

Evolución de las resistencias a *Mycobacterium tuberculosis* en la provincia de Castellón. Años 1992-1998

M. Marín Royo*, F. González Morán**, R. Moreno Muñoz***, F. Pardo Serrano***, P. Prada Alfaró*, A. Arnedo Pena** y M.C. Aguar Benito*

*Sección de Neumología. Servicio de Medicina Interna. Hospital General de Castellón. **Sección de Epidemiología. Centro de Salud Pública de Castellón. ***Servicio de Microbiología. Hospital General de Castellón.

OBJETIVOS: Conocer la frecuencia de las resistencias a *Mycobacterium tuberculosis* y los factores de riesgo asociados a éstas en la provincia de Castellón.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se ha realizado un estudio prospectivo de la sensibilidad a los tuberculostáticos, por el método de las proporciones de Canetti, de todas las cepas de *M. tuberculosis* aisladas en nuestra provincia (532) desde enero de 1992 a diciembre de 1998 (7 años), de las que 461 correspondían a casos nuevos.

RESULTADOS: Encontramos una tasa global de resistencias del 4,7% (25/532), de las cuales el 3,9% (18/461) fueron primarias y el 11,1% (7/63) secundarias. Por fármacos, el 3% eran resistentes a isoniazida, el 1,87% a rifampicina, el 1,87% a estreptomycin y el 0,56% a etambutol. La multirresistencia hallada ha sido del 0,2% (1/461) para los casos nuevos y del 1,1% (6/532) para el total.

La presencia de resistencia de *M. tuberculosis* se asocia al antecedente de tratamiento antituberculoso previo (OR = 3,14; p = 0,017), y a la presencia de uno o más factores de riesgo para tuberculosis (OR = 3,32; p = 0,666).

CONCLUSIONES: La tasa global de resistencias de *M. tuberculosis* y la multirresistencia son bajas en la provincia de Castellón; sin embargo, se asocian a un aumento de la mortalidad, de manera que el control de algunos de estos factores de riesgo de tuberculosis prevenibles podría, tal vez, disminuir la frecuencia de resistencias.

Palabras clave: *Mycobacterium tuberculosis*. Resistencias.

(Arch Bronconeumol 2000; 36: 551-556)

Introducción

Las resistencias a fármacos antituberculosos aparecen como resultado de la adquisición de mutaciones en diferentes genes de *Mycobacterium tuberculosis*^{1,2} y dificultan el tratamiento de la tuberculosis³. Así mismo, precisan la aparición de brotes epidémicos por micro-

Evolution of resistant *Mycobacterium tuberculosis* in the province of Castellón (Spain): 1992 through 1998

OBJECTIVES: To determine the frequency of resistant *Mycobacterium tuberculosis* and the risk factors associated with resistance in the province of Castellón (Spain).

MATERIAL AND METHODS: This prospective study of *M. tuberculosis* sensitivity applied Canetti's method of proportions to all strains isolated in Castellón (n = 532) from January 1992 through December 1998 (7 years); 461 cases were new.

RESULTS: The overall frequency of resistant strains was 4.7% (25/532), of which 3.9% (18/461) were instances of primary resistance and 11.1% (7/63) were of secondary resistance. Three percent were resistant to isoniazid, 1.87% to rifampicin, 1.87% to streptomycin and 0.56% to ethambutol. Multiple drug resistance was found in 0.2% (1/461) of the new cases and 1.1% (6/532) overall.

The presence of resistant *M. tuberculosis* was associated with a history of antituberculous treatment (OR = 3.14; p = 0.017) and the presence of one or more risk factors for tuberculosis (OR = 3.32; p = 0.066).

CONCLUSIONS: The overall rates of resistant *M. tuberculosis* and multiple drug resistance are low in the province of Castellón; however resistance is associated with higher mortality such that controlling some preventable risk factors might reduce the frequency of resistance.

Key words: *Mycobacterium tuberculosis*. Resistance.

bacterias resistentes, que han afectado ya a distintos países⁴⁻⁸ y que constituyen un inquietante problema de salud a escala mundial^{9,10}. Una de las causas más importantes para la selección de mutantes resistentes sería la inadecuada prescripción y cumplimiento de la quimioterapia antituberculosa¹¹.

Además del diagnóstico precoz y el estudio de los contactos, junto con el seguimiento de las quimioprolifaxis, el tratamiento correcto de los enfermos es la clave para el control de la endemia tuberculosa ya que elimina definitivamente las fuentes de contagio y evita la aparición de bacilos con resistencias a fármacos¹²⁻¹⁴.

Correspondencia: Dra. M. Marín Royo. Servicio de Medicina Interna. Hospital General de Castellón. Avda. Benicasim, s/n. 12004 Castellón.

Recibido: 29-2-00; aceptado para su publicación: 29-5-00.

