

Aspectos clínicos de micobacterias

Pilar Puente Águeda¹, Sara Mónica Ferriz Pérez², Carmen Ybarra de Villavicencio²,
Fernando Gutiérrez Sánchez³, Francisco Hervás Maldonado⁴

Med Mil (Esp) 2002; 58 (3): 19-21

RESUMEN

Introducción: La vigilancia epidemiológica de la tuberculosis ha pasado a ser una prioridad sanitaria en Europa, debido al aumento de casos y resistencias de las cepas aisladas en los últimos años; lo que nos obliga a realizar un seguimiento de las mismas dentro del colectivo militar. **Material y método:** Se estudiaron 1.932 muestras en 18 meses, seleccionando baciloscopias y cultivos de Löwenstein positivos, identificación y antibiograma de las especies aisladas y se revisaron las historias clínicas de los pacientes. **Resultados:** Obtuvimos un 4,2% de cultivos positivos de los cuales, un 25,9% concuerdan con baciloscopia positiva; siendo esputo la muestra de origen en el 78% de los casos. El 61% eran varones frente a un 39% de mujeres, con una media de edad de 53 años. La especie aislada con mayor frecuencia fue *Mycobacterium tuberculosis*, siendo el tiempo medio en el que aparece crecimiento en el cultivo de 4 semanas. El estudio de sensibilidad a antibióticos no mostró resistencias frente a *Mycobacterium tuberculosis*, pero sí a micobacterias ambientales. Se realizó un dendrograma para relacionar todos los datos que integran el estudio. **Discusión:** Comparando nuestros datos con otros trabajos similares, concluimos que a pesar de no haber encontrado resistencias frente a *M. tuberculosis* en los casos estudiados, es necesario realizar un estrecho seguimiento en base al desarrollo de la enfermedad en Europa y por tanto en España.

PALABRAS CLAVE: Tuberculosis. Resistencias. Unificación de criterios. Vigilancia epidemiológica.

INTRODUCCIÓN

En la última década, la vigilancia epidemiológica de la tuberculosis ha pasado a ser una prioridad sanitaria en Europa. *Mycobacterium tuberculosis* es responsable de ocho millones de nuevos casos de tuberculosis y tres millones de muertes anuales (1). Además, en un 10% de los pacientes sin tratamiento previo, se observaron resistencias al menos a un tipo de antibióticos, según muestra un estudio publicado por F.A. Drobniewski y colaboradores (2).

La aparición de resistencias a estos fármacos antituberculosos, es un dato de gran relevancia, ya que es un reflejo de la eficacia en el control de la tuberculosis dentro de una comunidad. Por tanto, el seguimiento de resistencias debe incluirse en un programa de vigilancia (3).

Con el fin de unificar criterios, en 1994, un grupo de trabajo integrado por miembros de la WHO (World Health Organization) y de la IUATLD (International Union Against Tuberculosis and Lung Disease), publicó una serie de normas en relación a la vigilancia de la tuberculosis, posteriormente revisadas en 1997 (4).

Este mismo grupo de trabajo publicó en 1996 una guía para la declaración de casos de tuberculosis y dos años más tarde, una nueva guía que hace referencia al seguimiento de los tratamientos antituberculosos (5). En este trabajo se dejan claras unas premisas:

1. La muestra debe ser lo suficientemente grande y representativa como para permitir un análisis epidemiológico.
2. Es necesario distinguir entre casos nunca tratados anteriormente y aquellos previamente tratados.
3. Trabajar con aquellos protocolos de laboratorio recomendados internacionalmente en relación a los test de sensibilidad de drogas.

El reto actual es compartir el conocimiento epidemiológico y protocolizar las pruebas a nivel de laboratorio para guiar a todos los países en el establecimiento de una vigilancia de rutina que permita configurar un mapa de casos y resistencias en Europa y monitorizar las tendencias futuras.

