

vestibulares que van desde mareos a vértigos. La presentación clínica unilateral requiere pruebas de imagen (tomografía computarizada y/o resonancia magnética) para excluir procesos locales no infecciosos. Los parámetros en el LCR son habitualmente normales, pero histológicamente, fibrosis y necrosis isquémica pueden ser vistas. La audiometría muestra pérdida auditiva neurosensorial que afecta clásicamente a frecuencias altas y bajas, pero no a las medias³⁻⁶. Los resultados falsos negativos en las pruebas no treponémicas pueden ocurrir cuando se realiza la prueba antes de la respuesta inmunológica o en pacientes con marcada inmunosupresión, y también es descrito el «fenómeno de prozona», que sucede especialmente durante el secundarismo, y que se produce cuando los anticuerpos están presentes en exceso bloqueando la reacción normal Ag-Ac, y mostrando reactividad débil atípica o negativa, cuando el suero está sin diluir; con reportes publicados que documentan la incidencia entre el 0,2 y el 2%, y llegando a ser más alto en la población infectada por el VIH⁷.

Sin tratamiento, la otosífilis puede evolucionar a sordera profunda en meses o años, siendo los síntomas fluctuantes, pero con deterioro progresivo. La terapia de primera línea es penicilina en altas dosis vía intravenosa y esteroides. Sin embargo, existen series de casos de tratamiento exitoso con doxiciclina, que plantean la posibilidad de un tratamiento alternativo atractivo dada su eficacia en estadios tempranos de sífilis, su conveniencia de uso, su menor costo y su buena distribución en el LCR⁸.

Un alto índice de sospecha de presentación atípica de sífilis siempre debe ser considerada en el ámbito de la coinfección por VIH, antes de ser atribuida a etiologías autoinmunes; la positividad inespecífica del ANA en este paciente sin otros datos clínicos de conectivopatía, el hallazgo positivo de las pruebas treponémicas y la buena respuesta clínica y serológica al tratamiento sustentan el diagnóstico de sífilis latente precoz con afectación otológica.

Bibliografía

1. Preeti P, Sarah L, Braunstein JA, Schillinger CS, Monica S, Susan B. Men who have sex with men have a 140-fold higher risk for newly diagnosed HIV and syphilis compared with heterosexual men in New York City. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2011;58:408-16.
2. Mata Castro N, Yebra Bango M, Villarreal García-Lomas M, García López F. Hearing loss and human immunodeficiency virus infection. Study of 30 patients. *Rev Clin Esp*. 2000;200:271-4.
3. Pasricha JM, Read TR, Street AC. Otorrhea: A cause of hearing loss in adults with HIV. *Med J Aust*. 2010;193:421-2.
4. Song JJ, Lee HM, Chae SW, Hwang SJ. Bilateral otosyphilis in a patient with HIV infection. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2005;262:972-4.
5. Linstrom CJ, Gleich LL. Otorrhea: Diagnostic and therapeutic update. *J Otolaryngol*. 1993;22:401-8.
6. Timon CI, Walsh MA. Sudden sensorineural hearing loss as a presentation of HIV infection. *J Laryngol Otol*. 1989;103:1071-2.
7. Ruchi SH, Mangala SB, Muruges K, Ravindra L. Prozone phenomenon in secondary syphilis. *Indian J Sex Transm Dis*. 2011;32:47-9.
8. Chotmongkol V, Sawanyawisuth K, Yimtae K, Chantarojanasiri T, Chotmongkol R. Doxycycline treatment of otosyphilis with hearing loss. *Sex Transm Infect*. 2012;88:177-8.

