos se efectuó en el primer aislamiento de cada paciente por el método de las proporciones de Canetti en medio de Löwenstein-Jensen²², hasta el año 2003, frente a los siguientes antimicrobianos: isoniacida (0,2 y 1 mg/L), rifampicina (20 y 40 mg/L), estreptomycin (4 y 10 mg/L), etambutol (2 y 3 mg/L), 1 mg/L) y pirazinamida (200 mg/L), y en medio líquido de Middlebrook 7H9, procesado en el sistema MGIT 960 (Becton Dickinson, USA), a partir del año 2004, frente isoniacida (0,1 mg/L), rifampicina (1 mg/L), estreptomycin (1 mg/L), etambutol (5 mg/L) y pirazinamida (100 mg/L), ésta última en medio ácido a pH 5,9. Los casos de multiresistencia se enviaron al Laboratorio de Referencia Nacional del Instituto de Salud Carlos III de Majadahonda (Madrid) para confirmación y detección

de resistencia expandida o extrema. Los casos de tuberculosis con cepas resistentes se estratificaron en las siguientes categorías: resistencia global (resistencia a uno o varios fármacos), resistencia simple (resistencia a un solo fármaco), resistencia múltiple (resistencia a dos o más fármacos), multiresistencia (resistencia a isoniacida, y rifampicina, independientemente de otros fármacos).

De todos los pacientes con algún tipo de resistencia, se recogieron datos epidemiológicos y clínicos: identidad de los pacientes, con el fin de evitar duplicidades, sexo, edad, tratamiento previo superior a un mes del aislamiento de la cepa, especie de micobacteria aislada, sensibilidad a fármacos antituberculosis de primera línea. Además, se constató el país de origen de los pacientes, así como su pertenencia a algún grupo de riesgo (VIH, ADVP)

La tasa de incidencia por 100.000 habitantes, se calculó considerando el número de nuevos casos ocurridos por unidad de población-tiempo. Para expresar los resultados de sensibilidad, se determinó el porcentaje de cepas resistentes.

RESULTADOS

De un total de 524 pacientes diagnosticados de tuberculosis por cultivo microbiológico en los últimos 15 años, 468 pacientes fueron casos nuevos (89,3%), 56 habían recibido tratamiento previo (10,7%) y 48 (9,2%) eran inmigrantes. En 62 pacientes (11,8%) se detectó resistencia a uno o varios fármacos antituberculosos: 48 pacientes nuevos (10,3%) y 14 tratados (25,0%). La tuberculosis fue pulmonar en un 77,4% de los pacientes con resistencia. La edad estaba comprendida entre 28 y 65 años (media de 47,7 años), un 72,6% eran hombres, un 12,9% presentaba infección por VIH, 8,1% eran adictos a drogas por vía parenteral y 6,5% eran inmigrantes procedentes de Rusia, Marruecos, Ecuador y Perú.

En la tabla 1 se muestran las características de la resistencia en estos pacientes. Los porcentajes de resistencia global (25,0%), resistencia múltiple (23,2%) y multiresistencia (23,2%) fueron más elevados en los pacientes tratados que en los no tratados (10,3%, 3,4% y 1,1%, respectivamente), mientras que la resistencia simple fue inferior en los pacientes tratados (1,8% frente a 6,3%). Los porcentajes más altos de resistencia a fármacos antituberculosos se observaron frente a isoniacida (7,1%) y estreptomycin (5,7%). La multiresistencia fue elevada en los años 1996 (14,3%) y 1997 (6,7%). Todos los casos de multiresistencia correspondieron a pacientes autóctonos.

En la tabla 2 se refleja la evolución de la resistencia durante los 15 años de estudio, considerando tres períodos de 5 años cada uno. La resistencia global fue un 11,9% en el período 1996-2000; un 9,5% en 2001-2005 y un 14,5% en 2006-2010. Los porcentajes de multiresistencia fueron 6,0%, 0,5% y 1,5%, en los respectivos períodos.