En España, en base a los resultados del Proyecto Multicéntrico de Investigación sobre tuberculosis (PMIT), observamos un aumento de casos desde 1995 (22,1 casos/100.000 habitantes) hasta nuestros días (38,5 casos/100.000 habitantes). (6). Este aumento se puede justificar en parte, por la obligatoriedad de declaración en la actualidad de los casos de tuberculosis en todas sus formas. No obstante, la magnitud de las cifras ratifica la importancia de la tuberculosis como problema de salud pública en España y más aún dentro del colectivo militar que por sus características de habitabilidad (buques, cuarteles,...), desplazamientos a lugares de donde se podrían importar cepas diferentes a las típicas de nuestro país; resalta la importancia de los casos de tuberculosis en una población teóricamente sana que en situaciones concretas, puede considerarse una población de riesgo (7).

MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha realizado un estudio de los casos de todas las formas de tuberculosis, incluidas micobacterias ambientales, durante un periodo de tiempo total de 18 meses que comprende desde Enero de 1999 hasta Julio del 2000.

¹ Cap. Farmacéutico.

² Cap. Médico.

³ Cte. Médico.

⁴ Tcol. Médico.

Servicio de Microbiología Clínica.
Hospital Militar Central Gómez Ulla.

Dirección para correspondencia: fhervas@terra.es.

Recibido: 30 de enero de 2001.

Aceptado: 13 de febrero de 2002.

El número total de muestras recibidas fueron 1.932, a las que se realizaron baciloscopia y cultivo. Los casos positivos se estudiaron a través de las historias clínicas de los pacientes.

La baciloscopia se realiza por tinción de Ziehl-Neelsen y las muestras se cultivan según el método de Löwenstein que marcan los protocolos habituales (8).

Se seleccionaron las muestras en las que se observó baciloscopia positiva o se obtuvo crecimiento en el cultivo de Löwenstein por primera vez, no contabilizando sucesivas muestras positivas de un mismo paciente. Tanto la identificación como el antibiograma realizados son confirmados por el Instituto de Salud Carlos III.

La identificación de las micobacterias se realiza a través de las siguientes pruebas: niacina, nitritos, y catalasa a 68°C. Identificada la especie realizamos un antibiograma específico de micobacterias en el que pudimos observar la sensibilidad o resistencia a los siguientes antibióticos: rifampicina, isoniacina, etambutol y pirazinamida para *M.tuberculosis* y además, kanamicina, cicloserina, etio-namida, tiosemicarbazona y paraaminosalicílico, para el resto de las especies de micobacterias.

A través de las historias clínicas de los pacientes se analizaron los siguientes datos: sexo, edad, servicio médico, tipo de muestra, antecedentes personales del paciente, enfermedad de base, resultado de la baciloscopia, número de semana en la que se observa crecimiento en el medio y antibiograma.

RESULTADOS

Durante los 18 meses del estudio, se analizaron 1.932 muestras (esputo: 78%, lavado bronquial: 7%, líquido pleural: 6%, orina: 4%, ganglio cervical: 2% y LCR:2%). A todas ellas se les realizó baciloscopia, obteniéndose 14 resultados positivos lo que supone el 0,7% de las muestras estudiadas. Los principales servicios peticionarios fueron enfermedades infecciosas y respiratorio (61,1%).

El cultivo de Löwenstein se realizó en 1.273 de las muestras recibidas (65,8%). De estos cultivos fueron positivos 54 muestras (4,2%).

Relacionando baciloscopias y cultivos, en el 25,9% de los casos existe concordancia de positividad. Diferenciando los resultados en cuanto a sexo, encontramos un 61% de hombres frente a un 39% de mujeres. Al analizar la edad de los pacientes, de un total de 54 casos, conocemos la edad de 35 pacientes con un rango comprendido entre 18 y 84 años y una media de 53 años. La mayor parte de los casos aparecen en individuos mayores de 71 años, aunque observamos dos intervalos importantes (21-30, 31-40) (Figura 1).

Como antecedentes personales de interés priman: hábitos tóxicos (consumo de drogas incluidas todas las vías de administración, alcohol,...), enfermedades respiratorias y situaciones inmunocomprometidas (VIH, procesos tumorales, ...).

