

Los accidentes neuroparalíticos constituyen el mayor riesgo de las vacunas obtenidas en tejido nervioso por la producción de anticuerpos antimielina, a pesar de su alto grado de pureza.

La solución a estos problemas se resolvió con las vacunas de cultivo celular libres de tejido nervioso y de mayor potencia, consideradas como un salto en la calidad del tratamiento⁴ disminuyendo los riesgos de los efectos posvacunales y disminuyendo el número de dosis a 4 en el régimen Zagreb y 5 en el régimen Essen. La OMS recomienda el uso exclusivo de vacunas de cultivo celular desde 1992⁵.

En España disponemos de 2 vacunas, Rabipur[®], vacuna obtenida de células embrionarias de pollo y vacuna antirrábica Mériex[®], vacuna cultivada en células diploides humanas, de administración intramuscular.

Los abandonos a partir de la sexta dosis si se emplea la vacuna CRL se deben evaluar, en lo posible, mediante determinación serológica de anticuerpos y si el esquema se interrumpe antes de la administración de la quinta dosis, se recomienda recomenzar el esquema desde la primera dosis, siempre con vacunas de cultivo en líneas celulares³.

Actualmente las vacunas CRL, se utilizan solo en algunos países de baja renta. La OMS desaconseja su utilización⁵ por sus posibles efectos secundarios como en el caso descrito. Se debe valorar en los viajeros a zonas de riesgo, la vacunación pre-exposición, y así eliminar la necesidad del uso de gammaglobulina antirrábica postexposición² y evitar en lo posible el uso de vacunas reactógenas utilizadas en otros países.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Joaquín Coloma Ortiz, Servicio de Enfermería, Vacunación Internacional Hospital LaPaz-Carlos III. Madrid.

Bibliografía

1. WHO position paper. *Weekly Epidemiology Record.* 2010;85:309–20.
2. WHO Publication. Rabies vaccines: WHO position paper-recommendations. *Vaccine.* 2010;28:7140–7142.
3. Ministerio de Sanidad de la Nación. Argentina 2011. Vacuna antirrábica de uso humano. Lineamientos técnicos.
4. Schneider MC, Santos-Burgoa C. Treatment of human rabies: A summary of its history [Article in Spanish]. *Rev Saude Publica.* 1994;28:454–63.
5. WHO expert committee on rabies, Geneva, 1991. 8th report. Geneva, World Health Organization, 1992. WHO - Technical Report Series, 824.

Concepción Ladrón de Guevara García^{a,*},
Fernando de Ory Manchón^b
y Francisco Javier Carrillo de Albornoz y Piquer^c

^a *Enfermedades Tropicales y del Viajero, Medicina Interna, Hospital La Paz-Carlos III, Madrid, España*

^b *Laboratorio de Serología, Centro Nacional de Microbiología, Instituto de Salud Carlos III, Majadahonda, Madrid, España*

^c *Servicio Antirrábico Humano, Consejería de Sanidad y Consumo de Ceuta, Ceuta, España*

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mconcepcion.ladron@salud.madrid.org
(C. Ladrón de Guevara García).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2015.03.022>

Performance of cobas 4800[®] and HPV genotype-specific distribution in opportunistic cervical cancer screening in Madrid



Evaluación del sistema cobas 4800[®] y distribución de genotipos del virus del papiloma humano en el cribado oportunista en Madrid

The incidence of cervical cancer in Spain is 8.6 new cases/100,000 women per year. Although it is one of the lowest in Europe, it causes in our country 848 deaths annually most of which could be prevented.¹ There is not an organized population-based screening program in Spain. Each Autonomous Community offer a different approach, most of them opportunistic screening with cytology or a test for detection of Human Papillomavirus (HPV) in cervical samples. The recently published *Guidelines for screening of cervical cancer in Spain, 2014*¹ recommend the detection of HPV as the primary screening test due to its higher sensitivity and reproducibility over cytology.²

HPV genotypes 16 and 18 followed by genotypes 45, 31 and 35 account for 70% and 85% respectively of the cancer cases worldwide.² It is important to know the distribution of genotypes in different geographical areas since some authors suggest that HPV genotypes 31, 33 and 45 may have similar risk of progression to HSIL+ lesions as HPV genotypes 16 and 18.³

The cobas[®] 4800 HPV Test (Roche Molecular Systems, Inc., Branchburg, NJ, USA) is an automated qualitative *in vitro* test for the detection of 14 high risk HPV genotypes (HR HPV). The test targets the highly conserved L1 region of the HPV genome using primer pairs directed to amplify 14 HR HPV; genotype-specific

fluorescent oligonucleotide probes bind to polymorphic regions within the sequence amplified by these primers. The cobas[®] 4800 HPV Test identifies HPV16 and HPV18 genotypes separately, while simultaneously detecting 12 other HR HPV (HPV31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, and 68) at clinically relevant infection levels.