Tabla 1. Características de la resistencia en 524 cepas de *Mycobacterium tuberculosis* aisladas en Cádiz (1996-2010)

Características de la resistencia	Total pacientes		Casos nuevos		Casos tratados	
	N	%	N	%	N	%
Número de cepas	524	100	468	89,3	56	10,7
Resistencia global	62	11,8	48	10,3	14	25,0
Resistencia simple	33	6,3	32	6,8	1	1,8
Resistencia múltiple	29	5,5	16	3,4	13	23,2
Multirresistencia	17	3,2	5	1,1	12	21,4
Resistencia a I*	37	7,1	23	4,9	14	25,0
Resistencia a R	26	5,0	14	3,0	12	21,4
Resistencia a S	30	5,7	21	4,5	9	16,1
Resistencia a E	13	2,5	5	1,1	8	14,3
Resistencia a Z	18	3,4	8	1,7	10	17,9

* I = isoniacida, R = rifampicina, S = estreptomina, E = etambutol, Z = piracinamida.

Tabla 2. Evolución de la resistencia de *Mycobacterium tuberculosis* en Cádiz (1996-2010)

Características de la resistencia	1996-2000		2001-2005		2006-2010	
	N	%	N	%	N	%
Pacientes	235	44,8	158	30,2	131	25,0
Resistencia global	28	11,9	15	9,5	19	14,5
Resistencia simple	10	4,2	11	7,0	12	9,2
Resistencia múltiple	18	7,7	4	2,5	7	5,3
Multirresistencia	14	6,0	1	0,6	2	1,5
Resistencia a I*	24	10,2	5	3,2	8	6,1
Resistencia a R	15	6,4	6	3,8	5	3,8
Resistencia a S	14	6,0	5	3,2	11	8,4
Resistencia a E	9	3,8	0	0	4	3,0
Resistencia a Z	12	5,1	3	1,9	3	2,3

* I = isoniacida, R = rifampicina, S = estreptomina, E = etambutol, Z = piracinamida.

DISCUSIÓN

En el Área Sanitaria de Cádiz la tasa de tuberculosis con confirmación microbiológica se mantiene por debajo de 15 casos/100.000 habitantes desde el año 2007. En nuestro entorno, el problema de la inmigración no es significativo pues, a pesar de constituir la provincia de Cádiz una de las principales puertas de entrada de la inmigración africana, la mayoría de los inmigrantes sigue su camino hacia comunidades con mayor oferta laboral. Durante los últimos 15 años solamente un 7,8% de los casos de tuberculosis correspondieron a inmigrantes, una incidencia bastante inferior a otras zonas de España donde el flujo de inmigrantes es mayor^{13,17,18,21}.

La resistencia de *M. tuberculosis* a fármacos anti-tuberculosos es alta en Cádiz, a pesar de haber disminuido sensiblemente la incidencia de tuberculosis. En estudios realizados en otras áreas geográficas de nuestro país, los niveles de resistencia son, a veces, inferiores a los nuestros^{6,14,15,18,20,23} y otras veces, simi-

lares o superiores^{9,10,17,19}. Los datos que se publican sobre tuberculosis resistente son, sin embargo, heterogéneos porque se relacionan con el ámbito, el tipo de pacientes y el período de tiempo del estudio. En casi todos los estudios, los niveles de resistencia son siempre más elevados en pacientes tratados que en no tratados^{4,14,17}, así como en la población inmigrante en aquellas zonas con presencia importante de este colectivo^{4,9,12,13,17-19,23}.

En nuestra zona es de destacar el alto nivel de resistencia a isoniacida, por su implicación en la pauta terapéutica inicial, aunque niveles de resistencia elevados también se han descrito en otros estudios españoles^{5,8,9,18} y en países europeos²⁴⁻²⁶. La resistencia a isoniacida se ha incrementado en nuestro país posiblemente a consecuencia de la inmigración, pues en un estudio multicéntrico del año 2001 sobre resistencia en 11 países²⁷, la resistencia a isoniacida en España era del 2,2%, mientras que en los países de procedencia de nuestros inmigrantes alcanzaba un porcentaje

del 5,6 al 24%²⁸. Al comparar los tres períodos en que hemos dividido nuestro estudio, se constata que la resistencia global se ha incrementado en los últimos cinco años por el aumento de la resistencia a isoniácida (2007 y 2009) y a estreptomycin (2007 y 2008).