Realizando un seguimiento semanal de los cultivos, en la mayoría de los casos se observa crecimiento a la cuarta semana de incubación (34%) (Figura 2).

La especie identificada con mayor frecuencia es *M.tuberculosis*. En un solo caso se ha podido aislar conjuntamente *M.tuberculosis* y *M.gordonae* (Figura 3).

Los resultados de los estudios de sensibilidad realizados en función de la especie aislada, corroboran la eficacia de algunos de los antituberculosos más utilizados como el etambutol frente a la resistencia de otros como el paraaminosalicílico (Figura 4).

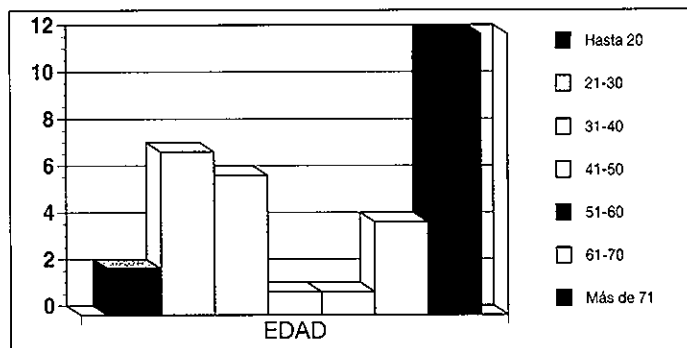


Figura 1. Distribución de casos de tuberculosis por grupos de edad.

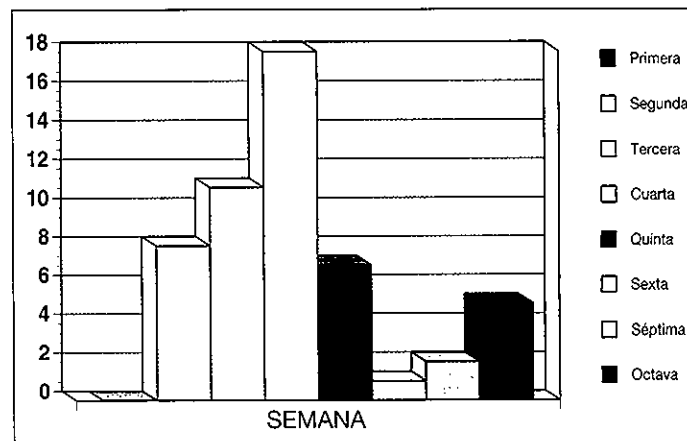


Figura 2. Semanas de crecimiento en el cultivo.

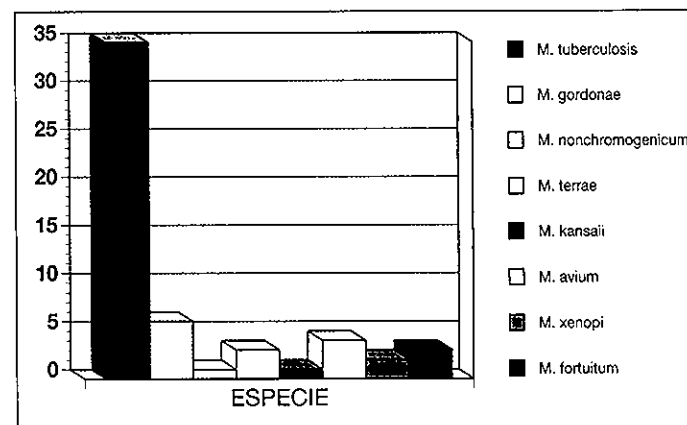


Figura 3. Porcentaje de especies aisladas.

Por último, se realizó un dendrograma que nos relaciona todos los datos manejados en el estudio, donde se reflejan los distintos grados de asociación entre dichos datos y cuyo objetivo es poder evaluar la eficacia de la técnica empleada (Figura 5).