El fenómeno de las resistencias parece ser un fantasma que planea sobre los programas de control de la tuberculosis. Estas resistencias son primarias cuando afectan a pacientes que nunca antes habían recibido tratamiento con fármacos antituberculosos, y secundarias o adquiridas cuando aparecen como consecuencia de tratamientos mal planteados o realizados. Así mismo, las resistencias pueden constituir un buen parámetro de medida sobre la idoneidad con que se realizan los tratamientos antituberculosos en una comunidad¹⁵.

Dado que la tuberculosis se transmite en nuestro medio fundamentalmente por la vía aérea, cualquier individuo puede exponerse a la misma, pero en general siempre se ha asociado a situaciones de precariedad, de manera que el 95% de la incidencia mundial se detecta en los países en desarrollo. En los países ricos, afecta de manera preferente a individuos pertenecientes a los denominados grupos de riesgo frente a la tuberculosis, que son aquellos que presentan una mayor susceptibilidad a la enfermedad o están expuestos a la infección de modo intenso y repetido. Estos grupos de riesgo son bien conocidos; es el caso de enfermos con sida, inmunodeprimidos, consumidores de sustancias adictivas (tabaco, alcohol y drogas), diabéticos y enfermos de insuficiencia renal, marginados sociales y ancianos que viven en residencias¹⁶⁻¹⁹.

El objetivo de este estudio es conocer la frecuencia de las resistencias a los tuberculostáticos y los factores de riesgo asociados a éstas en la provincia de Castellón, durante el período comprendido entre el 1 de enero de 1992 y el 31 de diciembre de 1998, ampliando el estudio descriptivo realizado en 1996²⁰.

La peculiaridad de este estudio se basa en la inclusión de todos los casos de tuberculosis con cultivo positivo pertenecientes a una provincia con tamaño poblacional medio (446.000 habitantes), durante un período de tiempo suficientemente largo (7 años), y con tasas de tuberculosis estables (alrededor de 25 casos por 10⁵ habitantes) en los últimos años (tabla I).

Material y métodos

Se ha realizado un estudio prospectivo con el fin de conocer la frecuencia de *M. tuberculosis* resistentes a los diferentes tuberculostáticos en el ambiente geográfico de la provincia de Castellón, y su relación con los factores de riesgo conocidos para tuberculosis. Con este fin se han recogido los datos clínicos, epidemiológicos y microbiológicos de todos los casos de tuberculosis.

Se ha incluido en el estudio a todos los pacientes con diagnóstico de tuberculosis y aislamiento de *M. tuberculosis* en el

cultivo de una muestra clínica durante el período comprendido entre enero de 1992 y diciembre de 1998, y se han excluido al mismo tiempo las micobacterias atípicas.

El Hospital General de Castellón realiza los estudios de sensibilidad de todas las cepas de *M. tuberculosis* aisladas en la provincia, incluidas las pertenecientes al Centro Penitenciario; paralelamente, el personal de la Sección de Epidemiología del Centro de Salud Pública de Castellón, entre las tareas de vigilancia epidemiológica de las enfermedades de declaración obligatoria (EDO), recoge semanalmente la información individualizada de esta enfermedad en los diferentes centros hospitalarios. Así pues, se dispone de información de todos los casos en una encuesta epidemiológica que incluye variables de edad, sexo, municipio de residencia, domicilio, tipo de caso (nuevo, recidiva, etc.), ingreso hospitalario, localización de la tuberculosis, factores de riesgo (tabaquismo, alcoholismo, infección por el VIH, uso de drogas por vía parenteral [UDPV], hepatopatía, diabetes, silicosis, gastrectomía previa, proceso neoplásico), antecedentes de quimioprofilaxis previa, fallecimiento durante la evolución del proceso, procedencia de la muestra (atención primaria, hospital, otros), y año de declaración del caso. El estudio de sensibilidad ha sido realizado utilizando una variante del método de las proporciones de Canetti et al²¹.

Los antibiogramas se llevaron a cabo mediante técnica indirecta. A partir de una suspensión madre que contenía un inóculo de 1 mg/ml de bacterias se prepararon diluciones a la 10⁻³ y 10⁻⁵. De cada una de estas diluciones se sembraron 0,2 ml en series de tubos que contenían medio de Löwenstein-Jensen, con tubos testigos con el mismo medio sin antibióticos. Se utilizaron 2 concentraciones para cada uno de los fármacos, 0,2 y 1 µg/ml de isoniacida, 2 y 3 µg/ml de etambutol, 4 y 10 µg/ml de estreptomina, 0,5 y 1 µg/ml de PAS, y 20 y 40 µg/ml de rifampicina. Los tubos se incubaron a 35-37 °C en atmósfera aerobia, haciendo la lectura e interpretación de resultados a los 30 días de incubación. Las cepas se consideraron resistentes cuando el número de colonias crecidas en los tubos de fármacos eran iguales o superiores al porcentaje del límite establecido por Canetti et al²¹. Las cepas consideradas resistentes fueron remitidas al Instituto de Salud Carlos III.

