

**Fístula esófago-mediastínica por *M. tuberculosis* en paciente con infección por VIH**

**Sr. Editor:** Desde la introducción de medicamentos antituberculosos eficaces, la tuberculosis esofágica es una manifestación inusual de la enfermedad, que ocasionalmente se puede complicar fistulizándose a estructuras adyacentes. La aparición de una fístula esófago-mediastínica es una complicación poco frecuente, que se puede visualizar en la tomografía computarizada (TC) por la aparición de una imagen aérea en la periferia de un ganglio mediastínico<sup>1</sup>. Presentamos un caso con fístula esófago-mediastínica por *Mycobacterium tuberculosis*, que desarrolló un SRI tras iniciar tratamiento antirretroviral y antituberculoso.

Varón de 36 años con antecedentes de diabetes mellitus tipo 2 e infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) conocida desde hace 11 años y que no había realizado seguimiento clínico. Consulta por presentar, desde hacía un mes, cuadro de pérdida de 10 kg de peso, sudoración nocturna, fiebre de hasta 38,5 °C y tos seca. En la exploración física se palpaba un conglomerado adenopático doloroso de 2 x 3 cm laterocervical derecho. En la analítica destacaba una carga viral de VIH de 69.000 copias/ml y linfocitos CD4 de 54 células/ml (5,9%), con hemograma y bioquímica general sin alteraciones de interés. La placa de tórax no mostró alteraciones significativas, mientras que en la TC se observaban adenopatías paratraqueales y subcarinales de predominio derecho superiores a 1 cm, alguna con contenido aéreo y trayecto fistuloso hacia el esófago (fig. 1). Se realizó gastroscopia confirmando la existencia de fístula esofágica. En la broncoscopia no se apreciaron alteraciones. La baciloscopia del broncoaspirado y de la PAAF de adenopatías supraclaviculares fue negativa, observándose posteriormente crecimiento de *M. tuberculosis* en ambas muestras. Se inició tratamiento antirretroviral (AZT, 3TC y efavirenz) y 10 días más tarde, tras recibir cultivos de micobacterias, se



**Figura 1.** Fístula esófago-mediastínica (flecha).

añadieron rifampicina, isoniazida y piracinamida. Durante los días siguientes se aprecia disminución de la fiebre, mejoría del estado general y desaparición de la tos. Al décimo día de tratamiento reaparece la fiebre y aumentan de tamaño las adenopatías. Se añaden al tratamiento dosis bajas de esteroides y etambutol, y días más tarde, inicia mejoría progresiva de toda la sintomatología. Cuatro meses después, el paciente se encontraba asintomático, la cifra de linfocitos CD4+ era de 281 células/ml (13,5%) y tenía una carga viral de 76 copias/ml. Los test de resistencia a los tuberculostáticos mayores fueron negativos.

Los pacientes con sida tienen una mayor susceptibilidad a infecciones diseminadas por micobacterias, siendo más frecuentes las localizaciones atípicas. La afectación esofágica por *M. tuberculosis* es poco frecuente (se ha estimado una incidencia del 0,14% en pacientes fallecidos de tuberculosis<sup>2-4</sup>) debido al rápido peristaltismo existente en el esófago y al epitelio escamoso recubierto de moco y saliva, que favorecen la eliminación de las bacterias. La tuberculosis esofágica suele ser secundaria a la extensión desde otras estructuras adyacentes como adenopatías, parénquima pulmonar o vértebras, afectando principalmente a su tercio medio. Sin embargo, en algunas series se ha observado una infección previa por *Candida albicans*, que ocasionaría una pérdida de la integridad del epitelio esofágico, favoreciendo, de este modo, la superinfección por *M. tuberculosis* y la fistulización posterior. El síntoma más frecuente es la disfagia, pudiéndose asociar tos en relación a la ingesta, cuando fistuliza a vía respiratoria. La hematemesis es poco frecuente. Para su diagnóstico se debe emplear el esofagograma y, especialmente, la TC torácica, que no sólo confirma la naturaleza secundaria del proceso, sino que también descarta complicaciones como perforaciones, pneumomediastino o enfermedad de Pott. La existencia de fístulas esófago-esofágicas y aire rodeando a las linfadenopatías mediastínicas, aunque no son muy frecuentes, si deben hacer sospechar infección por *M. tuberculosis*; especialmente si no existe traumatismo o intervencionismo previo<sup>1</sup>. La toma de muestras por vía endoscópica confirma el diagnóstico, observándose granulomas hasta en un 50% de los casos<sup>5,6</sup>. El tratamiento es fundamentalmente médico con un 90% de curaciones<sup>4</sup>.

