



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Cartas científicas

Emergencia de aislados de *Mycobacterium tuberculosis* complex resistentes a rifampicina y sensibles a isoniazida

Emergent strains of rifampicin-resistant Mycobacterium tuberculosis complex and susceptibility to isoniazid

Sr. Editor:

La tuberculosis (TB) continúa siendo un problema de salud pública, agravado en los últimos años por el hallazgo de *Mycobacterium tuberculosis* multirresistentes (MDR-TB)¹, de espectro extendido (XDR-TB)² y totalmente resistentes (TDR-TB)^{3,4}. La resistencia a rifampicina (RIF) se ha considerado como marcador MDR-TB⁵. Sin embargo, en estudios recientes^{6–8} se ha descrito un aumento del número de cepas resistentes a RIF y sensibles a isoniazida (INH) (R-RIF/S-INH). El objetivo del estudio fue comprobar la eficacia de la RIF como marcador de multirresistencia mediante el estudio del patrón de sensibilidad de *M. tuberculosis* complex (MTC) aisladas en nuestro laboratorio durante 11 años.

El estudio se realizó entre los años 2001–2011, y diferenciamos 2 periodos en relación a la fecha en que detectamos el primer aislado de MTC R-RIF/S-INH (2007): periodo A (2001–2006) y periodo B (2007–2011). Se incluyó un aislado de cada paciente con TB y se registraron datos clínicos y epidemiológicos. La prueba de sensibilidad a fármacos de primera línea se realizó por el sistema de BACTEC MGIT 960 (Becton Dickinson). Desde el año 2009 el estudio de sensibilidad se efectuó también por el método genotípico GenoType MTBDRplus (Hain Lifescience). Las MDR-TB se enviaron al laboratorio del Grupo de Genética de Micobacterias (Universidad de Zaragoza) para realizar el estudio de epidemiología molecular.

En este periodo se aisló MTC en los cultivos de 458 pacientes. De ellos, se detectó resistencia a RIF en 17 (3,7%) de los casos; 13 eran cepas MDR-TB (76,5%), de las cuales 8 pertenecían al mismo clúster. En el periodo A se diagnosticaron 277 (60,5%) pacientes con TB, 7 (2,5%) cepas fueron resistentes a RIF, siendo todas ellas MDR-TB, de las cuales 6 pertenecían al mismo clúster y la otra a la familia Beijing. En el periodo B se diagnosticaron 181 (39,5%) pacientes con TB, 10 (5,5%) cepas resistentes a RIF, 6 MDR-TB y 4 sensibles a INH, las 6 cepas MDR-TB están incluidas en 4 clústers diferentes. La distribución de los clústers y el patrón de sensibilidad de las cepas se describen en la tabla 1. *M. bovis* XDR pertenece al clúster que se describió en España en la década de los noventa, el paciente no tuvo relación directa con ningún paciente de este grupo. Tres de las 4 cepas R-RIF/S-INH presentaron el mismo patrón de mutaciones en el gen *rpoB*, aparición MUT3 por el método GenoType. El 82% de los pacientes con cepas resistentes a RIF eran varones, el 88% presentaron TB pulmonar, el 76% eran extranjeros y solo un paciente infectado por una cepa MDR-TB estaba infectado por VIH.

Tabla 1

Características epidemiológicas y patrón de sensibilidad de las cepas MDR-TB y las cepas RIF-R, INH-S

Cepas	Clúster	Pacientes (n)	Años	Perfil de resistencia
MDR-TB	HUG 80	8	2003–2009	Sensible al resto
	FB	1	2006	E, RIB
	HUG 200	2	2008	S, E ^a , PZ, RIB
	<i>M. bovis</i> XDR	1	2010	XDR (sensible a cicloserina y tiosemicarabazona)
	No clúster	1	2010	S, PZ, RIB, ETH, AK, K, PAS
RIF-R, INH-S	No clúster	1	2007	PZ, RIB
	HUG 201	2	2010	Sensible al resto
	No clúster	1	2011	Sensible al resto

AK: amikacina; E: etambutol; ETH: ethionamida; FB: familia Beijing; HUG: Hospital Universitario de Getafe, nomenclatura utilizada en el estudio epidemiológico de las cepas aisladas en nuestra área; INH-S: sensible a isoniazida; K: kanamicina; MDR-TB: *Mycobacterium tuberculosis* multirresistentes; PZ: pirazinamida; RIB: rifabutin; RIF-R: resistente a rifampicina; S: estreptomicina; XDR: *Mycobacterium tuberculosis* de espectro extendido.

^a Uno de los aislados era sensible.

