



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Cartas científicas

Co-infección por el virus gripal tipo A (H1N1)pdm09 y el virus gripal B en un paciente infectado por el virus de la inmunodeficiencia humana

Co-infection with influenza type A (H1N1)pdm09 and influenza type B in a patient with human immunodeficiency virus infection

Sr. Editor:

Las co-infecciones por virus gripales de diferentes tipos (A y B) son una entidad poco frecuente que solo se presenta en aquellas temporadas epidémicas en las que co-circulan ambos tipos gripales¹. La temporada 2012-2013 se ha caracterizado por la co-circulación simultánea de los virus gripales A (H1N1)pdm09, A(H3N2) y B. En estas circunstancias es lógico detectar la presencia de pacientes co-infectados por alguno de ellos. Debido a las escasas comunicaciones referentes a este tipo de co-infecciones, nos ha parecido interesante presentar el siguiente caso.

Mujer de 53 años de edad con antecedentes de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) hace 15 años y hepatitis C crónica, con ambas infecciones en tratamiento y bien controladas. Fumadora desde los 18 años, exalcohólica y exadicta a drogas por vía parenteral. Acude a urgencias por tos y expectoración mucopurulenta desde hace 6 días y aparición de fiebre en las últimas 48 h. La exploración física fue normal, a excepción de la presencia de sibilantes bilaterales dispersos, roncus y crepitantes en el hemitórax derecho. La radiografía de tórax mostró una imagen poco nítida pero compatible con neumonía del lóbulo superior derecho. Se tomaron muestras de orina para la detección antigénica del neumococo y *Legionella*, que fueron negativos, y esputo para cultivo bacteriológico y frotis faríngeo para el estudio virológico. A la espera de los resultados se inició tratamiento con amoxicilina/clavulánico (875/125 mg/8 h), azitromizina (500 mg/24 h) y oseltamivir (75 mg/12 h), que se mantuvo durante 5 días. La paciente no había sido vacunada de la gripe. El proceso presentó una buena evolución clínica y fue dada de alta a los 4 días del ingreso hospitalario.

El cultivo bacteriológico del esputo fue negativo. La detección de los virus respiratorios se realizó mediante una técnica de amplificación genómica múltiple comercial tipo RT-PCR en tiempo real que permite detectar la presencia de hasta 21 virus distintos (Anyplex II RV16; Seegene, Seúl, Corea). Esta técnica detectó la presencia simultánea del virus gripal A (influenza A) y gripal B (influenza B); en ambos casos la carga viral y la curva de amplificación eran similares². Para confirmar esta doble positividad se sembró la muestra en la línea celular MDCK (Vircell, Granada), pudiendo aislarse ambos tipos gripales. La cepa de gripe A fue caracterizada como A(H1N1)pdm09 mediante una RT-PCR en tiempo real (Applied Biosystem, EE. UU.)³.

Las co-infecciones por ambos tipos gripales son una entidad poco habitual, aunque ya fueron descritas en 2005 por Takao et al.⁴ en Japón, observando 11 casos detectados inicialmente por

detección antigénica y posterior confirmación por RT-PCR. En 2008 Falchi et al.⁵ observaron que en el 2,1% (2 casos) de las infecciones gripales podían detectarse este tipo de infecciones duales. Otros autores posteriores han comunicado casos esporádicos de infecciones gripales duales, con afectación especial a personas de edad avanzada y que vivían en residencias de ancianos^{6,7}. También se han descrito casos en pacientes pediátricos con sintomatología respiratoria grave y neumonía⁶⁻⁸.

En nuestro caso es la primera ocasión en la que detectamos este tipo de infección dual por ambos tipos gripales. Creemos que la principal razón de esta detección y de posibles futuras es la utilización de una metodología de amplificación genómica múltiple que permite detectar la presencia de virus respiratorios con una sensibilidad cercana a 50 copias/ml de muestra². La sensibilidad del cultivo celular, aunque no cuantificada, sería siempre inferior a la de esta técnica molecular. La mayoría de los casos descritos recientemente se basan en la utilización de una metodología semejante⁵⁻⁸.

