



ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



ORIGINAL

Aislamiento de *Haemophilus* spp. en exudados uretrales como posible agente etiológico de uretritis aguda: estudio de 38 casos



J. Magdaleno-Tapial*, C. Valenzuela-Oñate, M.M. Giacaman-von der Weth, B. Ferrer-Guillén, Á. Martínez-Domenech, M. García-Legaz Martínez, J.M. Ortiz-Salvador, D. Subiabre-Ferrer y P. Hernández-Bel

Servicio de Dermatología, Hospital General Universitario de Valencia, Valencia, España

Recibido el 28 de julio de 2018; aceptado el 3 de septiembre de 2018

Disponible en Internet el 31 de octubre de 2018

PALABRAS CLAVE

Uretritis;
Haemophilus;
Antibióticos;
Infecciones de
transmisión sexual

Resumen

Introducción: La incidencia de uretritis por *Haemophilus* está aumentando. Nuestro objetivo principal es describir las características clínico-microbiológicas de estos pacientes. Como objetivo secundario discutiremos el tratamiento más adecuado en función de las resistencias antibióticas testadas.

Material y métodos: Seleccionamos los pacientes de la Unidad de Infecciones de Transmisión Sexual diagnosticados microbiológicamente de uretritis entre julio de 2015 y julio de 2018. De ellos, seleccionamos aquellos en los que se aisló un *Haemophilus* mediante cultivo agar chocolate. Las resistencias antibióticas se testaron mediante método de difusión disco-placa. De estos pacientes se recogieron los datos de forma transversal y prospectiva durante las visitas en consultas externas.

Resultados: Se aisló un *Haemophilus* spp. en 33,6% de los pacientes diagnosticados de uretritis. De estos pacientes, la manifestación clínica más frecuente fue la supuración uretral (57,9%) y el 60% eran hombres que tienen sexo con hombres, siendo el aislamiento de este microorganismo más frecuente de forma estadísticamente significativa entre los hombres que tienen sexo con hombres que el aislamiento de *Neisseria* o *Chlamydia*. *Haemophilus* spp. se encontró de forma aislada en el 39,5% de los pacientes, siendo el más frecuente *H. parainfluenzae* en el 84,2%. El 34,2% de los casos de *Haemophilus* aislados fueron resistentes a azitromicina y el 26,3% eran resistentes tanto a azitromicina como a tetraciclinas. En los casos en los que no se perdió el seguimiento del paciente (n=17; 44,7%), el tratamiento administrado de forma empírica consiguió una remisión clínica y microbiológica en 11 pacientes, mientras que en 6 fue necesario administrar una pauta de un nuevo antibiótico.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jormagta@gmail.com (J. Magdaleno-Tapial).

KEYWORDS

Urethritis;
Haemophilus;
 Antibiotics;
 Sexually transmitted
 infections

Conclusiones: *Haemophilus* es un nuevo agente etiológico de uretritis no gonocócicas cuya incidencia está en aumento, especialmente entre hombres que tienen sexo con hombres que practican sexo oral sin protección. Estos pacientes pueden presentar una clínica similar a una uretritis gonocócica. Es necesario confirmar la erradicación debido al elevado número de resistencias antibióticas testadas en *Haemophilus* spp.

© 2018 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Haemophilus Species Isolated in Urethral Exudates as a Possible Causative Agent in Acute Urethritis: A Study of 38 Cases

Abstract

Introduction: The incidence of urethritis due to *Haemophilus* species is increasing. The main aim of this study was to describe the clinical and microbiological characteristics of patients with this form of urethritis. A secondary aim was to discuss the adequacy of treatments in patients with different types of antibiotic resistance.

Material and methods: We studied patients with a microbiologically confirmed diagnosis of urethritis seen at the Sexually Transmitted Infections Unit of our hospital between July 2015 and July 2018. We selected all patients in whom *Haemophilus* species were isolated on chocolate agar. Antibiotic resistance was tested using the disk-diffusion method. Cross-sectional data were collected prospectively during outpatient visits.