En nuestro estudio se ha detectado un aumento progresivo de resistencia a RIF, en el periodo A del 2,5% y en el B del 5,5%. En el periodo B ha habido un incremento de MTC R-RIF/S-INH, al igual que lo descrito en otros estudios^{7,9}, reflejando la emergencia de este nuevo patrón. Según el estudio de Kurbatova et al.⁸ el porcentaje de estas cepas varía por áreas. Esto puede ser debido a que en zonas con prevalencia alta de MDR-TB el porcentaje de aislados sensibles a INH disminuye⁶. Estos resultados cuestionan el empleo de la resistencia a RIF como marcador de multirresistencia, sobre todo en áreas de prevalencia baja de MDR-TB. RIF e INH son fármacos cruciales en el tratamiento de la TB, por tanto, en la terapia antituberculosa no se debería excluir el empleo de INH hasta no disponer de datos de sensibilidad. En general las cepas R-RIF/S-INH estudiadas son más sensibles que las MDR-TB, al igual que lo descrito en otros estudios⁸. A diferencia de otros estudios^{7,9} que encuentran que las cepas R-RIF/S-INH están asociadas a pacientes infectados por VIH, ninguno de los 4 pacientes descritos en nuestro estudio estaba infectado por este virus. La existencia de un mayor número de clústers en las cepas R-RIF/S-INH indica más diversidad genotípica, lo que sugiere una adquisición primariamente. El estudio es limitado por ser retrospectivo y el pequeño número de casos, por lo que sería interesante realizar estudios más amplios que nos permitan conocer la situación epidemiológica real.

Anexo 1. Integrantes del Grupo de Trabajo de la Unidad de Tuberculosis del Área 10

Dr. Gabriel Gaspar, Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario de Getafe.

DUE Pilar González Vidal, Servicio de Neumología, Ambulatorio Los Ángeles, Getafe.

Dra. Ana M. Pérez Meixeira, Servicio de Salud Pública, Comunidad de Madrid.

Dr. Amador Ramos, Servicio de Neumología, Hospital Universitario de Getafe.

Dr. José Tomás Ramos, Servicio de Pediatría, Hospital Universitario de Getafe.

Dr. Sergio Rodríguez, Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario de Getafe.

Dra. Marta Ruiz, Servicio de Pediatría, Hospital Universitario de Getafe.

Bibliografía

- Centers for Disease Control (CDC). Nosocomial transmission of multidrug-resistant tuberculosis among HIV-infected persons—Florida and New York, 1988–1991. *Morb Mortal Wkly Rep*. 1991;40:585–91.
- Gandhi NR, Moll A, Sturm AW, Pawinski R, Govender T, Lalloo U, et al. Extensively drug-resistant tuberculosis as a cause of death in patients co-infected with tuberculosis and HIV in a rural area of South Africa. *Lancet*. 2006;368:1575–80.
- Velayati AA, Masjedi MR, Farnia P, Tabarsi P, Ghanavi J, Ziazarifi AH, et al. Emergence of new forms of totally drug-resistant tuberculosis bacilli: super extensively drug-resistant tuberculosis or totally drug-resistant strains in Iran. *Chest*. 2009;136:420–5.

- Babu GR, Laxminarayan R. The unsurprising story of MDR-TB resistance in India. *Tuberculosis (Edinb)*. 2012;92:301–6.
- Telenti A, Imboden P, Marchesi F, Lowrie D, Stewart C, Colston MJ, et al. Detection of rifampicin-resistance mutations in *Mycobacterium tuberculosis*. *Lancet*. 1993;341:647–50.
- Smith SE, Kurbatova EV, Cavanaugh JS, Cegielski JP. Global isoniazid resistance patterns in rifampin-resistant and rifampin-susceptible tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2012;16:203–5.
- Mukinda FK, Theron D, van der Spuy GD, Jacobson KR, Roscher M, Streicher EM, et al. Rise in rifampicin-mono-resistant tuberculosis in Western Cape, South Africa. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2012;16:196–202.
- Kurbatova EV, Cavanaugh JS, Shah NS, Wright A, Kim H, Metchock B, et al. Rifampicin-resistant *Mycobacterium tuberculosis*: susceptibility to isoniazid and other anti-tuberculosis drugs. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2012;16:355–7.
- Ridzon R, Whitney CG, McKenna MT, Taylor JP, Ashkar SH, Nitta AT, et al. Risk factors for rifampin mono-resistant tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157:1881–4.

