

Gradu Amaierako Lana / Trabajo Fin de Grado
Medikuntza Gradua / Grado en Medicina

Yersiniosis en el Hospital Universitario Basurto 1994-2015

Egilea /Autor:
Borja González Muñoz
Zuzendaria / Director/a:
Ricardo Franco Vicario



ÍNDICE

Contenido

INFORME DIRECTOR TFG.....	III
AUTORIZACIÓN PARA PUBLICAR EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL DE LA UPV/EHU(ADDI)	V
ÍNDICE.....	VII
1. INTRODUCCIÓN	1
1.1 HISTORIA.....	1
1.2 SOBRE LA YERSINIA	4
1.2.1 Enterobacterias.....	4
1.2.2 Yersinia	5
1.2.2.1 Generalidades.....	5
1.2.2.2 Patogenia e Infección.....	6
1.2.2.3 Aspectos clínicos.....	7
1.2.2.4 Fenómenos posinfecciosos.....	8
1.2.2.5 Diagnóstico de Laboratorio.....	9
1.2.2.6 Tratamiento	10
1.2.2.7 Profilaxis y control.....	10
2. YERSINIOSIS EN NUESTRO MEDIO	11
2.1 OBJETIVOS, ANÁLISIS Y MÉTODOS.....	11
2.2 RESULTADOS	12
2.2.1 Tendencia Temporal	12
2.2.2 Distribución.....	15
2.2.3 Serotipo	15
2.2.4 Aspectos clínicos.....	15
2.3 DISCUSIÓN	19
2.4 CONCLUSIÓN	23
3. BIBLIOGRAFÍA.....	24

1. INTRODUCCIÓN

1.1 HISTORIA

Las cocas surcaban el Mar Negro alejándose de Kaffa. La colonia genovesa había sufrido el asedio tártaro durante meses en el año del señor 1346. Los mongoles habían intentado rendir la plaza durante años, pero ante la imposibilidad de lograrlo, y siendo diezmados por una enfermedad que habían traído de las estepas de Asia central, el alto mando mongol decidió arrojar los cadáveres de sus soldados a los sitiados.

La plaga no tardo en extenderse entre los defensores que pese a todo no rindieron la plaza. Esta estaba bien abastecida, sirviéndose de un puerto natural, con lo que los suministros llegaban holgadamente a la península de Crimea desde los puertos italianos. Las cocas traían soldados y víveres y se llevaban con ellas a los refugiados y heridos. El asedio tártaro fracasó y Génova siguió controlando el comercio de esclavos en el Mar Negro hasta Junio de 1475, cuando ya Constantinopla, y con ella los restos del Imperio Romano, habían caído.

Sin embargo aquellas cocas que transportaron a los refugiados genoveses a los puertos húngaros, bizantinos e italianos transportaron algo más. Es cierto que a día de hoy sabemos que aquella plaga se transmite por las pulgas de las ratas, y no por el contacto con los cadáveres. Que esas mismas ratas entraron en la ciudad durante el asedio y no por el bombardeo de cadáveres, de la que es considerada por muchos, como la primera guerra biológica de la historia. Que la plaga se extendió desde la península de Crimea a Europa a través de Hungría y no solo por vía marítima. Pero han sido aquellas cocas, que en ocasiones llegaron vacías y repletas de cadáveres a las costas, las que ha pasado a la historia como las causantes de la Peste Negra. La gran plaga que asoló Europa a lo largo del siglo XIV matando a casi dos terceras de su población.

Es sin duda la pandemia más famosa de la Historia. También la más devastadora, si obviamos la mal llamada gripe española de 1918. La Peste negra devastó Europa y la transformó hasta un punto inconcebible años antes. Cambios sociales y económicos hicieron temblar los cimientos del Feudalismo, acelerando su caída y permitiendo una innovación que trajo consigo una nueva era, el Renacimiento.

Sin embargo respecto a la propia causa de la plaga no se averiguó nada. Las interpretaciones divinas y causa terrenales se sucedieron hasta que en el siglo XIX un joven Louis Pasteur demostró que nada surge de la nada, que la generación espontánea era una farsa. *Omne vivum ex vivo*. Fue el comienzo de la microbiología y del Instituto Pasteur.

Fue en esta escuela donde se formaron muchas de las grandes mentes médicas del siglo. La famosa plaga que mataba a los gusanos de seda en Francia le hizo concebir otra de las que sería sus grandes aportaciones al Instituto Pasteur y a la ciencia. La idea de que las enfermedades podían ser transmitidas por criaturas vivientes había rondado la cabeza de los filósofos durante siglos. Pero hubo que esperar a que una enfermedad amenazase la producción de seda y con ella la economía colonial francesa para que siglos de incertidumbre se desvanecieran y naciese la Teoría Germinal de las Enfermedades Infecciosas.

El Instituto Pasteur, auspiciado por una Francia agradecida, fue expandiéndose. Abrió nuevas sedes, aumentó su número de alumnos y comenzó a transmitir sus ideas de medicina y microbiología a las nuevas generaciones. Fue uno de esos alumnos, un joven suizo nacionalizado francés, quien volvería sus pasos sobre aquella gran plaga que había asolado la Europa Medieval cinco siglos antes.

Hong-Kong 1894. La joya del comercio Británico en Asia sufría una epidemia de peste. La ciudad había pasado a manos del Imperio Británico tras la Primera Guerra del Opio. Ahora su floreciente comercio e influencia en Asia se veían amenazados y eso era algo que la reina Victoria no podía permitir. Se solicitó ayuda a Francia, que la delegó en el Instituto Pasteur, quien a su vez envió a un prometedor joven, miembro del equipo médico postal colonial francés y aficionado a explorar la Indochina francesa.

