



REVISTA ESPAÑOLA DE Quimioterapia

SPANISH JOURNAL
OF CHEMOTHERAPY

ISSN: 0214-3429

Volumen 31

Número 6

Diciembre 2018

Páginas: 485-559



Publicación Oficial
de la Sociedad Española
de Quimioterapia

Imagen portada: María Teresa Corcuera

REVISTA ESPAÑOLA DE Quimioterapia

Revista Española de Quimioterapia tiene un carácter multidisciplinar y está dirigida a todos aquellos profesionales involucrados en la epidemiología, diagnóstico, clínica y tratamiento de las enfermedades infecciosas

Fundada en 1988 por la Sociedad Española de Quimioterapia

Indexada en
Science Citation Index
Expanded (SCI),
Index Medicus (MEDLINE),
Excerpta Medica/EMBASE,
Índice Médico Español (IME),
Índice Bibliográfico en Ciencias
de la Salud (IBECS)

Secretaría técnica
Dpto. de Microbiología
Facultad de Medicina
Avda. Complutense, s/n
28040 Madrid
revista@seq.es
Disponible en Internet:
www.seq.es

© Copyright 2018
Sociedad Española de
Quimioterapia

Reservados todos los derechos.
Queda rigurosamente prohibida,
sin la autorización escrita del
editor, la reproducción parcial
o total de esta publicación
por cualquier medio o
procedimiento, comprendidos la
reprografía y el tratamiento
informático, y la distribución de
ejemplares mediante alquiler o
préstamo públicos, bajo las
sanciones establecidas por la ley



Sociedad Española de Quimioterapia

Publicidad y Suscripciones
Sociedad Española de Quimioterapia
Dpto. de Microbiología
Facultad de Medicina
Avda. Complutense, s/n
28040 Madrid

Atención al cliente
Teléfono 91 394 15 12
Correo electrónico
info@seq.es

Consulte nuestra página web
www.seq.es

Publicación que cumple los requisitos de
soporte válido

ISSN
0214-3429

e-ISSN
1988-9518

Depósito Legal
M-32320-2012

Maquetación
acomm

Imagen portada:
María Teresa Corcuera

Impresión
España

Esta publicación se imprime en papel no ácido.
This publication is printed in acid free paper.

LOPD
Informamos a los lectores que, según la
Ley 15/1999 de 13 de diciembre, sus datos
personales forman parte de la base de datos de
la Sociedad Española de Quimioterapia (si es
usted socio)

Si desea realizar cualquier rectificación o
cancelación de los mismos, deberá enviar una
solicitud por escrito bien a la Sociedad Española
de Quimioterapia

Director
J. Barberán López

Secretario de Redacción
Luis Alou Cervera

Comité Editorial

F. Álvarez Lerma (Barcelona)
F. Baquero Mochales (Madrid)
E. Bouza Santiago (Madrid)
J. A. García Rodríguez (Salamanca)
M. Gobernado Serrano (Valencia)

J. Mensa Pueyo (Barcelona)
J. J. Picazo de la Garza (Madrid)
J. Prieto Prieto (Madrid)
B. Regueiro García (Santiago de Compostela)
A. Torres Martí (Barcelona)

Consejo Editorial

L. Aguilar (Madrid)
J. I. Alós (Madrid)
J. R. Azanza (Pamplona)
J. Aragón (Las Palmas de Gran Canaria)
A. Artero (Valencia)
V. Asensi (Oviedo)
G. Barbeito (Santiago de Compostela)
J. M. Barbero (Madrid)
J. Campos (Madrid)
F.J. Candel (Madrid)
E. Cantón (Valencia)
R. Cantón (Madrid)
J. A. Capdevila Morell (Barcelona)
M. Casal (Córdoba)
J. Castillo (Zaragoza)
F. Cobo (Granada)
J. Cobo Reinoso (Madrid)
N. Cobos (Madrid)
J. L. del Pozo (Navarra)
R. De la Cámara (Madrid)
C. De la Calle (Barcelona)
M. Domínguez-Gil (Valladolid)
J. Eiros (Valladolid)
P. Escribano (Madrid)
A. Estella (Cádiz)
M. C. Fariñas Álvarez (Santander)
C. Fariñas (Santander)

J. Fortún (Madrid)
J. J. Gamazo (Vizcaya)
E. García Sánchez (Salamanca)
I. García García (Salamanca)
J. E. García Sánchez (Salamanca)
E. García Vázquez (Murcia)
J. Gómez Gómez (Murcia)
M. L. Gómez-Lus (Madrid)
J. González del Castillo (Madrid)
F. González Romo (Madrid)
J. J. Granizo (Madrid)
S. Grau (Barcelona)
J.M. Guardiola (Barcelona)
J. Guinea (Madrid)
X. Guirao (Barcelona)
J. Gutiérrez (Granada)
J. B. Gutiérrez (Córdoba)
B. Isidoro (Madrid)
P. Llinares (La Coruña)
J. E. Losa García (Madrid)
J. R. Maestre Vera (Madrid)
L. Martínez Martínez (Córdoba)
E. Maseda (Madrid)
R. Menéndez (Valencia)
P. Merino (Madrid)
P. Muñoz (Madrid)
J. L. Muñoz Bellido (Salamanca)
V. Navarro (Alicante)

M. Ortega (Barcelona)
J. Oteo (Madrid)
J. A. Oteo (Logroño)
E. Palencia Herrejón (Madrid)
A. Pascual Hernández (Sevilla)
J. Pasquau (Sevilla)
J. Pemán (Valencia)
J. L. Pérez-Arellano (Las Palmas)
B. Pérez-Gorricho (Madrid)
A. Ramos (Madrid)
J. M. Ramos (Alicante)
J. Reina (Palma de Mallorca)
M. A. Ripoll (Ávila)
I. Rodríguez-Avial (Madrid)
M. Ruiz (Alicante)
M. Sabriá (Barcelona)
M. Salavert (Valencia)
B. Sánchez Artola (Madrid)
M. Segovia (Murcia)
R. Serrano (Madrid)
D. Sevillano (Madrid)
A. Suárez (Madrid)
A. Tenorio (Huelva)
A. Torres (Murcia)
C. Vallejo (Oviedo)
J. Vila (Barcelona)
J. Yuste (Madrid)

Sumario

REVISTA ESPAÑOLA DE **Quimioterapia**

Volumen 31
Número 6
Diciembre 2018

Revisión	Evolución del tratamiento de la sífilis a lo largo de la historia 485 Cristina Ros-Vivancos, María González-Hernández, Juan Francisco Navarro-Gracia, José Sánchez-Payá, Antonio González-Torga, Joaquín Portilla-Sogorb
Originales	El índice CD64 como marcador de infección en pacientes con fiebre postoperatoria 493 Natalia Vicente López, Rafael Forés Cachón, Reyes Irazo Valero, Ana Lerma Verdejo, Elena Muñoz Rubio, Ana Royuela Vicente, Antonio Ramos Martínez
	Endoftalmitis infecciosa tras cirugía de cataratas realizada durante 7 años. El papel de azitromicina versus ciprofloxacino tópico 499 Josep Tuñí-Picado, Ana Martínez-Palmer, Xènia Fernández-Sala, Jaime Barceló-Vidal, Miguel Castilla-Martí, Yasmin Cartagena-Guardado, Santiago Grau
	Frecuencia de seropositividad en los miembros de hogares de pacientes con serología positiva para toxoplasma 506 Mohammad Reza Yazdani, Zeinab Mehrabi, Behrooz Ataei, Azar Baradaran Ghahfarokhi, Rohollah Moslemi, Morteza Pourahmad
	Descripción de la gripe B en las epidemias estacionales de España 511 Raúl Ortiz de Lejarazu, Javier Díez Domingo, Ángel Gil de Miguel, Federico Martínón Torres, Carlos Guzmán Quilo, José María Guillén, Blanca Piedrafita, Esther Redondo Marguello
	Uso de antibióticos de primera línea 6 años después de una intervención multifacética 520 José M. Molero, Manuel Gómez, Gloria Guerra, Juan de Dios Alcántara, Jesús Ortega, Guillermo García, Vicenta Pineda, Susana Munuera, Marina Cid, M. José Monedero, Joana M. Ribas, Josep M. Cots, Ana Moragas, Lars Bjerrum, Carles Llor, Grupo de Trabajo HAPPY AUDIT 3
Original Breve	Falsas enfermedades tropicales: un estudio retrospectivo 528 Ángela Romero-Alegria, Michele Hernandez Cabrera, Virginia Velasco-Tirado, Elena Pisos Álamo, Javier Pardo-Lledias, Nieves Jaén Sánchez, Moncef Belhassen-García, José Luis Pérez Arellano
	Peritonitis bacteriana espontánea por <i>Listeria monocytogenes</i>: presentación de ocho casos (1992- 2017) y revisión de la literatura 532 Marina Fernández Torres, Itziar Angulo López, Patricia Ruiz Bueno, Marta González Martínez, Carlos Ruiz de Alegria Puig, Jesús Rodríguez Lozano, Jesús Agüero Balbín, Javier Crespo García, Jorge Calvo Montes
	Análisis <i>in silico</i> de variantes transferibles de QepA y de bombas cromosomales de eflujo relacionadas 537 Joaquim Ruiz
	Interleucina (IL)-1 β, IL-6 e TNF en pacientes con gripe estacional 542 José M. Ramos, Mar García-Navarro, Victoria Moreno, Pilar González-de-la-Aleja, Adelina Gimeno-Gascón, Esperanza Merino, Joaquín Portilla
Conferencia Clínica-Patológica	Infecciones bacterianas graves no relacionadas con el SIDA en un paciente con VIH 546 María José Galindo García, Martha Kestler, Patricia Muñoz, Emilio Bouza

Sumario

Volumen 31
Número 6
Diciembre 2018

REVISTA ESPAÑOLA DE Quimioterapia

Cartas al Director	Aislamiento de <i>Moraxella atlantae</i> en la válvula nativa de un paciente con endocarditis infecciosa	550
	Cristina Carbonell-Muñoz, Svetlana Zhilina, André Barbosa-Ventura, Sara Hernández-Egido, Inmaculada García-García, Antonio Javier Chamorro-Fernández, Miguel Marcos-Martín	
	Primer aislamiento de <i>Skermanella aerolata</i> de una muestra humana	552
	Raffaella Onori, Mercedes Marín, Belén Rodríguez-Sánchez, Cristina Oliver, Patricia Muñoz, Emilio Bouza, Luis Alcalá	
	Revisión de infecciones por <i>Actinotignum schaalii</i> diagnosticadas en el Hospital General Universitario de Castellón	555
	Marta Cabezuelo Barber, M ^a Dolores Tirado Balaguer, Bárbara Gomila Sard, Rosario Moreno Muñoz	
	¿Están los aspirantes a Farmacéutico Interno Residente interesados en la especialidad de Microbiología y Parasitología?	557
	Javier Colomina-Rodríguez, Jesús J. Gil-Tomás, Jorge Jover-García	



Advancing Therapeutics, Improving Lives.

Desde hace más de 30 años Gilead investiga, desarrolla y comercializa medicamentos innovadores en áreas de salud cuyas necesidades terapéuticas no están cubiertas.

Nuestros medicamentos y líneas de investigación incluyen tratamientos para diferentes áreas terapéuticas: VIH/sida, enfermedades hepáticas, hematológicas y oncológicas, enfermedades inflamatorias y respiratorias y afecciones cardiovasculares.

Cada día nos esforzamos en transformar, simplificar y mejorar la calidad de vida de personas con enfermedades graves.



GILEAD

Advancing Therapeutics.
Improving Lives.

Contents

REVISTA ESPAÑOLA DE **Quimioterapia**

Volume 31
Number 6
December 2018

Review	Evolution of treatment of syphilis through history 485 Cristina Ros-Vivancos, María González-Hernández, Juan Francisco Navarro-Gracia, José Sánchez-Payá, Antonio González-Torga, Joaquín Portilla-Sogorb
Originals	CD64 index as a marker of infection in patients with postoperative fever 493 Natalia Vicente López, Rafael Forés Cachón, Reyes Irazo Valero, Ana Lerma Verdejo, Elena Muñoz Rubio, Ana Royuela Vicente, Antonio Ramos Martínez
	Infectious postoperative endophthalmitis after cataract surgery performed over 7 years. The role of azithromycin versus ciprofloxacin eye drops 499 Josep Tuñí-Picado, Ana Martínez-Palmer, Xènia Fernández-Sala, Jaime Barceló-Vidal, Miguel Castilla-Martí, Yasmin Cartagena-Guardado, Santiago Grau
	Frequency of sero-positivity in household members of the patients with positive toxoplasma serology 506 Mohammad Reza Yazdani, Zeinab Mehrabi, Behrooz Ataei, Azar Baradaran Ghahfarokhi, Rohollah Moslemi, Morteza Pourahmad
	Description of Influenza B in seasonal epidemics in Spain 511 Raúl Ortiz de Lejarazu, Javier Díez Domingo, Ángel Gil de Miguel, Federico Martinón Torres, Carlos Guzmán Quilo, José María Guillén, Blanca Piedrafita, Esther Redondo Marguello
	Utilisation of first-line antibiotics six years after a multifaceted intervention 520 José M. Molero, Manuel Gómez, Gloria Guerra, Juan de Dios Alcántara, Jesús Ortega, Guillermo García, Vicenta Pineda, Susana Munuera, Marina Cid, M. José Monedero, Joana M. Ribas, Josep M. Cots, Ana Moragas, Lars Bjerrum, Carles Llor, Grupo de Trabajo HAPPY AUDIT 3
Brief Report	Fake imported tropical diseases: A retrospective study 528 Ángela Romero-Alegria, Michele Hernandez Cabrera, Virginia Velasco-Tirado, Elena Pisos Álamo, Javier Pardo-Lledías, Nieves Jaén Sánchez, Moncef Belhassen-García, José Luis Pérez Arellano
	Spontaneous bacterial peritonitis caused by <i>Listeria monocytogenes</i>: eight case reports (1992-2017) and literature review 532 Marina Fernández Torres, Itziar Angulo López, Patricia Ruiz Bueno, Marta González Martínez, Carlos Ruiz de Alegria Puig, Jesús Rodríguez Lozano, Jesús Agüero Balbín, Javier Crespo García, Jorge Calvo Montes
	<i>In silico</i> analysis of transferable QepA variants and related chromosomal efflux pumps 537 Joaquín Ruiz
	Interleukin (IL) -1 β, IL-6 and tumor necrosis factor in patients with seasonal flu 542 José M. Ramos, Mar García-Navarro, Victoria Moreno, Pilar González-de-la-Aleja, Adelina Gimeno-Gascón, Esperanza Merino, Joaquín Portilla
Clinical-Pathologic Conference	Severe bacterial non-AIDS infections in HIV women 546 María José Galindo García, Martha Kestler, Patricia Muñoz, Emilio Bouza

Contents

Volume 31
Number 6
December 2018

REVISTA ESPAÑOLA DE Quimioterapia

Letters to the editor

- | | |
|--|------------|
| Isolation of <i>Moraxella atlantae</i> on the valve of a patient with native infective endocarditis | 550 |
| Cristina Carbonell-Muñoz, Svetlana Zhilina, André Barbosa-Ventura, Sara Hernández-Egido, Inmaculada García-García, Antonio Javier Chamorro-Fernández, Miguel Marcos-Martín | |
| First isolation of <i>Skermanella aerolata</i> from a human sample | 552 |
| Raffaella Onori, Mercedes Marín, Belén Rodríguez-Sánchez, Cristina Oliver, Patricia Muñoz, Emilio Bouza, Luis Alcalá | |
| Revision of infections by <i>Actinotignum schaalii</i> diagnosed in the University General Hospital of Castellón | 555 |
| Marta Cabezuelo Barber, M ^a Dolores Tirado Balaguer, Bárbara Gomila Sard, Rosario Moreno Muñoz | |
| Are the candidates to Resident Internal Pharmacist interested in Microbiology and Parasitology Specialty? | 557 |
| Javier Colomina-Rodríguez, Jesús J. Gil-Tomás, Jorge Jover-García | |
-

Revisión

Cristina Ros-Vivancos¹
María González-Hernández¹
Juan Francisco Navarro-Gracia¹
José Sánchez-Payá²
Antonio González-Torga²
Joaquín Portilla-Sogorb³

Evolución del tratamiento de la sífilis a lo largo de la historia

¹Servicio de Medicina Preventiva y Unidad Docente de Medicina Preventiva y Salud Pública del Hospital General Universitario de Elche.

²Servicio de Medicina Preventiva y Unidad Docente de Medicina Preventiva y Salud Pública del Hospital General Universitario de Alicante.

³Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital General Universitario de Alicante.

Article history

Received: 2 April 2018; Revision Requested: 22 October 2018; Revision Received: 5 November 2018; Accepted: 5 November 2018

RESUMEN

En este artículo, realizamos una revisión histórica del tratamiento de la Sífilis, desde finales del siglo XV hasta la actualidad. Durante siglos, se consideró que la sífilis había llegado a España traída por Colón a su regreso de América, extendiéndose pronto en forma epidémica por todo el país y, poco después, por Europa. Sin embargo, desde hace años, el origen cronológico y geográfico de la enfermedad es motivo de debate, no habiéndose llegado a un acuerdo todavía. Durante los cuatro siglos y medio transcurridos hasta el descubrimiento de la penicilina, el tratamiento giró alrededor del mercurio. Hasta el año 1943, en que el descubrimiento de la penicilina, cambió la terapéutica de la enfermedad llevada a cabo hasta entonces. Durante este periodo, se utilizaron también otros remedios como el guayaco, que fue desechado a mediados del siglo XVI, o los ioduros, especialmente indicados en las manifestaciones terciarias de la enfermedad. El descubrimiento a comienzos del siglo XX de la arsfenamina (salvarsán), al principio utilizada sola, y posteriormente asociada al mercurio o al bismuto, supuso una aportación terapéutica destacable. El bismuto fue otro de los recursos terapéuticos de gran utilidad, que llegó a desplazar de forma importante al tratamiento con mercurio, y fue utilizado hasta 1943, año en que tuvo lugar la introducción de la penicilina, la cual pasó a ser poco después el tratamiento de elección.

Palabras clave: historia de la sífilis, tratamiento de la sífilis, *Treponema pallidum*, mercuriales, salvarsán.

Evolution of treatment of syphilis through history

ABSTRACT

In this article, we present a historical revision of syphilis treatment since the end of the XV century up until the current days. For centuries, it was understood that syphilis had been brought to Spain by Columbus after coming back from America. It became an epidemic soon after. Later on, it was spread all over Europe. The chronologic and geographic origin of this illness have been debated in recent years, however, there has been no agreement about it as yet. Mercury was the main used therapy for four and a half centuries, until the discovery of penicillin in 1943. This discovery changed the therapeutic approach to syphilis since then. Other remedies were used during this period. Guaiacum was one of them, but it was dismissed in the mid-sixteenth century. Iodides were also used, especially in the tertiary symptoms of the disease. The discovery of arsphenamine (Salvarsan) at the beginning of the XX century, used by itself at its onset and associated to mercury or bismuth later on, was a significant therapeutic contribution. Bismuth was in itself a great therapeutic asset. It displaced the use of mercury in an important way until 1943, when the appearance of penicillin became the treatment of choice.

Key words: syphilis story, syphilis treatment, *Treponema pallidum*, mercury, salvarsan.

INTRODUCCIÓN

Nuestro objetivo es realizar una revisión histórica narrativa (no sistemática) de los distintos recursos terapéuticos frente a la sífilis, que se han utilizado desde finales del siglo XV hasta la actualidad, haciendo mención especial de su efectividad, vías de administración y tolerancia a lo largo del tiempo y acompañándolos de una breve iconografía.

Correspondencia:
Juan Francisco Navarro-Gracia.
Servicio de Medicina Preventiva y Unidad Docente de Medicina Preventiva y Salud Pública.
Edificio Anexo 2. Hospital General Universitario de Elche.
C/ Camí de l'Almassera 11 03203 Elche (Alicante)
Tfno.: 966-616149
E-mail: navarro_juagra@gva.es

La sífilis es una enfermedad sistémica de evolución crónica, que cursa con periodos sintomáticos generalmente cortos, separados por periodos de latencia de duración variable. Está causada por una bacteria, *Treponema pallidum*, que se transmite por vía sexual y materno-fetal. Su distribución es universal y afecta únicamente al ser humano. Se extendió por Europa al final del siglo XV y su conocimiento científico se inicia con la primera descripción hecha en 1546 por el médico veronés Girolamo Fracastoro (1478-1553) [1]. La enfermedad ha recibido entre otras las siguientes denominaciones: lúes venérea, avariosis, morbo gálico mentulagra o pudendagra [2,3]. En los últimos años, se ha convertido en España en una enfermedad de declaración obligatoria individualizada (2007), y se ha observado un incremento en todo el mundo, con mayor incidencia en el grupo de hombres que tienen sexo con hombres, estimando la OMS en 12 millones el número de personas infectadas de sífilis en el mundo cada año [4].

ANTECEDENTES HISTÓRICOS

El origen cronológico y geográfico de la sífilis, ha sido motivo de debate en los últimos siglos y lo sigue siendo en la actualidad entre los que apoyan la "hipótesis colombina", según la cual, la enfermedad fue traída de América a España por la tripulación de Cristóbal Colón en 1493, difundiéndose enseguida por toda España [5]. A la difusión de la enfermedad por Europa, contribuyó decisivamente el ejército del rey de Francia Carlos VIII, compuesto principalmente por franceses, holandeses, suizos y españoles, así como por mercenarios europeos, que, en su lucha por conquistar el reino de Nápoles, entra en Italia a finales de 1494 y, tras un breve sitio, vence al ejército napolitano formado por mercenarios. Sin embargo, poco después, en 1495, una alianza de los príncipes italianos derrota a Carlos VIII, detectándose en ese momento una epidemia entre los soldados franceses, que fueron culpados de difundir la enfermedad por toda Italia. La derrota supuso la expulsión del ejército invasor y la propagación de la enfermedad al regreso de los soldados por toda Europa [6,7].

La "hipótesis precolombina" considera que la enfermedad estaba presente en Europa antes del regreso de Colón de América, como lo sugieren estudios microscópicos de esqueletos con lesiones óseas, aparentemente originadas por la sífilis, y descubiertos por la Universidad de Bradford en un convento al noreste de Inglaterra. Sin embargo, estudios recientes no han podido corroborar esta hipótesis [8,9]. Algunos autores, en una variante de la hipótesis precolombina, defienden que las treponematosis son expresiones determinadas por el medio ambiente de una única enfermedad que siempre ha tenido una distribución global [10]. Las consideran como respuestas adaptativas de *T. pallidum* a los cambios en el medio ambiente, las diferencias culturales y el contacto entre distintas poblaciones [6]. Esta hipótesis quedaría no obstante desestimada, al comprobarse que las tres subespecies treponémicas, son genéticamente diferentes [11]. Es necesario por tanto seguir investigando en áreas históricamente poco estudiadas, como las de Asia y África subsahariana, para conocer el origen de la sífilis, pues no existe evidencia histórica [10] de ningún caso de enfermedad treponémica en Europa anterior a 1493.

ETIOLOGÍA

El microorganismo responsable de la enfermedad fue observado por primera vez el 3 de marzo de 1905 por el zoólogo Fritz Schaudinn (1871-1906), en una muestra recogida por el dermatólogo Erich Hoffman (1868-1959), mientras trabajaban en el Hospital de la Charité de Berlín. Lo denominaron *Spirochaeta pallida*, por su escasa apetencia por los colorantes, siendo llamado posteriormente *T. pallidum*. Es una bacteria con forma helicoidal, larga y fina, que presenta entre 6 y 14 espiras, y que puede observarse en preparaciones en fresco por microscopía de campo oscuro. En 1998 se avanzó radicalmente en el conocimiento de *T. pallidum*, al completarse la secuencia de su genoma.

TRATAMIENTO A TRAVÉS DE LA HISTORIA

Han pasado casi cinco siglos desde que la sífilis apareció bajo forma epidémica en Europa, tras el descubrimiento de América a finales del siglo XV, para que se introdujera un tratamiento verdaderamente eficaz, como la penicilina. En la tabla 1 se exponen cronológicamente los acontecimientos más relevantes que han sucedido en la terapéutica de la sífilis. El mercurio fue el pilar fundamental del tratamiento de la enfermedad a pesar de su elevada toxicidad y de su dudosa eficacia [12]. Al principio, los médicos desconocían como tratar la enfermedad, lo que hizo que todos los medios tradicionales que la medicina antigua había legado a la Edad Media fueran utilizados: régimen alimenticio, aguas minerales, sangrías, purgantes, evacuantes, vegetales, así como algunos remedios singulares sugeridos por el empirismo, como el caldo de carne asada o el sirope de serpiente, sin ningún resultado [13].

La ineficacia de la terapéutica indujo a los enfermos a invocar a los santos, al ser atribuida la enfermedad a un castigo divino por los pecados de lujuria o a una conjunción de los astros [14]. En una sociedad que había conocido el caos social creado por la peste negra y la lepra [9,15], fueron muy bien acogidos los primeros remedios que, siquiera parcialmente, combatían la sífilis. En algunas ciudades, se establecieron las primeras medidas de aislamiento para los enfermos de sífilis en su domicilio o en hospitales. Otras, sin embargo, optaron por medidas tan desafortunadas como la expulsión de los enfermos, lo que únicamente contribuyó a la difusión de la enfermedad [16].

Entre los muchos recursos terapéuticos utilizados a lo largo de la historia, cabe destacar el mercurio, el guayaco, los iodos, los arsenicales y el bismuto. En 1943 se introdujo la penicilina, lo que supuso un punto de inflexión en el tratamiento de la enfermedad, al pasar a ser la medicación de elección.

El mercurio. El mercurio es un diurético potente que produce salivación importante cuando se administra a dosis tóxicas [6]. Las curas mercuriales habían sido previamente preconizadas por Guy de Chauliac (1300-1368), uno de los grandes cirujanos de la Edad Media, quien defendió su uso en su obra *Chirurgia Magna* (1363), influenciado por la Escuela de Medi-

Tabla 1 Cronología de los principales acontecimientos históricos en la historia y tratamiento de la sífilis.

1493	Primera epidemia de sífilis traída a España por la tripulación de Cristóbal Colón desde la Española (Haití).
1527	Jacques de Bethencourt, primer autor francés que escribe sobre la sífilis, e introduce el término <i>Morbus venereis</i> o enfermedad venérea.
1530	Girolamo Fracastoro describe con detalle los síntomas de la enfermedad.
1736	Jean Astruc escribe la obra " <i>De Morbis Venereis, libri sex</i> ", en la que recopila el conocimiento de la época sobre enfermedades venéreas.
1836	Introducción por William Wallace del yoduro potásico en el tratamiento de la sífilis, especialmente indicado en las lesiones terciarias.
1838	Philippe Ricord, estableció que la sífilis tenía entidad nosológica propia, diferenciándola de la gonorrea.
1861	Jonathan Hutchinson, describe las características de la sífilis congénita.
1876	Alfred Fournier, afirma, desde la observación clínica, el origen sífilítico de la tabes dorsal y de la parálisis general progresiva.
1905	Fritz Schaudin y Erich Hoffman, descubren el agente de la sífilis, la <i>Spirochaeta pallida</i> .
1906	August von Wassermann, descubre una reacción humoral, de gran utilidad para el diagnóstico serológico de la sífilis.
1909	Paul Ehrlich, comunica las virtudes de la Arsfenamina o 606 (Salvarsan), para el tratamiento de la enfermedad.
1913	Hideyo Noguchi, demostró la presencia de <i>Treponema pallidum</i> , en el cerebro de un paciente con sífilis y parálisis general progresiva, lo que le permitió establecer el origen sífilítico de ésta.
1921	Robert Sazerac y Constantin Levaditi, introducen los preparados de bismuto en el tratamiento de la sífilis.
1928	Alexander Fleming, descubre el poder bactericida del <i>Penicilium notatum</i> .
1943	Utilización por primera vez de la penicilina, en el tratamiento de la sífilis, con una eficacia frente a la sífilis no observada frente a ningún otro antibiótico.
1945	Benjamin Minge Duggar descubre la clortetraciclina o aureomicina.
1963	Se sintetiza por primera vez la doxiciclina ante las elevadas resistencias observadas en las primeras tetraciclinas, debido a su uso abusivo.
1980s	Primer ensayo comparativo de la eficacia comparativa de Penicilina G vs. Ceftriaxona en ratones (Johnson, 1982). Inicio de la comercialización de la Ceftriaxona (Rhocephin®) por laboratorios Roche (1984).

cina de Salerno, al considerarlo un medicamento excelente y el más adecuado para cicatrizar las lesiones de la piel. Tanto Dioscórides (40-90), como Galeno (129-216), se habían mostrado claramente opuestos a su utilización, aunque la medicina árabe lo utilizó en algunas enfermedades de la piel, como la lepra, con brillantes resultados, lo que contribuyó a su uso frecuente [6]. Afirma Edouard Jeanselme (1858-1935) (figura 1), uno de los grandes sifilógrafos del siglo XX, que fueron los charlatanes, barberos y cirujanos, los que utilizaron por primera vez el mercurio en el tratamiento de la sífilis, y ya, a comienzos del siglo XVI, se había propagado por casi toda Europa, tanto la enfermedad como el uso del mercurio [5,17].

Destacados defensores del mismo fueron Girolamo Fracastoro o Ruy Díaz de Isla (1493-1542), quien consideró a este medicamento el único medio para eliminar las bubas, así como Paracelso (1493-1541), que criticó el uso del guayaco por inútil y costoso y defendió el tratamiento con mercurio, siendo uno de los primeros en utilizarlo [9,18]. No obstante, como gran conocedor de sus propiedades deletéreas, recomendó su uso externo y realizado con gran prudencia [17]. Pronto se reconoció la toxicidad y dudosa eficacia del mercurio, lo que hizo que surgieran destacados opositores a su uso, como Jean Fernel (1497-1558) o Ulrich von Hutten (1488-1523), los cuales señalaron tanto la toxicidad del mercurio como la frecuencia de las recidivas. A pesar de la oposición de muchos médicos y

de que muchos pacientes murieron de envenenamiento por el mercurio [8], éste se prescribió durante siglos como terapia de la sífilis.

La prescripción tópica se realizaba en diversas modalidades. Mediante fricciones, considerado el más antiguo de los métodos de administración, aunque pronto empezó a ser cuestionado por su elevada toxicidad y ser mal utilizado, administrado sin reglas y de forma excesiva. Era, además, un tratamiento sucio, incómodo e irritante, lo que hizo que surgieran múltiples detractores [14]. Se utilizó también mediante emplastos, especialmente para tratar las ulceraciones, o mediante lavados, con una mezcla de sublimado corrosivo y agua, aplicada sobre todo o parte del cuerpo. Por último, desde 1504, se recurrió a las fumigaciones [17] con cinabrio (sulfuro de mercurio). Para ello, se colocaba al enfermo en una cabina sobre una estufa que producía un gran calor y en la que los enfermos eran forzados a respirar el vapor mercurial. Esto provocó gran cantidad de accidentes, especialmente en asmáticos y tísicos, como sofocaciones, lipotimias, caída de los dientes, producción de abundante saliva, viscosa y fétida [12], accesos de asma, bronquitis, catarro pulmonar, dolores de cabeza, además de cuadros muy graves de convulsiones o parálisis [14] e incluso la muerte por intoxicación.

Las consecuencias del tratamiento con la estufa durante



Figura 1 Medalla conmemorativa realizada por H Dropsy en 1928. Anverso: Edouard Jeanselme, dedicado por sus maestros, amigos y alumnos. Reverso: Hospital parisino de Saint Louis donde trabajó Jeanselme. Leyenda inferior en latín: "Laborantibus vel ex cute velluevel lepro nosocomium": Un hospital para los que sufren lesiones de la piel, lúes o lepra.



Figura 2 Medalla encargada por la Academia de Medicina al escultor Jules Climent Chaplain, en 1902. Anverso: Alfred Fournier. Reverso: El Dr. Fournier, atendiendo o advirtiendo simbólicamente a Eros, dios del amor.



Figura 3 Medalla realizada en 1973 por Abram Belskie para la Serie "Great Men of Medicine". Anverso: Paul Ehrlich, bacteriólogo alemán, descubridor del Salvarsán y premio Nobel de Medicina en 1908. Reverso: el Dr. Ehrlich con leyenda alusiva a su "bala mágica", "the magic bullet".

20 a 30 días eran tan dolorosas, que muchos enfermos preferían la muerte a someterse a este procedimiento. Esto obligó a modificar el método de aplicación y, hacia 1776, se diseñó una nueva cabina, en la que solo el cuerpo estaba incluido en la caja quedando la cabeza fuera, evitando así la inhalación de vapores mercuriales. La pugna entre partidarios y detractores del mercurio no impidió, sin embargo, que su utilización fuera ganando terreno, encontrándose entre sus incondicionales Herman Boerhaave (1668-1738), así como su discípulo Gerard Van Swieten (1700-1772), quien contribuyó a su propagación en forma de sublimado, como antisifilítico de elección en los hospitales de campaña austriacos y poco después en Francia, Italia e Inglaterra [17]. Al finalizar el siglo XVIII, el mercurio era considerado el medicamento de elección frente a la sífilis por la mayor parte de los médicos, y el embarazo no era una contraindicación para su administración [13].

Todavía en el siglo XIX, a pesar de algunos grupos minoritarios de antimercurialistas, su aceptación fue muy generalizada. Las vías de administración se multiplicaron, convirtiéndose así en un recurso indispensable. Alfred Fournier (1832-1914), la figura más destacada de la sifilografía de la época (figura 2), se encuentra entre los defensores decididos de su uso. La duración de los tratamientos mercuriales aumentó a lo largo de este periodo, sugiriendo una relativa pérdida de confianza en los mismos o un incremento de la ansiedad colectiva suscitada por la enfermedad [12]. Con todo, el uso del mercurio fue reduciéndose, aunque se mantuvo hasta la llegada de la propia penicilina [18].

En el siglo XIX se prefería la vía oral a la vía cutánea, a pesar de que estos compuestos presentaban un efecto laxante, destacando las píldoras de Dupuytren, a base de sublimado, y las píldoras de Ricord, de yoduro mercurioso. Los calomelanos en administración oral se utilizaron con buenos resultados, recomendándose asociarlos con el subnitrito de bismuto. En 1863, fue propuesta la vía parenteral, con las inyecciones de sublimado intramuscular como método de elección, por prestigiosos autores, como Moritz Kaposi (1837-1902), uno de los dermatólogos europeos más destacados de la época, y por Ferdinand Ritter Hebra (1816-1880), fundador de la Escuela Viena de Dermatología. La vía intravenosa era muy activa a base de cianuro de mercurio, aunque se utilizó menos que la intramuscular. En cuanto a la vía intrarraquídea, constituyó un método excepcional, que podía ser utilizado en caso de neurolúes. La vía hipodérmica, fue pronto abandonada por ser muy dolorosa y producir nódulos inflamatorios.

El guayaco. El guayaco o palosanto llegó a Eu-

ropa en 1517, procedente de América, y supuso la primera terapéutica alternativa al mercurio, que ya se utilizaba, aunque con resultados poco satisfactorios. Tenía acción sudorífica, y gozó al principio de un gran reconocimiento, pues se consideraba que los gérmenes que causaban la enfermedad eran eliminados del cuerpo a través del sudor, la saliva y la diuresis [6], y que el tratamiento tenía que ser originario del mismo lugar que la enfermedad. Se utilizaba la madera de guayaco, rallada hasta obtener un polvo fino que se diluía en agua, y cuya temperatura de administración, condicionaba la vía de secreción: diuresis si era fría y diaforesis si era caliente. Girolamo Fracastoro realizó una descripción de las distintas curas utilizadas en la época con el guayaco en su obra *Syphilis sive morbus gallicus* (1521). Entre los defensores decididos del guayaco se encuentra el humanista alemán Ulrich von Hutten, autor de la obra *De guaiaci medicina et morbo gallico* (1519), de la que se realizaron numerosas ediciones. Esta obra está escrita por un enfermo con conocimientos médicos, y describe de forma minuciosa las manifestaciones de la enfermedad y la naturaleza de los tratamientos. Algunos, como las unciones mercuriales, recibidas durante 9 años por este enfermo, producían enormes sufrimientos, como caída de los dientes o úlceras en la garganta, lo que hacía que muchos prefirieran la muerte a recibir un tratamiento tan inhumano. La obra recopila así mismo los conocimientos existentes en la época sobre el guayaco, que gozó de un gran prestigio en la Europa de la primera mitad del siglo XVI, llegando a sustituir de forma importante a los mercuriales [14,17].

El guayaco no tenía la toxicidad del mercurio, pero se mostraba incapaz de curar la enfermedad, por lo que fue desechado en Europa a mediados del siglo XVI, concluyendo las esperanzas depositadas en el tratamiento por medio de productos vegetales. También se utilizó como sudorífico en Europa la raíz de zarzaparrilla, originaria de México, Perú y Brasil, sola o a partes iguales con el guayaco, para tratar afecciones venéreas locales cuando no había respuesta al uso del mercurio [20]. Esta raíz, era el compuesto esencial de la tisana de Zittmann o del jarabe de Cuisinier, reputados remedios contra la sífilis, y, aunque las recaídas se daban con más frecuencia que con el tratamiento mercurial, eran sin embargo menos graves.

Los yoduros. La introducción de los yoduros en la terapéutica antisifilítica se debe al médico irlandés William Wallace (1791-1837), quien utilizó un preparado al que denominó *Mixtura Hydroitatis potassae*, con el que aseguró haber curado 142 enfermos entre 1832 y 1836 [13]. El francés Philippe Ricord (1800-1889), fundador de la moderna sifilografía, diferenció clínicamente la sífilis del chancro blando y de la blenorragia [16] y aprovechó la experiencia de Wallace, contribuyendo al uso de los yoduros como tratamiento de la sífilis terciaria, que pasaron a ser de uso general en toda Europa. El más utilizado, fue el yoduro potásico, que había sido empleado con éxito en Italia desde el año 1822. La toxicidad derivada de las curas mercuriales, tan intensivas y prolongadas, y los buenos resultados de los yoduros en las manifestaciones terciarias, indujeron a los médicos a alternar ambos preparados en el tra-

tamiento, pudiéndose curar así muchas lesiones sobre todo las ulcero-gomosas terciarias, que no cedían al mercurio solo [21]. El jarabe bi-iodurado de Gibert fue el tipo más utilizado como tratamiento mixto. Esta asociación, estaba indicada en todos los periodos de la enfermedad y debía utilizarse siempre que la enfermedad resistiera a una sola medicación o cuando la localización requería un tratamiento urgente.

Los arsenicales. Aunque los arsenicales orgánicos fueron dados a conocer por primera vez en 1842 por Robert Wilhelm Bunsen (1811-1899), corresponde al bacteriólogo alemán Paul Ehrlich (1854-1915) (figura 3) el honor del descubrimiento de estos compuestos como un tratamiento efectivo contra la sífilis. El salvarsán fue un buen ejemplo de la búsqueda, preconizada por Ehrlich, de una "bala mágica" o droga capaz de destruir determinados gérmenes patógenos sin afectar a las células humanas. El descubrimiento de los arsenicales tuvo una importancia extraordinaria, pues supuso, en opinión de algunos autores como Calvo [22], un cambio radical en la terapéutica de la sífilis y una revolución en la investigación de la moderna quimioterapia. En 1909, mientras ensayaba diversos colorantes activos frente a la tripanosomiasis experimental, descubrió, en el experimento número 606, la arsfenamina, un compuesto denominado desde entonces 606 o salvarsán (arsénico que salva). La arsfenamina, ofrecía excelentes resultados cuando era utilizada sobre infecciones recientes, así como en las manifestaciones terciarias de la lúes [23]. Poco después, en 1912, obtuvo el neosalvarsán (neoarsfenamina) o 914, que estaba compuesto también de arsénico trivalente. Era más soluble y tenía menor contenido de arsénico, por lo que presentaba menor toxicidad que el salvarsán manteniendo una elevada actividad [19,24].

Sucesivamente, otros arsenicales trivalentes fueron introducidos en la práctica, como el luargol (combinación arseno-argéntica), o el sulfarsenobenzol. Entre los arsenicales pentavalentes empleados en el tratamiento de la sífilis cabe destacar: el treparsol, el stovarsol, o la triparsamida, propuesta para el tratamiento de la neurosífilis [19]. Posteriormente, se observó que se obtenían mejores resultados asociando el arsénico con pequeñas dosis de bismuto o mercurio [8,24]. No obstante, el tratamiento con la asociación de arsénico y bismuto presentaba algunos inconvenientes, como eran su larga duración, no inferior a nueve meses, su frecuente toxicidad y sus posibles recidivas tardías [25].

El bismuto. En 1889, surgieron los primeros indicios sobre las propiedades antisifilíticas del bismuto, aunque no fue hasta 1914, cuando Benjamin Sauton estudió su acción sobre espiros y tripanosomas, no pudiendo hacerlo específicamente sobre el treponema de la sífilis, a causa de su fallecimiento durante la guerra europea [19]. En 1921, Robert Sazerac y Constantin Levaditi (1874-1953) demuestran la gran eficacia del bismuto sobre las infecciones treponémicas, así como una baja toxicidad, lo que hizo que pronto desplazara casi por completo al mercurio como tratamiento. Se abría así un hueco en la terapéutica a pesar del apogeo que los salvarsanes habían conse-

Tabla 2 Cuadro resumen del tratamiento actual de la sífilis según las formas clínicas.

ESTADÍO	TRATAMIENTO	ALÉRGICOS A PENICILINA
Sífilis primaria, secundaria o latente precoz (<1 año)	Pauta preferente: Penicilina G benzatina 2,4 millones de UIIM en dosis única Pauta alternativa: Ceftriaxona 1g/día IM o IV durante 10-14 días	Pauta preferente: Doxiciclina 100 mg/12h VO durante 14 días Pauta alternativa: Azitromicina 2gVO en dosis única
Sífilis latente tardía o de duración incierta, cardiovascular o terciaria benigna (>1 año)	Pauta preferente: Penicilina G benzatina 2,4 millones de UIIM, semanalmente, durante 3 semanas. Pauta alternativa: Ceftriaxona 1g/día IM o IV durante 10-14 días	Doxiciclina 100 mg/12hVO durante 28 días
Neurosífilis	Penicilina G 3-4 millones de UI/4 horas IV durante 10-14 días. ó Penicilina G procaina 2,4 millones de UI/día IM + probenecid 500mg/6h VO durante 10-14 días.	Desensibilización a penicilina o Ceftriaxona 2g/día IM o IV durante 14 días
Sífilis congénita	Penicilina G 100.000-150.000 UI/Kg/día IV durante 10 días ó Penicilina G procaina 50.000 UI/Kg/día IM durante 10 días.	

guido desde su introducción por Ehrlich, debido a su seguridad y rapidez de acción.

La penicilina y los modernos antisifilíticos. En 1943 se produjo un punto de inflexión en la historia del tratamiento de la sífilis, pues John Mahoney, Richard Arnold y AD Harris utilizaron por primera vez la penicilina en el tratamiento de cuatro pacientes, administrándola cada cuatro horas durante ocho días y logrando con ello su curación [8]. Poco después, en Estados Unidos, la penicilina pasó a ser el tratamiento de elección en la mayor parte de los casos de sífilis [23], siendo ya el medicamento disponible más eficaz para el tratamiento de la enfermedad en cualquiera de sus formas.

Cabe recordar, sin embargo, el "Experimento Tuskegee", llevado a cabo en el Condado de Macon, en el estado de Alabama (EEUU), entre 1932 y 1972, con el fin de conocer la evolución natural de la sífilis y sus complicaciones en la población negra [26]. En este estudio participaron 600 sujetos (400 enfermos y 200 controles). Durante los cuarenta años del estudio, no recibieron ningún tratamiento efectivo contra la sífilis, a pesar de que la penicilina era utilizada desde 1946 con éxito en estos pacientes. Cuando se conocieron estas violaciones éticas del estudio, se generó una enorme polémica, aunque hubieron de transcurrir más de dos décadas hasta que, en 1997, coincidiendo con el estreno de la película "Miss Evers' Boys", inspirada en este suceso, se fijara una indemnización para los supervivientes y el presidente Bill Clinton pidiera perdón en nombre del Gobierno de los Estados Unidos.

