

han descrito casos de miocarditis eosinofílica grave con buena respuesta a los corticoides^{6,7}, así como la posible evolución hacia la miocardiopatía dilatada e incluso su posible relación con episodios coronarios, si bien estas asociaciones no han sido probadas⁵. El mecanismo de afectación cardíaca se cree mediado por reacción inmunológica, aunque algunos autores sugieren daño viral directo⁶. Ante estos efectos cardiológicos adversos, la CDC y el DoD recomiendan evitar la vacunación en pacientes con antecedente de cardiopatía o más de 2 factores de riesgo cardiovascular⁵.

Bibliografía

- Mora LF, Khan AH, Sperling LS. Cardiac complications after smallpox vaccination. *South Med J.* 2009;102:615-9.
- Price MA, Alper JH. Acute pericarditis following smallpox vaccination. *P N G Med J.* 1968;11:30-3.
- Feldman AM, McNamara D. Myocarditis. *N Engl J Med.* 2000;343:1388-983.
- Department of Defense (DoD). Smallpox vaccination safety summary (DoD website). May 17, 2007 [consultado 13 Feb 2012]. Disponible en: <http://www.smallpox.mil/event/SPsafetySum.asp>
- Morgan J, Roper MH, Sperling L, Schieber RA, Heffelfinger JD, Casey CG, et al. Myocarditis, pericarditis, and dilated cardiomyopathy after smallpox vaccination among civilians in the United States, January-October 2003. *Clin Infect Dis.* 2008;46:s242-50.
- Cassimatis DC, Atwood JE, Engler RM, Linz PE, Grabenstein JD, Vernalis MN. Smallpox vaccination and myopericarditis: A clinical review. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:1503-10.
- Murphy JG, Wright RS, Bruce GK, Baddour LM, Farrell MA, Edwards WD, et al. Eosinophilic-lymphocytic myocarditis following immunization for smallpox in a previously healthy 29 years old man. *Lancet.* 2003;362:1378-80.

Alejandro Gutiérrez-Barrios*, Javier León-Jiménez,
Javier Benezet-Mazuecos
y José Carlos Vargas-Machuca Caballero

Servicio de Cardiología, Hospital de Jerez, Jerez de la Frontera, Cádiz, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: aleklos@hotmail.com

(A. Gutiérrez-Barrios).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2013.03.008>

Alto nivel de resistencia a fluoroquinolonas en un aislado respiratorio de *Haemophilus parainfluenzae* asociado a una nueva mutación en *ParC*

High level of fluoroquinolone resistance in a respiratory isolate of *Haemophilus parainfluenzae* associated with a new mutation in *ParC*

Sr. Editor:

Haemophilus parainfluenzae es un microorganismo que coloniza de manera habitual el tracto respiratorio superior. Como patógeno se asocia cada vez con más frecuencia con infecciones importantes como endocarditis, infecciones osteoarticulares, respiratorias y ORL¹⁻³. Además, el uso creciente de métodos moleculares en muestras clínicas ha permitido asociar esta bacteria a un mayor número de infecciones⁴. La determinación de la sensibilidad a los antimicrobianos presenta interés para dirigir el tratamiento, pero además permite identificar mecanismos de resistencia en esta especie que pueden servir como modelo para el estudio de la resistencia en *Haemophilus influenzae*, la especie con mayor impacto clínico. En *H. parainfluenzae* la resistencia a quinolonas es poco frecuente. Un estudio realizado en Japón entre los años 1998 y 2000 mostraba una prevalencia del 3,4%, y en nuestro país un estudio localizado en el área de Madrid (2000-2004) no encontró ninguna cepa con estas características^{5,6}. La base molecular de esta resistencia, como ocurre en otros microorganismos, reside en mutaciones de la región QRDR de los genes *gyrA* y *parC*^{7,8}.