Así llegó Alexandre Yersin a Hong-Kong. Allí se encontró con la hostilidad del equipo investigador británico, encabezado por el japonés Kitasato Shibasaburo discípulo del alemán Koch, el otro gran microbiólogo de la época. Así que Yersin, ayudado por un colaborador, robó cadáveres de las instalaciones del japonés. Y en un pequeño laboratorio casero, sin apenas instrumental ni medios para controlar la temperatura de los cultivos, visualizó por primera vez un pequeño bacilo gramnegativo. Había tenido

suerte, esa bacteria crecía mejor a temperatura ambiente que en las complejas incubadoras con control de humedad y temperatura de las que disponía el japonés en su laboratorio. También había obtenido sus muestras de cultivo de los bubones de los infectados, e incluso del propio suelo, a diferencia de su rival, que confundió neumonías provocadas por unos muy diferentes bacilos grampositivos como causa de la plaga. Yersin aún no lo sabía, pero era la primera persona en la historia de la humanidad en ver el agente causante de la peste. Menos aún imaginaba que heredaría su nombre, pues aquel pequeño bacilo gramnegativo pasaría a la historia como *Yersinia Pestis*, la primera enterobacteria del género *Yersinia*.

Y así llegamos al día de hoy, ya en 2017, lejano de aquella primera observación de la *Yersinia* en un sótano de Hong Kong de 1894. ¿Qué ha quedado de la *Yersinia Pestis*? Escasos cuadros a día de hoy, si no erradicada, despierta más un interés histórico por lo que fue que por su incidencia real en la población. Aun siendo un cuadro grave, contamos con conocimientos clínicos, métodos diagnósticos y tratamiento.

El relevo en su género lo ha tomado la *Yersinia enterocolítica*. Una prima que en lugar de aquellos cuadros de peste bubónica, neumónica y septicémica suele tomar un rol mucho más benigno que esta. Un cuadro de gastroenteritis que, muchas veces, ni siquiera precisa tratamiento. Lejos de transmitirse a través de los piojos de las ratas, en los pequeños e inseguros barcos medievales, esta se debe a la ingesta de los intestinos de animales infectados por ella, también de las aguas. Aunque no por ello deja de ser la tercera zoonosis de Europa.

Lejos queda ya la Peste Negra.

1.2 SOBRE LA YERSINIA

1.2.1 Enterobacterias

La *Yersinia*, bacteria en torno a la cual girará este trabajo, pertenece a la familia de las enterobacterias, el grupo más grande y heterogéneo de bacilos gramnegativos de importancia clínica.⁽¹⁰⁾

Entre sus características se encuentran las siguientes. Se trata de bacilos gramnegativos y anaerobios facultativos. Fermentan la glucosa, reducen los nitratos, son catalasa positivos y oxidasa negativos. La ausencia de actividad citocromo oxidasa nos permite diferenciar a las enterobacterias de otras familias.

Las características de las colonias de estos microorganismos se emplean para diferenciarlos entre sí; en el caso particular de la *Yersinia* se constatará la ausencia de fermentación de la lactosa.⁽⁵⁾

Las enterobacterias poseen una serie de propiedades y sistemas que permiten explicar sus características y patogenicidad.

El Lipopolisacárido termoestable (LPS) es el principal antígeno de la pared celular y está formado por tres componentes. El polisacárido somático O, un núcleo polisacárido de las enterobacterias común a todas las enterobacterias (antígeno común) y el Lípido A. La clasificación serológica de las enterobacterias se basa en tres grandes grupos de antígenos: Los polisacáridos somáticos O, los antígenos capsulares K (proteína o polisacárido) y las proteínas flagelares H.

La variación de fase antigénica es también característica. La expresión del antígeno capsular K y del flagelar H se hayan bajo control genético del microorganismo. Cada uno de estos antígenos se puede expresar alternativamente o no expresarse (dando nombre a esta variación de fase), una característica que protege a las bacterias de la muerte celular por anticuerpos.

La *Yersinia* posee, al igual que otras enterobacterias, el sistema de secreción tipo III, consistente en una veintena de proteínas que facilitan la secreción de factores de virulencia de la bacteria en las células del huésped. Es un sistema capital, pues en su ausencia, las enterobacterias que lo poseen pierden su virulencia.

Una característica común a la *Yersinia* es su capacidad de resistir la muerte por fagocitosis, mediada por el sistema de secreción tipo III. En contacto con las células fagocíticas, las bacterias secretan unas proteínas en el fagocito que desfosforilan varias proteínas que son necesarias para la fagocitosis (producto del gen *YopH*), inducen la citotoxicidad al alterar los filamentos de actina (producto del gen *YopE*) e inician la apoptosis en los macrófagos (producto del gen *YopJ/P*). El sistema de secreción tipo III también suprime la producción de citosinas, con lo que disminuye la respuesta inflamatoria inmune a la infección.

1.2.2 *Yersinia*

1.2.2.1 Generalidades

La yersiniosis es una infección de origen zoonótico causada por una especie de *Yersinia* enteropatógena. En nuestro medio, casi siempre es causada por *Yersinia enterocolítica*. Otras especies como la *Yersinia Pseudotuberculosis* son menos comunes y son más frecuentes particularmente en el norte de Europa, Finlandia y los Länder alemanes. La infección por *Yersinia enterocolítica* se trata de la tercera zoonosis más frecuente en Europa.