DISCUSIÓN

Los resultados de nuestro estudio concuerdan con los rangos de edad de mayor prevalencia si comparamos los resultados con otros similares realizados por el Centro sociosanitario Albada (Barcelona)(9). La mayor tasa de incidencia de tuberculosis se obtiene en la población mayor de 71 años, constituyendo un importante reservorio de la enfermedad. Un segundo grupo modal con una alta tasa

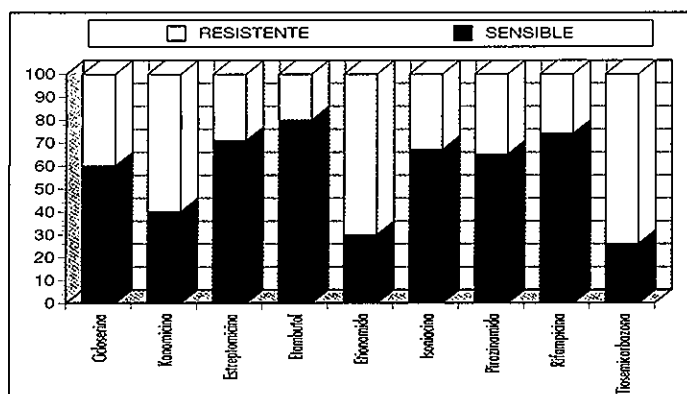


Figura 4. Porcentaje de cepas sensibles.

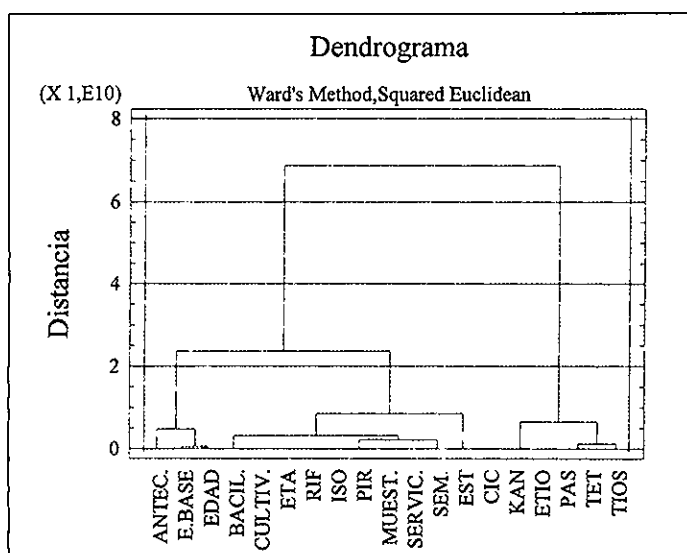


Figura 5. Agrupación en conglomerados de las variables estudiadas.

de tuberculosis, es el comprendido entre 20-40 años, intervalo que coincide con los rangos de edad de la población activa. Teniendo en cuenta la posibilidad cada vez más frecuente de desplazamientos en el ámbito militar, se deduce la importancia de reforzar la coordinación de todas las instituciones implicadas en el diagnóstico, tratamiento y control de la tuberculosis tanto a nivel nacional como internacional.

El 61% de los casos corresponde a varones frente a un 39% de mujeres. Estos datos que en principio se podrían atribuir a las características del colectivo militar, concuerdan, sin embargo, con los datos publicados por el grupo de trabajo del PMIT dentro de la Comunidad de Madrid.(5).

La especie aislada con mayor frecuencia fue *M. tuberculosis* seguida de *M. gordonae*. En la bibliografía consultada (10), este segundo lugar lo ocupa *M. bovis*, especie que se asoció a individuos infectados por VIH. Esta discrepancia podría deberse al bajo porcentaje de VIH encontrado en nuestros pacientes.