Otras incorporaciones decisivas a la antibioterapia frente a la sífilis fueron la aparición en 1963 de doxiciclina, décadas

después del descubrimiento [27] en 1945 de la primera clorte-traciclina o aureomicina por Benjamin Minge Duggar [28], un profesor de botánica jubilado de la Universidad de Wisconsin. La ceftriaxona fue utilizada con éxito en 1981 en ratones inoculados con *T. pallidum* por Johnson et al [29], con una eficacia similar a la de la penicilina G y, seguidamente en 1984, comenzó ya a ser comercializada (Rocephin®) por la empresa suiza Roche.

Todavía en Europa, en los años sesenta del pasado siglo, se seguía prescribiendo la penicilina asociada al bismuto, al considerar que de esta forma se obtendrían mejores resultados [2]. Se considera que el mejor agente para el tratamiento, en todos los periodos de la sífilis, es la bencilpenicilina o la penicilina G benzatina, administradas por vía parenteral. El tipo de preparación, la dosis y la duración de la administración, dependerán del estadio y las manifestaciones clínicas [30,31]. Es el tratamiento de elección para la sífilis primaria, secundaria, latente precoz y latente tardía en las guías de EEUU, Reino Unido y Europeas [32], aunque las guías difieren ligeramente en los regímenes alternativos, donde se propone utilizar pautas de doxiciclina, ceftriaxona, macrólidos u otras penicilinas.

La azitromicina, presenta algunas características que permitirían utilizarla también como tratamiento alternativo: es activa *in vitro* contra el *T. pallidum*, alcanza niveles elevados en los tejidos y tiene una vida media larga [33]. Sin embargo, en los últimos años han aparecido cepas resistentes de *T. pallidum* en distintos países, que sugieren que no es adecuada para el tratamiento de la sífilis en todo el mundo. En cuanto a ceftriaxona, tiene buena penetración en LCR y una vida media larga, que permite su administración en una sola dosis al día. Por otra

parte, su eficacia es similar a la de penicilina en el tratamiento de la sífilis temprana en términos de tasa de respuesta serológica y tasa de fracaso al tratamiento. Doxiciclina presenta una tasa de fracaso serológico significativamente mayor que penicilina a los 12 meses de seguimiento, lo que hace a ceftriaxona más adecuada como alternativa a penicilina que doxiciclina/tetraciclina [34]. En la tabla 2, se exponen las modalidades actuales de tratamiento de la sífilis según sus formas clínicas.

Por su frecuencia y gravedad, merece ser mencionada la reacción de Jarisch-Herxheimer, que es una reacción inflamatoria febril, ocurrida generalmente a las 2-5 horas del inicio del tratamiento con penicilina para la sífilis, y que desaparece con frecuencia en sólo 24 horas. Las manifestaciones clínicas comunes incluyen fiebre, escalofríos, mialgias, cefaleas, taquicardia y taquipnea. Se presenta con mayor incidencia en pacientes con infección por VIH y en mujeres embarazadas [35] y está relacionada con la liberación de antígenos de las espiroquetas durante su destrucción. Su tratamiento consiste en antiinflamatorios no esteroideos o corticoides, y no debe confundirse con una reacción alérgica a penicilina.

Es importante realizar un seguimiento de la respuesta al tratamiento. A todos los pacientes se les debe realizar examen clínico después del tratamiento y prueba cuantitativa VDRL. En la sífilis primaria o secundaria deben evaluarse los Ac a los 6 y 12 meses de comenzar el tratamiento, y en la sífilis latente a los 6, 12 y 24 meses. En pacientes con infección por VIH se deben realizar con más frecuencia (3, 6, 9, 12 y 24 meses). Se considera que tras un tratamiento efectivo debe disminuir el título de VDRL al menos hasta cuatro veces. Si no se obtiene esta respuesta, se recomienda un nuevo tratamiento [30].

FINANCIACIÓN

Los autores no han recibido financiación para la realización de este trabajo.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Salvat A. Tratado de Higiene. Barcelona: Manuel Marin, 1925.
2. Farreras Valenti P. Medicina Interna. 7ª ed. Barcelona: Editorial Marín, 1967.
3. Diccionario terminológico de ciencias médicas. Barcelona: Salvat, 1966.
4. Eliminación mundial de la sífilis congénita: Fundamentos y estrategia para la acción. Organización Mundial de la Salud, 2008. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43856/9789243595856_spa.pdf;jsessionid=42ADB4B2213582424B05D231FAF1E318?sequence=1
5. Schreiber W, Mathys FK. Infectio. Historia de las enfermedades infecciosas. Basilea. Suiza: Ediciones Roche, 1987.
6. Tampa M, Sarbu I, Matei C, Benea V, Georgescu SR. Brief history of syphilis. *J Med Life* 2014;7: 4-10. PMID:24653750
7. Maatouk I, Moutran R. History of syphilis: between poetry and medicine. *J Sex Med* 2014;11:307-310. doi:10.1111/jsm.12354
8. Frith J. Syphilis its early history and treatment until penicillin and the debate on its origins. *J Mil Veterans Health*, 2012; 20: 49-58. Disponible en: <http://jmvh.org/wp-content/uploads/2013/03/Frith.pdf>
9. Gall GE, Lautenschlager S, Bagheri HC. Quarantine as a public health measure against an emerging infectious disease: syphilis in Zurich at the dawn of the modern era (1496-1585). *GMS Hyg Infect Control*, 2016. 11: Doc13. doi:10.3205/dgkh000273.
10. Harper KN, Zuckerman MK, Harper ML, Kingston JD, Armelagos GJ. The origin and antiquity of syphilis revisited: an appraisal of Old World pre-Columbian evidence for treponemal infection. *Am J Phys Anthropol* 2011; 146: 99-133. doi:10.1002/ajpa.21613
11. Centurion-Lara A, Molini BJ, Godornes C, Sun E, Hevner K, Van Voorhis WC, et al. Molecular differentiation of *Treponema pallidum* subspecies. *J Clin Microbiol* 2006;44:3377-3380. PMID:16954278
12. Tilles G, Wallach D. History of the treatment of syphilis with mercury: five centuries of uncertainty and toxicity. *Rev Hist Pharm* 1996; 44:347-51. PMID:11618669
13. Jeanselme E. Traité de la syphilis. Paris: G. Doin et Cie, 1932
14. Fournier A. Traitement de la syphilis. Paris: Vigot Freres, 1909.
15. Volcy Ch. Sífilis: neologismos, impacto social y desarrollo de la investigación de su naturaleza y etiología. *latreia* 2014; 27:99-109. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/iat/v27n1/v27n1a11.pdf>
16. Diepgen P. Historia de la Medicina. Barcelona: Labor, 1932.
17. Dieterice L. Tratado completo de las enfermedades mercuriales. Madrid: Librería de los señores viuda e hijos de D. Antonio Calleja, 1845.
18. O'Shea JG. "Two minutes with venus, two years with mercury" mercury as an antisyphilitic chemotherapeutic agent. *J R Soc Med* 1990; 83:392-5. PMID:2199676
19. Lorenzo Velazquez B. Terapéutica con sus fundamentos de Farmacología experimental. 3ª ed. Madrid: Editorial Científico Médica, 1942.
20. Lagneau LV. Tratado práctico de las enfermedades sífilíticas. Barcelona: Imprenta de la viuda e hijos de Gorchs, 1834.
21. Leitner R, Körte C, Edo D, Braga ME. Historia del tratamiento de la sífilis. *Rev Argent Dermatol* 2007; 88:6-19. Disponible en: <http://www.scielo.org.ar/pdf/rad/v88n1/v88n1a01.pdf>
22. Calvo A. Ehrlich y el concepto de "bala mágica". *Rev Esp Quimioterap* 2006; 19: 90-92. PMID:16688302
23. Navarro-Martín A. Los tratamientos actuales de la sífilis. *Rev Clin Esp* 1952; 47: 415-7. PMID:13056265.
24. Williams KJ. The introduction of "chemotherapy" using arsphenamine the first magic bullet. *J R Soc Med* 2009 102:343-8. PMID:19679737
25. Vilanova X. El tratamiento penicilínico de la sífilis. *Rev Clin Esp* 1955; 58: 307-20. PMID:13281058
26. Green BL, Li L, Morris, Gluzman R, Davis JL, Wang MQ et al. Detailed Knowledge of the Tuskegee Syphilis Study: Who Knows What?

- A Framework for Health Promotion Strategies. *Health Educ Behav.* 2011; 38:629–636. doi:10.1177/1090198110391529.
27. Aminov R. History of antimicrobial drug discovery: Major classes and health impact. *Biochem Pharmacol.* 2017 Jun 1;133: 4–19. PMID:27720719
 28. Nelson ML, Levy SB. The history of the tetracyclines. *Ann N Y Acad Sci* 2011; 1241:17–32. doi:10.1111/j.1749-6632.2011.06354.x.
 29. Johnson RC, Bey RF, Wolgamot SJ. Comparison of the activities of ceftriaxone and penicillin G against experimental induced syphilis in rabbits. *Antimicrob Agents Chemother* 1982; 21:984–9. PMID:6287932
 30. Farreras P, Rozman C. *Medicina Interna*. 18ª edición. Barcelona: Elsevier, 2016.
 31. Workowsky KA, Bolan GA. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm Rep*. 2015 5.64(RR-03):1–137. PMID:26042815
 32. Tuddenham S, Ghanem KG. Emerging trends and persistent challenges in the management of adult syphilis. *BMC Infect Dis.* 2015; 15: 351. PMID:26286439
 33. Pestoni C, Lado FL, Cabarcos A, Sánchez D. Sífilis: perspectivas terapéuticas actuales. *An Med Interna* 2002; 19: 89–95. PMID:11989106
 34. Liu H-y, Han Y, Chen X-s, Bai L, Guo S-p, Li L, et al. (2017) Comparison of efficacy of treatments for early syphilis: A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials and observational studies. *PLoS One* 2017; 12(6): e0180001. doi:10.1371/journal.pone.0180001.
 35. Tsai MS, Yang CJ, Lee NY, Hsieh SM, Lin YH, Sun HY, et al. Jarisch-Herxheimer reaction among HIV-positive patients with early syphilis: azithromycin versus benzathine penicillin G therapy. *J Int AIDS Soc* 2014; 17(1):18993. doi:10.7448/IAS.17.1.18993.

Original

Natalia Vicente López¹
Rafael Forés Cachón²
Reyes Iranzo Valero³
Ana Lerma Verdejo²
Elena Muñoz Rubio⁴
Ana Royuela Vicente⁵
Antonio Ramos Martínez⁴

El índice CD64 como marcador de infección en pacientes con fiebre postoperatoria

¹Servicio de Medicina Interna. HU Puerta de Hierro. Majadahonda. Madrid

²Servicio de Hematología. HU Puerta de Hierro. Majadahonda. Madrid.

³Servicio de Anestesia y Reanimación. HU Puerta de Hierro. Majadahonda. Madrid

⁴Unidad de Enfermedades Infecciosas. Servicio de Medicina Interna. HU Puerta de Hierro. Majadahonda. Madrid

⁵Unidad de Bioestadística. HU Puerta de Hierro. Majadahonda. Madrid

Article history

Received: 19 March 2018; Revision Requested: 10 April 2018; Revision Received: 19 April 2018; Accepted: 14 September 2018

RESUMEN

Objetivo. Evaluar la utilidad del índice CD64 en granulocitos como marcador de infección en pacientes con fiebre postoperatoria.

Métodos. Estudio observacional prospectivo de una cohorte de pacientes con fiebre postoperatoria (2º-21º día tras la intervención) recogida durante 14 meses. Obtención de muestras sanguíneas durante las primeras 24 horas tras el pico febril para determinar el índice CD64 (ratio de la intensidad de fluorescencia, medido por citometría de flujo, en los granulocitos del paciente respecto a los controles sanos), procalcitonina y proteína C reactiva (PCR).

Resultados. Durante el período de estudio se incluyeron 50 pacientes, 28 pacientes (56%) con infección y 22 pacientes (44%) sin evidencia de infección. La PCR, procalcitonina y el índice CD64 mostraron valores significativamente más elevados en el grupo de pacientes que padecieron infección. El índice CD64 demostró tener una sensibilidad del 88,9%, con una especificidad de 65,2%. El valor predictivo positivo (VPP) fue 75% y el valor predictivo negativo (VPN) de 83,3%, con un área bajo la curva (ABC) de 0,805 (IC 95% 0,68-0,93). La procalcitonina, presentó una sensibilidad de 53,9% y especificidad de 86,4%, con VPN y VPP de 82,4% y 61,3% respectivamente, con ABC de 0,752 (IC 95% 0,61- 0,89). En cuanto a la PCR mostró una sensibilidad del 100%, con especificidad de 4,4% con un área bajo la curva de 0,676 (IC 95% 0,52- 0,83).

Conclusiones. La cuantificación del índice CD64 en pacientes que desarrollan fiebre en el postoperatorio precoz resulta de utilidad para distinguir fenómenos inflamatorios postquirúrgicos de episodios de infección establecida.

Palabras clave: Antígeno CD64, procalcitonina, proteína C reactiva, fiebre, infección de herida quirúrgica

CD64 index as a marker of infection in patients with postoperative fever

ABSTRACT

Objective. To evaluate the utility of the granulocyte CD64 index as a marker of infection in patients with postoperative fever.

Methods. Prospective observational study of a cohort of patients with postoperative fever (2nd-21st day after the intervention) collected during 14 months. Obtaining blood samples during the first 24 hours after the febrile peak to determine the CD64 index (ratio of fluorescence intensity, measured, in the granulocytes of the patient with respect to healthy controls), procalcitonin and C-reactive protein (CRP).

Results. During the study period, 50 patients were included, 28 patients (56%) with infection and 22 patients (44%) without evidence of infection. The PCR, procalcitonin and the CD64 index showed significantly higher values in the group of patients who suffered infection. The CD64 index showed a sensitivity of 88.9%, with a specificity of 65.2%. The positive predictive value (PPV) was 75% and the negative predictive value (NPV) was 83.3%, with an area under the curve (AUC) of 0.805 (95% CI 0.68-0.93). Procalcitonin presented a sensitivity of 53.9% and specificity of 86.4%, with NPV and PPV of 82.4% and 61.3% respectively, with AUC of 0.752 (95% CI 0.61-0.89). Regarding the PCR, it showed a sensitivity of 100%, with specificity of 4.4% with an area under the curve of 0.676 (95% CI 0.52-0.83).

Conclusions. The quantification of the CD64 index in patients who develop fever in the early postoperative period is useful to distinguish post-surgical inflammatory phenomena from episodes of established infection

Keywords: CD64 Antigen, Procalcitonin, C Reactive Protein, Fever, Surgical Wound Infection

Correspondencia:
Antonio Ramos Martínez.
Unidad de Enfermedades Infecciosas. Servicio de Medicina Interna. HU Puerta de Hierro.
Majadahonda. Madrid.
Tfno.: 689 999 333
Email: aramos220@gmail.com

INTRODUCCIÓN

La aparición de fiebre durante los primeros días tras una intervención quirúrgica es un fenómeno frecuente que puede ser debido tanto a procesos infecciosos como a otras causas como el daño tisular o los fármacos [1-3]. La correcta detección de los pacientes de este segundo grupo podría reducir la administración innecesaria de antimicrobianos durante este período [1].

Entre los marcadores biológicos empleados para identificar a los pacientes con infección tras la cirugía se encuentran el recuento leucocitario, la velocidad de sedimentación, la proteína C reactiva (PCR) y la procalcitonina [4]. Este último marcador presenta una mayor valor discriminativo de procesos infecciosos que el resto [5]. No obstante, también puede presentar falsos positivos y falsos negativos por lo que sería conveniente disponer de otros marcadores más sensibles y específicos [6,7].

El receptor CD64 es una glicoproteína de la membrana leucocitaria que participa en varios procesos celulares relacionados con la infección como es la liberación de citoquinas [8]. La molécula CD64, también llamada FC γ receptor I, contiene tres dominios extracelulares a los que se une con alta afinidad la porción FC de las inmunoglobulinas de la clase G [9]. La unión de la Fc de IgG a estos receptores estimula la respuesta celular citotóxica dependiente de anticuerpos, la fagocitosis y el aclaramiento de inmunocomplejos. En condiciones de normalidad, la expresión de CD64 en la superficie de los neutrófilos es muy baja. [10].

En los últimos se ha objetivado que la detección del receptor CD64 en la superficie de los neutrófilos puede ser un marcador fiable de infección bacteriana [1]. Esta técnica sólo requiere unos 30 minutos lo que facilita su empleo en la práctica clínica. En estudios comparativos ha mostrado una mayor sensibilidad y especificidad que la proteína C reactiva y que la procalcitonina [10,11]. Por todo lo anteriormente expuesto, se pretendió evaluar la utilidad de la detección de CD64 en granulocitos como marcador de infección en pacientes con fiebre postoperatoria y realizar una comparación con la proteína C reactiva y la procalcitonina.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio observacional prospectivo de una cohorte de pacientes, intervenidos entre Noviembre de 2013 y Diciembre de 2014, que presentaron fiebre durante el periodo comprendido entre el 2º y 21º días del postoperatorio. El estudio se realizó en un hospital universitario de Madrid y se incluyeron todos los pacientes mayores de 18 años intervenidos con temperatura axilar igual o mayor de 38°C. Sólo se incluyeron pacientes ingresados por lo que no se consideraron aquellos pacientes que presentaron fiebre tras el alta hospitalaria

En todos los pacientes se realizaron hemocultivos (2 ó 3 según si el paciente era portador o no de válvula cardiaca protésica) durante las primeras 4 horas tras el inicio de la fiebre.

Para cada hemocultivo se obtuvieron 10 ml de sangre que se dividió en 2 fracciones de 5 ml y se introdujeron en 2 frascos de 50 ml cada uno para cultivo de microorganismos aerobios y anaerobios. Se utilizó el sistema automatizado (Bactec NR 730, Becton Dickinson®, New Jersey, USA) y se valoró como positivo en la lectura automática el valor de 35 (punto de corte). El resto de muestras microbiológicas (exudado peritoneal, orina, líquido articular o lavado y aspirado bronquial por broncoscopia) se obtuvieron cuando, además de la fiebre, la sintomatología (disuria, signos inflamatorios locales) las exploraciones complementarias (piuria, aparición de un nuevo infiltrado pulmonar) o los hallazgos quirúrgicos (exudado purulento en cavidad abdominal) indicaban la presencia de una infección como causante de la fiebre. Su momento de obtención fue el más cercano posible a la aparición de la fiebre y se extremaron las medidas de asepsia para evitar la contaminación de la muestra. No se consideraron los cultivos positivos del paciente que se obtuvieron por criterio epidemiológico o que no se acompañaron de una clínica sugestiva de infección. Los criterios utilizados para clasificar los pacientes con infección se han utilizado los criterios de infección nosocomial definidos por los CDC [12].

También se obtuvieron muestras de sangre periférica en las primeras 24 horas después del pico febril (temperatura máxima), determinándose hemograma con recuento leucocitario, proteína C reactiva, procalcitonina y cuantificación de CD64. Se consideraron como resultado positivo una valor de proteína C reactiva superior a 10 mg/dl, de procalcitonina superior a 0,3 mg/ml, respectivamente. Los estudios microbiológicos fueron solicitados por el equipo médico responsable. La cuantificación de CD64 se realizó mediante citometría de flujo (FACScalibur, Becton Dickinson®, New Jersey, USA) en el Laboratorio de Hematología. Se empleó una técnica de cuádruple marcaje CD64-FITC/CD14-PE/CD15-PerCP/CD45-APC midiendo la media de intensidad de fluorescencia del CD64 en la región de granulocitos (CD15+) que se realizó en paralelo con muestras de controles sanos. En cada caso se determinó el ratio o cociente entre la media de la intensidad de fluorescencia de los granulocitos del paciente respecto a los controles sanos. A este valor se le denominó **índice CD64** y se analizó mediante programa informático CellQuest®. Se consideró que este test era positivo cuando el valor del ratio mencionado era superior a 2.

También se recogió la información relativa a hemocultivos, orina y exudado de herida quirúrgica cuyos resultados fueron interpretados por investigadores (médico residente de medicina interna y dos facultativos de la unidad de enfermedades infecciosas) de nuestro centro. Posteriormente y de forma retrospectiva se revisaron las historias clínicas de los enfermos previamente incluidos, de forma que se consideró como pacientes infectados a todos aquellos cuya presentación clínica, resultados microbiológicos y otras exploraciones complementarias eran sugestivos de una complicación infecciosa.

El estudio fue aprobado por el comité local de ética e investigación clínica. Todos los pacientes firmaron consentimiento informado previamente a la toma de muestras de sangre

periférica. La costes de la determinación de los receptores CD64 se financiaron mediante fondos de la Red Española de Investigación en Patología Infecciosa (REIPI, RED06/08/001)

Análisis estadístico. Los datos se presentaron con su mediana y rangos intercuartiles. Los subgrupos se compararon mediante paramétrico pruebas (Mann-Whitney U-test). La significación estadística considerada fue de $p < 0,05$. Se crearon curvas ROC para el índice CD64,

procalcitonina, PCR y leucocitos, y se utilizaron para establecer puntos de corte óptimos. También se calculó la sensibilidad, especificidad y el área bajo la curva ROC. Para análisis estadístico se el programa Stata (StataCorp LLC, Texas, USA)

RESULTADOS

Durante el período de estudio se incluyeron 50 pacientes, 28 de ellos (56%) con un proceso infeccioso y 22 pacientes (44%) en los que no se pudo demostrar la existencia de infección. La mediana de presentación de la fiebre en pacientes con infección fue de 9 días (RIQ 1-17 días) y de los pacientes sin infección fue de 5 días (1-9; $p < 0,001$).

Las infecciones que presentaron los pacientes fueron peritonitis postquirúrgica (10 pacientes, 36%), infección urinaria (7 pacientes, 25%), bacteriemia primaria (6 pacientes, 21%), infección de la herida quirúrgica (2 pacientes, 7%), absceso pélvico, artritis y neumonía (un paciente, 4%; respectivamente). Se identificaron 32 especies bacterianas en 27 pacientes en los cultivos obtenidos para determinar la causa de la fiebre (tabla 1). En relación con la cirugía abdominal, en dos casos (13%) la intervención se llevo a cabo de forma urgente. Un paciente paciente con peritonitis postquirúrgica (10%) tuvo que ser reintervenido para nuevo lavado peritoneal y control del foco. El 78% de los aislados correspondieron a bacilos gramnegativos. En 22 casos con cultivos positivos (81%), el resultado microbiológico (especie y sensibilidad antibiótica) había sido informado durante las primeras 72 horas desde su obtención.

Entre los pacientes sin infección hubo un paciente con otro paciente con fiebre tumoral (5%) y otro con fiebre medicamentosa (5%). En los casos restantes la fiebre se atribuyó al procedimiento quirúrgico. Las características demográficas y clínicas de ambos grupos figuran en la tabla 2. La determinación de PCR, procalcitonina y el índice CD64 mostró valores significativamente más elevados en los pacientes que padecieron infección (tabla 2). El valor discriminativo de las tres técnicas queda reflejado en las figuras 1, 2 y 3. El valor del área bajo la curva del ratio CD64 alcanzó el valor más elevado (0,805).

En nuestra muestra el índice CD 64 demostró tener una sensibilidad del 88,9%, con una especificidad de 65,2% con un intervalo de confianza del 95%. El valor predictivo positivo (VPP) fue 75% y el valor predictivo negativo (VPN) 83,3%, con un área bajo la curva de 0,805 (IC 95% 0,68-0,93). En cuanto a la procalcitonina, el rango de normalidad establecido por el laboratorio de nuestro centro

Tabla 1

Microorganismos identificados en 27 pacientes con infección postquirúrgica.

<i>E. coli</i>	10 (31,3%)
<i>Enterococcus</i> spp	6 (18,8%)
<i>Klebsiella</i> spp	4 (12,5%)
<i>Enterobacter cloacae</i>	3 (9,4%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3 (9,4%)
<i>Proteus</i> spp	2 (6,3%)
Otros ^a	4 (12,5%)

^aOtros: *Corynebacterium* spp., *Citrobacter freundii*, *Bacteroides fragilis* y *Morganella morganii* (un caso cada uno)

Tabla 2

Diferencias clínicas y analíticas de pacientes con fiebre en el postoperatorio en función de su etiología.

	Infección (n=28)	No infección (n=22)	p
Sexo masculino	16 (66,7)	8 (33,3)	0,144
Edad	58 (50,5-72,5)	58,5 (41-70)	0,469
Cardiopatía	7 (63,6)	4 (36,4)	0,734
Diabetes mellitus	7 (77,8)	2 (22,2)	0,266
Insuficiencia renal	3 (75)	1 (25)	0,621
Insuficiencia hepática	1 (100)	1	0,371
Inmunosupresión	2 (50)	2 (50)	1
Neoplasia activa	9 (56,2)	7 (43,8)	0,981
Tipo de cirugía ^a			0,259
Aparato digestivo	15 (60)	10 (40)	
Traumatológica	1 (16,7)	5 (83,3)	
Ginecológica	3 (50)	3 (50)	
Urológica	3 (75)	1 (25)	
Cardiovascular	4 (66,7)	2 (33,3)	
Torácica	0 (0%)	1 (100)	
Neurocirugía	2 (100)	1 (0)	
Antibioterapia semana previa	5 (100)	0 (0)	0,590
Ingreso en UCI	9 (33%)	4 (17%)	0,339
Temperatura (°C)	38,3 (38-38,5)	38,1 (38-38,3)	0,155
Leucocitos (10 ³ cels/mm ³)	8,3 (6,8-9,6)	8,7 (4,6-10,3)	0,826
PCR (mg/dl)	157 (125-205)	115 (42-153)	0,009
Procalcitonina (mg/dl)	0,4 (0,1-2,1)	0,1 (0-0,2)	<0,001
Albumina (g/dl)	2,9 (2,8-3,2)	3,1 (2,9-3,5)	0,304
CD64 (ratio)	3,13 (2,32-8,29)	1,64 (1,23-2,64)	<0,001
Mortalidad 30 días	1 (100)	0 (0)	1
Mortalidad 90 días	2 (66,7)	1 (33,3)	0,701

Entre paréntesis figura el porcentaje o el rango intercuartílico (en las variables cuantitativas). UCI: unidad de cuidados intensivos. PCR: proteína C reactiva.

^aComparación de todos los tipos de cirugía

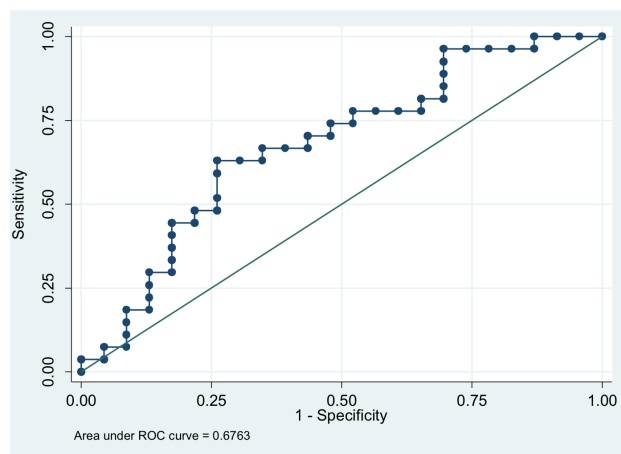


Figura 1 Curva ROC de la proteína C reactiva. Área bajo la curva: 0,676.

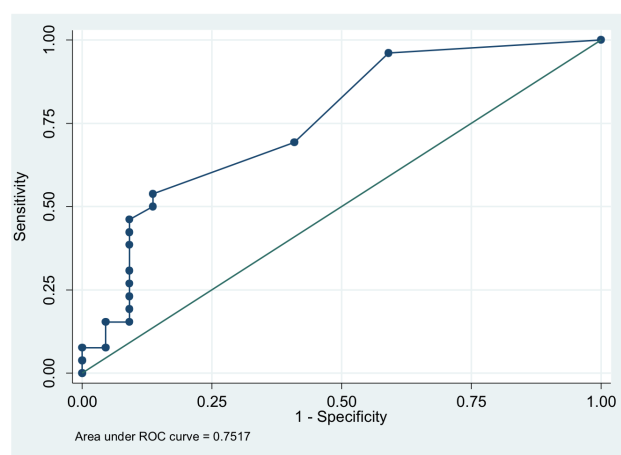


Figura 2 Curva ROC de la procalcitonina. Área bajo la curva: 0,752.

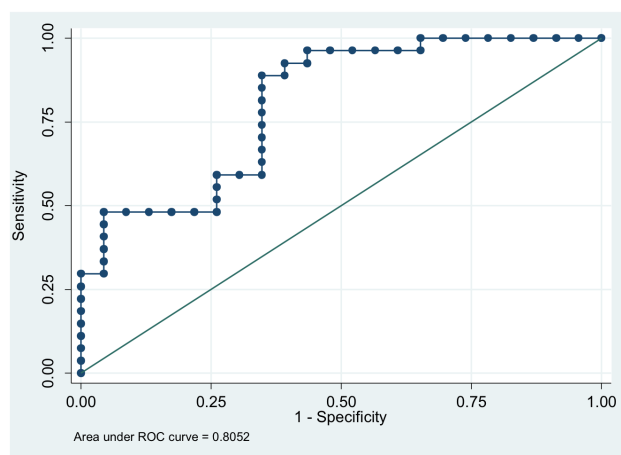


Figura 3 Curva ROC del índice CD64. Área bajo la curva: 0,805.

es entre 0 y 0,2 pg/ml, por lo tanto se consideraron positivos todos aquellos cuya determinación fue igual o superior a 0,3 pg/ml. Así, se demostró que la procalcitonina posee en esta muestra una sensibilidad de 53,9% y especificidad de 86,4%, con VPN y VPP de 82,4% y 61,3% respectivamente, con un área bajo la curva de 0,752 (IC 95% 0,61- 0,89).

Todos los pacientes estudiados presentaron elevación de la proteína C reactiva por encima de 10 mg/dl, lo que en el análisis estadístico traduce una sensibilidad del 100%, con especificidad de 4,4% con un área bajo la curva de 0,676 (IC 95% 0,52- 0,83).

DISCUSIÓN

Los resultados del trabajo presentado confirman que el índice CD64 es una excelente herramienta para diferenciar a los pacientes con infección entre los que desarrollan fiebre durante el postoperatorio [4]. La principal utilidad que puede tener este resultado es coadyuvar a la retirada de antibióticos en pacientes con muy pocas probabilidades de presentar infección lo que redundará en una menor presión antibiótica ambiental favorecedora de la selección de cepas multirresistentes [2, 13].

Como se ha observado en otras series sobre infección postoperatoria, la fiebre de origen no infeccioso suele aparecer de forma más precoz en consonancia con una mayor actividad inflamatoria en momentos más cercanos a la cirugía [14]. Es muy probable que la mayor utilidad del índice CD64 se manifieste en los primeros días del postoperatorio por concentrarse en ellos muchos casos de fiebre por causas ajenas a la infección [14]. En este sentido, este marcador se ha mostrado eficaz para diferenciar casos de infección bacteriana de otros debidos a agudización de una enfermedad inflamatoria autoinmune [14,15].

El índice CD64 ha sido utilizado con éxito en pacientes con sepsis neonatal, en pacientes de urgencias hospitalarias o en enfermos ingresados en unidades de cuidados intensivos [11,16,18]. No obstante, el valor discriminativo de esta prueba ha sido superior en nuestros pacientes que en trabajos basados en enfermos críticos o atendidos en la urgencia hospitalaria [19,20].

La proteína C reactiva y la velocidad de sedimentación guardan menor correlación con la etiología infecciosa de la fiebre que el índice CD64. Conviene destacar que la PCR presenta una elevada sensibilidad pero también su limitada especificidad lo que limita su valor predictivo negativo dado que una gran proporción de pacientes tienen este marcador elevado debido a los fenómenos reparativos tras la cirugía [21]. El índice CD64 te marcador se ha mostrado superior, incluso, que la procalcitonina en nuestros pacientes, como se ha evidenciado en otras experiencias [10,11,22]. Este hecho permitiría recomendar la inclusión de esta técnica en los hospitales de agudos. En cualquier caso, todos los marcadores de inflamación desarrollados hasta la actualidad incluido el ratio de CD64 presentan falsos negativos y falsos positivos [7,23]. El test ideal debería tener una sensibilidad cercana al 100%, lo que permiti-

ría no tratar a ningún paciente que tuviera el test negativo. En su lugar estos marcadores ofrecen una orientación etiológica y una estimación de la evolución del proceso infeccioso [7]. Para mitigar esta limitación proponemos la determinación de varios marcadores de infección y la elaboración de un score con la combinación de varios de ellos específico de pacientes intervenidos, como se ha realizado en pacientes sépticos ingresados en UCI [10]. En este estudio los pacientes que tenían elevación de los tres marcadores [procalcitonina, receptores CD4 y el receptor soluble activador de células mieloides] presentaron una sensibilidad del 100% respecto a la existencia de infección. Un test negativo en los tres permitiría descartar la infección y evitar pautar tratamiento [2,3]. En el caso de la sobre la PCR destacando su sensibilidad pero también su limitada especificidad lo que limita su valor predictivo negativo dado que una gran proporción de pacientes tienen este marcador elevado por los fenómenos reparativos tras la cirugía.

Otras de las características de nuestro trabajo en comparación con otros estudios de fiebre postquirúrgica fue el elevado porcentaje de infecciones, entre los pacientes con fiebre postoperatoria, lo que pudiera relacionarse con la edad más avanzada y la pluripatología de nuestros pacientes que condiciona un mayor riesgo de infecciones nosocomiales [24].

El trabajo presentado presenta importantes limitaciones. En primer lugar, es importante aclarar que la toma de temperatura externa como la obtenida en la axila es menos exacta que la tomada vía rectal u oral al ser tomada en cavidades internas. Este procedimiento, arraigado en nuestros centros de forma tradicional, supone un sesgo debido a las grandes diferencias con las temperatura interna observadas en diversos estudios, lo que supone una dificultad para la adecuada toma de decisiones clínicas [25,26]. En segundo lugar, el reducido número de casos incluidos ha podido limitar la detección de posibles diferencias entre los dos grupos. En tercer lugar, no se pudo asegurar de forma taxativa que alguno de los pacientes considerados como no infectados pudieran haber presentado infección no detectada por los medios clínicos y microbiológicos convencionales. También se debe destacar que la proporción de los distintos tipos de cirugía de este trabajo podría ser diferente en otras instituciones lo que podría reducir la generalizabilidad de los resultados. La cirugía predominante fue la abdominal, que se caracteriza por su mayor contaminación como contaminada y un mayor riesgo de infección nosocomial. Por otra parte, el hecho de haber obtenido una sola determinación del índice CD64 ha impedido conocer la evolución del mismo en pacientes intervenidos. Así mismo, al no incluir pacientes ingresados que presentaron fiebre tras el alta hospitalaria se han podido dejar de analizar casos que podrían haber influido en los resultados del estudio.

En resumen, la cuantificación del índice CD64 en pacientes que desarrollan fiebre en el postoperatorio precoz resulta de utilidad en la distinción entre fenómenos inflamatorios postquirúrgicos e infección establecida, presentando una mayor potencia diagnóstica que otros biomarcadores como la procalcitonina, la proteína C reactiva o el recuento leucocitario.

FINANCIACIÓN

Los autores no han recibido financiación para la realización de este trabajo.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pile JC. Evaluating postoperative fever: a focused approach. *Cleve Clin J Med* 2006 73; Suppl 1:S62-6. PMID: 16570551.
2. Rodríguez-Bano J, Pano-Pardo JR, Alvarez-Rocha L, Asensio A, Calbo E, Cercenado E, et al. Programs for optimizing the use of antibiotics (PROA) in Spanish hospitals: GEIHSEIMC, SEFH and SEMPSPH consensus document. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2012; 30: e1-e22. PMID: 22178010.
3. Erlich JF, Paz Z. Postpericardial injury syndrome: an autoimmune phenomenon. *Clin Rev Allergy Immunol* 2010; 38: 156-8. PMID: 19582596.
4. Meisner M, Tschaikowsky K, Hutzler A, Schick C, Schüttler J. Postoperative plasma concentrations of procalcitonin after different types of surgery. *Intensive Care Med* 1998; 24: 680-4. PMID: 9722037.
5. Frank SM, Kluger MJ, Kunkel SL. Elevated thermodynamic setpoint in postoperative patients. *Anesthesiology* 2000; 93:1426-31. PMID: 11149437.
6. Barbić J, Ivić D, Alkhamis T, Drenjancević D, Ivić J, Harsanji-Drenjancević I, et al. Kinetics of changes in serum concentrations of procalcitonin, interleukin-6, and C-reactive protein after elective abdominal surgery. Can it be used to detect postoperative complications? *Coll Antropol* 2013; 37: 195-201. PMID: 23697273.
7. Laifer G, Wasner M, Sendi P, Graber P, Gratzl O, Huber P, et al. Dynamics of serum procalcitonin in patients after major neurosurgery. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11: 679-81. PMID: 16008624.
8. Davis BH. Improved diagnostic approaches to infection/sepsis detection. *Expert Rev Mol Diagn* 2005; 5:193-207. PMID: 15833049.
9. Chen Q, Shi J, Fei A, Wang F, Pan S, Wang W. Neutrophil CD64 expression is a predictor of mortality for patients in the intensive care unit. *Int J Clin Exp Pathol* 2014; 7: 7806-13. PMID: 25550820.
10. Gibot S, Béné MC, Noel R, Massin F, Guy J, Cravoisy A, Barraud D, De Carvalho Bittencourt M, Quenot JP, Bollaert PE, Faure G, Charles PE. Combination biomarkers to diagnose sepsis in the critically ill patient. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186: 65-71. PMID: 22538802.
11. Hsu KH, Chan MC, Wang JM, Lin LY, Wu CL. Comparison of Fcγ receptor expression on neutrophils with procalcitonin for the diagnosis of sepsis in critically ill patients. *Respirology* 2011; 16: 152-60. PMID: 20946336.
12. CDC definitions for nosocomial infections. *Am J Infect Control* 1989; 17: 42-3. PMID: 2538096.

13. Ramos A, Benitez-Gutierrez L, Asensio A, Ruiz-Antorán B, Folguera C, Sanchez-Romero I, et al. Correction: Antimicrobial stewardship in patients recently transferred to a ward from the ICU. *Rev Esp Quimioter* 2014; 27: 134-9. PMID: 24940898.
14. Kiragu AW, Zier J, Cornfield DN. Utility of blood cultures in postoperative pediatric intensive care unit patients. *Pediatr Crit Care Med* 2009; 10: 364-8. PMID: 19325504.
15. Oppegaard O, Skodvin B, Halse AK, Langeland N. CD64 as a potential biomarker in septic arthritis. *BMC Infect Dis* 2013; 13: 278. PMID: 23783182.
16. Gerrits JH, McLaughlin PM, Nienhuis BN, Smit JW, Loeff B. Polymorphic mononuclear neutrophils CD64 index for diagnosis of sepsis in postoperative surgical patients and critically ill patients. *Clin Chem Lab Med* 2013; 5: 897-905. PMID: 23045384.
17. Streimish I, Bizzarro M, Northrup V, Wang C, Renna S, Koval N, Li et al. Neutrophil CD64 as a diagnostic marker in neonatal sepsis. *Pediatr Infect Dis J* 2012; 31:777-81. PMID: 22481422.
18. Reed JL, Strait RT, Kachelmeyer AM, Byczkowski TL, Ho ML, Huppert JS. Biomarkers to distinguish surgical etiologies in females with lower quadrant abdominal pain. *Acad Emerg Med* 2011; 18: 686-91. PMID: 21762231.
19. Gros A, Roussel M, Sauvadet E, Gacouin A, Marqué S, Chimot L, et al. The sensitivity of neutrophil CD64 expression as a biomarker of bacterial infection is low in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2012; 38: 445-52. PMID: 22310872.
20. Cid J, García-Pardo G, Aguinaco R, Sánchez R, Llorente A. Neutrophil CD64: diagnostic accuracy and prognostic value in patients presenting to the emergency department. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2011; 30: 845-5. PMID: 21249409.
21. Cicarelli DD, Vieira JE, Benseñor FE. C-reactive protein is not a useful indicator for infection in surgical intensive care units. *Sao Paulo Med J* 2009; 127: 350-4. PMID: 23697273
22. Fitrolaki DM, Dimitriou H, Kalmanti M, Briassoulis. Neutrophil expression and stress metabolic patterns in early sepsis and severe traumatic brain injury in children. *BMC Pediatr* 2013; 13: 31. PMID: 23452299.
23. Komiya A, Matsui T, Nogi S, Iwata K, Futami H, Takaoka H, Arinuma Y, et al. Neutrophil CD64 is upregulated in patients with active adult-onset Still's disease. *Scand J Rheumatol* 2012; 41:156-8. PMID: 22420333.
24. Nahum E, Schiller O, Livni G, Bitan S, Ashkenazi S, Dagan O. Procalcitonin level as an aid for the diagnosis of bacterial infections following pediatric cardiac surgery. *J Crit Care* 2012; 27: e11-6. PMID: 23697273. PMID: 23697273.
25. Sund-Levander M, Forsberg C, Wahren LK. Normal oral, rectal, tympanic and axillary body temperature in adult men and women: a systematic literature review. *Scand J Caring Sci* 2002; 16:122-8. PMID: 12000664.
26. Niven DJ, Gaudet JE, Laupland KB, Mrklas KJ, Roberts DJ, Stelfox HT. Accuracy of peripheral thermometers for estimating temperature: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2015; 163; 768-77. PMID: 26571241

Original

Josep Tuñí-Picado¹
Ana Martínez-Palmer¹
Xènia Fernández-Sala²
Jaime Barceló-Vidal²
Miguel Castilla-Martí¹
Yasmin Cartagena-Guardado¹
Santiago Grau²

Infectious postoperative endophthalmitis after cataract surgery performed over 7 years. The role of azithromycin versus ciprofloxacin eye drops

¹Department of Ophthalmology, Hospital de la Esperanza, Barcelona

²Department of Pharmacy, Hospital del Mar, Barcelona

Article history

Received: 20 June 2018; Revision Requested: 6 July 2018; Revision Received: 2 October 2018; Accepted: 2 October 2018

ABSTRACT

Introduction. Although topical antibiotics have been used as antimicrobial prophylaxis after ocular surgery, recent studies have determined that intracameral cefuroxime at the end of surgery significantly reduce the risk to suffer an infection and suggest that the use of topical antibiotics in the prophylaxis of infectious postoperative endophthalmitis (IPOE) is controversial. Moreover, there is no evidence to confirm the higher effectiveness of topical ciprofloxacin, considered the standard of care, or topical azithromycin in preventing IPOE of cataract surgeries.

Patients and methods. IPOE topical prophylaxis was performed with two different strategies: with azithromycin from January 1st, 2010 to December 31st, 2014 (group I) and with ciprofloxacin from January 1st, 2015 to January 31st, 2017 (group II). Patient characteristics and clinical signs and symptoms of IPOE from all consecutive cataract surgeries performed over a 7-year period were collected.

Results. A total of 15,146 cataract surgeries were conducted; 10,756 in group I and 4,390 in group II. Two cases of IPOE in each group were diagnosed, showing a 0.019% and 0.046% rate respectively, with no statistically significance. IPOE cases were related with aging, systemic and ocular comorbidities or with a complicated cataract surgery.

Conclusions. The benefit of the application of topical antibiotics after cataract surgery is questionable when intracameral cefuroxime prophylaxis is performed and no better effectiveness with ciprofloxacin or azithromycin was observed.

Key words: cataract surgery, infectious postoperative endophthalmitis, topical antibiotics

Endoftalmitis infecciosa tras cirugía de cataratas realizada durante 7 años. El papel de azitromicina versus ciprofloxacino tópico

Introducción. Aunque la aplicación de antibióticos tópicos se ha utilizado como profilaxis antibiótica tras cirugía ocular, estudios recientes han determinado que el uso de cefuroxima intracameral como profilaxis tras cirugía ocular ha reducido de forma significativa la aparición de infecciones y sugiere que el uso de antibióticos tópicos como profilaxis de endoftalmitis infecciosa post-operatoria (IPOE) es controvertido. Además, no existe evidencia que confirme la eficacia de ciprofloxacino tópico, considerado como la terapia estándar, o azitromicina tópica en la prevención de IPOE.