Existen 11 especies de *Yersinia*, mas solo tres son consideradas patógenas en seres humanos.

- *Yersinia pestis*
- *Yersinia enterocolítica*
- *Yersinia pseudotuberculosis*

De ellas, es la *Yersinia enterocolítica* la que convierte a la yersiniosis en la tercera zoonosis más frecuente del viejo continente, particularmente en sus regiones escandinavas. Las cepas más frecuentes son determinadas por reacciones químicas y serogrupos. Siendo los más frecuentes 0:3, 0:9, 0:5,27.

La incidencia de esta patología es máxima en niños, siendo en ellos el cuadro clínico más frecuente la gastroenteritis. Otros cuadros como dolor abdominal, ileitis, artritis reactiva, adenitis mesentérica y septicemia son más frecuentes en los adultos.

Hay mayores probabilidades de infección y septicemia en:

- Diabetes Mellitus.
- Hepatopatías.
- Edad avanzada.
- Cáncer.
- Infección VIH/SIDA.
- Sobrecarga de hierro (Talasemia, hemocromatosis...).
- HLA-B27 (Aumenta las complicaciones posteriores, como la artritis reactiva).

1.2.2.2 Patogenia e Infección

Respecto de la transmisión de la *Yersinia* en seres humanos, estos se infectan por vía oral (*Yersinia pestis* tiene como vector la pulga de las ratas) y se distribuye en animales salvajes, domésticos, alimentos y agua. Si bien las mascotas pueden ser una fuente de infección, es en los animales salvajes, y particularmente el cerdo, donde es más probable que un humano sea infectado al ingerir carne de cerdo cruda (vísceras y tripas), costumbre ampliamente difundida en el Norte de Europa y que como veremos más adelante supone un aumento de la tasa de incidencia en estos países. El consumo de leche sin pasteurizar, alimentos contaminados por agua no apropiadamente tratada y la convivencia con animales domésticos infectados son también fuentes de transmisión. La transmisión persona-persona puede darse, pero es rara y menos frecuente que otras enterobacterias como la *Salmonella*.

Siendo oral la vía de infección, la *Yersinia*, habitualmente *Yersinia enterocolítica*, pasa a replicarse en el intestino. A continuación invade las placas de Peyer, valiéndose de las células M en la zona distal del íleon, y propagándose a los ganglios mesentéricos. La imagen histopatológica de la *Yersinia* enteropatógena en los tejidos del infectado está formada por microabscesos extracelulares rodeados de una lesión granulomatosa epiteloide.

Para producirse la invasión se sirven de adhesinas, que en el caso de *Yersinia enterocolítica* se trata de la Invasina (Inv) codificada de manera cromosómica. Esta actúa sobre las integrinas $\beta 1$, presentes en las células M, pero no en los enterocitos.

La adhesina A (*YadA*), codificada en un plásmido de virulencia, facilita en la *Yersinia pseudotuberculosis* la invasión pero no en la *Yersinia enterocolítica* al carecer esta de

una región N-terminal. La YadA está involucrada en la obtención de resistencia sérica al unirse a reguladores del complemento. Otro gen cromosómico (*ail*), codifica la proteína del mismo nombre, que también confiere resistencia sérica, al unirse a los mismos reguladores del complemento, el factor H y la proteína de unión C4.

La YadA, actúa en las células efectoras inmunitarias de tipo III, alterando la respuesta inmunitaria innata del hospedador, en macrófagos, neutrófilos y células dendríticas. A continuación son inyectadas las toxinas, proteínas externas de *Yersinia* (Yops), afectando a la transducción de señales y originando que disminuya la fagocitosis y quede inhibida la producción de las especies de oxígeno reactivas, por parte de los neutrófilos, induciendo la apoptosis de los macrófagos.

Otro factor importante de la invasión es la yersiniabactina (Ybt), un sideróforo que permite que las bacterias obtengan hierro de la lactoferrina saturada durante la infección, disminuyendo la producción de especies del oxígeno reactivo por células efectoras de la inmunidad innata, aminorando de este modo la destrucción de la *Yersinia*.

1.2.2.3 Aspectos clínicos

Respecto de las manifestaciones clínicas la yersiniosis puede presentar varios cuadros:

- Gastroenteritis
- Ileitis terminal
- Adenitis Mesentérica
- Faringitis
- Eritema Nodoso
- Septicemia

En el caso de la *Yersinia enterocolítica* la clínica más frecuente es un cuadro diarreico autolimitado, especialmente en niños menores de 4 años, los que son a su vez el grupo de edad más afectado. En pacientes más mayores hay más probabilidades de que se presente un cuadro de ileitis, con un dolor abdominal agudo ubicado en fosa iliaca derecha. En este caso puede darse confusión y sospechar de apendicitis⁽⁶⁾, lo cual lleva con frecuencia a realizar una laparotomía para tratarla, pese a no estar indicada al tratarse de una pseudoapendicitis.

Respecto de la infección por *Yersinia pseudotuberculosis* adopta formas clínicas con un gran polimorfismo⁽⁴⁾. Reseñar que es muy característica su manifestación como un

cuadro de fiebre y dolor abdominal, sin diarrea, causado por linfadenitis mesentérica. Esta especie también se haya en mamíferos salvajes así como en aves y cerdos.