El estudio analítico incluye la diferenciación de la serie de casos de tuberculosis en dos grupos en función de la resistencia observada a tuberculostático y se compara este resultado con las distintas variables estudiadas valorando la existencia de diferencias significativas para cada una de éstas (test de *t* de Student en las variables cuantitativas, y de la χ^2 en las cualitativas). Además, se realiza análisis multivariante por regresión logística, considerando como variable respuesta la resistencia de *M. tuberculosis* a los tuberculostáticos, y como variables predictivas los diferentes factores de riesgo, a los que se añaden otras variables incluidas en la recogida de datos y de indudable valor desde el punto de vista epidemiológico; éste es el caso de la edad, el sexo, la localización anatómica de la tuberculosis, etc. En este último modelo, los factores de riesgo (tabaquismo, alcoholismo, hepatopatía, infección por el VIH, UDVP, diabetes, gastrectomía y neoplasia) han sido resumidos en una única variable, con dos categorías, de las que la categoría de referencia refleja inexistencia de factor de riesgo y la otra incluye uno o más factores de riesgo. Los programas utilizados para la realización del análisis estadístico han sido EpIInfo V.6.02²² y EGRET (Epidemiological Graphics, Estimation and Testing package) versión 0.26.6²³.

Resultados

El número de cepas estudiadas fue de 532, de las que el 85,6% (461/532) correspondía a casos sin antecedentes de enfermedad tuberculosa (incidencia), el 11,8% (63-

TABLA I
Incidencia de tuberculosis respiratoria
en la provincia de Castellón

Año	Tasa por 10 ⁵
1992	26,99
1993	22,98
1994	27,44
1995	25,10
1996	25,52
1997	21,44
1998	23,95

TABLA II
Distribución de los casos por grupos de edad y sexo

Edad (años)	Varones		Mujeres		Total	
	N.º	%	N.º	%	N.º	%
0-4	6	1,4	3	2,4	9	1,7
5-9	2	0,5	5	4,1	7	1,3
10-14	1	0,2	0	0	1	0,2
15-19	10	2,4	9	7,3	19	3,6
20-24	48	11,7	21	17,1	69	12,9
25-29	52	12,7	21	17,1	73	13,7
30-34	60	14,6	14	11,4	74	13,9
35-39	49	11,9	11	8,9	60	11,3
40-44	24	5,8	3	2,4	27	5,1
45-49	22	5,3	5	4,1	27	5,1
50-54	26	6,3	2	1,6	28	5,2
55-59	21	5,1	1	0,8	22	4,1
60-64	15	3,7	3	2,4	18	3,4
65-69	16	3,9	5	4,1	21	3,9
70 y más	57	13,9	20	16,2	64	12
Desconocida	10	2,4	3	2,4	13	2,4
Total	409		123		532	

TABLA III
Evolución de los cultivos positivos y las resistencias a *Mycobacterium tuberculosis* por año

Año	Cultivos positivos	Resistencias primarias	Resistencias secundarias	Total resistencias
1992	66	2	4	6
1993	54	5	0	5
1994	95	4	1	5
1995	88	0	0	0
1996	81	2	1	3
1997	78	2	0	2
1998	70	3	1	4
Total	532	18	7	25

532) a recidivas (en este grupo, 17 casos eran abandono de tratamiento) y en el 1,5% (8/532) este dato fue desconocido. El 76% de las cepas estudiadas (409/532) correspondían a varones y el 23,1% (123/532) a mujeres. El 3,2% (17/532) eran menores de 15 años y no se detectó

TABLA IV
Patrones de resistencia de las cepas de *Mycobacterium tuberculosis* estudiadas por año

Tuberculostático	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998
ST	1	1	1	-	1	-	-
INH	1	1	3	-	-	2	1
RIF	-	-	1	-	1	-	1
ETB	-	1	-	-	-	-	-
INH, RIF	1	1	-	-	-	-	-
INH, ST	-	-	-	-	1	-	-
ST, RIF	-	1	-	-	-	-	-
INH, ST, RIF	2	-	-	-	-	-	-
INH, RIF, ETB	1	-	-	-	-	-	-
INH, ST, PAS	-	-	-	-	-	-	1
INH, RIF, ST, ETB, PAS	-	-	-	-	-	-	1
Todas las resistencias	6	5	5	0	3	2	4

ST: estreptomycin; INH: isoniácida; RIF: rifampicina; ETB: etambutol; PAS: paraaminosalicílico.

