

Bajo nivel de resistencia a fármacos en cepas de *Mycobacterium tuberculosis* aisladas en Gipuzkoa (1993-2001)

Sr. Editor: La bibliografía internacional difunde ampliamente los trastornos asociados a la elevada incidencia de tuberculosis resistente a los fármacos¹. En nuestro entorno, salvo aisladas excepciones^{2,3}, en la mayoría de las publicaciones se reflejan resistencias primarias a isoniácida inferiores al 4%⁴⁻⁶, límite por encima del cual se aconsejaría incorporar un cuarto fármaco al tratamiento empírico habitual⁷. Otro hecho destacado es que la proporción de cepas multirresistentes en nuestro medio no parece superar el 2%^{4,6,8}.

Se presenta una revisión retrospectiva de la sensibilidad de 1.011 cepas de *Mycobacterium tuberculosis* aisladas en Gipuzkoa desde 1993 hasta 2001. Para su estudio se utilizó el método indirecto de las proporciones⁹, en placas con agar Middlebrook 7H11 suplementado con OADC (BBL, Becton Dickinson Microbiology Systems, EE.UU.). Los antibióticos utilizados fueron discos de isoniácida (INH) de 1 y 5 µg (Oxoid, Inglaterra), rifampicina (RF) de 5 µg (Oxoid), estreptomycin (STR) de 10 µg (BBL) y 50 µg (Oxoid) y etambutol (ET) de 25 µg (BBL). Los discos se colocaron, embebidos en el agar, en el centro de cada cuadrante de placas de Petri de 9 cm de diámetro con 4 compartimentos. La concentración final de los antimicrobianos en el medio fue 0,2 y 1 µg/ml de INH, 1 µg/ml de RF, 2 y 10 µg/ml de STR y 5 µg/ml de ET; un cuadrante sin drogas sirvió de control de crecimiento. Una vez sembradas las cepas, las placas se sellaron con cinta adhesiva (Surgical Tape Micropore, 3M, EE.UU.) y se incubaron a 35 °C en atmósfera

enriquecida con dióxido de carbono al 5%, revisándose a los 12 y 21 días.

De las 1.011 cepas estudiadas, 59 (5,8%) presentaron algún tipo de resistencia: 50 (4,9%), 11 (1,1%), 16 (1,6%) y 3 (0,3%) fueron resistentes a INH, RF, STR y ET, respectivamente. La resistencia a dos o más drogas se detectó en 16 cepas, aunque sólo 10 (1%) cumplieron los criterios de multirresistencia (al menos resistentes a INH + RF). Las 59 cepas se aislaron en 58 pacientes, 17 mujeres (29,3%) y 41 varones (70,7%). Una paciente tuvo dos aislamientos diferentes (en el año 2001 una cepa multirresistente y en 2000 una resistente a INH, tras un primer aislamiento en 1999 de una cepa sensible a todos los fármacos). A lo largo de los años no se observó un incremento en las resistencias; la distribución por años aparece reflejada en la tabla 1. El 36,5% de las cepas resistentes se aisló en pacientes con tratamientos previos. En 7 pacientes (dos con resistencia a INH + STR, dos a STR, dos a INH y uno a RIF) no pudo obtenerse este dato clínico. Tres de los pacientes con cepas resistentes procedían de otros países (5,3% del total de pacientes con *M. tuberculosis* resistente). De las 10 cepas multirresistentes, cinco se aislaron en el año 1997; ni en éste ni en otros años se detectaron brotes asociados a cepas resistentes.

Otros trabajos publicados en nuestro medio, en Vizcaya⁴, Madrid⁸, La Coruña⁵ y Barcelona⁶, reflejan cifras similares de cepas resistentes a algún fármaco (2,7⁴, 3,6⁸, 2,8⁵ y 7,5%⁶) y de cepas multirresistentes (0⁴, 0,9⁸, 0,8⁵ y 1,9%⁶). Las desviaciones con respecto a estas últimas cifras de multirresistencia son debidas a un sesgo detectado por existencia de brotes³ o son incomprensibles por alejarse más allá de lo esperado en esta región de Europa².