Mediante endoscopia y ecografía, observamos un engrosamiento de la zona terminal de íleon y ciego, son halladas lesiones elevadas redondas sobre las placas de Peyer de éste. Los ganglios linfáticos mesentéricos se encuentran agrandados. En la endoscopia se encuentran lesiones en la mucosa. El cuadro se puede complicar con una apendicitis granulomatosa, un cuadro crónico que causa menos del 2% de las apendicitis y en los que en una minoría de casos interviene la *Yersinia*.

La infección por *Yersinia enterocolítica* puede debutar inicialmente como un cuadro de faringitis aguda, con otros síntomas del tubo digestivo o sin ellos. Ha habido cuadros de faringitis letal.

Una bacteriemia por *Yersinia enterocolítica* puede causar un aneurisma micótico y también una infección focal (abscesos) en otros lugares y compartimentos corporales.

La septicemia por *Yersinia enterocolítica* o *Yersinia pseudotuberculosis* es una enfermedad grave. Presenta fiebre, leucocitosis a menudo sin sintomatología local y viene asociada a estados patológicos previos. Es conocida la aptencia de la *Yersinia* por el hierro. Enfermedades como la hemocromatosis o la administración de quelantes de hierro (desferrioxamina) generan un estado de sobrecarga de hierro que favorece la infección de *Yersinia* y la consiguiente septicemia. La infección por VIH y el SIDA también la favorecen.

El raro cuadro de septicemia postransfusional asociado a la *Yersinia*, es poco frecuente y se debe a la capacidad de la *Yersinia* para multiplicarse a bajas temperaturas. ⁽²⁾

1.2.2.4 Fenómenos posinfecciosos

La artritis reactiva surge como consecuencia de la actividad autoinmunitaria en las articulaciones desencadenada por la infección de la *Yersinia*. La mayoría de sujetos afectados por esta artritis reactiva son HLA.B27 positivos (más frecuente en la población nórdica). Puede causar miocarditis y anomalías en el segmento ST del electrocardiograma.

El eritema nodoso, si bien puede estar causado por *Yersinia* no guarda relación con el HLA-B27.

Existe una relación entre los anticuerpos antitiroideos y los anticuerpos contra *Yersinia*. Esta última tiene un sitio de unión con la hormona TSH, reconocido por el anticuerpo anti-TSH que se hayan en individuos con enfermedad de Graves. Detectándose mayores niveles de anticuerpos en pacientes con cualquiera de ambos, a causa de la reactividad cruzada. No hay certeza de que esta reactividad cruzada sea un factor que lleve a desarrollar la enfermedad de Graves. ⁽⁵⁾

1.2.2.5 Diagnóstico de Laboratorio

Se pueden utilizar cultivos corrientes de laboratorio para aislar la especie de *Yersinia* enteropatógena. Lo más frecuente es obtener el cultivo de las heces, los coprocultivos; también se puede de muestras estériles, como sangre o líquido cefalorraquídeo.

Los medios de cultivo suelen estar basados en medios selectivos específicos (Agar CIN), con enriquecimiento previo en caldo o solución salina amortiguada con fosfato o sin enriquecimiento a 4° o 16°. Es factible aislar de cultivos de heces de sujetos asintomáticos, en particular después de crioenriquecimiento, cepas de *Yersinia enterocolítica* sin plásmidos de virulencia, que no son aceptadas como agentes patógenos en seres humanos.

Debido a la frecuencia con que se pierde el plásmido, por norma se requiere identificación bioquímica combinada (biotipificación) e identificación serológica, para interpretar la patogenicidad de la cepa de *Yersinia* obtenida.

Casi todas las cepas aisladas en el hombre son del serogrupo 0:3/biovariedad 4 o al 0:9.

Existen pruebas para su aislamiento por medio de la PCR, aunque no es una técnica extendida.

En los diagnósticos retrospectivos se usan los títulos de anticuerpos aglutinantes o por ELISA contra tipos de antígeno específicos. Los anticuerpos de tipo IgA e IgG persisten en sujetos con artritis reactiva. Se necesitan múltiples biocuantificaciones

para abarcar incluso los serogrupos dominantes. En ciertos laboratorios se emplean los métodos ELISA y los Western para anticuerpo contra Yops.

1.2.2.6 Tratamiento

La mayoría de los casos de diarrea causados por *Yersinia* enteropatógena curan por sí solos sin necesidad de tratamiento antibiótico.

En general se necesita tratamiento antibiótico en caso de infecciones generalizadas o focales fuera del aparato digestivo. Los menores de tres meses también los requerirán ante el riesgo de bacteriemia.

En cuanto a la selección concreta de antibióticos hay que tener en cuenta que las cepas de *Yersinia* enteropatógena expresan β -lactamasas. La administración de fluoroquinolonas es eficaz en la bacteriemia en adultos. Por ejemplo el Ciprofloxacino 500 mg cada 12 horas, durante dos semanas.

Otra posibilidad es recurrir a cefalosporinas de tercera generación. Por ejemplo Cefotaxima, particularmente en niños, en dosis clásicas de 75 a 100 mg/kg/día en tres o cuatro fracciones.

La amoxicilina, así como su combinación con clavulánico o la ampicilina son ineficaces.

El uso de antibióticos en la artritis reactiva no modifica el resultado, pero disminuye la duración de la clínica al lograr una remisión más rápida de los síntomas. ⁽⁵⁾

1.2.2.7 Profilaxis y control

Similar a otras medidas de control como *Salmonella* o *Campylobacter* que colonizan el intestino de los animales que ingerimos. El objetivo es hacer que la manipulación y la consiguiente preparación de los alimentos sean seguras e inocuas. No existen vacunas para evitar la colonización de los animales de granja. Es por ello importante no consumir alimentos elaborados con sangre cruda de cerdo (costumbre extendida en los países del norte de Europa).

