



Original

Resistencia a fármacos antituberculosos de primera línea en España durante 2010-2011. Estudio RETUBES



Rafael Blanquer^{a,n,*}, Teresa Rodrigo^{b,n,o}, Martí Casals^{c,n,o}, Juan Ruiz Manzano^{d,n,p}, José María García-García^{e,n}, José Luís Calpe^{f,n}, Eulalia Valencia^{g,n}, Teresa Pascual^{h,n}, Isabel Mir^{i,n}, María Ángeles Jiménez^{j,n}, Fernando Cañas^{k,n}, Rafael Vidal^{l,n}, Antón Penas^{m,n}, Joan A. Caylà^{c,n,o} y Grupo de Trabajo del Programa Integrado de Investigación en Tuberculosis en España[◇]

^a Servicio de Neumología, Hospital Universitario Dr. Peset, Valencia, España

^b Fundación Respira de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), Barcelona, España

^c Agencia de Salud Pública de Barcelona, Barcelona, España

^d Servicio de Neumología, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España

^e Servicio de Neumología, Hospital San Agustín, Avilés, Asturias, España

^f Servicio de Neumología, Hospital La Marina Baixa, Villajoyosa, Alicante, España

^g Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Carlos III, Madrid, España

^h Servicio de Neumología, Hospital de Cabueñes, Gijón, Asturias, España

ⁱ Servicio de Neumología, Hospital son Llätzer, Palma de Mallorca, Islas Baleares, España

^j Unidad de Prevención y Control de la Tuberculosis, Barcelona, España

^k Hospital Insular de Gran Canaria, Las Palmas de Gran Canaria, Las Palmas, España

^l Servicio de Neumología, Hospital de Vall d'Hebron, Barcelona, España

^m Servicio de Neumología, Complejo Hospitalario Xeral-Calde, Lugo, España

ⁿ Programa Integrado de Investigación en Tuberculosis de SEPAR (PII-TB)

^o Centro de Investigación Biomédica en Red de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP)

^p Centro de Investigación Biomédica en Red de Respiratorio (CIBERESP)

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 19 de febrero de 2014

Aceptado el 2 de junio de 2014

On-line el 11 de julio de 2014

Palabras clave:

Tuberculosis

Resistencia a fármacos

Tuberculosis multirresistente

Isoniacida

Factores de riesgo

R E S U M E N

Introducción: La magnitud de la resistencia actual a fármacos antituberculosos en España es desconocida. El objetivo del estudio es describir la resistencia a fármacos antituberculosos de primera línea y determinar sus factores asociados.

Métodos: Estudio prospectivo multicéntrico de pacientes tuberculosos adultos con aislamiento de *Mycobacterium tuberculosis* y antibiograma de fármacos de primera línea en 32 hospitales y un centro extrahospitalario del sistema sanitario nacional durante los años 2010 y 2011.

Resultados: Se estudió a 519 pacientes, 342 españoles y 177 (34,1%) extranjeros, 48 de ellos (9,2%) con resistencia a cualquier fármaco, de los que 35 (6,7%) eran resistentes a isoniácida. Hubo 10 casos multirresistentes (1,9%) y ninguno extremadamente resistente. Se detectó resistencia inicial a isoniácida en 28 de los 487 (5,7%) pacientes sin antecedentes de tratamiento antituberculoso previo, afectando más a los extranjeros ($p < 0,01$), y resistencia adquirida en 7 (22,6%) casos previamente tratados. La multirresistencia fue inicial en 6 casos (1,2%) y adquirida en otros 4 (12,9%). Los factores asociados a tener resistencia inicial a isoniácida fueron ser inmigrante y la convivencia en grupo (OR = 2,3; IC del 95%, 0,98-5,67, y OR = 2,2; IC del 95%, 1,05-7,07, respectivamente). El factor asociado a la existencia de resistencia adquirida a isoniácida fue la edad inferior a 50 años ($p = 0,03$).

Conclusiones: La tasa de resistencia inicial a isoniácida es superior a la estimada, probablemente debida al aumento de la inmigración durante los últimos años, lo que aconseja su vigilancia nacional sistemática. Los individuos inmigrantes y los que conviven en grupo tienen mayor riesgo de tener resistencia a isoniácida.

© 2014 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de SEPAR.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: rafa267.rb@gmail.com (R. Blanquer).

◇ Los nombres de los componentes del Grupo de Trabajo del Programa Integrado de Investigación en Tuberculosis en España están relacionados en el [anexo](#).

Resistance to First-Line Antituberculosis Drugs in Spain, 2010-2011. RETUBES Study

A B S T R A C T

Keywords:
Tuberculosis
Drug resistance
Multiresistant tuberculosis
Isoniazid
Risk factors

Introduction: The magnitude of current resistance to antituberculosis drugs in Spain is unknown. The objective of this study is to describe resistance to first-line antituberculosis drugs and determine the associated factors.

Methods: Prospective multicenter study of adult tuberculosis patients with positive *Mycobacterium tuberculosis* culture and antibiogram including first-line drugs in 32 hospitals and one out-patient center of the Spanish Health System between 2010 and 2011.