Se desconocen los mecanismos patogénicos que permiten o facilitan las co-infecciones gripales, aunque parece que las características del huésped favorecen este proceso (patología pulmonar crónica, inmunosupresión). La sintomatología y la evolución clínica de este tipo de infecciones es idéntica a la infección única, y por lo tanto imposible de predecir. La actitud terapéutica debe ser la misma que frente a la infección gripal tipo A, es decir, la administración de oseltamivir 75 mg/12 h. Las cepas A(H1N1)pdm09 se han mostrado totalmente sensibles a este fármaco, al igual que la inmensa mayoría de cepas gripales tipo B⁸.

En el caso descrito, la co-infección por el VIH y la hepatitis C podrían haber favorecido la co-infección por ambos virus gripales, aunque en el momento de su detección no existía una inmunosupresión evidente. La buena evolución clínica confirma que las co-infecciones gripales no muestran un peor pronóstico si se tratan precozmente con fármacos antivirales específicos. La única posibilidad de prevenir este tipo de infecciones es la vacunación previa al inicio de la temporada gripal. Los pacientes con infección por el VIH forman parte de los grupos de riesgo y deberían ser vacunados de forma rutinaria. Aunque en la mayoría de ocasiones las infecciones gripales no son graves, sí pueden desarrollar insuficiencia respiratoria severa que obligue al ingreso en la UCI.

Con las nuevas técnicas moleculares vamos a poder conocer mejor la etiología de las infecciones respiratorias y comprobar que en muchas ocasiones este tipo de infección no está causada por un solo virus. Es posible que debamos empezar a hablar de infecciones respiratorias por poblaciones víricas mixtas o múltiples¹.

Bibliografía

1. Debiaggi M, Canducci F, Ceresola ER, Clementi M. The role of infections and coinfections with newly identified and emerging respiratory viruses in children. *Virology J.* 2012;9:247.
2. Kim JK, Jeon JS, Kim JW, Rheem I. Epidemiology of respiratory viral infection using multiplex RT-PCR in Cheonan, Korea (2006-2010). *J Microbiol Biotechnol.* 2013;23:267-73.

3. WHO. Protocol of real-time RT-PCR for influenza A (H1N1). Disponible en: http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/CDCRealtimeRTPCR_SwineH1Assay-2009.20090430.pdf [consultado 20 May 2013].
4. Takao S, Hara M, Kakuta O, Shimazu Y, Kawayama M, Miyazaki K. Eleven cases of co-infection with influenza type A and type B suspected by use of a rapid diagnostic kit and confirmed by RT-PCR and virus isolation. *Kansenshohsaku Zasshi*. 2005;79:877–86.
5. Falchi A, Arena C, Andreoletti L, Jacques J, Leveque N, Blanchon T, et al. Dual infections by influenza A/H3N2 and B viruses and by influenza A/H3N2 and A/H1N1 viruses during winter 2007, Corsica Island, France. *J Clin Virol*. 2008;41:148–51.
6. Calistri A, Salata C, Cosentino M, Asnicar S, Franchin E, Cusinato R, et al. Report of two cases of influenza virus A/H1N1 v and B co-infection during the 2010/2011 epidemics in the Italian Veneto Region. *Virology J*. 2011;8:502.
7. Eshaghi A, Blair J, Burton L, Choi KW, de Lima C, Duncan C, et al. Characterization of an influenza A and influenza B co-infection of a patient in a long-term care facility with co-circulating influenza A and influenza B. *Int J Infect Dis*. 2009;13:e127–8.
8. Toda S, Okamoto R, Nishida T, Nakao T, Yoshikawa M, Suzuki E, et al. Isolation of influenza A/H3 and B viruses from an influenza patient: Confirmation of co-infection by two influenza viruses. *Jpn J Infect Dis*. 2006;59:142–3.

