

Resistencias de *Mycobacterium tuberculosis* en el área del Hospital de Sagunto desde 1999 al 2004

M. Aragó Galindo, A. Belda Mira, A. Albert Contell, B. Serra Sanchís, I. Amorós Quiles, J. Prat Fornells, R. Escoms Trullenque y C. González

Servicio de Medicina Interna. Hospital de Sagunto. Puerto de Sagunto. Valencia.

Objetivo. La finalidad del estudio fue conocer los patrones de sensibilidad a antimicrobianos de *Mycobacterium tuberculosis*, en particular la resistencia primaria a isoniazida, en el área del Hospital de Sagunto, así como estudiar las características clínicas y factores de riesgo asociadas a los mismos.

Material y métodos. Se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico de tuberculosis desde enero de 1999 a diciembre de 2004, en los que se aislaron cepas de *M. tuberculosis* en cultivo de una muestra clínica y se realizó estudio de resistencias a los fármacos antituberculosos de primera línea. Se recogieron de la historia clínica los factores de riesgo y las características clínicas de los pacientes. **Resultados.** El total de cepas aisladas fue de 77, con una tasa global de resistencias del 14,1%. La frecuencia de resistencias primarias fue del 12%, siendo las secundarias del 27%. No se detectó ningún caso de multirresistencia. Las resistencias primarias fueron: 3% a isoniazida, 3% a rifampicina, 3% a piracinamida, 4,5% a etambutol y 3% a estreptomycin. La resistencia adquirida fue del 9,1% para isoniazida y del 27% para estreptomycin, no encontrando resistencias para el resto de los fármacos testados.

Conclusiones. La baja frecuencia de resistencias primarias a isoniazida hace que podamos tratar los casos nuevos en población autóctona con tres fármacos. Los factores de riesgo asociados a resistencias en nuestra área fueron el tabaquismo y el alcoholismo. Aunque todos los pacientes con resistencias presentaban formas pulmonares, las diferencias no fueron estadísticamente significativas, y sí lo fue la mayor frecuencia de derrame pleural en pacientes con resistencias.

PALABRAS CLAVE: *Mycobacterium tuberculosis*, resistencia primaria, resistencia adquirida, isoniazida.

Aragó Galindo M, Belda Mira A, Albert Contell A, Serra Sanchís B, Amorós Quiles I, Prat Fornells J, Escoms Trullenque R, González C. Resistencias de *Mycobacterium tuberculosis* en el área del Hospital de Sagunt desde 1999 al 2004. *Rev Clin Esp.* 2006;206(8):376-81.

Anti-tuberculosis drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis* in the area of the Hospital de Sagunto from 1999 to 2004

Objectives. This study aimed to know the drug resistance patterns of *Mycobacterium tuberculosis*, specifically primary drug resistance to isoniazid, in the area of the Hospital de Sagunto and to study the clinical characteristics and the risk factors associated with them.

Material and methods. Patients included were those who were diagnosed of tuberculosis and whose *M. tuberculosis* strains were isolated in culture of a clinical sample and in whom a susceptibility test against the first line anti-tuberculosis drugs was performed from January 1999 to December 2004. Risk factors and clinical characteristics of the patients were gathered from the case-history.

Results. The total number of strains isolated was 77 and the global rate of resistance was 14.1%. Rate of primary drug resistance was 12.1%, and acquired 27%. No multidrug resistant case was detected. Primary drug resistance was 3% to isoniazid, 3% to rifampin, 3% to pyrazinamid, 4.5% to ethambutol and 3% to streptomycin. Acquired drug resistance was 9.1% against isoniazid and 27% against streptomycin, no resistance against the other drugs tested being found.

Conclusions. The low level of primary drug resistance against isoniazid allows us to start treatment with three-drug regimes in new cases of native population. In our hospital area, the risk factors associated with drug resistances were smoking habit and alcoholism. Although all patients with drug resistance presented pulmonary disease, the differences were not statistically significant. However, the higher rate of pleural effusion in patients with drug resistance was statistically significant.

KEY WORDS: *Mycobacterium tuberculosis*, primary drug resistance, acquired drug resistance, isoniazid.