El conocimiento de los datos globales de resistencia a escala mundial es insuficiente para plantear el tratamiento empírico de los casos de tuberculosis adquirida en cada región. En nuestro medio, debido a que las cifras de resistencia a isoniácida son bajas, se debe iniciar el tratamiento antituberculoso con tres fármacos. En cepas aisladas en pacientes que procedan de países con cifras altas de resistencia es recomendable el inicio del tratamiento con cuatro fármacos. Los estudios de susceptibilidad son siempre aconsejables en una entidad como la tuberculosis, y son imprescindibles en pacientes que han seguido tratamiento previo. La situación de las resistencias a los fármacos antituberculosos y el número de cepas multirresistentes en nuestro entorno no constituye aún un problema grave; pese a todo, es fundamental la supervisión de la evolución de las resistencias.

Pedro Idigoras, Adoración Valiente,
Luis Iglesias, Luis Piñeiro
y Emilio Pérez-Trallero
Servicio de Microbiología. Hospital
Donostia. San Sebastián. España.

Bibliografía

1. 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.
2. Casal M, Gutiérrez J, Ruiz P. Estado actual de la resistencia múltiple a fármacos en la tuberculosis. Rev Esp Quimioter 2000;13:167-70.
3. Grupo de Estudio de Tuberculosis Resistente de Madrid. Estudio transversal multihospitalario de tuberculosis y resistencias en Madrid (octubre de 1993-abril de 1994). Med Clin (Barc) 1996;106:1-6.

TABLA 1. Distribución anual de las resistencias a fármacos de *Mycobacterium tuberculosis*

Año	Cepas	(R)	INH (R)	RF (R)	STR (R)	ET (R)	MULTI (R)	POLI (R)
1993	68	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
1994	114	13 (11,4)	12 (10,5)	1 (0,9)	0 (0)	2 (1,8)	1 (0,9)	1 (0,9)
1995	113	8 (7,1)	8 (7,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
1996	105	7 (6,7)	5 (4,8)	0 (0)	3 (2,9)	1 (1)	0 (0)	2 (1,9)
1997	84	6 (7,1)	6 (7,1)	5 (6)	4 (4,8)	0 (0)	5 (6)	1 (1,2)
1998	153	7 (4,6)	4 (2,6)	0 (0)	5 (3,3)	0 (0)	0 (0)	2 (1,3)
1999	138	6 (4,3)	5 (3,6)	3 (2,2)	1 (0,7)	0 (0)	2 (1,4)	0 (0)
2000	148	9 (6,1)	7 (4,7)	1 (0,7)	3 (2)	0 (0)	1 (0,7)	0 (0)
2001	88	3 (3,4)	3 (3,4)	1 (1,1)	0 (0)	0 (0)	1 (1,1)	0 (0)
Total	1.011	59 (5,8)	50 (4,9)	11 (1,1)	16 (1,6)	3 (0,3)	10 (1)	6 (0,6)

Los resultados vienen expresados en número. Las cifras entre paréntesis corresponden al porcentaje. INH: isoniácida; RF: rifampicina; STR: estreptomycin; ET: etambutol; (R): cepas resistentes. MULTI (R): cepas multirresistentes (al menos INH + RF). POLI (R): cepas resistentes a más de un fármaco no incluidas en el anterior apartado.

4. Echeverría MJ, Ayarza R, Jiménez MS, López de Goicoechea MJ, Berdonces P, Ibarretxebea AB. Estudio de la resistencia primaria de *Mycobacterium tuberculosis* en la comarca interior de Vizcaya. Rev Esp Quimioter 1999;12:152-3.
5. García Rodríguez JF, Marino Callejo A, Lorenzo García MV, Rodríguez Mayo M, Domínguez Gómez D, Sesma Sánchez P. Resistencias de *Mycobacterium tuberculosis* en Ferrol. Factores asociados. Med Clin (Barc) 1999;113:572-4.
6. Martín-Casabona N, Alcaide F, Coll P, González J, Manterola JM, Salvado M, et al. (Grupo de Trabajo sobre Resistencias en Tuberculosis). Farmacorresistencia de *Mycobacterium tuberculosis*. Estudio multicéntrico en el área de Barcelona. Med Clin (Barc) 2000;115:493-8.
7. American Thoracic Society. Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children. Am J Respir Crit Care Med 1994;149:1359-74.
8. García Vázquez E, Esteban J, De Górgolas M, Fernández Guerrero ML. Infección por *Mycobacterium tuberculosis* resistente en una población hospitalaria. Estudio longitudinal de casos incidentes en la Fundación Jiménez Díaz (1991-1997). Rev Clin Esp 1999;199:564-8.
9. Antimycobacterial susceptibility testing; proposed standard. NCCLS Document M24-P. Villanova, PA, USA, 1990;10.