



Región de Murcia.  
Consejería de Sanidad  
y Política Social

Dirección General de Salud

Datos correspondientes a las semanas 17 a 20.  
Período comprendido entre el 21 de abril al 18 de mayo de 1996.

Servicio de Epidemiología  
Ronda Levante, 11, 30008 Murcia  
Teléfonos 36 20 00\*, 36 20 39  
Fax 20 10 14.

ESTUDIO TRANSVERSAL  
Mycobacterium  
TUBERCULOSIS:  
RESISTENTE A  
TUBERCULOSTÁTICOS:  
AISLADOS EN EL AREA  
de Salud II de la  
Comunidad de  
Murcia (Cartagena)

**Introducción**

Los estudios comunitarios de vigilancia epidemiológica de copas de *Mycobacterium tuberculosis* (*M.T.*) resistente a los tuberculostáticos habitualmente empleados, están justificadas por diversas causas: la resistencia de esta bacteria a los antibióticos es un hecho conocido desde antiguo y continúa, hoy día, siendo un problema a pesar de los avances de la quimioterapia; permiten vigilar y controlar la frecuencia de copas resistentes en la población en general y en la población de alto riesgo (v.g.: niños, emigrantes, seropositivos al VIH) en particular; y son la única forma de seguir la evolución en el tiempo de la tasa de resistencia primaria a la isoniazida, así como de detectar y cuantificar la frecuencia de copas con resistencia múltiple o multiresistentes. Con el fin de evaluar la tasa de resistencias primarias y adquiridas en nuestro entorno, se han revisado las historias clínicas de todos los enfermos diagnosticados de tuberculosis, con cultivo positivo de *M.T.*, durante el periodo 1991-1995.

**Material y métodos**

La población estudiada ha sido la perteneciente a Área de Salud II de la Comunidad de Murcia (Comarca de Cartagena), cuyo censo padrón de 1994 fue de 272.051 habitantes. La comarca está compuesta por 8 municipios: en 5 de ellos (Los Alcázares, Cartagena, Fuente Álamo, Mazarón, La Unión) el hospital de referencia es Santa María del Rosel; y en 3 (San Javier, San Pedro del Pinatar, Torre Pacheco), Los Arcos.

Es un estudio retrospectivo transversal que abarca el periodo desde el 1 de enero de 1991 hasta el 1 de enero de 1996. Se incluyeron en el trabajo todos los enfermos atendidos en el hospital Santa María del Rosel, bien en consultas externas o ingresados, y en los Centros de Atención Primaria de Área de Salud, diagnosticados de tuberculosis, con cultivo positivo de *M.T.* Sólo se incluyó un aislamiento por enfermo; en los casos en los que se aislaron varias cepas por enfermo, se analizó la correspondiente al primer aislamiento.

El cultivo de las muestras se realizó en medio de Löwenstein-Jensen, según metodología convencional. Los cultivos con crecimiento de bacilos ácido alcohol resistentes se enviaron al Laboratorio del Centro Nacional de Referencia de Micobacterias Carlos III (CNMVIS de Majadahonda - Madrid), para identificar la presunta micobacteria aislada y realizar el pertinente estudio de sensibilidad. Las concentraciones finales, en medio de Löwenstein-Jensen, de los quimioterápicos antituberculosos utilizados fueron: isoniazida (0,2 mcg/ml), estreptomina (4 mcg/ml), etambutol (7,5 mcg/ml), rifampicina (1 mcg/ml), etionamida (10 mcg/ml) y pirazinamida (200 mcg/ml). Se consideró como criterio de resistencia, el crecimiento, en los tubos con antibiótico, de un número de colonias igual o superior al porcentaje establecido por Canoti *et al.*

