

susceptibilidad bacteriana tras la introducción de la PVC7, constituye una herramienta adecuada para predecir la eficacia de un tratamiento antimicrobiano. Para optimizar el tratamiento ambulatorio empírico de OMA se deben utilizar los antibióticos con mayor eficacia clínica predicha por el modelo: ceftriaxona y dosis altas de amoxicilina/clavulánico.

106. INFECCIONES NOSOCOMIALES DE LOCALIZACIÓN QUIRÚRGICA POR GRAM NEGATIVOS MULTIRRESISTENTES EN INTERVENCIONES EN COT CON IMPLANTACIÓN DE PRÓTESIS

J.J. Camarena¹, J.L. Rodrigo², R. González¹, M. Chanza³ y J.M. Nogueira¹

¹Servicio de Microbiología. ²Servicio de COT. Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia. ³Unidad de Microbiología. Hospital General Universitario. Valencia.

Objetivos: El incremento de IN por gramnegativos multirresistentes (BGN-MR) en nuestro hospital, donde los implantes de prótesis en COT son cada vez más habituales, nos llevó a estudiar la importancia de estos BGN como agentes etiológicos en las infecciones de prótesis (IPT), así como su mecanismo de resistencia, su correlación con las cepas del resto del hospital y el posible grado de intervención de los resultados en la actitud terapéutica.

Material y métodos: Durante un periodo de 12 meses se aplicó un sistema de vigilancia de IN de localización quirúrgica (INQL) en pacientes con implante de prótesis de rodilla (IPTR) y/o cadera (IPTC) en COT. Las muestras se remitieron a Microbiología en frasco de hemocultivo. La identificación y estudio de sensibilidad de los microorganismos se realizó mediante sistema automatizado (Vitek2- BioMérieux). En el caso BGN-MR se estudiaron los mecanismos de resistencia implicados, comparando los datos con los del resto del hospital.

Resultados: Se detectaron 10 casos de IPT (incidencia acumulada de INLQ global 1,98%; 1,53% en IPTC y 2,55% en IPTR). Se aislaron 28 microorganismos distintos de los que 15 (53,6%) correspondieron a BGN (3 *E. coli*, 1 *K. pneumoniae*, 2 *P. mirabilis*, 3 *E. cloaca*, 3 *Ps. aeruginosa* y 3 *A. baumannii*), siendo el resto grampositivos. Se observó un incremento de BGN (58,8%) en IPTC respecto a IPTR (45,5%), en parte debido a que 5 (83,3%) de los 6 aislados de *Pseudomonas* y/o *Acinetobacter* afectaron sólo a implantes de cadera. El estudio de sensibilidad de BGN mostró la presencia 2 *E. coli* y 1 *K. pneumoniae* productores de BLEE (75%), 1 *Ps. aeruginosa* resistente a carbapenems por impermeabilidad (33,3%) y las 3 cepas de *A. baumannii* (100%) pertenecientes al clon circulante en el hospital (multirresistente solo sensible a tigeciclina y colistina). Los porcentajes de BGN-MR en IPT fueron significativamente más elevados en COT que en el global del hospital.

Conclusiones: En la etiología de las IPT en nuestro medio, especialmente en el caso de cadera, los BGN-MR parecen mostrar un papel al menos tan relevante como el de los grampositivos. Los elevados porcentajes de resistencia en BGN (cepas productoras de BLEE, mecanismos de impermeabilidad y producción de carbapenemasas) en COT respecto al resto del hospital parecen indicar la idoneidad de adecuar el tratamiento empírico al resultado microbiológico.

107. EVOLUCIÓN DE LAS RESISTENCIAS DE MICROORGANISMOS AISLADOS EN UN HOSPITAL DE CUIDADOS PALIATIVOS

M. Ramírez¹, M. Chávez¹, M.C. Serrano¹ y M.J. Sánchez-Dalp²

¹Servicio de Laboratorio. Unidad de Microbiología. Hospital San Juan de Dios del Aljarafe. Bormujos. Sevilla. ²Servicio de Medicina Interna. Hospital San Juan de Dios Sevilla.

Introducción y objetivos: Los microorganismos multirresistentes han adquirido gran relevancia en los últimos años. La infección/colonización nosocomial continúa siendo la principal fuente de adquisi-

	<i>S.aureus</i> : Oxacilina	<i>E. coli</i> BLEE	<i>Paeruginosa</i> : Imipenem	<i>A.baumannii</i> : Imipenem
2007	70	27	0	72
2008	82	30	8	93
	<i>E. coli</i> : Ciprofloxacino	<i>E. coli</i> : Amoxi-clav	<i>E. coli</i> : Cefotaxima	<i>Paeruginosa</i> : Ceftazidima
2007	59	15	29	5
2008	61	26	37	16

ción los mismos. Conocer el perfil de resistencias en nuestros hospitales parece prioritario. El objetivo de este trabajo fue describir las resistencias de los aislamientos de microorganismos multirresistentes de pacientes ingresados en un hospital de cuidados paliativos de media y larga estancia durante 2007/2008.

Material y métodos: Estudio transversal en el que se incluyeron todas las muestras microbiológicas recibidas en las que se detectó: *S. aureus*, *A. baumannii*, *E. coli* y *P. aeruginosa*. El periodo de duración del estudio fueron los años 2007 y 2008. El Hospital de San Juan de Dios de Sevilla es un centro de cuidados paliativos que disponía de 75 camas hasta abril de 2008 y 47 camas desde mayo del mismo año hasta la actualidad, con una estancia media de 29,6 días. Las variables cualitativas se expresaron como n (%).

Resultados: Se incluyeron 909 muestras positivas. Cuatrocientas seis en 2007 y 503 en 2008. Las localizaciones más frecuentes en 2007 fueron la orina, seguidas de úlceras y hemocultivos [299 (74%), 28 (7%), 27 (7%)], mientras que en 2008 fueron la orina, seguidas por muestras respiratorias y las úlceras [257 (51%), 98 (19%), 54 (11%)]. La distribución de microorganismos en función de la muestra fue diferente en ambos años. Los microorganismos más frecuentemente aislados en 2007/2008 fueron: en úlceras *P. mirabilis* [9 (30%)] y *S. aureus* [21 (34%)], en las respiratorias *P. aeruginosa* [9 (45%)] y *P. aeruginosa* [19 (29%)] y en orinas *E. coli* [111 (64%)] y *E. coli* [65 (44%)], respectivamente. La proporción de microorganismos resistentes a los antibióticos se distribuyeron como sigue:

Conclusiones: La proporción de microorganismos resistentes es elevada, sobretodo *S. aureus* oxacilin resistente, *A. baumannii* resistente a imipenem y *E. coli* a ciprofloxacino. En todos los casos, el porcentaje de microorganismos resistentes se ha incrementado en 2008 respecto a 2007. Estos hallazgos obligan a adoptar medidas urgentes en el control de la infección nosocomial estos centros.