Introducción

La tuberculosis sigue siendo la principal causa infecciosa de muerte en adultos a nivel mundial tras la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)¹. Se estima que un tercio de la población mundial está infectada y que mueren 2 millones de perso-

Correspondencia: M. Aragó Galindo.
C./ Pedro Viruela, 29.
12600 La Vall d'Uixó (Castellón).
Correo electrónico: miriamarag@hotmail.com
Aceptado para su publicación el 27 de marzo de 2006.

nas anualmente por esta causa^{2,3}. La resistencia de *Mycobacterium tuberculosis* a fármacos antituberculosos es un problema de salud pública⁴. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que 300.000 personas son infectadas por cepas resistentes cada año⁵, aunque la magnitud del problema todavía no es bien conocida ya que no existen datos de todos los países.

La resistencia natural de *M. tuberculosis* a los fármacos antituberculosos es poco común⁴. La aparición de resistencias se produce por la selección de cepas mutantes preexistentes por presión farmacológica⁶. La monoterapia, ya sea real o por asociación a fármacos resistentes, la mala adherencia al tratamiento, la prescripción inapropiada o el uso de fármacos de poca calidad hará disminuir el crecimiento de los bacilos susceptibles a este fármaco pero permitirá el crecimiento de alguna cepa con resistencia natural.

Mientras que la resistencia adquirida es consecuencia de una mala terapéutica, la resistencia primaria refleja la transmisión de las cepas resistentes que existen en la comunidad².

La vigilancia periódica de la sensibilidad a los tuberculostáticos permitirá evaluar la idoneidad de los tratamientos utilizados en nuestro medio. El mejor conocimiento de los factores de riesgo de resistencia y las características de presentación clínica de los casos favorecerán el mejor manejo de estos enfermos, interfiriendo con la transmisión de la infección a la comunidad.

Material y métodos

Se realizó un estudio descriptivo para conocer las resistencias de *M. tuberculosis* a los distintos fármacos antituberculosos, así como las características clínicas de la tuberculosis en el área del Hospital de Sagunto.

Para ello se revisaron las historias clínicas de hospitalización, de consultas externas, así como las del centro de especialidades de todos los pacientes diagnosticados de tuberculosis que tuvieran cultivo positivo y estudio de sensibilidad para *M. tuberculosis* desde enero de 1999 a diciembre de 2004. Se elaboró un cuestionario en el que se recogieron datos demográficos, epidemiológicos, clínicos y microbiológicos. Fueron incluidos: año de diagnóstico, edad, sexo, municipio de residencia, país de origen, lugar de residencia (indigencia, institucionalización en residencias de tercera edad); los factores de riesgo: infección VIH, diabetes, uso de corticoides, neoplasia, alcoholismo, tabaquismo, malnutrición, usuarios de drogas por vía parenteral (UDVP), gastrectomía, hepatopatía, silicosis y ser trabajador sanitario. También se recogieron los resultados de la prueba de la tuberculina, la profilaxis previa, la forma de presentación clínica y radiológica, la necesidad de ingreso hospitalario y el número de días de hospitalización, el fallecimiento durante el proceso y el tipo de caso, distinguiendo entre caso nuevo o inicial y aquellos que habían recibido tratamiento previamente.

Los resultados de las pruebas de sensibilidad fueron facilitados por el Servicio de Microbiología del Hospital de Sagunto que centraliza todos los casos del área. Las muestras clínicas se sembraron en medio Lowenstein-Jensen (BBL[®]) y se remitieron las cepas al hospital de referencia, donde se realizó su identificación por sondas a partir de medio MGIT (Mycobacteria Growth Indicator Tube) y el estudio de resistencias.

Se define resistencia primaria como la presencia de resistencias a uno o más fármacos antituberculosos en pacientes sin historia de tratamiento previo. La resistencia secundaria o adquirida se define cuando el paciente había recibido previamente al menos un mes de tratamiento. Se define multiresistencia cuando existe al menos resistencia a isoniacida más rifampicina^{5,7}.

El cálculo de las resistencias primarias se realizó mediante el cociente entre el número de pacientes con resistencias que no habían recibido tratamiento previo y el número total de pacientes que no habían recibido tratamiento previo. Se calcularon las resistencias secundarias como el número de pacientes con resistencias que habían recibido tratamiento previo dividido por el número total de pacientes que también lo habían recibido. Las resistencias globales o combinadas incluyen todos los casos, tanto los nuevos como los tratados previamente.

Para el cálculo estadístico se utilizó el programa SPSS 12.0 para Windows. Para comparar variables cuantitativas se utilizó la prueba U de Mann-Whitney y para comparar variables dicotómicas se utilizó el estadístico exacto de Fisher. Se consideró una diferencia estadísticamente significativa cuando $p < 0,05$.