Results: A total of 519 patients, 342 Spanish nationals and 177 (34.1%) foreigners were studied. Drug resistance was found in 48 (9.2%), of which 35 (6.7%) were isoniazid-resistant. There were 10 (1.9%) multiresistant cases and no strain was extremely resistant. Initial isoniazid resistance was detected in 28 of the 487 (5.7%) antituberculosis-naïve patients, most of whom were foreigners ($P<.01$). Acquired resistance was seen in 7 (22.6%) previously treated cases. Multiresistance was initial in 6 cases (1.2%) and acquired in another 4 (12.9%). Factors associated with initial isoniazid resistance were immigrant status and group cohabitation OR = 2.3; 95%CI: .98-5.67 and OR = 2.2; 95%CI: 1.05-7.07 respectively). The factor associated with acquired resistance to isoniazid was age below 50 years ($P=.03$).

Conclusions: The rate of initial isoniazid resistance is greater than estimated, probably due to the increase in immigration during recent years, suggesting that systematic national monitoring is required. Immigrants and those who cohabit in groups have a higher risk of isoniazid resistance.

© 2014 Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of SEPAR.

Introducción

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que en 2011 hubo 8,7 millones (125/100.000 habitantes) de nuevos casos de tuberculosis (TB), el 13% de ellos infectados por VIH. La mortalidad mundial de la TB ha disminuido un 41% desde 1990¹, mientras se espera también un descenso en su morbilidad al haberse logrado una tasa de cumplimiento del tratamiento mayor del 85% en los nuevos casos y del 87% en enfermos bacilíferos¹, esperanza que puede truncarse por el aumento de casos con *Mycobacterium tuberculosis* (MT) resistente a fármacos (DR-TB), multirresistentes (MDR-TB) y extremadamente resistentes (XDR-TB). Se estima que el 3,7% de los nuevos casos y el 20% de los casos tratados con anterioridad tienen MDR-TB, siendo XDR-TB el 9% de las MDR-TB notificadas¹. La OMS y la Unión Internacional contra la Tuberculosis y las Enfermedades Respiratorias iniciaron en 1994 su *Proyecto Global para la Vigilancia de la Resistencia a Fármacos Antituberculosos*, recopilando datos mundiales estandarizados de cepas de MT estudiadas en laboratorios de microbiología expresamente acreditados². En su último informe, con datos de 2002-2007, estima una prevalencia media de DR-TB del 11,1% y una prevalencia de MDR-TB del 1,6% en pacientes nuevos sin tratamiento previo^{3,4}. Un informe posterior concluye que en 2009 y en 2010 se registraron las tasas globales de MDR-TB más altas de la historia (65,1% en Moldavia)⁵.

Las tasas de resistencia detectadas durante 2005 en las únicas 3 zonas españolas (Barcelona, Galicia y Aragón) que participan en dicho programa oscilaron entre: DR-TB 7,3-9,9%; resistencia a isoniácida (DR-TB-H) 3,9-7,1% y MDR-TB 0,3-1,8%³⁻⁵. El Centro Europeo para el Control de las Enfermedades, basándose en datos españoles del 2010 con antibiograma realizado en el 35,5% de los casos, publica tasas de DR-TB-H del 7,7% y MDR-TB del 3,5%, de las que el 6,1% son XDR-TB⁶. Dos estudios representativos de la población tuberculosa española describen resultados similares con las siguientes tasas: DR-TB del 7,9-8,3%, DR-TB-H próximas al 5% y escasa MDR-TB en pacientes nunca tratados con anterioridad^{7,8}.

El objetivo de nuestro estudio es realizar una estimación prospectiva de la DR-TB a fármacos de primera línea en España, en una cohorte de pacientes tuberculosos con cultivo de MT y antibiograma sistemáticos.

Método

El estudio RETUBES es un estudio observacional prospectivo y multicéntrico de una cohorte de pacientes diagnosticados de TB en España entre el 1 de enero del 2010 y el 31 de diciembre del 2011, en los que se ha aislado MT y se ha determinado su antibiograma. El estudio fue diseñado por el Programa Integrado de Investigación en Tuberculosis (PII-TB) de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) y ofrecido a todos sus miembros con el soporte de la infraestructura del PII-TB y de una beca SEPAR 2008 de ayudas a la investigación.

Se ha incluido a 519 pacientes adultos diagnosticados de TB por neumólogos y especialistas en enfermedades infecciosas del PII-TB en 32 hospitales y una unidad extrahospitalaria de 13 comunidades autónomas (CC. AA.) que aceptaron participar en el estudio. Los criterios de inclusión de los pacientes han sido: haber cumplido 18 años, aislamiento de MT, investigación con antibiograma de fármacos de primera línea y consentimiento informado del paciente para la utilización de sus datos. Para caracterizar a los pacientes según el antecedente o no de tratamiento antituberculoso previo, se ha excluido un caso por pérdida del dato.

El aislamiento de MT se ha efectuado en cada centro por su método habitual a partir de cultivos en medio sólido de Lowenstein-Jensen (L-J) o en medio líquido confirmado posteriormente por L-J. Los antibiogramas se han realizado en los hospitales de tercer nivel por el método habitual en su laboratorio, mientras que en el resto de los hospitales se han derivado a centros de referencia nacional. La sensibilidad a fármacos se ha estudiado por métodos fenotípicos convencionales, en medio sólido por el método indirecto de las proporciones o en medio líquido mediante BACTEC™ MGIT 960 automatizado (Becton Dickinson Diagnostic Systems, Sparks, MD, EE. UU.).

Definiciones

DR-TB: TB con resistencia de MT a cualquier fármaco antituberculoso de primera línea.