Sesión 8: Tuberculosis

108. VALIDACIÓN DE UNA NUEVA TÉCNICA RÁPIDA (GENOTYPE MTBDRPLUS) PARA LA DETECCIÓN DE RESISTENCIAS A RIFAMPICINA E ISONIZIDA DIRECTAMENTE DE MUESTRAS CLÍNICAS

M. Causse¹, P. Ruiz², J.B. Gutiérrez-Aroca¹, J. Zerolo² y M. Casal^{1,2}

¹Servicio de Microbiología. H.U. Reina Sofía. Córdoba. ²Mycobacteria Reference Center. Departamento de Microbiología. Facultad de Medicina. Universidad de Córdoba. Córdoba.

Introducción: El desarrollo de técnicas moleculares basadas en la detección de las mutaciones que confieren resistencia a Rifampicina e Isoniazida en *M. tuberculosis* permite desarrollar test comerciales de aplicación rutinaria en los laboratorios clínicos. El Genotype MTB-DRplus[®] es capaz de detectar, directamente de la baciloscopia positiva o de cultivo con *M. tuberculosis*, mutaciones relacionadas con la resistencia a Rifampicina e Isoniazida.

Objetivos: Evaluar el Genotype MTBDRplus® (Hain Lifescience) directamente de muestras respiratorias con baciloscopia positiva y comparar los resultados con los obtenidos por estudios fenotípicos de resistencias en Bactec MGIT 960®.

Material y métodos: Se procesaron 116 muestras con baciloscopias positivas de pacientes con sospecha de tuberculosis (una parte importante de ellas eran muestras congeladas). Genotype MTBDRplus® está basado en tecnología DNA-strip que consiste en un PCR multiplex con hibridación reversa en una tira de nitrocelulosa, donde se encuentran las sondas complementarias a las regiones amplificadas.

Resultados: De las 116 muestras testadas, 51 eran fenotípicamente sensibles a ambos fármacos y no se encontraron mutaciones en 47, ya que en 4 de ellas se detectó mutación en la región promotora del *inhA* que no confería resistencia detectada fenotípicamente.

De las 61 que sí tenían alguna resistencia fenotípica, 19 lo eran a Rifampicina, 18 a Isoniazida y 24 eran MultiDrug Resistant (MDR). Todas las resistencias fenotípicas a Rifampicina fueron relacionadas con mutaciones en el Genotype MTBDRplus® y sólo 2 de las resistentes a Isoniazida no se pudieron detectar. En nuestro estudio la sensibilidad para detectar resistencia a Rifampicina en el test Genotype MTBDRplus fue del 100% y un 95% para Isoniazida.

Conclusiones: Genotype MTBDRplus® parece una técnica válida para detectar estas resistencias en un plazo de 6-8 horas aproximadamente, permitiendo la orientación en el tratamiento inmediato del paciente. La gran variedad de genes implicados en la resistencia a ambos fármacos implica la necesidad de continuar aplicando los antibiogramas fenotípicos. Algunas mutaciones en la región promotora de *inhA* (relacionada con resistencia de bajo nivel de Isoniazida) puede o bien no expresarse o no detectarse igualmente en el antibiograma fenotípico.

109. UTILIDAD DE LA PIROSECUENCIACIÓN PARA DETECTAR MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS RESISTENTE A RIFAMPICINA E ISONIACIDA EN CEPAS Y MUESTRAS CLÍNICAS

N. García-Sierra¹, A. Lacoma¹, C. Prat^{1,3}, J. Ruiz-Manzano^{2,3}, L. Haba¹, M. Pérez¹, S. Blanco¹, V. Ausina^{1,3} y J. Domínguez^{1,3}

¹Servei de Microbiologia. ²Servei de Pneumologia. ³Ciber Enfermedades Respiratorias. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Fundació Institut d'Investigació en Ciències de la Salut Germans Trias i Pujol. Universitat Autònoma de Barcelona. Badalona.

Introducción: La incidencia de la tuberculosis está en aumento en nuestro medio. El aumento de cepas de *Mycobacterium tuberculosis* resistentes y multiresistentes a los fármacos de primera línea agrava la situación. El lento crecimiento de *M. tuberculosis* hace que se retrase varias semanas el resultado del antibiograma.

Objetivos: 1. Evaluar la utilidad de la pirosecuenciación para detectar de forma rápida las mutaciones más frecuentes en los genes *rpoB*, *katG* y *inhA* en cepas clínicas de *M. tuberculosis*. 2. Determinar su utilidad para detectar *M. tuberculosis* resistente a rifampicina (RIF) e isoniácida (INH) directamente en muestra clínica.

Material y métodos: Se incluyeron 57 cepas clínicas caracterizadas por BACTEC 460TB (12 RIF^r/INH^r, 32 RIF^s/INH^r y 13 RIF^r/INH^r) y secuenciación. Se incluyeron además 30 muestras clínicas, 27 de las cuales tenían baciloscopia positiva y 3 negativa. Las correspondientes cepas clínicas también se estudiaron por BACTEC 460TB y por técnicas moleculares (GenoType MTBDRplus, HainLifescience, Nehren, Germany), siendo todas las cepas resistentes a INH y RIF. La pirosecuenciación es un método de secuenciación que se basa en la detección del pirofosfato que se libera durante la síntesis de DNA cada vez que se incorpora un nucleótido. Éste pirofosfato entra en una cascada enzimática que como resultado genera un pico de luz proporcional a la cantidad de nucleótidos incorporados. Mediante esta técnica se estudiaron las siguientes mutaciones que confieren

resistencia de *M. tuberculosis* a isoniácida y rifampicina: *rpoB* 516, 526 y 531 (RIF), *katG* 315 (INH) y *inhA* -15, -16 y -8.

Resultados: En el caso de las cepas clínicas, la pirosecuenciación detectó mutaciones en 12 de las 14 cepas resistentes a RIF (85,7%), con una especificidad del 94% (2/33). Respecto a la INH, la pirosecuenciación obtuvo una sensibilidad del 88,6% (31/57) con una especificidad del 95,5% (1/22). Sin embargo, la concordancia de la pirosecuenciación con la secuenciación para la detección de resistencia a INH fue del 100%. Por lo que respecta a las muestras clínicas directas, la pirosecuenciación detectó resistencia a RIF en el 86,2% (25/29), y a INH en el 93,3% (28/30). La concordancia con GenoType fue del 89,6% en la detección de resistencia a RIF y del 100% en la INH. Una de las 3 muestras discordantes era baciloscopia negativa.

Conclusiones: La pirosecuenciación detecta las principales mutaciones relacionadas con resistencia a INH y RIF con una buena sensibilidad y especificidad, por lo que representa una herramienta práctica para la detección rápida de cepas de *M. tuberculosis* resistentes tanto en cepa clínica como en muestra directa.

110. ANÁLISIS EPIDEMIOLÓGICO DE LOS MECANISMOS MOLECULARES MÁS FRECUENTEMENTE IMPLICADOS EN LA RESISTENCIA AL ETAMBUTOL Y SU RELACIÓN CON LA MULTIRRESISTENCIA EN MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS

R. Moure¹, A. Andreu¹, P. Coll², R. Fernández³, N. Martín-Casabona⁴, V. Mick¹, M. Montemayor², E. Ortíz¹, E. Rey⁵, M. Salvadó³, G. Tudó⁵ y F. Alcaide¹

¹Servicio de Microbiología. IDIBELL-Hospital Universitario de Bellvitge-UB. ²Servicio de Microbiología. Hospital de Sant Pau-UAB. ³Servicio de Microbiología. Lab. Referència de Catalunya-UB. ⁴Servicio de Microbiología. Hospital Vall d'Hebron-UAB. ⁵Servicio de Microbiología. Hospital Clínic-IDIBAPS-UB. REIPI, Barcelona.