Resultados

Durante los 6 años del estudio el Departamento de Medicina Preventiva del Hospital de Sagunto registró 122 casos declarados de tuberculosis (incidencia media por año de 15,4 casos/100.000 habitantes), de los cuales se aislaron 77 cepas de *M. tuberculosis* que fueron estudiadas.

Características generales de los pacientes (tabla 1)

De los 77 casos, 66 (85,7%) fueron casos nuevos y 11 (14,3%) habían llevado tratamiento previo, de los

TABLA 1
Características generales de los pacientes

Número total de pacientes: 77			
	N		%
Caso nuevo	66	11	85,7 14,3
Previamente tratado	42,6 años (desviación típica 17,8)		
Edad media	52 /25		67,5/ 32,5
Sexo (H/M)	7		9,1
Infección VIH	9		11,7
Corticoides	6		7,8
Diabetes mellitus	8		10,4
Neoplasia	22		28,6
Alcoholismo	3		3,9
Malnutrición	8		10,4
Hepatopatía	49		63,6
Tabaquismo	7		9,1
(Ex) UDVP	2		2,6
Sanitario	42		54,5
PPD+	4		5,2
Profilaxis	51		66,2
Ingreso hospitalario	12,8 días (desviación típica 8,67)		
Estancia media	7		9,1
Mortalidad	8		10,4
Abandono del tratamiento			

H: hombres; M: mujeres; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; PPD: prueba de la tuberculina; (Ex) UDVP: usuario o ex usuario de drogas por vía parenteral.

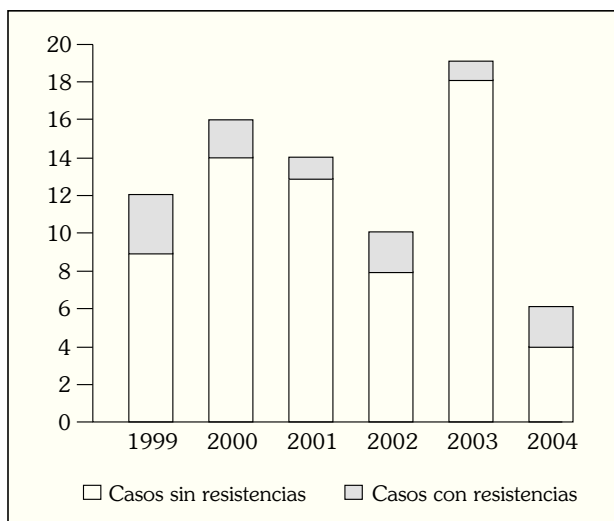


Fig. 1. Número de casos de tuberculosis y resistencias por año.

cuales había 6 casos de abandono de tratamiento (55%) y 5 casos de recidivas (45%). La mayoría eran hombres, 52 (67,5%) frente a 25 casos en mujeres (32,5%). La edad media fue de 42

años (rango: 3-86); se encontraron 2 casos en menores de 15 años. La edad media de los hombres fue de 44 años y la de las mujeres de 39 años.

La distribución de los casos por año fue la siguiente: 12 casos en 1999, 16 en 2000, 14 en 2001, 10 en 2002, 19 en 2003 y 6 en 2004 (fig. 1).

Respecto al lugar de residencia, 3 casos (3,9%) estaban institucionalizados en residencias de la tercera edad, uno (1,3%) era indigente y los 73 restantes (94,8%) vivían en el domicilio familiar. Sólo 2 pacientes (2,6%) eran inmigrantes. La mayoría tenía su domicilio en el Puerto de Sagunto (37%) y Sagunto (25%), perteneciendo el resto a otros pueblos del área (fig. 2).

Al estudiar los factores de riesgo se obtuvieron los siguientes datos: 7 pacientes (9,1%) tenían infección por VIH, 9 (11,7%) llevaban tratamiento con corticoides, 6 (7,8%) eran diabéticos, 8 (10,4%) habían sido diagnosticados de neoplasias, de las cuales el 37,5% eran pulmonares, el 25% eran neoplasias de vejiga, otro 25% eran leucemias linfáticas crónicas y el 12,5% restante eran neoplasias de laringe. Padeían alguna hepatopatía crónica 8 pacientes (10,4%), el 87,5% de éstas por virus de la hepatitis C (VHC). Respecto a los hábitos tóxicos, 49 (63,6%) eran fumadores, 22 (28,6%) eran alcohólicos y 7 (9,1%)