Jordi Reina* y Carla López

Unidad de Virología, Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca, España

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: jorge.reina@ssib.es (J. Reina).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2013.06.007>

***Mycobacterium tuberculosis* as cause of therapeutic failure in prosthetic joint infections**

Tuberculosis como causa de fracaso terapéutico en infección de prótesis osteoarticulares

Extrapulmonary tuberculosis accounts for almost 20% of tuberculosis representing the osteoarticular tuberculosis between the 0% and 31%.¹ Late-onset disease can appear in patients with a co-existing prosthetic infection that masks the underlying coinfection.² Diagnosis is based on epidemiology, image diagnosis, histopathology, and mycobacterial culture, that is not always included if there is no clinical suspicion.³

Two patients with prosthetic joint infection and isolation of *M. tuberculosis* were diagnosed between 1990 and 2012, and selected for review. During the study period, 1473 patients were diagnosed with culture-proven tuberculosis. Of these, only two (0.14% of all cases of tuberculosis) were prosthetic joint infections. The Clinical Research Ethics Committee of our hospital approved the study.

Case 1

An 84-year-old man underwent total hip arthroplasty in 2010 because of an intertrochanteric hip fracture. Five weeks after hip replacement, the patient required additional surgery due to septic loosening of the prosthesis. All the implant was removed and delivered to the clinical microbiology laboratory with multiple periprosthetic tissue samples. The patient was empirically treated with vancomycin and ceftazidime. The synovial samples were processed for pathology and microbiology analysis. Histological examination revealed chronic granulomatous synovitis. An acid-fast stain was negative for all periprosthetic tissue samples. Two days after surgery, a methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* was detected on all samples. Therapy was then changed to oral trimethoprim/sulfamethoxazole and rifampin.

Two weeks later, *M. tuberculosis* was isolated in cultures of periprosthetic tissue. The patient began therapy with isoniazid (H)–rifampin (R)–pyrazinamide (P)–ethambutol (E), and after 2 months, treatment was changed to HR for another 7 months. After therapy, his analytical parameters have been normalized, but pain still persisted. The patient refused further therapy because of his age and underlying conditions.

Case 2

An 82-year-old woman was admitted due to an acetabular fracture and femoral neck fracture in 1995. Bipolar arthroplasty

was performed, and dislocation occurred hours after surgery, with fever and scanty drainage from the wound. A *Corynebacterium* spp growth was observed from a deep tissue culture, and treatment with vancomycin was then initiated during two weeks. Two months after the first surgery, the arthroplasty was changed due to new dislocations. Periprosthetic tissue samples were sent to the clinical microbiology laboratory for culture. However, the samples did not process for histopathological examination. An acid-fast stain was positive for all samples obtained during the surgery. Anti-tuberculous treatment was started with HRP during 2 months, followed by HR. Two weeks later, *M. tuberculosis* was isolated in mycobacterial cultures. The strains were fully susceptible to all first-line antituberculous drugs. At the time the patient was discharged, she had completed 4 months of antituberculous therapy. Unfortunately, the patient was lost to follow-up.

Prosthetic joint infections caused by *M. tuberculosis* usually involve the hip or the knee,³ and normally related with a local reactivation or occasionally results from haematogenous spread.^{4,5} This syndrome is extremely uncommon after total hip or knee arthroplasty, having an incidence of 0.3% of all episodes of prosthetic joint infection.^{1,6} Our two cases had also isolation of other organisms that were initially considered to be the cause of infection, which is a rare finding among previously reported cases of PJI tuberculosis.² The patients presented persistent clinical signs and symptoms, so a differential diagnosis of tuberculosis is suggested in patients with clinical symptoms that do not disappear despite conventional therapy,^{1,3,4,7} as coexistence of *M. tuberculosis* with other bacteria is a possibility.⁸ The potential of *M. tuberculosis* to form a biofilm⁹ and the data regarding other implant-related infections caused by other mycobacteria, make it reasonable to recommend prosthesis removal if a complete cure is the final goal. All cases were treated with antituberculous therapy, and at least 9 months of therapy are generally assumed to be required.¹

In conclusion, *M. tuberculosis* prosthetic joint infection can cause therapeutic failure in some cases of properly treated patients. Although this is an uncommon disease, it must be taken into account in order to use specific microbiological methods for diagnosis. The diagnosis of PJI caused by *M. tuberculosis* must include histological examination and microbiological study, and the protocols for PJI should incorporate this recommendation, at least if tuberculosis is a prevalent disease in the country of origin of the patient.¹⁰

Acknowledgments

We wish to acknowledge Mr. Oliver Shaw for his help with the English language of the manuscript.