Introducción: Determinadas mutaciones en el gen *embB*, han sido propuestas como los marcadores moleculares más importantes asociados a la resistencia al etambutol en *M. tuberculosis* (MTB). De ellas, las del codón 306 (*embB*306) son las más frecuentemente descritas, aunque otras mutaciones han sido implicadas en menor grado, como las del codón 406 (*embB*406). Aspectos como la multirresistencia (MDR) y la inmigración, podrían influir en la incidencia de dichas mutaciones y su asociación con la resistencia al EMB (EMB-R).

Objetivos: Estudiar en MTB: 1) la frecuencia y la evolución de las mutaciones en *embB*306 y *embB*406, y su implicación en la resistencia fenotípica al EMB; 2) la posible asociación de ambas mutaciones con la MDR y ciertos factores epidemiológicos como la inmigración.

Materiales y métodos: Se estudiaron en Barcelona: 1) Aislamientos EMB-R (n = 37): a) secuenciación de un fragmento interno (codones 282-421) del gen *embB*; b) tipado molecular (RFLP del IS6110); c) datos de multirresistencia; y d) país de procedencia de los pacientes. 2) Cribado de las mutaciones en *embB*306 (PCR-RFLP) en cepas pan-sensibles de 500 pacientes.

Resultados: 1) Entre los aislamientos EMB-R, se observaron 4 grupos clonales: 2 clusters de 4 cepas y 2 clusters de 2 cepas. En las 29 cepas restantes (16 de inmigrantes y 13 de autóctonos), se detectaron mutaciones en 15 (51,7%): 8 en *embB*306, 6 en *embB*406, y una cepa con doble sustitución (*embB*306 y *embB*406). La MDR se observó en el 100% y 62,5% de las cepas con mutaciones en *embB*406 y *embB*306, respectivamente; mientras que el 48,3% de los aislamientos sin estas mutaciones fueron MDR. Entre los aislamientos EMB-R de autóctonos, el 71,4% presentaron mutaciones en el *embB*306, siendo las mutaciones en el *embB*406 las más frecuentes (55,5%) en las cepas procedentes de inmigrantes. No se observó una evolución temporal en la frecuencia de dichas mutaciones. 2) Ninguna de las cepas sensibles a todos los fármacos de primera línea estudiadas, mostraron mutaciones en el codón *embB*306.

Conclusiones: Se evidencia la importancia de las mutaciones en embB306 y embB406 como valor predictivo de la resistencia fenotípica al EMB en MTB. Aunque en conjunto, las mutaciones en embB306 fueron algo más frecuentemente observadas que en embB406, esta proporción fue inversa en la población inmigrante. Por todo ello, ambas mutaciones deberían incluirse siempre en toda estrategia de detección rápida de la resistencia al EMB en nuestro medio.

111. ANÁLISIS DE LOS FACTORES ASOCIADOS A LA RESISTENCIA A FÁRMACOS ANTITUBERCULOSOS

R. Domínguez, M.J. Rico, A. Montilla, B. Gutiérrez, C. Romero, A. Domínguez, L. López-Cerelo y J. Rodríguez-Baño

Unidad Clínica de Enfermedades Infecciosas. Servicio de Microbiología. Hospital Virgen Macarena. Sevilla.

Objetivos: Estudiar las características epidemiológicas de pacientes diagnosticados de tuberculosis que presentan resistencia a algún fármaco antituberculoso, así como los factores predisponentes para adquirir la infección, su localización, tipo de resistencias y estado de la enfermedad al finalizar el tratamiento.

Material y métodos: Los datos de los pacientes se han recogido de la base de datos de una consulta monográfica de tuberculosis desde Enero de 1990 hasta Diciembre de 2008. Se han analizado descriptivamente características epidemiológicas tales como edad, sexo, país de origen, consumo de tóxicos, enfermedades asociadas, si es nuevo diagnóstico o recidiva, tratamiento, tiempo de tratamiento y situación final.

Resultados: De un total de 459 pacientes, 18 (4%) presentaban resistencia a uno o varios fármacos antituberculosos. Todos eran hombres con edad media de 48 años, siendo el 16,7% inmigrantes (Perú, Senegal y Ucrania). De los 18 con resistencias se han detectado 4 adictos a drogas, 2 con metadona y 6 etílicos. El 16,7% eran indigentes y 11% tenían antecedentes de ingreso en prisión. El 50% de ellos habían presentado tuberculosis previa. El 39% presentaban infección por el VIH asociada. Cuando se cuantificó la cantidad de bacilos en las muestras de pacientes con tuberculosis pulmonar, el 50% tenían abundantes bacilos ácido-alcohol resistentes. La resistencia a fármacos fue: 5 a Isoniacida, 5 Estreptomina, 3 Rifampicina, 2 Isoniacida y Estreptomina, 1 Isoniacida y Rifampicina, 1 Isoniacida, Rifampicina y Estreptomina y 1 multiresistencia a Isoniacida, Rifampicina, Piracinamida y Etambutol. La localización de la infección fue 78% en pulmón, 17% diseminada y 1 caso de tuberculosis ósea (6%). El patrón de la radiografía de tórax presentaba la siguiente distribución: 33% cavitación, 27% diseminación bronquial, 22% infiltrados en lóbulos superiores, 11% patrón intersticial y 6% derrame pleural. En el momento de este análisis estadístico, la situación de los pacientes respecto al estado de la infección tuberculosa era: 28% ha realizado tratamiento completo y se ha curado, 11% ha abandonado el tratamiento, 11% han fallecido por complicaciones relacionadas con la infección y 17% por otras causas, 6% está en tratamiento y 28% no han acudido a revisión ni ha sido posible contactar con ellos.

Conclusiones: Hubo resistencias en el 4% de los pacientes, un 40% tenían asociada infección por el VIH y un 17% eran inmigrantes. Las resistencias más frecuentes fueron a Isoniacida y Estreptomina. Se detectaron multiresistencias (MDR-TB) en 4 casos y observamos un caso de tuberculosis extremadamente resistente (XDR-TB). La respuesta al tratamiento fue favorable en un tercio de ellos pero hubo un alto porcentaje de pérdidas o abandono.

112. FACTORES ASOCIADOS A TUBERCULOSIS RESISTENTE A ISONIACIDA (H), RIFAMPICINA (R) O AMBAS (MDR) EN BARCELONA ENTRE 2000 Y 2007

A. Orcau¹, N. Martín², J. González³, M. Salvadó⁴, P. Coll⁵ y J.A. Caylà¹

¹Servicio de Epidemiología. Agència Salut Pública de Barcelona.

²Servicio de Microbiología. H. Universitario Vall d'Hebron.

U. Autónoma de Barcelona. ³Servicio de Microbiología. CBD.

H. Clínic-IDIBAPS. Barcelona. ⁴Servicio de Microbiología. Laboratori de

Referència de Catalunya. ⁵Laboratorio de Microbiología. Laboratori de Microbiologia. H. Sant Pau. Barcelona.