Pacientes y métodos. La profilaxis tópica para prevenir la IPOE, se realizó siguiendo dos estrategias: azitromicina tópica en el periodo entre 1 enero de 2010 al 31 de diciembre de 2014 (Grupo I) y ciprofloxacino en el periodo entre 1 de enero de 2015 al 31 de diciembre de 2017 (Grupo II). Se recogieron las características de los pacientes y los signos y síntomas clínicos de IPOE de las cirugías realizadas durante los 7 años.

Resultados. Se realizaron un total de 15.146 cataratas: 10.756 en el Grupo I y 4.390 en el Grupo II. Se diagnosticaron dos casos de IPOE en cada grupo, presentando una tasa de 0,019% y 0,046% respectivamente, sin diferencias estadísticamente significativas. Los casos de IPOE se relacionaron con edad avanzada, comorbilidades sistémicas u oculares o con cirugías complicadas.

Conclusiones. El beneficio de la aplicación de antibiótico tópico después de cirugía de cataratas es cuestionable siempre que se realice profilaxis con cefuroxima intracameral y no se encontró una mayor protección con ciprofloxacino o con azitromicina.

Palabras clave: cirugía de cataratas, endoftalmitis infecciosa post-operatoria, antibióticos tópicos

Correspondence:

Santiago Grau

Department of Pharmacy, Hospital del Mar, Parc de Salut Mar, Universitat Autònoma de Barcelona

Phone: 34-3-2483154 - Fax: 34-3-2483256

E-mail: sgrau@parcdesalutmar.cat

Ana Martínez-Palmer

Department of Ophthalmology, Hospital de la Esperanza, Parc de Salut Mar, Barcelona

Phone: 34-3-3674204

E-mail: AMartinezP@parcdesalutmar.cat

INTRODUCTION

Cataract extraction with intraocular lens (IOL) implantation is the most commonly performed surgical procedure in the elderly population over the world, with 22 million of cataract surgeries per year [1]. Infectious postoperative endophthalmitis (IPOE) is the most dreaded complication of cataract surgery. It is also responsible for permanent and significant loss of vision, so huge efforts have to be done to avoid IPOE. Endophthalmitis is a serious intraocular inflammatory disorder resulting from infection of the vitreous cavity. Progressive vitritis is the hallmark of any form of endophthalmitis. Most present within 1-2 weeks, usually 3-5 days after the surgery. Initial symptoms are rapidly progressive, including pain, red eye, ocular discharge, and blurring. Most common signs include decreased visual acuity, lid swelling, conjunctival and corneal edema, anterior chamber cells + fibrin, hypopyon, vitreous inflammation, retinitis, and blunting of red reflex.

Povidone-iodine application of a 5% solution on the conjunctiva prior to surgery was found to reduce the rate of endophthalmitis by four fold [2].

The prospective randomized endophthalmitis prophylaxis trial of the European Society of Cataract and Refractive Surgeons (ESCRS) had reported a 5-fold reduction in endophthalmitis rates with direct intracameral injection of cefuroxime at the conclusion of cataract surgery (0.07% versus 0.34% without intracameral cefuroxime) [3,4]. Other studies in Europe have confirmed this reduction in the postoperative endophthalmitis rates with the systematic use of intracameral cefuroxime [5-7].

Topical antibiotics role in the prophylaxis of IPOE is controversial. Recent evidence suggests that topical antibiotics after intravitreal injection (IVI) may even be harmful by increasing antibiotic-resistant bacterial strains [8-12]. However, topical antibiotic long has been the standard of care after ocular surgery, and this practice is carried over to ocular injections after a preoperative topical instillation of povidone-iodine [2,13] and intracameral antibiotic injection at the end of cataract surgery [14,15].

It is not known if the use of different families of antibiotics at the end of cataract surgery could affect the incidence of IPOE. The use of ciprofloxacin eye drops as antibiotic prophylaxis has been the usual practice to prevent ocular infections. Also, it seems that fluoroquinolones like ciprofloxacin have good pharmacokinetics properties and its penetration to the aqueous humor after topical administration could allow to have enough antibiotic concentration to treat infections [16, 17]. Azithromycin is a broad spectrum antibiotic that covers most commonly found bacteria in the environment, and also could not increase antimicrobial resistance in conjunctive flora as much as ciprofloxacin. On the other hand, information about its penetration to the aqueous humor is lacking, but some studies suggest that macrolides like clarithromycin could achieve therapeutic levels after topical administration [18].

Even though the topical administration of antibiotics has

been questioned, some developed countries still maintain this practice. The main purpose of this retrospective study was to assess the role of topical azithromycin or topical ciprofloxacin in addition to what is considered the standard of care in preventing IPOE, intracameral cefuroxime or vancomycin, in a long series of cataract surgeries.

PATIENTS AND METHODS

All surgeries were performed at the Hospital de la Esperanza (Barcelona, Catalonia, Spain). This institution belongs to the group Parc de Salut Mar, which is a 3rd level center and serves a population of approximately 330,000 inhabitants. This population has a mean age of 43 years and a life expectancy of 80 years for males and 85 for females.

All consecutive cataract surgeries performed between January 1, 2010 and January 31, 2017 were included. Topical antibiotic for IPOE prophylaxis was Azydrop (azithromycin dehydrate 15 mg/g. Thea lab. Clermont-Ferrand, France) in cases operated between January 1, 2010 and December 31, 2014 (group I). From January 1, 2015 to January 31, 2017 cataract surgeries were performed with Cetraflux eye drops (ciprofloxacin hydrochloride 3 mg/ml, Salvat Lab., Barcelona, Spain) as topical antibiotic IPOE prophylaxis (group II).

Institutional review board approval was obtained and the study adhered to the Declaration of Helsinki, and has followed the rules on confidentiality of data (Organic Law 15/1999 of 13 Of December of protection of data of personal character (LOPD)).

A database collection system for intravitreal antibiotic prepared in our hospital pharmacy was consulted. Database contains patient medical record number and date of IVI of antibiotic. Case-specific information was collected using the hospital electronic program for patient's medical records. Endophthalmitis was diagnosed by the physician of record. Vitreous biopsy was performed immediately after diagnosis, and cultures were sent to the microbiology laboratory.

During the study period all surgeons performed phacoemulsification using 2.75mm or 2.2 mm clear corneal approach and IOL implantation. From all cases, 88% were done under topical anesthesia and 12% with retrobulbar injection. Povidone-iodine solution 5% was started outside the operating theater and timed to be applied as 1 drop into the conjunctival sac and onto the cornea for a minimum of 3 minutes before surgery. Povidone-iodine 10% was used for surgical skin field antiseptic preparation. In patients with history of allergy to topical iodine the prophylactic antiseptis was done with chlorhexidine 0.05%. Eyelids and lashes were draped away from surgery field. Intracameral cefuroxime (1 mg/0.1 ml) or vancomycin (1 mg/0.1 ml) in case of β -lactam allergy were used in all procedures. Intracameral antibiotic solutions were compounded in our hospital pharmacy. Topical antibiotic eye drops were also prescribed, group one received azithromycin eye drops twice daily for three days, starting the day before surgery. Patients in group two received topical ciprofloxacin

cin eye drops every 8 hours for one week, starting the same day of surgery. Patients received also steroid eye drops: dexamethasone 1mg/ml (Dexametasona, Alcon Cusi lab. Barcelona, Spain) every 2 h for the first 24h postoperative and then in a descending pattern (one drop every 6h first week, every 8h second week, every 12h the third and every 24h the fourth).

Postoperative endophthalmitis is an inflammatory condition of the eye, presumed to be due to an infectious process from bacteria, fungi or, on rare occasions, parasites that enter the eye during the perioperative period. If a patient presents with sudden decrease in visual acuity early after cataract surgery, often with pain and signs of diffuse intraocular inflammation (vitreous infiltration, hypopyon, red eye), infectious endophthalmitis should be suspected [19, 19b]

Surgeons did the follow-up of patients for at least 2 months. Scheduled visits were at first day postop, one week and 6-8 weeks.

Only 0.5% of patients were excluded for not attending any of the scheduled visits.

From the electronic medical record, data were collected regarding the comorbidity of the patient, such as immunodeficiency, diabetes or hypertension, the duration of the cataract surgery and the experience of the surgeon, since these factors could increase the risk of IPOE. Physician was defined as an "expert" surgeon when had more than 5 years of experience

and more than 1000 cataract surgeries performed. If not, was considered a "novel" surgeon.

"Quantitative variables were described as median. Categorical variables were described as frequency (percentage). Possible associated factors to suffer IPOE were evaluated by the chi-squared test for categorical variables and Fisher's exact test for continuous variables. Associations with a p-value <0.05 were considered statistically significant. Statistical analysis were done with the STATA 15.0 software (Stata Corp.; College Station, Texas, USA)."

RESULTS

Fifteen thousand one hundred and forty-six consecutive cataract surgeries were performed between January 1, 2010 and January 31, 2017. From January 1, 2010 to December 31, 2014, 10,756 cataract surgeries were performed with azithromycin eye drops for IPOE prophylaxis (group I). During this period, two cases of IPOE were diagnosed, what means a rate of 0.019%. One patient's vitreous culture showed no growth but clinical presentation, patient signs and symptoms and loss of visual acuity (VA) were consistent for IPOE. Between January 1, 2015 and January 31, 2017, 4,390 cataract surgeries were performed with ciprofloxacin eye drops as topical antibiotic treatment for IPOE prophylaxis (group II). Two IPOE cases pre-

Table 1 IPOE cases demographic and clinical data

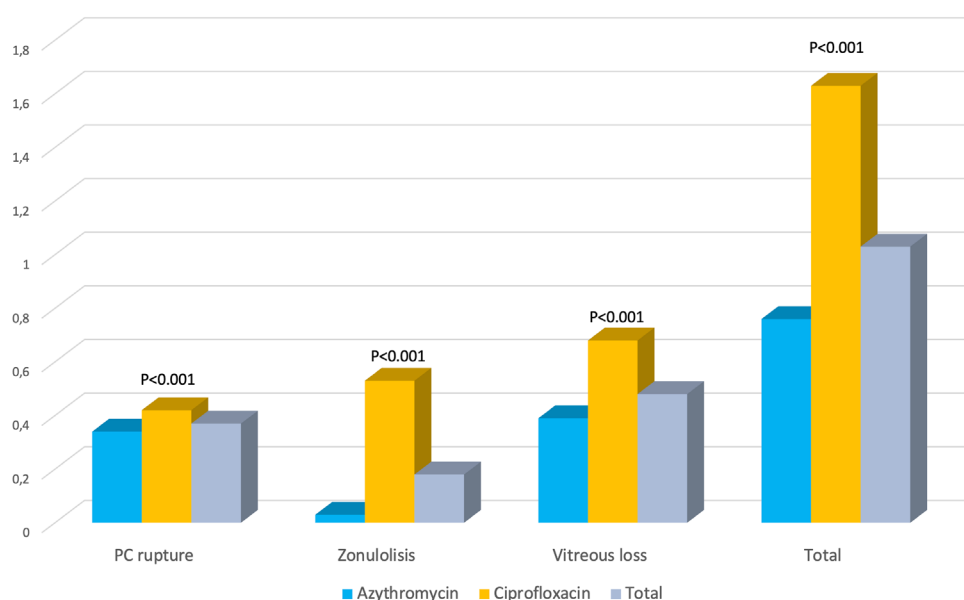
Topical antibiotic	Gender	Age	General background	Ophthalmic background	Surgery	IPOE	Vitreous Culture	Final VA
Azithromycin	Male	85	DMII- OAD Dyslipidaemia	Pseudoexfoliation Glaucoma- prostaglandin treatment Myosis Pre-VA RE: 0.5	Expert surgeon IFIS 23 minutes surgery	8 days' post-surgery IV AB + Topical reinforced eye drops + posterior vitrectomy	Coagulase negative Staphylococcus	0.5
Azithromycin	Male	71	Alcoholic liver disease, smoking, epilepsy, barbiturate intake	Mature cataract +++ Pre VA LE: 0.05	Novel surgeon 25 minutes surgery	7 days' post-surgery IV AB + Topical reinforced eye drops + posterior vitrectomy	Negative	0.6
Ciprofloxacin	Female	90	Alzheimer Depression Arterial hypertension Obesity	Pseudoexfoliation Phacodonesis Pre VA LE: CF	Expert surgeon Stretching 28 minutes surgery	14 days' post-surgery IV AB + Topical reinforced eye drops + posterior vitrectomy	Negative	HM
Ciprofloxacin	Male	73		Glaucoma Myopia Pre VA RE: 0.4	Novel surgeon Zonular dialysis Phenylephrine Iris hooks Anterior vitrectomy 31 minutes surgery	2 days' post-surgery IV AB + Topical reinforced eye drops + posterior vitrectomy	Negative	0.8

IPOE: infectious postoperative endophthalmitis, DMII: Mellitus Diabetes type II, OAD: oral antidiabetics, Pre VA: previous Visual Acuity, RE: Right Eye, LE: Left Eye, IV AB: Intravitreal Antibiotics.

Table 2 Demographic and clinical data

Group	Number		Age (years)	Female Gender	RE	Diabetes	Arterial hypertension	Surgical complications				Surgical time (minutes)
	Eyes	Patients						PC rupture	Zonulolysis	Vitreous loss	Total	
Total	15,146	12,847	74.9	59.2%	49.85%	25.96%	61.4%	0.37%	0.18%	0.48%	1.03%	18.36
Azithromycin	10,756	9,202	74.87	59.0%	49.72%	26.53%	61.4%	0.34%	0.03%	0.39%	0.76%	17.6
Ciprofloxacin	4,390	3,645	74.98	59.4%	50.17%	24.61%	61.5%	0.42%	0.53%	0.68%	1.63%	20.6
P-value*			0.5		0.6	0.013	0.9	0.001	0.001	0.001	0.001	0.0001

*P-values refers to azithromycin versus ciprofloxacin comparison. RE: Right eye. PC rupture: Posterior capsule rupture.

**Figure 1** Surgical complications

PC rupture: Posterior capsule rupture.

sented, that is a 0.046% rate. The differences in incidence of endophthalmitis were not statistically significant.

Overall, four IPOE cases were detected, what means an overall rate of 0.026%.

Three of our four IPOE cases were related with aging and systemic and ocular co-morbidities and were operated on, two by an expert cataract surgeon and the other one by a novel ophthalmologist. The fourth case did not have important co-morbidities, but was a complicated cataract surgery done by a novel surgeon (table 1).

The clinical and demographic data of the patients are summarized in table 2. There were no differences between the groups in terms of age, laterality or incidence of arterial hypertension. There were a higher percentage of diabetics in group I ($p < 0.013$). Perioperative complications and surgical time were also different, with a higher incidence of complications ($p < 0.001$) and longer surgical time ($p < 0.0001$) in group II (ciprofloxacin) (figure 1 and table 2).

In the azithromycin group 95% of patients received intracameral cefuroxime versus 96% in the ciprofloxacin group (no statistical differences). The rest of the patients in each group were treated with intracameral vancomycin.

DISCUSSION

The present study carried out on approximately 15,000 cataract procedures in two groups of antibiotics, azithromycin versus ciprofloxacin, were compared, did not show statistically significant differences in the appearance of IPOE.

The role of antibiotic prophylaxis of IPOE using different routes of administration is controversial. With the increasing adoption of topical anesthesia for cataract surgery, the use of sub-conjunctival antibiotic is bound to wane. Eight percent of surgeons in the 2014 ASCRS survey [19] reported use of irrigative antibiotic during cataract surgery although high-quality evidence either supporting or refuting this practice is lacking [14].

The efficacy of prophylactic intracameral cefuroxime in preventing endophthalmitis after cataract surgery was suggested by retrospective data from Sweden [20] and later by other studies carried out in Europe and the USA [15,20]. This finding was further substantiated by the ESCRS multicenter study of postoperative endophthalmitis that remains, to date, the only prospective, randomized, placebo-control trial of prophylactic antibiotic use in cataract surgery [3, 4]. Results showed that the use of intracameral cefuroxime reduces the risk of IPOE to approximately one-fifth the value observed without this prophylaxis [3, 4]. These results would reinforce the role of the intracameral administration of cefuroxime or vancomycin in cataract surgery and question the potential benefit of the subsequent instillation of eye drops with antibiotics. However, according to the 2014 ASCRS survey [19], perioperative topical antibiotic prophylaxis continues to be used by the overwhelming majority of surgeons in the USA. Actually, 97% of the surgeons uses a postoperative topical antibiotic and fourth generation quinolones (moxifloxacin and gatifloxacin) are the antibiotic most prescribed.

The most common strains from conjunctival isolates are found to be coagulase-negative *Staphylococcus* (CNS), *Staphylococcus epidermidis* and *Staphylococcus aureus* [12]. The Endophthalmitis Vitrectomy Study Group [18] revealed that 70% of infections were caused by CNS followed by 9.9% *S. aureus*. So organisms typically associated with conjunctival flora are those seen in IPOE after cataract surgery [21]. Moreover, some risk factors for endophthalmitis have been associated with more pathogenic conjunctival bacteria [22]. Age was associated with increased bacteria in general, *S. aureus* was associated with diabetes, lung disease, and renal and heart insufficiency, and Gram-negative rods with smoking habit [22]. In all cases, comorbidities considered as a risk factor to develop IPOE were observed.

Several studies have demonstrated that a large proportion of conjunctival bacteria, specifically pathogenic ones (CNS and *S. aureus*) are resistant to β -lactams, azithromycin or fluoroquinolones [7,23]. Moreover, there is evidence that the percentage of *S. epidermidis* isolated from the conjunctival surface significantly increases after repeated exposure to azithromycin or fluoroquinolones [9-11]. Furthermore, Miller et al [24] reported higher rates of fluoroquinolone resistance in CNS recovered from patients with endophthalmitis than would have been predicted based on surveillance studies.

Regional differences in conjunctival bacterial flora can not only determine different risk of incidence of endophthalmitis but worse outcome with poor final VA as suggested by Mesnard [25] that reports 8.5-fold reduction in postoperative endophthalmitis after introduce Aproz for intracameral use, but finds more IPOE associated with *Streptococcus* sp. and gram-negative microorganisms which were found in series from USA or Europe.

We selected azithromycin as topical antibiotic prophylaxis in our patients because it is a broad spectrum antibiotic that covers most commonly found bacteria in the environment,

and we thought fluoroquinolones must be reserved for ocular infections, in order to avoid increase antimicrobial resistance among conjunctival flora. Commercially available ophthalmic azithromycin is a preservative free formulation that allows for a short period treatment (twice daily only for 3 days). Residual azithromycin levels observed 7 days after the last topical administration were above the minimum inhibitory concentration of 0.5 $\mu\text{g/g}$ in the conjunctiva and cornea. This permits topical administration twice daily for three days resulting in significant concentrations in the conjunctiva and cornea for at least 7 days after final administration [26]. These characteristics make azithromycin an AB with a very comfortable dosage for patients and no risk for allergies due to the preservatives. Due to regulations of the competent health authorities in our country, we had to replace azithromycin with ciprofloxacin in the prophylaxis of IPOE. Our results are according with other series using intracameral cefuroxime as unique antibiotic prophylaxis in cataract surgery [3-7, 27, 28]. To our knowledge, this is the first series using topical azithromycin plus intracameral cefuroxime for IPOE prophylaxis in cataract surgery.

Though this is a retrospective study, azithromycin did not cause any increase in IPOE cases, quite the opposite. Moreover, our hospital is a public educational institution and there are residents performing cataract surgery. The population we attend belongs to the most depressed area of the city, so that our patients have lower hygienic health level. And our IPOE rates are low indeed, so that is why we feel prophylaxis with azithromycin is equal in terms of preventing IPOE than that with ciprofloxacin.

As observed in our study, other studies have shown that experienced surgeons are more likely to be associated with IPOE cases because they use to be involved in more complicated cases [4]. Other authors found the more experienced surgeons associate a 5-fold difference in reducing the risk for IPOE [29]. The differences between both groups regarding perioperative complications and surgical time are related to the volume of surgeries performed by novel surgeons, which represents 15% in group I and near 40% in group II. Surgical time was somewhat longer in the ciprofloxacin group, but the difference (3 minutes), although statistically significant, would not be clinically relevant. In fact, although both intraoperative complications and surgical time are different in the two groups, the IPOE case was negligible, so we did not consider performing a statistical analysis more adjusted to the infection rate.

Fluoroquinolone-associated collagen toxicity has been described in previous studies with a long duration antimicrobial treatment (over 7 days) after oral or endovenous administration. [30, 31]. Nevertheless, since in our study ciprofloxacin application was topical this kind of toxicity could be discarded.

The role of topical antibiotic in the prophylaxis of IPOE is controversial. Herrinton [32] showed that risk for IPOE is double for patients that had no evidence of antibiotic prophylaxis, 42% reduction in risk associated with intracameral antibiotic administration and no differences in risk between intracameral agent alone and intracameral plus topical agent.

We found that the risk for IPOE was the same with perioperative topical ciprofloxacin than with topical azithromycin. Although conjunctival and lid margin isolates are not too sensitive to azithromycin [33], topical antibiotic are able to eradicate in vitro resistant strains in patients and provide the same cure rate for both susceptible and resistant strains [33] because of the high local concentrations that are reached and the local physicochemical conditions that may influence the overall activity of the agent at the site of application.

It has been proved for IVI that topical antibiotics drops not only do not reduce the risk for post injection endophthalmitis but it is increased [34,35]. It is remarkable that perioperative topical antibiotic prophylaxis continues to be used by the overwhelming majority of surgeons (97%) in the USA [21] and only 30% of US surgeons in the 2014 ASCRS survey were injecting intracameral antibiotic at the conclusion of surgery [36]. We suspect that cefuroxime labeled for intracameral use (Aprokam, Thea lab) approval will change this reality, because the published evidence for antibiotic prophylaxis is strongest for direct intracameral injection.

The main limitation of our study is its retrospective design and, despite being a one site large sample, the low incidence of IPOE makes it difficult to obtain definitive conclusions, but it seems that topical antibiotic prophylaxis with azithromycin is not better than the one with ciprofloxacin when associated with intracameral cefuroxime. Moreover, topical antibiotic administration is questionable and the low percentage of IPOE is probably attributable to the intracameral administration of cefuroxime or vancomycin.

In conclusion, as topical antibiotic administration is questionable for IPOE prophylaxis when intracameral administration of cefuroxime or vancomycin is performed, and azithromycin showed no benefit front ciprofloxacin, which has been the usual practice to prevent ocular infections, the application of topical antibiotic in addition to the intracameral antibiotic administration is a practice that should be avoided, since there is no benefit observed and could increase antibiotic-resistant bacterial strains.

FUNDING

None to declare.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare that have no conflict of interest.

REFERENCES

1. Market scope, 2013 Comprehensive Report of the Global Cataract Surgical Equipment Market.
2. Speaker MG, Menikoff JA. Prophylaxis of endophthalmitis with topical povidone-iodine. *Ophthalmology* 1991; 98: 1769-1775. PMID 1775308
3. Barry P, Seal DV, Gettinby G et al. ESCRS study of prophylaxis of postoperative endophthalmitis after cataract surgery. Preliminary report of principal results from a European multicenter study. *J Cataract Refract Surg* 2006; 32:407-410. PMID 16631047
4. ESCRS Endophthalmitis Study Group. Prophylaxis of postoperative endophthalmitis following cataract surgery: Results of the ESCRS multicenter study and identification of risk factors. *J Cataract Refract Surg* 2007;33: 978-988. PMID 17531690
5. Rodríguez Caravaca G, García-Sáenz MC, Villar-del-Campo MC et al. Incidence of endophthalmitis and impact of prophylaxis with cefuroxime on cataract surgery. *J Cataract Refract Surg* 2013; 39: 1399-1403. PMID 23820306
6. Behnding A, Cochener B, Güell JL, et al. Endophthalmitis prophylaxis in cataract surgery: Overview of current practice patterns in 9 European countries. *J Cataract Refract Surg* 2013; 39: 1421-1431. PMID 23988244
7. Friling E, Lundström M, Stenevi U, Montan P. Six-year incidence of endophthalmitis after cataract surgery: Swedish national study. *J Cataract Refract Surg* 2013; 39: 15-21. PMID 23245359
8. Haas W, Pillar Ch M, Torres M, et al. Monitoring antibiotic resistance in ocular microorganisms: Results from the antibiotic resistance monitoring in ocular microorganisms (ARMOR) 2009 surveillance study. *Am J Ophthalmol* 2011; 152: 567-574. PMID 21652021
9. Kim SJ, Toma HS. Ophthalmic antibiotics and antimicrobial resistance. A randomized, controlled study of patients undergoing intravitreal injections. *Ophthalmology* 2011; 118: 1358-1363. PMID 21420176
10. Dave SB, Toma HS, Kim SJ. Ophthalmic antibiotic use and multi-drug-resistant staphylococcus epidermidis. *Ophthalmology* 2011; 118: 2035-2040. PMID 21856006
11. Dave SB, Toma HS, Kim SJ. Changes in ocular flora in eyes exposed to ophthalmic antibiotics. *Ophthalmology* 2013; 120: 937-941. PMID 23415422
12. Hsu HY, Lind JT, Tseng L and Miller D. Ocular flora and their antibiotic resistance patterns in the Midwest: A prospective study of patients undergoing cataract surgery. *Am J Ophthalmol* 2013; 155: 36-44. PMID 22995030
13. Carrim ZI, Mackie G, Gallacher G and Wykes W. The efficacy of 5% povidone-iodine for 3 minutes prior to cataract surgery. *Eur J Ophthalmol* 2009; 19: 560-564. PMID 19551669
14. Vazirani J, Basu S. Role of topical, subconjunctival, intracameral and irrigative antibiotics in cataract surgery. *Curr Opin Ophthalmol* 2013; 24: 60-65. PMID 23080014
15. Yu Ch Q, Ta Ch N. Prevention of postcataract endophthalmitis: evidence-based medicine. *Curr Opin Ophthalmol* 2012; 23: 19-25. PMID 22081029
16. Alison B. Clode, Jennifer L. Davis, Jacklyn Salmon, et al. Aqueous humor and plasma concentrations of ciprofloxacin and moxifloxacin following topical ocular administration in ophthalmologically normal horses. *Am J Vet Res.* 2010 May;71(5):564-9. PMID 20433383
17. Cantor L, WuDunn D, Yung C, et al. Ocular penetration of levofloxacin, ofloxacin and ciprofloxacin in eyes with functioning filtering

- blebs: investigator masked, randomised clinical trial. *Br J Ophthalmol*. 2008 Mar;92(3):345-7. PMID 18211932
18. Zhang J, Wang L, Zhou J, et al. Ocular penetration and pharmacokinetics of topical clarithromycin eye drops to rabbits. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2014 Feb;30(1):42-8. PMID 24199739
 19. Chang DF, Braga-Mele R, Henderson BA et al. Antibiotic prophylaxis of postoperative endophthalmitis after cataract surgery: Results of the 2014 ASCRS member survey. *J Cataract Refract Surg* 2015; 41: 1300-1305. PMID 26189384
 - 19b. Barry P, Cordovés L, Gardner S. ESCRS Guidelines for Prevention and Treatment of Endophthalmitis Following Cataract surgery. Available at: <http://www.es CRS.org/downloads/Endophthalmitis-Guidelines.pdf>
 20. Montan PG, Wejde G, Koranyi G and Rylander M. Prophylactic intracameral cefuroxime. Efficacy in preventing endophthalmitis after cataract surgery. *J Cataract Refract Surg* 2002; 28: 977-981. PMID 12036639
 21. Endophthalmitis Vitrectomy Study Group. Results of the Endophthalmitis Vitrectomy Study. A randomized trial of immediate vitrectomy and of intravenous antibiotics for the treatment of postoperative bacterial endophthalmitis. *Arch Ophthalmol* 1995; 113: 1479-1496. PMID 7487614
 22. Fernández-Rubio ME, Cuesta-Rodríguez T, Urcelay-Segura JL and Cortés-Valdés C. Pathogenic conjunctival bacteria associated with systemic co-morbidities of patients undergoing cataract surgery. *Eye* 2013; 27: 915-923. PMID 23703631
 23. Blanco AR, Roccaro AS, Spoto CG and Papa V. Susceptibility of methicillin-resistant Staphylococci clinical isolates to Netilmicin and other antibiotics commonly used in ophthalmic therapy. *Current Eye Research* 2013; 38: 811-816. PMID 23534928
 24. Miller D, Flynn PM, Scott IV et al. In vitro fluoroquinolone resistance in staphylococcal endophthalmitis isolates. *Arch Ophthalmol* 2006; 124: 479-483. PMID 16606872
 25. Mesnard Ch, Beral L, Merle H et al. Endophthalmitis after cataract surgery despite intracameral antibiotic prophylaxis with licensed cefuroxime. *J Cataract Refract Surg* 2016; 42: 1318-1323. PMID 27697250
 26. Javitt JC. Intracameral antibiotics reduce the risk of endophthalmitis after cataract surgery: Does the preponderance of the evidence mandate a global change in practice?. Editorial. *Ophthalmology* 2016; 123: 226-230. PMID 26802702
 27. Lundström M, Wejde G, Stenevi U et al. Endophthalmitis after cataract surgery. A nationwide prospective study evaluating incidence in relation to incision type and location. *Ophthalmology* 2007; 114: 866-870. PMID 17324467
 28. Shorstein NH, Kevin L, Winthrop L and Herrinton LJ. Decreased postoperative endophthalmitis rate after institution of intracameral antibiotics in a northern California eye department. *J Cataract Refract Surg* 2013; 39: 8-14. PMID 23036356
 29. Raen M, Sandvik GF, Drosalum L. Endophthalmitis following cataract surgery: the role of prophylactic postoperative chloramphenicol eye drops. *Acta Ophthalmol* 2013; 91: 118-122. PMID 22151787
 30. Björn P, Malin I and Henrik S. Fluoroquinolone use and risk of aortic aneurysm and dissection: nationwide cohort study. *BMJ* 2018; 360:k678. PMID 29519881
 31. Daneman N, Lu H, Redelmeier DA. Fluoroquinolones and collagen associated severe adverse events: a longitudinal cohort study. *BMJ* 2015;5:e010077. PMID 26582407
 32. Herrinton LJ, Shorstein NH, Paschal JF et al. Comparative effectiveness of antibiotic prophylaxis in cataract surgery. *Ophthalmology* 2016; 123: 287-294. PMID 26459998
 33. Papa V, Blanco AR, Santocono M. Ocular flora and their antibiotic susceptibility in patients having cataract surgery in Italy. *J Cataract Refract Surg* 2016; 42: 1312-1317. PMID 27697249
 34. Cheung CSY, Wong AWT, Lui A et al. Incidence of endophthalmitis and use of antibiotic prophylaxis after intravitreal injections. *Ophthalmology* 2012; 119: 1609-1614. PMID:22480743
 35. Storey P, Dollin M, Pitcher J et al. The role of topical antibiotic prophylaxis to prevent endophthalmitis after intravitreal injection. *Ophthalmology* 2014; 121: 283-289.
 36. Hsu J, Gerstenblith AT, Garg SJ and Vander JF. Conjunctival flora antibiotic resistance patterns after serial intravitreal injections without postinjection topical antibiotics. *Am J Ophthalmol* 2014; 157: 514-518. PMID 24332373

Original

Mohammad Reza Yazdani¹
Zeinab Mehrabi¹
Behrooz Ataei¹
Azar Baradaran
Ghahfarokhi²
Rohollah Moslemi³
Morteza Pourahmad⁴

Frequency of sero-positivity in household members of the patients with positive toxoplasma serology

¹Infectious Diseases and Tropical Medicine Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

²Pathology department, Medical Faculty of Isfahan, University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

³Clinical pharmacy department, Faculty of Pharmacy, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

⁴Nosocomial Infection Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

Article history

Received: 9 July 2018; Revision Requested: 31 July 2018; Revision Received: 19 September 2018; Accepted: 21 September 2018

ABSTRACT

Introduction. *Toxoplasma gondii* is cause of a wide variety of infections in human. The aim of this study was; to evaluate the frequency of sero-positivity of the members in a family with a positive serologic person.

Methods. A case-control study with 170 enrolled units which was conducted in Iran in 2017. The units were settled into two group: I: the family members of seropositive individuals and II: the family members of seronegative individuals. The level of IgG and IgM anti-toxoplasma antibodies were evaluated by ELISA qualitative manner in both groups.

Results. Frequency of individuals with positive serology was 52.9% and 34.1% in group I and II, respectively (P value = 0.01).

Conclusion. Clusters of toxoplasma infection would be an event in the family members. Therefore evaluation of the family members (especially high risk persons) of a patient may be necessary.

Keywords: Toxoplasmosis, serology, family, community, transmission

Frecuencia de seropositividad en los miembros de hogares de pacientes con serología positiva para toxoplasma

RESUMEN

Introducción. *Toxoplasma gondii* es la causa de una gran variedad de infecciones en humanos. El objetivo de este estudio fue: evaluar la frecuencia de seropositividad de los miembros en una familia con una persona serológica positiva.

Material y métodos. Este estudio de casos y controles con 170 unidades inscritas fue realizado en Irán en 2017. Las unidades se dividieron en dos grupos: I: los miembros de la familia de individuos seropositivos y II: los miembros de la familia de los individuos seronegativos. El nivel de anticuerpos IgG e IgM anti-toxoplasma se evaluó por ELISA de manera cualitativa en ambos grupos.

Resultados. La frecuencia de individuos con serología positiva fue de 52,9% y 34,1% en el grupo I y II, respectivamente (p = 0,01).

Conclusión. Los grupos de infección por toxoplasma serían un evento en los miembros de la familia. Por lo tanto, la evaluación de los miembros de la familia (especialmente las personas de alto riesgo) de un paciente puede ser necesaria.

Palabras clave: Toxoplasmosis, serología, familia, comunidad, transmisión.

INTRODUCTION

Toxoplasmosis is a public health problem all over the world. The cause of this disease is a parasite named *Toxoplasma gondii* [1].

This disease is one of the most common opportunistic infection in the world that is usually a self-limited disease in immune-competent hosts, but it may be a dangerous infection in immune-compromised individuals [2].

Correspondence:
Morteza Pourahmad
Nosocomial Infection Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.
E-mail: mortezapourahmad@gmail.com

Toxoplasmosis in humans with intact immunity is asymptomatic in more than 80% of cases [3]; but in some other cases some symptoms such as cervical lymphadenopathy and fever may be seen. In other hands some patients may have some other nonspecific clinical signs and symptoms such as asthenia, myalgia which may persist for several weeks and mimicking infectious mononucleosis [3].

The parasite may be also a cause of visual impairment. In this kind of infection the parasite infect the retina and the choroid and may lead to retinal scarring [4, 5]. This form of infection may happen primarily or may be congenital. However, some authors believe that acquired infections are a more frequent cause of ocular toxoplasmosis than congenital infections [6].

In congenital toxoplasmosis a woman primarily get the infection during pregnancy and up to 20% of them developed trans-placental transmission to their baby [7]. It should recall that congenital infection is one of the sever form of infection in which the fetus may developed sever complications such as retinochoroiditis, brain calcifications, hydrocephalus, psychomotoric and neurologic disorders. In this setting fetal death is one of the outcomes [4].

In contrast to immune-competent patients, the infection in immune-compromised subjects is always life threatening. Therefore infection in HIV positive patients, transplant patients; specially heart and liver transplantation is very important and can be dangerous [8].

Nowadays we know three main pathway for transmission of this parasite to human: first; ingesting oocyte form through contaminated water and foods, second; eating an infected tissue and third; congenitally from the mother to her baby [9].

Transmission of this parasite to the human is primarily through ingestion its cyst form and / or its oocyst form. The cyst form of parasite may be present in previously infested and undercooked meat and its oocysts may be in contaminated soil, water, foods and vegetables [10].

The main reservoir of this parasite is cat. This domestic (and sometimes indoor) animal and other feline, are obligate hosts for *T. gondii*. The parasite reproduce sexually in the gastro-intestinal system of these animals and shed up to hundreds of millions of oocysts in their feces [9]. In environmental conditions the oocysts may undergo sporulation and contaminate the water and vegetables. Therefore by ingestion of these contaminated vegetables and water, infection will be happen in human and other warm blood animals [11]. In addition; in warm-blood livestock such as sheep, neat and pork, the parasite my developed to tissue cysts; and human by eating raw or undercooked infected meat may be infected by this parasite secondarily [12].

As said previously congenital transmission from mother to her baby is another route for transmission of the infection to the human [13].

Tachyzoite contaminated sperm and infected milk are other rare but potential routes of transmission [14]. There are

also some reports of toxoplasma transmission following blood transfusion and organ transplantation [15].

There are some reports of common source outbreaks due to contaminated food and water in some communities [16]. Therefore it seems that incidence of *T. gondii* infection may be higher in some communities and even in some families because of the common source of infection in them.

Thus a clustering factor may play a role for higher incidence of infection in some communities and families.

Contopoulos et al. reported the higher incidence and prevalence of toxoplasmosis as a family clustering in fathers of congenitally infected children in North America; and he and his coworkers recommended that; it is better to investigate family clustering and community risk factors, when a recently infected person is identified in a family [17]. In addition; in a systematic evaluation; investigations in the United States have shown 18 household clusters in the families [18].

With due attention to the household clusters in anyplace in the world and the common source for infection in household members in a family; this question will be emerge that if a person in a family be seropositive for toxoplasma, how much is the chance for sero-positivity of another person in other household members in that family. Therefore we designed this study in Isfahan/Iran; to evaluate the frequency of seropositive persons which are household members of the index cases with toxoplasma sero-positivity.

MATERIAL AND METHODS

This is a case-control study in which 170 selected individuals enrolled in the study. This study is conducted in 2017 in Isfahan/Iran; by admission and support of Isfahan University of Medical Sciences (IUMS).

By referring to an authoritative laboratory in Isfahan/Iran; at first we found the name and addresses of all patients who had come to the laboratory for checking the toxoplasma serology (IgM and / or IgG) in the last 5 years (from January 2012 to January 2017). Then we categorized them into two groups on the results of their tests: positive (IgM and / or IgG) and negative (both IgM and IgG) groups. The patients with obscure test results had not enrolled in the study. After that we selected 85 patients by simple random sampling manner from each of the groups (total of 170 patients). After that we found the addresses and telephone numbers of them from the laboratory information file.

We telephoned to all the selected individuals in two groups and if they and their family consented to contribute in our study, that family would be selected for the final individual selection.

After this part, information about the household members of the selected family were collected and one of the family members selected by simple random manner as final selected individual. Then we invited the final selected individuals to the laboratory and after informed consent 5 ml blood was drawn from each of them.

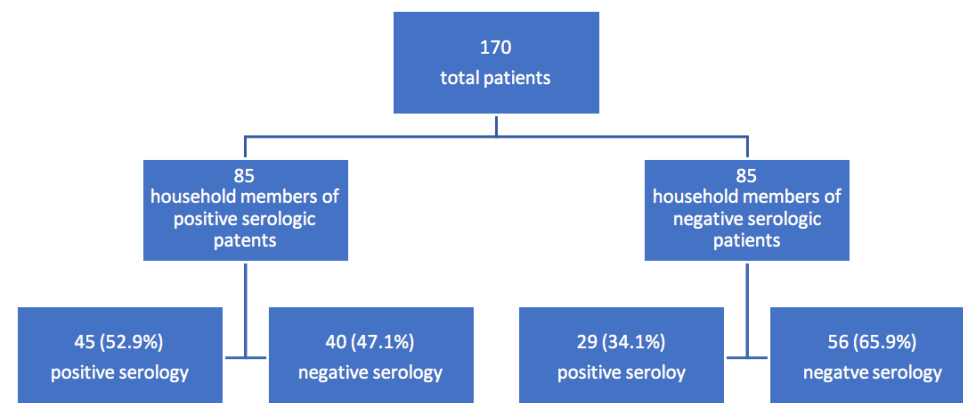


Figure 1 The frequency of patients in every groups (I and II)

Some notes about the selection of the final selected individuals were as below:

a) We defined household members as; the individuals which live in the same location at least for one month and they consume from the same foods and water source in this time.

b) If a patient or his/her family didn't consent to contribute in the study; one other patient would be selected

c) If a selected patient had not any other household member, he/she would be omitted from the study and another patient would be selected.

d) In the cases in which, the final selected individual didn't agree for blood sampling and study; we picked up one another household member of the selected family or we should repeat selection once again from the first stage.

e) If selected individual has had an immunosuppressive disease or he/she was on the immunosuppressive drugs he/she would be omitted from the study and another one would be substituted.

After taking the blood from the selected individuals, serums were separated and stored in -20°C at the laboratory within 1 hour after being obtained.

In this study for evaluating the IgG and IgM anti-toxoplasma quantitative method is used. In this study we used kit: "DIA.PRO diagnostic Bioprobes Srl. Italy". This kit has sensitivity and specificity near 98% on the factory recommendations. At the time of lab test at first all the serum samples were exited from the freezing temperature and left at lab temperatures for 30 minutes. After that the test stages accomplished on kit guideline. At the end the results are read by Stat fax 2100 ELISA reader system. After collection the results of the serum samples; data were analyzed using Chi-square and independent t-tests by SPSS statistic program.

RESULTS

In this study 170 patients were enrolled. They settled in-

to two groups: first the patients which were household member of seropositive patients (85 units) (group I), and second the patients which were household member of seronegative patients (85 units) (group II). Mean age of the patients were 32.04 ± 7.4 years. Mean age in men were 36.6 ± 8 and in women were 29.8 ± 6 .

In group I; 29 out of 85 (34%) were male and 56 out of them (66%) were female. In group II; 25 out of 85 (29.5%) were male and 60 out of them (70.5%) were female.

There was not significant statistical difference in ages and sexes between group I and group II ($P = 0.098$)

In our study 74 out of 170 patients (43.5%) were positive and 96 ones (56.5%) were negative for toxoplasma serology. The frequency of serology results was different between two groups ($P = 0.01$) (figure 1).

As it showed in table 1, 45 units out of 74 (60.8%) patients with positive serology are from group I and 29 units (39.2%) are from group II.

On the other hand 52.9% of patients in group I are seropositive but 34.1% of patients in group II are seropositive ($P = 0.01$) (table 1).

DISCUSSION

As we know; transmission of toxoplasma does not occur directly between the family members which are living in the same home. But because of the common source of water and food, infection may happen in them at the same time. Therefore infection in one of the family members may be a key to think the hazard of infection in any other family members which is living with the index case.

Balasundaram et al. reported a big outbreak of toxoplasmosis as the largest acquired ocular toxoplasmosis in south India in which the suspected source of infection has been the common municipal drinking water [19]. They believe that large numbers of people of any age are at risk during an outbreak in

Table 1	Frequency of toxoplasma sero-positivity in household members of studied patients			
	Group I Seropositive patients (n=85)	Group II Seronegative patients (n=85)	OR (CI95%)	P- value
Age, media ($\pm$ SD)	30.8 $\pm$ 6.6	32.9 $\pm$ 7.8	0.93	0.07
Sex, male (n, %)	29 (34%)	25 (29.5%)	1.2	0.09
Sero-positivity (n, %)	45 (53.9%)	29 (34.1%)	2.17	0.01

SD: standard deviation; CI: Confidence interval 95%; OR : Odds ratio

these situations. They emphasized that when a case of toxoplasmosis is appeared in a community, some other cases would be present in the same community at the same time [19].

In another study in turkey which is conducted by Doganci et al a large outbreak of toxoplasmosis is reported in 171 students from a boarding school in turkey. They suggest that this outbreak possibly happened following exposure to cat litter [20].

By attention to the pathways of toxoplasma transmission, infection may happen in the human everywhere in which a group of them living together in one place and consume from the same water and food sources.

Therefore this event also may happen in a smaller community such as a family; and the family members which consume from the same source of food and water.

In addition it should emphasize that the life and health style in a community such as a family, is usually without changes. Therefore infection is not necessarily occur at the same time; and the members of a family may infected at different times. Thus all identified family/household members can be categorized as acutely infected (before last 6 months), recently infected (between before 6-12 months) and chronically infected (more than before 12 months) [18].

On the other hands sometimes the evidence of infection in family members may be only a positive toxoplasma serology.

