

A serious confusion statement was observed among GenBank entries. Thus, 5 entries, in which a QnrVC-like was found, were recorded as QnrB1, other 2 as QnrC (both different that currently described QnrC), and two different sequences as QnrVC3. Similarly, the ORF present in sequence GU944730, it is not reported in GenBank as encoding a QnrVC-like gene, but it has been introduced in INTEGRALL (<http://integrall.bio.ua.pt/>), an internet repository devoted to integrons, as encoding a QnrVC1b protein, and recently published as QnrVC-like.⁶

Finally, the Qnr loops A and B, essential for the activity of different Qnr proteins,⁹ were predicted in all QnrVC-related proteins. Thus, QnrVC-like may be considered as full functional Qnr-like proteins.

In conclusion, a series of sequences that may be including within a new common transferable Qnr-family have been found in GenBank. The close similarity (higher than 70%) between the QnrC and QnrVC families may suggest the need for nomenclature unification following the current established normative.

Acknowledgment

Joaquim Ruiz has a fellowship from the Programa I3 from Ministerio de Economía y Competitividad, Spain.

References

1. Fonseca EL, dos Santos Freitas F, Vieira VV, Vicente ACP. New *qnr* gene cassettes associated with superintegron repeats in *Vibrio cholerae* O1. *Emerg Infect Dis.* 2008;14:1129–31.
2. Kim HB, Wang M, Ahmed S, Park CH, LaRocque RC, Faruque ASG, et al. Transferable quinolone resistance in *Vibrio cholerae*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54:799–803.

3. Kumar P, Thomas S. Presence of *qnrVC3* gene cassette in SXT and class 1 integrons of *Vibrio cholerae*. *Int J Antimicrob Agents.* 2011;37:280–1.
4. Rajpara N, Patel A, Tiwari N, Bahuguna J, Antony A, Choudhury, et al. Mechanism of drug resistance in a clinical isolate of *Vibrio fluvialis*: involvement of multiple plasmids and integrons. *Int J Antimicrob Agents.* 2009;34:220–5.
5. Singh R, Rajpara N, Tak J, Patel A, Mohanty P, Vinothkumar K, et al. Clinical isolates of *Vibrio fluvialis* from Kolkata, India, obtained during 2006: plasmids, *qnr* and mutation in gyrase A as mechanisms of multidrug resistance. *J Med Microbiol.* 2012;61:369–74.
6. Wu K, Wang F, Sun J, Wang Q, Chen Q, Yu S, et al. Class 1 integron gene cassettes in multidrug-resistant Gram-negative bacteria in southern China. *Int J Antimicrob Agents.* 2012;40:264–7.
7. Xia R, Guo X, Zhang Y, Xu H. *qnrVC*-like gene located in a novel complex class 1 integron harboring the *ISCR1* element in an *Aeromonas punctata* strain from an aquatic environment in Shandong province, China. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54:3471–4.
8. Jacoby G, Cattoir V, Hooper D, Martínez-Martínez L, Nordmann P, Pascual A, et al. *qnr* gene nomenclature. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008;52:2297–9.
9. Ruiz J, Pons MJ, Gomes C. Transferable mechanisms of quinolone-resistance. *Int J Antimicrob Agents.* 2012;40:196–203.
10. Wang M, Guo Q, Xu X, Wang X, Ye X, Wu S, et al. New plasmid-mediated quinolone resistance gene, *qnrC*, found in a clinical isolate of *Proteus mirabilis*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53:1892–7.

Maria J. Pons, Cláudia Gomes, Joaquim Ruiz*

Barcelona Centre for International Health Research (CRESIB),
Hospital Clínic, Universitat de Barcelona, Spain

* Corresponding author.

E-mail address: jorui@clinic.ub.es (J. Ruiz).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2012.09.008>

Anemia hemolítica en un niño con malaria tratado con artemeter

Hemolytic anemia in a child with malaria treated with artemeter

Sr. Editor:

La malaria o paludismo es una enfermedad parasitaria que en el año 2010 ocasionó la muerte a 665.000 personas a escala mundial, de las que el 86% eran niños menores de 5 años¹. Los casos de malaria importada son cada vez más frecuentes en nuestro país debido al incremento de la inmigración y los viajes internacionales. La OMS recomienda actualmente la terapia combinada con artemisina (TCA) como fármacos de primera línea para el tratamiento de la malaria por *Plasmodium falciparum* no complicada y grave, tanto en niños como en adultos²⁻⁴. Estos fármacos producen un rápido aclaramiento de la parasitemia y una pronta mejoría de los síntomas⁵. Son por lo general muy bien tolerados, presentando muy escasos efectos adversos². En varios países de Europa se han comercializado recientemente.