Se consideraron resistencias primarias (RP<sub>1</sub>) a aquellas que presentaron las cepas de *M.T.* aisladas de enfermos que nunca habían recibido tratamiento antituberculoso y resistencias adquiridas (RA<sub>2</sub>) a aquellas que presentaron las copas de *M.T.* aisladas de enfermos tratados, con quimioterápicos antituberculosos, en algún episodio de tuberculosis anterior. La información sobre episodios de tuberculosis previos al del aislamiento, así como el tipo de tratamiento, se obtuvo de la historia clínica y/o de médico que había diagnosticado y tratado al enfermo. Se utilizó el término de multiresistencia para

las cepas resistentes a la isoniazida más la rifampicina, independientemente de que presentaron o no resistencia a otros tuberculostáticos. Se estudiaron las historias clínicas de los enfermos, analizándose, entre otros aspectos, los datos demográficos, si habían tenido tuberculosis previa y si habían recibido tratamiento antituberculoso, su estado serológico frente al VIH, la forma clínica de la tuberculosis diagnosticada y el espectro de sensibilidad-resistencia de la micobacteria aislada.

Los datos cualitativos se describen en valores absolutos y en forma de tanto por ciento con el intervalo de confianza al 95%. Para la comparación entre las proporciones cualitativas se utilizó la prueba de la  $\chi^2$  y la prueba exacta de Fisher, considerándose como significativa una  $p < 0,05$ .

**Resultados**

**Características de los enfermos:** Durante los 5 años del estudio se incluyeron un total de 187 enfermos, con cultivo positivo para *M.T.* El rango de edad fue de 17 a 80 años, con una mayor frecuencia en los intervalos 20-39 y > 60 años. La relación media hombre/mujer fue de 3,4. Los tipos clínicos de las tuberculosis diagnosticadas, en enfermos con cultivos positivos para *M.T.*, resistente a alguno de los antituberculostáticos ensayados, fueron, tal y como se muestra en la tabla 1, 9 casos de localización pulmonar (todos seronegativos frente al VIH) y 2 casos de coinfección diseminada (seropositivos frente al VIH).

**Resistencias:** De las 187 cepas estudiadas, presentaron RP<sub>1</sub> a un solo fármaco 7 (4%), a más de un fármaco 1 (0,6%), a algún fármaco 8 (4,6%) y multiresistencia 1 (0,6%). La distribución de RP<sub>1</sub> fue: 6 (3,5%) a la estreptomina, 2 (1,1%) a la isoniazida, 1 (0,6%) a la rifampicina y a la pirazinamida y 0 (0%) al etambutol y a la etionamida. El análisis de RA<sub>2</sub> mostró una tasa de resistencia a un solo fármaco de 1 (7,7%), a más de un fármaco de 2

Tabla 1. Características de los enfermos con tuberculosis diagnosticada, con cultivo positivo de *Mycobacterium tuberculosis* resistente a uno o más fármacos antituberculostáticos ensayados.

Tipo clínico de tuberculosis diagnosticada	Número de enfermos estudiados	
	Seronegativos al VIH	Seropositivos al VIH
Pulmonar	9	0
Diseminada	0	2
Otros	0	0