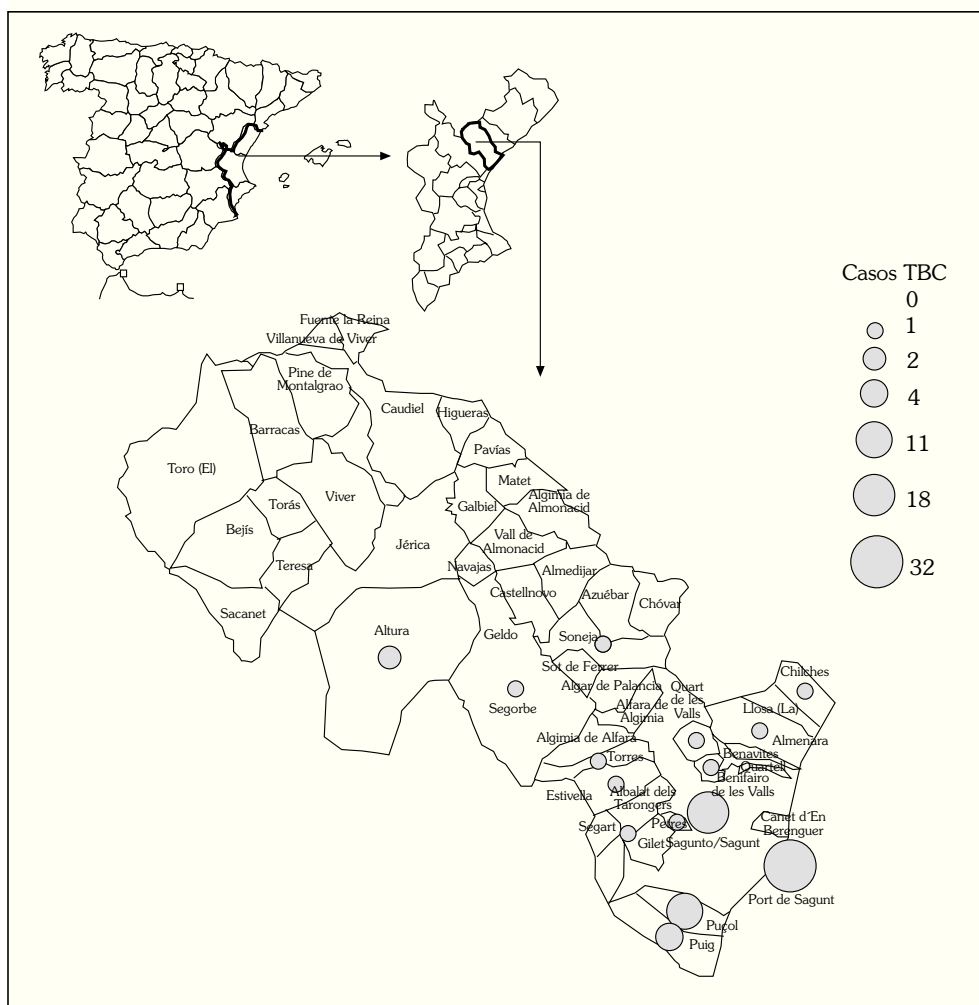


Fig. 2. Área de cobertura del Hospital de Sagunto. Distribución de los casos de tuberculosis de 1999-2004. TBC: tuberculosis.

eran UDVP o ex UDVP. De todos los pacientes estudiados, 3 (3,9%) presentaban datos de malnutrición en el momento del diagnóstico. Encontramos 2 pacientes (2,6%) entre los profesionales sanitarios. Referían haber recibido quimioprofilaxis previa 4 pacientes (5,2%).

La prueba de la tuberculina fue positiva en 42 casos (54,5%), negativa en 15 casos (19,5%), desconociéndose el resultado en los 20 casos restantes (26%).

En cuanto a las formas clínicas de tuberculosis, la mayoría, 60 casos (77,9%) fueron pulmonares, hubo 4 casos (5,2%) con afectación ganglionar, 1 caso (1,3%) de tuberculosis renal y 12 casos (15,6%) de formas diseminadas (considerando como tal cuando se afectaban 2 o más localizaciones). De las formas clínicas con afectación pulmonar se observaron los siguientes patrones radiológicos: 38 casos con infiltrados (53,5%), 27 cavitaciones (38%), 3 casos con patrón destructivo (4,2%), 2 con patrón miliar (2,8%) y 1 caso con derrame pleural aislado (1,4%). En 8 casos se asociaban a estos patrones derrames pleurales (11,3%).