By attention to the above facts, the existence of clusters of patient in a community (and family) will be debatable. Of course in these communities (and families) except for situations of sharing common food, other risk factors are not different; therefore only on epidemiologic and clinical information; clusters of cases within a family can be predictable [17].

Contopoulos et al. in their study evaluate clustering of toxoplasma infections within families of congenitally infected children and they conclude that in these cases; many fathers and mothers became infected at the same time.

All of these studies and our study emphasized that in a community or family the risk for toxoplasmosis is nearly equivalent for all the members.

In this study we identified that the frequency of seropositive toxoplasma persons is higher in family members of a sero-

positive individual than the family members of a seronegative one.

In this study there were some limitations. In this research the family groups of the patients who has been attended to the laboratory were evaluated. If the patient selection were from the community, it would be better, but the budget of the study was limited and we had to select the patients from the laboratory. In addition, because of limited budget we had to select one patient from every selected family, it would be better to evaluate all the members of each selected family. It should be say that satisfying the persons "who had not any complaint" for blood test was very troublesome and we had to refer many times to the selected persons for satisfying them for blood test.

The conclusion of our data is that the chance of the members of a family which are living in a same place, is nearly the same for toxoplasma infection. This fact show the potential of *T. gondii* to cause clusters of infections within families.

This is because of this fact that family members frequently share common exposures to water and food or other environmental sources which may be contaminated with *T. gondii*.

Therefore it is better to screen the family members of persons with toxoplasmosis especially when a pregnant woman and /or an immune-compromised person is living in the same family.

On the other hand identification of a person with toxoplasma infection in a family could lead us to earlier implementation of appropriate preventive strategies and /or therapeutic interventions to prevent transmission and/or to treat the infection in other members of family especially high-risk persons, such as pregnant women, HIV positive patients and other immune-compromised persons.

ACKNOWLEDGEMENT

This paper is the outcome of thesis number 396757 which was supported by Isfahan University of medical sciences. We thank our colleagues from infectious diseases and tropical medicine research center in Isfahan University of medical sciences, who provided insight and expertise that greatly assisted the study.

FUNDING

This work was supported by Isfahan University of Medical Sciences. This paper is the outcome of thesis number 396757.

CONFLICT OF INTEREST

All authors declare that they have no conflict of interest.

REFERENCES

1. Jones JL, Kruszon-Moran D, Wilson M, McQuillan G, Navin T, McAuley JB. Toxoplasma gondii infection in the United States: seroprevalence and risk factors. *Am J Epidemiol* 2001; 154 (4):357-65. <https://doi.org/10.1093/aje/154.4.357>
2. Matsuura J, Fujii A, Mizuta I, Norose K, Mizuno T. Cerebral Toxoplasmosis Diagnosed by Nested-Polymerase Chain Reaction in a Patient with Rheumatoid Arthritis. *Intern Med J* 2018;0139-17. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.0139-17>
3. Robert-Gangneux F, Darde M-L. Epidemiology of and diagnostic strategies for toxoplasmosis. *Clin Microbiol Rev* 2018; 25(2):264-96. doi: 10.1128/CMR.05013-11
4. Wilking H, Thamm M, Stark K, Aebischer T, Seeber F. Prevalence, incidence estimations, and risk factors of Toxoplasma gondii infection in Germany: a representative, cross-sectional, serological study. *Sci Rep* 2016; 6:22551. doi: 10.1038/srep 22551.
5. Maenz M, Schluter D, Liesenfeld O, Schares G, Gross U, Pleyer U. Ocular toxoplasmosis past, present and new aspects of an old disease. *Prog Retin Eye Res* 2014; 39 : 77 – 106. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2013.12.005>
6. Delair E, Monnet D, Grabar S, Dupouy-Camet J, Yera H, Brezin AP. Respective roles of acquired and congenital infections in presumed ocular toxoplasmosis. *Am J ophthalmol* 2008;146(6):851-5. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2008.06.027>
7. Moncada PA, Montoya JG. Toxoplasmosis in the fetus and newborn: an update on prevalence, diagnosis and treatment. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2012; 10 (7):815-28. <https://doi.org/10.1586/eri.12.58>
8. Botterel F, Ichai P, Feray C, Bouree P, Saliba F, Raspa RT, et al. Disseminated toxoplasmosis, resulting from infection of allograft, after orthotopic liver transplantation: usefulness of quantitative PCR. *J Clin Microbiol* 2002; 40(5):1648-50. <https://doi.org/10.1128/JCM.40.5.1648-1650.2002>
9. VanWormer E, Fritz H, Shapiro K, Mazet JA, Conrad PA. Molecules to modeling: Toxoplasma gondii oocysts at the human-animal-environment interface. *Comp Immunol Microbiol Infect dis* 2013; 36(3):217-31. <https://doi.org/10.1016/j.cimid.2012.10.006>
10. Dubey J, Hill D, Jones J, Hightower A, Kirkland E, Roberts J, et al. Prevalence of viable Toxoplasma gondii in beef, chicken, and pork from retail meat stores in the United States: risk assessment to consumers. *J Parasitol* 2005; 91(5):1082-93. <https://doi.org/10.1645/GE-683.1>
11. Jones JL, Dubey J. Foodborne toxoplasmosis. *Clin Infect Dis* 2012; 55(6):845-51. <https://doi.org/10.1093/cid/cis508>
12. Schluter D, Daubener W, Schares G, Grob U, Pleyer U, Luder C. Animals are key to human toxoplasmosis. *Int J Med Microbiol* 2014; 304(7):917-29. <https://doi.org/10.1016/j.ijmm.2014.09.002>
13. Tenter AM, Heckeroth AR, Weiss LM. Toxoplasma gondii: from animals to humans. *Int J parasitol* 2000; 30(12-13):1217-58. [https://doi.org/10.1016/S0020-7519\(00\)00124-7](https://doi.org/10.1016/S0020-7519(00)00124-7)
14. Arantes TP, Lopes WDJ, Ferreira RM, Pieroni JSP, Pinto VM, Sakamoto CA, et al. Toxoplasma gondii: Evidence for the transmission by semen in dogs. *Exp parasitol* 2009; 123(2):190-4. <https://doi.org/10.1016/j.exppara.2009.07.003>
15. Derouin F, Pelloux H. Prevention of toxoplasmosis in transplant patients. *Clin Microbiol Infect* 2008; 14(12):1089-101. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2008.02091.x>
16. Boyer K, Hill D, Mui E, Wroblewski K, Karrison T, Dubey J, et al. Unrecognized ingestion of Toxoplasma gondii oocysts leads to congenital toxoplasmosis and causes epidemics in North America. *Clin Infect Dis* 2011; 53(11):1081-9. <https://doi.org/10.1093/cid/cir667>
17. Contopoulos-Ioannidis D, Wheeler KM, Ramirez R, Press C, Mui E, Zhou Y, et al. Clustering of Toxoplasma gondii infections within families of congenitally infected infants. *Clin Infect Dis* 2018; 61(12):1815-24. <https://doi.org/10.1093/cid/civ721>
18. Contopoulos-Ioannidis DG, Maldonado Y, Montoya JG. Acute Toxoplasma gondii infection among family members in the United States. *Emerg Infect Dis* 2013; 19(12):1981. doi: 10.3201/eid1912.121892
19. Balasundaram MB, Andavar R, Palaniswamy M, Venkatapathy N. Outbreak of acquired ocular toxoplasmosis involving 248 patients. *Arch Ophthalmol* 2010; 128(1):28-32. doi:10.1001/archophthalmol.2009.354
20. Doganci L, Tanyuksel M, Araz E, Besirbellioglu B, Erdem U, Ozoguz C, et al. A probable outbreak of toxoplasmosis among boarding school students in Turkey. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12(7):672-4. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2006.01449.x>

Original

Raúl Ortiz de Lejarazu¹
Javier Díez Domingo²
Ángel Gil de Miguel³
Federico Martín Torres^{4,5}
Carlos Guzmán Quilo⁶
José María Guillén⁶
Blanca Piedrafita⁷
Esther Redondo Marguello⁸

Descripción de la gripe B en las epidemias estacionales de España

¹Centro Nacional de Gripe de Valladolid. Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Valladolid (España)

²Fundación para el Fomento de la Investigación Sanitaria y Biomédica de la Comunitat Valenciana (FISABIO). Valencia (España)

³Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública. Universidad Rey Juan Carlos. Madrid (España)

⁴Servicio Pediatría, Hospital Clínico Universitario de Santiago. Santiago de Compostela (España)

⁵Grupo de Genética, Infecciones y Vacunas en Pediatría (GENVIP), Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago. Santiago de Compostela (España)

⁶Sanofi España. Madrid (España)

⁷Medical Statistics Consulting. Valencia (España)

⁸Centro de Salud Internacional Madrid Salud. Ayuntamiento de Madrid. Madrid (España)

Article history

Received: 23 July 2018; Revision Requested: 5 September 2018; Revision Received: 6 September 2018; Accepted: 18 September 2018

RESUMEN

Introducción. Las epidemias estacionales de gripe son una importante preocupación de salud pública. Los virus responsables son el A y el B. El A tiene mayor protagonismo, pero el B causa enfermedad de características similares. Presenta dos linajes, B/Victoria y B/Yamagata, filogenéticamente distintos, y solo uno está presente en la vacuna trivalente de cada temporada.

Métodos. Se revisaron los datos epidemiológicos del Sistema de Vigilancia de Gripe en España desde 2007 a 2017 para establecer la proporción relativa de cada tipo de virus y la caracterización de linajes de B en relación a la composición de la vacuna trivalente.

Resultados. La mediana de la proporción de B (2007-2017) fue 27,2% (0,7%-74,8%), la de A subtipo H3, 16,3% (0,4%-98,6%) y la de A-H1N1 pandémico (20092017) 44,2% (0,1%-98,0%). Los linajes B cocircularon en 8/10 temporadas; hubo discordancia con la cepa B vacunal en 4/10. En España, el virus B fue dominante en 2007/08 y 2012/13. En al menos un tercio de las 10 epidemias revisadas se combinó dominancia/codominancia de gripe B y discordancia con el linaje vacunal.

Conclusiones. La información epidemiológica disponible sobre gripe B esta menos recopilada en comparación con la que se dispone sobre virus A. El virus de la gripe B es responsable de un importante número de casos en casi todas las temporadas. El linaje B predominante en cada temporada es impredecible, pudiendo afectar a la protección de la vacuna estacional. Los datos epidemiológicos españoles justifican los beneficios de una vacuna tetravalente con ambos linajes de virus B.

Palabras clave: virus de la gripe; linajes B; discordancia; epidemiología

Correspondencia:
Raúl Ortiz de Lejarazu
Centro Nacional de Gripe de Valladolid. Hospital Clínico Universitario de Valladolid.
Av. Ramón y Cajal, 3, 47003 Valladolid
Tel: 983 42 00 00
E-mail: rortizdelejarazu@saludcastillayleon.es

Description of Influenza B in seasonal epidemics in Spain

ABSTRACT

Introduction. Seasonal influenza epidemics are a major public health concern. They are caused by the influenza A and B viruses; although the A virus is more prominent, influenza B virus infection causes a disease with similar characteristics. There are two phylogenetically distinct influenza B lineages (B/Victoria and B/Yamagata), only one of which is present in the trivalent vaccine formulated each season.

Methods. Epidemiological data from the Spanish Influenza Surveillance System for 2007 to 2017 were reviewed to establish the relative proportion of each type of virus and the characterization of the B lineages in relation to the composition of the trivalent vaccine.

Results. The median proportion of B (2007-2017) was 27.2% (0.7%-74.8%) vs. 16.3% (0.4%-98.6%) for A-H3 and 44.2% (0.1%-98.0%) for pandemic A-H1N1 (20092017). The B lineages co-circulated in 8/10 seasons and there was mismatch with the B vaccine strain in 4/10 seasons. The B virus was dominant in 2007/08 and 2012/13 throughout Spain. There was a combination of dominance/codominance of influenza B and mismatch with the vaccine lineage in at least one third of epidemic seasons reviewed.

Conclusions. Epidemiological information on influenza B has been less compiled in comparison with data on the A virus. Influenza virus type B is responsible for a significant number of cases in almost all seasons. The predominant B lineage in each season is unpredictable, affecting the protection conferred by the seasonal vaccine. Spanish epidemiological data support the rationale for a quadrivalent vaccine with both B virus lineages similarly to data from other settings.

Keywords. Influenza B virus, b lineage, divergence, epidemiology

INTRODUCCIÓN

La gripe estacional es una de las preocupaciones de Salud Pública en la actualidad a nivel global. Las epidemias anuales de gripe están originadas tanto por virus de tipo A como de tipo B. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que aproximadamente 1.000 millones de personas se infectan anualmente en el mundo, de las cuales 290.000-650.000 fallecen a causa de esta enfermedad [1]. Habitualmente se presta más atención al virus tipo A, entendiendo que globalmente su prevalencia es mayor y es el tipo de virus responsable de las pandemias. Su protagonismo en la literatura se ha visto favorecido porque fue una cepa de tipo A fue responsable de la pandemia de 2009 (H1N1pdm), unido a la mayor carga de enfermedad global que produce. Sin embargo, el virus tipo B tiene una prevalencia no despreciable [2,3], mucho mayor que otros como C o D, y es responsable igualmente de cuadros clínicos importantes [4,5]. Algunos autores sitúan su incidencia, morbilidad, mortalidad y tasa de hospitalizaciones entre las de los subtipos de A H3N2 y H1N1 [5]. El cuadro clínico es similar entre la gripe A y la B, afectando el virus B con más frecuencia a los jóvenes [2,4]. La gripe B llegó a ser causante de mayor mortalidad que la A en niños de Canadá, en un análisis de las temporadas 2004-2013 [6].

Los tipos A y B aparecen con frecuencia de forma simultánea en cada temporada [7], y ambos se tienen en cuenta en la vacuna trivalente de uso actual en nuestro país. Esta vacuna, de diseño estacional, se formula basándose en la epidemiología registrada por una red de 144 Centros Nacionales en todo el mundo, encuadrados en el GISRS (*Global Influenza Surveillance and Response System*) sobre los virus gripales en la temporada anterior. La OMS emite las recomendaciones oficiales para la siguiente temporada del Hemisferio Norte y del Hemisferio Sur [8]. Históricamente, esta contenía en su formulación dos cepas A (subtipos H1N1 y H3N2), y una de un linaje B. El virus de la gripe tipo B desarrolló divergencia genética y antigénica hace varias décadas que ha hecho que en la actualidad existan dos linajes genética y antigénicamente distintos: Victoria y Yamagata. Este tiene consecuencias para la predicción de la cepa de virus B a incluir en la composición de la vacuna trivalente y, desde la temporada 2013-2014, la OMS incluye dos linajes B para vacunas tetravalentes. El virus B del linaje Yamagata fue el de mayor circulación hasta la década de los 80 pero, ahora ambos cocirculan en España y Europa [9] en diversa proporción [10]. La elección del linaje en la vacuna trivalente no es trivial, pues o bien no existe protección cruzada [5,11,12] o es considerablemente menor a la directa [13,14], es decir, la inmunidad frente a un linaje no necesariamente confiere protección frente al otro. La experiencia publicada por diversos autores muestra gran dificultad para predecir qué linaje B será el prevalente en cada estación [2,10,11,15-19] y el desacierto causa discordancia o *mismatch* entre la vacuna y el linaje B predominante, lo que tiene consecuencias en la protección frente al tipo B que ofrece a la población vacunada.

Todo ello justifica hacer un análisis del comportamiento epidémico del virus de la gripe B en España en relación con la

vacuna recomendada cada temporada, que se aborda en este trabajo a partir de los informes de vigilancia de la gripe de España desde 2007 hasta 2017.

MATERIAL Y MÉTODOS

Fuente de datos. Se han revisado y recopilado los datos publicados por los servicios de vigilancia epidemiológica de España. La principal fuente de los datos fue el Sistema de Vigilancia de Gripe en España (SVGE), cuyos informes semanales y anuales se han revisado desde la temporada 2007/2008 hasta la 2016/2017 [20]. En la web institucional del SVGE se puede acceder a una descripción minuciosa de la composición y funcionamiento del sistema [21,22]. Brevemente, el SVGE se sirve de la ayuda de diversas fuentes de información para ofrecer datos nacionales y de cada Comunidad Autónoma (CA). Lo constituyen un grupo de expertos epidemiólogos y virólogos de las CCAA, coordinados por el Centro Nacional de Epidemiología (CNE) y el Centro Nacional de Microbiología (CNM) y los tres Centros Nacionales de Gripe (Majadahonda, Barcelona y Valladolid) y por el Global Influenza Surveillance and Response System (GISRS) de la OMS. La recogida de datos epidemiológicos, signos y síntomas clínicos y muestras para diagnóstico de confirmación de laboratorio la efectúa las redes centinela de médicos de Atención Primaria, que participan de forma voluntaria, cumplen una serie de requisitos de población mínima cubierta (>1%) y representatividad de la población española y utilizan una definición consensuada de gripe. Los periodos de vigilancia en temporadas invernales, que abarcan siempre desde la semana 40 de un año a la semana 20 del año siguiente. A partir de 2010 se estableció la vigilancia interestacional.

La definición de caso de gripe es: aparición súbita de los síntomas y, al menos, uno de los cuatro síntomas generales siguientes: fiebre o febrícula, malestar general, cefalea, mialgia; y, al menos, uno de estos tres síntomas respiratorios: tos, dolor de garganta o disnea. Todo en ausencia de otra sospecha diagnóstica.

Para la vigilancia virológica de la enfermedad, el SVGE se sirve de la recogida de muestras de exudados nasal o faríngeo, que se remiten al laboratorio colaborador de la red o a uno de los tres Centros Nacionales. La obtención de muestras es sistemática, tomando muestras a los dos primeros casos que se presenten en la consulta centinela en la semana y cumplan los criterios de la definición. Si se confirma virológicamente el diagnóstico, se procede al subtipado del virus y la caracterización genética de algunos casos. Los laboratorios informan también de los diagnósticos positivos de gripe obtenidos de muestras de otras procedencias (hospitales, laboratorios, centros institucionales, etc.). Finalmente, se estima la tasa semanal de detección viral. Esos datos se reflejan con regularidad en los informes semanales del SVGE.

Obtención y manejo de los datos. En este estudio se han revisado los informes semanales y anuales para obtener datos de gripe A, B en España durante 10 temporadas consecutivas de gripe de 2007 a 2017. La presencia de gripe C no se ha tenido

en cuenta en las figuras ya que es muy escasa (<0.1% en la mayoría de las temporadas). Se han considerado por separado los subtipos de virus tipo A H1 pre-pandémico, H3 y el subtipo pandémico H1N1pdm. Los datos de virus A no subtipados (ANS en los informes del SVGE) se han asimilado en cada temporada de forma proporcional a H1/H1pdm o H3 según la incidencia de cada uno en dicha temporada.

En relación con la asignación de discordancia entre el linaje B mayoritario circulante y el incluido en las vacunas trivalentes, se ha asumido cuando $\geq 75\%$ de las cepas de gripe B caracterizadas fueron de linaje distinto al de la vacuna estacional.

RESULTADOS

El SVGE ha experimentado desde 2007 un leve aumento en la población vigilada, que actualmente supera el millón de habitantes. Esta cifra se ha mantenido más o menos estable en los últimos 10 años, siempre por encima del 2% de la población española (2.42% en la actualidad).

En la tabla 1 se resume la identificación de virus predominante en cada temporada epidémica por CCAA, donde destaca la predominancia o codominancia de B en diversos territorios según temporadas. En general existen pocas discrepancias en la relación cualitativa de dominancia de tipos y subtipos entre territorios, pero hay solo dos temporadas (la de aparición del subtipo pandémico y la temporada 2016/17) en las que la que hay unanimidad entre todas las CCAA. En las ocho temporadas restantes hay 41 registros (22,2%) con discordancia parcial o total respecto a la estimación global de España. De ellos, en 26 se debe a la predominancia o codominancia de B, mientras que para el tipo A por CCAA solo ocurre con el subtipo H3 en la temporada 2013/14.

En el registro desde 2007 (semana 40) a 2017 (semana 20) se observa una importante variabilidad en la incidencia máxima de gripe en cada una de las temporadas, siendo la más alta la registrada durante la pandemia de gripe A(H1N1) de 2009/10 (figura 1). Aunque la duración y el perfil de las epidemias estacionales son parecidas, la proporción de casos de cada

Tabla 1 Virus dominante o codominante en cada temporada epidémica por comunidades y a nivel nacional de 2007 a 2017, según consta en el SVGE.

	2007/08	2008/09	2009/10	2010/11	2011/12	2012/13	2013/14	2014/15	2015/16	2016/17
Andalucía	A(H1)/B	A(H3)/B	A(H1)pdm	A(H1)pdm/B	A(H3)	B	A(H1)pdm	A(H3)	A(H1)pdm/B	A(H3)
Aragón	A(H1)/B	A(H3)/B	A(H1)pdm	A(H1)pdm	A(H3)	B	A(H1)pdm	A(H3)	A(H1)pdm/B	A(H3)
Asturias	A(NS)/B	A(H3)/B	A(H1)pdm	A(H1)pdm	A(H3)	B	A(H1)pdm	A(H3)	A(H1)pdm	A(H3)
Baleares	A(H1)/B	A(H3)/B	A(H1)pdm	A(H1)pdm	A(H3)	B	A(H1)pdm	A(H3)	A(H1)pdm/B	A(H3)
Canarias	B/A(NS)	A(NS)/B	A(H1)pdm	A(H1)pdm	A(H3)	B/A(H1)pdm	A(H1)pdm	B	A(H1)pdm/B	A(H3)
Cantabria	B	A(H3)/B	A(H1)pdm	A(H1)pdm	A(H3)	B	A(H1)pdm	A(H3)	A(H1)pdm	A(H3)
Castilla-La Mancha	A(H1)	A(H3)/B	A(H1)pdm	A(H1)pdm	A(H3)	B	A(H1)pdm	A(H3)	A(H1)pdm	A(H3)
Castilla y León	A(H1)/B	A(H3)/B	A(H1)pdm	A(H1)pdm	A(H3)	B	A(H1)pdm	A(H3)	A(H1)pdm	A(H3)
Cataluña	A(H1)/B	A(NS)/B	A(H1)pdm	A(H1)pdm	A(H3)	B	A(H3)	A(H3)	A(H1)pdm/B	A(H3)
C. Valenciana	A(H1)/B	A(H3)	A(H1)pdm	B/A(H1)pdm	A(H3)	B	A(H1)pdm	A(H3)	A(H1)pdm/B	A(H3)
C. Madrid	A(H1)/B	A(H3)/B	A(H1)pdm	A(H1)pdm	A(H3)	B/A(H1)pdm	A(H1)pdm	A(H3)/B	A(H1)pdm	A(H3)
Extremadura	A(H1)/B	A(H3)/B	A(H1)pdm	A(H1)pdm	A(H3)	B/A(H1)pdm	A(H1)pdm	A(H3)/B	A(H1)pdm	A(H3)
Galicia ^a			A(H1)pdm	A(H1)pdm	A(H3)	B/A(H1)pdm	A(H1)pdm	A(H3)	A(H1)pdm/B	A(H3)
Murcia ^a			A(H1)pdm	A(H1)pdm/B	A(H3)	B	A(H1)pdm	A(H3)/B	A(H1)pdm	
Navarra	B/A(H1)	A(H3)	A(H1)pdm	A(H1)pdm	A(H3)	B	A(H3)	A(H3)/B	A(H1)pdm	A(H3)
País Vasco	B/A(H1)	A(H3)	A(H1)pdm	A(H1)pdm	A(H3)	B	A(H1)pdm	A(H3)	A(H1)pdm	A(H3)
La Rioja	A(H1)/B	A(H3)/B	A(H1)pdm	A(H1)pdm	A(H3)/B	B	A(H3)	A(H3)/B	A(H1)pdm	A(H3)
Ceuta	B	A(H3)/B	A(H1)pdm	B	A(NS)	B/A(H1)pdm	A(H3)	B/A(NS)	A(H1)pdm	A(H3)
Melilla			A(H1)pdm	A(H1)pdm/B	A(H3)	B/A(H1)pdm	A(H3)	A(H3)/B	A(H1)pdm	A(H3)
España	A(H1)/B	A(H3)/B	A(H1)pdm	A(H1)pdm	A(H3)	B	A(H1)pdm/ A(H3)	A(H3)	A(H1)pdm	A(H3)

SVGE = Sistema de Vigilancia de Gripe en España

^aMurcia y Galicia no tienen una red de vigilancia incorporada al SVGE. Los datos que se muestran en estas filas se han obtenido de los informes autonómicos anuales (<https://www.murciasalud.es/pagina.php?id=283139&idsec=1074>; <https://www.sergas.es/Saude-publica/Informes-finais-das-temporadas-anteriores>)

Leyenda: Tipo(subtipo), pdm: cepa de la pandemia de 2009; A(NS): virus tipo A no subtipado. El virus B no ha aparecido identificado por linajes en los informes.

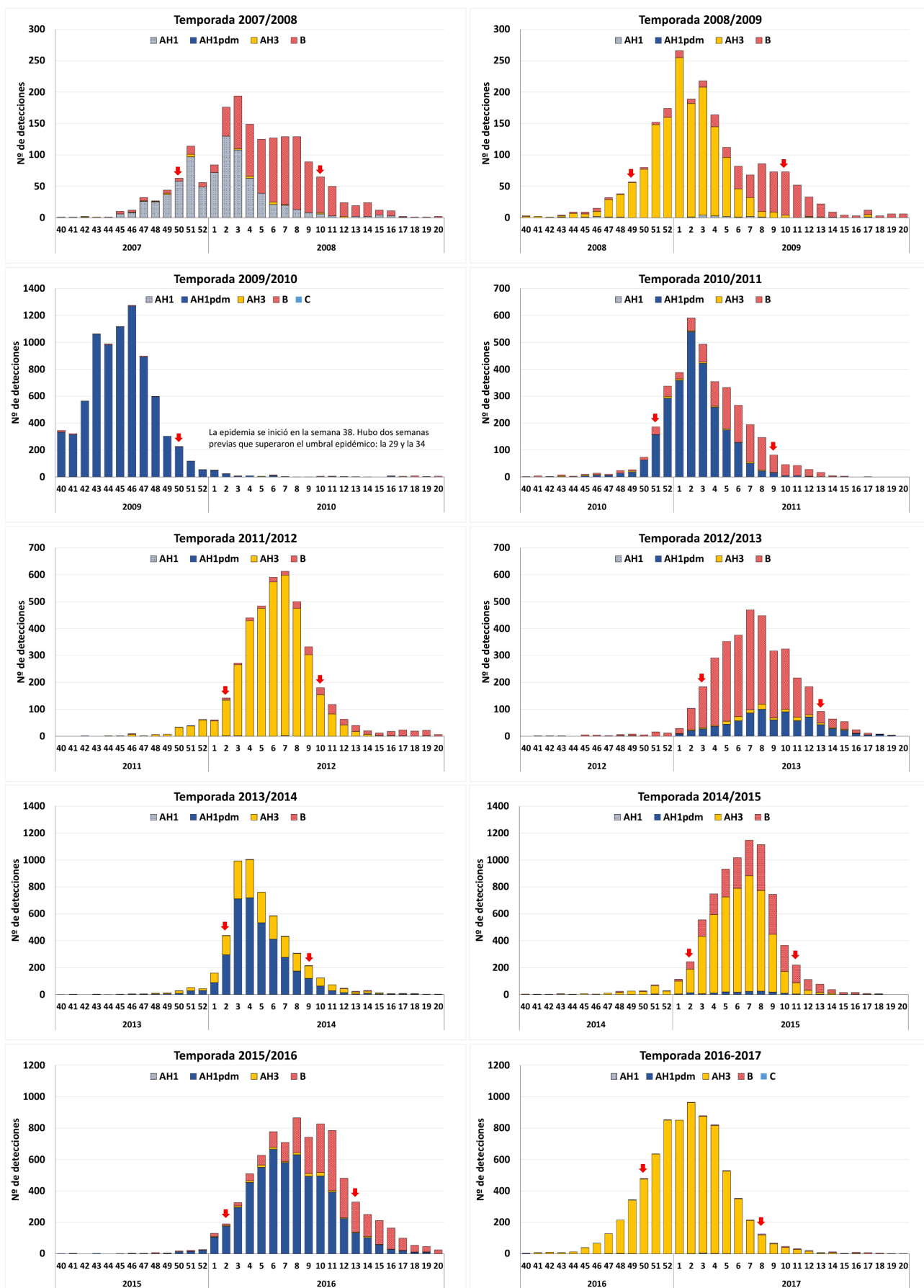


Figura 1

Detecciones de gripe por tipo/subtipo de virus en las temporadas (semana 40 a semana 20) desde 2007 a 2017. Los casos de A no subtipados (ANS) se han asimilado a los subtipos de A caracterizados según su proporción de incidencia en cada temporada. B no se subdivide en linajes por no estar identificados en los informes de la SVGE. No se incluyen las detecciones de C, muy escasas (ver figura 2). AH1pdm: cepa pandémica de AH1 de 2009

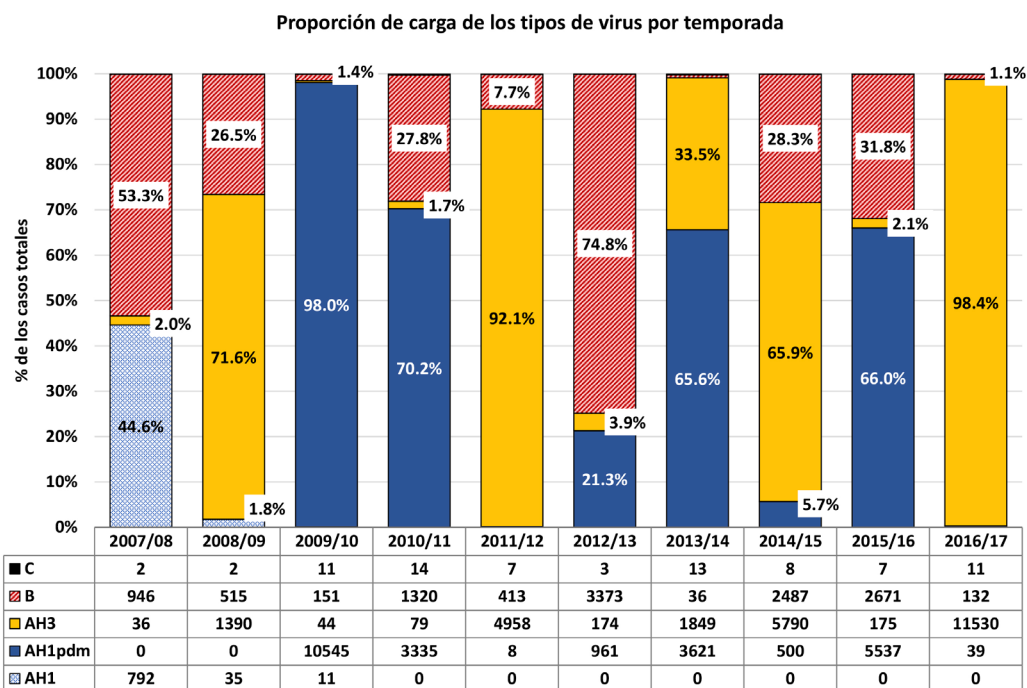


Figura 2 Proporción de carga de cada tipo/subtipo de virus en cada temporada. En la tabla, el número de detecciones en las temporadas 2009/10 y 2010/11 se han estimado a partir de las detecciones totales del año y los porcentajes de los informes. Los casos de A no subtipados (ANS) se han asimilado a los subtipos de A caracterizados según su proporción de incidencia en cada temporada. Para mayor claridad, solo se etiquetan los bloques que representan al menos un 1%. AH1pdm: cepa pandémica de AH1 de 2009

tipo y subtipo de virus es variable dentro de cada temporada, y su distribución varía con las semanas en cada epidemia. El virus B tuvo una proporción dominante en 2007/08 y 2012/13. En cinco de las diez temporadas, el virus B aparece con mayor presencia en la segunda parte de la epidemia. Este hecho es especialmente apreciable en las últimas semanas de las temporadas 2008/09, 2010/11 y 2015/16. La detección del virus B fue mínima en las temporadas 2013/14 y en la de 2016/17; as epidemias estacionales más cortas.

En la figura 2 se muestra en forma de distribución porcentual cuál ha sido la contribución del virus de la gripe B en el periodo analizado, en relación con el resto de los tipos y subtipos de gripe. Aparece alineada con las detecciones totales durante el periodo estacional de vigilancia epidémica. Representa más de la mitad en la temporada 2007/08 y tres cuartas partes de todos los casos detectados en 2012/13. La mediana de la proporción de casos de gripe B en los últimos 10 años (2007-2017) fue de 27.2% (rango 0.7% [en 2009/10] – 74.8% [en 2012/13]), frente a 18.3% (rango 0.4% [2009/10]-98.4% [2016/17]) de AH3, en ese mismo periodo, y 43.4% (rango 0.2% [2011/12]-98.4% [2009/10]) de AH1N1pdm desde 2009 (año de aparición) a 2017. El subtipo AH1 pre-pandémico ha desaparecido desde la pandemia de 2009 (figura 2). En la información

semanal proporcionada por el SVGE de los datos de detecciones por temporada no hay diferenciación de la gripe B por linajes, por lo que se muestra la información segregada solo de los subtipos de A y el tipo B.

En relación con la distribución por temporada de la proporción de uno u otro linaje de B (figura 3), es la caracterización virológica de cada año (realizada en unos centenares de muestras) lo que permite estimar la distribución aproximada de los linajes de B en cada temporada y su coincidencia o no con el linaje seleccionado para la composición de la vacuna trivalente de cada año. En todas las temporadas analizadas hubo casos confirmados de gripe B y en todas se detectaron casos de gripe B de linaje discordante, exceptuando la temporada pandémica. Aplicando estrictamente el criterio del 75% para asignar discordancia, esta se produjo en 4 de las 10 temporadas. Teniendo en cuenta la incidencia mostrada en la figura 2, en tres de las epidemias estacionales con discordancia (2007/08, 2012/13 y 2015/16) la proporción de detecciones de gripe B supuso más de la tercera parte de los casos totales detectados en la epidemia (53.3%, 74.8% y 31.5%, respectivamente), con una proporción particularmente alta en la temporada 2012/13.

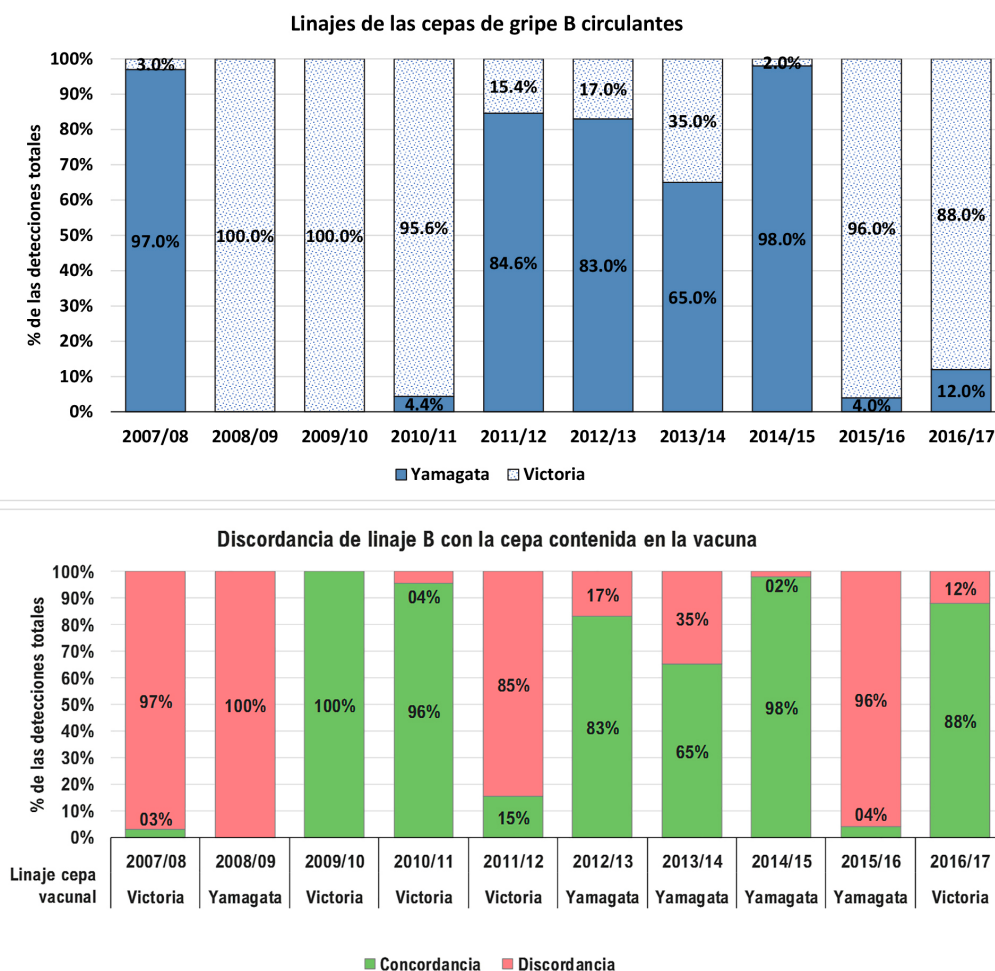


Figura 3 Linajes de virus B circulantes en cada temporada según la caracterización virológica del SVGE (arriba) y discordancia de linaje de los virus caracterizados respecto al seleccionado en la composición de la vacuna (abajo)

DISCUSIÓN

Los datos ofrecidos por el sistema más acreditado de vigilancia de gripe en España muestran cómo en todas las temporadas se dan casos producidos por el tipo B y su distribución dista de ser homogénea incluso a nivel nacional. Estas características en el comportamiento de B hacen necesario recopilar la contribución de este virus en las epidemias estacionales de gripe, aspecto para tener en cuenta especialmente por la existencia de vacunas tetravalentes con los dos linajes de virus B. Una de las primeras conclusiones que se extraen de este trabajo es que, tanto en el periodo pandémico como en el postpandémico, se detectan casos clínicos de gripe B en todas las epidemias estacionales. La proporción es importante, y por ello es evidente que el peor escenario es aquel en que el tipo de gripe dominante en la temporada es el B con discordancia del linaje respecto a la vacuna en más del 75%. Esa "tormenta perfecta" para ineficacia vacunal se

observó en la epidemia de 2007/08 (97% discordancia y 53% de gripe B) y en menor medida en la de 2015/16 (96% discordancia y 32% de gripe B), habiéndose comunicado situaciones similares en otros países [2,11,18,19]. Otra epidemia estacional afectada hasta cierto punto por la cocirculación de linajes B, con un destacable alto porcentaje de discordancia y proporción de casos B fue la de 2012/13 (17% discordancia y 75% de gripe B). A este respecto en la temporada 2017/18 (datos no incluidos en este artículo) se ha observado un comportamiento similar con elevada predominancia de B y discordancia importante [20]. Estos datos muestran como, la formulación de las vacunas de gripe tiene una incertidumbre extra en el caso de las vacunas trivalentes. Al menos en una tercera parte de las epidemias se produce una combinación importante de casos de gripe B y discordancia con el linaje vacunal incluido en las vacunas trivalentes. Por otra parte, la gripe B está presente en todas las temporadas y se desconoce de antemano cuál será su prevalencia.

Tabla 2 **Conceptos clave**

- La gripe B está presente en todas las temporadas y se desconoce de antemano cuál será su prevalencia.
- El linaje de B predominante en cada temporada es impredecible. En al menos 1/3 de las epidemias se produce una combinación significativa de alta incidencia de gripe B y discordancia con el linaje de la cepa incluida en las vacunas trivalentes.
- La discordancia afecta a la protección que confiere la vacuna trivalente diseñada en cada estación, que contiene una única cepa de uno de los dos linajes, debido a la falta de protección cruzada por las diferencias genéticas de los linajes de B.
- Los datos epidemiológicos españoles apoyan los futuros beneficios de una vacuna tetravalente con ambos linajes de virus B.

Existe escasa información compilada sobre la representación de la gripe B, tanto en la literatura nacional como internacional, y en particular si se compara con los estudios sobre gripe A; este hecho ha sido ya señalado por distintos autores [5,23]. El informe *Global Influenza B Study* (GIBS), publicado en 2015, recopiló información de 26 países desde 2000 a 2013. En él se destacaba la consideración que merece este tipo de virus [24], pero la información sobre España no estaba incluida. En este trabajo se aportan más datos compilados, para resumir la contribución del virus B en el conjunto de casos de nuestro país y su participación en la génesis y evolución de las epidemias estacionales de gripe, completando uno previo con datos hasta 2013 [3].

El SVGE es un sistema similar al de otros países europeos y la información recopilada es representativa de la situación nacional, pero ciertos aspectos no ofrecen información en tiempo real ni global. Algunas CCAA, como Galicia y Murcia, vigilan la gripe a nivel autonómico, pero no cuentan con una red acorde con los requisitos del SVGE y por ello no incluyen sus datos en los informes nacionales. Los datos facilitados en la tabla 1 para estas comunidades se extrajeron de sus informes autonómicos; sus datos coinciden en general con los globales a nivel nacional. Es importante señalar que la dominancia de un tipo o subtipo de gripe tiene excepciones geográficas en todas las epidemias estacionales de gripe en España. Este dato realza la importancia sobre la predicción del tipo B. Así en la temporada 2010/11, inmediatamente posterior a la pandémica y con dominancia del subtipo A(H1) en toda España, tres CC.AA. y las ciudades autónomas declararon dominancia también del virus B (tabla 1). Sucedió lo mismo en la epidemia de 2011/12 en La Rioja, con dominancia de B y A(H3) cuando en el resto de España fue A(H3). A destacar que la discordancia de aquella temporada para B fue del 85%.

Una de las debilidades de este trabajo deriva de la menor caracterización de la gripe B en comparación con el subtipado de gripe A. Además, la identificación de los linajes de B, que tiene importancia al analizar la eficacia de la vacuna estacional, se ve limitada por el hecho de disponer únicamente de los datos de caracterización virológica finales, y no de los de las detecciones semanales o anuales, lo cual limita la profundidad de la información presentada.

Este estudio pone de relieve que la carga de enfermedad

causada por virus B es comparable a la de los diferentes subtipos de A y merecedora de ser tenida en cuenta desde la perspectiva de carga de enfermedad. Cuando se examina el conjunto de temporadas aquí recopiladas, dos de ellas previas a la pandemia de AH1N1pdm y siete postpandémicas; la gripe B supuso de mediana el 27,2% de los casos notificados. Este porcentaje es ligeramente superior a la mayoría de países del GIBS [24], en el que se reporta una mediana de 22.6%, y al 23.7% notificado en Francia entre 2003 y 2013 [2]. La información aquí recopilada es de acceso libre en los informes del SVGE (<http://vgripe.isciii.es>), aunque ahí no se presente de forma uniforme y en formato accesible para los profesionales sanitarios más directamente interesados en la detección y vacunación de la gripe estacional.

La aparición de uno u otro linaje B en cada temporada es impredecible, y no es igual aun dentro de la misma geografía española. El virus B al igual que otros microorganismos no reconoce fronteras. La divergencia entre el linaje B formulado para la vacuna trivalente de una temporada y el linaje que finalmente predomina puede sufrir variaciones importantes de un país a otro en incluso, como demuestra este artículo, dentro del mismo país, con consecuencias respecto a la protección que confiere la vacuna [10,17,25]. Se ha descrito aproximadamente un 25% de divergencia entre los países del hemisferio norte [24]. Este fenómeno ha sucedido 4 veces en España en los últimos diez años, si para la discordancia se considera un umbral del 75%, y ha tenido lugar en tres temporadas de las seis en las que el virus de la gripe B fue identificado en más del 25% de los diagnósticos totales de gripe. El linaje Yamagata y el Victoria cocirculan frecuentemente, ya que en esta serie de diez epidemias de gripe (incluida la de aparición pandémica), se ha demostrado circulación de los dos linajes de virus B en ocho de ellas. Dicha cocirculación tiene su importancia, debido a la extraordinaria morbilidad de la gripe estacional. Si se toma como media un 5-10% de afectación de la población en las epidemias estacionales, un 1% de proporción de virus B en la circulación estacional podría suponer entre veinte a cuarenta mil casos para España.