Enfermedades	Casos notificados												Casos acumulados		
	Semana 17			Semana 18			Semana 19			Semana 20			Semanas 1 a 20		
	1996	1995	Mediana	1996	1995	Mediana	1996	1995	Mediana	1996	1995	Mediana	1996	1995	Mediana
Fiebre tifoidea y paratifoidea	0	1	0	0	1	1	1	0	1	1	0	0	10	8	11
Disenteria	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	10	0	0
Toxi-infecc. alimentarias	5	10	3	2	0	2	12	9	9	76	3	34	200	65	121
Otros procesos diarreicos	1.952	1.900	1.666	1.879	1.728	1.728	1.956	1.868	1.868	1.985	2.025	2.025	36.460	42.264	35.549
I.R.A./Infl.Resp.agudas	15.185	15.432	14.519	14.681	13.858	13.858	14.057	14.779	14.506	14.756	14.306	13.414	369.241	371.624	350.973
Gripe	478	792	792	480	649	649	525	603	717	477	507	507	65.265	63.459	48.463
Neumonía	97	90	89	86	79	82	98	88	88	107	86	86	2.448	2.588	2.096
Tuberculosis respiratoria	8	3	5	3	6	6	3	2	4	10	1	5	103	82	82
Sarampión	1	2	2	2	4	3	3	4	4	3	3	3	20	38	33
Rubéola	18	0	1	11	0	2	17	0	1	28	0	2	142	17	66
Váricela	240	233	264	309	244	263	285	341	341	390	360	360	3.696	3.629	3.767
Escarlatina	0	1	2	4	3	2	2	2	3	9	2	2	59	41	56
Brucelosis	0	2	1	0	1	3	1	1	1	1	1	1	15	39	39
Fiebre exantemática Medit.	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	2	0	0
Sifilis	1	2	1	0	0	0	0	1	1	0	2	1	4	16	12
Infección gonocócica	0	1	1	0	0	0	2	0	0	0	0	0	4	7	14
Infección meningocócica	1	1	1	3	1	1	0	2	1	0	1	1	27	20	25
Hepatitis	6	2	5	15	2	7	6	6	6	8	5	5	121	57	89
Fiebre reumática	0	1	1	1	1	1	1	2	2	1	1	1	12	28	28
Parotiditis	3	3	1	0	0	3	0	2	2	2	0	2	19	15	29
Tosferina	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	1	6
Otras meningitis	1	0	0	2	0	0	2	1	1	1	1	1	14	19	22
Otras tuberculosis	0	0	1	0	0	2	0	0	0	0	1	1	9	14	15
Otras E.T.S.	26	8	10	14	19	18	22	11	16	17	19	18	404	271	271
Lepra	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
Pseudotuberculosis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1

Elaboración: Centro de Estudios Demográficos y Estadísticos de Murcia, a partir de los datos de los municipios de Murcia.

Municipios	Población (Proyec. 1996)	% de declaración	Municipios	Población (Proyec. 1996)	% de declaración
Abarilla	5.279	100,0	Calasparra	8.580	95,8
Abarán	12.130	100,0	Campos del Río	1.853	50,0
Águilas	26.953	100,0	Caravaca de la Cruz	19.990	93,3
Albudeite	1.304	100,0	Cartagena	166.963	84,9
Alcantarilla	33.568	98,5	Cehegín	12.282	87,5
Aledo	921	100,0	Ceulí	6.927	100,0
Alguazas	7.425	85,0	Cieza	31.510	96,1
Alhama de Murcia	14.511	81,3	Fortuna	5.903	93,8
Archena	13.958	85,0	Fuente Álamo de Murcia	7.786	100,0
Beniel	8.134	100,0	Jumilla	19.405	61,5
Blanca	5.479	100,0	Librilla	3.802	100,0
Bullas	9.910	100,0	Lorca	66.192	95,8

Elaboración: Centro de Estudios Demográficos y Estadísticos de Murcia, a partir de los datos de los municipios de Murcia.