Results: *Haemophilus* species were isolated in 33.6% of cases. The most common clinical manifestation was urethral discharge (57.6%); 60% of the patients were men who have sex with men and in this subgroup *Haemophilus* species were significantly more common than either *Neisseria* or *Chlamydia* species. *Haemophilus* species were found in isolation in 39.5% of patients and the most common one was *Haemophilus parainfluenzae* (isolated in 84.2% of cases). In total, 34.2% of patients were resistant to azithromycin and 26.3% were resistant to both azithromycin and tetracycline. Empirical treatment achieved clinical and microbiologic cure in 11 of the patients who were not lost to follow-up (n = 17; 44.7%). The remaining 6 patients required treatment with a new antibiotic.

Conclusions: *Haemophilus* species are a new cause of nongonococcal urethritis, whose incidence is rising, particularly in men who have sex with men who engage in unprotected oral sex. The clinical manifestations are similar to those seen in gonococcal urethritis. Eradication of infection must be confirmed due to the high rate of antibiotic resistance associated with *Haemophilus* species.

© 2018 AEDV. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La uretritis es el síndrome más frecuente en el contexto de infecciones de transmisión sexual (ITS)¹. Clásicamente se han clasificado según su etiología en uretritis gonocócicas (UG), causadas por *Neisseria gonorrhoeae*, y uretritis no gonocócicas (UNG), causadas por otros agentes etiológicos, como *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma* spp. o *Ureaplasma* spp.². Sin embargo, se estima que la etiología permanece desconocida hasta en el 30-40% de las UNG³. En los últimos años se han descrito nuevos agentes etiológicos implicados en las UNG, cobrando especial importancia las bacterias del género *Haemophilus* spp.³, especialmente entre los hombres que tienen sexo con hombres (HSH).

El objetivo de este trabajo es describir las características clínico-microbiológicas de los pacientes con uretritis causadas por *Haemophilus* spp., así como discutir cuál podría ser el tratamiento adecuado en función de las resistencias antibióticas.

Material y métodos

Se trata de un estudio observacional descriptivo con recogida de datos mediante entrevista estructurada de forma prospectiva. Se incluyeron todos los pacientes que consultaron en la Unidad de ITS del Servicio de Dermatología del Hospital General Universitario de Valencia entre julio de 2015 y julio de 2018, y que fueron diagnosticados de uretritis microbiológicamente confirmada. De ellos, se seleccionaron los pacientes en los que se había detectado un *Haemophilus* spp. uretral mediante cultivo convencional en agar chocolate. La susceptibilidad antibiótica de *Haemophilus* spp. se realizó mediante método de difusión disco-placa.

Se recogieron las características clínico-epidemiológicas de los pacientes de forma transversal, la primera vez que acudían a la consulta. Los pacientes eran manejados según las guías clínicas GeSIDA. Ante el diagnóstico clínico de uretritis, durante la primera visita a los pacientes se les tomaba una muestra de exudado uretral para cultivo bacteriano y PCR de ITS. Este mismo procedimiento también se realizaba