Los datos de nuestro país apoyan la necesidad de valorar la sustitución de las actuales vacunas trivalentes por vacunas tetravalentes [5,11,12,16,25-29] que incluyan dos linajes de B junto con los dos subtipos de A seleccionados por la OMS [30] (tabla 2). En los años estudiados en este trabajo, el virus B fue

identificado en 12.000 de los 61.700 casos informados al SVGE (19,5%), siendo discordante con el incluido en la vacuna trivalente en 4 temporadas. Las vacunas tetravalentes mejoran sustancialmente la probabilidad de protección en los individuos vacunados, limitando la aparición de casos debidos a la impredecibilidad del linaje B o a la cocirculación de ambos linajes.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen los esfuerzos de vigilancia del SVGE, su red de médicos centinela y centros implicados, cuyos datos públicos han servido para realizar esta recopilación y valoración.

CONFLICTOS DE INTERESES

ROL ha percibido honorarios por ponencias y consultoría científica de Sanofi Pasteur, GlaxoSmithKline, y Seqirus. JDD ha percibido honorarios por ponencias y consultoría científica de Sanofi Pasteur y Seqirus. AGM ha percibido honorarios por ponencias y consultoría científica de Sanofi Pasteur, GlaxoSmithKline, Merck Sharp and Dohme y Pfizer. FMT y o su institución han recibido honorarios por proyectos de investigación, consultoría y/o ponencias de Sanofi Pasteur, GlaxoSmithKline, Merck Sharp and Dohme, Pfizer, Astra, Janssen, Seqirus y Ablynx. CGQ y JMG son empleados de Sanofi Pasteur. BP no tiene conflictos de intereses que declarar. ERM ha percibido honorarios por ponencias y consultoría científica, así como becas de asistencia a congresos de Sanofi Pasteur, GlaxoSmithKline, Merck Sharp and Dohme y Pfizer.

FINANCIACIÓN

Sanofi ha promovido el desarrollo de este trabajo financiando los servicios de medical Writing y facilitando las reuniones entre los autores. Los autores han desarrollado y consensuado el contenido con independencia de la fuente de financiación.

REFERENCIAS

1. Organización Mundial de la Salud. Cada año, hasta 650.000 personas mueren por enfermedades respiratorias relacionadas con la gripe estacional [Internet]. 2017 [Último acceso: enero 2018]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2017/seasonal-flu/es/>.
2. Mosnier A, Daviaud I, Casalegno JS, Ruetsch M, Burugorri C, Nau-leau E, et al. Influenza B burden during seasonal influenza epidemics in France. *Médecine et Maladies Infectieuses*. 2017;47(1):11-7. DOI: 10.1016/j.medmal.2016.11.006.
3. Eiros-Bouza JM, Perez-Rubio A. Impacto del virus gripal tipo B y divergencia con la cepa B incluida en la vacuna antigripal en España. *Rev Esp Quimioter*. 2015;28(1):39-46. PMID: 25690144
4. Irving SA, Patel DC, Kieke BA, Donahue JG, Vandermause MF, Shay DK, et al. Comparison of clinical features and outcomes of medically attended influenza A and influenza B in a defined population over four seasons: 2004-2005 through 2007-2008. *Influenza Other Respir Viruses*. 2012;6(1):37-43. DOI: 10.1111/j.1750-2659.2011.00263.x.
5. van de Sandt CE, Bodewes R, Rimmelzwaan GF, de Vries RD. Influenza B viruses: not to be discounted. *Future Microbiol*. 2015;10(9):1447-65. DOI: 10.2217/fmb.15.65.
6. Tran D, Vaudry W, Moore D, Bettinger JA, Halperin SA, Scheifele DW, et al. Hospitalization for Influenza A Versus B. *Pediatrics*. 2016;138(3). DOI: 10.1542/peds.2015-4643.
7. Organización Mundial de la Salud. Gripe estacional [Internet]2016 [Último acceso: octubre 2017]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/en/>.
8. Organización Mundial de la Salud. WHO recommendations on the composition of influenza virus vaccines [Internet]. Ginebra 2018 [Último acceso: febrero 2017]. Disponible en: <http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/en/#>.
9. McCullers JA, Saito T, Iverson AR. Multiple genotypes of influenza B virus circulated between 1979 and 2003. *J Virol*. 2004;78(23):12817-28. DOI: 10.1128/jvi.78.23.12817-12828.2004.
10. Tafalla M, Buijssen M, Geets R, Vonk Noordegraaf-Schouten M. A comprehensive review of the epidemiology and disease burden of Influenza B in 9 European countries. *Hum Vaccin Immunother*. 2016;12(4):993-1002. DOI: 10.1080/21645515.2015.1111494.
11. Ambrose CS, Levin MJ. The rationale for quadrivalent influenza vaccines. *Hum Vaccin Immunother*. 2012;8(1):81-8. DOI: 10.4161/hv.8.1.17623.
12. Ortiz de Lejarazu Leonardo R, Tamames Gómez S. La gripe y las vacunas frente a la gripe. Presente y futuro. *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2014;16:253-8. DOI: 10.4321/S1139-76322014000400013
13. DiazGranados CA, Denis M, Plotkin S. Seasonal influenza vaccine efficacy and its determinants in children and non-elderly adults: a systematic review with meta-analyses of controlled trials. *Vaccine*. 2012;31(1):49-57. DOI: 10.1016/j.vaccine.2012.10.084.
14. Tricco AC, Chit A, Soobiah C, Hallett D, Meier G, Chen MH, et al. Comparing influenza vaccine efficacy against mismatched and matched strains: a systematic review and meta-analysis. *BMC Medicine*. 2013;11:153-. DOI: 10.1186/1741-7015-11-153.
15. Dos Santos G, Neumeier E, Bekkat-Berkani R. Influenza: Can we cope better with the unpredictable? *Hum Vaccin Immunother*. 2016;12(3):699-708. DOI: 10.1080/21645515.2015.1086047.
16. Garcia A, Ortiz de Lejarazu R, Reina J, Callejo D, Cuervo J, Morano Larragueta R. Cost-effectiveness analysis of quadrivalent influenza vaccine in Spain. *Hum Vaccin Immunother*. 2016;12(9):2269-77. DOI: 10.1080/21645515.2016.1182275.
17. Heikkinen T, Ikonen N, Ziegler T. Impact of influenza B lineage-level mismatch between trivalent seasonal influenza vaccines and circulating viruses, 1999-2012. *Clin Infect Dis*. 2014;59(11):1519-24. DOI: 10.1093/cid/ciu664.
18. Rizzo C, Bella A. The impact of influenza virus B in Italy: myth or reality? *J Prev Med Hyg*. 2016;57(1):E23-E7. DOI: PMID: 27346936.

19. Nogueira Castro de Barros E, Cintra O, Rossetto E, Freitas L, Colindres R. Patterns of influenza B circulation in Brazil and its relevance to seasonal vaccine composition. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 2016;20(1):81-90. DOI: 10.1016/j.bjid.2015.09.009.
20. Instituto de Salud Carlos III. Sistema de Vigilancia de Gripe en España 2003-2017. Informes semanales y anuales [Internet]. Madrid 2017 [Último acceso: Febrero]. Disponible en: <http://vgripe.isciii.es/inicio.do>.
21. Instituto de Salud Carlos III. Sistema de Vigilancia de Gripe en España. Guía de Procedimientos para la vigilancia de la gripe en España. [Internet] 2014 [Último acceso: Octubre 2017]. Disponible en: http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/Guia_procedimientos_vigilancia_gripe_8octubre2014.pdf.
22. Instituto de Salud Carlos III. Sistema de Vigilancia de Gripe en España. Información adicional 2017/2018 [Internet] 2017 [Último acceso: Octubre 2017]. Disponible en: http://vgripe.isciii.es/documentos/20172018/home/Informacion_adicional_SVGE_temporada_2017-2018.pdf.
23. Paul Glezen W, Schmier JK, Kuehn CM, Ryan KJ, Oxford J. The burden of influenza B: a structured literature review. *Am J Public Health*. 2013;103(3):e43-51. DOI: 10.2105/ajph.2012.301137.
24. Caini S, Huang QS, Ciblak MA, Kuszniarz G, Owen R, Wangchuk S, et al. Epidemiological and virological characteristics of influenza B: results of the Global Influenza B Study. *Influenza Other Respir Viruses*. 2015;9 Suppl 1:3-12. DOI: 10.1111/irv.12319.
25. Mosnier A, Caini S, Daviaud I, Bensoussan JL, Stoll-Keller F, Bui TT, et al. Ten influenza seasons in France: distribution and timing of influenza A and B circulation, 2003-2013. *BMC Infect Dis*. 2015;15:357. DOI: 10.1186/s12879-015-1056-z.
26. Belshe RB. The need for quadrivalent vaccine against seasonal influenza. *Vaccine*. 2010;28 Suppl 4:D45-53. DOI: 10.1016/j.vaccine.2010.08.028.
27. Grohskopf LA, Sokolow LZ, Broder KR, Walter EB, Bresee JS, Fry AM, et al. Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2017-18 Influenza Season. *MMWR Recomm Rep*. 2017;66(2):1-20. DOI: 10.15585/mmwr.rr6602a1.
28. Uhart M, Bricout H, Clay E, Llargeron N. Public health and economic impact of seasonal influenza vaccination with quadrivalent influenza vaccines compared to trivalent influenza vaccines in Europe. *Hum Vaccin Immunother*. 2016;12(9):2259-68. DOI: 10.1080/21645515.2016.1180490.
29. Van Bellinghen LA, Meier G, Van Vlaenderen I. The potential cost-effectiveness of quadrivalent versus trivalent influenza vaccine in elderly people and clinical risk groups in the UK: a lifetime multi-cohort model. *PLoS One*. 2014;9(6):e98437. DOI: 10.1371/journal.pone.0098437.
30. CDC - Centers for Disease Control and Prevention. Vacuna tetravalente contra la influenza [Internet]. 2017. Disponible en: <https://espanol.cdc.gov/enes/flu/protect/vaccine/quadrivalent.htm?mobile=nocontent>.

Original

José M. Molero¹
Manuel Gómez²
Gloria Guerra³
Juan de Dios Alcántara⁴
Jesús Ortega⁵
Guillermo García⁶
Vicenta Pineda⁷
Susana Munuera⁸
Marina Cid⁹
M. José Monedero¹⁰
Joana M. Ribas¹¹
Josep M. Cots¹²
Ana Moragas¹³
Lars Bjerrum¹⁴
Carles Llor¹⁵
Grupo de Trabajo HAPPY
AUDIT 3*

Uso de antibióticos de primera línea 6 años después de una intervención multifacética

¹Estudiante de PhD de Epidemiología y Salud Pública URJC. Centro de Salud San Andrés, Madrid

²Centro de Salud Mirasierra, Madrid

³Centro de Salud Escaleritas, Las Palmas de Gran Canaria

⁴Centro de Salud Bollulos Par del Condado, Huelva

⁵Centro de Salud Rincón de Soto, La Rioja

⁶Centro de Salud La Calzada II, Gijón

⁷Centro de Salud Serrería I, Valencia

⁸Hospital Sant Llützer, Palma

⁹Centro de Salud Teis, Vigo

¹⁰Centro de Salud Rafalalena, Castellón

¹¹Centro de Salud Son Pisà, Palma

¹²Universidad de Barcelona, Centro de Salud La Marina, Barcelona

¹³Universidad Rovira i Virgili, Centro de Salud Jaume I, Tarragona

¹⁴Sección de Atención Primaria y Unidad de Investigación en Atención Primaria, Departamento de Salud Pública, Universidad de Copenhague, Dinamarca

¹⁵Centro de Salud Via Roma, Barcelona

Article history

Received: 28 August 2018; Accepted: 26 September 2018

RESUMEN

Introducción. Ningún estudio ha evaluado el impacto de una intervención multifacética sobre la calidad de los antibióticos recetados más de 5 años después.

Material y métodos. Un total de 210 médicos de atención primaria se ofrecieron para participar en dos registros de infecciones del tracto respiratorio (ITR) en 2008, antes, y 2009, justo después de una intervención multifacética que incluyó conocimiento de la prescripción antibiótica, guías clínicas, sesiones sobre prescripción razonada de antibióticos, taller sobre pruebas rápidas y su provisión en las consultas. Se invitaron nuevamente a participar en un registro similar en 2015. Se invitó también a un grupo nuevo de médicos que nunca habían participado en cursos de optimización de antimicrobianos y actuaron como controles.

Resultados. Los 121 médicos que continuaron el estudio (57,6%) y los 117 médicos del grupo control registraron 22.407 ITR. El antibiótico más frecuentemente prescrito fue amoxicilina y ácido clavulánico, prescrito en 1.801 casos (8,1% de todas las ITR), seguido de amoxicilina (1.372 prescripciones, 6,2%), siendo más bajo entre los médicos justo después de la intervención. El tercer antibiótico entre los médicos inmediatamente después de la intervención fue penicilina V (127 casos, el 3,3%), mientras que los macrólidos ocuparon el tercer lugar en los otros tres grupos de médicos.

Conclusiones. El uso de antibióticos de primera línea en

ITR disminuye con el tiempo transcurrido desde que se realiza una intervención, pero su utilización es aun significativamente mayor comparado con aquellos médicos que nunca han estado expuestos a ningún programa de optimización de antimicrobianos.

Palabras clave. Antibióticos, España, Atención primaria, Calidad, Intervención.

Utilisation of first-line antibiotics six years after a multifaceted intervention

ABSTRACT

Introduction. No study has evaluated the impact of a multifaceted intervention on the quality of the antibiotics prescribed more than 5 years later.

Material and methods. A total of 210 general practitioners (GP) from eight different regions of Spain were asked to participate in two registrations of respiratory tract infections (RTI) in 2008, before, and in 2009, just after a multifaceted intervention including prescriber feedback, clinical guidelines, training sessions focused on appropriate antibiotic prescribing, workshop on rapid tests and provision of these tests in the GP consultation. They were all again invited to participate in a similar registration in 2015. A new group of clinicians from the same areas who had never participated in antimicrobial stewardship courses were also invited to participate and acted as controls.

Results. The 121 GPs who continued the study (57.6%) and the 117 control GPs registered 22,407 RTIs. The antibiotic most commonly prescribed was amoxicillin and clavulanic acid, prescribed in 1,801 cases (8.1% of the total), followed

Correspondencia:
José María Molero
Centro de Salud San Andrés, Madrid
C/ Alberto Palacios, 22
28021 Madrid
Email: jmolero@gmail.com

by amoxicillin (1,372 prescriptions, 6.2%), being lower among GPs just after the intervention. The third leading antibiotic among GPs just after the intervention was penicillin V (127 cases, 3.3%) whereas macrolides ranked third in the other three groups of GPs.

Conclusions. The use of first-line antibiotic for RTIs wanes over time after an intervention, but their utilisation is still significantly greater among intervened clinicians six years later compared to GPs who have never been exposed to any antimicrobial stewardship programmes.

Key words. Antibiotics, Spain, Primary care, Quality, Intervention.

INTRODUCCIÓN

Un tercio de las visitas en una consulta de atención primaria se deben a una enfermedad infecciosa, siendo los cuadros más comunes la faringitis aguda, el resfriado común y la bronquitis aguda; por grupos de enfermedades infecciosas, las más frecuentes son las infecciones respiratorias, que suponen algo más del 50% de todas las infecciones [1]. El uso de antibióticos ha demostrado una gran eficacia en la reducción de la tasa de infección del sitio quirúrgico y ha reducido de forma significativa la morbilidad de las infecciones. Sin embargo, el incremento de la resistencia a los antibióticos pone en peligro estos avances. La sobreutilización de antimicrobianos es la causa más importante de generación de resistencias en la comunidad [2]. España es uno de los países europeos donde más antibióticos se prescriben y en los últimos años su uso ha aumentado ligeramente. En el año 2017 el consumo total de antimicrobianos en España superaba las 32 dosis diarias definidas por 1.000 habitantes y año con mucha variabilidad entre las Comunidades Autónomas [3]. La mayoría de los antibióticos utilizados en medicina son prescritos por los médicos de atención primaria (medicina de familia y pediatría), representando aproximadamente el 85% de todas las prescripciones antibióticas efectuadas en nuestro país.

El presente estudio HAPPY AUDIT 3 representa la continuación del proyecto HAPPY AUDIT, estudio financiado por la Comisión Europea, en el cual médicos de atención primaria de seis países participaron en un estudio de optimización del uso de antimicrobianos en las infecciones del tracto respiratorio (ITR). De forma breve, se trataba de un estudio de garantía de calidad no aleatorio, controlado, de tipo antes-después, que se llevó a cabo en distintas Comunidades Autónomas de España y en el que se analizó el impacto de una intervención multifacética en la prescripción antibiótica posterior [4]. En el estudio HAPPY AUDIT 3 se volvió a contactar con todos los médicos españoles que habían realizado esta intervención para realizar un nuevo registro en 2015 para conocer el impacto de esta intervención realizada seis años antes. Nuestro grupo ha publicado recientemente el impacto de esta intervención en la prescripción cuantitativa realizada a largo plazo [5]. En el presente estudio se analiza la calidad de la prescripción antibiótica realizada 6 años después.

MATERIAL Y MÉTODOS

Los coordinadores locales en cada una de las 8 Comunidades Autónomas participantes (Madrid, La Rioja, Asturias, Galicia, Andalucía, Valencia, Islas Canarias e Islas Baleares) invitaron a participar en este estudio a médicos de atención primaria, que registraron durante 15 días en enero-febrero de 2008 (fase pre-intervención) todos los contactos con ITR. Con los resultados globales y de cada investigador se realizaron las actividades de intervención polifacética que incluían una reunión presencial con presentación y discusión de resultados justo después del registro y en noviembre y diciembre del mismo año se realizaron dos talleres más con todos los médicos participantes, reuniones de formación en guías de ITR, folletos para pacientes, taller en pruebas de diagnóstico rápido (técnicas antigénicas rápidas para el diagnóstico de la infección por el estreptococo β -hemolítico del grupo A la prueba rápida de proteína C reactiva) y provisión de estas pruebas diagnósticas rápidas en la consulta. En enero-febrero de 2009 se realizó un segundo registro durante 15 días más (fase post-intervención inmediata) y se invitaron de nuevo a estos mismos médicos a un nuevo registro en enero-marzo de 2015 (fase post-intervención a los 6 años), un poco más de 6 años después de la intervención. Los médicos participantes registraron los datos de acuerdo con el método del Audit Project Odense descrito por Munck et al [6], en una plantilla en la que constaban edad, sexo, días con síntomas, signos y síntomas acompañantes, diagnóstico, sospecha diagnóstica, tratamiento prescrito, alergia a la penicilina, derivación a otro ámbito asistencial (especialista o hospital) y demanda de antibióticos por parte del paciente (figura 1). Como la disponibilidad de estas pruebas rápidas en atención primaria es escasa en España, se proporcionaron de nuevo pruebas rápidas a todos los médicos expuestos a la intervención en 2015, pero los coordinadores en cada área no investigaron si los resultados de estas pruebas rápidas se interpretaron de manera apropiada. Tampoco dieron ninguna otra información sobre las pautas y la utilización adecuada de antibióticos para evitar cualquier tipo de intervención adicional. Se invitó también a un nuevo grupo de médicos que nunca habían estado expuestos a intervenciones sobre uso racional de antibióticos en las mismas Comunidades Autónomas, quienes actuaron como controles.

Se analizaron todos los antibióticos prescritos en todas las infecciones y se analizaron también en la faringoamigdalitis, para conocer la adherencia de los médicos a las guías de práctica clínica españolas [7] y las infecciones del tracto respiratorio inferior, en las que se incluyeron bronquitis aguda, exacerbaciones de enfermedad pulmonar obstructiva crónica y neumonía.

Análisis estadístico. Los datos se analizaron con el programa estadístico Stata v.11, realizándose estadística descriptiva de los resultados y pruebas de chi cuadrado para comparar los distintos tipos de antibióticos entre los distintos grupos de médicos y pruebas t de Student para comparar variables cuantitativas, considerándose diferencias significativas con valores de $p < 0,05$.

Auditoría de infecciones respiratorias en Atención Primaria

Edad	Sexo	n	Síntomas y signos	n	Pruebas	Diagnóstico	Antibióticos	Trat. sintomático	Otros
			Mínimo 1 x		Mínimo 1	Sólo 1 x	Mínimo 1 x	Mínimo 1 x	Mínimo 1 x
	V M	1	Número de días con síntomas						
		2	Fiebre (Temp. >38,5°C)						
		3	Tos y/o rinorrea						
		4	Otorrea purulenta						
		5	Odinofagia						
		6	Exudado amigdalal						
		7	Adenopatías cervicales dolorosas						
		8	Disnea						
		9	Aumento de expectoración						
		10	Espujo purulento						
		11	Ninguno de los anteriores						
		12	Gravedad de la infección (de 1 a 5)						
		13	Strep A positivo						
		14	Strep A negativo						
		15	Proteína C reactiva (anotar valor)						
		16	Pulsioximetría (apuntar sat O ₂)						
		17	Rx tórax positiva						
		18	Rx tórax negativa						
		19	Ninguna de las anteriores						
		20	Resfriado común						
		21	Oritis media aguda						
		22	Sinusitis aguda						
		23	Faringoamigdalitis aguda						
		24	Bronquitis aguda						
		25	Neumonía						
		26	Exacerbación de EPOC o BC						
		27	Gripe						
		28	Otras infecciones del tracto respiratorio						
		29	Penicilina V						
		30	Amoxicilina						
		31	Amoxicilina + ácido clavulánico						
		32	Macrólido						
		33	Quinolona						
		34	Cefalosporina						
		35	Otro antibiótico						
		36	No antibiótico						
		37	AINÉ/Analgesico oral						
		38	AINÉ/analgesico local						
		39	Antitusígeno/mucolítico						
		40	Broncodilatador inhalado						
		41	Otro tratamiento sintomático						
		42	Ninguno de los anteriores						
		43	Comorbilidad significativa						
		44	Alergia a la penicilina						
		45	El paciente pide antibiótico						
		46	Derivación hospitalaria						
		47	Ninguna de las anteriores						

Iniciales del médico _____ Fecha registro

d	m	a
		15

 Número total de visitas de hoy

--	--

Figura 1 Plantilla utilizada por los médicos participantes

RESULTADOS

Un total de 123 médicos de los 210 médicos que participaron en el primer y segundo registros aceptaron participar en el tercero en 2015; sin embargo, dos médicos no registraron correctamente las plantillas y fueron rechazados del análisis final, por lo que se obtuvieron datos válidos de 121 médicos (57,6% de todos los médicos que realizaron la intervención). La edad media de los médicos que continuaron el estudio fue de 50,6 y los que suspendieron después del segundo registro fue de 49,9, sin hallar diferencias estadísticamente significativas. Tampoco se observaron diferencias en cuanto a sexo, número de años de trabajo y porcentajes de prescripción de antibióticos iniciales. Un total de 135 médicos de las mismas ocho áreas que nunca habían estado expuestos a intervenciones sobre la prescripción de antibióticos fueron invitados a participar como controles; sin embargo, seis se negaron a participar, diez fueron excluidos ya que eran residentes y tres enviaron plantillas incompletas, por lo que finalmente se consideraron válidas las plantillas recogidas de 117 médicos. Los médicos asignados al grupo de intervención fueron ligeramente mayores que los asignados al grupo de control (edad media de estos últimos: 48,9 años, $p=0,04$), pero no hubo diferencias estadísticamente

significativas en cuanto a sexo ni al número de años de actividad profesional entre los dos grupos. El esquema general del estudio se muestra en la figura 2.

Los 238 médicos participantes incluyeron un total de 22.247 pacientes con ITR, con una edad media de 47,5 años (DE 20,3) y el 59,8% eran mujeres. La infección más frecuentemente registrada fue el resfriado común (9.136 casos, 41,1%), seguido de faringoamigdalitis aguda (4.347 casos, 19,5%) y bronquitis aguda (3.172 casos, 14,3%). Se prescribieron antibióticos a un total de 5.329 pacientes (23,9%). Tal como puede observarse en la tabla 1, la prescripción fue mayor en el grupo control de 2015 y más baja en la fase post-intervención inmediata. El antibiótico más frecuentemente prescrito en los cuatro grupos fue amoxicilina y ácido clavulánico, prescrito en 1.801 casos (8,1% de todas las ITR), seguido de amoxicilina (1.372 prescripciones, 6,2%), siendo más alto en los grupos control (fase pre-intervención y grupo control) y más bajo entre los médicos justo después de la intervención ($p<0,001$). El tercer antibiótico entre los médicos asignados a la fase post-intervención inmediata fue la penicilina V (127 casos, 3,3%), mientras que los macrólidos ocuparon el tercer lugar en los otros tres grupos de médicos ($p<0,001$). El uso de quinolonas, que fue más bajo después de la intervención (65 casos, 1,3%),

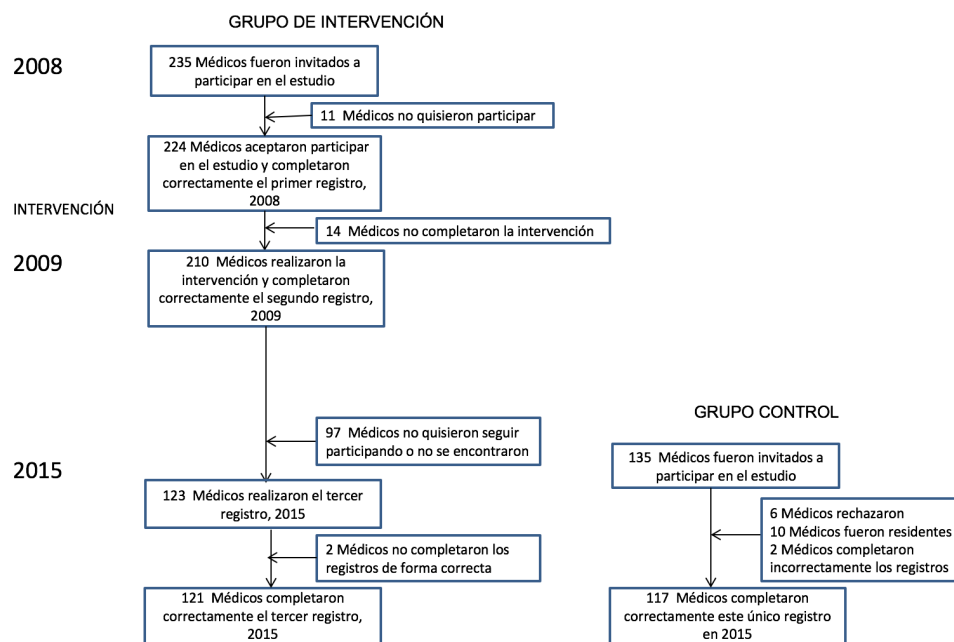


Figura 2 Esquema general del estudio HAPPY AUDIT 3 participantes

se duplicó seis años después y fue más alto en el grupo de control en 2015 (207 recetas, 3,7%) ($p<0,001$).

En la figura 3 se muestra la prescripción antibiótica en la faringoamigdalitis según el grupo de médicos. El antibiótico de elección según las guías de práctica clínica, penicilina V, fue el antibiótico más frecuentemente utilizado en las dos fases post-intervención, aunque su prescripción fue porcentualmente más alta en la fase post-intervención inmediata, mientras fue el tercer antibiótico en los otros dos grupos, después de amoxicilina y de la asociación de amoxicilina y ácido clavulánico ($p<0,001$). En la figura 4 se muestra la prescripción antibiótica en las infecciones del tracto respiratorio inferior, donde puede observarse que el antibiótico más frecuentemente prescrito por todos los grupos de médicos fue la asociación de amoxicilina y ácido clavulánico. Tanto en 2008 como en 2009 el segundo antibiótico fue amoxicilina, mientras que en el año 2015 fueron las quinolonas para el grupo intervenido y los macrólidos seguidos de cerca por las quinolonas en el grupo control los que ocuparon el segundo lugar ($p<0,001$).

DISCUSIÓN

La prescripción de antibióticos de primera elección es mayor justo después de realizar una intervención multifacética y su impacto disminuye al cabo de 6 años de haberse realizado ésta. No obstante, la calidad de los antibióticos prescritos por éstos 6 años después sigue siendo mucho mejor que la prescripción antibiótica realizada por los médicos que actuaron como grupo control.

La limitación fundamental del estudio fue que no se tuvieron en cuenta los resultados clínicos de los pacientes y, por lo tanto, no se sabe si el porcentaje de complicaciones o fracasos difirieron entre los grupos. Sin embargo, se incluyó en la plantilla la derivación al hospital. Para todos los pacientes incluidos, los médicos de atención primaria registraron el primer motivo de encuentro con una ITR y su patrón fue probablemente el mismo para los diferentes grupos de pacientes. Otra limitación que debe considerarse en este tipo de estudios es que el solo hecho de realizar una auditoría puede influir en los hábitos de prescripción y, probablemente, los hábitos de prescripción de los participantes no fueron representativos para todos los médicos de familia en España. Sin embargo, la fiabilidad de la metodología usada demostrada en varios proyectos llevados a cabo en otros países europeos es muy alta y está muy correlacionada con la prescripción real [6]. Otra limitación potencial es el efecto Hawthorne, que puede haber introducido un sesgo entre los médicos de familia, tanto en la intervención como en el grupo de control, pero más importante en este último, ya que no estaban familiarizados con este registro basado en auditorías. Los médicos de familia asignados al grupo de control nunca habían participado en cursos sobre el uso racional de antibióticos, pero no podemos descartar la posibilidad de que algunos hayan estado especialmente preocupados por el problema de la resistencia a los antimicrobianos. La mayor fortaleza de este estudio fue la gran cantidad de médicos incluidos. Además, más del 50% de los médicos que habían participado en el primer y segundo registro aceptaron participar en una auditoría seis años después.

Éste es el único trabajo que ha analizado la adherencia de

Tabla 1	Prescripción antibiótica en las infecciones respiratorias según grupo de médicos			
	Fase pre-intervención	Fase post-intervención inmediata	Fase post-intervención a los 6 años	Grupo control
Penicilina V	100 (1,6)	172 (3,3)	127 (2,4)	94 (1,7)
Amoxicilina	474 (7,8)	227 (4,4)	281 (5,2)	397 (7,1)
Amoxicilina y ácido clavulánico	532 (8,7)	276 (5,3)	413 (7,7)	580 (10,4)
Macrólidos	200 (3,3)	85 (1,6)	152 (2,8)	326 (5,8)
Quinolonas	137 (2,2)	65 (1,3)	142 (2,6)	207 (3,7)
Cefalosporinas	48 (0,8)	22 (0,4)	63 (1,2)	77 (1,4)
Otros antibióticos	60 (1,0)	28 (0,5)	26 (0,5)	32 (0,6)
Total antibióticos	1.545 (25,4)	872 (16,4)	1.201 (22,3)	1.707 (32,1)

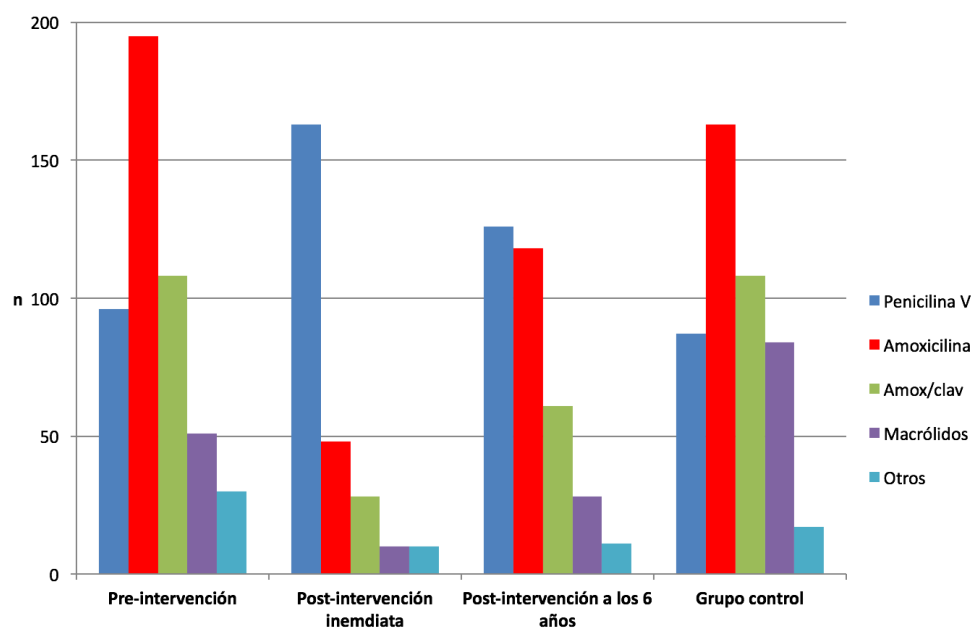


Figura 3 Antibióticos prescritos en la faringoamigdalitis por parte de los distintos tipos de médicos

médicos a las guías de práctica clínica en el tratamiento de las ITR más de 5 años después de haberse realizado una intervención multifacética, que incluyó el conocimiento de la prescripción antibiótica del primer registro por parte de los médicos participantes y la asistencia a dos reuniones con los coordinadores locales de un mes a 3 meses antes de realizar un segundo registro en 2009, en el que se analizó el uso racional de antibióticos, al presentación de guías de práctica clínica en las ITR, el uso de paneles para las salas de espera de los centros de atención primaria, folletos informativos para los pacientes, el uso de dos pruebas rápidas y la provisión de estas pruebas en las consultas de atención primaria. Los médicos no recibieron

ningún otro tipo de intervención desde 2009 a 2015, aunque se volvieron a dar pruebas de diagnóstico rápido para el tercer registro en 2015, ya que los médicos españoles, en general, no disponen de estas pruebas en sus consultas.

Se han publicado diversos estudios para conocer la adherencia de los profesionales sanitarios después de una intervención. En general, todas aquellas intervenciones dirigidas a aumentar la prescripción de antibióticos de primera elección han mostrado efectos positivos en un 60% de las ocasiones [8]. En esta revisión, se observó que son más efectivas aquellas intervenciones encaminadas a disminuir la prescripción global de antibióticos que aquellas intervenciones más dirigidas a au-

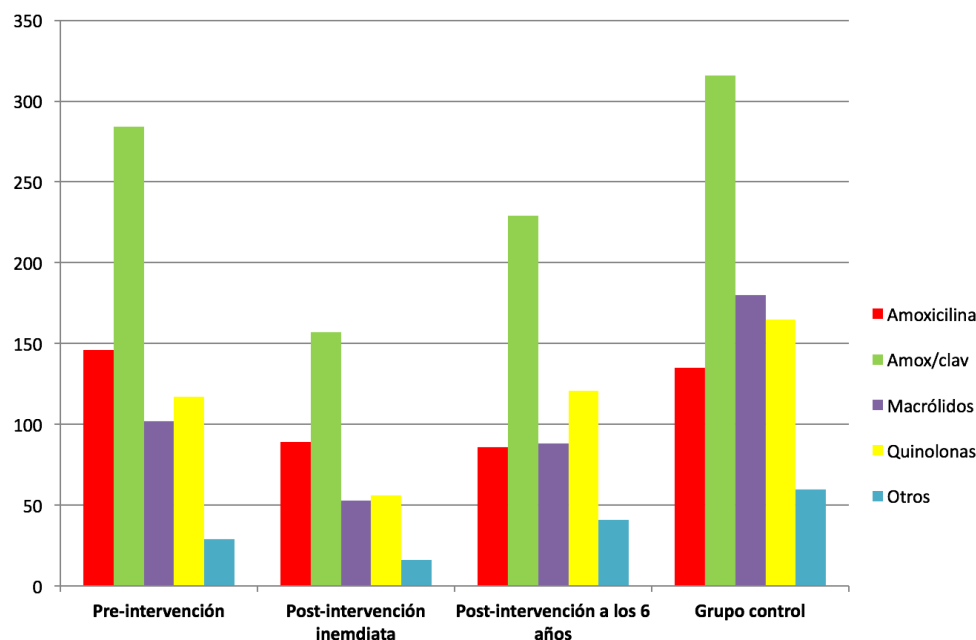


Figura 4 Antibióticos prescritos en las infecciones del tracto respiratorio inferior por parte de los distintos tipos de médicos participantes

mentar la prescripción de antibióticos de primera línea. Estudios posteriores a la publicación de esta revisión sistemática mostraron resultados similares [9-11]. No obstante, la falta de estudios a largo plazo impide poder comparar nuestros resultados con otros estudios.

En nuestro estudio, ya publicamos que la reducción en la prescripción antibiótica se mantiene en la fase post-intervención a los 6 años, pero en cambio, empeora en cuanto a la calidad de esta prescripción antibiótica, aunque nunca llega ser parecida a la prescripción realizada por el grupo de médicos que actuaron como grupo control. Queda demostrado pues, que la intervención debería ser continuada en el tiempo para poder conseguir mejorar más la prescripción antibiótica en atención primaria de salud.

AGRADECIMIENTOS

Los autores quieren agradecer la participación de todos los médicos en este estudio.

*Relación de médicos participantes en el estudio HAPPY AUDIT 3:

Andalucía: Idoia Arrillaga Ocampo, Francisco Atienza Martín, Eduardo Ávila Amat, Marta Bernal Raya, Pablo Cabezas Saura, Pilar Carretero Castaño, Carmen Dastís Bendala, Irene V. de Tena Roger, Pedro Fernández-Nieto Fernández, Amalia Filella Sierpes, M. Isabel González Rodríguez, Antonio Hernández Alonso, Guillermo Largaespada Pallavicini, Beatriz López Fernández, Inés M. López Huerta, Beatriz Luque López, Yanina Maldonado, M. Luisa Manzanares Torné, Leonor Marín Pérez, M.

Mercedes Martínez Granero, Rocío Martínez Pérez, M. Antonia Máximo Torres, Ainhoa Mestraitua Vázquez, Mercedes Moreno Labrado, M. Luisa Moya Rodríguez, José Oropesa de Cáceres, Irene Padial Reyes, Antonio Paniagua Galisteo, Vanessa Parra García, M. Encarnación Peláez Gálvez, Juan J. Quero Perabá, M. Jesús Remesal Barrachina, Miguel Sagristá González, Consuelo Sampedro Abascal, Jesús C. Sánchez Vázquez, Auxiliadora Sanchís Osuna, J. Cristóbal Sendín González, Rosario Serrano Ortega, Miguel Silva Cueto, Guillermo Velázquez de Cisneros. Baleares: Ester Adelantado Pozuelo, Daniel Bestard Marín, Aberlado Corrales Nadal, M. Teresa Corredor Ibáñez, Esther Domínguez Padilla, Alberto Eek Comas, Margarita Fornés Homar, Maria E. Garau Miquel, Prado García Servera, Salvador J. Gestoso Gaya, Maria J. González-Bals González, Mercedes Gutiérrez García, Antoni J. Jover Palmer, Magdalena Llinàs Suau, Marian Llorente Sanmartín, Blanca Martínez Andiñón, Adriano Mayrata Vicens, David Medina i Bombardó, Gabriel Moragues Sbert, Joana M. Oliver Gornals, Etel Oliver Roset, J. Francisco Palmer Simó, Juana Pérez Galmés, Susana Pons Vives, Lourdes Quintana Torres, José Alfonso Ramón Bauzá, F. Javier Rezola Gambón, Jaime Ripoll Sánchez, Miguel Román Rodríguez, Natalia Serrano Gomila, Magdalena Servera Trias, Isabel M. Socías Buades, M. Mar Sureda Barbosa, Joana Tortella Morro, Lucía Ugarriza Hierro, Silvia Vega García. Canarias: Pilar Aguilar Utrilla, M. Carmen Artiles Ruano, M. Isabel Cardenes Romero, Jonás de la Cruz Cabrera, Margarita García García, M. Carmen Guerra, Ricardo Koch, M. Huertas Llamas Martínez, M. Elena Martín Santana, Alicia Monzón Guerra, Marta Moreno Ramos, Caridad Sánchez Artiles, Lucía Tejera Pulido, José M. Toscano, Carlos Prieto, Aurelia Perdomo. Galicia: Francisco Castrillo Villar, Pilar

Cobas Pacín, M. Jesús Colas Martínez, Coral Díez Pérez, Peregrina Eiroa Patiño, Ana Fernández Álvarez, Luis Fuciños Cebreiro, J. Antonio Gómez Villalobos, M. Esther González García-Mayor, Ricardo M. Héctor Sanz, Susana Hernáiz Valero, Esther López Carbajales, J. Luis López Vilar, Elena Lorenzo Llauger, Elisa Mosquera Gayoso, Concepción Nogueiras Santas, M. Pilar Pintos Martínez, M. Teresa Ríos Rey, Lucía Rodríguez Nieto, Santiago Santidrián Arias, Jesús Sueiro Justel. Madrid: Raquel Baños Morras, José M. Casanova Colomina, Santiago Castellanos Redondo, M. Teresa Cobos Hinojal, José Corral Brihuega, M. Canto de Hoyos Alonso, Belén de la Fuente Martín, Silvia de las Heras Loa, Angélica Fajardo Alcántara, M. Jesús Ferrer Signes, Antonia García del Val, M. Mar García Rabanal, Gema García Sacristán, Álvaro García Vega, M. Elena Gerez Sánchez-Escribano, Paloma González Escobar, Rosa M. González San Segundo, M. Elena Hermida López, Paloma Hernández Almarza, Ana Ibarra Sánchez, Ángeles Lagos Aguilar, Ascensión Lázaro Damas, M. Eugenia López Delgado, Guillermina López Fernández, Rosario López Morell, M. José Lucena Martín, Jaime Marín Cañada, Rosa Martín de Cabo, Blanca Matilla Pardo, Teresa Mazarro Enrique, Cristina Moral Moraleda, Adela Moreno Mateos, Joaquín Morera Montes, Renata Muñoz Bieber, Javier Muñoz Gutiérrez, Alicia Muñoz Núñez, M. Arantzazu Murciano Antón, Patricia Navarro Gil, Lourdes Pulido Izquierdo, Carmen Rodríguez Fernández, Ana Rodríguez Nebreda, M. Elena Rodríguez Quiroga, M. Asunción Rosado López, Ana Ruiz Molina, Rocio Susana Ruiz Vargas, Irminda Saldaña Alonso, Mar Sánchez Martín, Laura Santos Larregola, Juana M. Torres Martínez, Gema Val Morales, Amalia Velázquez García, Lourdes Visedo Campillo, Antonio Yagüe Hernando. Rioja: Ascensión Aicua Sadia, M. Carmen Aurenzán Sánchez, Carmen Babace Isturiz, Diego Beni Ruiz, Nieves Calavia Rueda, M. Mar Díez Casado, M. Ángeles Espeso Fernández Valderrama, Francisco García Marín, Tomás García Martínez, Ana M. Gómez Ruiz, Elvira Moreno Hernández, Sabino Ornia Rodríguez, M. José Palomo Larrieta, Olga Revilla González, Rosa Ruiz De Austri Fuente, J. Luis Torres Baile, Antonio Trueba Castillo, Ana M. Vázquez Medrano. Asturias: Carmen Alonso Alonso, Fernando Álvarez Guisasola, Pablo Belderrain Belderrain, Juan Carlos Bango Melcón, Teresa Díaz Mujica, Deopatria Azucena Esteban Fresno, Rocio Fernández Collar, Leonor Fuentes Martín, Alfonso García Viejo, Ramón Macía Pérez, Carmen Martín López, Ernesto Martínez Estrada, Herminia Menéndez Fernández, Covadonga Monte Llavona, M. Amor Paredes González, Cristina Pérez Canal, Javier Pérez Fernández, M. Mar Pizarro López, Rosa Rodríguez, J. Ignacio Rodríguez-Arias Palomo, Alicia Rodríguez Fernández, Felipe J. Rodríguez Gordaliza, Celia T. Tamargo García, Salvador Tranche Iparraguirre, M. Raimunda Vázquez Aira, Rubén Villa Estébanez. Valencia: Juan Alamar Provecho, M. Teresa Amorós Barber, Miguel Antón Sánchez, Manuel Batalla Sales, Lourdes Bermejo Mora, Núria Bosch Girona, M. Pilar Carceller Sales, Rosa Carrión Villanueva, Teresa Chirivella Raga, Manuela Domingo Orduña, Concepción García Domingo, Carmen Hernández Espinosa, Blanca Folch Marín, Carmen Gandía Moya, Amparo Haya Guaita, Eva M. Izquierdo Hidalgo, Engracia López González, Nuria Mallén Navarro, Pilar Marín Lluch, Amparo Meneu Ferrer, Helena Molina Raga, Adela

Moreno Fernández, Ángeles Pérez Campos, Belén Persiva Saura, Gloria Rabanaque Mallén, Remei Raga Marí, Jazmín Ripoll Pelleró, Pilar Roca Navarro, M. M. Luisa Tregón Moliner.