Introducción/Objetivos: La resistencia a los fármacos principales para el tratamiento de la tuberculosis (TB) (H, R) dificulta el manejo del paciente ya que obliga a usar fármacos menos eficaces y potencialmente más tóxicos, alargando el tiempo del tratamiento. El objetivo del estudio es analizar los factores asociados a la resistencia a H, R o a ambas (MDR) en Barcelona entre 2000 y 2007, periodo en el que se observó un cambio demográfico importante, ya que la población inmigrante pasó del 4% al 16%.

Métodos: Estudio descriptivo transversal de los casos de TB residentes en la ciudad, con cultivo positivo y antibiograma (AB) a fármacos de primera línea realizado. La relación entre los factores sociodemográficos, país de nacimiento, tratamiento previo, consumo de alcohol y drogas inyectables, infección por VIH y la resistencia a H, R o la MDR se ha analizado por regresión logística, calculándose las Odds Ratio (OR) y sus intervalos de confianza al 95%.

Resultados: Se detectaron 3.903 casos de TB. Presentaron cultivo positivo 2.943 (75%) y se realizó AB en 2.314 (79%). Tuvieron alguna resistencia 252 casos (11%), 105 (4,5%) a H, 4 (0,2%) a R y 47 (2%) fueron MDR. De éstos, 2 XDR (0,08%). Entre los 1.171 casos nuevos autóctonos la resistencia a H y MDR fue del 3,3% y 0,4% y en los 118 casos tratados de 10,8% y 3,6%. Entre los 621 casos nuevos inmigrantes ésta fue de 10,8% y 3,6% y en los 48 casos tratados del 27% y del 18%.

Presentaron mayor riesgo de resistencia a R, H o MDR, los casos previamente tratados OR: 3,4 (2,1-5,3), los ADVP infectados por el VIH OR: 2 (1,03-3,7) los nacidos en India-Pakistan OR: 2,5 (1,4-4,6), América Latina OR: 3,2 (2,1-4,9), en Europa del Este OR: 11,5 (5,7-23), en África Subsahariana OR: 5,8 (2,4-14,2), y en Asia (exceptuando India-Pakistan) OR: 3,8 (1,7-8,6). Entre los consumidores de alcohol se observó menor riesgo de resistencia OR: 0,5 (0,3-0,8).

Conclusiones: Los pacientes previamente tratados, los toxicómanos infectados por el VIH y los nacidos fuera de España presentan mayor riesgo de resistencia a H, R y de ser MDR. La menor resistencia observada en pacientes alcohólicos podría estar relacionada con la implantación en la ciudad de tratamiento directamente observado desde mediados de los años noventa.

113. FACTORES ASOCIADOS A LA APARICIÓN DE MULTIRRESISTENCIAS EN PACIENTES TUBERCULOSOS EN ESPAÑA

T. Rodrigo, J. Caylà, R. Blanquer, J.A. Caminero, J.M. García, J. Ruiz-Manzano, R. Vidal y M. Martí

Fundación Respira de SEPAR. Agencia de Salud Pública de Barcelona.

H. Universitario Dr. Peset de Valencia. H. General Universitario de Gran

Canaria Dr. Negrín. H. San Agustín de Avilés. H. Universitario Germans

Trias y Pujol de Badalona. H. Vall D'Hebron de Barcelona. CIBER de

Epidemiología y Salud Pública. Programa Integrado de Investigación en

Tuberculosis. Servicio de Epidemiología. Servicio de Neumología

Introducción: La OMS estimó en 1997 que existían 50 millones de personas infectadas por bacilos tuberculosos con multirresistencia (MDR). Hasta hace algunos años, las resistencias se detectaban casi exclusivamente en países que carecían de programas de control de tuberculosis (TB) con deficiencias en la prescripción, en el acceso de la población a los fármacos o en el cumplimiento del tratamiento,

pero la movilidad geográfica y demás circunstancias del mundo actual, han condicionado el aumento de la resistencia del *Mycobacterium tuberculosis* a los fármacos antituberculosos en numerosos países. Con el objetivo de conocer cual es la situación de España a este respecto, se llevó a cabo el presente estudio.

Material y métodos: Seguimiento prospectivo de una cohorte de pacientes con TB, nacional y multicéntrico promovido por el Programa Integrado de Investigación en TB (PII TB) de SEPAR. Participaron 61 colaboradores de 53 hospitales de todo el territorio nacional que aportaron los casos diagnosticados entre el 1-I-2006 y el 31-XII-2007.

Los datos se almacenaron en un cuaderno de recogida de datos electrónico (CRD) mediante una aplicación informática a la que se accedía a través de la web de SEPAR. El análisis estadístico se basó en una regresión logística calculándose los *odds ratios* (OR) con intervalos de confianza del 95% (IC). Se consideró significativo un valor "p" menor de 0,05. El análisis se realizó con el paquete estadístico SPSS, versión 13.0.

Resultados: De los 1.490 casos, 983 (66%) tenían antibiograma disponible. La cifra global de resistencia observada fue del 10,4% distribuida de la siguiente forma: H (5%), R (0,9%), Z (0,8%), E (0,6%) y S (3,1%). La resistencia primaria a H fue del 4,7% (3,5% en autóctonos y 8,9% en inmigrantes). El 8,8% de los casos resistentes eran MDR. La MDR global fue del 0,9% (9 casos; la mayoría, 7, eran inmigrantes). El análisis multivariado indica que la aparición de resistencias se asocia a: inmigrantes (OR: 2,21; IC: 1,29-3,77), antecedentes de tratamiento antituberculoso previo (OR: 2,28; IC: 1,09-4,77) y la falta de mejoría radiológica (OR: 3,78; IC: 1,35-10,59).

Conclusiones: En los casos iniciales debe prescribirse sistemáticamente la pauta de cuatro fármacos. Se hace hincapié en la necesidad de que las terapias sean manejadas por profesionales con experiencia en TB y se recomienda tomar aquellas medidas que mejoren el cumplimiento de la terapia antituberculosa (TDO) en especial en poblaciones con alto riesgo de abandono de la misma.

114. RESISTENCIAS DE *M. TUBERCULOSIS* COMPLEX EN NAVARRA EN UN PERÍODO DE 8 AÑOS

A. Navascués¹, I. Otamendi¹, L. Torroba², A.I. Álvaro¹, M. Ojer¹, A. Ruz¹ y J. Castilla³

¹Servicio de Microbiología. Hospital de Navarra. Pamplona. ²Servicio de Microbiología. Hospital Virgen del Camino. Pamplona. ³Instituto de Salud Pública. Pamplona. Navarra. CIBER de Epidemiología y Salud Pública.

Introducción: En Navarra la tasa de incidencia de tuberculosis ha disminuido desde el año 2000, siendo del 9,9 en población autóctona y 51,5 por 100.000 en población inmigrante en el 2006. En los últimos años la población inmigrante ha multiplicado su presencia en nuestra comunidad (2000: 1,7%, 2007: 9,2%); esto ha llevado a un aumento del número de cepas de tuberculosis y un cambio en su epidemiología ya que en sus países de origen tanto las tasas de incidencia como las resistencias son mayores.

El objetivo de este trabajo ha sido valorar los porcentajes de resistencia a los cuatro principales fármacos antituberculosos en población autóctona e inmigrante.