Presentamos el caso de un niño natural de Mali que recibió tratamiento para la malaria en su país de origen con artemeter intramuscular (i.m.) y que ingresa por persistencia de la malaria y anemia hemolítica. Se trata de un varón de 7 años que acude a urgencias por malestar general y fiebre de 24 h de evolución. Nacido en Mali, residía en España desde los 3 años de edad hasta que se trasladó hace un año de nuevo a Mali con su padre. Ambos regresaron a España una semana antes del ingreso. El padre informa que estuvo ingresado en un hospital de su país 2 semanas antes con

diagnóstico de malaria, siendo tratado con un fármaco por vía i.m. durante 3 días. La exploración inicial mostró una temperatura de 37,8 °C, ictericia conjuntival y hepatomegalia.

En la analítica al ingreso destacaba leucocitosis con neutrofilia (308.000 plaquetas/mm³) y datos de anemia hemolítica (Hb 6,9 g/dl, bilirrubina total 2,98 mg/dl (B. directa: 0,63 mg/dl), LDH 1,274 UI/l (110-295), y 8% de reticulocitos. El test de Coombs directo fue negativo, así como el resto de estudios de autoinmunidad. No se constató déficit de G6PDH. Se realizaron frotis sanguíneos al ingreso y a las 8 h, que fueron negativos. El test de diagnóstico rápido para malaria (inmunocromatografía) y la PCR de malaria fueron positivos para *P. falciparum*. Estos hallazgos se atribuyeron al episodio de malaria padecido en Mali 3 semanas antes. El resto de estudios serológicos (incluyendo VIH) y parasitológicos fueron negativos.

El paciente recibió una transfusión de un concentrado de hemáties, con mejoría clínica y analítica progresiva. Sucesivos frotis durante su ingreso fueron negativos. Mediante fax se obtiene el tratamiento recibido para la malaria en Mali: artemeter intramuscular: primer día 80 mg (4,2 mg/kg) y segundo y tercer días 40 mg (2,1 mg/kg).

A las 2 semanas del alta hospitalaria, en frotis sanguíneo de control se objetiva la presencia de hemáties parasitados (1/1.000) con formas en anillo de *P. falciparum*. En este momento el paciente no presentaba datos de hemólisis activa y mantenía muy buen estado general. Se inició tratamiento oral con sulfato de quinina (10 mg/kg/8 h) 5 días y clindamicina (40 mg/kg/8 h) durante 7 días. El test de resistencia a fármacos antimaláricos se informó como presencia de resistencia exclusivamente a cloroquina. Tras el tratamiento, el paciente quedó totalmente asintomático, con normalización de todos los parámetros sanguíneos.

Entre los escasos efectos adversos de los fármacos basados en TCA se encuentra la aparición de anemia hemolítica tras la eliminación del parásito en sangre, habitualmente entre la segunda y la cuarta semana tras la finalización del tratamiento⁶⁻⁸. Este efecto se ha relacionado con el uso del fármaco a dosis superiores a las recomendadas, como fue en nuestro caso. Por otro lado, parecen existir diferencias de toxicidad entre los distintos derivados y las distintas presentaciones farmacéuticas o formas de administración⁹.

El origen de la anemia hemolítica por derivados de la artemisina está aún por determinar. Una posibilidad es la formación de complejos inmunes (IgG o IgM) que activarían el complemento y serían los responsables de la hemólisis, aunque este hecho parece poco probable en nuestro caso por la negatividad del test de Coombs. Otra posibilidad es la existencia de posibles contaminantes en la producción de los fármacos, manufacturados en su mayoría en China.

Por último, tras el tratamiento con arthemeter i.m. está indicada la administración de un tratamiento por vía oral, preferentemente también con TCA, debido a un riesgo de recidiva elevado, tal y como ocurrió en nuestro caso. El desarrollo de resistencias se ve favorecido por su uso en monoterapia y no completar el tratamiento parenteral con tratamiento oral posterior¹⁰.

En resumen, presentamos el caso de un paciente tratado de malaria por *P. falciparum* de forma incorrecta, tanto en la dosis como en los fármacos empleados, y que presentó una anemia hemolítica debida a persistencia de la malaria y a una probable reacción adversa quizá no tan infrecuente al tratamiento con derivados de la artemisina. Los profesionales sanitarios deben conocer los posibles efectos secundarios de estos fármacos, que han sido recientemente comercializados en Europa.

Bibliografía

1. World Health Organization. World Malaria Report 2011. Geneva: World Health Organization; 2011 [consultado Mar 2012]. Disponible en: http://www.who.int/malaria/world_malaria_report_2011/es/index.html
2. World Health Organization. Guidelines for the Treatment of Malaria. 2nd ed. Geneva: World Health Organization; 2010 [consultado Mar 2012]. Disponible