FINANCIACIÓN

Estudio financiado por TRACE (*Translational Research on Antimicrobial resistance and Community-acquired infections in Europe*).

CONFLICTO DE INTERESES

JMM ha recibido financiación de dos estudios de GSK y Gilead respectivamente. AM y CL han recibido becas para investigación de la Comisión Europea (Seventh Programme Framework y Horizon 2020), Sociedad Catalana de Medicina de Familia, Instituto de Salud Carlos III y Abbott Diagnostics. Los otros autores no declaran ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Llor C, Hernández S. Enfermedad infecciosa en atención primaria: estudio prospectivo efectuado durante un año. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010;28(4):222-6. PMID: 19720435
2. Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R, Elseviers M; ESAC Project Group. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: A cross-national database study. *Lancet*. 2005;365(9459):579-87. PMID: 15708101
3. Plan Nacional Resistencia Antibióticos. Consumos Antibióticos Atención Primaria (Receta oficial y Privada en DHD). Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), 2017. <http://www.resistenciaantibioticos.es/en/node/332> [acceso: 30 de octubre 2018]
4. Bjerrum L, Munck A, Gahrn-Hansen B, Hansen MP, Jarbol DE, Cordoba G, et al. Health Alliance for prudent antibiotic prescribing in patients with respiratory tract infections (HAPPY AUDIT) -impact of a non-randomised multifaceted intervention programme. *BMC Fam Pract*. 2011;12:52. PMID: 21689406
5. Llor C, Bjerrum L, Molero JM, Moragas A, González López-Vvalcárcel B, Monedero MJ, et al. Long-term effect of a practice-based intervention (HAPPY AUDIT) aimed at reducing antibiotic prescribing in patients with respiratory tract infections. *J Antimicrob Chemother*. 2018;73(8):2215-22
6. Munck AP, Gahrn-Hansen B, Sogaard P et al. Long-lasting improvement in general practitioners' prescribing of antibiotics by means of medical audit. *Scand J Prim Health Care*. 1999;17(3):185-90. PMID: 10555250
7. Cots JM, Alós JI, Bárcena M, Boleda X, Cañada JL, Gómez N, et al. Recomendaciones para el manejo de la faringoamigdalitis aguda del adulto. *Aten Primaria*. 2015;47(8):532-43. PMID: 26025360
8. van der Velden AW, Pijpers EJ, Kuyvenhoven MM, Tonkin-Crime SK, Little P, Verheij TJ. Effectiveness of physician-targeted interventions to improve antibiotic use for respiratory tract infections. *Br J Gen Pract*. 2012;62(605):e801-7. PMID: 23211259

9. Gjelstad S, Høye S, Straand J, Brekke M, Dalen I, Lindbæk M. Improving antibiotic prescribing in acute respiratory tract infections: cluster randomised trial from Norwegian general practice (prescription peer academic detailing (Rx-PAD) study). *BMJ*. 2013 Jul 26;347:f4403. PMID: 23894178
10. Llor C, Monedero MJ, García G, Arranz J, Cots JM, Bjerrum L. Interventions to improve adherence to first-line antibiotics in respiratory tract infections. The impact depends on the intensity of the intervention. *Eur J Gen Pract*. 2015;21(1):12-8. PMID: 25112148
11. Meeker D, Linder JA, Fox CR, Friedberg MW, Persell SD, Goldstein NJ, et al. Effect of behavioral interventions on inappropriate antibiotic prescribing among primary care practices: A randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;315:562-70. PMID: 26864410

Brief Report

Ángela Romero-Alegría¹
Michele Hernandez
Cabrera²
Virginia Velasco-Tirado³
Elena Pisos Álamo²
Javier Pardo-Lledías⁴
Nieves Jaén Sánchez²
Moncef Belhassen-García^{1*}
José Luis Pérez Arellano^{2*}

Fake imported tropical diseases: A retrospective study

¹Servicio de Medicina Interna. Complejo Asistencial Universitario de Salamanca (CAUSA). Instituto de investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL). Centro de Investigación de Enfermedades Tropicales de la Universidad de Salamanca (CIETUS). Universidad de Salamanca.

²Departamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas e Instituto de Biomedicina. Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Unidad de Enfermedades Infecciosas y Medicina Tropical. Complejo Hospitalario Materno Insular Las Palmas de Gran Canaria.

³Servicio de Dermatología. CAUSA. IBSAL. CIETUS. Universidad de Salamanca.

⁴Servicio de Medicina Interna, Hospital General de Palencia "Río Carrión", C/ Donantes de Sangre, Palencia, Spain.

Article history

Received: 20 June 2018; Revision Requested: 6 July 2018; Revision Received: 2 October 2018; Accepted: 2 October 2018

ABSTRACT

Background. When we evaluate a patient with a suspected imported disease we cannot forget to include any autochthonous causes that may mimic imported pathologies to avoid misdiagnosis and therapeutic delay.

Methods. A descriptive longitudinal retrospective study was designed with patients in whom an imported disease was suspected but who were finally diagnosed with autochthonous processes. The patients were selected from two internal medicine practices specializing in tropical diseases between 2008–2017 in Spain.

Results. We report 16 patients, 11 (68.7%) were males, and the mean age was 43.4 ± 13.7 years old. Thirteen patients (81.2%) were travellers. Half of the patients were from Latin America, 7 (43.5%) were from Africa, and 1 (6.2%) was from Asia. The time from trip to evaluation ranged between 1 week and 20 years (median, 4 weeks), and the mean time from evaluation to diagnosis was 58.4 ± 100.9 days. There were 5 (31.2%) cases of autochthonous infection, 5 (31.2%) cases of cancer, 2 (12.5%) cases of inflammatory disease, and 2 (12.5%) cases of vascular disease.

Conclusions. Travel or migration by a patient can sometimes be a confusing factor if an imported disease is suspected and may cause delays in the diagnosis and treatment of an autochthonous disease. We highlight that 1/3 of the patients with autochthonous diseases in this study had cancer. The evaluation of imported diseases requires a comprehensive approach by the internist, especially if he specializes in infectious and/or tropical diseases and is, therefore, the best qualified to make an accurate diagnosis.

Key words: Traveller; Immigrant; Imported diseases; Tropical medicine

Falsas enfermedades tropicales: un estudio retrospectivo

RESUMEN

Introducción. La evaluación de un enfermo con sospecha de patología importada debe incluir las causas autóctonas que puedan simular enfermedades importadas, para evitar un diagnóstico erróneo y un retraso terapéutico.

Métodos. Estudio retrospectivo longitudinal descriptivo de pacientes con sospecha de patología importada con diagnóstico final de proceso autóctono. Los pacientes fueron seleccionados en dos consultas especializadas en enfermedades tropicales de dos hospitales españoles entre 2008–2017.

Resultados. Se obtuvieron 16 pacientes, 11 (68,7%) hombres. La edad media fue de $43,4 \pm 13,7$ años. Trece pacientes (81,2%) eran viajeros. Ocho (50%) pacientes eran latinoamericanos, 7 (43,5%) africanos y un paciente asiático (6,2%). El tiempo desde el viaje hasta la evaluación osciló entre 1 semana y 20 años. El tiempo medio desde la evaluación hasta el diagnóstico fue de $58,4 \pm 100,9$ días. Hubo 5 (31,2%) casos de infección autóctona, 5 (31,2%) casos de cáncer, 2 (12,5%) casos de enfermedad inflamatoria y 2 (12,5%) casos de patología vascular.

Conclusiones. El origen del paciente o el antecedente de un viaje pueden ser factores de confusión durante el proceso clínico y causar un retraso diagnóstico y terapéutico. Por lo tanto, es aconsejable una visión amplia al evaluar estas enfermedades. Destacamos que un tercio de los pacientes presentó un diagnóstico final de neoplasia.

Palabras clave: Viajeros; inmigrantes; enfermedades importadas; medicina tropical.

Correspondence:

Moncef Belhassen-García

Servicio de Medicina Interna. Unidad de Enfermedades Infecciosas. CAUSA. IBSAL. CIETUS, Universidad de Salamanca. Paseo San Vicente 58-182, 37007, Salamanca Spain.

Phone.: +34 923291306.

Fax +34923291131.

E-mail: mbelhassen@hotmail.com

*These authors contributed equally to this work.

INTRODUCTION

In a global world, knowledge of imported diseases is essential in daily practice, both for the microbiologist and for the clinician who diagnoses and treats infectious diseases in returned travellers and migrants [1,2]. According to the World Tourism Organization, there were 1235 million international tourists worldwide during 2016 [3]. Tropical and subtropical countries where there is a greater risk of contracting an infectious disease are among the most frequently visited tourist destinations. Another aspect of travel is immigration and settled immigrants who visit their relatives; *visiting friends and relatives* (VFR) in the tropics is a growing reality in Europe. All these factors have significantly increased the number of people at risk of an imported disease [4,5].

It is necessary to take a global view of a patient who has travelled or immigrated because we have to include both imported and autochthonous diseases in the differential diagnosis [6] since autochthonous diseases can mimic imported diseases, producing delays in diagnosis and therapy. Additionally, the presence of fever does not always indicate infection because it can also be due to other causes, such as heat stroke [7], long-travel-related thromboembolism [8], autoimmune diseases triggered by different factors during the trip (systemic lupus erythematous or inflammatory bowel disease) [9], or adverse drug reactions.

In the case of travellers, approximately half of the diseases correspond to diseases similar to those of the native population, and the circumstances of the trip (e.g., changes in climatic conditions, exposure to different ecosystems, hygiene difficulties, antimicrobial consumption, and different food) facilitate their development [10,11].

In the case of immigrants, much of their pathology will depend on their socio-economic situation, the frequency of multiple concurrent diseases, the country of origin, and the host country; in those cases, universal processes must always be disregarded as tuberculosis, viral hepatitis and sexually transmitted diseases [12]. Another aspect to take into consideration with regard to immigrants is the language difficulties and cultural differences, which require careful collection of their medical history [13].

The objective of this paper is to report our experience of cases when an imported disease was suspected but the final diagnosis was an autochthonous process.

PATIENTS AND METHODS

A descriptive longitudinal retrospective study was designed with patients in whom an imported disease was suspected but who were finally diagnosed with autochthonous processes. Patients were selected for this study from two internal medicine practices specializing in tropical diseases: *i)* the Unit of Infectious Diseases and Tropical Medicine of the Complejo Hospitalario Universitario Insular-Materno Infantil de Gran Canarias, Las Palmas, Spain (CHUIMIGC), between 1999 and 2017 and *ii)*

the Tropical Medicine Consultation of the Infectious Diseases Section of the Complejo Asistencial de Salamanca, Salamanca, Spain (CAUSA), between 2008 and 2017. Patients were referred from primary care and other hospital services because imported diseases were suspected, but the patients were finally diagnosed with autochthonous diseases.

Imported diseases are defined as those diseases acquired in places where they are autochthonous but diagnosed and treated in areas where they do not exist or are very rare. VFR is defined as an immigrant who settled in Spain who returns to his country of origin to visit relatives or friends.

The data collected were the hospital where the patient had been treated, the country of origin or destination, the type of patient (traveller, immigrant or VFR), age, sex, clinical data, presumptive and final diagnoses, and time from trip to diagnosis. Patients with missing data were excluded from the study.

RESULTS

During the study period, a total of 3,109 (1,751 at CHU-IMIGC and 1,358 at CAUSA) patients were attended at both centres. Sixteen (0.5%) patients were selected, 10 from CHU-IMIGC and 6 from CAUSA. The main epidemiological and clinical data are listed in table 1. Eleven patients were males, and the mean age was 43.4 ± 13.7 years old. Thirteen patients (81.2%) were travellers. Of the 16 selected patients, 8 (50%) patients came from Latin America, 7 (43.75%) came from Africa, and 1 (6.25%) came from Asia. The time from trip to evaluation was between 1 week and 20 years (the median was 4 weeks). The mean time from evaluation to diagnosis was 58.4 ± 100.9 days. There were 5 (31.2%) cases of autochthonous infection, 5 (31.2%) cases of cancer, 2 (12.5%) cases of inflammatory disease, and 2 (12.5%) cases of vascular disease.

DISCUSSION

The occurrence of diseases related to international travel is very frequent, affecting between 20 and 60% of travelers. However, most of the problems are self-limiting or of little importance, so they do not require medical evaluation. Globally, it is estimated that approximately 10% of returning travellers visit a doctor with a health problem [14]. Additionally, migration has contributed to the emergence of certain infectious diseases in host countries.

In the literature, there have been multiple studies on infectious pathology that can be found in both travellers [1] and migrants [15,16]. When we evaluate a patient with a probable imported disease, we have to take into account the country of origin and the symptoms that are characteristic of an imported infectious disease [17]. However, to avoid a therapeutic delay, we cannot forget to include other causes in the differential diagnosis. We did not find any published cases of patients whose final diagnosis was an autochthonous pathology.

In our study, the average age was relatively young, the most common autochthonous diagnosis was a neoplasm

Table 1 Main epidemiological and clinical data of 16 patients included in the study.

Nº	Hospital	Age (Years)	Sex	Country of origin or destination	Type of patient	Time since trip to evaluation (Weeks)	Clinical data	Presumptive diagnosis	Final diagnosis	Test key	Time to diagnosis (Days)
1	CHUIMIGC ^a	48	Female	Dominican Republic	Traveller	4	Jaundice	Hepatitis A virus	Hepatitis B virus	Serology Incubation period	7
2	CHUIMIGC ^a	34	Male	Morocco	Traveller	2	Tourniquet test	Dengue	Lymphoma Chronic lymphatic leukemia	Blood count	1
3	CHUIMIGC ^a	40	Female	Cuba	Traveller	510	Skin lesions	Mycobacteriosis	Epithelioid sarcoma	Biopsy	21
4	CHUIMIGC ^a	18	Male	Costa Rica	Traveller	1	Orchitis	Brucellosis	Mumps orchitis	Serology	14
5	CHUIMIGC ^a	18	Female	Jamaica	Traveller	4	Erythema nodosum	Histoplasmosis	Streptococcal infection	Serology	14
6	CHUIMIGC ^a	57	Male	Costa Rica	Traveller	2	Fever	Malaria	Prostatitis	Meares test	5
7	CHUIMIGC ^a	45	Male	Central America	Traveller	4	Worm in feces	Helminthiasis	Eathworm	Morphology	1
8	CHUIMIGC ^a	60	Male	Equatorial Guinea	Traveller	1,020	Hyperthermia	Malaria	Pseudopheochromocytoma	Multiple	365
9	CHUIMIGC ^a	52	Male	Thailand	Traveller	4	Diarrhoea Eosinophilia	Strongyloidiasis	Crohn's disease	Biopsy	60
10	CHUIMIGC ^a	62	Male	Senegal	Traveller	1	Obtundation	Mefloquine toxicity	Subdural hematoma	Brain CT ^c	30
11	CAUSA ^b	27	Female	Egypt	Traveller	1	Jaundice	Hepatitis A	Cholelithiasis	Ultrasound	30
12	CAUSA ^b	43	Male	Colombia	Immigrant	100	Eosinophilia	Helminthiasis	Eosinophilic esophagitis	Gastroscopy Allergy testing	30
13	CAUSA ^b	38	Male	Senegal	Traveller	4	Eosinophilia	Helminthiasis	Relapse of adenocarcinoma	Abdominal CT ^c	270
14	CAUSA ^b	45	Male	Nigeria	Immigrant	12	Diarrhoea	Infectious diarrhoea	Crohn's disease	Colonoscopy	60
15	CAUSA ^b	64	Male	Kenya	Traveller	4	Fever Chest pain	Myocarditis	Heart attack	Echocardiography Cardiac catheterization	5
16	CAUSA ^b	43	Female	Bolivia	VFR ^d	0.14	Fever Abdominal pain	Giardia	Cholangiocarcinoma	Abdominal CT ^c	21

^aCHUIMIGC: Complejo Hospitalario Universidad Insular-Materno Infantil Gran Canarias, ^bCAUSA: Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, ^cCT: Computed tomography, ^dVFR: visiting friends and relatives

(31.2%), and the diagnosis was made through tests that were not included in the patient's initial screening (i.e., CT and biopsy). In our work, the initial presumptive diagnosis was always an infection, notwithstanding that the symptoms were very diverse. It should be noted that although the mean time to diagnosis was 58.4 days, in cases where it took longer, the patients were eventually diagnosed with cancer. We highlight this group because in our series, death occurred as a result. Autochthonous infections were the second most common pathologies diagnosed; and immune or vascular diseases were less frequently diagnosed. In the group of patients who had an infection, there was a short time to diagnosis because diagnosis was reached as the result of simple tests that were usually included in the initial protocol.

Therefore, we conclude that being a traveller or a migrant patient can sometimes be a confusing factor if an imported disease is suspected and may cause delays in the diagnosis and treatment of an autochthonous disease. We highlight that one-third of the patients with autochthonous diseases had cancer. The evaluation of imported diseases requires a comprehensive approach by the internist, especially if he specializes in

infectious and/or tropical diseases and is, therefore, the best qualified to make an accurate diagnosis.

FUNDING

None to declare

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare that have no conflict of interest.

REFERENCES

1. Pérez-Arellano J-L, Górgolas-Hernández-Mora M, Salvador F, Carranza Rodríguez C, Ramírez-Olivencia G, Martín-Echeverría E, et al. Executive summary of imported infectious diseases after returning from foreign travel: Consensus document of the Spanish Society for Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2018;36(3):187-193. DOI: 10.1016/j.eimc.2017.02.009.
2. Bocanegra C, Salvador F, Sulleiro E, Sánchez-Montalvá A, Pahissa A, Molina I. Screening for imported diseases in an immigrant pop-

- ulation: experience from a teaching hospital in Barcelona, Spain. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. Am J Trop Med Hyg; 2014;91(6):1277–81. PMID: 25331805
3. World Tourism Organization. www2.unwto.org. [cited 2017 Dec 11].
4. Stienlauf S, Segal G, Sidi Y, Schwartz E. Epidemiology of travel-related hospitalization. *J Travel Med*. 2005;12(3):136–41. PMID: 15996442
5. Monge-Maillo B, Norman FF, Pérez-Molina JA, Navarro M, Díaz-Menéndez M, López-Vélez R. Travelers visiting friends and relatives (VFR) and imported infectious disease: travelers, immigrants or both? A comparative analysis. *Travel Med Infect Dis*. 2014;12(1):88–94. PMID: 23907026
6. Ansart S, Perez L, Vergely O, Danis M, Bricaire F, Caumes E. Illnesses in travelers returning from the tropics: a prospective study of 622 patients. *J Travel Med*. 2005;12(6):312–8. PMID: 16343382
7. Bouchama A, Knochel JP. Heat stroke. *N Engl J Med*. 2002;346(25):1978–88. PMID: 12075060
8. Partsch H. Air travel-related deep venous thrombosis. Vienna views. *Cardiovasc Surg*. 2001;9(2):147–9–discussion153–6. PMID: 11250179
9. Font Franco J, Cervera Segura R. [Diagnostic evaluation of fever among patients with systemic autoimmune disease. Infection versus inflammatory activity]. *Rev Clin Esp*. 2001;201(11):648–9. PMID: 11786133
10. Ryan ET, Wilson ME, Kain KC. Illness after international travel. *N Engl J Med*. Massachusetts Medical Society; 2002;347(7):505–16. PMID: 12181406
11. Freedman DO, Weld LH, Kozarsky PE, Fisk T, Robins R, Sonnenburg von F, et al. Spectrum of disease and relation to place of exposure among ill returned travelers. *N Engl J Med*. 2006;354(2):119–30. PMID: 16407507
12. Monge-Maillo B, Jiménez BC, Pérez Molina JA, Norman F, Navarro M, Pérez-Ayala A, et al. Imported infectious diseases in mobile populations, Spain. *Emerg Infect Dis*. 2009;15(11):1745–52. PMID: 19891861
13. Suurmond J, Seeleman C. Shared decision-making in an intercultural context. Barriers in the interaction between physicians and immigrant patients. *Patient Educ Couns*. 2006;60(2):253–9. PMID: 16442467
14. O'Brien DP, Leder K, Matchett E, Brown GV, Torresi J. Illness in returned travelers and immigrants/refugees: the 6-year experience of two Australian infectious diseases units. *J Travel Med*. 2006;13(3):145–52. PMID: 16706945
15. Vilajeliu Balagué A, Las Heras Prat de P, Ortiz-Barreda G, Pinazo Delgado MJ, Gascón Brustenga J, Bardají Alonso A. [Imported parasitic diseases in the immigrant population in Spain]. *Rev Esp Salud Pública*; 2014;88(6):783–802. PMID: 25418568
16. Pérez Molina JA, López-Polín A, Treviño B, Molina I, Goikoetxea J, Díaz-Menéndez M, et al. 6-year review of +Redivi: a prospective registry of imported infectious diseases in Spain. *J Travel Med*. 2017 Sep 1;24(5). PMID: 28931128
17. Meade MS, Emch M. *Medical Geography*. 2010 The Guilford Press. A Division Of Guilford Publications Inc. 72 Spring Street, New York, USA.

Original breve

Marina Fernández Torres¹
Itziar Angulo López¹
Patricia Ruiz Bueno²
Marta González Martínez²
Carlos Ruiz de Alegría Puig¹
Jesús Rodríguez Lozano¹
Jesús Agüero Balbín^{1,4}
Javier Crespo García^{3,5}
Jorge Calvo Montes¹

Peritonitis bacteriana espontánea por *Listeria monocytogenes*: presentación de ocho casos (1992-2017) y revisión de la literatura

¹Servicio de Microbiología y Parasitología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla-IDIVAL, Santander, Cantabria, España.

²Servicio de Digestivo, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, Cantabria, España.

³Servicio de Digestivo, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla-IDIVAL, Santander, Cantabria, España. CIBERehd, Madrid, España.

⁴Departamento de Biología molecular, Universidad de Cantabria, España.

⁵Departamento de Medicina y Psiquiatría, área de Digestivo y Hepatología, Universidad de Cantabria, España.

Article history

Received: 5 July 2018; Revision Requested: 4 September 2018; Revision Received: 5 October 2018; Accepted: 8 October 2018

RESUMEN

Introducción. La peritonitis bacteriana espontánea (PBE) es una entidad frecuente y grave en pacientes cirróticos o con ascitis por otras causas. Sin embargo, *Listeria monocytogenes* es un microorganismo que excepcionalmente se ha identificado como agente causal de PBE.

Métodos. En este estudio se realizó un análisis descriptivo de los casos de PBE por *L. monocytogenes* en nuestro centro durante 26 años (1992-2017).

Resultados. Se diagnosticaron un total de 8 casos, con una edad media de 58 años, sin diferencia en la distribución de sexos y todos ellos de adquisición comunitaria. La mitad de los casos eran pacientes con hepatopatía de base, dos con neoplasia activa, uno en programa de diálisis peritoneal y otro presentaba cardiopatía hipertensiva. Seis de los pacientes (75%) recibieron una cefalosporina de tercera generación como tratamiento empírico. La evolución clínica fue favorable después de recibir tratamiento dirigido en 5 de los pacientes (62,5%). Sin embargo, tres de ellos, menores de 59 años, fallecieron. El serotipado realizado a las cepas de *L. monocytogenes* reveló que la mitad era serovariedad 4, dos cepas 1/2a y una 1/2c. El total de las cepas fue sensible a ampicilina, meropenem, eritromicina y cotrimoxazol.

Conclusiones. Destacamos la importancia de tener en cuenta esta etiología en pacientes con hepatopatías y con datos clínicos o de laboratorio sugestivos de PBE, principalmente por la necesidad de tratamiento específico distinto al utilizado convencionalmente de forma empírica.

Palabras clave: *Listeria monocytogenes*, peritonitis bacteriana espontánea, listeriosis, diálisis peritoneal, hepatopatía.

Spontaneous bacterial peritonitis caused by *Listeria monocytogenes*: eight case reports (1992-2017) and literature review

ABSTRACT

Background. Spontaneous bacterial peritonitis (SBP) is a frequent and severe entity in patients with cirrhosis or ascites due to other causes. However, *Listeria monocytogenes* is a microorganism that has been scarcely identified as a causative agent of SBP.

Methods. In this study, a descriptive analysis of cases of *L. monocytogenes* SBP was carried out in our center for 26 years (1992-2017).

Results. A total of eight patients were diagnosed, with an average age of 58 years, with no differences in sex distribution and all of them were community acquired cases. Half of the patients had underlying liver disease, two of them active malignancies; one was undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis and the last one with hypertensive heart disease. Six (75%) of the patients received a third-generation cephalosporin as empirical treatment. The clinical course was favorable after receiving directed antibiotic treatment in five (62.5%) of the patients. However, three of them, under the age of 59, died. Serotyping of *L. monocytogenes* isolates revealed that half of them were serovar 4, two 1 / 2a and the remaining one 1 / 2c. All strains were susceptible to ampicillin, meropenem, erythromycin and cotrimoxazole.

Conclusions. We conclude by emphasizing the importance of taking this etiology into account in patients with underlying liver disease and with clinical or laboratory data suggesting SBP, mainly due to the need for specific antibiotic treatment different from conventionally empirically used.

Keywords: *Listeria monocytogenes*, spontaneous bacterial peritonitis, listeriosis, continuous ambulatory peritoneal dialysis, liver disease.

Correspondencia:
Marina Fernández Torres.
Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Avda. Valdecilla 25,
39008 Santander, Cantabria.
Teléfono: 607987609
Fax: 942203462
E-mail: marina.f.torres@outlook.com

INTRODUCCIÓN

La peritonitis bacteriana espontánea (PBE) se define como una infección bacteriana del líquido ascítico en ausencia de una fuente evidente de infección intraabdominal. Es una complicación frecuente y grave que pueden sufrir los pacientes con ascitis y cirrosis.

El diagnóstico de la PBE se basa en el recuento de polimorfonucleares (PMN) en el líquido ascítico obtenido mediante paracentesis diagnóstica. El recuento de PMN mayor o igual a 250/mm³, determinado por microscopía, es diagnóstico de PBE. Así mismo, a pesar de no ser necesario para el diagnóstico, se recomienda el cultivo de líquido ascítico para guiar el tratamiento antibiótico, preferiblemente inoculando 10 mL en frascos de hemocultivo, aerobio y anaerobio, para mejorar la sensibilidad. Se hace además imprescindible la extracción de hemocultivos previa a la administración de antibiótico cuando se sospeche una PBE, ya que en un gran número de pacientes se aislará el microorganismo causante de la PBE en sangre periférica [1].

La PBE se produce como resultado de la translocación bacteriana desde el intestino a la cavidad peritoneal, por lo que los bacilos gramnegativos pertenecientes a la familia Enterobacteriaceae, como *Escherichia coli* o *Klebsiella pneumoniae*, o los cocos grampositivos de los géneros *Streptococcus* o *Enterococcus* son los principales agentes causales. Según las guías europeas actuales, el tratamiento empírico de la PBE consiste en la administración de una cefalosporina de 3ª generación (preferiblemente cefotaxima), cuyo espectro de actividad cubre los microorganismos causantes más frecuentes [2].

De manera excepcional, *Listeria monocytogenes* puede causar PBE. Tras revisar la literatura, hemos encontrado 128 casos que describan esta entidad, cuyo diagnóstico es especialmente importante, ya que *L. monocytogenes* presenta resistencia intrínseca a las cefalosporinas de 3ª generación, que como se ha señalado, constituyen el tratamiento empírico de la PBE [3].

El objetivo de este estudio es revisar los casos de PBE por *L. monocytogenes* en nuestro centro en un periodo de 26 años (1992-2017), evaluando la incidencia, analizando los posibles factores de riesgo y las características clínicas de los casos, así como determinar los serotipos de las cepas causales por su interés epidemiológico.

PACIENTES Y MÉTODOS

Estudio descriptivo retrospectivo de los casos de PBE por *L. monocytogenes* recogidos en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla desde Enero de 1992 hasta Diciembre de 2017. Este complejo hospitalario cuenta con 932 camas y está localizado en la Comunidad Autónoma de Cantabria, con una población de referencia de más de 300.000 habitantes.

Fueron incluidos todos los pacientes que cumplían la definición de caso de PBE por *L. monocytogenes*: recuento de PMN en el líquido ascítico de $\geq 250/\text{mm}^3$, además del aislamiento de

L. monocytogenes en el líquido ascítico, y ausencia de otra infección intraabdominal.

Se diseñó un cuestionario estandarizado para recoger los siguientes datos de los pacientes a partir de la historia clínica: datos demográficos, fecha de ingreso, patología de base, manifestaciones clínicas, análisis del líquido ascítico, antibioterapia empírica y dirigida, y evolución.

Las muestras de líquido ascítico remitidas al Servicio de Microbiología se cultivaron en agar sangre, agar chocolate y agar MacConkey (Oxoid). Tras la identificación presuntiva de las colonias (beta-hemólisis débil en agar sangre) y de la tinción de Gram (coco bacilo gram positivo), las cepas se identificaron de forma definitiva como *L. monocytogenes* por diversos métodos en función de la disponibilidad: MALDI-TOF MS (Vitek® MS (bioMérieux), tarjetas GP de Vitek® 2 (bioMérieux) y/o galerías bioquímicas API Coryne versión 4.0 (bioMérieux). El serotipado de las cepas se realizó mediante un método de aglutinación (BD Difco™ *Listeria* O Antisera) y PCR específica *in-house*, adaptada de Michel Doumith et al., 2004 [4].

Para el estudio de sensibilidad antibiótica se utilizaron tiras de gradiente en agar Mueller-Hinton suplementado con 5% sangre de caballo y β -NAD (MHF, Oxoid) incubadas durante 24 horas a $35^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$ y en una atmósfera con 5% de CO₂. Se ensayaron los siguientes antibióticos: ampicilina, meropenem, eritromicina y cotrimoxazol. La sensibilidad antibiótica fue interpretada aplicando las guías de EUCAST 2018 [5] y CLSI M45-A3 [6].

RESULTADOS

La tasa de incidencia media anual de PBE en nuestra área en los últimos cuatro años (2014-2017) ha sido de 4.7 casos por cada 100.000 habitantes. De los 56 casos de PBE, cuatro (7.14%) fueron producidos por *L. monocytogenes*. En el periodo del estudio comprendido desde 1992 a 2017 fueron diagnosticados ocho casos de PBE por *L. monocytogenes*, cuyas principales características se describen en la tabla 1. La edad media de los pacientes fue de 58 años y no hubo diferencias en la distribución por sexos. Todos pertenecían a la Comunidad Autónoma de Cantabria. Entre los antecedentes, en la mitad de los casos la patología de base fue la hepatopatía crónica con evolución a cirrosis, dos eran pacientes oncológicos, un caso de insuficiencia renal crónica en programa de diálisis peritoneal y una paciente con cardiopatía hipertensiva. Las dos pacientes oncológicas estaban siendo tratadas con regímenes quimioterapéuticos basados en paclitaxel y bevacizumab en el momento del diagnóstico. La adquisición fue comunitaria en el 100% de los casos.

En cuanto al examen del líquido ascítico, el recuento medio de leucocitos fue de 3370 células/mm³ (rango: 960 - 6400 células/mm³) con un recuento de PMN en la totalidad de pacientes ≥ 250 células/mm³.

Seis de los pacientes (75%) recibieron una cefalosporina de tercera generación como tratamiento empírico, uno de ellos asociado a vancomicina y otro a meropenem. En un caso se

Tabla 1 Características clínicas de los casos de PBE por *L. monocytogenes* en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla en un periodo de 26 años, 1992-2017.

Nº de Caso	Fecha de ingreso	Edad/ Sexo	Patología de base	Análisis líquido ascítico		Tratamiento		Evolución
				Leucocitos/mm ³	%PMN ^a	Empírico	Dirigido	
1	10/12/1992	48/H	Hepatitis C, diabetes mellitus, Hepatopatía alcohólica	4.800	75	Cefotaxima	Cefotaxima + ampicilina (7 días), imipenem	Sepsis > Exitus
2	27/10/1993	59/H	Cirrosis hepática de origen alcohólico, diabetes mellitus insulinodependiente	6.400	50	Cefotaxima	Cefotaxima + ampicilina	Exitus
3	01/02/2007	64/H	Insuficiencia renal crónica en diálisis peritoneal	3.200	70	Ceftazidima + vancomicina	-	Curación
4	27/09/2013	48/M	Carcinoma ductal infiltrante de mama izquierda con progresión ósea y hepática	960	60	Ceftriaxona	-	Exitus
5	19/01/2015	42/M	Carcinoma intraductal de mama derecha con progresión ósea, pleural y abdominal. Ascitis quílosa	1.600	50	-	Ampicilina + gentamicina	Curación
6	14/05/2015	41/M	Cirrosis hepática de origen alcohólico	1.200	60	Cefotaxima + meropenem	Ampicilina + cotrimoxazol	Curación
7	26/02/2016	88/M	Hipertensión arterial con cardiopatía hipertensiva	5.600	50	Piperacilina / tazobactam	Ampicilina + meropenem	Curación
8	23/08/2017	74/M	Cirrosis hepática de origen desconocido con trombosis portal	3.200	10	Cefotaxima	Amoxicilina + meropenem	Curación

^a% PMN: porcentaje de leucocitos polimorfonucleares sobre el nº total de leucocitos.

inició antibioterapia con piperacilina-tazobactam y otro caso no recibió terapia antibiótica empírica. La evolución clínica fue favorable después de recibir tratamiento en cinco de los pacientes (62,5%). Sin embargo, tres de ellos menores de 59 años, fallecieron, uno de ellos tras presentar sepsis como complicación.

De los 8 casos disponíamos de la correspondiente cepa archivada en 6 casos, todos los cuales se confirmaron de nuevo como *L. monocytogenes* tanto por métodos bioquímicos (API Coryne, (bioMérieux) y Vitek® 2 GP (bioMérieux), como por técnicas de espectrometría de masas Vitek® MS (bioMérieux), con el 100% de concordancia entre los métodos utilizados.

No se observó infección polimicrobiana en ningún caso. Los aislamientos de *L. monocytogenes* correspondieron a se-

rovariedad 4 (50%), 1/2a (25%) y 1/2c (12,5%). Todas las cepas fueron sensibles a ampicilina, meropenem, eritromicina y cotrimoxazol, aplicando tanto puntos de corte de EUCAST 2018 como del documento CLSI M45-3ª edición.

DISCUSIÓN

L. monocytogenes es un cocobacilo grampositivo anaerobio facultativo, ubicuo en la naturaleza que se comporta como patógeno intracelular facultativo. La infección se adquiere por consumo de alimentos contaminados y habitualmente es patógeno en pacientes con inmunodepresión celular, neonatos, mujeres embarazadas y ancianos. El uso de inhibidores de la bomba de protones también se ha asociado con un mayor

riesgo de listeriosis [7]. Las formas clínicas de infección más frecuentes son las meningitis y bacteriemias, pero excepcionalmente puede producir abscesos cerebrales, artritis séptica, endocarditis, infecciones pleuropulmonares y peritonitis como en la serie de casos descrita por nosotros [8].

La PBE por *L. monocytogenes* es un cuadro infrecuente estando descrito en 128 casos en el mundo, fundamentalmente en pacientes con cirrosis. El primer caso fue descrito en 1977 por Rheingold et al. [9] y según la revisión sistemática de Liatsos et al. en 2012 solamente se publicaron 86 casos entre 1977 y 2011 en pacientes con cirrosis [10]. Este tipo de pacientes con hepatopatía crónica, como en la mitad de nuestros casos, presentan anomalías en los mecanismos de defensa, incluyendo la disfunción en el sistema reticuloendotelial, reducción en los niveles de complemento y disminución en la actividad de los neutrófilos y macrófagos además de tener aumentados los depósitos intracelulares de hierro. Por todo ello, se consideran como un grupo de riesgo para el desarrollo de listeriosis [11]. De hecho, llama la atención la relativa frecuencia en nuestro país de casos publicados de PBE por *L. monocytogenes* respecto a otros países, atribuyéndolo a hábitos dietéticos específicos (frutas y vegetales crudos, productos lácteos elaborados con leche cruda no pasteurizada), factores climáticos y predisposición geográfica, ya que aproximadamente el 14% de adultos sanos son portadores en el tubo digestivo de *L. monocytogenes* [12]. Desde el año 2015 España incluye la listeriosis en el listado de Enfermedades de Declaración Obligatoria (EDO), lo que permite conocer tanto la incidencia real de la listeriosis en las comunidades autónomas como la incidencia global en el país que, que hasta la fecha, se desconocía [13].

Respecto a la mortalidad, la PBE por *L. monocytogenes* en pacientes con cirrosis está asociada con una mortalidad del 27,9%-30,7%, algo inferior a nuestra serie (mortalidad del 37,5%), incluso si se modifica la terapia a ampicilina (el tratamiento adecuado con una duración de 10-14 días) [12,14]. Actualmente, el tratamiento de elección de la PBE por *L. monocytogenes* es la ampicilina en monoterapia o en asociación con un aminoglucósido, no estando claramente definida ni la dosis ni la duración del tratamiento, aunque se sugiere que sea superior a 10-14 días [7]. La cefotaxima, antibiótico empírico de elección en las PBE, no sería eficaz ya que *L. monocytogenes* es intrínsecamente resistente a las cefalosporinas de 3ª generación, por lo que destacamos la importancia de una comunicación temprana entre el Servicio de Microbiología y el clínico ante la mínima sospecha para modificar la antibioterapia y conseguir una adecuada cobertura para este microorganismo.

En el caso de los pacientes en diálisis, en nuestra serie un paciente, la peritonitis por *L. monocytogenes* es aún menos frecuente que en pacientes con hepatopatía. Hasta el momento actual, sólo se han notificado 17 casos a nivel mundial [10,15,16]. Se postula que la patogénesis sería similar a los pacientes con cirrosis, en los que existe una translocación del microorganismo desde el intestino, donde estaría colonizando, hacia la circulación sistémica. La peritonitis por *L. monocytogenes* en este tipo de pacientes no presenta características clínicas diferenciales con respecto a otros agentes etiológicos y el

tratamiento recomendado también es ampicilina asociada o no a aminoglucósidos [16].

Es importante tener en cuenta esta etiología en pacientes con hepatopatías y con datos clínicos o de laboratorio sugestivos de PBE, principalmente por la necesidad de tratamiento específico distinto al utilizado convencionalmente de forma empírica.

Finalmente, gracias a la inclusión en el 2015 de la listeriosis en el sistema EDO y al registro oficial y homogéneo de las comunidades autónomas, se conseguirá una mejora en la prevención y el control de la listeriosis en España.

FINANCIACIÓN

Los autores declaran no haber recibido financiación para la realización de este estudio.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Barreales M., Fernández I. Spontaneous bacterial peritonitis. Rev Esp Enferm Dig 2011; 103(5):255-63. PMID: 21619390.
2. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. J Hepatol 2010; 53 (3): 397-417 doi: 10.1016/j.jhep.2010.05.004.
3. How J, Azar MM, Meyer JP. Are Nectarines to Blame? A Case Report and Literature Review of Spontaneous Bacterial Peritonitis Due to *Listeria monocytogenes*. Conn Med 2015; 79(1): 31-36 PMID: 25960571.
4. Doumth M, Buchrieser C, Glasser P, Jacquet C, Martin P. Differentiation of the major *Listeria monocytogenes* Serovars by Multiplex PCR. J Clin Microbiol, 2004; 42 (8): 3819-3822 doi: 10.1128/JCM.42.8.3819-3822.2004
5. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 8.1, 2018. Disponible en: http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/.
6. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Methods for antimicrobial dilution and disk susceptibility testing of infrequently isolated or fastidious bacteria. Third edition. CLSI guideline M45. Wayne, PA: CLSI; 2016.
7. Shaikh B, Pathak R, Mainali NR, Gupta S. *Listeria monocytogenes* as a cause of spontaneous bacterial peritonitis: a rare entity. J Commun Hosp Intern Med Perspect 2015; 5(1): 26153. doi: 10.3402/jchimp.v5.26153.
8. Gaspar R, Rodrigues S, Macedo G. Spontaneous bacterial peritonitis due to *Listeria monocytogenes*: Always to be remembered. Clin Res Hepatol Gastroenterol 2017; 41 (5): e68-e70. doi: 10.1016/j.

clinre.2017.03.011.

9. Rheingold OJ, Chiprut RO, Dickinson GM, Schiff ER. Spontaneous peritonitis of cirrhosis due to *Listeria monocytogenes*. Ann Intern Med. 1977; 87 (4): 455-456. PMID: 410335
10. Liatsos GD, Thanellas S, Pirounaki M, Ketikoglou I, Moulakakis A. *Listeria monocytogenes* peritonitis: presentation, clinical features, treatment, and outcome. Scand J Gastroenterol. 2012; 47(10): 1129-1140. doi: 10.3109/00365521.2012.704935
11. Arias Miranda IM, Nuño Mateo FJ, Noval Menéndez J, Fonseca Aizpuru EM, Menéndez Calderón MJ. Listeriosis en el adulto. Revisión de 10 casos. An Med Interna 2004; 21: 75-78. PMID: 14974893.
12. Nolla-Salas J, Almela M, Gasser I, Latorre C, Salvadó M, Coll P. Spontaneous *Listeria monocytogenes* peritonitis: a population-based study of 13 cases collected in Spain. Am J Gastroenterol 2002; 97: 1507-1511. doi:10.1111/j.1572-0241.2002.05798.x
13. Disposición 2837 del BOE núm. 65 de 2015. Orden SSI/445/2015, de 9 de marzo, por la que se modifican los anexos I, II y III del Real Decreto 2210/1995, de 28 de diciembre, por el que se crea la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica, relativos a la lista de enfermedades de declaración obligatoria, modalidades de declaración y enfermedades endémicas de ámbito regional. <<https://www.boe.es/boe/dias/2015/03/17/pdfs/BOE-A-2015-2837.pdf>
14. Yecies T, Inagami S. Spontaneous bacterial peritonitis caused by *Listeria monocytogenes* associated with ascitic fluid lymphocytosis: a case report and review of current empiric therapy. Case Rep Hepatol 2013;832457. doi: 10.1155/2013/832457
15. Benjelloun O, Sánchez Álvarez JE, Rodríguez Suárez C, González I, Fernández-Viña A, Núñez M, et al. *Listeria monocytogenes*: una causa infrecuente de peritonitis en diálisis peritoneal. Nefrología 2011; 31 (3): 362365. doi:10.3265/Nefrologia.pre2010.Sep.10631.
16. Bierhoff M, Krutwagen E, van Bommel EF, Verburgh CA. *Listeria* peritonitis in patients on peritoneal dialysis. NethJMed. 2011; 69 (10): 461-464. PMID: 22058269

Brief Report

Joaquim Ruiz

In silico analysis of transferable QepA variants and related chromosomal efflux pumps

Centre de Recerca en Salut Animal (CRESA), Institut de Recerca i Tecnologia Agroalimentaria. Universitat Autònoma de Barcelona, Bellaterra, Spain.

Article history

Received: 29 July 2018; Revision Requested: 5 September 2018; Revision Received: 5 September 2018; Accepted: 21 September 2018

ABSTRACT

Objectives. The present study aimed to detect the presence of undescribed QepA variants in GenBank records.

Material and methods. The DNA and amino acid sequences of QepA1 were compared with what is present in GenBank. Only annealings with a >80% identity were considered. No synthetic or partial sequences were included in the analyses.

Results. The results showed the presence of 10 different QepA variants, 6 of them which were previously non-designated as specific allelic variants. In addition, high identity levels with chromosomal MSF efflux pumps belonging to microorganisms of the *Pseudorhodoferrax* genus and other *Comamonadaceae* were detected.