Destacar que 51 pacientes (66,2%) precisaron ingreso hospitalario, con una estancia comprendida entre 1 y 37 días, siendo la estancia media de 13 días. Fallecieron durante el proceso de enfermedad 7 pacientes (9,1%).

El número de cepas con resistencias fue de 11, lo cual supuso un tasa global de resistencias del 14,1%. Los patrones de resistencias se indican en la tabla 2. Las resistencias globales por fármaco fueron las siguientes: el 3,9% a la isoniácida, el 2,6% a la rifampicina, el 2,6% a la piracinamida, el 3,9% al etambutol y el 6,5% a la estreptomina.

Se detectaron 8 cepas con resistencias entre los 66 pacientes que no habían recibido tratamiento previo, lo cual supone una frecuencia de resistencias prima-

rias del 12%. Las resistencias primarias por fármacos fueron: un 3% a la isoniácida, un 3% a la rifampicina, un 3% a la piracinamida, un 4,5% al etambutol y un 3% a la estreptomina. La frecuencia de resistencias adquiridas fue del 27%, ya que se detectaron 3 cepas resistentes entre 11 pacientes que habían sido tratados previamente. La frecuencia de resistencias adquiridas a isoniácida fue del 9% y a estreptomina del 27%; no se detectaron resistencias adquiridas a ninguno de los otros fármacos. Tampoco se detectó ningún caso de multirresistencia primaria ni adquirida.

Características de los casos con resistencias

Al estudiar los casos con resistencia a uno o más fármacos observamos que estos pacientes eran más jóvenes y con un porcentaje mayor de hombres, aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas. No se encontró ningún caso procedente de residencias de la tercera edad, ni entre los pacientes sin techo. Y sólo se encontró un inmigrante. Mayoritariamente tenían su domicilio en el Puerto de Sagunto (63,6%). Destacar que no hubo ningún caso con infección VIH, ni neoplasia asociada, ni ningún caso en personal sanitario.

La mayor parte de los pacientes con cepas resistentes eran fumadores (90,9%) y alcohólicos (63,6%) frente al 59% y al 30%, respectivamente, de los pacientes con cepas no resistentes, siendo estas diferencias estadísticamente significativas (tabla 3).

En cuanto a las formas de presentación clínica encontramos que en el 100% de los casos con resistencias la forma clínica fue pulmonar, sin que esto supusiera una diferencia significativa respecto a los pacientes sin resistencias ($p = 0,585$). Los patrones radiológicos fueron los siguientes: 5 casos con cavitaciones (45,5%), 4 casos con infiltrados (36,4%), un caso con patrón destructivo (9,1%) y un caso con derrame pleural aislado (9,1%). Asociaban derrames pleurales el 45,5% (5 casos) de los pacientes con resistencias, mientras que sólo un 6% (4 casos) de los pacientes sin resistencias asociaba derrame pleural, resultando esta diferencia significativa ($p = 0,002$) (fig. 3).

De los casos con resistencias precisaron ingreso hospitalario 10 enfermos (90,9%), con una estancia media de 12 días, frente a 41 pacientes sin resistencias que requirieron hospitalización (62,1%), con una estancia media de 13 días; estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. Fallecieron 2 pacientes de los 11 con resistencias (18%) y 5 pacientes entre los que no tenían resistencias (7,6%).

Como hemos descrito previamente hubo 3 casos de resistencias adquiridas, un caso por abandono del tratamiento y los otros dos casos habían cumplido tratamiento correctamente hacía 5 y 25 años. Se trataba de 3 hombres con edades comprendidas entre los 35 y los 59 años, destacando entre sus antecedentes personales el hecho de que todos eran fumadores y que asociaban un segundo hábito tóxico (alcohol o adicción a las drogas vía parenteral). Los tres presentaban formas clínicas con afectación pulmonar, dos con cavi-

TABLA 2
Frecuencia de cepas de *Mycobacterium tuberculosis* con resistencias a los diferentes fármacos tuberculostáticos

	Resistencias primarias. Casos nuevos (N = 66)		Resistencias adquiridas. Tratados previamente (N = 11)		Resistencias globales. Total de casos (N = 77)	
	N	%	N	%	N	%
Total cepas con resistencias	8	12	3	27	11	14
Cualquier resistencia a						
INH	2	3	1	9,1	3	3,9
RMP	2	3	0	0	2	2,6
PZD	2	3	0	0	2	2,6
EMB	3	4,5	0	0	3	3,9
SM	2	3	3	27,3	5	6,5
Doble resistencia a						
INH + SM	1	1,5	1	9,1	2	2,6
Triple resistencia a						
INH + SM + EMB	1	1,5	0	0	1	1,3
Multirresistencia						
INH + RMP	0	0	0	0	0	0

INH: isoniácida; RMP: rifampicina; PZD: piracinamida; EMB: etambutol; SM: estreptomina.