DR-TB-H: TB con resistencia de MT a H.

MDR-TB: TB con resistencia de MT, al menos a H y rifampicina (R).

XDR-TB: MDR-TB con resistencia adicional de MT a una fluoroquinolona y al menos a uno de los 3 fármacos antituberculosos de segunda línea (capreomicina, kanamicina o ampicacina).

Resistencia inicial: resistencia de MT a uno o más fármacos antes de iniciar el tratamiento de un paciente nuevo que nunca ha sido tratado con fármacos antituberculosos.

Resistencia adquirida: resistencia de MT a uno o más fármacos en pacientes previamente tratados durante uno o más meses con fármacos antituberculosos.

Extranjero: en este estudio, los casos de TB se corresponden con emigrantes por motivos económicos procedentes de países en vías de desarrollo.

Variables

Los datos se recogieron y registraron en un cuaderno electrónico cumplimentado en la web para su depuración y análisis. La variable principal fue la resistencia a fármacos antituberculosos de primera línea, mientras las variables secundarias incluyeron las características epidemiológicas, microbiológicas y clínicas.

Análisis estadístico

Se realizó un estudio descriptivo de la prevalencia de MT con resistencias a fármacos mediante distribución de frecuencias para las variables cualitativas. El análisis bivariado se realizó mediante la prueba de la χ^2 con el test de Fisher bilateral y la corrección de Yates cuando los valores esperados fueron inferiores a 5. Los factores de riesgo para DR-TB-H en pacientes nunca tratados se analizaron mediante regresión logística (método stepwise), incluyendo de forma exploratoria todos aquellos factores que influían a nivel bivariado. La prueba de Hosmer y Lemeshow se usó para comprobar la bondad del ajuste del modelo. Un valor de $p < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo. Los factores asociados a DR-TB-H en pacientes previamente tratados solo se pudieron explorar a nivel bivariado, ya que, a nivel multivariado, tenían insuficiente poder estadístico. Como medida de asociación se calculó la *odds ratio* (OR) con intervalos de confianza del 95% (IC del 95%). Todos los análisis se realizaron usando el paquete estadístico SPSS v.18.0 (SPSS Inc, Chicago, EE. UU.).

El proyecto fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital Universitario Dr. Peset de Valencia y por los CEIC de otros 12 hospitales nacionales. Todos los registros con datos identificativos de pacientes fueron tratados de manera confidencial de acuerdo con la Ley española 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal.

Resultados

Se incluyó a 554 pacientes tuberculosos con cultivo positivo de MT, limitando la muestra del estudio a los 519 que disponían de antibiograma, 342 (65,9%) españoles y 177 (34,1%) extranjeros. Las características sociodemográficas y clínicas se describen en [tabla 1](#).

Se detectó DR-TB en 48 (9,2%) pacientes, 35 (6,7%) de ellos resistentes a H, 10 (1,9%) resistentes a R, todos ellos MDR-TB, y el resto resistentes a otros fármacos ([tabla 2](#)). La resistencia a H fue más frecuente en extranjeros ([tabla 3](#)).

Entre los 518 casos en que fue posible conocer el antecedente de tratamiento antituberculoso previo, 487 (94,0%) nunca habían sido tratados —321 españoles y 166 extranjeros en similar porcentaje—, mientras que de los 31 (6,1%) casos que habían sido previamente tratados, 21 eran españoles y 10 extranjeros. De los 35 pacientes resistentes a H, 28/487 (5,7%) no habían sido anteriormente tratados, mientras 7/31 (22,6%) sí lo habían sido. De los 10 pacientes con MDR-TB, 6/487 (1,2%) nunca habían sido tratados con anterioridad

Tabla 1

Características sociodemográficas y clínicas de los 519 pacientes tuberculosos incluidos en el estudio RETUBES

Características	N	%
Sexo		
Hombre	336	65,0
Mujer	161	31,0
Edad (años)		
18-30	131	25,2
31-50	206	39,7
> 50	164	31,6
País de origen		
Español	342	65,9
Extranjero	177	34,1
Consumo de tabaco		
No fumador	254	48,9
Fumador	183	35,3
Exfumador	71	13,7
Consumo de alcohol		
No	398	76,7
Sí	107	20,6
Infección por VIH		
No	396	76,3
Desconocido	91	17,5
Sí	19	3,7
Atención médica		
Hospital terciario	289	55,7
Atención Primaria	98	18,9
Especialista	75	14,5
Otros	53	10,1
Convivencia		
Familia	362	69,8
Grupo	60	11,6
Vive solo	51	9,8
Indigente	8	1,5
Prisión	1	0,2
Comprensión del idioma		
Alta	434	83,6
Baja	40	7,7
Lugar de realización del antibiograma		
Hospital terciario	319	61,5
Centro de referencia	198	38,1
Pauta de tratamiento inicial		
4 fármacos (HRZE)	362	69,7
3 fármacos (HRZ)	115	22,2
Otra	42	8,1

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

La diferencia entre 519 y los totales de cada variable corresponden a casos en los que no consta el dato.

y 4/31 (12,9%) lo habían sido. Once de los 28 pacientes nunca tratados con DR-TB-H eran españoles (3,4%) y 17 (10,2%) extranjeros ([tabla 3](#)). El 70% de los pacientes del estudio iniciaron el tratamiento de la TB con 4 fármacos (HRZE) y el 22% con un régimen de 3 fármacos (HRZ) ([tabla 1](#)).