Jorge Antonio Valencia-La Rosa^{a,b,*},
Christian Gómez-Dávila^{a,b},
Jesús Sanz-Sanz^b e Ignacio de los Santos-Gil^b

^a Fundación Carolina-Fundación BBVA, Programa de Investigación en VIH y Hepatitis, Madrid, España

^b Servicio de Medicina Interna: Sección de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, España

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: cocomedic@hotmail.com, jorge.vlr@yahoo.es (J.A. Valencia-La Rosa).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2013.07.018>

Frecuencia de la resistencia a fluoroquinolonas en *Mycobacterium tuberculosis* en Elche (Alicante)



Frequency of fluoroquinolone resistance in *Mycobacterium tuberculosis* in Southeast Spain

Sr. Editor:

El incremento de la prevalencia de aislados resistentes a los medicamentos antituberculosos clásicos ha hecho necesario encontrar alternativas terapéuticas, y a este respecto las fluoroquinolonas son uno de los grupos de medicamentos más prometedores; sin embargo, el uso de fluoroquinolonas en el tratamiento de otras infecciones ha derivado en un incremento en los porcentajes de resistencia en muchos patógenos¹. Pretendemos determinar la frecuencia de la resistencia a fluoroquinolonas en nuestro medio durante 18 años. Para ello hemos estudiado 317 aislados de *Mycobacterium tuberculosis* reunidos en el área de salud de Elche (Alicante) entre 1992 y 2010.

Se determinó la presencia de mutaciones en las regiones de los genes *gyrA* y *gyrB* asociadas a la resistencia a fluoroquinolonas (QRDR), ya que la concordancia entre métodos fenotípicos (sensibilidad in vitro a levofloxacin y a moxifloxacin) y genotípicos es muy alta^{2,3}.

El ADN se extrajo usando el sistema descrito por Van Embden et al.⁴, y se amplificaron las regiones QRDR de los 2 genes en un termociclador GenAmp® PCR System (Applied Biosystems, Foster City, California, EE. UU.) con primers diseñados en nuestro laboratorio:

gyrA.F.TBC: 5'-cagctacatcgactatgcga-3', *gyrA*.R.TBC: 5'-gggcttcggtgtacatcat-3', *gyrB*.F.TBC: 5'-accgacatcggtgattgcc-3' y *gyrB*.R.TBC: 5'-actgcgtgcacttgagtt-3'

Las secuencias de los aislados fueron comparadas con la secuencia *wild type* (nativa) (GenBank:L27512.1), usando la base de datos TB Drug Resistance Mutation Database (<http://www.tbdreamdb.com/>). Se utilizó como control una cepa de *M. tuberculosis* ATCC 41323⁵.

Detectamos la presencia de 4 aislados con mutaciones en el gen *gyrA* asociadas con la resistencia a fluoroquinolonas, genéticamente no relacionadas entre sí. No se encontraron mutaciones en el gen *gyrB*, y por tanto el porcentaje de resistencia en nuestro medio fue del 1,26% (tabla 1).

Tabla 1

Análisis de los fragmentos QRDR de los genes *gyrA* y *gyrB* en *Mycobacterium tuberculosis*

Análisis de <i>gyrA</i>			Análisis de <i>gyrB</i>		
	Frecuencia	Porcentaje		Frecuencia	Porcentaje
Wild Type	60	18,9	Wild Type	317	100
Ser95Thr	253	79,8			
Ala90Val	1	0,3			
Thr80Ala y Ser95Thr	2	0,6			
Aps94Asn	1	0,3			
Total	317	100		317	100

El polimorfismo más común (79,81% de los aislados) fue Ser95Thr en el codón 95, pero este no se asocia con la resistencia a fluoroquinolonas; el 98,7% de estos aislados tuvieron ACC (treonina) y el 2% AGC (serina). No se encontró una asociación estadísticamente significativa entre este polimorfismo y las variables estudiadas, a excepción del lugar pulmonar de infección (riesgo de 1,939; intervalo de confianza al 95%: 1,031-3,646).

Nuestros datos muestran que a pesar del amplio uso hecho de estos compuestos, el porcentaje de resistencia de *M. tuberculosis* en nuestro medio es bajo y, por tanto, las fluoroquinolonas continúan siendo una opción terapéutica válida cuando los antibióticos antituberculosos clásicos no pueden ser usados; esto puede explicarse por la gran estabilidad genética de *M. tuberculosis* en el paciente hospedador, tal y como se ha demostrado en estudios de hipermutabilidad⁶.