resistencia alguna en este grupo. La media de edad de toda la serie fue de 40,69 años (DE = 19,83) y por sexos, los varones tenían una media de edad de 41,78 años (DE = 19,83), mientras que en las mujeres fue de 37,1 (DE = 21,9). Tanto en varones como en mujeres, más del 50% de los casos se encontraban en los estratos de 20 a 39 años (tabla II). El 45,7% tenían su domicilio familiar en la ciudad de Castellón, el 50,4% en otros pueblos de la provincia y el 3,9% en otras provincias. Respecto al lugar de residencia, el 85,5% vivían en su domicilio, el 8,3% en un centro penitenciario, el 3,2% eran personas sin techo y el 2,3% vivían en diferentes tipos de residencias. Ingresaron en los diferentes centros hospitalarios de la provincia el 85,5% (455/532) de los casos. La tuberculosis se localizaba en el aparato respiratorio en el 90,8% (483/532) de los casos, mientras que en el 9,2% (49/532) restante la localización fue extrapulmonar.

Al realizar la encuesta epidemiológica sobre factores de riesgo conocidos para esta enfermedad encontramos que el 41,7% (222/532) eran fumadores, el 17,7% (94/532) consumidores de alcohol, el 4,1% (22/532) padecían algún tipo de neoplasia, un 10,5% (56/532) presentaban hepatopatía, un 1,3% (7/532) tenían antecedentes de gastrectomía, el 20,7% (110/532) eran UDVP, y el 23,9% (127/532) positivos para el VIH, el 5,1% (27/532) padecían diabetes y un 2,8% (15/532) tenían el antecedente de silicosis.

Igualmente referían antecedentes de quimioprofilaxis antituberculosa previa el 2,8% (15/532).

Las muestras procedían de los diferentes hospitales de la provincia en el 89,3% (475/532) de los casos, del centro penitenciario el 6,6% (35/532) y de atención primaria el 3,6% (19/532). Asimismo, de los 532 cultivos positivos de *M. tuberculosis*, en el 65,4% de los casos el examen microscópico directo (auramina) había dado resultado positivo. El tratamiento con más de 2 fármacos se prescribió al 84,4% (449/532) de los casos, y con 2 fármacos al 5,3% (28/532), desconociéndose este dato en el 9,6% (51/532) de los casos. El grupo de casos con antecedentes de tratamiento con dos fármacos se caracterizaba por una mayor prevalencia de alcoholismo, hepatopatía, UDVP e infección por el VIH que el resto.

TABLA V
Patrones de resistencia
a *Mycobacterium tuberculosis* observados

Tuberculostático	Resistencia primaria (N = 461)	Resistencia secundaria (N = 63)	Total (N = 532)
ST	4 (0,87%)	–	4 (0,75%)
INH	8 (1,74%)	–	8 (1,50%)
RIF	1 (0,21%)	2 (37,1%)	3 (0,56%)
ETB	1 (0,21%)	–	1 (0,19%)
INH, RIF	1 (0,21%)	1 (1,59%)	2 (0,38%)
INH, ST	1 (0,21%)	–	1 (0,19%)
ST, RIF	1 (0,21%)	–	1 (0,19%)
INH, ST, RIF	–	2 (3,17%)	2 (0,38%)
INH, RIF, ETB	–	1 (1,59%)	1 (0,19%)
INH, ST, PAS	1 (0,21%)	–	1 (0,19%)
INH, RIF, ST, ETB, PAS	–	1 (1,59%)	1 (0,19%)
Todas las resistencias	18 (3,9%)	7 (11,1%)	25 (4,7%)

ST: estreptomycin; INH: isoniacida; RIF: rifampicina; ETB: etambutol; PAS: paraaminosalicílico.

De los 532 estudios de sensibilidad realizados se detectaron resistencias a uno o varios tuberculostáticos en 25 (4,7%) cepas, destacando los años 1992, 1993 y 1994 con porcentajes de resistencias de 9,09% (6/66), 9,26% (5/54), y 5,26% (5/95), respectivamente (tabla III).

De todos los fármacos estudiados, destacó la resistencia a isoniacida, que de forma individual o en unión con otros tuberculostáticos representó el 83% de las resistencias de 1992 y el 75% de las de 1998 (tabla IV).

De las resistencias observadas, el 3,9% (18/461) correspondieron a resistencias primarias y el 11,1% (7/63) a resistencias secundarias (tabla V). Las resistencias globales encontradas fueron a isoniacida en el 3% (16/532), a estreptomycin en el 1,87% (10/532), a rifampicina en el 1,87% (10/532) y a etambutol en el 0,56% (3/532).