Los estudios de sensibilidad de antibióticos llevan a cuestionarnos el empleo de algunos antituberculosos, como el PAS, que muestra un 100% de resistencia en todos los casos, datos apoyados por otros estudios sobre resistencias a antituberculosos (11). Por otra parte, no se observaron resistencias frente a rifampicina e iso-

niazida en ninguna de las cepas de *M. tuberculosis* aisladas. Existen distintos factores a favor de este hecho: baja incidencia de VIH (3,7%), grupo poblacional sano y escaso número de inmigrantes que pudieran propiciar la aparición de cepas multirresistentes, sobre todo si proceden de países donde la tuberculosis tiene una alta prevalencia (13). Según una publicación de F.A. Drobniowski y col. (6); se estima un 10% de resistencias al menos a un tipo de antituberculoso en individuos sin previo tratamiento, lo que nos obliga a continuar el estudio de resistencias para estar alertados ante la aparición precoz de las mismas.

La asociación de los distintos datos utilizados, según los resultados obtenidos en el dendrograma, confirman el valor diagnóstico de las variables empleadas: baciloscopia, cultivo, semana de crecimiento, tipo de muestra y antibiograma.

Resulta importante la unificación de criterios en cuanto al diagnóstico y seguimiento de los pacientes con tratamiento antituberculoso, ya que dadas las características que acompañan al colectivo militar, hacen necesario intensificar las medidas de control de la infección en instituciones cerradas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Drobniowski F, Pablos-Mendes A, Raviglione MC. Epidemiology of tuberculosis. In the world. *Semin Respir Crit Care Med*. 1997; 18: 419-429.
2. F.A. Drobniowski, S.A. Watterton, S.M. Wilson and G.S. Harris. A clinical microbiological and economic analysis of a national service for the rapid molecular diagnosis of tuberculosis and rifampicin resistance in *M. Tuberculosis*. *J. Med. Microbiol.*-Vol. 49 (2000), 271-278.
3. Schwoebel V, Lambregts- Van Weezenbeck C.S, Moro M.L, Drobniowski F, Hoffner S.E, Raviglione M.C et al. Standardization of antituberculosis drug resistance surveillance in Europe. Recommendations of World Health Organization (WHO) and International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (IUALTD) Working Group. *Eur. Respir J*. 2000 Aug; 16(2): 364-71.
4. WHO / IUALTD (Global Working Group on Antimicrobial Drug Resistance Surveillance. Guidelines for surveillance of drug resistance in tuberculosis, 1997. Geneva: WHO, 1997, WHO/ TB/ 96.216.
5. Mario C, Raviglione and Marcos A. Espinal. Towards optimisation of surveillance of resistance to antituberculosis drugs in Europe. *Euro. Surveillance* Vol.5. Nº10/ Oct 2000, 103-104.
6. Grupo de Trabajo del PMIT. Incidencia de la tuberculosis en España: resultados del Proyecto Multicéntrico de Investigación en Tuberculosis (PMIT). *Medicina clínica*. Vol.114, Nº. 14. 2000, 530-536.
7. INSALUD. Documento técnico de apoyo para la elaboración de programas y protocolos de tuberculosis. 1995:11.
8. Manuel Casal Román. Microbiología clínica de las enfermedades por micobacterias. Universidad de Córdoba. España.1990:22-25,33.
9. Centro sociosanitario Albada. Sabadell. Barcelona. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Vol. 17, Nº 3, Marzo 1999: 13.
10. E. Clavijo, M. A. Sánchez, A. Anguita, I. Viciano, A.García, y J. M. Guerrero.Evolución temporal de la tuberculosis e infección por el virus VIH en la población atendida por un hospital de Málaga. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. Vol. 18, Nº 7, Sep. 2000: 314-318.
11. Avendano M, Goldstein R.S., Multidrug-resistant tuberculosis: long term follow-up of 40 non-HIV- infected patients. *Can Respir J*.2000 Sep-Oct; 7 (5): 383-9.
12. Hayward A.C, Herbert J, Watson J.M. Tuberculosis drug resistance in England and Wales. How much is home-grown?. *Epidemiol. Infect* 2000 Oct; 125(2): 463-4.
13. Farzad E, Holton D, long R, Fitzgerald M, Laszlo A, Njoo H, et al. Drug resistance study of *M. tuberculosis* in Canadá. *Can J. Public Health* 2000 Sep.-Oct.; 91(5): 366-70.