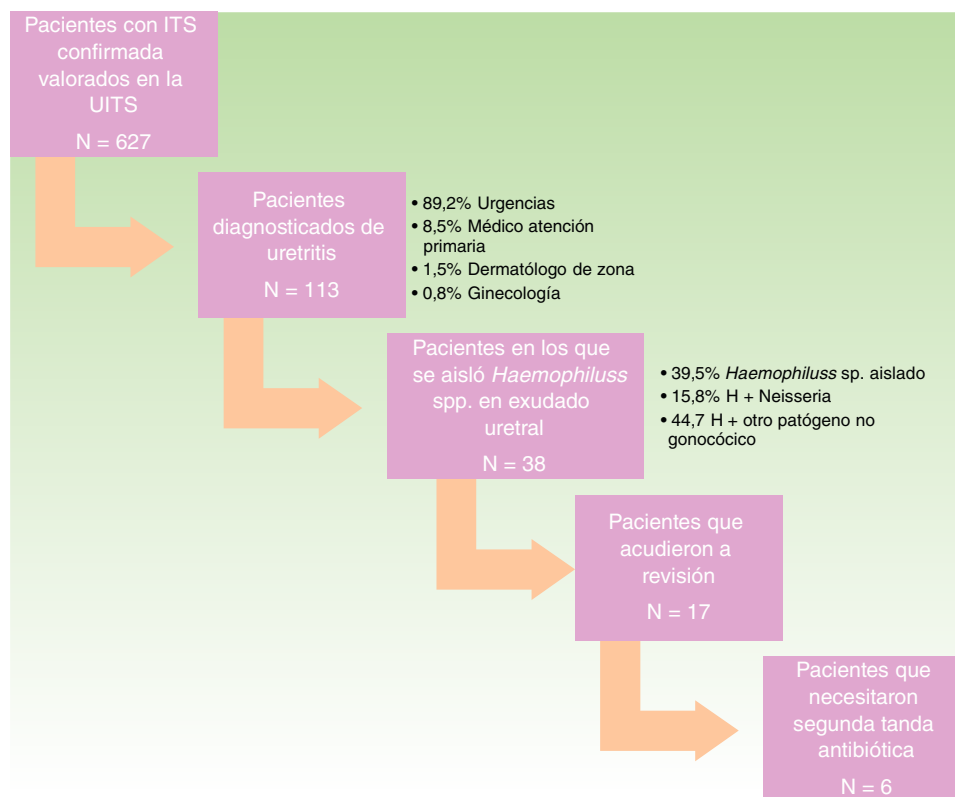


Figura 1 Diagrama de flujo del proceso de inclusión de los pacientes en el estudio.

en los pacientes asintomáticos que acudían a la Unidad por referir relación sexual sin protección con pareja esporádica. Con el diagnóstico de sospecha de uretritis se administraba el tratamiento antibiótico empírico con doxiciclina 100 mg cada 12 h o azitromicina 1 g en dosis única a criterio del clínico. En caso de sospecha de uretritis gonocócica por supuración uretral abundante se administraba también ceftriaxona 250 mg intramuscular en dosis única.

A las 4-6 semanas el paciente era de nuevo valorado durante una segunda visita en la Unidad de ITS y se tomaba una nueva muestra para el análisis microbiológico de erradicación. Si durante la segunda visita persistía la clínica y/o el *Haemophilus* spp. aislado era resistente al tratamiento pautado, se administraba un nuevo antibiótico en función del antibiograma. De ser este el caso, se evaluaba de nuevo al paciente al cabo de otras 4-6 semanas en una tercera visita.

En la figura 1 se representa el diagrama de flujo del proceso de inclusión de los pacientes en el estudio.

Resultados

Un total de 113 pacientes fueron diagnosticados de uretritis microbiológicamente confirmada, siendo el 27,4% UG (31 pacientes), el 58,4% UNG (66 pacientes) y el 14,2% (16 pacientes) uretritis mixtas (tanto UG como UNG). Del total, se aisló un *Haemophilus* spp. en 38 pacientes (33,6%); sus características clínico-epidemiológicas se resumen en la tabla 1. Entre los pacientes diagnosticados de uretritis por *Haemophilus* spp., 35 eran varones y 3 eran mujeres heterosexuales, con una edad media de 30,5 años. El 60%

(21 pacientes) de los varones eran HSH. El aislamiento uretral de *Haemophilus* spp. fue más frecuente de forma estadísticamente significativa entre los HSH que el aislamiento de *Neisseria gonorrhoeae* ($p=0,017$) o de *C. trachomatis* ($p<0,001$).

De los 38 pacientes, el 86,8% (33 pacientes) consultaban a través de urgencias hospitalarias, siendo el motivo de consulta más frecuente el de supuración uretral franca en 22 de ellos (57,9%). El 26,3% de los pacientes (10 de ellos) estaban asintomáticos y consultaban por contacto sexual de riesgo (2 pacientes referían contacto con persona diagnosticada de UNG, mientras el resto acudía por haber tenido una relación sexual de riesgo con una pareja esporádica). El 15,8% restante consultaban por disuria sin supuración uretral evidente. El 57,1% referían antecedentes de ITS, siendo las más frecuentes sífilis, infección por VIH, uretritis y condilomas acuminados. Todos los pacientes habían recibido sexo oral sin protección una media de 22,7 días antes de la consulta. El tipo de *Haemophilus* spp. más frecuentemente aislado fue el *H. parainfluenzae* en el 84,2% de los casos (32 pacientes), seguido del *H. influenzae* en el 13,2% (5 pacientes).