Material y métodos: Hemos estudiado 457 antibiogramas de *M. tuberculosis complex*, realizados a lo largo de 8 años (2000-2007), mediante el sistema BACTEC460TB.

Resultados: Se ha producido un incremento significativo de los antibiogramas pertenecientes a población inmigrante (2000: 17,4%-2007: 32,8%) ($p < 0,05$) suponiendo una media de 26,3% ($n = 120$). El origen de éstos fue: 28,3% África-Magreb, 35% Sudamérica, 14,2% Europa Occidental, 9,2% Europa del Este, 8,3% África-Subsahariana y 5% Asia. Las resistencias totales en población autóctona e inmigrante

respectivamente fueron: a al menos un fármaco 5,6% vs 20,8% ($p < 0,001$), Isoniacida 4,5% vs 14,2% ($p < 0,001$), Estreptomicina 2,4% vs 12,6% ($p < 0,001$), Rifampicina 0,9% vs 5% ($p < 0,05$), Etambutol 0,3% vs 2,5% ($p < 0,05$) y Multirresistencia 0,3% vs 2,5% ($p < 0,05$).

Conclusión: Las mayores resistencias se observan a Isoniacida y Estreptomicina. Se ha producido un incremento de los antibiogramas pertenecientes a inmigrantes. Esta población presenta un patrón de resistencias superior al de la población autóctona, destacando la alta resistencia a Isoniacida, por lo que sería aconsejable tratarlos inicialmente con una pauta de cuatro fármacos hasta disponer del resultado del antibiograma.

115. TUBERCULOSIS MULTIRRESISTENTE: ANÁLISIS DE RESULTADOS EN UN PERÍODO DE 11 AÑOS

M. Amer, A. Noguerado, J.L. Vidal, Ll. Soler y O. López

Servicio de Medicina Interna. Hospital Cantoblanco-La Paz. Unidad de Aislamiento Respiratorio. Madrid.

Introducción: La tuberculosis multirresistente (MR-TBC, resistencia al menos a rifampicina e isoniazida), cuya incidencia mundial es cada vez mayor, implica un tratamiento más prolongado, tóxico, costoso, y altas tasas de fracaso terapéutico y mortalidad.

Pacientes y métodos: Revisión retrospectiva de 40 casos de MR-TBC evaluados en el Hospital de Cantoblanco-La Paz, Madrid, desde 1998 a 2008. Se recogieron distintas variables epidemiológicas, clínicas, microbiológicas, farmacológicas y de seguimiento. El antibiograma para fármacos de primera y segunda línea se confirmó en un centro nacional de referencia. Se consideró fecha de inicio de tratamiento efectivo aquella en la que se dispuso del antibiograma.

Resultados: De los 40 pacientes estudiados, fueron valorables 39. De éstos, 36 (92,3%) iniciaron tratamiento en nuestro centro, 23 (63,9%) lo finalizaron y 8 (22,2%) están aún pendientes de completarlo. El tiempo promedio de hospitalización fue de $96,5 \pm 85,8$ días.

La media de edad al inicio de tratamiento fue 34 ± 12 años, 26 (66,7%) fueron hombres, 13 (33,3%) mujeres y 24 (61,5%) extranjeros. 22 (56,4%) de los 39 eran casos nuevos de MR-TBC. En 2 pacientes (5,1%) se aisló *M. Bovis* y en uno (2,6%) *M. Africanum*. Sólo 6 pacientes (15,4%) eran VIH positivos.

El número de fármacos resistentes en el antibiograma inicial fue entre 2 y 10 ($4,9 \pm 2,2$ fármacos por paciente). El número de fármacos utilizados en el régimen inicial, ajustado según antibiograma, fue entre 4 y 7 ($5,1 \pm 0,6$ fármacos por paciente). El tiempo medio hasta conseguir negativización del cultivo de esputo desde el inicio de tratamiento efectivo fue de $67,7 \pm 23,2$ días. El tiempo promedio de tratamiento ha sido de $19,3 \pm 6,2$ meses. Se hizo tratamiento supervisado al alta en el 87,1% de pacientes.

Entre los 36 pacientes tratados, se han registrado hasta la fecha 50 efectos adversos (promedio de 1,39 por paciente), 11 (22%) de ellos graves, aunque sólo 7 del total (14%) precisaron suspender el fármaco supuestamente implicado. Los resultados del tratamiento, valorables para 23 pacientes, fueron: 16 curaciones (69,6%), 5 tratamientos completados (21,7%), un fallecimiento (4,4%) y un fracaso terapéutico (4,4%). Los 22 pacientes que han completado el tratamiento en nuestro centro han sido seguidos $250,4 \pm 461,2$ días y todos se encontraban asintomáticos.

Conclusiones: Teniendo en cuenta la agresividad de la MR-TBC, en nuestra serie encontramos un alto número de pacientes que alcanzaron la curación y/o completaron el tratamiento. Destaca el alto porcentaje de inmigrantes, la mayoría originarios de países con alta prevalencia de MR-TBC (Rumanía, Ecuador y Perú), y de casos nuevos de MR-TBC. Hemos registrado pocos efectos adversos que obligaran a suspender la medicación.

Año	Tasa de TBC	N.º R (%)	N.º casos tratados	N.º casos nuevos	INH R	R > 2*	MultiR**
2001	13,2	2 (5,1)		2	1	1	
2002	10,2	1 (3,2)	1		1		
2003	12,5	2 (5,3)	2		1	1	
2004	13	2 (5,0)		2		2	
2005	9,1	3 (10,7)	1	2	1	2	
2006	7,4	1 (13,0)		1	1		
2007	10	3 (9,7)		3	2	1	
2008	13,6	7 (13,9)		7	3 + 1 ¹	1	2

*Resistencia (R) a Isoniazida (INH) y otro/s antituberculostáticos diferentes de rifamicina (RIF)

**R a INH y RIF asociada a otro/s antituberculostáticos

¹R a INH y Tiacetazona

Las celdas sombreadas corresponden a pacientes tratados

116. EVOLUCIÓN DE LAS RESISTENCIAS DE MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS (MT) A LO LARGO DE UN PERÍODO DE 8 AÑOS EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL

M.A. Mantecón¹, G. Megías¹, A. Blasco², M. Ortega¹, C. Labayru¹ y E. Ojeda¹

¹Laboratorio de Microbiología. Complejo Asistencial de Burgos.

²Laboratorio de Microbiología. Hospital Santos Reyes.

Introducción: El incremento de las resistencias de MT es un hecho progresivo y conocido a nivel mundial, de forma que organismos como la OMS han implantado sistemas de vigilancia epidemiológica específicos en este sentido. Nos planteamos la revisión de la tendencia de las resistencias de MT en los últimos ocho años.

Material y métodos: Descripción de las tasas de incidencia de diagnóstico microbiológico de Tuberculosis (TBC) –cultivo en medio líquido (BactAlert 3D, BioMérieux, France)– y los porcentajes de resistencias y sus patrones (Centro Nacional de Microbiología, ISCIII). Revisión y análisis de las historias clínicas de aquellos pacientes con MT resistentes.

Resultados: La tabla 1 muestra las tasas de incidencia de TBC confirmada mediante diagnóstico microbiológico y el porcentaje y los patrones de las MT resistentes aislados por paciente.