Es aconsejable no exponer a los lactantes a carne cruda de cerdo.

Respecto a la industria alimentaria ésta ha de refrigerar la carne.

Aunque la *Yersinia* aisladas en el agua no son habitualmente patógenas, si pueden darse casos de yersiniosis *Ostrroff et al.* 1994, no obstante, sin la *Yersinia* sensible a la cloración del agua, un adecuado manejo de ésta es suficiente para eliminar el riesgo de infección proveniente del líquido elemento. ⁽⁵⁾

2. YERSINIOSIS EN NUESTRO MEDIO

2.1 OBJETIVOS, ANÁLISIS Y MÉTODOS

El presente trabajo se trata de un estudio retrospectivo descriptivo basado en el análisis de los datos provenientes del Boletín epidemiológico de Vizcaya, para el periodo 1997-2015, y los casos que requirieron hospitalización en el Hospital Universitario Basurto, desde 1997 hasta 2013.

El objetivo del presente estudio consiste en el estudio de:

- La Yersiniosis en el Hospital Universitario de Basurto.
- La Yersiniosis en Vizcaya y su comparación con el entorno.

Para el análisis estadístico se ha empleado el programa SPSS. Pruebas paramétricas, ANOVA y análisis de la correlación, y no paramétricas como Kruskal-Wallis y U de Mann-Whitney.

La disponibilidad del boletín epidemiológico divide temporalmente este trabajo en dos bloques. Una primera mitad para los años 1994-2005 y una segunda 2006-2015, debido al aumento de información disponible en los sucesivos boletines a partir 2006. ⁽¹²⁾

Los casos recogidos en el correspondiente estudio, son aquellos cuyo cuadro clínico estaba provocado por *Yersinia*.

La población empleada para el análisis estadístico corresponde al censo de Vizcaya suministrada por el Boletín epidemiológico de Vizcaya para el año 2013 y a la población atendida por la OSI de Basurto.

Los datos epidemiológicos obtenidos incluyen información sobre: edad, sexo, signos clínicos, método diagnóstico, serotipo, tratamiento, antibiograma, época del año y días de estancia hospitalaria.

2.2 RESULTADOS

2.2.1 Tendencia Temporal

El número total de casos de yersiniosis informado para Vizcaya en el periodo que comprende desde 1994 hasta 2015 fue de 924 (**Figura 1**). Con una incidencia de entre 25 y 60 casos anuales, una media de 42 casos por año y una tasa de incidencia anual de 3,67 casos por 100.000 habitantes.

El número total de casos de yersiniosis informado para Vizcaya en el periodo que comprende 1994-2005 fue de 527. Con una incidencia de entre 25 y 57 casos anuales, una media de 47,91 casos por año y una tasa de incidencia anual de 3,84 casos por 100.000 habitantes (**Tabla 2**).

El número total de casos de yersiniosis informado para Vizcaya en el periodo que comprende 2006-2015 fue de 397. Con una incidencia de entre 22 y 58 casos anuales, una media de 39,7 casos por año y una tasa de incidencia anual de 3,47 casos por 100.000 habitantes (**Tabla 1**).

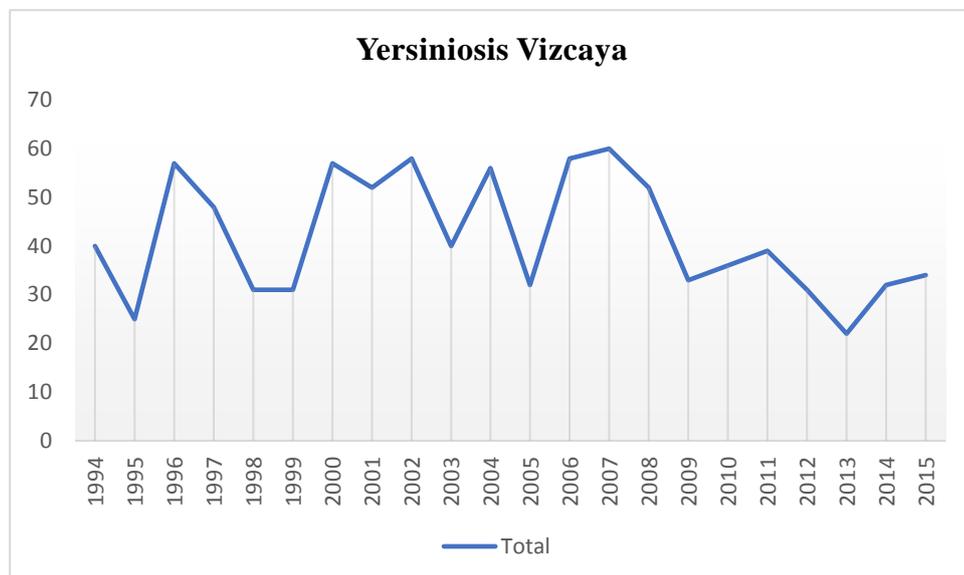
Tabla 1. Casos de yersiniosis en Vizcaya y Hospital donde se realizó el diagnóstico. Años 2006-2015.