En 15 de los 38 pacientes (39,5%) se aisló *Haemophilus* spp. como agente etiopatogénico único causante de la sintomatología, de los cuales 9 (60%) presentaban una supuración uretral franca. En 6 de los pacientes (15,8%) la uretritis por *Haemophilus* spp. se asociaba a una UG, mientras que en 17 de ellos (44,7%) se detectó uno o varios patógenos etiológicos clásicos de las UNG, como *C. trachomatis* en 7 pacientes (18,4%), *M. genitalium* en 2 (5,2%), *M. hominis* en 4 o *Ureaplasma* spp. en 5. Uno de los pacientes

Tabla 1 Datos clínicos y microbiológicos de los pacientes diagnosticados de uretritis por *Haemophilus* spp

Datos	Número de casos (%)
Sexo	
Hombre	35 (92,1)
Mujer	3 (7,9)
Edad media (años); DE	30,5; 8,7
Orientación sexual	
Hombre que tiene sexo con hombres	21 (55,3)
Hombre heterosexual	13 (34,2)
Mujer heterosexual	3 (7,9)
Desconocido	1 (2,6)
ITS previa	20 (57,1)
Sífilis	8 (21)
Uretritis	4 (11,4)
Infección por VIH	5 (13,2)
Pediculosis pubis	1 (2,6)
Condiloma acuminado	4 (11,4)
Proctitis por <i>Chlamydia trachomatis</i>	1 (2,6)
Método de consulta	
Urgencias	34 (85,7)
Médico de atención primaria	5 (14,3)
Presentación clínica	
Supuración uretral purulenta	22 (57,9)
Disuria	6 (15,8)
Asintomático/contacto sexual de riesgo	10 (26,3)
<i>Haemophilus</i> spp.	
<i>H. parainfluenzae</i>	32 (84,2)
<i>H. influenzae</i>	5 (13,2)
<i>H. haemolyticum</i>	1 (2,6)
Coinfecciones	
<i>Haemophilus</i> spp. como agente único aislado	15 (39,5)
<i>Haemophilus</i> + <i>Neisseria</i>	6 (15,8)
<i>Haemophilus</i> + <i>Chlamydia</i>	7 (18,4)
<i>Haemophilus</i> + <i>Mycoplasma genitalium</i>	2 (5,2)
<i>Haemophilus</i> + <i>Mycoplasma hominis/Ureaplasma</i> spp.	9 (23,6)
Resultados terapéuticos	
Síntomas resueltos con un antibiótico	11 (28,9)
Síntomas resueltos con más de un antibiótico	6 (15,8)
Pérdida de seguimiento	21 (55,3)

DE: desviación estándar; ITS: infección de transmisión sexual; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

presentaba una triple coinfección por *H. parainfluenzae*, *N. gonorrhoeae* y *C. trachomatis*.

Las resistencias a los distintos antibióticos se resumen en la [tabla 2](#). Fueron sensibles a todos los fármacos testados 8 casos y todos aquellos en los que se aisló resistencia a las tetraciclinas (10 de ellos) presentaban también resistencia a la azitromicina. El 44,7% (17) de los pacientes fueron tratados de forma empírica con la combinación de ceftriaxona 250 mg intramuscular y azitromicina 1 g vía oral en

Tabla 2 Resistencias antibióticas de los *Haemophilus* spp. aislados

Antibiótico testado	Casos resistentes, n (%)
Cotrimoxazol	20 (53,6)
Azitromicina	13 (34,2)
Tetraciclinas	10 (26,3)
Amoxicilina	8 (21)
Cefotaxima	1 (2,6)
Ceftriaxona	3 (7,9)
Cefuroxima	3 (7,9)
Ciprofloxacino	6 (15,8)
Levofloxacino	1 (2,6)

dosis única, mientras el 31,5% (12 pacientes) fueron tratados con ceftriaxona 250 mg intramuscular y doxiciclina 100 mg cada 12 h vía oral durante 7 días. El resto de los pacientes fueron tratados en monoterapia con azitromicina (5 pacientes) o doxiciclina (4 pacientes). Se perdió el seguimiento en 21 pacientes (55,2%). En los 17 pacientes (44,8%) que acudieron a las visitas de seguimiento se confirmó la erradicación microbiológica del patógeno, aunque 6 de ellos requirieron la administración de un segundo antibiótico distinto del administrado de forma empírica en función del antibiograma. De los 21 pacientes que no volvieron a la consulta (55,2%), en 4 de ellos (19%) el *Haemophilus* spp. aislado era resistente al tratamiento empírico pautado en la primera visita en función del antibiograma.