Las formas clínicas de las MT resistentes fueron: 85% pulmonar, una linfática y una meníngea. Los 21 pacientes (rango: 2-97 años) son mayoritariamente varones (66,7%) y seis, fueron (26,8%) de origen extranjero y uno contacto con esta población. 17 pacientes fueron casos nuevos y cuatro fueron casos tratados, mayoritariamente monoresistentes y todos ellos españoles. Cinco de los extranjeros mostraron resistencia frente a más de un fármaco y dos multiresistencia. De aquellos de los que se tuvo datos, el tratamiento previo al conocimiento de las resistencias se ajustó a las recomendaciones vigentes en el 88,2%. El 38,5% de las terapias de rescate fueron inadecuadas.

Conclusiones: En nuestro medio tanto la tasa de incidencia como el porcentaje de MT resistentes parece mostrar un aumento a lo largo de los últimos ocho años. Entre la población resistente destacan aquellos pacientes pretratados y la población (y/o contactos) extranjera. Parece necesario enfatizar la importancia de las terapias de rescate en cuanto a su implantación y seguimiento.

117. MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS Y RESISTENCIAS: REVISIÓN DE LOS ÚLTIMOS 12 AÑOS

G. Calvo¹, C. Cortés-Lletget¹, M.L. Villegas¹, F. Rubio¹ y C. Alonso-Tarrés^{2,3}

¹Servicio de Medicina Interna. ²Servicio de Microbiología. ³Consorti del Laboratori Intercomarcal. Hospital General de l'Hospitalet. Barcelona.

Objetivo: Valorar la evolución de las resistencias a tuberculostáticos en las cepas aisladas de *Mycobacterium tuberculosis* en los últimos 12 años. Evaluar las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes y comparar las resistencias entre extranjeros y españoles.

Material y métodos: Se analizaron las cepas de *M. tuberculosis* aisladas en los últimos 12 años (1997 a 2008). Se registraron los tipos de muestra y el año, se determinaron las resistencias a tuberculostáticos y se clasificaron los pacientes según el área geográfica de origen.

Resultados: En 12 años se han diagnosticado 387 casos de infección por *M. tuberculosis* (254 españoles y 133 extranjeros). Se detectaron 21 cepas resistentes (5%), 11 en españoles (4,33% del total de los aislados en este colectivo) y 10 en extranjeros (7,52%), sin diferencias significativas entre ambos. La distribución según el año y tipo de resistencia fue: ninguna resistencia en 1997, 1998, 2002, 2003 y 2004; En 1999: 3 cepas resistentes (INH); 2000: 1 cepa resistente (INH, RF y Estreptomina: SM); 2001: 2 cepas resistentes (INH); 2005: 3 resistencias (1 a INH, 1 a SM y 1 extremadamente resistente –XDR: INH, RF, PZA, Etambutol, SM, fluoroquinolonas, Kanamicina, Capreomicina y Cicloserina); 2006: 1 cepa resistente (INH y SM); 2007: 5 cepas resistentes (3 a SM, 1 a INH y RF y 1 INH y SM) y 2008: 6 cepas resistentes (1 a INH, 1 a RF, 3 a SM y 1 multiresistente*: INH, RF, PZA, SM y fluoroquinolonas). En este último año hay 2 casos de resistencia de bajo nivel (SM y INH).

De los 21 casos resistentes, 6 habían recibido tratamiento previo con tuberculostáticos.

Formas de presentación: 17 pulmonares, 1 extrapulmonar y 3 pulmonares-extrapulmonares.

Conclusiones: 1. Desde enero de 1997 a diciembre de 2008 hemos tenido 387 casos de infección por *M. tuberculosis* con una resistencia global del 5% (21 cepas resistentes). 2. Mayor resistencia en extranjeros (7,52%) frente a españoles (4,33%), pero sin llegar a ser estadísticamente significativo. 3. Presencia de una cepa extremadamente resistente (origen chino en 2005) y 3 multiresistentes (uno de origen indio en 2008 y 2 españoles en 2000 y 2007). 4. La forma clínica de presentación más frecuente fue la pulmonar.

118. ESTUDIO DE LA RESISTENCIA A FÁRMACOS DE SEGUNDA LINEA EN TUBERCULOSIS

P. Ruiz, F.J. Zerolo, J.B. Gutiérrez-Aroca, M. Causse y M. Casal

Departamento de Microbiología. Servicio de Microbiología. Facultad de Medicina. Hospital Reina Sofía. Córdoba.

La tuberculosis continúa siendo la causa más frecuente de muerte por infección entre los adultos en todo el mundo. Aunque la mayoría de los aislamientos corresponden a cepas sensibles, existen cada vez más casos de tuberculosis resistentes no solo a fármacos de primera línea sino también de segunda línea. La OMS y el CDC no hablan ya

Distribución de resistencias por área geográfica de origen:

Procedencia	RF	INH	NH + RF	INH + SM	SM	Multiresistente	*XDR
Espanoles		5	2	1	3		
Latino-americanos	1 Perú	1 Argentina 1 Bolivia	0	0	2 Perú 2 Bolivia		
Subcontinente Indio				1 Bangla Desh		1 India	
China							

sólo de cepas MDR (resistentes a rifampicina e isoniazida) sino cepas XDR (cepas resistentes también a tres fármacos de segunda línea entre ellos resistentes a una quinolona y alguno de los tres fármacos amikacina, kanamicina ó capreomicina) y cepas XXDR (denominadas cepas intratables hasta el momento por presentar resistencia a todos los fármacos). El objetivo es ver cual es la incidencia en nuestro medio de cepas resistentes a fármacos de segunda línea.

Material y método: Estudiamos 329 cepas de *M. tuberculosis* aisladas en nuestro Centro. Estos aislamientos fueron identificados mediante procedimientos bioquímicos, HPLC, Accuprobe ó Genotype Mycobacteria. A todas ellas se les realizó el estudio de sensibilidad a Estreptomina (SM), Rifampicina (RIF), Etambutol (EB), Isoniazida (INH) y Pirazinamida (PZA), según protocolo MGIT 960. Cuando apareció resistencia a alguno de estos fármacos, se amplió el estudio a los fármacos de segunda línea: amikacina (AK) 1,0 µg/ml, capreomicina (CAPREO) 2,5 µg/ml, kanamicina (K) 1 µg/ml, etionamida (ETH) 5,0 µg/ml, rifabutina (RB) 0,5 µg/ml, ofloxacina (OFLO) 2,0 µg/ml, ciprofloxacina (CIPRO) 2,0 µg/ml, moxifloxacina (MOXI) 2,0 µg/ml, levofloxacina (LEVO) 4,0 µg/ml, linezolid (LZ) 1,0 µg/ml. Para ellos también se utilizó el mismo protocolo.

Resultados: De las 329 cepas estudiadas, 45 (13,67%) fueron resistentes al menos a uno de los fármacos de primera línea. A esos 45 se les realizó el estudio de segunda línea, y se detectó resistencia a alguno de estos fármacos en 24 cepas (7,2%). Estas resistencias fueron las siguientes: ETH (4 cepas), OFLO (1 cepa), RB+RP (11 cepas), RB + ETH (1 cepa), RB + RP + OFLO (2 cepas), OFLO + CIPRO + LEVO (2 cepas), CAPREO + AK + K (1 cepa), CAPREO + K + ETH + OFLO + RB (1 cepa) y CAPREO + OFLO + RB + RP + ETH (1 cepa). XDR fue detectada en dos casos.