La multiresistencia fue preocupante en Cádiz en los años 1996 (14,3%) y 1997 (6,7%), pero posteriormente sólo se han registrado casos aislados, como en otras zonas de España^{8,15,16,20}. Este tipo de resistencia se asocia preferentemente a tratamiento antituberculoso previo^{13,17,24}. Todos los pacientes con multiresistencia fueron autóctonos, a diferencia de lo que sucede en otras zonas de España y algunos países europeos donde la multiresistencia predomina en inmigrantes^{8,13,17,23-26}. Nosotros no hemos detectado ninguna cepa con resistencia extrema, pero en algunas zonas de España ya se han descrito^{19,23}. Las resistencias constituyen un verdadero problema ya que dificultan en gran medida el control de la enfermedad, complican el tratamiento y suponen un alto coste económico.

En conclusión, la resistencia de *Mycobacterium tuberculosis* en Cádiz ha mantenido una tendencia decreciente desde 1997 con un ligero incremento en los últimos años a causa de la resistencia a isoniácida y estreptomycin, a pesar de haberse disminuido en gran medida la tasa de tuberculosis. Los niveles de multiresistencia, muy altos en 1996 y 1997, han descendido ostensiblemente y ya sólo se detectan casos aislados. Esta situación es consecuencia, sin duda, de la aplicación y mantenimiento de un adecuado programa de control de la tuberculosis.

BIBLIOGRAFÍA

- World Health Organization (WHO). Global Tuberculosis Control 2009: epidemiology, strategy, financing. Geneva: WHO; 2009.
- Prasad R. Multidrug and extensively drug-resistant TB (M/XDR-TB): problems and solutions. Indian J Tuberc. 2010;57:180-91.
- García JF, Marino A, Lorenzo MV, Rodríguez M, Domínguez D, Sesma P. Resistencias de *Mycobacterium tuberculosis* en Ferrol. Factores asociados. Med Clin (Barc). 1999;113:572-4.
- Martín-Casabona N, Alcaide F, Coll P, González J, Manterola JM, Salvadó Costa M, et al. Farmacorresistencia de *Mycobacterium tuberculosis*. Estudio multicéntrico en el área de Barcelona. Med Clin (Barc). 2000;115:493-8.
- Sáenz González MC, González Celador R, Haro Pérez AM, Fernández Gorostarzu JM. Situación epidemiológica de la tuberculosis en la provincia de Salamanca e influencia de la infección VIH/sida. Rev Esp Quimioter. 2002;15:241-6.
- Remacha MA, Parra I, Esteban A, Blanco MD. Resistencia de *Mycobacterium tuberculosis* en un hospital de León. Rev Esp Quimioter. 2003;16:455-6.
- Calpe J, Chiner E, Marín J, Armero V, Calpe A. Epidemiología de la tuberculosis en el área 15 de la Comunidad Autónoma de Valencia: evolución 1987 a 2001. Arch Bronconeumol. 2005;41:118-24.
- Dorronsoro I, Ojer M, Ruz A, Navascués A, Gastesi C, Sacilio Y. Estudio de la resistencia de *Mycobacterium tuberculosis* a los principales tuberculostáticos (Hospital de Navarra 1996-2003). An Sist Sanit Navar. 2005;28:29-34.
- Aznar E, Domingo D, Abanades S, García-Peñuela E, López-Brea M. Resistencia de *Mycobacterium tuberculosis* durante un período de cuatro años en un hospital de Madrid. Rev Esp Quimioter. 2005;18:222-5.
- Aragó Galindo M, Belda Mira A, Albert Contell A, Serra Sanchís B, Amorós Quiles I, Prat Fornells J, et al. Resistencias de *Mycobacterium tuberculosis* en el área del Hospital de Sagunto desde 1999 al 2004. Rev Clin Esp. 2006;206:376-81.
- Ruiz López FJ, Zarauz García JM, Ortiz Romero MM, Valero Martínez JR, Peñalver Mellado C, Sánchez Gascón F, et al. Tuberculosis en el área de Lorca: adaptarse o resistir. An Med Interna. 2006;23:321-5.
- Tirado M, Moreno R, Marín M, González F, Pardo F, García del Busto A, et al. Impacto de la inmigración en las resistencias de *Mycobacterium tuberculosis* en la provincia de Castellón: 1995-2003. Med Clin (Barc). 2006;126:761-4.
- Sanz Barbero B, Blasco Hernández T. Situación actual de las resistencias de *Mycobacterium tuberculosis* en la población inmigrante de la Comunidad de Madrid. Arch Bronconeumol. 2007;43:324-33.
- Castilla J, García Cenoz M, Irisarri F, Egües N, Arriazu M, Barricarte A. Epidemiología de la tuberculosis en Navarra. An Sist Sanit Navar. 2007;30:21-32.
- Jiménez MS, Casal M. Situación de las resistencias a fármacos de *Mycobacterium tuberculosis* en España. Rev Esp Quimioter. 2008;21:22-5.
- García-Zamalloa AM, Arrizabalaga J. Tuberculosis en el Área del Bajo Deba (Guipuzcoa, España) desde 1995 a 2006. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2008;26:187-93.
- Orcau A, Martín N, González J, Salvadó M, Coll P, Caylà JA. Factores asociados a tuberculosis resistente a isoniácida (H), rifampicina (R) o ambas (MDR) en Barcelona entre 2000 y 2007. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2009;27:46.
- Navascués A, Otamendi I, Torroba L, Álvaro AI, Ojer M, Ruz A, et al. Resistencias de *M. tuberculosis* complex en Navarra en un período de 8 años. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2009;27:47.
- Calvo G, Cortés-Lletget C, Villegas ML, Rubio F, Alonso-Tarrés C. *Mycobacterium tuberculosis* y resistencias: revisión de los últimos 12 años. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2009;27:48.