TABLA 3
Diferencias entre los pacientes con y sin resistencias

	Pacientes sin resistencias (N = 66)		Pacientes con resistencias (N = 11)		p
	N	%	N	%	
Edad media	43,3 años (desviación típica 18,6)		38,8 años (desviación típica 11,3)		0,585*
Sexo (H/M)	44/22	66,7/33,3	8/3	72,7/27,3	1,000**
Infección VIH	7	10,6	0	0	0,584**
Corticoides	7	10,6	2	18,2	0,608**
Diabetes mellitus	5	7,6	1	9,1	1,000**
Neoplasia	8	12,1	0	0	0,593**
Alcoholismo	15	22,7	7	63,6	0,010**
Malnutrición	2	3	1	9	0,374**
Hepatopatía	7	10,6	1	9,1	1,000**
Tabaquismo	39	59,1	10	90,9	0,049**
(Ex) UDVP	6	9,1	1	9,1	1,000**
Sanitario	2	3	0	0	1,000**
PPD+	37	56	5	45,5	1,000**
Profilaxis	4	6,1	0	0	1,000**
Tratamiento previo	8	12,1	3	27,3	0,187**
Ingreso	41	62,1	10	90,9	0,087**
Estancia media	13 días (desviación típica 9,18)		12 días (desviación típica 6,52)		0,905*
Mortalidad	5	7,6	2	18,2	0,261**
Abandono del tratamiento	6	9,1	2	18,2	0,320**

*U de Mann-Whitney. **Estadístico exacto de Fisher. H: hombres; M: mujeres; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; PPD: prueba de la tuberculina; (Ex) UDVP: usuario o ex usuario de drogas por vía parenteral.

taciones y uno con infiltrado. Durante el seguimiento de estos enfermos consta que uno volvió a abandonar el tratamiento, otro lo cumplimentó correctamente y el tercero falleció durante el proceso. De los 3 casos, 2 presentaban monorresistencia a estreptomycin y uno

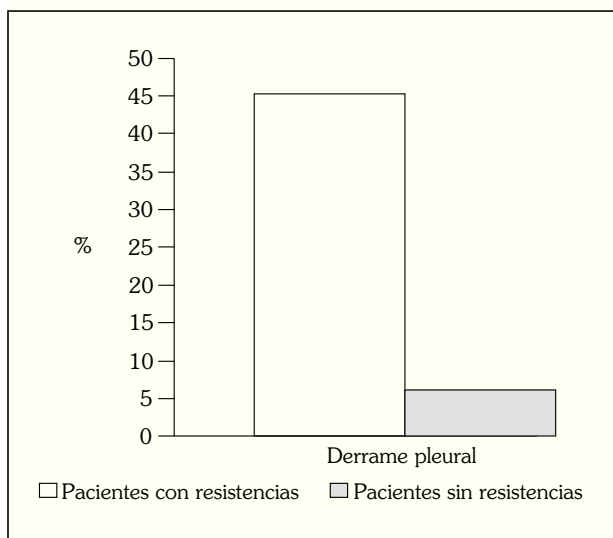


Fig. 3. Diferencias en la frecuencia de asociación de derrames pleurales entre los pacientes con resistencias (n = 11) y sin resistencias (n = 66). *Estadístico exacto de Fisher. p = 0,002.

(el que falleció) resistencia doble a estreptomycin más isoniacida.

Discusión

En España no existe un estudio nacional de resistencias a fármacos antituberculosos. En nuestro estudio la tasa de resistencias primarias a isoniacida es baja (3%), resultado comparable con los aportados por otros centros nacionales⁸⁻¹⁰ y con los publicados por la OMS para Europa occidental y central, estando por debajo de la media mundial.