Resultaron ser factores de riesgo para DR-TB-H inicial ser extranjero y la convivencia en grupo ([tabla 4](#)). La edad menor de 50 años fue también un factor asociado a la DR-TB-H adquirida ([tabla 5](#)).

Discusión

El control adecuado de la TB precisa conocer periódicamente la prevalencia de las resistencias de MT a fármacos antituberculosos. El Sistema Nacional de Salud, a instancias del Área de Tuberculosis e Infecciones Respiratorias de la SEPAR, promovió en 2007 el Plan para la Prevención y Control de la Tuberculosis en España, en el que se recomienda el estudio sistemático con antibiograma⁹ pero los resultados publicados hasta ahora por la Red Nacional de

Tabla 2

Resistencia a fármacos antituberculosos en los 519 casos incluidos en el estudio RETUBES

Fármacos	N (%)
Uno o más	48 (9,2)
H	35 (6,7); 10 de ellos con MDR-TB
H solo	14 (2,7)
HS	10 (1,9)
HZ	1 (0,2)
MDR	10 (1,9)
HR	3 (0,6)
HRS	1 (0,2)
HRE	1 (0,2)
HRZS	1 (0,2)
HRZE	1 (0,2)
HRZES	3 (0,6)
R	10 (1,9), todos MDR
S	23 (4,4)
S	8 (1,5)
HS	10 (1,9)
MDR	5 (1,0)
Z	11 (2,1), 5 MDR
E	5 (1,0), todos MDR

E: etambutol; H: isoniácida; MDR: multirresistencia a fármacos antituberculosos. R: rifampicina; S: estreptomina; Z: piracinamida.

Las diferentes combinaciones de resistencia a H, R y otros fármacos corresponden a las 10 MDR.

Vigilancia Epidemiología (RENAVE) no recogen dicho dato^{10,11}. Este es el primer estudio prospectivo de DR-TB realizado en España por una sociedad científica a partir de antibiogramas sistemáticos en una amplia cohorte de pacientes.

Nuestro estudio detectó una prevalencia aceptable de resistencia de MT a fármacos de primera línea, especialmente en la población autóctona (tablas 2 y 4), aunque superior a la descrita en estudios previos^{3,8}, lo que probablemente se debe al fenómeno migratorio observado en España durante los últimos años. Destacamos que todos los casos de resistencia a R son MDR-TB, la ausencia de XDR-TB en contra de un estudio previo¹² y la detección de factores de riesgo para DR-TB-H.

La tasa de DR-TB-H en nuestro estudio es superior a la de Portugal, similar a las de Francia y Dinamarca, e inferior a las de Italia y otros países centroeuropeos y nórdicos con mayor proporción de pacientes extranjeros¹³⁻¹⁵. El aumento de DR-TB-H, que se ha relacionado con la transmisión de la TB en población extranjera¹⁶, puede propagar la infección por cepas resistentes a H, sobre todo entre los sujetos más jóvenes¹⁷.

Las tasas de DR-TB-H y MDR-TB en los casos sin tratamiento antituberculoso previo reflejan fielmente la transmisión reciente de la TB, siendo la resistencia a H el primer escalón para el desarrollo de MDR-TB y XDR-TB^{3,18}. La DR-TB-H inicial, es decir, la diagnosticada

antes de iniciar el tratamiento de un paciente nuevo sin antecedentes de tratamiento antituberculoso previo^{19,20}, puede incluir resistencia primaria o resistencia adquirida oculta pero suele ser transmitida¹⁸.

Hasta ahora, se desconocía la tasa actual de DR-TB-H inicial en España, mientras que la tasa de MDR-TB inicial se cifraba en el 2%²¹, superando la estimación previa del 0,2%³. Es inquietante que la tasa de DR-TB-H inicial en nuestro estudio sea superior a la publicada para España por organizaciones internacionales^{3,4} y por un estudio previo⁸. Aun así, las tasas iniciales de DR-TB-H y MDR-TB observadas son inferiores a las tasas medias de la CEE en el 2010 (7,8% y 2,6%, respectivamente), similares a las descritas para Gran Bretaña y Portugal, aunque inferiores a las de otros países centroeuropeos y nórdicos con mayor proporción de pacientes extranjeros²². En el contexto nacional, nuestras tasas son muy superiores a las referidas en una excelente revisión de estudios previos que publica, en pacientes nunca tratados, una tasa promedio del 3,0% en DR-TB-H, con gran variabilidad (0%-5,1%), y 0,37% en MDR-TB²³. En estudios locales posteriores, la tasa de DR-TB-H inicial oscila del 1,9 al 4,4%, llegando al 5,3% en una comarca con abundante inmigración²⁴⁻²⁷, mientras la MDR-TB inicial no sobrepasa el 1,4%^{25,26}.

La resistencia a fármacos antituberculosos en casos previamente tratados se suele etiquetar como resistencia adquirida, aunque también puede incluir a pacientes inicialmente infectados o reinfectados por una cepa resistente^{3,18}. Nuestras tasas de DR-TB-H adquirida (22,6%) y MDR-TB adquirida (12,9%) son similares a las de otro estudio nacional⁸, inferiores a la media de la CEE, Rumanía, Bulgaria y Suecia, aunque superiores a las de otros países²⁸.