Enfermedades:	Áreas de Salud												REGION	
	Murcia		Cartagena		Lorca		Nordeste		Altiplano		Oriental		Total	
	Casos	Acumul.	Casos	Acumul.	Casos	Acumul.	Casos	Acumul.	Casos	Acumul.	Casos	Acumul.	Casos	Acumul.
Fiebre tifoidea y paratifoidea	2	5	0	4	0	0	0	0	0	1	0	0	2	10
Disentería	0	1	0	0	1	9	0	0	0	0	0	0	1	10
Toxi-Infecc. alimentarias	26	47	7	49	0	2	1	2	2	26	59	74	95	200
Otros procesos diarreicos	2.707	14.593	1.436	7.227	1.359	5.524	669	2.818	326	2.480	1.275	5.838	7.772	38.480
I.R.A. In. Resp. agudas	21.962	142.733	10.681	66.393	8.278	50.772	5.249	30.812	3.388	22.954	8.921	55.577	58.679	369.241
Gripe	808	19.017	229	9.316	365	16.837	238	5.419	135	3.911	185	10.765	1.960	65.265
Neumonía	144	902	52	365	72	416	11	153	16	120	93	492	388	2.448
Tuberculosis respiratoria	14	54	5	27	0	4	0	1	0	0	5	17	24	103
Sarampión	4	8	4	8	0	1	0	0	0	0	1	5	9	20
Rubéola	36	69	33	63	1	1	1	2	0	0	3	7	74	142
Varicela	637	1.817	307	1.075	79	256	30	201	3	9	168	338	1.224	3.696
Escarlatina	4	28	7	14	0	0	0	0	0	0	4	17	15	59
Bruceosis	1	5	1	1	0	5	0	2	0	0	0	2	2	15
Fiebre exantemática Medt.	0	0	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2
Sífilis	0	1	0	2	0	0	1	1	0	0	0	0	1	4
Infecc. gonocócica	2	3	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	2	4
Infecc. meningocócica	1	5	1	6	1	3	0	0	0	4	1	9	4	27
Hepatitis	4	20	25	62	3	26	1	1	0	0	2	12	35	121
Fiebre reumática	2	4	0	1	0	0	0	0	0	2	1	5	3	12
Parotiditis	3	11	0	4	1	3	0	0	1	1	0	0	5	19
Tosferina	0	2	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3
Otras meningitis	4	10	1	1	1	1	0	0	0	0	0	2	6	14
Otras tuberculosis	0	8	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	9
Otras E.T.S.	21	119	14	102	4	8	0	3	0	12	40	160	79	404
Leprosia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1
Pseudotuberculosis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1

\*\*\*\*\*

Municipios	Población (Proyec. 1996)	% de declaración	Municipios	Población (Proyec. 1996)	% de declaración
Alarcón	5.393	100,0	Torre Pacheco	17.603	100,0
Mazarrón	16.131	75,0	Torres de Cotillas, Las	15.504	100,0
Moña de Segura	40.816	63,0	Totana	21.251	100,0
Moratalla	7.952	75,0	Ulea	1.025	37,5
Mula	13.042	95,5	Unión, La	13.238	100,0
Murcia	353.955	72,1	Villanueva del Río Segura	1.596	25,0
Ñíjos	704	50,0	Yecla	28.253	100,0
Pélico	3.223	75,0	Santomera	9.290	100,0
Puerto Lumbreras	10.518	96,4	Acázares, Los	4.751	100,0
Ricote	1.622	62,5			
San Javier	15.973	100,0	Total Región	1.085.907	84,9
San Pedro del Pinatar	13.296	100,0			

(15%), a algún fármaco de 3 (23%) y multirresistencia 2 (15%). La distribución de RA<sub>3</sub> fue: 3 (23%) a la rifampicina, 2 (15%) a la isoniazida, al etambutol y a la pirazinamida y 0 (0%) a la estreptomina y a la etionamida (ver tabla 2).

De todos los enfermos estudiados, solamente 27 resultaron seropositivos frente a VIH. De las 27 copias estudiadas en este tipo de enfermos, presentaron RP<sub>3</sub> a un solo fármaco 1 (4,1%), a más de un fármaco 1 (4,1%), a algún fármaco 2 (8,3%) y multirresistencia 1 (4,1%). La distribución de RP<sub>3</sub> fue: 1 (4,1%) a la estreptomina, isoniazida, pirazinamida y rifampicina; y 0 (0%) al etambutol y a la etionamida. El análisis de RA<sub>3</sub> mostró una tasa de resistencia a un solo fármaco, a más de un fármaco, a algún fármaco y multirresistencia de 0 (0%) (ver tabla 3).