Año	Total	Enterocolítica	No Enterocolítica	Basurto	Cruces	S. Eloy	Galdakao	Externo
2006	58	56	2	22	19	0	17	1
2007	60	60	0	26	16	6	11	2
2008	52	51	1	20	14	5	11	0
2009	33	33	0	7	12	5	9	0
2010	36	36	0	18	10	2	6	0
2011	39	39	0	14	11	6	8	0
2012	31	31	0	8	18	6	3	0
2013	22	20	2	5	12	2	3	0
2014	32	30	2	3	23	0	6	0
2015	34	33	1	1	19	0	14	0

Tabla 2. Casos de yersiniosis en Vizcaya. Años 1994-2005.

Año	Yersinia
1994	40
1995	25
1996	57
1997	48
1998	31
1999	31
2000	57
2001	52
2002	58
2003	40
2004	56
2005	32

Figura 1. Representación gráfica de Yersiniosis en Vizcaya. Años 1994-2015.



Si bien el número de casos de *Yersinia* en Vizcaya ha descendido en los últimos años es también destacable el cambio en su distribución por hospitales. Si en 2006 el Hospital que más casos registraba era el Hospital Universitario Basurto éste ha ido reduciendo casos progresivamente, hasta ser el hospital con menos casos de yersiniosis de la provincia, habiendo sido sustituido por el Hospital Universitario Cruces como primer hospital en casos de yersiniosis por año.

Los casos de yersiniosis informados en Basurto en el periodo 2006-2015 fueron 124. Con una incidencia de entre 26 y un único caso anual, una media de 13,78 casos por año y una tasa de incidencia anual de 3,97 casos por 100.000 habitantes atendidos por la OSI de Basurto. Para este periodo de tiempo los ingresos provocados por la *Yersinia* en Basurto fueron de 6, habiendo sido 13 para el periodo 1994-2005, dando un total de 19 para este estudio, comprendido entre 1994 y 2015. (**Tabla 3**)

Tabla 3. Datos fundamentales de los pacientes ingresados en el Hospital Universitario de Basurto 1997-2015.

Orden	Fecha	Edad	Sexo	Época	Cuadro Clínico	Método	Tratamiento	Estancia
1	1997	5 meses	Mujer	Invierno	Gastroenteritis	Coprocultivo	Amoxicilina + Clavulánico	6 días
2	1997	32 mese	Hombre	Verano	Síndrome Febril	Coprocultivo	Dieta Astringente	2 días
3	1998	25 años	Hombre	Primavera	Gastroenteritis	Coprocultivo	Dieta Astringente	3 días
4	1998	5 meses	Hombre	Verano	Gastroenteritis	Coprocultivo	Dieta Astringente	3 días
5	1999	16 años	Hombre	Primavera	Ileítis Terminal	Biopsia Ganglio	Apendicectomía	2 días
6	2000	11 meses	Mujer	Verano	Gastroenteritis	Coprocultivo	Cotrimoxazol	3 días
7	2001	10 meses	Hombre	Otoño	Gastroenteritis	Coprocultivo	Fluidoterapia + Dieta astringente	4 días
8	2002	10 años	Hombre	Invierno	Gastroenteritis	Coprocultivo	Fluidoterapia + Dieta absoluta	3 días
9	2002	13 meses	Hombre	Primavera	Síndrome Febril	Coprocultivo	Cefalosporinas	4 días
10	2002	30 años	Hombre	Verano	Gastroenteritis	Coprocultivo	Ofloxacin	14 días
11	2003	6 meses	Mujer	Primavera	Gastroenteritis	Coprocultivo	Fluidoterapia+ Dieta Astringente	8 días
12	2003	5 años	Mujer	Verano	Gastroenteritis	Coprocultivo	Fluidoterapia	2 días
13	2005	26 años	Mujer	Invierno	Ileítis Terminal	Coprocultivo	Dieta Astringente	3 días
14	2006	21 años	Hombre	Primavera	Gastroenteritis	Coprocultivo	Ofloxacin	8 días
15	2006	26 años	Hombre	Otoño	Gastroenteritis	Coprocultivo	Ciprofloxacino	5 días
16	2007	74 años	Hombre	Invierno	Gastroenteritis	Coprocultivo	Dieta Absoluta	11 días
17	2007	90 años	Mujer	Verano	Gastroenteritis	Coprocultivo	Ciprofloxacino	4 días
18	2008	30 años	Mujer	Invierno	Artritis Reactiva	Serología	No (Dextetoprofeno)	6 días
19	2013	30 años	Mujer	Primavera	Gastroenteritis	Coprocultivo	Ciprofloxacino	2 días

2.2.2 Distribución

Las infecciones por *Yersinia* ocurren más frecuentemente en hombres y niños.

Los niños enfermaron más de yersiniosis que los adultos, siendo más de la mitad de los casos reportados anualmente, 232 de los 397. Así el 58% de los casos para el periodo 2006-2015 ocurrieron en menores de 10 años.

Los ingresos han sido uniformes estacionalmente. Con 6 casos en primavera, 6 en verano, 2 en otoño y 5 en invierno.

Para el periodo 2006-2015 el porcentaje de ingresos causado por *Yersinia*, en la población atendida por la OSI del Hospital Universitario Basurto, fue del 4,8%. El 47,67% de los pacientes que requirieron ingreso hospitalario eran menores de 10 años. El 55,56% eran niños, frente a un 44,4% de niñas. Del 52,63% de ingresos causados por mayores de 10 años el 57,89% correspondió a hombres y el 42,19% restante a mujeres.