In the present study we aimed to investigate the performance of cobas[®] 4800 against Linear Array HPV genotyping test[®] (Roche Diagnostics) and the genotype-specific distribution in cervical samples that resulted positive by cobas[®] 4800 in women with LSIL+ lesions undergoing opportunistic screening of cervical cancer in a Gynecological Unit in the metropolitan area of Madrid.

From June to September 2014, 141 cervical samples from 141 women with any positive result (HPV16, HPV18 or other HR HPVnon-16,18) by cobas[®] 4800 were studied. Negative samples by cobas[®] 4800 were not included in this study. Fully genotyping was further carried out using Linear Array HPV genotyping test. Cytology results were also investigated. The same vial (Thin Prep) was used for cytology and HPV detection by both methods.

Overall, 105 (74.5%) women who tested positive by cobas[®] 4800 had non-normal cytology. 26 (18.5%) had ASC-US, 59 (41.8%) had LSIL, 16 (11.3%) HSIL and 4 (2.8%) invasive cancer. The more prevalent HR HPV genotypes detected in HSIL+ lesions were: HPV16 (9, 56.2%), HPV45 (3, 18.7%), HPV52 (3, 18.7%) (Fig. 1). In total, cobas 4800 detected 41 out of 43 HPV16 and 8 out of 10 HPV18 detected by Linear Array (HPV16 was not detected in two samples with LSIL and ASCUS results and HPV18 was not detected in two samples with ASCUS and LSIL results). On the other hand, Linear Array did not detect two HPV16 (HSIL and LSIL cytology results) and two HPV18 in two samples (HSIL and normal cytology results).

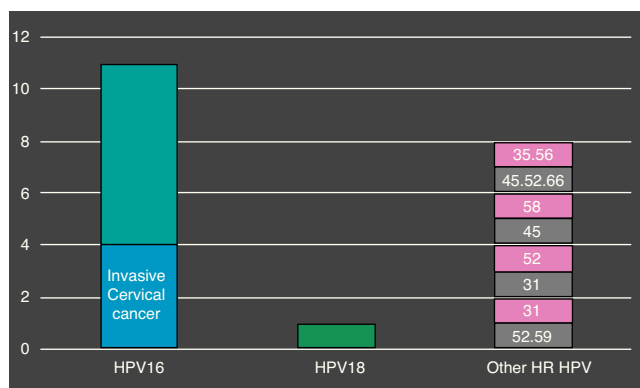


Fig. 1. HR HPV genotypes detected in 20 HSIL+ lesions including 4 invasive cervical cancer.

There was an excellent correlation (agreement of 92%) in the detection of HPV16 or HPV18 between cobas® 4800 and Linear Array in the samples associated to LSIL+ lesions. It is well known that women infected with HPV16 or 18 have a very high 10-year cumulative absolute risk of CIN3+ compared with women infected with other HR HPV types.⁴ As stated in a previous study,² cobas® 4800 showed a good performance for detection of HPV16 and 18. Interestingly in the present study 8 out of 20 HSIL+ samples contained other HR HPV types different to HPV16 and/or 18. In conclusion, our data show that HR HPV45, 31 and 52 play an important role in precancerous lesions and are detected frequently in the absence of HPV16 or 18 in the women included in this study. The value of specific genotyping HR HPV non-16,18 is controversial. Some Northern European and Japanese authors report that the risk for progression to HSIL+ in women infected with HPV31, 33 and 45 is similar to HPV16 and 18-infected women. According to this, Sanjose et al.⁵ considered that HPV45 (the third most common HR HPV globally) should also be included in type-specific screening protocols due to the early presentation of cases of invasive cervical cancer caused by this genotype. In the United States the

risk of other HR HPV non-16,18 have not been investigated yet and therefore this risk remains to be stratified.³ Geographical differences in disease risk may exist and the utility of identifying these genotypes separately requires follow up studies in different areas of the world.