### Discusión

Por la cobertura sanitaria del Servicio de Microbiología del hospital Santa María de Rosell (83,85% de la población) y la metodología empleada, los resultados obtenidos no reflejan la totalidad de los aislamientos de *M.T.* resistente a tuberculosis táticos en el Área de Salud II de la Comunidad de Murcia (Cartagena). Un número indeterminado, anual y/o en todo el periodo estudiado, podían haberse aislado en Los Arcos o en otros centros, públicos y/o privados, de la Comunidad. Los hallazgos del estudio ofrecen una perspectiva parcial, no determinada, por lo que hemos optado calcular otros datos epidemiológicos que no fueran los expuestos en las tablas 1, 2 y 3 y en los resultados. Las formas clínicas de tuberculosis más frecuentes, en los enfermos con aislamiento positivo de *M.T.* resistente, fueron: 9 casos de tuberculosis pulmonar, todos ellos seronegativos frente al VIH, y 2 con infección diseminada, ambos seropositivos frente al VIH (ver tabla 1); resultados análogos se han observado en otras comunidades españolas.

En nuestro estudio la frecuencia media de RP<sub>3</sub> (4,6%) (ver tabla 2), se sitúa en la parte inferior del intervalo admisible para España (3,8 -7,9%); muy por debajo del observado en Estados Unidos (14 -5%)<sup>1</sup> o en otras regiones del país (14,1% para Valencia y 14,7% para Gran Canaria)<sup>11,12</sup>. La RP<sub>3</sub> (8,3%) (ver tabla 3) en el grupo de enfermos seropositivos frente al VIH fue mayor que en el total de enfermos (4,6%); resultados análogos (5 -8,1%) se obtuvieron en Madrid. Por lo que respecta a la distribución de RP<sub>3</sub>, llama la atención la enorme tasa encontrada frente a la estreptomina (3,4% para el total de enfermos y 4,1% para los seropositivos al VIH); y el escaso valor de la isoniazida (1,1%) y la rifampicina (0,6%) para el total de enfermos versus al encontrado en los seropositivos al VIH (4,1% y 4,1%, respectivamente) (ver tablas 1 y 2); resultados análogos se han obtenido en otras regiones españolas.

Las RA<sub>3</sub> evidenciaron la inexistencia de éstas en enfermos seropositivos al VIH y la enorme tasa (23%) en el total de enfermos analizados (ver tablas 2 y 3); resulta-

dos análogos (15,2- 20,0%) se obtuvieron en Madrid. Durante el periodo estudiado, sólo se catalogaron tres cepas multirresistentes, una de las cuales se aisló de un coinfectado con el VIH.

Rodríguez F., Garrido P., Nieto C.,  
Servicio de Microbiología  
Hospital Santa María del Rosell de Cartagena

### Bibliografía

1. Yunis GH, Wilkerson E, Lechner WH, Hirschman C. Increase in resistance of tubercle bacilli to streptomycin. A preliminary report. *Mayo Clin Proc* 1948; 21: 126-127.
2. Frenkel DA, Grossel J, Mwangi A, Hershfield CS, O'Brien AD, Cole S, Jacobson L. Efecto de la tuberculosis en manifestaciones asociadas de infección y control glaciales. *The Lancet* 1980; 2: 108-114.
3. Instituto Nacional de Estadística. *Verificación del padrón municipal de habitantes*. 1994.
4. Sommers HM. Laboratory diagnosis of the mycobacteriosis. *Communic* 1976. ASM, Washington, 1985.
5. Carrel G, Rist N, Grossel C. Méthode de sensibilité de la bactérie tuberculeuse aux drogues antituberculeuses par le méthode des proportions. *Rev Tuberc Pneum* 1980; 27: 217-220.
6. Perna JM, Ordoñez A et al. Estudio transversal del fenómeno de tuberculosis y resistencia en Madrid durante los años de 1983 y años de 1984. *Med Clin (Barc)* 1990; 100: 103.
7. Jacobs RH. Multiple-drug resistant tuberculosis. *Clin Infect Dis* 1991; 13: 1-7.
8. American Thoracic Society. Diagnostic standards and classification of tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1980; 122: 702-705.
9. Ausubel W, Rubin N, Vinograd R, et al. Prospective study of drug resistant tuberculosis in a high risk population including tubercle bacillus and HIV infection. *Int J Clin Microbiol Infect Dis* 1991; 14: 105-110.
10. Centers for Disease Control. National Tuberculosis mortality-resistant tuberculosis. *MMWR* 11: 02-41-17.
11. Brinas E, Carbajal JA, Navarro M, Borr MA, Corchero J. Resistencias bacterianas a quimioterapia y diagnóstico microbiológico. *Actas del VI Congreso Nacional de la SEMIC*. 1994; 237.
12. Domínguez JA, González A, Rodríguez de Castro Julia C, Fernández JM, Cabrera I. Epidemiología de las resistencias bacterias en el área de salud Canaria. *Arch Bronconeumol* 1991; 27: 33-44.