La probabilidad de generar una cepa resistente durante el tratamiento de la TB es máxima en la fase inicial de tratamiento intensivo, cuando la población bacteriana es mayor²⁹. El 70% de nuestros pacientes iniciaron su tratamiento con una pauta de 4 fármacos (HRZE), superando el porcentaje de un estudio previo¹², mientras el 22% lo hicieron con pauta de 3 fármacos (HRZ), parte de ellos con visión directa negativa, cultivo positivo y antibiograma conocido. En pacientes nuevos sin enfermedad previa, se debe iniciar el tratamiento con 4 fármacos mantenidos hasta conocer el resultado del antibiograma y, si no se dispone de él, es necesario estimar la probabilidad de DR-TB para evitar el desarrollo de cepas resistentes³⁰⁻³³, ya que la incidencia de fracasos, abandonos, resistencia adquirida e incluso MDR-TB es mayor entre los casos con DR-TB inicial no identificada, sobre todo con resistencia a R y en menor proporción a H, que han sido tratados con pauta estándar, especialmente si es con solo 3 fármacos^{19,29,33}.

En nuestro estudio, los pacientes nuevos sin tratamiento antituberculoso previo que son extranjeros o conviven en grupo tienen mayor riesgo de presentar resistencia inicial. La condición de extranjero es un conocido factor de riesgo de DR-TB y MDR-TB^{20,34-36} debido a que son inmigrantes por motivos económicos y proceden de países con limitados programas de control,

Tabla 3

Resistencia a isoniácida y multirresistencia según el tipo de resistencia y el país de origen en los pacientes del estudio RETUBES (N = 518)

Pacientes	Total N (%)	Españoles N (%)	Extranjeros N (%)	Valor p
<i>Pacientes sin tratamiento previo de TB</i>	487	321	166	
Resistencia a isoniácida	28 (5,7)	11 (3,4)	17 (10,2)	< 0,01
MDR ^a	6 (1,2)	2 (0,6)	4 (2,4)	0,21
<i>Pacientes con tratamiento previo de TB</i>	31	21	10	
Resistencia a isoniácida	7 (22,6)	3 (14,2)	4 (40)	0,25
MDR ^a	4 (12,9)	2 (9,5)	2 (20)	0,81
<i>Total población de estudio</i>	518	342	176	
Resistencia a isoniácida	35 (6,7)	14 (4,1)	21 (11,9)	< 0,01
MDR ^a	10 (1,9)	4 (1,2)	6 (3,4)	0,16

MDR: multirresistencia a fármacos.

^a MDR incluye las resistencias a isoniácida que son MDR.

Tabla 4
Factores predictores de resistencia a isoniazida en los pacientes sin tratamiento antituberculoso previo (N = 487). Análisis univariado y multivariado

Variables	Resistencia a H/total (%)	Valor p	OR ajustada (IC del 95%)	Valor p
<i>Edad (años)</i>				
18-30	10/121 (8,3)	0,21		
31-50	12/198 (6,1)			
> 50	5/151 (3,3)			
<i>Sexo</i>				
Hombre	20/317 (6,3)	0,22		
Mujer	7/151 (4,6)			
NC	1/19 (5,3)			
<i>País de origen</i>				
Extranjero	17/166 (10,2)	< 0,01	2,35 (0,98-5,67)	0,05
Español	11/321 (3,4)			
<i>Infección por VIH</i>				
Sí	0/17 (0,0)	0,55		
No	23/374 (6,1)			
NC	5/96 (5,2)			
<i>Consumo de tabaco</i>				
No	14/239 (5,9)	0,61		
Exfumador	2/62 (3,2)			
Fumador	12/175 (6,9)			
NC	0/11 (0,0)			
<i>Consumo de alcohol</i>				
Sí	3/98 (3,1)	0,28		
No	25/377 (6,6)			
NC	0/12 (0,0)			
<i>UDVI</i>				
Sí	1/6 (16,7)	0,36		
No	27/469 (5,7)			
NC	0/12 (0,0)			
<i>Atención médica</i>				
Hospital	15/272 (5,5)	0,88		
Atención Primaria	7/92 (7,6)			
Especialista	3/71 (4,2)			
Otros	3/48 (6,3)			
NC	0/4 (0,0)			
<i>Convivencia en grupo</i>				
Sí	8/57 (14)	< 0,01	2,72 (1,05-7,07)	0,03
No	19/394 (4,8)			
<i>Comprensión</i>				
Baja	5/39 (12,8)	0,05		
Alta	21/404 (5,2)			

H: isoniazida; IC: intervalo de confianza; NC: no consta; OR: *odds ratio*; UDVI: uso de drogas por vía intravenosa; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana. Los totales para edad, familia y comprensión no suman 28 porque se han perdido datos de 1 o 2 pacientes.

mientras que la convivencia en grupo, que suele solaparse a otras condiciones²⁰, puede facilitar una TB o una infección tuberculosa latente (ITL) por MT resistente a H³⁶, en la que el tratamiento estándar de la ITL será inefectivo³⁷.