Conclusión: La resistencia a fármacos de segunda línea en tuberculosis, hace que sean necesarios los estudios de sensibilidad in vitro siempre que aparezca alguna resistencia a primera línea. Consideramos el sistema BACTEC MGIT 960, como un método rápido y fiable para la determinación de sensibilidad a estos fármacos.

119. GENERACIÓN IN VITRO DE MUTANTES EN MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS TRAS EXPOSICIÓN REPETIDA A FLUOROQUINOLONAS

R. Cremades, J.C. Rodríguez, E. García-Pachón, M. Ruiz, A.B. Sánchez, S. Belda, L. Soler, E. López, F. Loredó, P. López y G. Royo

Servicio de Microbiología. Hospital General Universitario de Elche. Universidad Miguel Hernández.

Objetivo: Comparar la capacidad de diferentes fluoroquinolonas para generar mutantes resistentes de *Mycobacterium tuberculosis* tras exposición repetida a concentraciones subinhibitorias de estos antibióticos.

Material y métodos: Cepas: 12 aislados clínicos de *Mycobacterium tuberculosis* sensibles a estos compuestos, según los criterios de CLSI. Antibióticos: Ciprofloxacina, levofloxacina y moxifloxacina. Procedimiento: Se cultivaron las cepas en agar Middlebrook 7H11 con diferentes concentraciones de antibióticos (entre 16 y 0,06 µg/ml). El inóculo de las placas se realizó mediante el inoculador de Steer y se incubaron 20 días/37 °C. Del crecimiento en la placa con mayor concentración de antibiótico, se volvió a cultivar en las mismas condiciones y se estudió su concentración mínima inhibitoria (CMI) siguiendo las recomendaciones del CLSI. Este proceso se repitió 5 veces.

Resultados: Sólo una cepa generó mutantes con CMI mayor a 2 µg/ml. En la tabla se representa la media de la CMI de los mutantes generados tras exposición a las tres fluoroquinolonas estudiadas.

Conclusiones: La exposición repetida a las tres fluoroquinolonas estudiadas provoca una disminución de la sensibilidad antibiótica a estos compuestos que generalmente no llega a superar el nivel de 2

	Moxifloxacina	Ciprofloxacina	Levofloxacina
CMI inicial	0,09	0,15	0,12
pase 1	0,09	0,15	0,12
pase 2	0,09	0,18	0,13
pase 3	0,82*	0,21	0,18
pase 4	1,46	0,22	1,46*
pase 5	1,46	1,51*	1,46

*El mutante de la cepa HGUE836 tuvo una CMI mayor de 2 µg/ml.

µg/ml. Hay que realizar estudios clínicos o en modelos animales que ayuden a aclarar la importancia clínica de estas disminuciones de la sensibilidad. Nuestros datos llaman la atención sobre la necesidad de utilizar estos fármacos a las dosis adecuadas para que alcancen concentraciones suficientemente elevadas en todos los tejidos donde se produce esta infección, con objeto de prevenir la aparición de mutantes resistentes.

120. RESISTENCIA A FLUOROQUINOLONAS EN MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS: DETECCIÓN MEDIANTE SECUENCIACIÓN DEL GEN GYRA

R. Cremades, J.C. Rodríguez, E. García-Pachón¹, T. Muñoz, M. Ruiz, S. Belda, E. López, L. Soler, R. Ferrari, F. Loredó, P. López y G. Royo

Servicio de Microbiología. ¹Servicio de Neumología. Hospital General Universitario de Elche. Universidad Miguel Hernández.

Objetivo: Debido a que las fluoroquinolonas son una de las alternativas a los tratamientos clásicos de la tuberculosis, pretendemos conocer la prevalencia de cepas resistentes en nuestro medio.

Material y métodos: Cepas: 102 aislados clínicos de *Mycobacterium tuberculosis* aisladas a lo largo de 7 años y elegidas al azar en nuestro cepario. La localización de la infección fue: pulmonar (78,1%), extrapulmonar (18,7%) y mixta (3,1%). Dentro de los aislados provenientes de infecciones extrapulmonares, la distribución fue: tejidos blandos (50%), renal (30%), oseo-articular (10%), intestinal (5%), ótico (5%) y genital (5%). El 94,1% eran sensibles a isoniazida y a rifampicina y el 97% a etambutol. Todas eran sensibles a estreptomina y a pirazinamida. **Extracción del DNA:** Se realizó mediante el protocolo descrito por Van Embden et al (J. Clin Microbiol, 1993). **Amplificación del fragmento QRDR del gen gyrA:** Se realizó con los cebadores Gyr-A1: 5'-cagctacatgcactatgcga-3' y Gyr-A2: 5'-cagctacatgcactatgcga-3'. **Detección del fragmento amplificado:** Se visualizó el amplificado en un gel de agarosa al 2% teñido con bromuro de etidio. **Secuenciación:** Tras la correcta amplificación del fragmento, el proceso de secuenciación se realizó en ambas direcciones, enviando las muestras a Macrogen (Corea del Sur). **Análisis de los resultados:** Se estudió la presencia de mutaciones del gen gyrA, mediante el análisis del fragmento amplificado con el GenBank y comparando las secuencias con la de cepas sensibles y resistentes a fluoroquinolonas, previamente descritas en la literatura.

Resultados: Tras el análisis del fragmento amplificado de 320 bp no hemos encontrado la presencia de ninguna de las mutaciones asociadas a la resistencia a fluoroquinolonas previamente descritas en la literatura: Gly-88 → Cys, Ala-90 → Val, Ser-91 → Pro, Asp-94 → Asn, His, Gly, Tyr, Ala. Sin embargo, hemos encontrado una variabilidad en la secuencia del codón 95 (polimorfismo natural), ya que el 98% de las cepas presentaba acc (treonina) mientras que el 2% presentaba agc (serina). Se observó también el codón 83 de la subunidad A de la DNA girasa, que codifica asparagina o serina y que la bibliografía sugiere como un codón que puede jugar un rol en la resistencia intrínseca a fluoroquinolonas y todas nuestras cepas codifican para Asparagina en esta posición.

Conclusiones: La ausencia de mutaciones en el fragmento QRDR de gyrA señala que todos los aislados estudiados son sensibles in vitro a fluoroquinolonas, lo que apoya la utilidad de estos fármacos en el

tratamiento de la tuberculosis cuando no se puede realizar con los fármacos clásicos por resistencia o intolerancia a alguno de ellos. Sin embargo, hay que realizar estudios más amplios que permitan conocer la incidencia de resistencia a estos compuestos en un número mayor de cepas resistentes a isoniácida o a rifampicina. Por otra parte, también se debe evaluar la importancia clínica de la presencia de mutación en el codón 95, aunque hasta ahora no se ha podido relacionar con la resistencia.

121. ¿TIENEN ACTIVIDAD LAS FLUOROQUINOLONAS FRENTE A *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS* EN FASE LATENTE?