Hay autores que recomiendan iniciar el tratamiento con cuatro fármacos si la prevalencia de resistencias primarias a isoniacida es mayor del 4%⁶, esto hace que a pesar de las últimas recomendaciones de la American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America (ATS/CDC/IDS)¹¹ podamos tratar a los pacientes de nuestra área con tres fármacos en la primera fase del tratamiento, estaría justificado añadir etambutol si se tratara de un paciente procedente de un país con altas tasas de resistencias¹². Tanto en Europa occidental como central los niveles de resistencias son bajos; en estos países la mayor parte de casos de resistencias se dan entre inmigrantes procedentes de África y Asia^{7,13}. En Estados Unidos el 50% de los casos de tuberculosis ocurre en inmigrantes, atribuyéndose a la reactivación de infecciones latentes adquiridas en los países de procedencia¹⁴ y no en el país de acogida, si bien son necesarios más estudios que apoyen esta hipótesis. Durante los 5 años del presente estudio sólo se detectaron 2 casos de tuberculosis en inmigrantes y únicamente en uno de ellos se objetivaron resistencias. Se trataba de una mujer de 22 años procedente de Rumania, cuidadora de enfermos, sin presentar otros factores de riesgo. La paciente desarrolló una tuberculosis pulmonar no cavitada con un derrame pleural asociado. Al estudiar las resistencias se detectó doble resistencia a isoniacida más estreptomycin.

Las monorresistencias a isoniacida y a estreptomycin son las más prevalentes a nivel mundial^{5,7}, pero tampoco es infrecuente encontrar estas resistencias asociadas (isoniacida más estreptomycin), ya que estos fármacos han sido muy usados⁶. Este patrón de resistencias lo hemos encontrado en nuestra serie con una frecuencia no despreciable. En la actualidad la resistencia a estreptomycin sólo tendría importancia en caso de no poder usar otros fármacos de primera línea, bien por resistencias o por toxicidad.

Por otro lado se ha observado que la resistencia a rifampicina se acompaña con mucha frecuencia de resistencia a isoniacida⁵, a pesar de lo cual en nuestro estudio ningún caso de resistencia a rifampicina se asoció a resistencia a isoniacida, ya que no hubo ningún caso de multirresistencia.

El hecho de encontrar una mayor frecuencia de resistencias adquiridas que de primarias es lo esperable, ya que la prevalencia de resistencias es significativamente mayor entre los pacientes tratados que entre los casos nuevos en todo el mundo^{5,7}.

En nuestra población encontramos una prevalencia de coinfección VIH del 9,1%, y en ningún caso se encontraron cepas resistentes. Aunque los datos en la literatura son contradictorios, la evidencia sugiere que los pacientes con infección VIH no presentan mayores tasas de resistencias que aquellos VIH negativos^{5,9,15,16}, si bien son más susceptibles al desarrollo de enfermedad tuberculosa (hasta un 10% y año) y sufren con mayor probabilidad enfermedad activa si se infectan con una cepa resistente (de especial preocupación en epidemias nosocomiales).

Entre los factores de riesgo asociados a resistencias destacan en nuestro estudio el tabaquismo y el alcoholismo, tal vez en relación a los efectos deletéreos sobre el aparato respiratorio del primero y sistémicos del segundo, y que a menudo coinciden en el mismo paciente. Se han comunicado epidemias de casos con resistencias entre pacientes alcohólicos¹⁷ y con mala adaptación social¹⁸.

En cuanto a las presentaciones radiológicas se sugiere en la literatura la asociación de resistencias con las formas pulmonares con cavernas¹⁹, ya que en éstas hay un mayor número de bacilos y, por tanto, una mayor probabilidad de selección de cepas resistentes. Un hallazgo en nuestro estudio es la mayor asociación de derrame pleural en los casos de tuberculosis con resistencias, aunque el escaso número de pacientes no permite atribuir un valor específico de utilidad diagnóstica. Se detecta asimismo una tendencia hacia la mayor gravedad clínica de los casos resistentes, con mayor índice de hospitalizaciones y de mortalidad, aunque ello pudiera estar explicado por la presencia, frecuente, de otros procesos subyacentes.

Como conclusión destacamos que el bajo nivel observado de resistencia primaria a isoniacida en nuestra área permite el empleo de una triple asociación de antituberculosos, incluyendo isoniacida, rifampicina y piracinamida en el tratamiento de la enfermedad tuberculosa inicial, reservando la adición del cuarto fármaco para los casos con sospecha de resistencia a isoniacida. Los factores de riesgo asociados a resistencias en nuestra área fueron el tabaquismo y el alcoholismo. Aunque todos los pacientes con resistencias presentaron formas clínicas pulmonares, sin diferencia significativa respecto a los pacientes con

tuberculosis sensible, la presencia de derrame pleural resultó más frecuente en los primeros.