Conclusions. The presence of undescribed QepA variants in GenBank is reported and the presence of related sequences among members of *Burkholderiales* order is described.

Keywords: QepA; *Comamonadaceae*; transferable mechanisms of quinolone resistance.

Análisis *in silico* de variantes transferibles de QepA y de bombas cromosomales de eflujo relacionadas

RESUMEN

Objetivos. El objetivo del presente estudio fue detectar la presencia en GenBank de variantes de QepA no descritas.

Materiales y métodos. Las secuencias de ADN y ami-

noácidos de QepA1 se compararon en GenBank. Sólo se consideraron las identidades >80%. Las secuencias sintéticas o parciales no se incluyeron en los análisis.

Resultados. Los resultados mostraron la presencia de 10 variantes de QepA, 6 de ellas sin designación alélica. Adicionalmente se observaron elevados niveles de identidad con bombas MSF cromosomales del género *Pseudorhodoferrax* y de otras *Comamonadaceae*.

Conclusiones. Se reporta la presencia en GenBank de variantes no descritas de QepA, así como la presencia en miembros del orden *Burkholderiales* de secuencias relacionadas.

Palabras Clave: QepA; *Comamonadaceae*; Mecanismos Transferibles de Resistencia a Quinolonas.

INTRODUCTION

The efflux pump QepA was first described in 2007 [1,2]. This efflux pump may extrude several quinolones from bacteria, thereby conferring low levels of resistance to these antimicrobial agents and favoring the selection of new alterations able to induce full quinolone resistance [1-3]. In 2008 a new Qep variant differing in 2 amino acid positions was described and named as QepA2 [4]. No further QepA variant was reported until 2015, when QepA3 was described [5]. Finally, in 2017 two independent groups described the last QepA variant with the allelic designation QepA4 [6,7].

A recent study on Qnr (other transferable mechanisms of quinolone resistance), reported the presence of both a high number of erroneous attributions, as well as a series of undescribed alleles, mostly related to the increasing number of sequenced genomes [8].

Therefore, the present study aimed to review the different published QepA variants, determining the presence of hidden transferable QepA variants in GenBank, as well extending the search to closely related chromosome-encoded sequences.

Correspondence:
Joaquim Ruiz
P.O.Box 16, 08214-Badía del Valles, Spain.
E-mail: joruiz.trabajo@gmail.com

MATERIAL AND METHODS

The QepA1 amino acid (GenBank access: BAF63420) and DNA (GenBank access: AB263754) type sequence were compared with what was present in GenBank on July 29, 2018 using the Blast tool. All *qepA* sequences detected amongst microorganisms non-suggestive of being the *qepA* gene ancestor were classified as transferable, irrespective of their chromosome or plasmid encoding loci. Only full sequences were included in the analysis. In all cases it was confirmed whether the sequence was recorded as "QepA", "quinolone efflux pump" or similar references. No annealing with <85% of identity was considered. In addition, a revision of PubMed literature was done to determine both the presence of published reports of the different QepA variants, as well as to identify the microorganisms in which they have most frequently been reported.

The QepA variants recorded in GenBank for which no allelic numeration has been previously established has been designated in this study according: 1) Publishing date of the article in which the sequence was reported (even if the GenBank access provided belonged to the whole bacterial genome); 2) When no article was found the numeration was done in accordance with the oldest GeneBank access record.

RESULTS AND DISCUSSION

Forty-nine sequences fulfilled the selection criteria; 45 were recorded with amino acid data, and of these, 4 QepA sequences had been published with an allelic numeric reference (QepA1 to QepA4) [1,2,4-7] while 3 others had been published without allelic identification [9-11]. The 4 *qepA* DNA sequences without protein translation were identified as *qepA1* (3 sequences) and *qepA4*. Overall, 10 different allelic variants were identified all of which possessed identity levels higher than 99%, differing by a maximum of 5 amino acid residues (table 1). The results showed that most of the studies reporting the presence of QepA were performed in Enterobacteriaceae but also in other Gram-negative bacterial families such as Pseudomonadaceae or Moraxellaceae [12,13] (table 2).

Most of the studies in this field have been focused on the detection of the presence/absence of the *qepA* gene, without analyzing the presence of specific *qepA* alleles. This approach provides information about the presence of a specific mechanism of quinolone resistance. Nonetheless, slightly divergent QepA variants might present differences in substrate specificities leading to increased or decreased affinities or expanding/limiting the spectrum of substrates, as has been described in other efflux pumps [14-16]. Indeed, although it is largely accepted a positive amplification of a *qepA* gene fragment to classify a microorganism as QepA⁺ and the mentioned above >99% of identity among all *qepA* alleles; it is need to consider as a limitation the lack of information about the specific efflux activity of the new described Qep variants.

Twelve GenBank sequences were found as presenting recording errors. Thus, in addition to the 4 aforementioned

non-identified QepA determinants, 5 QepA amino acid sequences were recorded with an incorrect initial ATG (3 QepA1, 1 QepA4 and a new QepA variant) and 3 QepA4 were identified as QacA.

Although outside the scope of the analysis, the presence of other QepA variants among partial QepA sequences was also observed, as demonstrated by the GenBank sequence CDU26477 which presented 3 amino acid differences regarding QepA1, including E50G which is absent in all fully sequenced QepA variants.

These results show the presence of a high number of unrecognized than recognized QepA variants. Furthermore, they show the presence of additional partially sequenced new variants. While the present proposed allele designation was performed to provide a rational to detected new QepA variants, the establishment of allele assignation rules and the development of a structured repository to bring order to QepA nomenclature seems necessary to avoid future chaos in the scientific literature, especially considering the exponential development of genomic studies.

It is of note that different chromosomal sequences of 512 amino acid residues belonging to soil and water living members of the Comamonadaceae family (such as *Pseudorhodoferrax* spp) presenting overall amino acid identity values >80% with QepA1 reaching values of 84% when the comparison was limited to an internal region of 490 amino acid residues. In addition, degrees of identity of around 60-66% with other members of this (e.g.: *Ramlibacter tataouinensis*, *Hydrogenophaga pseudoflava*) or other families (e.g.: *Pigmentiphaga* spp.) belonging to the order Burkholderiales were also observed. Yamane *et al* [2] proposed the ancestral origin of *qepA* in members of the Actinomycetales order considering their similarities in amino acid sequences but, when analyzed, the maximum amino acid identity level between QepA and proteins belonging to these microorganisms was ~40%, reaching 46% when comparison was limited to an internal region of QepA of 493 amino acids. In addition to identity levels, the G+C content (~72%) has also been considered as concordant with a possible origin among Actinomycetales [2]. Nonetheless, the few data available on genus *Pseudorhodoferrax* showed similar values of G+C (68-70%) [17,18]. Interestingly, on performing a phylogenetic tree Yamane *et al.*, [2] also observed that a putative efflux pump of *Polaromonas* sp., another member of the Comamonadaceae family, was the most closely related to QepA. Despite ~80% of identity is not enough to define an ancestor, these results suggest that the *qepA* ancestor may be an unidentified member of the Burkholderiales order, probably belonging to the Comamonadaceae family, within or closely related to the *Pseudorhodoferrax* genus. Although unfortunately no data about its chromosomal/plasmid location or possible sequence differences were found, the recent detection of QepA in an *Acidovorax* spp., also a member of Comamonadaceae, may be related to this possible ancestral source [13].

In summary, a series of currently undescribed QepA variants have been detected, leading to the identification of 10

Table 1		Characterization of the QepA variants																	
GenBank ^a																			
Variant ^b	N ^c	Year ^d	DNA	Amino acid	I ^e	F95	A99	L102	V134	V185	A235	P274	W318	M372	A445	A507	Deletion	Insertion	Reference ^f
QepA1	21	2007	AB263754	BAF63420	100														1,2
QepA2	1	2008	EU847537	ACF70723	99.6		G	I											4
QepA3	6	2015	JQ064560	AEZ36150	99.0					E		L	C	K	T				5
QepA4	9	2017	KX580704	AQM56008	99.6	L		I											6,7
QepA5	1	2008	FJ167861	ACI16367	99.8												T		9
QepA6 G ^g	2	2015	NZ_NXMU01000067	WP_096941464	99.8			I											10
QepA7 G	1	2016	NZ_CP014320	WP_064768701	99.8			F											11
QepA8 G	2	2018	CP029249	AWK67508	99.4			I										357LG	-
QepA9 G	1	2018	NZ_CP030329	WP_112021705	99.4	L		I	M										-
QepA10 G	1	2018	NZ_BGSQ01000099	WP_113334341	99.0												432SAALP		-

^aBoth DNA and amino acid sequences belong to the same GenBank record. In all cases the sequences selected are representative of the recorded variant. All QepA variants, except QepA8 which has a 2 amino acid insertion and QepA10 which has a 5 amino acid deletion, present a size of 511 amino acids.

^bIn bold QepA variants reported and numbered in the literature. The allelic variant of unreported or undesignated QepA variants was assigned following the criteria described in the text.

^cNumber of Qnr amino acid sequences present in GenBank.

^dFirst description. When available, year refers to date of manuscript publication. When no reporting article was found, it refers to date of GenBank submission.

^eAmino acid identity levels with respect to QepA1.

^fThe symbol "-" denote that no article reporting this sequence has been found.

^gThe "G" notes that these sequences have only been described in genomic studies.

Table 2		Representative microorganisms in which the presence of transferable QepA has been detected.										
Family	Genus ^a	QepA1	QepA2	QepA3	QepA4	QepA5	QepA6	QepA7	QepA8	QepA9	QepA10	QepA ^b
Enterobacteriaceae												
	<i>Citrobacter</i>											
	<i>Enterobacter</i>											
	<i>Escherichia</i>											
	<i>Klebsiella</i>											
	<i>Morganella</i>											
	<i>Pantoea</i>											
	<i>Proteus</i>											
	<i>Salmonella</i>											
	<i>Shigella</i>											
Moraxellaceae												
	<i>Acinetobacter</i>											
Pseudomonadaceae												
	<i>Pseudomonas</i>											
Comamonadaceae												
	<i>Acidovorax^c</i>											

The absence of a specific microorganism in the list does not preclude the non-description of QepA.

^aAlphabetical order.

^bPresence of non-specified QepA variants.

^cAlthough included in the list, if *qepA* ancestral source is definitively established within Comamonadaceae, the transferable or non-indigenous nature of this *qepA* gene will be necessary to be established.

transferable QepA variants and highlighting the need for the establishment of QepA nomenclature rules. Furthermore, the origin of *qepA* among members of the Burkholderiales order can be suspected, suggesting an environmental origin of the *qepA* gene.

ACKNOWLEDGMENTS

The author thanks to Donna Pringle for editorial assistance.

FUNDING

None to declare

CONFLICT OF INTERESTS

The author declare no conflict of interests.

REFERENCES

- Périchon B, Courvalin P, Galimand M. Transferable resistance to aminoglycosides by methylation of G1405 in 16S rRNA and to hydrophilic fluoroquinolones by QepA-mediated efflux in *Escherichia coli*. Antimicrob Agents Chemother 2007; 51:2464-9. DOI: 10.1128/AAC.00143-07
- Yamane K, Wachino J, Suzuki S, Kimura K, Shibata N, Kato H, et al. New plasmid-mediated fluoroquinolone efflux pump, QepA, found in an *Escherichia coli* clinical isolate. Antimicrob Agents Chemother 2007; 51:3354-60. DOI: 10.1128/AAC.00339-07
- Ruiz J, Pons MJ, Gomes C. Transferable mechanisms of quinolone resistance. Int J Antimicrob Agents 2012; 40:196-203. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2012.02.011
- Cattoir V, Poirel L, Nordmann P. Plasmid-mediated quinolone resistance pump QepA2 in an *Escherichia coli* isolate from France. Antimicrob Agents Chemother 2008; 52: 3801-4. DOI: 10.1128/AAC.00638-08
- Wang D, Huang X, Chen J, Mou Y, Li H, Yang L. Characterization of genetic structures of the QepA3 gene in clinical isolates of *Enterobacteriaceae*. Front Microbiol 2015; 6:1147. DOI: 10.3389/fmicb.2015.01147
- Manageiro V, Félix D, Jones-Dias D, Sampaio DA, Vieira L, Sancho L, et al. Genetic background and expression of the new *qepA4* gene variant recovered in clinical TEM-1- and CMY-2-producing *Escherichia coli*. Front Microbiol 2017; 8:1899. DOI: 10.3389/fmicb.2017.01899
- Rahman Z, Islam A, Rashid MU, Johura FT, Monira S, Watanabe

- H, et al. Existence of a novel *qepA* variant in quinolone resistant *Escherichia coli* from aquatic habitats of Bangladesh. Gut Pathog 2017; 9:58. DOI: 10.1186/s13099-017-0207-8
8. Ruiz J. Analysis of the presence of erroneous Qnr sequences in GenBank. J Antimicrob Chemother 2018; 73: 1213-6. DOI: 10.1093/jac/dky025
 9. Gangiredla J, Mammel MK, Barnaba TJ, Tartera C, Gebru ST, Patel IR, et al. Species-wide collection of *Escherichia coli* isolates for examination of genomic diversity. Genome Announc 2017; 5: e01321-17. DOI: 10.1128/genomeA.01321-17
 10. Johnson TJ, Aziz M, Liu CM, Sokurenko E, Kisiela DI, Paul S, et al. Complete genome sequence of a CTX-M-15-producing *Escherichia coli* strain from the H30Rx subclone of sequence type 131 from a patient with recurrent urinary tract infections, closely related to a lethal urosepsis isolate from the patient's sister. Genome Announc 2016; 4: e00334-16. DOI: 10.1128/genomeA.00334-16
 11. Park YJ, Yu JK, Kim SI, Lee K, Arakawa Y. Accumulation of plasmid-mediated fluoroquinolone resistance genes, *qepA* and *qnrS1*, in *Enterobacter aerogenes* co-producing RmtB and class A β -lactamase LAP-1. Ann Clin Lab Sci 2009; 39:55-9. DOI: 0091-7370/09/0100-0055
 12. Bhattacharya D, Dey S, Kadam S, Kalal S, Jali S, Koley H, et al. Isolation of NDM-1-producing multidrug-resistant *Pseudomonas putida* from a paediatric case of acute gastroenteritis, India. New Microbes New Infect 2015; 5:5-9. DOI: 10.1016/j.nmni.2015.02.002
 13. Osińska A, Harnisz M, Korzeniewska E. Prevalence of plasmid-mediated multidrug resistance determinants in fluoroquinolone-resistant bacteria isolated from sewage and surface water. Environ Sci Pollut Res Int 2016; 23:10818-31. DOI: 10.1007/s11356-016-6221-4
 14. Blair JM, Bavro VN, Ricci V, Modi N, Cacciottio P, Kleinekathöfer U, et al. AcrB drug-binding pocket substitution confers clinically relevant resistance and altered substrate specificity. Proc Natl Acad Sci USA 2015; 112: 3511-6. DOI: 10.1073/pnas.1419939112
 15. Kinana AD, Vargiu AV, Nikaido H. Effect of site-directed mutations in multidrug efflux pump AcrB examined by quantitative efflux assays. Biochem Biophys Res Commun 2016; 480:552-7. DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.10.083
 16. Wang-Kan X, Blair JMA, Chirullo B, Betts J, La Ragione RM, Ivens A, et al. Lack of AcrB efflux function confers loss of virulence on *Salmonella enterica* serovar Typhimurium. MBio 2017; 8:e00968-17. DOI: 10.1128/mBio.00968-17
 17. Bruland N, Bathe S, Willems A, Steinbüchel A. *Pseudorhodofera* *soli* gen. nov., sp. nov. and *Pseudorhodofera* *caeni* sp. nov., two members of the class Betaproteobacteria belonging to the family Comamonadaceae. Int J Syst Evol Microbiol 2009; 59:2702-7. DOI: 10.1099/ijs.0.006791-0
 18. Chen WM, Lin YS, Young CC, Sheu SY. *Pseudorhodofera* *aquiterae* sp. nov., isolated from groundwater. Int J Syst Evol Microbiol 2013; 63:169-74. DOI: 10.1099/ijs.0.039842-0

Brief report

José M. Ramos¹
Mar García-Navarro¹
Victoria Moreno²
Pilar González-de-la-Aleja¹
Adelina Gimeno-Gascón³
Esperanza Merino⁴
Joaquín Portilla^{1,4}

Interleukin (IL) -1 β , IL-6 and tumor necrosis factor in patients with seasonal flu

¹Department of Internal Medicine, Alicante University General Hospital; Department of Clinical Medicine, Miguel Hernández University; ISABIAL - FISABIO, Alicante, Spain.

²Immunology Area, Department of Clinical Medicine, Miguel Hernández University; Alicante University General Hospital, ISABIAL - FISABIO, Alicante, Spain.

³Microbiology Service, Alicante University General Hospital; ISABIAL - FISABIO, Alicante, Spain.

⁴Infectious Diseases Unit, Alicante University General Hospital; Department of Clinical Medicine, Miguel Hernández University; ISABIAL - FISABIO, Alicante, Spain.

Article history

Received: 10 July 2018; Accepted: 24 September 2018

ABSTRACT

Introduction. The role of tumor necrosis factor (TNF), interleukin (IL)-1 β and IL-6 in the pathogenicity of seasonal flu is unknown.

Methods. We analyzed the profiles of these cytokines in 77 flu patients and 17 controls with non-flu respiratory infection, using molecular biology techniques (real-time polymerase chain reaction).

Results. Flu patients had lower monocyte counts ($p=0.029$) and a slightly lower median level of IL-6 ($P=0.05$) than the control group. Twenty-four flu patients (31.2%) had pneumonia; this group had higher C-reactive proteins ($p=0.01$) and monocyte levels ($p=0.009$). Pro-inflammatory cytokines levels did not rise in patients with pneumonia complicating seasonal influenza.

Conclusion. IL-6 levels were lower in adults with influenza.

Keywords: Respiratory Tract Infections; Influenza, Human; Pneumonia

Interleucina (IL)-1 β , IL-6 e TNF en pacientes con gripe estacional

RESUMEN

Introducción. No se conoce el papel del factor de necrosis tumoral (TNF), interleucina (IL)-1 β e IL-6 en la patogenicidad de la gripe estacional.

Métodos. Se analizaron los perfiles de estas citoquinas en

77 pacientes con gripe y 17 controles con infección respiratoria sin gripe, utilizando técnicas de biología molecular.

Resultados. Los pacientes con gripe tuvieron recuentos de monocitos más bajos ($p = 0.029$) y un nivel medio de IL-6 ligeramente menor ($P = 0,05$) que el grupo de control. Veinticuatro pacientes con gripe (31,2%) tenían neumonía; este grupo tenía proteínas C-reactivas más altas ($p = 0,01$) y niveles de monocitos ($p = 0,009$). Los niveles de citoquinas proinflamatorias no aumentaron en pacientes con neumonía que complica la gripe estacional.

Conclusión. Los niveles de IL-6 fueron más bajos en adultos con gripe.

Palabras clave: Infección del tracto respiratorio; gripe; neumonía

INTRODUCTION

Tumor necrosis factor (TNF), interleukin (IL)-1 β and IL-6 are pro-inflammatory cytokines that play a role in inflammation, infection, and immune response. The cytokine profile during the flu season has been studied little, and the information available is contradictory. During the H1N1 pandemic of 2009, elevated levels of cytokines IL-6, IL-8, IL-1 β and TNF- α were associated with greater flu severity. In particular, IL-1 β and IL-6 were associated with increased mortality in patients with the virus. These cytokines are related to greater lung damage and have been considered biomarkers for infection severity [1-4]. On the other hand, in animal models, mice that were deficient in IL-6 and in the soluble IL-6 receptor (sIL-6R) died earlier after a sublethal dose of the influenza virus compared to mice with normal levels. The authors of this study concluded that IL-6 was necessary to overcome the viral flu infection by means of the production of neutrophils, which was associated with the clearing of the virus from the respiratory tract [5,6]. Other authors have observed greater propensity for lung damage due to viral infection in IL-6-deficient animals, increasing the probability of death [7]. In light of these discrepancies, we

Correspondence:

José Manuel Ramos

Department of Internal Medicine. General University Hospital of Alicante.

C/ Pintor Baeza 12, 03010 Alicante, Spain.

E-mail: jramosrincon@yahoo.es

designed a pilot study to analyze the relation between IL-1 β , IL-6 and TNF- α levels and severity of seasonal influenza in patients with confirmed flu virus infection, who needed hospital admission during the 2015-16 winter flu season.

MATERIAL AND METHODS

Of the 231 patients diagnosed with the seasonal flu in patients during the 2015-16 winter flu season (34 December 2015 to 30 April 2016) by means of molecular biology techniques (real-time polymerase chain reaction (qPCR) samples were obtained by nasal lavage with the GeneXpert test, using the Xpert Flu and Xpert Flu/RSV XC (RS Cepheid) assays), 136 patients were excluded because they were children, pregnant women, or because they were not ultimately admitted. Thus, we initially included 95 patients, albeit we were only able to

analyze 77 because samples were not available for 17. The control group was drawn from a pool of 21 age- and sex-matched patients admitted to the same unit during the same period, with symptoms of respiratory tract infection but whose PCR results were negative for the flu. Samples were obtained from 17 of these patients, who made up the final control group.

Samples were preserved at -70 °C until they were thawed for an ELISA assay (ELISA Ready-SET-Go!, Affymetrix eBioscience) to determine the cytokine profile.

We expressed quantitative variables as medians and interquartile range (IQR), comparing between-group differences with the U-Mann Whitney test. The center's ethics committee approved our data recording procedures (number PI 2016/03), and the clinical investigation was in line with the principles of the Declaration of Helsinki.

Table 1 Demographic, analytical, immunological and outcome variables in patients with influenza and control group

	Influenza group (N= 77)	Control group (N=17)	P value	Influenza and pneumonia (N=24)	Influenza without pneumonia (N=53)	P value
Demographic variables						
Age, median (IQR)	67.9 (50.5-79)	75 (53-82.5)	0.231	66.5 (50-74.5)	68 (56-82)	0.363
Sex, male, n (%)	38 (49.4)	8 (47.1)	0.99	10 (41.7)	28 (52.8)	0.567
Analytical variables						
Hemoglobin (g/dL), median (IQR)	11.8 (9.8-13.1)	10.2 (8.7-12.7)	0.128	12.6 (11.8-14.2)	13.1 (11.8-14.7)	0.779
White blood cell ($\times 10^3/\mu\text{L}$), median (IQR)	5.9 (4.1-7.9)	6.9 (5.1-8.9)	0.128	7.9 (5.1-12.5)	7.9 (6.0-11.1)	0.996
Neutrophils ($\times 10^3/\mu\text{L}$), median (IQR)	4.4 (2.7-6.4)	5.6 (2.9-7.1)	0.241	6.5 (4.0-10.4)	6.3 (4.4-8.5)	0.565
Lymphocytes ($\times 10^3/\mu\text{L}$), median (IQR)	0.594 (0.421-0.891)	0.722 (0.437-1.24)	0.119	899 (510-1440)	875 (665-1180)	0.635
Monocytes ($\times 10^3/\mu\text{L}$), median (IQR)	0.412 (0.207-0.585)	0.610 (0.373-0.870)	0.029	438 (215-820)	750 (470-960)	0.009
Platelets ($\times 10^3/\mu\text{L}$), median (IQR)	158 (113-204)	151 (140-177)	0.976	203 (162-263)	204 (154-287)	0.849
Creatinine (mg/dL), median (IQR)	0.96 (0.79-1.27)	0.97 (0.78-1.44)	0.980	0.80 (0.73-1.21)	0.99 (0.86-1.36)	0.093
Glomerular filtration rate (mL/min/1.73 m ²), median (IQR)	77.0 (53.7-90)	67.0 (54.0-84.4)	0.496	0.90 (0.83-110)	0.85 (0.66-0.92)	0.496
Sodium (mEq/L), median (IQR)	138 (135-140)	137 (135-141.9)	0.704	138 (135-140)	137 (133-140)	0.525
Potassium (mEq/L), median (IQR)	4.1 (3.7-4.4)	4.2 (4.0-4.6)	0.115	4.0 (3.65-4.9)	4.2 (3.9-4.4)	0.217
ASL (U/l), median (IQR)	24.0 (19.0-39.0)	19.0 (15.0-43.0)	0.210	44 (23-72)	37 (16-44)	0.813
ALT (U/l), median (IQR)	21.0 (15.0-33.0)	18 (10.0-43.0)	0.331	39 (20-42)	28 (15-39)	0.408
C- reactive protein (mg/dL), median (IQR)	5.5 (2.2-9.4)	8.4 (2.5-12.4)	0.438	7.6 (4.7-15.9)	5.1 (2.1-7.5)	0.011
Lactate (mmol/L), median (IQR) (n=105)	1.50 (1.10-2.10)	1.50 (1.15-2.15)	0.694	2.2 (1.3-2.76)	2.4 (1.7-3.0)	0.131
Immunological variables						
TNF- α (pg/mL) median (IQR)	50.2 (47.1-63.4)	54.0 (48.7-203)	0.112	49.3 (45.6-63.4)	50.3 (47.1-63.4)	0.344
IL-1 β (pg/mL), median (IQR)	19.5 (15.3-20.1)	15.9 (14.9-19.2)	0.902	17.6 (15.2-26.8)	19.6 (15.3-26.6)	0.725
IL-6 (pg/mL), median (IQR)	40.9 (32.8-94.4)	50.9 (32.9-65.6)	0.046	40.0 (32.0-94.4)	42.2 (33.7-88.6)	0.664
Outcome variables						
Died, n (%)	0 (0)	2 (11.8)	0.031	0 (0)	0 (0)	

IQR: interquartile range; AST aspartate amino transferase; ALT: alanine amino transferase; IL: interleukin

RESULTS

Table 1 shows the differences between the 77 patients with flu infection and the 17 patients with non-flu respiratory infection. There were no differences in epidemiological aspects, although the flu patients did have a lower count of monocytes ($0.412 \times 10^3/\mu\text{L}$ vs. $0.610 \times 10^3/\mu\text{L}$; $p=0.029$) and a slightly lower median level of IL-6 (40.9 pg/mL vs. 50.9 pg/mL; $p=0.046$) than the control group. Moreover, none of the patients with flu died, while 2 (11.8%) in the control group did.

We also evaluated the immunological and analytical parameters of flu patients in order to test their association with pneumonia, considered a severe form of the flu. Of the 77 patients with flu, 19 (24.7%) had unilobar, and 5 (6.5%) multilobar, infiltrates. We observed higher C-reactive protein (CRP) ($p=0.01$) and monocyte levels ($p=0.009$) in patients with pneumonia. Cytokine levels were not related to the presence of radiological infiltrates during the flu season.

DISCUSSION

The lower IL-6 values in our cases are contrary to the results found by García-Ramírez et al. [8], carried out during the H1N1 pandemic. Those authors observed higher IL-6 levels in flu patients compared to the controls with H1N1-negative respiratory tract infections. Moreover, they investigated the IL-6 polymorphism and the IL-6 receptor (IL-6R), finding that the heterozygotic genotype for IL-6rs1818879 (with GA mutation) was related to flu severity. Higher IL-6 values have been found in more severe cases of the flu during the H1N1 pandemic [2,3,4]. This could explain why our cases, which were all moderate flu episodes and did not cause any deaths, showed more moderate IL-6 values that were even below the levels seen in controls—two of whom did die from their non-flu respiratory infections.

Flu severity, as manifested by flu-derived pneumonia, was associated with higher PCR values and lower monocyte counts. The latter may be because of a weaker activation of the phagocytic functions in these patients, monocytes are not related to a defense against viral infections [9,10]. The presence of pneumonia was not related with IL-6, IL-1 β or TNF- α values.

Limitations of this study include the small number of cases and controls and the missing cytokines data for several cases. However, this is an exploratory study of the possible role of cytokines in the pathogenesis of the flu and in its severity. In light of the observed results, there is a need for larger studies with a broader focus, including determination of IL-8, IL-10 and others in addition to IL-1 β , IL-6 and TNF- α . At present, little is known about the role of cytokines in patients with seasonal flu.

In summary, in our study, IL-6 levels were significantly lower in adults with influenza compared with other common community respiratory infections. Pro-inflammatory cytokines levels did not rise in patients with pneumonia complicating seasonal influenza.

ACKNOWLEDGEMENTS

We want to thank to the Internal Medicine Department of University General Hospital of Alicante for the follow-up of patients.

FUNDING

Fundación para el Fomento de la Investigación Sanitaria y Biomédica de la Comunitat Valenciana (FISABIO)-Alicante [Foundation for the Promotion of Health and Biomedical Research of Valencia Region (FISABIO)-Alicante (UGP-15-301).

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare that have no conflict of interest.

REFERENCES

1. Yu X, Zhang X, Zhao B, Wang J, Zhu Z, Teng Z et al. Intensive cytokine induction in pandemic H1N1 influenza virus infection accompanied by robust production of IL-10 and IL-6. *PLoS ONE*. 2011; 6: e28680. doi: 10.1371/journal.pone.0028680
2. Zúñiga J, Torres M, Romo J, Torres D, Jiménez L, Ramírez G. et al. Inflammatory profiles in severe pneumonia associated with the pandemic influenza A/H1N1 virus isolated in Mexico City. *Autoimmunity*. 2011; 44: 562–70. doi: 10.3109/08916934.2011.592885
3. Hagau A, Slavcovici A, Gongnanau DN, Oltean S, Dirzu DS, Brezozski ES et al. Clinical aspects and cytokine response in severe H1N1 influenza A virus infection. *Crit Care*. 2010; 14: R203. doi: 10.1186/cc9324
4. Chiaretti A, Pulitano S, Conti G, Barone G, Buonsenso D, et al. Interleukin and neurotrophin up-regulation correlates with severity of H1N1 infection in children: a case-control study. *Int J Infect Dis*. 2013; 17: e1186–93. doi: 10.1016/j.ijid.2013.07.006
5. Dienz O, Rincon M. The effects of IL-6 on CD4 T cell responses. *Clin Immunol*. 2009; 130:27–33. doi: 10.1016/j.clim.2008.08.018
6. Dienz O, Rud JG, Eaton SM, Lanthier PA, Burg E, Drew A, et al. Essential role of IL-6 in protection against H1N1 influenza virus by promoting neutrophil survival in the lung. *Mucosal Immunol*. 2012;5:258–66. doi: 10.1038/mi.2012.2
7. Scheller J, Chalaris A, Schmidt-Arras D, Rose-John S. The pro- and antiinflammatory properties of the cytokine interleukin-6. *Biochim Biophys Acta*. 2011; 1813: 878–88. doi: 10.1016/j.bbamer.2011.01.034
8. García-Ramírez RA, Ramírez-Venegas A, Quintana-Carrillo R, Camarena ÁE, Falfán-Valencia R, Mejía-Arangur JM. TNF, IL6, and IL1B Polymorphisms Are Associated with Severe Influenza A (H1N1) Virus Infection in the Mexican Population. *PLoS One*. 2015;10:e0144832. doi: 10.1371/journal.pone.0144832
9. Ellis GT, Davidson S, Crotta S, Branzk N, Papayannopoulos V, Wack A. TRAIL+ monocytes and monocyte-related cells cause lung damage and thereby increase susceptibility to influenza-Streptococ-

cus pneumoniae coinfection. EMBO Rep. 2015;16:1203-18. doi: 10.15252/embr.201540473

10. Coates BM, Staricha KL, Koch CM, Cheng Y, Shumaker DK, Budinger GRS, et al. Inflammatory Monocytes Drive Influenza A Virus-Mediated Lung Injury in Juvenile Mice. J Immunol. 2018;200:2391-404. doi: 10.4049/jimmunol.1701543

Clinical-Pathologic Conference

María José Galindo García^{1,*}
Martha Kestler^{2,3,*}
Patricia Muñoz^{2,3,4,5}
Emilio Bouza^{2,3,4,5}

Severe bacterial non-AIDS infections in HIV women

¹Infectious Disease Department, Hospital Clínico de Valencia. Spain.

²Clinical Microbiology and infectious Diseases Department. Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain.

³Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón, Madrid, Spain

⁴Department of Medicine, School of Medicine, Universidad Complutense de Madrid (UCM), Spain.

⁵CIBER de Enfermedades Respiratorias (CIBERES CB06/06/0058), Madrid, Spain

Article history

Received: 8 August 2018; Revision Requested: 21 September 2018; Revision Received: 19 October 2018; Accepted: 24 October 2018

PRESENTATION OF CASE (DR. MARÍA JOSÉ GALINDO)

The patient was a forty eight year old female, with history of HIV diagnosed on 1991 and currently on combined antiretroviral therapy with Kivexa and Edurant. She has a good antiviral compliance and four months before the current episode she presented a CD4 count of 1,028 cells/mcl, a CD4/CD8 ratio of 1.32 and a viral load of 103 copies/ml. She is an active smoker and at the age of 36 was diagnosed with a low-grade squamous intraepithelial lesion of the cervix that required surgical resection on July 2017.

On January 2018 the patient presented a flu like syndrome that was handle on the community with symptomatic treatment. Forty eight hours previous to the admission, the patient attended to the GP office with general malaise, fever and neck stiffness. The patient was referred to the hospital emergency department on February 15th 2018 with clinical suspicion of meningitis.

Physical examination. Temperature was 39°C; Blood pressure 100/60 mmHg; Heart rate 132 b/mn. The patient was conscious, desoriented, eupneic at rest, sweaty and presented neck stiffness. Skin and mucous membranes were well colored and the patient was well hydrated. Yugal pulse was normal. There were no heart murmurs or extra tones. Lung examination was normal. The abdomen was soft, with no masses or organ enlargement and normal bowels sounds.

Initial laboratory data. Haemoglobin 8.6 g/Dl. Mean Corpuscular Volume 92. Platelet count 22×10^9 /l. White Blood

Count $10,120/\mu\text{L}$ (Lymphocytes 14.3%). Coagulation tests without abnormalities. CRP: 368.1 mg/l. Venous blood data: Glucose 146 mg/dL. Urea: 59 mg/dl. Creatinine: 0.75 mg/dl. Na: 139 mmol/L, K: 4.07 mmol/L.

Images. PA Chest X-ray (Day 0) is shown in figure 1.

The patient was admitted in the intensive care unit due to sustained hypotension requiring vasoactive drugs and I.V. fluid infusion. A lumbar puncture was reported as follows: Glucose= 0 mg/dl; proteins= 475 mg/dl; 20 red cells/ul; 2 leucocytes/ul.

At this point empirical antibiotic treatment was initiated with linezolid 600 mg iv /BD, ampicillin 2 g iv/QDS; acyclovir 500 mg iv/TDS, cefotaxime 4 g iv/QDS, and dexamethasone 8 mg iv/TDS.



Figure 1 | PA Chest X ray on admission

Correspondence:

María José Galindo García
Infectious Disease Unit, Internal Medicine Service.
Hospital Clínico de Valencia, Spain

Emilio Bouza
Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón
C/ Dr. Esquerdo, 46
28007 Madrid, Spain
Phone: +34- 91- 3721721/Fax: +34-91- 504 49 06
E-mail: emilio.bouza@gmail.com

*Both to be considered First authors

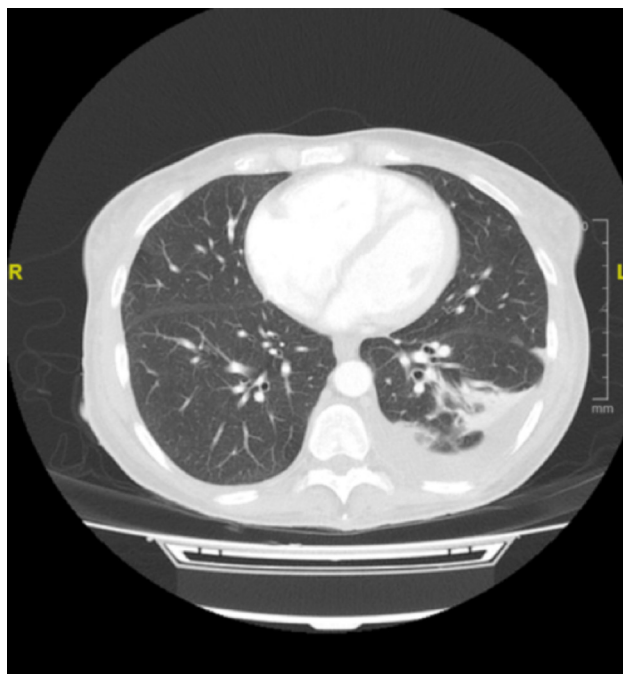


Figure 2 | Chest CT

Forty eight hours after admission the patient was hemodynamically stable, and afebrile. Antibiotic therapy was adjusted to only high dose cefotaxime, and the patient was transferred to the infectious diseases ward.

During her ID ward admission, the patient spiked temperature and presented an episode of intense chills. A set of blood cultures were sent to the laboratory and linezolid was added to the antibiotic treatment. On physical examination a new pan-systolic murmur along the tricuspid region was noticed. An echocardiography showed an image compatible with a vegetation of 23mmx13mm, pedunculated, very mobile on the pulmonary valve. The patient was clinically stable, although spiked temperature; therefore, antibiotic treatment was re-assessed and ceftriaxone, gentamicin and linezolid were prescribed. Within the infective endocarditis extension assessment a chest and abdomen CT scan was performed (figure 2).

Chest and abdomen CT reported a left pleural effusion with a passive atelectasis on the right superior and medial lobe, a cavitated nodule of 2 cm in the anterior segment of the left superior lobe; which could correspond with a septic emboli, and splenomegaly of 14 cm.

DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF THE PATIENT (DR. MARTHA KESTLER)

I am totally unaware of the diagnosis of this patient. In my opinion, this patient who refers a 48-year-old HIV positive female, with history of smoking was admitted with fever

and confusion. Her CD4 lymphocyte cell count was 1028 cel/mm³ and she was on antiviral therapy. Her clinical evaluation on admission was that of possible meningitis with severe community acquired pneumonia. She was treated with a high dose intravenous dexamethasone and cefotaxime. Her confusion resolved and his respiratory distress improved on medical therapy. However, on day 3, she had a new heart murmur and persistent temperature spikes suggesting ongoing bacteremia. An echocardiography demonstrated a large vegetation, and a native pulmonary valve infective endocarditis was diagnosed.

My main question, therefore, is to speculate on the causal microorganism. I was not told if the patient had previous history of recent travel abroad, nor the patient profession or if she owned any pets.

I will first discuss the hypothesis that the patient's condition is the result of an opportunistic infectious disease; although the patient compliance has not been specifically mentioned, the last analytical control revealed a high CD4 (1,028 cel) count and a low viral load (103 copies). Current guidelines [1] state that the aim of the combined antiretroviral therapy (cART) is to reach a viral load less than 50 copies/ml; which is associated with maximum immunological recovery and prevents the emergence of resistance mutations; an isolated transient viral load increase ("blip") has no clinical impact, but closer monitoring is recommended. It should be considered that the number of CD4+ lymphocytes is the fundamental indicator of immune status [1], and it should be used to stage HIV infection, assess the risk of comorbidity, the vulnerability to certain opportunistic infections; Therefore, we can consider that this patient has a good immunological response to treatment and a low risk to develop opportunistic infections.

Altogether with the acute onset of the symptoms, the findings on the CSF, the good clinical response to antibiotic treatment, and the community setting, I would like to discuss the possibility that we are dealing with a severe bacterial non-AIDS infection.

With the introduction of combined antiretroviral therapy (cART), diseases that define the acquired immune deficiency syndrome (AIDS) have become increasingly less common in patients with well-controlled viremia [2]. During the past years it has become apparent that typical AIDS-defining diseases have been substituted by other comorbid conditions; often referred to as non-AIDS defining conditions such as, atherosclerotic cardiovascular disease, non-AIDS defining malignancies, liver disease, and renal disease. New bacterial non-opportunistic infections requiring hospitalization are becoming increasingly more common [3].

In a large, multinational observational study, Sogaard, et al [4], assessed the risk of first hospitalization due to bacterial non-AIDS infections and found an incidence rate (IR) of 7.67 per 1000 PYFU. The most frequent infections were pneumonia (IR=5.36), bacteremia (IR=1.14), and pyelonephritis (IR=0.67). Overall mortality rate was 7.4 per 100 PYFU (95% CI 5.3-9.5).

In general, the clinical presentation of bacterial CAP in HIV-infected patients is similar to that occurring in cases that

are not HIV infected [5]. Regarding etiology, the spectrum of pathogens causing pulmonary infections in HIV-infected persons is vast, differs in various geographic areas, and has changed over the evolution of the epidemic because of the introduction of prophylaxis and cART. However, bacterial infections are still the main cause of hospitalization and a major cause of death in this population [4]. An observational study that included 9,101 hospitalized HIV-infected patients in the United States (from 2004 to 2008) found that non-recurrent bacterial pneumonia was the second most common cause of death accounting for 20% of the deaths, behind sepsis which accounted for 38% of the observed deaths [6]. In general, the bacterial cause of CAP is similar in HIV-infected and HIV-uninfected individuals. Polymicrobial infections do occur, and coinfections with common bacterial pathogens and opportunistic pathogens, have been described. The most common bacterial cause of CAP in HIV infected persons are *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Staphylococcus aureus* [4,5,7].

S. pneumoniae is by far, the most common cause of bacterial pneumonia in HIV-infected individuals, being implicated in some 40% of cases in which a microbiological diagnosis is made, and 70% of cases with bacteremic pneumonias [7]. Although *S. pneumoniae* most of the times is associated with an uncomplicated upper and lower respiratory tract infection; a more serious manifestation of infection characterized by pneumonia with bacteremia and/or meningitis (Invasive Pneumococcal Disease; IPD) is an important complication, especially in those infected with HIV, even in the era of cART [8]. A case-control study that was carried out in Hospital Clinic, Barcelona, Spain; found that 50% of the HIV patients with pneumococcal CAP, also had bacteremia, although it is important to highlight that the presence of HIV infection did not influence the clinical outcomes of CAP [9]. Although *S. pneumoniae* is one of the most common Gram-positive pathogenic bacteria in humans, very rarely (<3%) does pneumococcal infections cause endocarditis of native heart valves [10, 11]. However, when pneumococcal endocarditis is present, Austrian triad (meningitis, pneumonia and infective endocarditis) is common among these patients with an incidence as high as 60% [12].

H. influenzae, account for approximately 10% to 15% of all cases of bacterial pneumonia with known microbiological cause [13]. However, it is more frequent among patients with advanced HIV disease and usually presents as a subacute infection. Radiographic presentation is commonly a diffuse pulmonary infiltrate, and the mortality rate is not higher with this form of pneumonia than occurring in the general population [14].

S. aureus is another common cause of bacterial CAP [7], accounting around 5% of the cases although it is most common among IDU persons, such infections are associated with endocarditis, with or without septic pulmonary emboli, even in patients without prior evidence of cardiac valvular disease. Another important epidemiological background to consider *S. aureus* CAP is recent viral, especially influenza, infection. Wolter et al [15], found that 30.3% the influenza patients (207/683) admitted on ICU, had a bacterial co-infection, and *S. aureus* was the most frequent bacteria isolated (37%) followed by *S.*

pneumoniae (12.3%) [16]. Unlike pneumococcal infection, *S. aureus* is a frequent cause of infective endocarditis, accounting 23.6% of all cases of IE of the National Spanish cohort [17], with a particularly high prevalence rate among IDU patients.

DIAGNOSIS (DR. MARÍA JOSÉ GALINDO)

In my opinion, the first diagnostic possibility for this patient is that of *S. pneumoniae* disease (Austrian syndrome)

Although, I find less attractive the possibility of other bacterial infections, such as those caused by *S. aureus* and *H. influenzae*, they should be considered as well.

EVOLUTION OF THE PATIENT (DR. MARTHA KESTLER)

A *S. pneumoniae* was isolated on blood and cerebrospinal fluid cultures.

Heart valve replacement was discarded and completed four weeks of combined antibiotic therapy with ceftriaxone, gentamicin and tedizolid. Subsequently, the patient presented a good clinical outcome and was discharged with cefditoren.

Austrian syndrome is a triad of pneumococcal pneumonia, endocarditis and meningitis, that was first described in 1862 by Heschl, but it was Robert Austrian in 1957, who highlighted the affinity of *S. pneumoniae* to the aortic valve and the simultaneous presence of meningitis. Austrian syndrome is a clinical rarity with an incidence of 1.2% among those with infectious endocarditis [10], and a very high mortality. Early diagnosis is essential for optimal treatment and a good prognosis.