R. Cremades, J.C. Rodríguez, E. García-Pachón, M. Ruiz, S. Belda, L. Soler, F. Loredó, E. López, P. López y G. Royo

Servicio de Microbiología. Hospital General Universitario de Elche. Universidad Miguel Hernández.

Objetivo: Desarrollo de un modelo experimental in vitro para comparar la actividad bactericida de tres fluoroquinolonas frente a cepas de *Mycobacterium tuberculosis* en fase latente de crecimiento.

Material y métodos: Cepas: 9 aislados clínicos de *Mycobacterium tuberculosis* (3 resistentes y 6 sensibles a fluoroquinolonas según los criterios del CLSI)

Antibióticos: Ciprofloxacino, levofloxacino y moxifloxacino. **Estudio de la actividad bactericida de los fármacos frente a microorganismos en estado latente:** En un medio líquido para lograr microorganismos en fase latente (Middlebrook 7H9 a pH 4,6) se realizó un cultivo de 10^5 UFC de *M. tuberculosis* con fluoroquinolonas a diferentes concentraciones (0,1, 0,5, 1, 2, 4, 8, 16 y 50 µg/ml) y un tubo control sin antibiótico. Tras incubación durante 48 a 37 °C se realizó un subcultivo en Middlebrook 7H11. Se consideró que los fármacos presentaban actividad esterilizante si no se detectaba crecimiento visible tras 30 días de incubación de los subcultivos sólidos.

Resultados: La comparación de la actividad de los tres fármacos muestra que moxifloxacino y levofloxacino son superiores a ciprofloxacino. Aunque los tres fármacos muestran actividad frente a algunas cepas a 8 µg/ml, sólo a elevadas concentraciones (50 µg/ml) se observa que moxifloxacino y sobre todo levofloxacino, muestran actividad sobre la mayoría de las cepas. Los datos se detallan en la tabla.

Discusión: En este modelo experimental se sugiere la posibilidad de que concentraciones elevadas de fluoroquinolonas, especialmente levofloxacino y moxifloxacino puedan ser activas frente a *Mycobacterium tuberculosis* en fase latente y por tanto, que pudieran ser útiles en el tratamiento de la infección tuberculosa, teniendo en cuenta que en los macrófagos pulmonares, los niveles de los fármacos son elevados tras dosis habituales: ciprofloxacino (34,9 µg/ml), levofloxacino (28,5-105,1 µg/ml) y moxifloxacino (56,7-123,3 µg/ml). Sin embargo, estos datos preliminares deben corroborarse en estudios más amplios.

[ab]	MOXI r	MOXI s	CIPRO r	CIPRO s	LEVO r	LEVO s
control	0%	0%	0%	0%	0%	0%
0,1	0%	0%	0%	0%	0%	0%
0,5	0%	0%	0%	0%	0%	0%
1	0%	0%	0%	0%	0%	0%
2	0%	0%	0%	0%	0%	0%
4	0%	0%	0%	0%	0%	0%
8	0%	33,30%	0%	16,60%	0%	16,60%
16	0%	50%	0%	16,60%	0%	66,60%
50	33,30%	66,60%	0%	16,60%	0%	83,30%

r: cepas originalmente resistentes a fluoroquinolonas; s: cepas originalmente sensibles a fluoroquinolonas.

122. RESISTENCIA DE *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS* ASOCIADA A LA INMIGRACIÓN EN EL HOSPITAL PUERTA DE HIERRO DE MADRID 2000-2008

M. Muñoz, M.F. Guzmán, A. Ortega, J. Esperalba y R. Daza

Servicio de Microbiología. Hospital Puerta de Hierro Majadahonda. Madrid.

Introducción: La tuberculosis resistente a fármacos es un problema clínico y epidemiológico de amplia distribución mundial que implica una elevada mortalidad y supone un gran obstáculo para el control de la enfermedad.

Objetivo: Valorar la sensibilidad a los tuberculostáticos de primera línea (isoniácida, Rifampicina, Estreptomina, Etambutol y Pirazinamida) en las cepas de *M. tuberculosis* aisladas en nuestro hospital y estudiar la inmigración como factor relacionado con la resistencia.

Material y métodos: Estudio retrospectivo de 464 cepas de *M. tuberculosis* aisladas en el Hospital Puerta de Hierro en un período de 9 años comprendido entre 2000-2008 ambos inclusive, en el que se estudiaron 45930 muestras. Se procesaron utilizando el sistema BACTEC MGIT 960 y el medio sólido Löwenstein Jensen, la identificación se realizó por sondas de hibridación Accuprobe Gen Probe® y se llevó a cabo el estudio de sensibilidad (BACTEC MGIT 960) al primer aislado de cada paciente.

Resultados: En este período se aisló *M. tuberculosis* en 464 pacientes, de los cuales 150 eran pacientes inmigrantes (PI). El 76,29% (354 cepas) resultaron ser sensibles a todos los tuberculostáticos estudiados y el 23,7% (110 cepas) fueron resistentes a uno o varios de los mismos. Destacan por su mayor porcentaje de resistencia la isoniácida con un 10,78% (50 cepas) 20 pertenecientes a PI y la estreptomina con un 10,56% (49 cepas) de las que 24 eran de PI. La resistencia para etambutol fue de un 3,45% (16 cepas, 6 de PI), rifampicina 1,94% (9 cepas, 4 de PI) y pirazinamida 1,29% (6 cepas, 1 de PI). Se aislaron 3 cepas (0,65%) MDR-TB de las cuales una de ellas pertenecía a inmigrantes y 4 cepas (0,86%) multirresistentes XDR-TB, 3 de ellas de pacientes inmigrantes.

Conclusión: A día de hoy el porcentaje de cepas multirresistentes en nuestro hospital no es muy elevado pero sí se encontró un porcentaje mayor de resistencias en la población inmigrante respecto a la población española. Estos datos apoyan, con el fin de controlar la enfermedad, la recomendación de hacer en todos los casos de tuberculosis estudios de sensibilidad y la posibilidad de que el tratamiento inicial en este grupo de población se haga con 4 fármacos en lugar de 3.

Sesión 9:

Enterococcus spp., *S. pneumoniae* y *C. difficile*

123. EVALUACIÓN DE LOS RESULTADOS DEL PROGRAMA DE CONTROL EXTERNO DE CALIDAD SEIMC EN LA DETECCIÓN DE RESISTENCIA A GLUCOPÉPTIDOS EN ENTEROCOCOS

R. Guna^{1,2}, N. Orta^{1,3}, M. Ovies¹, C. Gimeno^{1,2,5} y J.L. Pérez^{1,4}

¹Programa de Control de Calidad SEIMC. ²Servicio de Microbiología. Hospital General de Valencia. ³Servicio de Microbiología. Hospital Francisc de Borja de Gandía. ⁴Servicio de Microbiología. Hospital Son Dureta. Palma de Mallorca. ⁵Departamento de Microbiología. Facultad de Medicina de Valencia.

Introducción: El diagnóstico de las infecciones bacterianas y la detección de patrones de resistencias a los diferentes antibióticos constituyen una de las principales tareas diarias de los laboratorios de microbiología. La evaluación de su capacidad para llevar a cabo la identificación bacteriana, el estudio de sensibilidad y la detección de