Juana Cacho-Calvo*, Ariadna Martín-Díaz y Grupo de Trabajo de la Unidad de Tuberculosis del Área 10[◇]

Servicio de Microbiología, Hospital Universitario de Getafe, Getafe, Madrid, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jcacho.hugf@salud.madrid.org (J. Cacho-Calvo).

◇ El Grupo de Trabajo de la Unidad de Tuberculosis del Área 10 se detalla en el anexo 1.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2013.01.011>

Hepatitis colestásica como forma de presentación de sífilis secundaria

Secondary syphilis presenting as cholestatic hepatitis

Sr. Editor:

La sífilis es una infección sistémica causada por la espiroqueta *Treponema pallidum* sp. *pallidum* (TP) cuya adquisición se produce fundamentalmente por contacto sexual. En su fase secundaria ha sido considerada «la gran simuladora» por su gran heterogeneidad clínica y en ocasiones, cuando se presenta con manifestaciones inusuales, no se tiene en cuenta en el diagnóstico diferencial. Exponemos el caso de un paciente diagnosticado de sífilis secundaria con hepatitis sifilítica como primera manifestación.

Un varón de 68 años fue remitido a consulta por un cuadro de síndrome general de 2 meses de evolución, con pérdida de 8 kg de peso, que se asociaba a dolor en hipocondrio derecho y colestasis. Refería haber presentado orina colúrica y prurito que se habían resuelto progresivamente, y no había termometrado fiebre. Entre sus antecedentes médicos destacaban tabaquismo, hipertensión arterial, dislipidemia, hiperuricemia, arteriopatía periférica y síndrome ansioso-depresivo. Recibía tratamiento crónico con trifusal 300 mg/día, valsartán 160 mg/día, lercadipino 10 mg/día, doxazosina 8 mg/día, fenofibrato 250 mg/día, alopurinol 100 mg/día, ranitidina 300 mg/día, lorazepam 1 mg/día, fluoxetina 20 mg/día y olanzapina 2,5 mg/día. En el examen físico no se detectó hepatomegalia, adenopatías ni otros hallazgos reseñables y en el control analítico destacaba FA 1.509 U/l, GOT 51 U/l, GPT 99 U/l, GGT 832 U/l, bilirrubina total 1,3 mg/dl, bilirrubina directa 0,8 mg/dl y VSG 102 mm. Con la impresión clínica de enfermedad neoplásica se solicitó una TC toraco-abdominal, que no mostró alteraciones, y un control analítico en el que persistía

colestasis significativa. La serología de VHA, VHC, CMV y VEB fue negativa y la serología de VHB fue compatible con infección pasada (antígeno HBs negativo, anticuerpo HBc positivo, anticuerpo HBs 852 mU/ml). La determinación de marcadores tumorales fue normal y el estudio autoinmune mostró ANA y ANCA negativos, anticuerpos anti-mitocondriales 1:160, anti-músculo liso 1:80 y anti-LKM no valorables por la presencia de AMA positivos que enmascaraban el patrón de fluorescencia. Durante el seguimiento ambulatorio el paciente desarrolló cefalea diaria gravitativa, de intensidad moderada, que cedía con analgesia convencional, y ojo rojo doloroso. Fue remitido a oftalmología, que estableció el diagnóstico de queratoconjuntivitis. Ante la persistencia de alteración del perfil hepático y síndrome general, se decidió ingreso tras 2 meses de estudio ambulatorio. En el momento del ingreso se apreció en la exploración un exantema macular en palmas y plantas que llevó a la sospecha de lúes. La serología confirmó el diagnóstico con RPR positivo a título de 1/512, IgG mediante TPHA positivo 1/524.288 y anticuerpos totales frente a TP positivos. La serología de VIH resultó negativa. Dado que el paciente había presentado clínica oftálmica, resuelta en el momento de la hospitalización, y neurológica, se practicó punción lumbar, obteniendo un líquido cefalorraquídeo (LCR) claro con pleocitosis linfocitaria (164 células, 98% mononucleares), glucosa de 141 mg y proteínas 110 mg. El VDRL en LCR fue positivo a título de 1/16 con IgG TPHA para TP de 1/8192. A posteriori, en el interrogatorio dirigido, el paciente admitió prácticas sexuales de riesgo. Con diagnóstico de sífilis secundaria con hepatitis sifilítica y neurosífilis, se instauró tratamiento con penicilina G sódica a dosis de 24 MU intravenosa al día hasta completar 14 días de tratamiento, presentando evolución clínica y analítica satisfactoria. A los 4 meses de finalizar el tratamiento el paciente permanecía asintomático y se constató normalización completa de la alteración del perfil hepático y RPR 1/32.