En el tratamiento de infecciones oportunistas de pacientes con infección por VIH, se puede observar un empeoramiento paradójico de la sin-

tomatología inicial, conocido como síndrome de reconstitución inmunológica (SRI). Se caracteriza por una reacción inflamatoria, que ocurre en pacientes inmunodeprimidos cuando mejora su inmunidad. Es especialmente frecuente en pacientes con infección por VIH, que experimentan un aumento significativo de la cifra de linfocitos CD4, como consecuencia de iniciar tratamiento antirretroviral (se estima una incidencia del 10 al 25%<sup>7</sup>). El SRI suele aparecer a las 2 semanas de iniciar TARGA<sup>8</sup>, pero cuando ocurre en pacientes con infección por VIH sin terapia antirretroviral, suele aparecer a los 3 meses. El diagnóstico es clínico y de exclusión, aunque apoyan el diagnóstico la disminución de la carga viral, el aumento de linfocitos CD4 o la positivización de la reacción cutánea frente a la tuberculina. Una vez descartada la existencia de resistencias al tratamiento antituberculoso o la presencia de otra patología concomitante, la actitud es expectante. En aquellos casos de mala evolución podrían emplearse esteroides (prednisona 1 mg/kg/día), no estando indicada la interrupción del tratamiento antituberculoso, ni la adición de nuevos fármacos<sup>9</sup>.

Como conclusión, queremos resaltar, que en presencia de una fístula esofágica (especialmente en pacientes con sida), se debe descartar la posibilidad de tuberculosis ganglionar fistulizada. Para su diagnóstico, las técnicas más útiles son la esofagoscopia (permite la toma de biopsias para estudio histológico y cultivos) y la TC torácica, para localizar el lugar de fistulización y descartar complicaciones secundarias.

Christian Teijo-Núñez,  
José Luis Mostaza-Fernández,  
Sara Pérez-Andrada  
y M.ª Rosario Pérez-Simón  
Medicina Interna.  
Hospital de León. España.

**Bibliografía**

- De Silva R, Stoopack PM, Raufman JP. Esophageal fistulas associated with mycobacterial infection in patients at risk for AIDS. *Radio-logy*. 1990;175:449.
- Schluger NW. Recent advances in our understanding of human host responses to tuberculosis. *Respir Res*. 2001;2:157-63.
- Devarbhavi HC, Alvares JF, Radhikadevi M. Esophageal tuberculosis associated with esophagotracheal or esophagomediastinal fistula: report of 10 cases. *Gastrointest Endosc*. 2003; 57:588-92.
- Marshall JB. Tuberculosis of the gastrointestinal tract and peritoneum. *Am J Gastroenterol*. 1993;88:989-99.

5. Porter JC, Friedland JS, Freedman AR. Tuberculous bronchoesophageal fistulae in patients infected with the human immunodeficiency virus: three case reports and review. *Clin Infect Dis.* 1994;19:954-7.
6. Nagi B, Lal A, Kochhar R, Bhasin DK, Gulati M, Suri S, et al. Imaging of esophageal tuberculosis: a review of 23 cases. *Acta Radiol.* 2003;44:329-33.
7. Hirsch HH, Kaufmann G, Sendi P, Battegay M. Immune Reconstitution in HIV-Infected Patients. *Clin Infect Dis.* 2004;38:1159-66.
8. Narita M, Ashkin D, Hollender ES, Pitchenik AE. Paradoxical worsening of tuberculosis following antiretroviral therapy in patients with AIDS. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;158:157-61.
9. Hawkey CR, Yap T, Pereira J, Moore DA, Davidson RN, Pasvol G, et al. Characterization and management of paradoxical upgrating reactions in HIV-uninfected patients with lymph node tuberculosis. *Clin Infect Dis.* 2005;40:1368-71.

***Streptococcus agalactiae* aislados en Santa Fe, Argentina: estudio de la sensibilidad a antibióticos de uso clínico y mecanismos de resistencia a eritromicina y clindamicina**

**Sr. Editor:** *Streptococcus agalactiae* también llamado *Streptococcus* del grupo B (EGB) forma parte de la microbiota normal del tracto gastrointestinal y urogenital humano. Es la primera causa de infecciones invasivas en recién nacidos y mujeres puerperales y también uno de los agentes más aislados en infecciones en inmunodeprimidos<sup>1</sup>. Los antibióticos betalactámicos continúan siendo los antimicrobianos de elección en el tratamiento y quimioprofilaxis de las infecciones por EGB; en caso de pacientes alérgicos a estos antimicrobianos se recomienda el uso de macrólidos o lincosaminas y una alternativa potencialmente útil en pacientes inmunocomprometidos es el uso de quinolonas.

El objetivo del presente trabajo fue determinar los patrones de sensibilidad de EGB aislados de pacientes del Hospital Dr. J. M. Cullen (Santa Fe, Argentina), y caracterizar el fenotipo y el genotipo de los mecanismos de resistencia a macrólidos y lincosaminas.