2.2.3 Serotipo

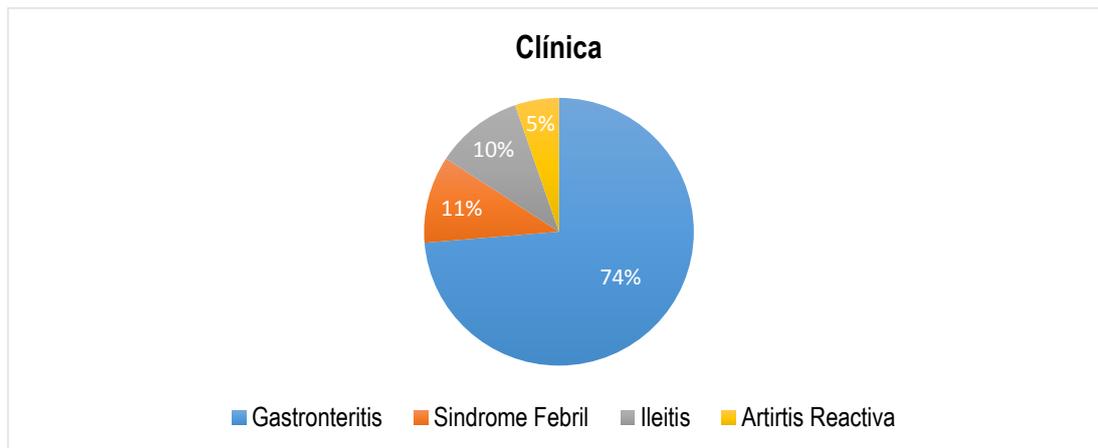
La inmensa mayoría de casos de yersiniosis presentes en Vizcaya se deben a *Yersinia enterocolítica*. Para el periodo 2006-2015, solo el 2,01% de los casos de yersiniosis de la provincia no estuvieron causados por esta especie.

Al igual que en el resto de Europa y los Estados Unidos de América, dentro de la *Yersinia enterocolítica* el serotipo más frecuente fue el 0:3. En nuestro estudio, el 95% de todos los pacientes que fueron ingresados por yersiniosis en el Hospital Universitario de Basurto, se debió a *Yersinia enterocolítica* 0:3. ⁽¹⁾

2.2.4 Aspectos clínicos

En el Hospital Universitario de Basurto la gastroenteritis, los síntomas de diarrea y dolor abdominal, fue el cuadro más común. De aquellos pacientes que requirieron ingreso hospitalario entre 2006 y 2015 la gastroenteritis representa el 73,68% de los cuadros clínicos, seguidos por un 10,52% de Síndrome Febril, 10,52% de ileítis terminal y 5,26%, correspondiente a un único caso, de artritis reactiva. **(Figura 2)**

Figura 2 : Manifestaciones clínicas más frecuentes de los ingresados en Basurto.

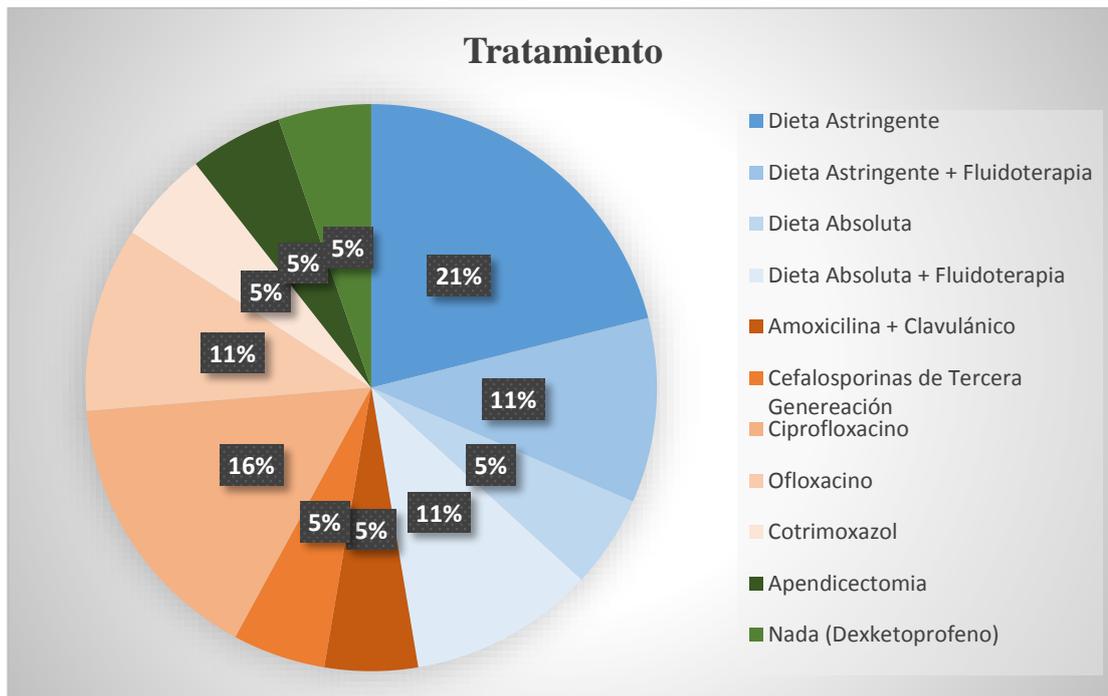


El método diagnóstico en la inmensa mayoría fue el coprocultivo, en un 89% de los casos, correspondiendo un 5,5% del diagnóstico restante a la biopsia de ganglios y otro 5,5% a la serología.

Como antecedentes personales de interés destacan los siguientes. Un 10,6% diagnosticados de anemia ferropénica en tratamiento con hierro oral, un 10,6% habían sido intervenidos mediante colectomía o hemicolectomía, un 5,6% diagnosticados de talasemia menor, un 5,3% de diabetes tipo II y un 5,3% de hipertensión arterial.