De las 25 cepas con resistencias, el 64% (16/25) lo fueron a un solo fármaco, el 16% (4/25) a 2 fármacos y el 20% (5/25) a más de 2 fármacos. Además, se detectó

multirresistencia (isoniacida + rifampicina) en el 24% (6/25). Considerando el total de casos nuevos, la multirresistencia ha sido del 0,2% (1/461), y en el total de la población estudiada del 1,1% (6/532). En el grupo tratado con 2 fármacos se apreció un solo caso de resistencia, que fue secundaria.

Los casos de tuberculosis con resistencia a uno o más de los diferentes tuberculostáticos (tabla VI) fueron algo más jóvenes que los que tenían cepas sensibles (40,9 años en los resistentes frente a 42,2 años en los sensibles), ingresaron en centros hospitalarios en mayor proporción (el 96,0 frente al 85,7%), procedían (domicilio familiar) de provincias distintas de la de Castellón (el 14,3 frente al 4,3%), fallecieron más durante la evolución de su enfermedad (el 20,0 frente al 6,4%), habían tomado tratamientos antituberculosos previamente en mayor proporción (el 28,0 frente al 11,0%) y tenían más factores de riesgo (tabaquismo, alcoholismo, hepatopatía, infección por el VIH, UDVP y diabetes); sin embargo, por lo que respecta al análisis de datos crudos solamente se puede afirmar que las diferencias entre ambos grupos son significativas para las variables provincia donde se ubica el domicilio familiar del caso (OR = 4,5; p = 0,02), fallecimiento durante la evolución del proceso tuberculoso (OR = 3,64; p = 0,015) y antecedente de tratamiento antituberculoso previo (OR = 3,07; p = 0,016).

Para el análisis multivariante se creó una variable resumen de los diferentes factores de riesgo (tabaquismo, alcoholismo, hepatopatía, infección por el VIH, UDVP, diabetes, gastrectomía previa y proceso neoplásico diagnosticado), cuyas categorías discriminaban entre no tener ningún factor de riesgo (categoría de referencia) y tener uno o más. Ajustando por edad y sexo, la variable antecedente de tratamiento antituberculoso previo pone de manifiesto una medida de efecto alta y significativa (OR = 3,14; p = 0,017); la variable resumen de los factores de riesgo presenta una medida de efecto alta (OR = 3,32), pero marginalmente significativa (p = 0,066). En cuanto a la variable provincia de origen, ésta no aporta significación al modelo, motivo por el cual no ha sido incluida (tabla VII).

TABLA VI
Factores de riesgo de resistencia a *Mycobacterium tuberculosis*. Datos crudos

	Resistente (N = 25)	Sensible (N = 507)	Odds ratio	IC del 95%	p
Edad media (años)	40,9	42,2	1,002	0,98-1,02	0,8 (NS)
Sexo (varones)	84,0%	76,5%	1,60	0,52-6,57	0,5 (NS)
Ingreso en hospital	96%	85,7%	3,31	0,43-25,0	0,2 (NS)
Provincia de origen*	14,3%	4,3%	4,55	1,21-17,1	0,02
Localización de la tuberculosis**	12,0%	8,2%	1,53	0,35-5,71	0,45 (NS)
Tratamiento antituberculoso previo	28,0%	11,0%	3,07	1,23-7,69	0,016
Tabaquismo	68,2%	49,6%	2,17	0,81-6,42	0,13 (NS)
Alcoholismo	26,1%	18,4%	1,56	0,49-4,30	0,49 (NS)
Hepatopatía	27,3%	12,3%	2,66	0,81-7,58	0,10 (NS)
Infección por VIH	29,2%	24,5%	1,29	0,43-3,31	0,75 (NS)
UDVP	26,1%	21,3%	1,29	0,40-3,56	0,74 (NS)
Diabetes	9,1%	6,1%	1,54	1,65-6,96	0,81 (NS)
Gastrectomía	0%	1,7%	1,91	0,00-13,3	1,0 (NS)
Neoplasia	0%	5,3%	0,57	0,00-3,48	0,61 (NS)

*Provincia de origen se refiere a la proporción de resistencias entre los casos de tuberculosis pertenecientes a otras provincias. **Localización de la tuberculosis se refiere a la proporción de resistencias entre los casos de tuberculosis extrapulmonar. UDVP: uso de drogas por vía parenteral.

TABLA VII
Análisis de regresión logística. Variable dependiente resistencia a *Mycobacterium tuberculosis*

	OR	IC del 95%	p
Edad	1,0013	0,97-1,02	0,91
Sexo	1,04	0,33-3,32	0,94
Tratamiento antituberculoso previo	3,14	1,22-8,04	0,017
Uno o más factores riesgo*	3,31	0,92-11,92	0,066

*Variable resumen de los diferentes factores de riesgo (tabaquismo, alcoholismo, infección por VIH, uso de drogas por vía parenteral, diabetes, gastrectomía, neoplasia).