en: <http://www.who.int/malaria/publications/atoz/9789241547925/en/index.html>

3. Sinclair D, Zani B, Donegan S, Olliaro P, Garner P. Artemisinin-based combination therapy for treating uncomplicated malaria. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;8:CD007483.
4. Drondrop AM. Artesunate versus quinine in the treatment of severe falciparum malaria in African children (AQUAMAT): an open-label, randomised trial. *Lancet*. 2010;376:1647-57.
5. White NJ. The parasite clearance curve. *Malar J*. 2011;10:278.
6. Zoller T, Junghans T, Kapaun A, Gjorup I, Richter J, Hugo-Persson M, et al. Intravenous artesunate for severe malaria in travelers. *Europe Emerg Infect Dis*. 2011;17:771-7.
7. Kreeftmeijer-Vegter AR, van Genderen PJ, Visser LG, Bierman WF, Clerinx J, van Veldhuizen CK, et al. Treatment outcome of intravenous artesunate in patients with severe malaria in the Netherlands and Belgium. *Malar J*. 2012;11:102.
8. Rolling T, Schmiedel S, Wichmann D, Wittkopf D, Burchard G-D, Cramer JP. Post-treatment haemolysis in severe imported malaria after intravenous artesunate: case-report of three patients with hyperparasitaemia. *Malar J*. 2012;11:169.
9. Efferth T, Kaina B. Toxicity of the antimalarial artemisinin and its derivatives. *Crit Rev Toxicol*. 2010;40:405-21.
10. World Health Organization. Global Plan for Artemisin in Resistance Containment (GPAR). Geneva: World Health Organization; 2011 [consultado Mar 2012]. Disponible en: <http://www.who.int/malaria/publications/atoz/9789241500838/en/index.html>

María José Muñoz-Vilches^{a,b}, Joaquín Salas-Coronas^{a,*},
María José Giménez-López^c y María Teresa Cabezas-Fernández^{a,d}

^a Unidad de Medicina Tropical, Hospital de Poniente, El Ejido, Almería, España

^b Servicio de Pediatría, Hospital de Poniente, El Ejido, Almería, España

^c Unidad de Hematología, AIG de Biotecnología, Hospital de Poniente, El Ejido, Almería, España

^d Laboratorio de Microbiología y Parasitología, Hospital de Poniente, El Ejido, Almería, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: joaquinsalascoronas@yahoo.es
(J. Salas-Coronas).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2012.08.005>

Diagnóstico microbiológico de *Cryptosporidium* spp. y *Giardia intestinalis* en pediatría

Microbiological diagnosis of *Cryptosporidium* spp. and *Giardia intestinalis* in paediatrics

Giardia lamblia es uno de los principales patógenos entéricos implicados en infecciones pediátricas comunitarias, con una incidencia de 0,9 a 42,3 casos por cada 100.000 habitantes¹. *Cryptosporidium* spp. representa una importante causa de diarrea persistente en niños e inmunodeprimidos, y causa diarrea autolimitada en población sana de cualquier edad². Diferentes estudios han revelado que el examen microscópico de una muestra para *Giardia intestinalis* (*G. intestinalis*) solo detecta aproximadamente el 70% de los casos, y se necesita el análisis de 3 muestras para alcanzar el 90%³. La tinción de Kinyoun es la empleada para el diagnóstico convencional de *Cryptosporidium* spp., debido a la difícil identificación en el concentrado de heces. Desde hace varios años se dispone de pruebas rápidas inmunocromatográficas (ICT) para la detección de coproantígenos parasitarios en heces⁴⁻⁶ que agilizan el diagnóstico de manera importante. Estas han sido comparadas en diferentes estudios y, aunque con variaciones, la sensibilidad y la especificidad oscilan entre el 58 y el 97,2% y el 99 y el 100%, respectivamente⁷. Los objetivos principales de nuestro estudio han sido estudiar la

frecuencia de las infecciones causadas por *Cryptosporidium* spp. y *G. intestinalis* en niños menores de 15 años con gastroenteritis aguda (GEA) o sospecha de parasitosis atendidos en un hospital terciario que incluye estas pruebas rápidas en el diagnóstico microbiológico.

Las muestras de heces se clasificaron en 2 grupos en función del motivo por el que se había enviado: el grupo de estudio de parásitos (grupo I) y el grupo de estudio de GEA (grupo II). En el grupo I se realizó simultáneamente la ICT y la visualización del concentrado de heces. La tinción específica de Kinyoun se realizaba solo para confirmar una prueba rápida positiva frente a *Cryptosporidium* spp. En el grupo de estudio de GEA, la ICT se utilizó como método de cribado, y la visualización en fresco/concentrado y la tinción específica como método de confirmación en caso de tira positiva frente a *G. intestinalis* o *Cryptosporidium* spp., respectivamente. En caso de ICT positiva y tinción o concentración de heces negativa, se solicitaba nueva muestra para repetir el estudio y someterlo a valoración clínica. Se mantenía el resultado del concentrado de heces o tinción específica de Kinyoun (*gold estándar* en el diagnóstico de estas infecciones) en los casos discrepantes no resueltos con el envío de nueva muestra. En el análisis de los datos se consideró como una el número de muestras enviadas (1, 2 o 3 en el estudio de parásitos y solo una en el estudio de GEA) por paciente. Durante los años 2005-2006 se utilizó el ensayo RIDA[®] *Cryptosporidium*/*Giardia* Combi (R-Biopharm, Darmstadt, Germany)⁶. Entre 2007-2008 las