20. Alberte-Castiñeiras A, Campos-Bueno A, López-Urrutia L, Álvarez-Alonso E, Megías G, Ojeda-Fernández E, et al. Resistencias a fármacos de *Mycobacterium tuberculosis* en la Comunidad de Castilla y León (España), 2001–2005: tercer estudio multicéntrico. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010;28:706-9.
21. Puerto Alonso JL, García-Martos P, Marín Casanova P, Saldarreaga Marín A, de la Vega Elías J, Mira Gutiérrez J. Valoración de la aplicación de un programa de prevención y control de tuberculosis. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2002;20:150-3.
22. Canetti G, Fox W, Komhmenko 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 World Health Organ*. 1969;41:21–43.
23. Domínguez R, Rico MJ, Montilla A, Gutiérrez B, Romero C, Domínguez A, et al. Análisis de los factores asociados a la resistencia a fármacos antituberculosos. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2009;27:46.
24. Bilgin S, Unsal M, Cebi HH, Akgunes A. Resistance for anti-tuberculosis drugs in central Black Sea region of Turkey. *Pol J Microbiol*. 2010;59:125-8.
25. Papaventsis D, Nikolaou S, Karabela S, Ioannidis P, Konstantinidou E, Marinou I, et al. Tuberculosis in Greece: bacteriologically confirmed cases and anti-tuberculosis drug resistance, 1995-2009. *Euro Surveill*. 2010;15:1-5.
26. Wright A, Zignol M, Van Deun A, Falzon D, Gerdes SR, Feldman K, et al. Epidemiology of anti-tuberculosis drug resistance 2002–07: an updated analysis of the Global Project on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance. *Lancet*. 2009;373:1861-73.
27. Espinal MA, Laserson K, Camacho M, Fusheng Z, Kim SJ, Tlali RE, et al. Determinants of drug-resistant tuberculosis: analysis of 11 countries. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001;5:887-93.
28. Espinal MA, Laszlo A, Simonsen L, Boulahbal F, Kim SJ, Reniero A, et al. Global trends in resistance to antituberculosis drugs. World Health Organization-International Union against Tuberculosis and Lung Disease Working Group on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance. *N Engl J Med* 2001;344:1294-303.