Discusión

Partiendo de la importancia que, desde el punto de vista epidemiológico, tiene todo estudio continuado en el tiempo de la resistencia a fármacos antituberculosos en una comunidad^{11,12}, este estudio se podría enmarcar en dicha línea, ya que incluye todos los cultivos positivos de una provincia, con independencia de la procedencia de la muestra, sea ésta hospitalaria, del centro penitenciario ubicado en la capital de la provincia o de atención primaria. Así pues, los resultados observados en nuestro estudio se aproximan a la realidad, siendo poco plausible la introducción de sesgos de selección.

Los 532 pacientes estudiados presentan una media de edad y una distribución por sexo similares a las encontradas en otras series españolas^{24,25}. Nuestros valores de resistencia global (4,7%) son los más bajos de la Comunidad Valenciana; Pérez Fernández et al encontraron una tasa global del 7%^{9,26} y Franco et al del 5,9%²⁷, datos que sitúan por debajo de los publicados en otras zonas del país. Ausina²⁸, en Barcelona, aporta una cifra de resistencia global del 7,6%, Miralles Martín en Madrid del 5,5%²⁵, Álvarez et al en Galicia del 5%²⁴, en tanto que Bassa en Mallorca y Peña en Madrid encuentran cifras mucho más altas, del 10,1%²⁹ y del 9,5%³⁰, respectivamente. En Castilla-León, Alberte Castiñeiras publica cifras menores que las nuestras³¹, del 4,1%, y en Ferrol, García Rodríguez halla un 2,8%³² pese a ser ésta una zona sanitaria con alta incidencia de tuberculosis. Ahora bien, hay que tener en cuenta que muchos de estos estudios se basan en series de casos hospitalarios^{25,29-31}, a diferencia de la nuestra, que incluye todos los cultivos positivos de un área sanitaria, sean éstos hospitalarios o extrahospitalarios.

Cuando se estudia la evolución de las resistencias por año se observa un descenso progresivo a partir de 1993, destacando el año 1995 en el que no se halló ningún caso de resistencias, a pesar de los 88 cultivos positivos con estudio de sensibilidad. En principio, la disminución de las resistencias en los últimos años está en consonancia con otros estudios^{28,30}; sin embargo, este hecho está sujeto a una limitación importante derivada de la variabilidad esperada de los datos por la baja frecuencia de nuestra casuística de resistencias. En relación con la representatividad de los datos, de los 775 casos declarados de tuberculosis respiratoria durante el período a estudio en la provincia de Castellón, un 59,5% presentaron cultivo positivo.

En nuestra serie, de las 25 cepas resistentes encontradas el 3,9% (18/462) corresponden a resistencias primarias y el 11,1% (7/63) a resistencias secundarias. Teniendo en cuenta que el porcentaje de resistencias primarias refleja las medidas de prevención aplicadas en una comunidad, nuestras cifras (3,9%) son un buen indicador de control de la enfermedad, ya que ponen de manifiesto concentraciones más bajas que las publicadas por otros autores^{24,31}. En comparación con estudios internacionales^{8,33}, las cifras obtenidas en Castellón se encuentran en la zona inferior de resistencias. Así, la mediana de prevalencia mundial de multiresistencias alcanzaba el 1,4% de los casos nuevos y el 9,9% de los pacientes presentaban al menos una resistencia.

Las resistencias secundarias reflejan criterios de buen o mal cumplimiento de las pautas terapéuticas^{11,28}. Nuestras cifras de resistencias secundarias (11,1%) son, como cabría esperar, mayores que las primarias (3,9%); sin embargo, estimamos que se mantienen dentro de límites aceptables.

En la actualidad, los principales factores de riesgo que se asocian con la aparición de resistencias son el sida y el UDVP, seguidos de la edad (mayor probabilidad de resistencia en los más jóvenes), el hábito alcohólico, el tabaquismo, la inmigración y la diabetes³⁴⁻³⁷; además, habría que considerar ambientes de alto riesgo como prisiones y hospitales^{38,39}. No obstante, en lo que se refiere a los factores de riesgo, éstos podrían ser causa de incumplimiento terapéutico, que secundariamente produciría el aumento del fenómeno de las resistencias. En nuestro estudio se ha tratado de revisar cada una de estas variables y se ha observado que la mayoría presentan mayor prevalencia en los casos de tuberculosis resistentes que en los sensibles; sin embargo, mediante un análisis multivariante estas diferencias se aproximan a la significación únicamente en el antecedente de tratamiento antituberculoso previo y en los casos que presentan uno o más factores de riesgo (hábito alcohólico, tabaquismo, infección por el VIH, UDVP, diabetes, etc.). Telzak et al, en un estudio prospectivo sobre casos con infección por el VIH y tuberculosis⁴⁰, hallaron que sólo un tratamiento previo de tuberculosis se asociaba con la multiresistencia.