Se estima que los pacientes del estudio son una muestra bastante representativa de la población tuberculosa española, aunque con menor tasa de pacientes infectados por VIH^{10,11}. Nuestra proporción de nuevos casos sin tratamiento antituberculoso previo (94%), similar a la nacional (92,8%) y a la reseñada en estudios previos^{7,8,10,11,26}, creemos que puede deberse al resultado satisfactorio del tratamiento en cerca del 90% de los casos^{7,12,26} —superior al nacional¹¹ y a la media de la CEE y varios de sus países^{6,13}—, que atribuimos tanto al seguimiento del paciente en el sistema sanitario público con escasas pérdidas y abandonos^{7,12}, y a la disponibilidad de fármacos combinados a dosis fijas para el tratamiento de la TB, como a la tasa de extranjeros en nuestro estudio (34,1%), inferior a la de otros países europeos¹⁰⁻¹³.

Son varias las limitaciones del estudio. El estudio microbiológico no se ha centralizado, aunque se han utilizado métodos totalmente aceptados y reconocidos. El aislamiento de MT se ha realizado en cada hospital o en su centro de referencia mediante

cultivo de la muestra en medio sólido o líquido, confirmado por cultivo en medio sólido, e identificación de MT por sonda genética o método automatizado. No hemos estudiado todos los antibiogramas en laboratorios de referencia, sino que siguiendo el proceso diagnóstico habitual en la red sanitaria nacional se han estudiado por métodos reconocidos para detectar con fiabilidad la resistencia a H y R³⁸, la mayoría de ellos mediante BACTECTM MGIT 960 y el resto por el método de las proporciones. Otras limitaciones son que no han participado en el estudio 4 CC. AA. ni la población reclusa, sin distorsionar, a nuestro juicio, la representatividad de la muestra¹⁰.

En conclusión, los resultados de este estudio prospectivo muestran un ligero incremento de la resistencia a fármacos antituberculosos en España, aumento que podría deberse a la inmigración masiva observada durante los últimos años en nuestro país. Las tasas de resistencia a H y de MDR-TB en pacientes sin antecedentes de tratamiento antituberculoso previo indican la necesidad de una vigilancia sistemática. Finalmente, concluimos que los pacientes nuevos sin tratamiento previo de TB que procedan de otros países y los que conviven en grupo tienen mayor riesgo de ser resistentes a H.

Tabla 5

Factores predictores de resistencia a isoniacida en los pacientes con tratamiento antituberculoso previo (N = 31). Análisis univariado

Variables	Resistencia a isoniacida/total (%)	Valor p
<i>Edad (años)</i>		
18-30	5/11 (45,5)	0,03
31-50	2/7 (28,6)	
> 50	0/13 (0,0)	
<i>Sexo</i>		
Hombre	4/19 (21,1)	0,47
Mujer	3/9 (33,3)	
NC	0/3 (0,0)	
<i>País de origen</i>		
Extranjero	4/10 (40)	0,25
Español	3/21 (14,3)	
<i>Consumo de tabaco</i>		
No	5/14 (35,7)	0,13
Exfumador	0/9 (0,0)	
Fumador	2/8 (25)	
<i>Consumo de alcohol</i>		
Sí	1/9 (11,1)	0,45
No	5/20 (25)	
NC	1/2 (50)	
<i>Atención médica</i>		
Hospital	3/17 (17,6)	0,50
Atención Primaria	2/6 (33,3)	
Especialista	0/3 (0,0)	
Otros	2/5 (40)	
<i>Comprensión</i>		
Baja	1/1 (100)	0,50
Alta	5/29 (17,2)	

NC: no consta.

Excluidas las variables con p > 0,5.

Financiación

Estudio financiado por la Beca número 886 de la convocatoria de Becas SEPAR 2008 de ayudas a la investigación.

Conflicto de intereses

Los autores niegan conflicto de intereses.

Anexo. Grupo de trabajo del Programa Integrado de Investigación en Tuberculosis en España

N. Altet (Unidad Prevención y Control Tuberculosis, Barcelona); F. Álvarez-Navascués (H. San Agustín, Avilés, Asturias); M. Barrón (H. San Millán-San Pedro, Logroño); R. Blanquer (H. Dr. Peset, Valencia); A. Bustamante (H. Sierrallana, Torrelavega); J.L. Calpe (H. La Marina Baixa, Villajoyosa); J.A. Caminero (Complejo Hospitalario Dr. Negrín, Las Palmas de Gran Canaria); F. Cañas (H. Insular de Gran Canaria, Las Palmas de Gran Canaria); M. Casals (Agencia de Salud Pública de Barcelona, Barcelona); X. Casas (H. Sant Boi, Barcelona); J.A. Caylà (Agencia de Salud Pública de Barcelona, Barcelona); M.L. de Souza (Unidad Prevención y Control Tuberculosis, Barcelona); J. Gallardo (H. Universitario de Guadalajara, Guadalajara); M. Gallego (Corporación Sanitaria Parc Taulí, Sabadell); F.J. García (H. Universitario de la Princesa, Madrid); J.M. García-García (H. San Agustín, Avilés, Asturias); J.A. Gullón (Hospital Universitario de Canarias, La Laguna); M.A. Jiménez (Unidad Prevención y Control Tuberculosis, Barcelona); T. Lloret (H. General Universitario de Valencia, Valencia); M. Marín (H. General de Castellón, Castellón); J.F. Medina (H. Universitario Virgen del Rocío, Sevilla); C. Milà (Unidad Prevención y Control Tuberculosis, Barcelona); I. Mir (H. Son Llàtzer, Palma de Mallorca); V. Moreno (H. Carlos III, Madrid); T. Pascual (H. de Cabueñes, Gijón); A. Penas

(Complejo Hospitalario Xeral-Calde, Lugo); T. Rodrigo (Fundación Respira de SEPAR); J. Ruiz-Manzano (H. Universitario Germans Triás i Pujol, Badalona); J. Sala (H. Universitario Joan XXIII, Tarragona); P. Sánchez (H. del Mar, Barcelona); F. Sanz (H. General Universitario de Valencia, Valencia); E. Valencia (H. Carlos III, Madrid); A. Vargas (H. Universitario Puerto Real, Cádiz); R. Vidal (H. Vall D'Hebrón, Barcelona); M.A. Villanueva (H. San Agustín, Avilés, Asturias).