Se recolectaron 291 aislamientos consecutivos de muestras obtenidas por procedimientos invasivos y no invasivos durante el año 2004. Se incluyó un aislamiento por paciente. Se determinó la sensibilidad a penicilina (PEN), ampicilina (AMP), levofloxacino (LEVO), eritromicina (ERI) y clindamicina (CLI) por los métodos de difusión y dilución en agar (CLSI)<sup>2,3</sup>. La caracterización fenotípica de la resis-

**TABLA 1. Concentraciones mínimas inhibitorias (límites del rango, CIM<sub>50</sub> y CIM<sub>90</sub>) y porcentajes de sensibilidad de las 291 cepas de *S. agalactiae* a los antimicrobianos ensayados**

Antimicrobianos	Límites del rango (µg/ml)	CIM <sub>50</sub> (µg/ml)	CIM <sub>90</sub> (µg/ml)	Porcentaje de sensibilidad
Penicilina	≤ 0,015-0,06	≤ 0,015	0,03	100
Ampicilina	0,015-0,25	0,06	0,06	100
Eritromicina	≤ 0,015-1024	≤ 0,015	0,03	97,6
Clindamicina	≤ 0,015-0,5	0,03	0,06	100
Levofloxacino	≤ 0,25-2	1	1	100

CIM: concentración inhibitoria mínima; CIM<sub>50</sub>: CIM que inhibe el 50% de los aislamientos; CIM<sub>90</sub>: CIM que inhibe el 90% de los aislamientos; Límites de rango: valores inferiores y superiores de las CIM obtenidas.

tencia a macrólidos, lincosaminas y estreptograminas se determinó mediante el método de difusión del doble disco utilizando ERI (15 µg) y CLI (2 µg) a una distancia de 20 mm en agar Müller-Hinton suplementado con 5% de sangre de carnero. Se definió como fenotipo MLS<sub>B</sub> constitutivo (cMLS<sub>B</sub>): ERI y CLI resistente. Fenotipo MLS<sub>B</sub> inducible (iMLS<sub>B</sub>): ERI resistente y CLI sensible (con achatamiento del halo de CLI, efecto D). Fenotipo M (eflujo): ERI resistente y CLI sensible (sin achatamiento del halo de CLI). La detección genotípica de la resistencia se realizó por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) empleando cebadores específicos para *mefA*, *ermB*, *ermTR* y *linB*, como se ha descrito previamente<sup>4,5</sup>.

Ningún aislamiento mostró resistencia a los agentes betalactámicos y todos los aislamientos fueron sensibles a CLI y LEVO (tabla 1). Siete cepas (2,4%) resultaron resistentes a ERI de las cuales, cinco mostraron fenotipo MLS<sub>B</sub> inducible (iMLS<sub>B</sub>) portando sólo el gen *ermB* y dos el fenotipo M portadoras sólo del gen *mefA*. Si bien tres aislamientos mostraron una concentración inhibitoria mínima (CIM) a CLI límite, no se detectó la presencia del gen *linB*. Los valores de CIM para ERI en las cepas con fenotipo iMLS<sub>B</sub> oscilaron entre 256 y 1.024 µg/ml mientras que en los aislamientos con fenotipo M fueron de 8 y 16 µg/ml. Si bien en el año 2000 nuestro grupo de trabajo informó de un número bajo de aislamientos con sensibilidad disminuida a PEN y a AMP<sup>6</sup>, en este estudio todas las cepas fueron sensibles. Esta tendencia también fue observada por Betriu et al<sup>7</sup>.

Los valores de resistencia a macrólidos y lincosaminas varían ampliamente dependiendo del país y del área geográfica estudiada. Tanto en Argentina como en otros países de Latinoamérica los porcentajes de resistencia a ERI no superan el 6%, valores muy inferiores comparados con los de otros sitios del resto del mundo<sup>8-10</sup>. Las dife-

rentes políticas de uso de estos antimicrobianos podrían explicar, en parte, estos datos de resistencia.

En el presente trabajo se encontró que la resistencia a macrólidos se debió fundamentalmente a la presencia de una metilasa asociada al gen *ermB*, con fenotipo iMLS<sub>B</sub> en contraste con otros autores que describen diferentes proporciones de fenotipo constitutivo e inducible donde este último se encuentra mayoritariamente asociado a la presencia de *ermTR*<sup>11</sup>.

En los aislamientos analizados, el predominio del fenotipo iMLS<sub>B</sub> asociado al gen *ermB* podría deberse a la prevalencia de un clon diferente en nuestra región o a la diseminación de este mecanismo de resistencia en nuestra comunidad. Resulta interesante señalar que se detectó un descenso en la resistencia a ERI (5,2% en el año 2000<sup>6</sup> a 2,4% en el presente estudio). Esto podría explicarse por las modificaciones en los esquemas terapéuticos que incluyen la disminución del uso de macrólidos en los distintos tratamientos.

Si bien en este estudio el 100% de los aislamientos son sensibles a LEVO, se debe continuar la vigilancia de dicho antimicrobiano ya que han emergido en otras ciudades del mundo cepas de EGB con resistencia a fluorquinolonas<sup>12</sup>.

En conclusión, en nuestro hospital la incidencia de la resistencia a macrólidos es baja, donde al menos uno de los mecanismos de resistencia involucrado parece ser distintivo de la región. Es fundamental la vigilancia de la sensibilidad a estos y otros agentes antimicrobianos, a los fines de reducir los fallos terapéuticos en el tratamiento de pacientes infectados o colonizados por EGB, sobre todo en aquellos considerados grupo de alto riesgo.

**Agradecimiento**

El trabajo realizado en la UBA fue financiado con subsidios de ANPCyT, SECyT y Beca Carrillo Oñativia al Dr. Gabriel Gut-