Nuestro trabajo muestra que hay una baja frecuencia de resistencia a estos compuestos, como ya se ha descrito previamente en otras regiones, como Estados Unidos o África⁷⁻¹⁰; sin embargo, para evitar el incremento de la misma sería recomendable implementar medidas que ayuden a utilizar correctamente estos compuestos.

Financiación

Este trabajo fue financiado por la Fundación para la Investigación en Salud (FIS) del Gobierno Español (subvención PI071158), por la Fundación de la Comunidad Valenciana para la investigación biomédica, la docencia y la cooperación internacional y para el desarrollo del Hospital General Universitario de Elche (FIBELX09/09) y por subvención de la Conselleria d'Educació de la Comunitat Valenciana (BFPI/2008/115).

Bibliografía

- Cebrián L, Sirvent E, Rodríguez JC, Ruiz M, Royo G. Characterisation of *Salmonella* spp. mutants produced by exposure to various fluoroquinolones. *Int J Antimicrob Agents*. 2003;21:134-9.
- Chakravorty S, Aladegbami B, Thoms K, Lee JS, Lee EG, Rajan V, et al. Rapid detection of fluoroquinolone-resistant and heteroresistant *Mycobacterium tuberculosis* by use of sloppy molecular beacons and dual melting-temperature codes in a real-time PCR assay. *J Clin Microbiol*. 2011;49:932-40.
- Sirgel FA, Warren RM, Streicher EM, Victor TC, van Helden PD, Böttger EC. *gyrA* mutations and phenotypic susceptibility levels to ofloxacin and moxifloxacin in clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis*. *J Antimicrob Chemother*. 2012;67:1088-93.
- Van Embden JD, Cave MD, Crawford JT, Dale JW, Eisenach KD, Gicquel B, et al. Strain identification of *Mycobacterium tuberculosis* by DNA fingerprinting: Recommendations for a standardized methodology. *J Clin Microbiol*. 1993;31:406-9.
- Maruri F, Sterling TR, Kaiga AW, Blackman A, van der Heijden YF, Mayer C, et al. A systematic review of *gyrA* mutations associated with fluoroquinolone-resistant *Mycobacterium tuberculosis* and a proposed *gyrA* numbering system. *J Antimicrob Chemother*. 2012;67:819-31.
- Saunders NJ, Trivedi UH, Thomson ML, Doig C, Laurenson IF, Blaxter ML. Deep resequencing of serial sputum isolates of *Mycobacterium tuberculosis* during therapeutic failure due poor compliance reveals stepwise mutation of key resistance genes on an otherwise stable genetic background. *J Infect*. 2011;62:212-7.
- Rafiq Y, Jabeen K, Hasan R, Jafri S, Laig R, Malik F, et al. Fluoroquinolone resistance among *Mycobacterium tuberculosis* strains from Karachi, Pakistan: Data from community-based field clinics. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55:929-30.
- Huang TS, Kunin CM, Shin-Jung Lee S, Chen YS, Tu HZ, Liu YC. Trends in fluoroquinolone resistance of *Mycobacterium tuberculosis* complex in a Taiwanese medical centre: 1995-2003. *J Antimicrob Chemother*. 2005;56:1058-62.
- Wang JY, Lee LN, Lai HC, Wang SK, Jan IS, Yu CJ, et al. Fluoroquinolone resistance in *Mycobacterium tuberculosis* isolates: Associated genetic mutations and relationship to antimicrobial exposure. *J Antimicrob Chemother*. 2007;59:860-5.
- Xu P, Li X, Zhao M, Gui X, DeRiemer K, Gagneux S, et al. Prevalence of fluoroquinolone resistance among tuberculosis patients in Shanghai, China. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53:3170-2.

Rosa Cremades^a, Juan Carlos Rodríguez^{b,*}, Antonio Galiana^c y Gloria Royo^d

^a Universidad Autónoma de Chile, Chile

^b Hospital General Universitario de Alicante, Alicante, España

^c Hospital General Universitario de Elche, Elche, Alicante, España

^d Universidad Miguel Hernández, Elche, Alicante, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: rodriguez_juadia@gva.es (J.C. Rodríguez).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2013.08.004>