Bibliografía

- World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2012. World Health Organization. WHO/HTM/2012.6 [consultado 7 Mar 2013]. Disponible en: http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/index.html
- World Health Organization. Anti-tuberculosis drug resistance in the world: The WHO/IUATLD, Global Project on Anti-tuberculosis Drug Resistance Surveillance, 1994-1997. WHO/TB/97.229. Geneva: World Health Organization; 1997 [consultado 14 Dic 12]. Disponible en: http://whqlibdoc.who.int/hq/1997/WHO_TB_97_229.pdf
- Anti-tuberculosis drug resistance in the world: Fourth global report. The WHO/IUATLD Global Project on Anti-tuberculosis Drug Resistance Surveillance 2002-2007. (WHO/HTM/TB/2008.394). Geneva: WHO, 2008 [consultado 14 Dic 2012]. Disponible en: http://whqlibdoc.who.int/hq/2008/WHO_HTM_TB_2008.394_eng.pdf
- Wright A, Zignol M, van Deum A, Falzon D, Gerdes SR, Feldman K, et al., for the Global Project on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance. Epidemiology of antituberculosis drug resistance 2002-07: An updated analysis of the Global Project on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance. *Lancet*. 2009;373:1861-73.
- Zignol M, van Gemert W, Falzon D, Sismanidis C, Glaziou P, Floyd K, et al. Surveillance of anti-tuberculosis drug resistance in the world: an updated analysis, 2007-2010. *Bull World Health Organ*. 2012;90:111d-9d [consultado 14 Dic 2012]. Disponible en: www.who.in/bulletin/volumes/90/2/11.
- European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe. 2012. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control; 2012 [consultado 6 Mar 2013]. Disponible en: <http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/1203-Annual-TB-Report.pdf>
- Caylà JA, Rodrigo T, Ruiz-Manzano J, Caminero JA, Vidal R, García JM, et al., Working Group on Completion of Tuberculosis Treatment in Spain (Study ECUTTE). Tuberculosis treatment adherence and fatality in Spain. *Respir Res*. 2009;10:121.
- Jiménez MS, Casal M, Grupo Español de Micobacteriología (GEM). Situación de las resistencias a fármacos de *Mycobacterium tuberculosis* en España. *Rev Esp Quimioter*. 2008;21:22-5.
- Tuberculosis Working Group Incorporating Scientific Societies, Autonomous Communities and the Ministry of Health and Consumer Affairs. National Plan for the Prevention and Control of Tuberculosis in Spain. *Arch Bronconeumol*. 2009;45:148-53.
- Rodríguez E, Villarrubia E, Díaz O, Hernández G, Tello O. Área de Vigilancia de la Salud Pública. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Situación de la tuberculosis en España. Casos de tuberculosis declarados a la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica en 2010. *Boletín epidemiológico semanal (semanas 7-10)*. 2012;20:26-41 [consultado 20 Dic 2012]. Disponible en: <http://revista.isciii.es/public/journals/1/pdf.142.pdf>
- Rodríguez E, Villarrubia S, Díaz O, Hernández G, Tello O. Situación de la tuberculosis en España, 2011. *Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Boletín epidemiológico semanal (semanas 35-36)*. 2012;20:140-152 [consultado 20 Dic 12]. Disponible en: <http://revista.isciii.es/public/journals/1/pdf.157.pdf>
- García-García JM, Blanquer R, Rodrigo T, Caylà JA, Caminero JA, Vidal R, et al., the Working Group on Completion of Tuberculosis Treatment in Spain. Social, clinical and microbiological differential characteristics of tuberculosis among immigrants in Spain. *PLoS One*. 2011;6:e16272.
- Country profiles. European Region, 2010. En: European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe. Tuberculosis Surveillance and monitoring in Europe. 2012. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control; 2012. p. 107-163 [consultado 8 Mar 2013]. Disponible en: <http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/1203-Annual-TB-Report.pdf>
- Khuê PM, Truffot-Pernot C, Texier-Maugein J, Jarlier V, Robert J, on behalf of the AZAY-Mycobacteria Study Group. A 10-year prospective surveillance of *Mycobacterium tuberculosis* drug resistance in France 1995-2004. *Eur Respir J*. 2007;30:937-44.
- Bang D, Andersen PH, Andersen AB, Thomsen VØ. Isoniazid-resistant tuberculosis in Denmark: Mutations, transmission and treatment outcome. *J Infect*. 2010;60:452-7.
- Krujshaar ME, Watson JM, Drobniewski F, Anderson C, Brown TJ, Magee JG, et al. Increasing antituberculosis drug in the United Kingdom: Analysis of National Surveillance Data. *BMJ*. 2008;336:1231-4.
- Meysssonier V, Veziris N, Bastian S, Texier-Maugein J, Jarlier V, Robert J. Increase in primary drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis* in younger birth 10 cohorts in France. *J Infect*. 2012;64:589-95.
- Zumla A, Abubakar I, Raviglione M, Hoelscher M, Ditiu L, Mchugh TD, et al. Drug-resistant tuberculosis —Current dilemmas, unanswered questions, challenges, and priority needs. *J Infect Dis*. 2012;205 Suppl 2:S228-40.