En un estudio realizado en Ferrol, García Rodríguez et al³² hallaron un resultado similar. No encontramos, al igual que otros autores^{26-28,32}, diferencias significativas con relación al factor de riesgo de infección por el VIH.

En conclusión, las tasas de resistencias en nuestro medio son bajas, se asocian a pacientes con factores de riesgo conocidos para tuberculosis y conllevan una mayor tasa de mortalidad que los casos de tuberculosis no resistentes a fármacos antituberculosos. En este mismo sentido, sería conveniente desarrollar una vigilancia epidemiológica coordinada sobre este problema de salud^{28,41}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ausina V. Tuberculosis multiresistente. Puntualizaciones y reflexiones sobre un tema polémico de candente actualidad. Med Clin (Barc) 1996; 106: 15-18.
2. Eltringham IJ, Drobniowski F. Multiple drug resistant tuberculosis: aetiology, diagnosis and outcome. Br Med Bull 1998; 54: 569-578.

3. Gómez-Pastrana Durán D, López Prieto MD, Ortiz Tardío J. Tuberculosis pulmonar multirresistente en un preescolar. Arch Bronconeumol 1999; 35: 413-414.
4. Guerrero A, Cobo J, Fortún J, Navas E, Quereda C, Asensio A et al. Nosocomial transmission of *Mycobacterium bovis* resistant to 11 drugs in people with advanced HIV-1 infection. Lancet 1997; 350: 1738-1742.
5. Frieden TR, Sherman LF, Maw KL, Fujiwara PI, Crawford JT, Sharp V et al. A multi-institutional outbreak of highly drug-resistant tuberculosis: epidemiology and clinical outcomes. JAMA 1996; 276: 1229-1235.
6. Portaels F, Rigouts L, Bastian I. Addressing multidrug-resistant tuberculosis in penitentiary hospitals and in the general population of the former Soviet Union. Int J Tuberc Lung Dis 1999; 3: 582-588.
7. Portugal I, Covas MJ, Brun L. Outbreak of multiple drug-resistant tuberculosis in Lisbon: detection by restriction fragment length polymorphism analysis. Int J Tuberc Lung Dis 1999; 3: 207-213.
8. Breathach AS, De Rutier A, Holdsworth GMC, Bateman NT, O'Sullivan AG, Rees PJ et al. An outbreak of multi-drug resistant tuberculosis in a London teaching hospital. J Hosp Infect 1998; 39: 111-117.
9. Antituberculosis drug resistance world wide. Wkly Epidemiol Rec 1998; 73: 249-256.
10. Farmer P, Kim JI. Community based approaches to the control multidrug resistant tuberculosis; introducing "DOTS-plus". Br Med J 1998; 317: 671-674.
11. Menéndez Villanueva R, Cremades Romero MJ. Tuberculosis multirresistente en España: ¿amenaza o realidad? Arch Bronconeumol 1998; 34: 229-231.
12. Rey R, Ausina V, Casal M, Caylà J, De March P, Moreno S. Situación actual de la tuberculosis en España. Una perspectiva sanitaria en precario respecto a los países desarrollados. Med Clin (Barc) 1995; 105: 703-707.
13. Caylà JA, Galdós Tanguis H, Jansá JM, García de Olalla P, Brugal T, Pañella H. Evolución de la tuberculosis en Barcelona (1987-1995). Influencia del virus de la inmunodeficiencia humana y las medidas de control. Med Clin (Barc) 1998; 113: 608-615.
14. Lobo Barrero CA, Pérez Escolano L. Tratamiento de la tuberculosis: cumplimiento, abandono y tratamientos supervisados. Arch Bronconeumol 1997; 33: 588-590.
15. World Health Organization. Tuberculosis. Wkly Epidemiol Rec 1996; 71: 281-288.
16. Documento de consenso sobre la prevención y control de la tuberculosis en España. Med Clin (Barc) 1999; 113: 710-715.
17. March Ayuela P, García González A. Tuberculosis y sida 15 años después (1981-1996). Med Clin (Barc) 1998; 113: 628-635.
18. Roca B, Simón E. Tuberculosis y sida. Jano 1998; 1268: 46-50.
19. Hawker JL, Bakhshi SS, Ali S, Farrington CP. Ecological analysis of ethnic differences in relation between tuberculosis and poverty. Br Med J 1999; 319: 1031-1034.
20. Moreno R, González F, Pardo F, Andrés Soler J, Prada Alfaro PL. Resistencia de *Mycobacterium tuberculosis* en la provincia de Castellón. Arch Bronconeumol 1997; 33: 428-429.
21. Canetti G, Rist N, Grosset G. Mèsure de la sensibilitè du bacille tuberculeux aux drogues antibacillaires par le mètode des proportions. Rev Tub Pneumol 1963; 27: 217-272.