BIBLIOGRAFÍA

1. Frieden TR, Sterling TR, Munsiff SS, Watt CJ, Dye C. Tuberculosis. *Lancet*. 2003;362:887-99.
2. Caminero Luna JA. Origen, presente y futuro de las resistencias en tuberculosis. *Arch Bronconeumol*. 2001;37:35-42.
3. Smith KC, Armitage L, Wanger A. A review: reflections on the past, present and future of global epidemic disease. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2003;1(3):483-91.
4. Infuso A, Antoine D, Barboza P, Falzon D. Surveillance of anti-tuberculosis drug resistance in Europe, 1999. *European communicable disease bulletin*. 2002;7(6):93-100.
5. WHO/IUATLD Global Project on Anti-tuberculosis Drug Resistance Surveillance. Anti-tuberculosis drug resistance in the world: third global report/the WHO/IUATLD Global Project on Anti-tuberculosis Drug Resistance Surveillance, 1999-2002. (WHO/HTM/TB/2004.343).
6. Richard Long. Drug-resistant tuberculosis. *CMAJ*. 2000;163(4):425-8.
7. Pablos-Méndez A, Raviglione MC, Laszlo A, Binkin N, Bustreo F, Cohn DL, et al. Global Surveillance for antituberculosis-Drug resistance, 1994-1997. *N Engl J Med*. 1998;338:1641-9.
8. Marín Royo M, González Morán F, Moreno Muñoz R, Pardo Serrano F, Prada Alfaro P, Arrendó Pena A, et al. Evolución de las resistencias a *Mycobacterium tuberculosis* en la provincia de Castellón. Años 1992-1998. *Arch Bronconeumol*. 2000;36:551-6.
9. Martín-Casabona N, Alcalde F, Coll P, González J, Manterota JM, Salvadó M, et al. Farmacorresistencia de *Mycobacterium tuberculosis*. Estudio multicéntrico en el área de Barcelona. *Med Clin (Barc)*. 2000;115:493-8.
10. Dorronsoro I, Ojer M, Ruiz A, Navascués A, Gastesi C, Salicio Y. Estudio de la resistencia de *Mycobacterium tuberculosis* a los principales tuberculostáticos (Hospital de Navarra 1996-2003). *An Sist Sanit Navar*. 2005;28(1):29-34.
11. Centers for Disease Control and Prevention. Treatment of Tuberculosis, American Thoracic Society, CDC, and Infectious Diseases Society of America. *MMWR*. 2003;52(RR-11):1-77.
12. Caminero Luna JA. Comentarios a la reciente normativa de tratamiento de la tuberculosis de la ATS/CDC/IDS. *Arch Bronconeumol*. 2003;39(9):379-81.
13. Espinal MA, Laszlo A, Simonsen L, Boulahbal F, Sang Jae Kim, Reiner A, et al. Global trends in resistance to antituberculosis drugs. *N Engl J Med*. 2001;344:1294-303.
14. Khan K, Muenning P, Behta M, Graff Zivin J. Global Drug-Resistance Patterns and the Management of Latent Tuberculosis Infection in Immigrants to the United States. *N Engl J Med*. 2002;347:1850-9.
15. Praharaj AK, Kalghatgi AT, Varghese SJ, Nagendra A. Incidence and Drug Susceptibility pattern of *Mycobacterium tuberculosis* in HIV infected Patients. *MJAFI*. 2004;60:134-6.
16. Pereira M, Tripathy S, Inamdar V, Ramesh K, Bhavsar M, Date A, et al. Drug resistance pattern of *Mycobacterium tuberculosis* in seropositive and seronegative HIV-TB patients in Pune, India. *Indian J Med Res*. 2005;121:235-9.
17. Wosornu D, MacIntyre D, Watt B. An outbreak of isoniazid resistant tuberculosis in Glasgow 1981-1988. *Respir Med*. 1990;84(5):361-4.
18. Bondin SV. Quantitative and qualitative characteristics of bacterial excretion in socially maladapted patients with pulmonary tuberculosis and outcomes of the process. *Probl Tuberk*. 1992;(3-4):51-3.
19. Kim Hyo-Cheol, Goo Jim Mo, Hyum Ju, Park Seong Ho, Park Chang Min, Kim Tae Jung, et al. Multidrug-Resistant Tuberculosis Versus Drug-Sensitive Tuberculosis in Human Immunodeficiency Virus negative patients: Computed Tomography Features. *Journal of Computer Assisted Tomography*. 2004;28(3):366-71.