En este trabajo se describe la caracterización molecular de la resistencia de alto nivel a quinolonas en una cepa clínica de *H. parainfluenzae* aislada a partir de una muestra respiratoria (esputo). La identificación se llevó a cabo siguiendo los procedimientos habituales con el APINH y el estudio de la dependencia de los factores X y V en Mueller-Hinton agar. Para el estudio de la sensibilidad se determinaron los valores de CMI siguiendo los métodos estandarizados mediante E-test en HTM agar (*Haemophilus* Test Medium agar) en atmósfera de 5% CO₂⁹. Se utilizó la cepa *H. influenzae* ATCC 49247 como cepa control. Los resultados se muestran en la [tabla 1](#). Para la caracterización molecular de la resistencia se utilizó el ADN genómico de la cepa para estudiar mediante PCR y secuenciación las mutaciones en los genes *gyrA*, *gyrB*, *parC* y *parE* con iniciadores utilizados previamente⁸. Como

cepa de referencia para el estudio de las mutaciones se utilizó la cepa *H. parainfluenzae* T3T1 (disponible en la base de datos del GenBank NC_015964). Se encontraron mutaciones en *GyrA* (Ser84Phe y Asp88Tyr) y en *ParC* (Ser84Tyr, Ser138Thr y Met198Leu). No se encontraron mutaciones en *GyrB* o *ParE*. Las posiciones Ser84 y Asp88 en *GyrA* y Ser84 en *ParC* son las posiciones donde residen con mayor frecuencia las mutaciones encontradas en bacterias gram-negativas resistentes a quinolonas. En nuestro caso, el patrón de mutaciones observado en *GyrA* coincide exactamente con el patrón observado en estudios previos de *H. parainfluenzae*; sin embargo, a nivel de *ParC*, aunque las posiciones sustituidas son exactamente las mismas que se han descrito en estudios previos, la sustitución Ser84Tyr no se había observado anteriormente en ningún aislado de *H. parainfluenzae* o *H. influenzae*. Se descartó mediante PCR la presencia de mecanismos de resistencia transferibles por plásmidos (*qnrA*, *qnrB*, *qnrC*, *qnrD*, *qnrS*, *aac[6']-Ib-cr*, *qepA*, *oqxAB*) que pudieran contribuir a la resistencia, fenómeno que se ha observado recientemente en otras cepas de *Haemophilus* spp.¹⁰

Este trabajo caracteriza una cepa *H. parainfluenzae* con alto nivel de resistencia a quinolonas y ha permitido describir una mutación nueva (Ser84Tyr en *ParC*). La importancia de este estudio reside

Tabla 1

CMI de quinolonas y otros antimicrobianos en *H. parainfluenzae* 004460 y *H. influenzae* ATCC 49247

Antimicrobiano	<i>H. parainfluenzae</i>	<i>H. influenzae</i> ATCC 49247
Quinolonas		
Ácido nalidíxico	> 256	1
Norfloxacin	> 32	0,06
Ofloxacin	> 32	0,03
Ciprofloxacino	> 32	0,015
Levofloxacino	> 32	0,015
Moxifloxacino	> 32	0,015
Otros		
Ampicilina	1,5	2
Amoxicilina-clavulánico	0,5	1
Cefuroxima	0,5	1
Cefotaxima	0,03	0,125
Clarithromicina	16	8
Cotrimoxazol	0,5	0,06
Cloranfenicol	1	0,5

Resultados expresados en µg/ml.

en el hecho de que este microorganismo produce con cierta frecuencia infecciones respiratorias en la comunidad, patología en la que esta clase de antimicrobianos se consideran fármacos de primera línea. Una prevalencia elevada de este tipo de cepas podría plantear limitaciones a las quinolonas como opción de tratamiento frente a *H. parainfluenzae* que empieza a emerger como patógeno a tener en cuenta con el advenimiento de técnicas moleculares de diagnóstico. Recientemente nuestro grupo realizó el primer estudio molecular completo sobre la resistencia a quinolonas de alto nivel en esta especie utilizando un aislamiento clínico⁸. El hallazgo de otra cepa en tan corto espacio de tiempo podría indicar que la resistencia a quinolonas en esta especie está aumentando con respecto a datos previos, corroborado por la aparición de nuevas mutaciones cromosómicas en la región QRDR no descritas hasta ahora⁶. Podría ser útil realizar un estudio epidemiológico para conocer la prevalencia actual de este tipo de cepas en nuestro país con el objetivo de valorar adecuadamente las opciones terapéuticas frente a esta bacteria.