Traditional risk factors for pneumococcal infection include alcoholism, chronic lung disease, prolonged steroid use, diabetes mellitus, haematological malignancies and chronic renal disease [4]. Patients with HIV infection/acquired immunodeficiency syndrome have a higher mortality from bacteraemic pneumococcal pneumonia than non-HIV infected patients [14].

Finally, the issue of prophylaxis against pneumococcal infection in immunocompromised hosts has been the subject of much debate. Use of the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine has been shown to be protective in HIV positive patients in preventing invasive pneumococcal infection, but these findings are based largely on case-controlled and observational studies [18]. Current expert opinion advocates the use of the 13-valent pneumococcal conjugated vaccine in all persons with HIV infection, followed 8 weeks later by revaccination with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine [18].

FINAL DIAGNOSIS

S. pneumoniae disease (Austrian syndrome)

FUNDING

None to declare

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare that have no conflict of interest.

REFERENCES

- Executive summary of the GeSIDA/National AIDS Plan consensus document on antiretroviral therapy in adults infected by the human immunodeficiency virus (updated January 2018). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2018. doi: 10.1016/j.eimc.2018.02.010
- Huang, L. and K. Crothers, HIV-associated opportunistic pneumonias. *Respirology*. 2009;14(4): 474-85. doi: 10.1111/j.1440-1843.2009.01534.x
- Deeks SG, Lewin SR, Havlir DV. The end of AIDS: HIV infection as a chronic disease. *Lancet*. 2013; 382(9903): 1525-33. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61809-7
- Sogaard OS, Reekie J, Ristola M, Jevtovic D, Karpov I, Beniowski M, et al. Severe bacterial non-aids infections in HIV-positive persons: incidence rates and risk factors. *J Infect*. 2013; 66(5): 439-46. doi: 10.1016/j.jinf.2012.12.012.
- Lamas CC, Coelho LE, Grinsztejn BJ, Veloso VG. Community-acquired lower respiratory tract infections in HIV-infected patients on antiretroviral therapy: predictors in a contemporary cohort study. *Infection*. 2017; 45(6): 801-809. doi: 10.1007/s15010-017-1041-0.
- Kim JH, Pseudos G Jr, Gonzalez E, Singh S, Kilayko MC, Sharp V. All-cause mortality in hospitalized HIV-infected patients at an acute tertiary care hospital with a comprehensive outpatient HIV care program in New York City in the era of highly active antiretroviral therapy (HAART). *Infection*. 2013; 41(2): 545-51. doi: 10.1007/s15010-012-0386-7
- Feldman C, Anderson R. HIV-associated bacterial pneumonia. *Clin Chest Med*. 2013; 34(2): 205-16. doi: 10.1016/j.ccm.2013.01.006.
- van Aalst M, Lötsch F, Spijker R, van der Meer JTM, Langendam MW, Goorhuis A et al. Incidence of invasive pneumococcal disease in immunocompromised patients: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis*. 2018;24: 89-100. doi: 10.1016/j.tmaid.2018.05.016.
- Cilloniz C, Torres A, Manzardo C, Gabarrús A, Ambrosioni J, Salazar A, et al. Community-Acquired Pneumococcal Pneumonia in Virologically Suppressed HIV-Infected Adult Patients: A Matched Case-Control Study. *Chest*. 2017; 152(2):295-303. doi: 10.1016/j.chest.2017.03.007.
- de Egea V, Muñoz P, Valerio M, de Alarcón A, Lepe JA, Miró JM, et al. Characteristics and Outcome of Streptococcus pneumoniae Endocarditis in the XXI Century: A Systematic Review of 111 Cases (2000-2013). *Medicine (Baltimore)*. 2015; 94(39):e1562. doi: 10.1097/MD.0000000000001562
- Munoz P, Sainz J, Rodríguez-Creixéms M, Santos J, Alcalá L, Bouza E. Austrian syndrome caused by highly penicillin-resistant Streptococcus pneumoniae. *Clin Infect Dis*. 1999; 29(6): 1591-2. DOI: 10.1086/313542
- Zachariah D, Manga P. HIV and invasive pneumococcal infection. *Int J Cardiol*. 2015; 198:157-88. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.06.167.
- Cordero E, Pachón J, Rivero A, Girón JA, Gómez-Mateos J, Merino MD, et al. Haemophilus influenzae pneumonia in human immunodeficiency virus-infected patients. The Grupo Andaluz para el Estudio de las Enfermedades Infecciosas. *Clin Infect Dis*. 2000; 30(3):461-5. DOI: 10.1086/313690
- Benito N, Moreno A, Miro JM, Torres A. Pulmonary infections in HIV-infected patients: an update in the 21st century. *Eur Respir J*. 2012;39(3):730-4. doi: 10.1183/09031936.00200210
- Wolter N, Cohen C, Tempia S, Madhi SA, Venter M, Moyes J, et al. HIV and influenza virus infections are associated with increased blood pneumococcal load: a prospective, hospital-based observational study in South Africa, 2009-2011. *J Infect Dis*. 2014;209(1):56-65. doi: 10.1093/infdis/jit427
- Rice TW, Robinson L, Uyeki TM, Vaughn FL, John BB, Miller RR 3rd, et al. Critical illness from 2009 pandemic influenza A virus and bacterial coinfection in the United States. *Crit Care Med*. 2012;40(5):1487-98. doi: 10.1097/CCM.0b013e3182416f23
- Munoz P, Kestler M, De Alarcon A, Miro JM, Bermejo J, Rodríguez-Abella H, et al. Current Epidemiology and Outcome of Infective Endocarditis: A Multicenter, Prospective, Cohort Study. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(43):e1816 doi: 10.1097/MD.0000000000001816
- Lee KY, Tsai MS, Kuo KC, Tsai JC, Sun HY, Cheng AC, et al. Pneumococcal vaccination among HIV-infected adult patients in the era of combination antiretroviral therapy. *Hum Vaccin Immunother*. 2014;10(12):3700-10. doi: 10.4161/hv.32247

Carta al Director

Cristina Carbonell-Muñoz¹
Svetlana Zhilina¹
André Barbosa-Ventura¹
Sara Hernández-Egido²
Inmaculada García-García²
Antonio Javier Chamorro-
Fernández^{1,3}
Miguel Marcos-Martín^{1,3}

Aislamiento de *Moraxella atlantae* en la válvula nativa de un paciente con endocarditis infecciosa

¹Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario de Salamanca-IBSAL, Salamanca.

²Servicio de Microbiología, Hospital Universitario de Salamanca-IBSAL, Salamanca.

³Departamento de Medicina, Universidad de Salamanca, Salamanca.

Article history

Received: 20 February 2018; Accepted: 22 October 2018

Sr. Editor: *Moraxella atlantae* es un patógeno oportunista muy poco frecuente. Presentamos un caso de endocarditis infecciosa aguda complicada que precisó cirugía de recambio valvular y en la que se aísla en la vegetación obtenida *M. atlantae*. Este agente etiológico no ha sido descrito previamente como posible causa de endocarditis.

Caso clínico: varón de 53 años sin antecedentes personales de interés, matarife de profesión, que consultó por fiebre de tres días de evolución de hasta 39,5 °C sin foco aparente. El paciente refirió la manipulación de cadáveres caprinos los días previos al inicio de la fiebre, sin otros factores de riesgo.

Al ingreso presentaba: presión arterial 164/97 mmHg; temperatura 39,8 °C; frecuencia cardiaca 126 lpm y saturación de oxígeno basal de 93%. Estaba consciente y orientado sin hallazgos relevantes en el resto de la exploración física. Destacaba la presencia de leucocitosis (11.340/μl) con 93% de neutrófilos, proteína C reactiva de 33,05 mg/dL y procalcitonina de 10 ng/mL. En la radiografía de tórax y en el electrocardiograma no se apreciaron alteraciones. Ante los datos de sepsis de foco no aclarado se solicitó urocultivo y serologías (incluyendo *Coxiella* spp., *Brucella* spp. y VIH), que fueron negativos. Se recogieron dos hemocultivos donde se aisló *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina (SASM) con concentración mínima inhibitoria de 1 mg/L para vancomicina. Tras este hallazgo se inició tratamiento antibiótico intravenoso con cloxacilina 2 g/4h y gentamicina 1 mg/kg/8 h y se solicitó estudio ecocardiográfico, que mostró la presencia de una imagen filiforme móvil de 2 cm de longitud compatible con vegetación en la cúspide no coronaria de la válvula aórtica e insuficiencia aórtica grave (figuras 1 y 2). Ante el diagnóstico de endocarditis infecciosa sobre válvula aórtica nativa complicada se consensuó intervención

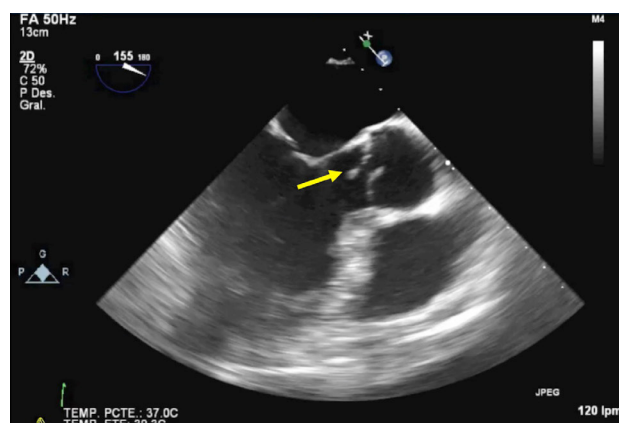


Figura 1 Ecocardiografía transesofágica. Flecha: imagen filiforme móvil de 2 cm de longitud compatible con vegetación en la cúspide no coronaria de la válvula aórtica.

quirúrgica urgente de sustitución valvular aórtica con prótesis mecánica ON-X anatómica N° 23. En el cultivo microbiológico postquirúrgico de la válvula afecta se aisló únicamente *M. atlantae*, que se identificó mediante espectrometría de masas MALDI-TOF, confirmándose dicha identificación mediante secuenciación. Tras completar tratamiento antiestafilocócico con cloxacilina (4 semanas) y gentamicina (2 semanas), se mantuvo tratamiento con amoxicilina-ácido clavulánico 875/125 mg cada 8 horas durante 3 semanas, con buena evolución clínica.

La endocarditis infecciosa es una patología frecuente, con una incidencia estimada de 3,1 a 3,9 casos por cada 100.000 personas/año en España [1]. La mortalidad intrahospitalaria se estima entre el 15 y el 22% y en la evolución llega hasta el 40% a los 5 años. Un 50% de los pacientes con diagnóstico de endocarditis no tienen historia previa de cardiopatía valvular [2].

Correspondencia:
Miguel Marcos Martín.
Servicio de Medicina Interna. Paseo de San Vicente 58-182. 37007. Salamanca. España. E-mail: mmarcos@usal.es

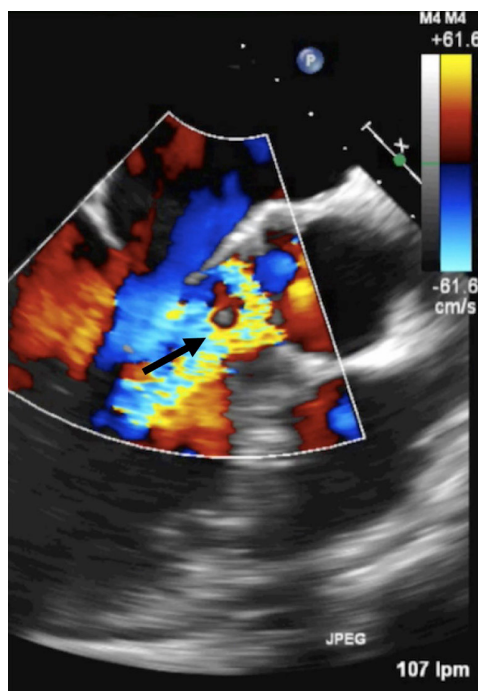


Figura 2 Ecocardiografía transesofágica con doppler color. Flecha: jet de regurgitación aórtica. Insuficiencia aórtica grave.

El caso que se presenta es una bacteriemia por SASM y endocarditis complicada que precisó de cirugía, con aislamiento en la muestra quirúrgica de *M. atlantae*. Las bacterias del género *Moraxella* son aerobias, gramnegativas y oxidasa positivas que forman parte de la microflora habitual de las mucosas. Se localizan con mayor frecuencia en las vías respiratorias [3]. De las especies de *Moraxella*, solo *M. catarrhalis* está asociada con infección sistémica, especialmente en pacientes con enfermedad pulmonar crónica; el resto de especies son causa infrecuente de infecciones invasivas [4]. Tras revisar la literatura, encontramos cinco infecciones documentadas por *M. atlantae* [4-8]. Dos de ellas como bacteriemia de foco desconocido en pacientes con cierto grado de inmunodepresión farmacológica: un varón de 25 años con lupus eritematoso sistémico [6] y una mujer de 31 años con adenocarcinoma de recto con metástasis hepáticas [4]. En otros dos casos se presenta como bacteriemia con foco respiratorio, una de ellas en un paciente de avanzada edad con neumonía [8] y la otra en un varón de 77 años con exacerbaciones frecuentes de su enfermedad pulmonar obstructiva crónica [7]. Finalmente, se ha descrito un caso de queratitis en un paciente de 41 años con antecedente de trastorno por consumo de alcohol [5]. Por tanto, en caso de que *M. atlantae* tuviera un papel etiológico en la endocarditis de nuestro paciente, de acuerdo con la revisión realizada, sería el primer caso publicado de dicha bacteria como causa de esta enfermedad.

El desarrollo del caso plantea la duda de que *M. atlantae* no sea el único responsable etiológico de la endocarditis y que *S. aureus* pueda también haber colaborado en el desarrollo de la misma, no aislándose en la válvula por el tratamiento antibiótico previo. Por otro lado, existe la posibilidad de que este microorganismo estuviera también presente en los hemocultivos, pero los exigentes requisitos para su crecimiento y la presencia de *S. aureus* pudieron dificultar su aislamiento inicial. En este sentido, es importante destacar que la habitual sensibilidad de *M. atlantae* a una amplia variedad de antibióticos y la dificultad para su identificación pueden explicar, al menos en parte, el escaso número de casos comunicados en la literatura.

FINANCIACIÓN

Los autores declaran no haber recibido ningún tipo de financiación para la realización de este estudio.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fernandez-Hidalgo N, Tornos Mas P. Epidemiology of infective endocarditis in Spain in the last 20 years. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2013;66:728-33. DOI: 10.1016/j.rec.2013.05.002
2. Hoen B, Duval X. Infective endocarditis. *N Engl J Med*. 2013;369:785. DOI: 10.1056/NEJMc1307282
3. Dasari S, Shetty R, Fau - Devasia T, Devasia T. A rare case of *Moraxella lacunata* producing combined native mitral and aortic valve endocarditis. *Australas Med J*. 2011;4(7):386-8. DOI: 10.4066/AMJ.2011.718
4. De Baere T, Muylaert A, Everaert E, Wauters G, Claeys G, Verschraegen G, et al. Bacteremia due to *Moraxella atlantae* in a cancer patient. *J Clin Microbiol*. 2002;40:2693-5. PMID: 12089312
5. Barash A, Chou TY. *Moraxella atlantae* keratitis presenting with an infectious ring ulcer. *Am J Ophthalmol Case Rep*. 2017;7:62-5. DOI: 10.1016/j.ajoc.2017.06.003
6. Buchman AL, Pickett MJ. *Moraxella atlantae* bacteraemia in a patient with systemic lupus erythematosus. *J Infect*. 1991;23:197-9. PMID: 1753122
7. Garcia-Fernandez-Bravo I, Ordieres-Ortega L, Braojos-Sanchez F, Demelo-Rodriguez P. Respiratory sepsis due to *Moraxella atlantae*: Utility of mass spectrometry to identify rare species. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2017;35:265-6. DOI: 10.1016/j.eimc.2016.03.005
8. Yin X, Liang Y, Zeng L, Chen S. Bacteremia and Bone Marrow Infection Caused by *Moraxella atlantae* in an Elderly Patient with Pneumonia. *Clin Lab*. 2016;62:2419-22. PMID: 28164552

Letters to the editor

Raffaella Onori^{1,2}
Mercedes Marín^{1,2}
Belén Rodríguez-Sánchez^{1,2}
Cristina Oliver³
Patricia Muñoz^{1,2,4,5}
Emilio Bouza^{1,2,4,5}
Luis Alcalá^{1,2,4}

First isolation of *Skermanella aerolata* from a human sample

¹Department of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid

²Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón, Madrid

³Department of Obstetrics and Gynecology, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid

⁴CIBER de Enfermedades Respiratorias (CIBERES CB06/06/0058), Spain

⁵Medicine Department, School of Medicine, Universidad Complutense de Madrid

Article history

Received: 14 July 2018; Revision Requested: 25 July 2018; Revision Received: 26 July 2018; Accepted: 27 July 2018

Sir,

Skermanella aerolata is a Gram-negative, strictly aerobic, motile, non-endospore-forming, bacteria, with a high G+C DNA content. This species has been isolated from the environment, but, so far, isolation in humans had never been reported. We describe the first case of *S. aerolata* isolation in a human sample and the susceptibility pattern of the isolate.

A 37-years-old Spanish woman, without previous medical records, gave birth in the General University Hospital Gregorio Marañón (Madrid) by an uncomplicated caesarean delivery. After one month, she volunteered for a study on the diagnosis of puerperal mastitis from breast milk samples carried out by the Microbiology Department of the Hospital. Since she did not develop mastitis at the time of collection of any sample, she was included as a control in the study. Two samples of breast milk were obtained on days 29 and 62 postpartum, carried out under optimal conditions, as indicated in national and international guidelines. After extraction, each sample was immediately refrigerated until processing. A direct Gram staining performed in all samples did not exhibited either polymorphonuclear leukocytes or bacteria. A quantitative culture of the samples was performed in aerobic atmosphere on MacConkey and Brucella agar (Becton Dickinson, Heidelberg, Germany), in an atmosphere containing 5-10% CO₂ on chocolate agar (Oxoid S.A, Thermo Fisher Scientific, Madrid, Spain) and in anaerobiosis on Brucella agar (Becton Dickinson, Heidelberg, Germany) for 5-7 days at 35-37°C. Culture of the 29-day sample showed the growth of *Staphylococcus aureus* (1,000 cfu/mL), *S. epidermidis* (30,600 cfu/mL), *Corynebacterium amycolatum* (800 cfu/mL) and *Propionibacterium granulosum* (2,000 cfu/mL). The 62-day postpartum sample culture showed



Figure 1 Aspect of the light-pink-coloured colonies with "bread crumbs" morphology of *Skermanella aerolata* in Brucella agar

20 cfu/mL of light-pink-coloured rough colonies with "bread crumbs" morphology, positive to the catalase and oxidase tests (figure 1). Although the isolate generated a sharp, specific protein fingerprint by MALDI-TOF MS using the Biotyper 3.1 software (Bruker Daltonik GmbH, Bremen, Germany) (figure 2), this microorganism was not identified since it is not included in the 6,903 MSP database. To identify the bacteria, PCR and sequencing of the entire *16S rRNA* gene was performed, using primers fd1 y rp2 previously described [1]. The sequence generated (1350 bp) was compared with those stored in GenBank using BIBI software (<http://pbil.univ-lyon1.fr/bibi>). Sequence

Correspondence:

Luis Alcalá.

Department of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, C/Doctor Esquerdo, nº 46. 28007, Madrid (Spain).

Phone: +0034 915 868 910.

Fax: +0034 915 868 767

E-mail: luisalcala@efd.net

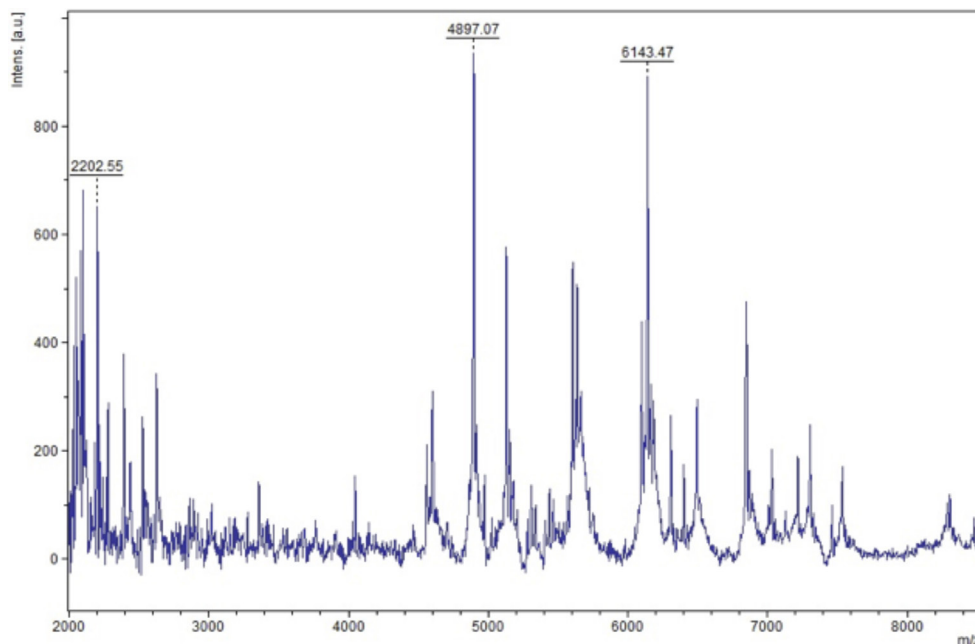


Figure 2 Protein spectrum from the *S. aerolata* isolate analyzed by MALDI-TOF MS. Intensity is represented in the y-axis as arbitrary units (a.u.) and the mass/charge ratio in the x-axis (m/z).

similarity was interpreted following previously reported criteria [1] and bacteria was finally identified as *S. aerolata*. The remaining microorganisms isolated on the second sample were *C. amycolatum* (5,000 cfu/mL), *S. epidermidis* (14,000 cfu/mL) and *Facklamia hominis* (14,000 cfu/mL).

Antimicrobial susceptibility testing of *S. aerolata* against 22 antimicrobials was performed by E-test strips (all antimicrobials were obtained from bioMérieux, Marcy-l'Etoile, France; except for moxifloxacin and piperacillin/tazobactam that were obtained from Liofilchem Diagnostic, Roseto degli Abruzzi, Italy) using a 4 MacFarland bacterial suspension on Brucella agar. Plates were incubated for 96 hours at 35–37°C in aerobic condition. The ATCC® strains *E. coli* 25992 and *S. aureus* 29213 were included in the testing. The susceptibility profile (mg/L) was as it follows: penicillin G (0.25), amoxicillin (<0.016), amoxicillin/clavulanic (<0.016), piperacillin/tazobactam (1), cefoxitin (24), cefotaxime (1), ceftazidime (1), imipenem (0.012), fosfomycin (>1,024), clindamycin (12), erythromycin (2), clarithromycin (3), doxycycline (0.094), tigecycline (0.047), levofloxacin (0.047), moxifloxacin (0.032), rifampicin (16), metronidazole (>256), linezolid (>256), vancomycin (>256), teicoplanin (>256) and daptomycin (>256).

Species belonging to *Skermanella* genus are phylogenetically associated with that of *Azospirillum*, which represents the best characterized genus of plant growth-promoting rhizobacteria, within the *Alphaproteobacteria* class. While most of the species belonging to *Azospirillum* genus are nitrogen-fixing soil bacteria, *Skermanella* species are not. At present, seven *Skermanella* species from environment have been

described: *S. aerolata*, first isolated from ambient air samples from a study of airborne particle transmission from Mongolia to Korea during violent sandstorms ('Hwangsas' in Korean) [2], *S. parooensis*, isolated from water [3], *S. stibiensis*, isolated from coal-mining soil [4], *S. xinjiangensis* and *S. rubra*, both isolated from sandy soil of China [5,6], and two *Skermanella* species from contaminated desert soil [7,8]. Despite recent studies showing the presence of *Skermanella aerolata* genome in the human gastrointestinal and skin microbiota [9,10], this microorganism has never been isolated from a direct human specimen. This is the first report showing the isolation of *Skermanella aerolata* from a human sample and characterizing its sensitivity profile to different antibiotic classes. Because of the first natural step towards infection is colonization, laboratories should be aware of this microorganism in future clinical situations by means of several measures, as the use of techniques that quickly identify this species. Useful procedures, for example, could be the inclusion of this species in the database of mass spectrometry-based techniques such as MALDI-TOF MS or the knowledge of the susceptibility pattern of an enough number of *S. aerolata* isolates to guide empirical therapy. Although this last action is still pending to perform, results of the present study suggest beta-lactams, tetracyclines and quinolones as candidates to be empirically used for future infections.

ACKNOWLEDGEMENT

A poster of this work was presented at the 22nd Congreso Nacional SEIMC, Bilbao, Spain.

FUNDING

BRS is supported by the Miguel Servet Program (ISCI-II-MICINN CP14/00220) from the Health Research Fund (FIS) of the Carlos III Health Institute (ISCIII), Madrid, Spain, partially financed by the by the European Regional Development Fund (FEDER) 'A way of making Europe.' The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare that they have no conflicts of interest.

REFERENCES

1. Marín M, García-Lechuz JM, Alonso P, Villanueva M, Alcalá L, Gimeno M, et al. Role of universal 16S rRNA gene PCR and sequencing in diagnosis of prosthetic joint infection. *J Clin Microbiol.* 2012; 50(3):583-9. PMID:22170934
2. Weon HY, Kim BY, Hong SB, Joa JH, Nam SS, Lee KH, Kwon SW. *Skermanella aerolata* sp. nov., isolated from air, and emended description of the genus *Skermanella*. *Int J Syst Evol Microbiol.* 2007; 57(7):1539-42. PMID:17625190
3. Sly LI, Stackebrandt E. Description of *Skermanella parooensis* gen. nov., sp. nov. to accommodate *Conglomeromonas largomobilis* subsp. *parooensis* following the transfer of *Conglomeromonas largomobilis* subsp. *largomobilis* to the genus *Azospirillum*. *Int J Syst Bacteriol.* 1999; 49:541-544. doi: 10.1099/00207713-49-2-541
4. Zhu W, Huang J, Li M, Li X, Wang G. Genomic analysis of *Skermanella stibiirens* type strain SB22 (T.). *Stand Genomic Sci.* 2014; 9(3):1211-20. PMID:25197493
5. An H, Zhang L, Tang Y, Luo X, Sun T, Li Y, et al. *Skermanella xinjiangensis* sp. nov., isolated from the desert of Xinjiang, China. *Int J Syst Evol Microbiol.* 2009; 59(6):1531-4. PMID:19502348
6. Zhang ZY, Gao XH, Zhang YJ, Jia M, Lu XJ, Ma YC, et al. *Skermanella rubra* sp. nov., a bacterium isolated from the desert of Xinjiang, China. *Antonie Van Leeuwenhoek.* 2015; 108(3):627-32. PMID:26122888
7. Subhash Y, Yoon DE, Lee SS. *Skermanella mucosa* sp. nov., isolated from crude oil contaminated soil. *Antonie Van Leeuwenhoek.* 2017; 110(8):1053-1060. PMID:28501914
8. Subhash Y, Lee SS. *Skermanella rosea* sp. nov., isolated from hydrocarbon-contaminated desert sands. *Int J Syst Evol Microbiol.* 2016; 66(10):3951-3956. PMID:27406793
9. Rajilic-Stojanovic M, de Vos WM. The first 1000 cultured species of the human gastrointestinal microbiota. *FEMS Microbiol Rev.* 2014; 38(5):996-1047. doi: 10.1111/1574-6976
10. Ganju P, Nagpal S, Mohammed MH, Kumar PN, Pandey R, Natarajan VT, et al., Microbial community profiling shows dysbiosis in the lesional skin of Vitiligo subjects. *Sci Rep.* 2016; 6:18761. doi: 10.1038/srep18761

Carta al Director

Marta Cabezuelo Barber
M^a Dolores Tirado Balaguer
Bárbara Gomila Sard
Rosario Moreno Muñoz

Revisión de infecciones por *Actinotignum schaalii* diagnosticadas en el Hospital General Universitario de Castellón

Servicio de Microbiología y Parasitología Clínicas, Hospital General Universitario de Castellón

Article history

Received: 18 July 2018; Revision Requested: 25 July 2018; Revision Received: 20 August 2018; Accepted: 19 September 2018

Sr. Editor: *Actinotignum schaalii* es un cocobacilo grampositivo perteneciente a la familia *Actinomycetaceae* que crece en anaerobiosis o microaerofilia como pequeñas colonias grisáceas, a veces β -hemolíticas [1,2], y es responsable mayoritariamente de infecciones urinarias, siendo los grupos de población más afectados los ancianos y pacientes con patologías del tracto urinario subyacentes [3,4]. También puede provocar complicaciones sépticas como endocarditis, bacteriemias, abscesos y discitis [3]. En los últimos 10 años se han informado 172 casos de infección por *A. schaalii* en el mundo [1].

El método diagnóstico de referencia es la identificación por espectrometría de masas MALDI-TOF, ya que los tests fenotípicos no proporcionan resultados de confianza [2]. *A. schaalii* es intrínsecamente resistente a metronidazol y colistina, y se han observado también sensibilidades reducidas a fosfomicina, quinolonas y cotrimoxazol. Como tratamiento de elección se recomiendan β -lactámicos, aminoglucósidos, glucopéptidos o clindamicina durante varias semanas [1,3-5].

A continuación, se presentan cinco casos de *A. schaalii* identificados en el Hospital General Universitario de Castellón.

Se realizó una búsqueda en el Sistema de Información del Laboratorio (SIL) GestLab® Cointec de todos los casos identificados de *A. schaalii* en el período de 2016 a 2017. Las muestras se sembraron en los medios habituales según protocolo, y en el caso del hemocultivo, al observarse en la tinción de gram cocobacilos grampositivos, se subcultivó en agar sangre Schaedler (bioMérieux®) incubado en anaerobiosis. Las colonias se identificaron con MALDI-TOF

(VITEK MS®, bioMérieux®). Se recogieron de los pacientes los siguientes datos: sexo, edad, tipo de muestra, diagnóstico, tratamiento, duración del mismo, evolución, posibles complicaciones y necesidad de cirugía.

Los datos de los casos se muestran en la tabla 1.

El aislamiento de *A. schaalii* depende de su grado de sospecha como etiología de una infección, ya que necesita anaerobiosis para su crecimiento. Se trata de un patógeno emergente y debería tenerse en cuenta principalmente en pacientes de edad avanzada o con patologías del tracto urinario, sobre todo si presentan piuria y urocultivo negativo y/o no responden al tratamiento empírico con quinolonas o cotrimoxazol.

Debe valorarse la importancia de la identificación por espectrometría de masas de este microorganismo, ya que de ella depende el éxito del tratamiento antimicrobiano.

FINANCIACIÓN

Los autores declaran no haber recibido financiación para la realización de este trabajo.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Correspondencia:
Marta Cabezuelo Barber
Servicio de Microbiología y Parasitología Clínicas, Hospital General Universitario de Castellón
Av. Benicàssim, s/n
12004 Castellón
Tfno.: 669341591
E-mail: marcabar@alumni.uv.es

Tabla 1 Casos de infección por *A. schaalii*

	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4	Caso 5
Sexo	Mujer	Varón	Mujer	Varón	Varón
Edad (años)	50	46	75	65	77
Tipo de muestra	Leche	Sangre	Absceso	Absceso	Sangre
Diagnóstico	Mastitis	Sepsis de origen urinario	Absceso cúpula vaginal	Absceso glúteo	Sepsis de origen urinario
Tratamiento	Amoxicilina + Ácido clavulánico	Ceftriaxona + Tobramicina	Azitromicina	Metronidazol + Ciprofloxacino	Ingreso: Levofloxacino + Meropenem Alta: Cefditoreno
Duración del tratamiento	No consta	Ceftriaxona: 15-21 días Tobramicina: 3 días	3 días	Metronidazol: 14 días Ciprofloxacino: 14 días	Levofloxacino + Meropenem 7 días Cefditoreno: 10 días
Evolución	No consta	Favorable: curación	No consta	No consta	Favorable: curación
Complicaciones	No consta	No	No consta	No	No
Necesidad de cirugía	No	No	Sí: drenaje	Sí: drenaje y desbridamiento	No

BIBLIOGRAFÍA

1. Lotte R, Lotte L, Ruimy R. *Actinotignum schaalii* (formerly *Actinobaculum schaalii*): a newly recognized pathogen-review of the literature. Clin Microbiol Infect. 2016; 22: 28-36. PMID: 26577137
2. Prigent G, Perillaud C, Amara M, Coutard A, Blanc C, Pangon B. *Actinobaculum schaalii*: A truly emerging pathogen? New Microbes New Infect. 2016; 11: 8-16. PMID: 27014462
3. Lotte L, Lotte R, Durand M, Degand N, Ambrosetti D, Michiels JF et al. Infections related to *Actinotignum schaalii* (formerly *Actinobaculum schaalii*): a 3-year prospective observational study on 50 cases. Clin Microbiol Infect. 2016; 22: 388-390. PMID: 26551841
4. Pedersen H, Senneby E, Rasmussen M. Clinical and microbiological features of *Actinotignum* bacteremia: a retrospective observational study of 57 cases. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2017; 36: 791-796. PMID: 27957598
5. Mensa J, Gatell JM, García-Sánchez JM, Letang E, López-Suñé E, Marco F. Guía de terapéutica antimicrobiana. 28ª ed. Barcelona: Antares; 2018.

Carta al Director

Javier Colomina-Rodríguez¹
Jesús J. Gil-Tomás²
Jorge Jover-García³

¿Están los aspirantes a Farmacéutico Interno Residente interesados en la especialidad de Microbiología y Parasitología?

¹Servicio de Microbiología. Hospital Clínico Universitario de Valencia.

²Servicio de Microbiología. Hospital Universitario Casa de Salud. Valencia.

³Servicio de Microbiología. Hospital Universitario de La Ribera. Alzira, Valencia.

Article history

Received: 20 June 2018; Revision Requested: 6 July 2018; Revision Received: 2 October 2018; Accepted: 2 October 2018

Sr. Editor: Los farmacéuticos pueden acceder a la formación hospitalaria, en calidad de Farmacéuticos Internos Residentes (FIR), desde el año 1979. Las plazas para la especialidad de Farmacia Hospitalaria (FH) son exclusivas para farmacéuticos, mientras que el resto de especializaciones ofertadas son de laboratorio y pluridisciplinares pudiendo acceder otros graduados [1]. Al igual que en los Médicos Internos Residentes (MIR), el sistema de convocatoria de plazas para la obtención del título de especialista se caracteriza por ser centralizado, extendido a todo el estado español y meritocrático (basado en un ejercicio oficial y el expediente académico). El sistema de elección, gobernado por el puesto de orden alcanzado en la convocatoria, representa un potencial observatorio de las preferencias de los licenciados (actualmente graduados) ante las diferentes especialidades ofertadas [2-5]. El objetivo del presente estudio es analizar el grado de interés de los farmacéuticos por la Microbiología y Parasitología (MyP) en las últimas convocatorias FIR.

A través del Servicio de Gestión de Formación Sanitaria Especializada (Ministerio de Sanidad) se obtuvieron datos de las plazas adjudicadas en las principales especialidades para FIR en las convocatorias de 2004-16. Se calculó la mediana del número de orden en la elección de cada especialidad y por año, y se realizó un análisis matemático de la tendencia para comparar el interés de los aspirantes por las distintas especialidades [3-6].

Se ofertaron un total de 3.452 plazas para FIR (media: 266 ± 29 plazas/año), de las cuales 387 (media: 30 ± 8 plazas/año), equivalente al 11,2%, fueron para MyP. Las especialidades de FH y Análisis clínicos (AC) no mostraron diferencias significativas en el número de plazas ofertadas por año, mientras que

MyP y Bioquímica clínica (BC) sí que mostraron un incremento significativo (tabla 1).

La especialidad de FH ocupó la primera posición en el *ranking* de especialidades, ordenadas según la mediana de número de orden con la que se escogió cada una de las plazas, mientras que BC ocupó la cuarta posición. La especialidad de MyP superó en el año 2011 a AC, ocupando la segunda posición entre los adjudicatarios de plazas FIR.

El análisis evolutivo de las medianas y número de plazas ofertadas en las distintas especialidades muestra una clara tendencia del atractivo por MyP, siendo la única que presenta progresivamente un incremento en el número de plazas ofertadas y un descenso en la mediana para la elección de plaza. El análisis estadístico comparativo de Mann-Whitney entre medianas de diferentes especialidades, mostró diferencias significativas en el número de orden (mediana) entre FH y las especialidades de laboratorio, lo que confirma el arraigado interés de los farmacéuticos por la FH. Sin embargo, el análisis por periodos (tabla 2), demostró un cambio de tendencia a partir del año 2011, donde la mediana del número de orden en MyP manifestó un descenso significativo, mientras que, por el contrario, en FH mostró un aumento significativo.

Se debe ser prudente a la hora de interpretar correctamente este estimador de atractivo, ya que está influenciado por el número total de plazas ofertadas y por las disponibles para cada especialidad. El sexo o la edad no parecen influir en la elección de las distintas especialidades ya que, en las últimas convocatorias (2013-16), un elevado porcentaje de adjudicatarios eran mujeres (68-71%) y <30 años de edad (89-92%) [6]. Desconocemos como otras variables personales como el origen geográfico de los aspirantes, los aspectos familiares, laborales o económicos, han podido influir en el interés por la MyP a lo largo de los años.

Un aspecto relevante es la evolución de las plazas ofertadas en relación con las licenciaturas de origen, ya que durante los últimos años se ha producido un aumento de las plazas

Correspondencia:
Javier Colomina-Rodríguez
Servicio de Microbiología. Hospital Clínico Universitario de Valencia. Av. de Blasco Ibáñez, 17,
46010, Valencia.
Tfno.: 961973675
E-mail: jcolominarodri@yahoo.es

Tabla 1

Número de plazas totales (PT), plazas por especialidad (PE) y porcentajes respecto al número total de plazas (%PE), así como, la mediana (M) de elección en las diferentes especialidades en las convocatorias FIR de 2004 a 2016.

Año	PT	MyP ^a			AC ^b			BC ^c			FH ^d		
		PE	%PE	M	PE	%PE	M	PE	%PE	M	PE	%PE	M
2004	218	18	8	129	34	8,3	149	11	5,0	150	118	54,1	64
2005	251	21	8	179	42	8,4	161	17	6,8	197	124	49,4	64
2006	262	19	7	190	44	7,3	153	19	7,3	205	129	49,2	68
2007	261	21	8	186	35	8,0	144	17	6,5	205	135	51,7	76
2008	281	31	11	182	33	11,0	180	18	6,4	217	147	52,3	81
2009	303	35	12	196	44	11,6	192	15	5,0	229	155	51,2	84
2010	296	34	11	184	41	11,5	164	19	6,4	207	148	50,0	97
2011	309	39	13	145	44	12,6	198	16	5,2	180	158	51,1	110
2012	273	31	11	126	40	11,4	183	16	5,9	167	136	49,8	87
2013	278	35	13	155	39	12,6	156	15	5,4	168	135	48,6	92
2014	264	29	11	103	36	11,0	150	15	5,7	143	135	51,1	89
2015	217	34	16	108	32	15,7	159	16	7,4	160	129	59,4	84
2016	239	40	17	164	34	16,7	179	19	7,9	171	134	56,1	79
Total	3.452	387	11,2		498	14,4		202	5,9		1.783	51,7	

^aMicrobiología y Parasitología; ^bAnálisis Clínicos; ^cBioquímica Clínica; ^dFarmacia Hospitalaria.

Tabla 2

Análisis del número de orden de elección de primera plaza, mediana y última plaza por especialidades en las convocatorias FIR de 2004-2010 y 2011-16.

Especialidad	2004-2010			2011-2016			Diferencias estadísticas
	Mediana	Mínimo	Máximo	Mediana	Mínimo	Máximo	
FH ^a	77	1	234	95	1	261	Sí (p<0.001)
MyP ^b	179	3	262	135	1	268	Sí (p<0.001)
AC ^c	164	7	253	169	2	257	No (p>0.001)
BC ^d	205	53	263	168	11	267	Sí (p<0.001)

^aFarmacia Hospitalaria; ^bMicrobiología y Parasitología; ^cAnálisis Clínicos; ^dBioquímica Clínica.

ofertadas para graduados en Farmacia en detrimento de los correspondientes en Medicina [7]. Este hecho ha sido promovido por las propias unidades docentes, con el objetivo de equilibrar la oferta entre las diferentes licenciaturas y evitar que la reiterada no ocupación o abandono durante la residencia que se estaba produciendo en los médicos, privara de la especialidad a otros graduados [8]. Diversos informes muestran que el mayor porcentaje de plazas no ocupadas o con abandonos en la especialidad de MyP es para los médicos, mientras que el menor es para los farmacéuticos [9,10]. Adicionalmente, según datos del Ministerio de Sanidad, de las 46 especialidades ofertadas en el MIR, la MyP figura entre las cinco menos demandadas [6]. Convendría analizar los factores que influyen en estos hechos, así como realizar una lectura crítica para buscar

soluciones dirigidas a aumentar el atractivo de la MyP de los graduados en Medicina.

Nuestro estudio indica que los electores FIR muestran un progresivo y actual interés por la MyP. El incremento del número de plazas ofertadas parece ser un factor relevante. Es difícil establecer otros factores responsables, aunque el reconocimiento internacional de la especialidad, la actualización del plan formativo y el desarrollo de nuevas tecnologías han podido influir notablemente.

FINANCIACIÓN

Los autores declaran no haber recibido financiación para la realización de este estudio.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Real Decreto 2708/1982, de 15 de octubre, por el que se regulan los estudios de especialización y obtención del título de Farmacéutico Especialista. BOE número 261. Sábado, 30 de octubre de 1982.
2. López-Valcarcel BG, Ortún V, Barbero P, Harris JE, García B. Clasificando las escuelas de medicina de España por su desempeño en el examen de residencia nacional. *Rev Clin Esp*. 2013; 213(9):428-34. PMID: 23911254.
3. Andréu JL, Silva-Fernández L, Galla T. Progress of the attractiveness of Rheumatology among medical specialty training candidates (MIR) in Spain. *Reumatol Clin*. 2018;14(3):150-154. PMID: 27988135.
4. Murias-Quintana E, Sánchez-Lasheras F, Fernández-Somoano A, Romeo-Ladrero JM, Costilla-García SM, Cadenas-Rodríguez M, et al. Choice of the specialty of diagnostic radiology by results of the competitive examination to assign residency positions from 2006 to 2015. *Radiología*. 2017;59(3):232-46. PMID: 28457534.
5. Curbelo J, Galván-Román JM, Sánchez-Lasheras F, Romeo JM, Fernández-Somoano A, Villacampa T, et al. Aparato Digestivo: evolución de la elección de la especialidad en los últimos años. *Rev Esp Enferm Dig*. 2017;109(9):614-18. PMID: 28741362.
6. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Formación Sanitaria Especializada a Datos, Exámenes anteriores, Impresión Autoinformes y CFC a Resumen general de la convocatoria, <http://sis.msssi.es/fse> [consultado 1 octubre 2018].
7. Curso MIR Asturias. El examen MIR. Tu objetivo: una plaza MIR como especialista. Las plazas convocadas. <http://www.curso-mir.com/El-examen-MIR/Tu-objetivo-plaza-especialista.html> [consultado 1 octubre 2018].
8. Cantón R, Sánchez-Romero MI, Gómez-Mampaso E. Panorama actual de la docencia de la especialidad de microbiología y parasitología en España. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010;28 Suppl 3:16-24. PMID: 21129582.
9. Informe sobre el grado de ocupación de las plazas de formación sanitaria especializada (BIR/FIR/MIR/QIR) en las especialidades del laboratorio clínico (convocatorias 2002/03-2007/08). Asociación Española de Farmacéuticos Analistas (AEFA) y Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. 2009.
10. Barber Pérez P, González López-Valcárcel B, Suárez Vega R. Oferta y necesidad de especialistas médicos en España (2010-2025). Universidad de las Palmas de Gran Canarias. Diciembre 2011.