22. Dean A, Dean J, Coulombier D, Burton DH, Brendel KD, Smith DC et al. Epi Info, Version 6. Atlanta: Centers for Disease Control & Prevention USA, 1994.
23. EGRET (Epidemiological Graphics, Estimation and Testing package) versión 0.26.6. Cambridge USA: CYTEL Software Corporation, 1999.
24. Álvarez D, Valle JM, Martino MV, Gordo P, Carreira J, Valdés L. Estudio de las resistencias primarias a fármacos antituberculosos en Galicia. Arch Bronconeumol 1994; 30: 291-296.
25. Miralles Martín P, Moreno Guillén S, Parras Vázquez F, Cosín Ochaita J, Cercenado Mansilla E, Ortega Calderón A et al. Tuberculosis resistente a fármacos en un hospital general. Rev Clin Esp 1996; 196: 21-23.
26. Pérez Fernández JA, Navarro San R, Gómez MD. Resistencias iniciales a los principales fármacos antituberculosos en pacientes con infección VIH y tuberculosis pulmonar. Arch Bronconeumol 1993; 29: 93-94.
27. Franco J, Camarena JJ, Nogueira JM. Resistencia a fármacos antituberculosos en un hospital del área. Arch Bronconeumol 1998; 34 (Supl 1): 2.
28. Ausina V, Lonca J. Resistencia a los fármacos antituberculosos de las cepas de *Mycobacterium tuberculosis* aisladas en España. Rev Clin Esp 1999; 199: 121-125.
29. Bassa Malondra A, Mir Viladrich I, Gallegos Álvarez C, Payeras Cifre A, Gutiérrez Ganzarain AI, Buades Reynés J. *Mycobacterium tuberculosis* resistente: su relación con la coinfección con el virus de la inmunodeficiencia humana. Estudio de 5 años. Rev Clin Esp 1998; 198: 437-439.
30. Peña JM, y 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.
31. Alberte Castiñeiras A, Pérez Pascual P, y Grupo de Microbiólogos de Castilla y León. Resistencias primarias de *Mycobacterium tuberculosis* en diez hospitales de la Comunidad de Castilla y León. Rev Clin Esp 1999; 132-135.
32. García Rodríguez JF, Merino Callejo A, Lorenzo García MV, Rodríguez Mayo D, Domínguez Gómez D, Sesma Sánchez P. Resistencia de *Mycobacterium tuberculosis* en Ferrol. Factores asociados. Med Clin (Barc) 1999; 113: 572-574.
33. Pablos-Méndez A, Raviglione MC, Laszlo A, Binkin N, Rieder HL, Bustreo F et al. Global surveillance for antituberculosis-drug resistance, 1994-1997. World Health Organization-International Union against Tuberculosis and Lung Disease Working Group on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance. N Engl J Med 1998; 338: 1641-1649.
34. Frieden TR, Sterling T, Pablo Méndez A, Kilbum JO, Cauthen GM, Dooley SW et al. The emergence of drug-resistant tuberculosis in New York city. N Engl J Med 1993; 328: 521-532.
35. Bastian I, Colebunders. Treatment and prevention of multidrug-resistant tuberculosis. Drug 1999; 58: 633-666.
36. Flament-Saillour M, Robert J, Jarlier V, Grosset J. Outcome of multi-drug-resistant tuberculosis in France: a nationwide case control study. Am J Respir Crit Care Med 1999; 160: 587-593.
37. Petrini B, Hoffner S. Drug-resistant and multidrug-resistant tubercle bacilli. Int J Antimicrob Agents 1999; 13: 93-97.
38. Kimerling ME, Kluge H, Vezhnina N, Lacovazzi T, Demeulenaere T, Brtach F et al. Inadequacy of the current WHO retreatment regimen in a central Siberian prison; treatment failure and MDR-TB. Int J Tuberc Lung Dis 1999; 3: 451-455.
39. Sacks LV, Pendle S, Orlovic D, Blumerg L, Constantinou C. A comparison of outbreak- and monoutbreak-related multidrug-resistant tuberculosis among human immunodeficiency virus-infected patients in a South African hospital. Clin Infect Dis 1999; 29: 96-101.
40. Telzak EE, Chirgwin KD, Nelson ET, Matts JP. Predictors for multidrug-resistant tuberculosis among HIV-infected patients and response to specific drug regimens. Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS (CPRCRA) and the AIDS Clinical Trials Group (ACTG), National Institutes for Health. Int J Tuberc Lung Dis 1999; 3: 337-343.
41. Heifets LB, Cangelosi GA. Drug susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis*: a neglected at the turn of the century. Int J Tuberc Lung Dis 1999; 3: 564-581.