Financiación

Este trabajo fue financiado por el Ministerio de Sanidad y Consumo, Instituto de Salud Carlos III (PI11-00934), y por el Ministerio de Economía y Competitividad, Instituto de Salud Carlos III, y cofinanciado por el Fondo Europeo de Desarrollo Regional «Una manera de hacer Europa» FEDER, Red Española de Investigación en Patología Infecciosa (REIPI RD12/0015).

Bibliografía

1. Kelesidis T, Kelesidis I, Lewinski MA, Humphries R. Establishing diagnosis of *Haemophilus parainfluenzae* as etiology of culture-negative endocarditis using DNA sequence analysis on tissue specimen. *Am J Med*. 2011;124:e9–10.
2. Nwaohiri N, Urban C, Gluck J, Ahluwalia M, Wehbeh W. Tricuspid valve endocarditis caused by *Haemophilus parainfluenzae*: A case report and review of the literature. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2009;64:216–9.
3. Bailey C, Duckett S, Davies S, Townsend R, Stockley I. *Haemophilus parainfluenzae* prosthetic joint infection. The importance of accurate microbiological diagnosis and options for management. *J Infect*. 2011;63:474–6.

4. Mora A, Marimón I, Mesquida J, Pérez A. Artritis séptica por *Haemophilus parainfluenzae*: comunicación de un caso y revisión de la bibliografía. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011;29:472–3.
5. Takemura H, Terakubo S, Yamamoto H, Shimada J, Nakashima H. Susceptibilities of fluoroquinolone-resistant *Haemophilus parainfluenzae* isolates from Japanese patients with respiratory infections to five fluoroquinolones and other antimicrobial agents. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003;47:3996–7.
6. Orden Martínez B, Martínez-Ruiz R, Millán Pérez R. *Haemophilus* spp. antimicrobial susceptibility in Health Area 6 in Madrid, Spain (2000–2004). *Rev Esp Quimioter*. 2005;18:173–8.
7. Law DK, Shuel M, Bekal S, Bryce E, Tsang RS. Genetic detection of quinolone resistance in *Haemophilus parainfluenzae*: Mutations in the quinolone resistance-determining regions of *gyrA* and *parC*. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2010;21:e20–2.
8. Rodríguez-Martínez JM, López-Hernández I, Pascual A. Molecular characterization of high-level fluoroquinolone resistance in a clinical isolate of *Haemophilus parainfluenzae*. *J Antimicrob Chemother*. 2011;66:673–5.
9. Clinical, Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: Twenty-Second Informational Supplement M100-S22. Wayne, PA, USA: CLSI; 2012.
10. Guo L, Zhang J, Xu C, Zhao Y, Ren T, Zhang B, et al. Molecular characterization of fluoroquinolone resistance in *Haemophilus parasuis* isolated from pigs in South China. *J Antimicrob Chemother*. 2011;66:539–42.

Inmaculada López-Hernández^a, José M. Rodríguez-Martínez^{b,*}, Victoria Ortiz-de la Tabla^c y Alvaro Pascual^{a,b}

^a UGC de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España

^b Departamento de Microbiología, Facultad de Medicina, Universidad de Sevilla, Sevilla, España

^c Servicio de Microbiología, Hospital Universitario San Juan, San Juan de Alicante, Alicante, España

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: jmrodriguez@us.es
(J.M. Rodríguez-Martínez).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2013.03.013>