Bibliografía

1. Documento de Consenso. Guía de cribado del cáncer de cuello de útero en España, 2014. *Prog Obstet Ginecol.* 2014;57.
2. Sanjose S, Quint W, Alemany L, Geraets D, Klaustermeier J, Lloveras B, et al., on behalf of the retrospective international survey and HPV time trends study group. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol.* 2010;11:1048-56.
3. Cuzick J, Bergeron C, von Knebel Doeberits M, Gravitt P, Jeronimo J, Lorincz A, et al. New technologies and procedures for cervical cancer screening. *Vaccine.* 2012;30S:F107-16.
4. Khan MJ, Castle PE, Lorincz AT, Wacholder S, Sherman M, Scott DR, et al. The elevated 10-year risk of cervical precancer and cancer in women with human papillomavirus (HPV) type 16 or 18 and the possible utility of type-specific HPV testing in clinical practice. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97:1072-9.
5. Mateos ML, Chacon de Antonio J, Rodriguez-Dominguez M, Sanz I, Rubio MD. Evaluación de un sistema de PCR a tiempo real (cobas 4800) para la detección separada de los genotipos 16 y 18 de alto riesgo del virus del papiloma humano en la prevención del cáncer cervical. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2011;29: 411-4.

Maria Luisa Mateos-Lindemann^{a,*}, Maria Dolores Rubio^b, Amparo Benito-Berlinches^c, Purificación Dominguez^c

^a Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, Spain

^b Servicio de Ginecología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, Spain

^c Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, Spain

* Corresponding author.

E-mail address: mmateos.hrc@salud.madrid.org (M.L. Mateos-Lindemann).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2015.03.010>

Infección por *Rickettsia sibirica mongolitimonae* en dos adultos inmunocompetentes



***Rickettsia sibirica mongolitimonae* infection in two immunocompetent adults**

Sr. Editor:

Rickettsia sibirica mongolitimonae se ha descrito como uno de los agentes causantes de las rickettsiosis transmitidas por picaduras de garrapatas en España.

Aunque se han documentado diversas manifestaciones clínicas asociadas a la infección, típicamente se encuadra dentro de las rickettsiosis asociadas a linfangitis (acrónimo en inglés LAR)¹.

A continuación, se describen 2 casos de infección por *Rickettsia sibirica mongolitimonae* en los que se pone de manifiesto la variabilidad clínica con que se presenta este patógeno:

Caso 1

Varón de 73 años, sin antecedentes médicos de interés, que consultó en el servicio de urgencias por fiebre de hasta 39 °C,

cefalea y artralgias. No había realizado viajes fuera del país, pero afirmaba haber pasado unos días de vacaciones en un entorno rural de Cuenca, donde había contactado con animales (perros, gatos, hurones, perdices...) durante una cacería en las 2 semanas previas (última semana del mes de julio). En la exploración física se evidenció un exantema papuloeritematoso, no confluyente, que afectaba al tronco, las palmas y las plantas. En el abdomen, junto a la entrada del orificio umbilical, presentaba una pequeña escara, a la que el paciente no había concedido importancia y que precedió al inicio de los síntomas (Fig. 1A). En la analítica de sangre se objetivó una leve leucopenia e hipertransaminasemia (ALT 67, AST 80, GGT 92). Se realizó una biopsia de una pápula en el tronco (no escara) que reveló un infiltrado inflamatorio linfocitario perivasculoso con focos de vasculitis linfocitaria arteriolar. El estudio molecular de la biopsia cutánea (PCR para la amplificación de un fragmento del espacio intergénico 23S-5S ARNr y posterior hibridación en fase reversa, *reverse line blotting*, con sondas especie específicas) confirmó el diagnóstico de rickettsiosis, identificándose *Rickettsia sibirica mongolitimonae* como agente causal del cuadro. Se instauró tratamiento con doxiciclina 100 mg/12 h por vía oral durante 7 días, desapareciendo la fiebre en las primeras 48 h y alcanzando la resolución completa de los síntomas a la semana del tratamiento. A las 3 semanas se produjo seroconversión, detectándose