19. Lew W, Pai M, Oxalde O, Martín D, Menzies D. Initial drug resistance and tuberculosis treatment outcomes: Systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2008;149:123–34.
20. Caminero JA. Multidrug-resistant tuberculosis: Epidemiology, risk factors and case finding. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2010;14:382–90.
21. Multi-drug resistant TB cases by previous history of TB treatment, European Region, 2010. Table 17. En: European Centre for Disease Prevention and Control /WHO Regional Office for Europe. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe, 2012. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control; 2012. p. 77 [consultado 13 Mar 2013]. Disponible en: <http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/1203-Annual-TB-Report.pdf>
22. Anti-TB drug resistance among new pulmonary TB cases, European Region, 2010. Table 19. En: European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe. Tuberculosis Surveillance and monitoring in Europe, 2012. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control; 2012. p. 80 [consultado 13 Mar 2013]. Disponible en: <http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/1203-Annual-TB-Report.pdf>
23. March Ayueta P. Resistencia a los fármacos antituberculosos en España. Evolución e influencia del virus de la inmunodeficiencia humana. *Med Clin (Barc).* 2001;117:59–63.
24. Alberte-Castiñeiras A, Brezmes-Valdivieso MF, Campos-Bueno A, Montes-Marínez I, López-Medrano R, Avellaneda C, et al. Drug-resistant tuberculosis in Castilla-León Spain, 1996-2000. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2006;10:554–8.
25. Alberte-Castiñeiras A, Brezmes-Valdivieso MF, Campos-Bueno A, Montes-Marínez I, López-Medrano R, Avellaneda C, et al. Resistencia de *Mycobacterium tuberculosis* a fármacos en la Comunidad de Castilla y León, 2001-2005: tercer estudio multicéntrico. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2010;28:706–9.
26. Pérez del Molino Bernal ML, Túñez V, Cruz-Ferro E, Fernández-Villar A, Vázquez-Gallardo R, Díaz-Cabanela D, et al., Grupo Galego de Estudio de Resistencias de *M. tuberculosis*. Study of *Mycobacterium tuberculosis* drug resistance in the region of Galicia, Spain. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2005;9:1230–5.
27. Ruiz López FJ, Zarauz García JM, Ortiz Romero MM, Valero Martínez JR, Peñalver Mellado C, Sánchez Gascón F, et al. Tuberculosis en la comarca de Lorca: adaptarse o resistir. *An Med Interna.* 2006;23:321–5.
28. Anti-TB drug resistance among previously treated pulmonary TB cases, European Region, 2010. Table 20. En: European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe. Tuberculosis Surveillance and monitoring in Europe, 2012. p. 81 [consultado 13 Mar 2013]. Disponible en: <http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/1203-Annual-TB-Report.pdf>
29. Chiang C-Y, Schaaf HS. Management of drug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2010;14:672–82.
30. Ruiz Manzano J, Blanquer R, Calpe JL, Caminero JA, Caylà J, Dominguez JA, et al. Diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis Normativa SEPAR. *Arch Bronconeumol.* 2008;44:551–66.
31. World Health Organization. Treatment of tuberculosis: guidelines. 4th ed. WHO/HTM/TB/2009.420. World Health Organization, 2010 [consultado 25 Jun 2013]. Disponible en: www.who.int/tb/publications/tb_treatmentguidelines
32. González-Martín J, García-García JM, Anibarro L, Vidal R, Esteban J, Blanquer R, et al. Consensus Document on the Diagnosis, Treatment and Prevention of Tuberculosis. *Arch Bronconeumol.* 2010;46:255–74.
33. Van Deum A, Caminero JA. How drug resistance affects tuberculosis treatment outcome and monitoring parameters. En: Caminero JA, editor. Guidelines for clinical and operational management of drug-resistant tuberculosis. Paris: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease; 2013. p. 39–46 [consultado 14 Jul 2013]. Disponible en: <http://www.theunion.org/what-we-do/publications/technical/guidelines-for-the-clinical-and-operational-management-of-drug-resistant-tuberculosis>
34. Cain KP, Benoit SR, Winston CA, Mac Kenzie WR. Tuberculosis among foreign-born persons in the United States. *JAMA.* 2008;300:405–12.
35. Faustini A, Hall AJ, Perucci CA. Risk factors for multidrug resistant tuberculosis in Europe: A systematic review. *Thorax.* 2006;61:158–63.
36. Patel S, Parsyan AE, Gunn J, Barry MA, Reed C, Sharnprapai S, et al. Risk of progression to active tuberculosis among foreign-born persons with latent tuberculosis. *Chest.* 2007;131:1811–6.
37. Balcells ME, Thomas SL, Godfrey-Faussett P, Grant AD. Isoniazid preventive therapy and risk for resistant tuberculosis. *Emerg Infect Dis.* 2006;12:744–51.
38. Van Deum A, Martin A, Palomino JC. Diagnosis of drug-resistant tuberculosis: Reliability and rapidity of detection. *Int J Tuberc Dis.* 2010;14:131–40.