Discusión

En el presente estudio hemos demostrado la presencia de *Haemophilus* spp. en el exudado uretral de aproximadamente un tercio de los pacientes que fueron diagnosticados de uretritis microbiológicamente confirmada en la Unidad de ITS, un porcentaje mayor que el publicado hasta la fecha en nuestro medio⁴.

H. influenzae y *H. parainfluenzae* son microorganismos habituales de la microflora normal del tracto respiratorio superior de los humanos⁵. Además, se han descrito casos de uretritis causadas por estos microorganismos en el contexto de ITS. La incidencia de uretritis por *Haemophilus* spp. está aumentando en la última década, especialmente entre los HSH por un aumento de las prácticas sexuales orales sin preservativo⁶. Sin embargo, la implicación de este microorganismo como agente causante de uretritis es controvertida, ya que se ha aislado en las uretras de hasta el 3-9,3% de varones asintomáticos⁶. En nuestro estudio se ha aislado *Haemophilus* spp. como único agente causante de uretritis en 15 de 38 pacientes (39,5%). En estudios previos se ha observado en hasta el 53% de los pacientes con uretritis⁴. El 57,9% de los pacientes presentaban un síndrome uretral muy florido, con una supuración abundante espontánea blanco-verdosa clínicamente indistinguible de una verdadera UG ([fig. 2](#)), aislándose en el 36,7% de ellos una bacteria del género *Haemophilus* spp. como único agente etiológico, lo que apoya la implicación de este microorganismo como agente causal de la uretritis aguda en estos pacientes.

En el 84,2% de nuestros pacientes se aisló un *H. parainfluenzae*, siendo el *H. influenzae* el agente etiológico



Figura 2 Paciente homosexual de 23 años, con supuración uretral abundante debido a *Haemophilus parainfluenzae*.

implicado en solo el 13,2% de los pacientes. Esto es similar a lo descrito en otros trabajos publicados, al igual que la distribución entre los pacientes HSH⁴, lo que demuestra que es un agente etiológico de uretritis principalmente entre varones con esta orientación sexual debido al escaso uso del preservativo para las prácticas sexuales orogenitales.

Un dato de especial interés fueron las múltiples resistencias a antibióticos que presentaron estos microorganismos, lo que hace replantearse cuál puede ser el mejor tratamiento empírico adyuvante a la ceftriaxona intramuscular en los pacientes que consultan por uretritis. El 53,6% de los patógenos aislados fueron resistentes al cotrimoxazol, mientras que hasta un 34,2% de los casos eran resistentes a la azitromicina. Además, un 26,3% de los casos presentaban resistencia a la azitromicina y a las tetraciclinas, ambos fármacos recomendados de primera línea para el tratamiento de las UNG⁷. Esta es una proporción menor que las que aparecen descritas en otras zonas del mundo como el este asiático, especialmente a la azitromicina⁸, pero aun así nos obliga a realizar un seguimiento de estos pacientes por el alto riesgo de fracaso del tratamiento pautado. Otro fármaco que puede ser de especial interés en la práctica habitual es la amoxicilina con ácido clavulánico, puesto que no hemos encontrado resistencias a esta combinación. A pesar de haberse descrito unas frecuencias más elevadas de resistencias a quinolonas entre los pacientes HSH con uretritis⁹, únicamente hemos encontrado 7 casos resistentes, por lo que también puede ser un fármaco adyuvante útil en el tratamiento de esta dolencia. Cabe destacar que 5 casos de *H. parainfluenzae* aislados presentaban resistencias a 5 o más de los fármacos testados, con lo que se los considera resistentes a múltiples fármacos o MDR (por sus siglas en inglés *multiple drug resistance*)¹⁰. Es importante, por consiguiente, confirmar la curación microbiológica, por lo que se debe insistir a los pacientes en la importancia de la visita de seguimiento.