Antibiótico	Enfermos sin tratamiento previo (RP <sub>3</sub> ) (n=174)	Enfermos con tratamiento previo RA <sub>3</sub> (n=13)	Prueba de Fisher (p)
ESTREPTOMICINA	6 (3,45) (1,29-7,18)	0 (0,0)	11,0
ISONIAZIDA	2 (1,15) (0,14-7,8)	2 (15,4) (1,92-45,4)	0,025
RIFAMPICINA	1 (0,57) (0,07-3,12)	3 (23,1) (5,04-53,79)	0,03*
ETAMBUTOL	0 (0,0) (0)	2 (15,4) (1,92-45,4)	0,005
ETHIONAMIDA	0 (0,0) (0)	0 (0,0)	1
PIRAZINAMIDA	1 (0,57) (0,07-3,12)	2 (15,4) (1,92-45,4)	0,013
Multirresistencia	1 (0,57) (0,07-3,12)	2 (15,4) (1,92-45,4)	0,013
Resistencia a un solo fármaco	7 (4,02) (1,65-7,94)	1 (7,69) (0,19-33,05)	0,45
Resistencia a más de un fármaco	1 (0,57) (0,07-3,12)	2 (15,4) (1,92-45,4)	0,013
Resistencia a algún fármaco	8 (4,6) (2,02-8,7)	3 (23,1) (5,04-53,79)	0,03

\* Prueba de Fisher exacta. Los valores de p < 0,05 se consideran estadísticamente significativos. Los valores de p < 0,01 se consideran estadísticamente muy significativos.

Antibiótico	Enfermos sin tratamiento previo (RP <sub>3</sub> ) (n=24)
ESTREPTOMICINA	1 (4,17) (0,11-21,23)
ISONIAZIDA	1 (4,17) (0,11-21,23)
RIFAMPICINA	1 (4,17) (0,11-21,23)
ETAMBUTOL	0 (0,0)
ETHIONAMIDA	0 (0,0)
PIRAZINAMIDA	1 (4,17) (0,11-21,23)
Multirresistencia	1 (4,17) (0,11-21,23)
Resistencia a un solo fármaco	1 (4,17) (0,11-21,23)
Resistencia a más de un fármaco	1 (4,17) (0,11-21,23)
Resistencia a algún fármaco	2 (8,33) (1,02-26,91)

\* Prueba de Fisher exacta. Los valores de p < 0,05 se consideran estadísticamente significativos. Los valores de p < 0,01 se consideran estadísticamente muy significativos.

**Suscripción: Envío gratuito, siempre que sea dirigido a cargo oficial. Solicitudes: Servicio de EPIDEMIOLOGIA  
Dirección General de Salud, Consejería de Sanidad y Política Social  
Ronda de Levante, 11. MURCIA 30008**