Las limitaciones de este trabajo son las propias de un estudio observacional, donde la falta de un grupo control impide demostrar el verdadero papel patogénico de *Haemophilus* spp. en las uretritis. Además, el tamaño pequeño de la muestra y el alto número de casos perdidos durante el seguimiento no permiten obtener conclusiones precisas sobre los resultados terapéuticos. También queda la duda de si el tratamiento antibiótico fue eficaz en los pacientes

que no volvieron a la segunda visita y el *Haemophilus* spp. aislado era resistente a este.

Como conclusión, queremos destacar la importancia de *Haemophilus* spp. como agente etiológico de UNG, especialmente entre los pacientes HSH con antecedentes de sexo oral sin protección. Los pacientes pueden presentar una supuración uretral similar a la causada por *N. gonorrhoeae* y debemos confirmar su erradicación por las posibles resistencias antibióticas de *Haemophilus* spp. Aunque *a priori* puede ser una dolencia agradecida y fácil de tratar, debemos ser los dermatólogos los encargados de reivindicar el manejo de las uretritis y del resto de las ITS.

En el presente estudio hemos demostrado la presencia de *Haemophilus* spp. en el exudado uretral de aproximadamente un tercio de los pacientes que fueron diagnosticados de uretritis microbiológicamente confirmada en la Unidad de ITS, siendo un porcentaje mayor que el publicado hasta la fecha en nuestro medio⁴.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Orellana MA, Gómez ML, Sánchez MT, Fernández-Chacón T. [Diagnosis of urethritis in men. A 3-year review] Spanish. *Rev Esp Quimioter.* 2009;22:83-7.
- Iser P, Read TH, Tabrizi S, Bradshaw C, Lee D, Horvarth L, et al. Symptoms of non-gonococcal urethritis in heterosexual men: A case control study. *Sex Transm Infect.* 2005;81:163-5.
- Frølund M, Lidbrink P, Wikström A, Cowan S, Ahrens P, Jensen JS. Urethritis-associated pathogens in urine from men with non-gonococcal urethritis: A case-control study. *Acta Derm Venereol.* 2016;96:689-94.
- Deza G, Martín-Ezquerro G, Gómez J, Villar-García J, Supervia A, Pujol RM. Isolation of *Haemophilus influenzae* and *Haemophilus parainfluenzae* in urethral exudates from men with acute urethritis: A descriptive study of 52 cases. *Sex Transm Infect.* 2016;92:29-31.
- Ito S, Hatazaki K, Shimuta K, Kondo H, Mizutani K, Yasuda M, et al. *Haemophilus influenzae* isolated from men with acute urethritis: Its pathogenic roles, responses to antimicrobial chemotherapies, and antimicrobial susceptibilities. *Sex Transm Dis.* 2017;44:205-10.
- Hsu MS, Wu MY, Lin TH, Liao CH. *Haemophilus parainfluenzae* urethritis among homosexual men. *J Microbiol Immunol Infect.* 2015;48:450-2.
- Polo R, Palacios R, Barberá MJ, coordinadores. Documento de consenso sobre diagnóstico y tratamiento de las infecciones de transmisión sexual en adultos, niños y adolescentes. GeSIDA; 2017. p. 42-46.
- Deguchi T, Ito S, Hatazaki K, Horie K, Yasuda M, Nakane K, et al. Antimicrobial susceptibility of *Haemophilus influenzae* strains isolated from the urethra of men with acute urethritis and/or epididymitis. *J Infect Chemother.* 2017;23:804-7.
- Orellana MA, Gómez-Lus ML. [Which is the best empirical treatment in patients with urethritis?] Spanish. *Rev Esp Quimioter.* 2011;24:136-42.
- Tinguely R, Seiffert SN, Furrer H, Perreten V, Droz S, Endimiani A. Emergence of extensively drug-resistant *Haemophilus parainfluenzae* in Switzerland. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57:2867-9.