El tratamiento seguido por los pacientes incluyó medidas dietéticas y sueroterapia para el 48%. Algún tipo de antibioticoterapia para otro 42%, siendo el antibiótico más empleado el ciprofloxacino, en un 16% del total de casos, seguido del cotrimoxazol en un 11%. Un 5% recibieron tratamiento sintomático para el dolor con dexketoprofeno, correspondiente al cuadro de la artritis reactiva y diagnosticado mediante serología. Y finalmente un 5% fue intervenido quirúrgicamente mediante laparotomía y apendicectomía, correspondiente a uno de los cuadros de ileítis terminal, con dolor en fosa iliaca derecha (pese a no estar indicada la apendicectomía en cuadros causados por *Yersinia*)⁽⁵⁾ y diagnosticado por biopsia (**Figura 3**).

Figura 3 : Tratamientos recibidos por los ingresados en Basurto.



Las resistencias a los antibióticos fueron máximas para la ampicilina, la cefazolina y el cloranfenicol, con un 100% de resistencias. La amoxicilina más clavulánico y el cotrimoxazol presentaron unas tasas de resistencia del 20% y el 10% respectivamente (Figura 4).

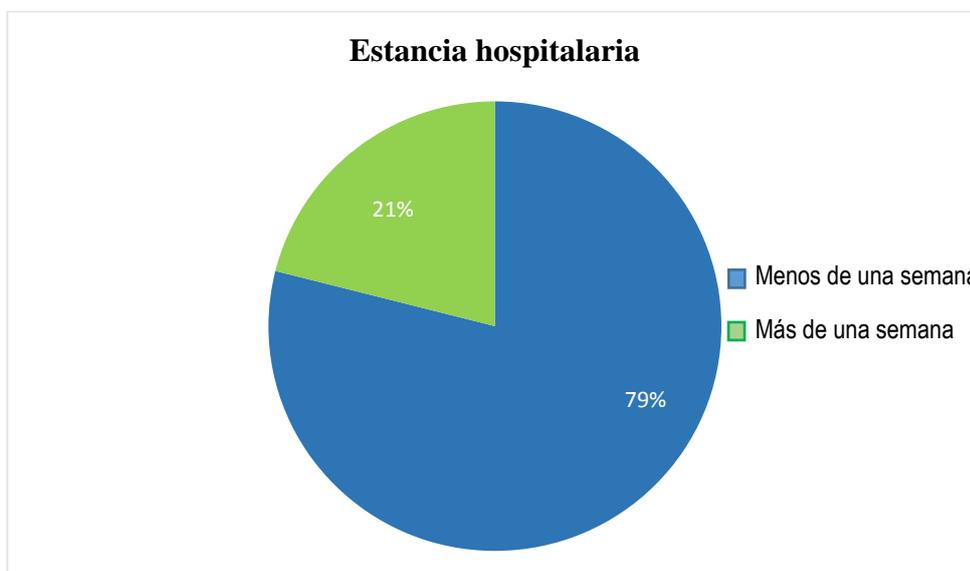
Figura 4 : Resistencia a los antibióticos presentada en los ingresados en Basurto



En cuanto a la sensibilidad, evidentemente, Amoxicilina+ Clavulánico y Cotrimoxazol tuvieron un 80% y un 90% de sensibilidad respectivamente. La sensibilidad de *Yersinia enterocolítica* en los casos ingresados en el Hospital Universitario Basurto fue máxima, del 100%, para Cefotaxima, Cefuroxina, Ceftazidima, Ceftriaxona, Gentamicina, Tobramiacina, Ciprofloxacino y Ofloxacino.

La estancia hospitalaria media fue de 4,89 días. El 79% de los ingresos estuvieron menos de una semana, frente a un 21% que superó ese plazo (**Figura 5**).

Figura 5 : Estancia hospitalaria de los ingresados en Basurto.



2.3 DISCUSIÓN

El estudio de la casuística de yersiniosis en el Hospital Universitario de Basurto revela un patrón epidemiológico similar a la misma serie realizada por *R.Franco-Vicario et al.* 1991. Con una incidencia menor a otras áreas europeas, particularmente escandinavas, donde *Yersinia enterocolítica* tiene una incidencia mayor.

La tasa de incidencia anual de yersiniosis en Vizcaya es de 3,67 casos por 100.000 habitantes. Frente a esto los Länder alemanes presentan una tasa de incidencia anual de 7,2 casos por 100.000 habitantes, particularmente Sajonia donde superan los 15,1 casos por 100.000 habitantes. ⁽¹¹⁾

Le siguen Finlandia con 12,4, Bélgica con 8,5, Suecia con 8 y Dinamarca con 4,5 casos anuales por cada 100.000 habitantes. Otras regiones registran una tasa de incidencia menor como los Estados Unidos de América con 0,16, Polonia con 0,63, Suiza con 1,4 y Noruega con 1,9 casos por cada 100.000 habitantes

El serogrupo 0:3 es el predominante tanto aquí en Vizcaya como en nuestro entorno. Si bien en otras regiones no tiene el monopolio de la yersiniosis, como en Norteamérica, Canadá o Alemania, donde es algo más frecuente el 0:8 o el 0:9. Sin embargo, en todos ellos el 0:3 sigue siendo el serotipo de *Yersinia enterocolítica* predominante, superior al 85% de los casos, tanto en Polonia como en Alemania. ⁽⁷⁾⁽¹¹⁾

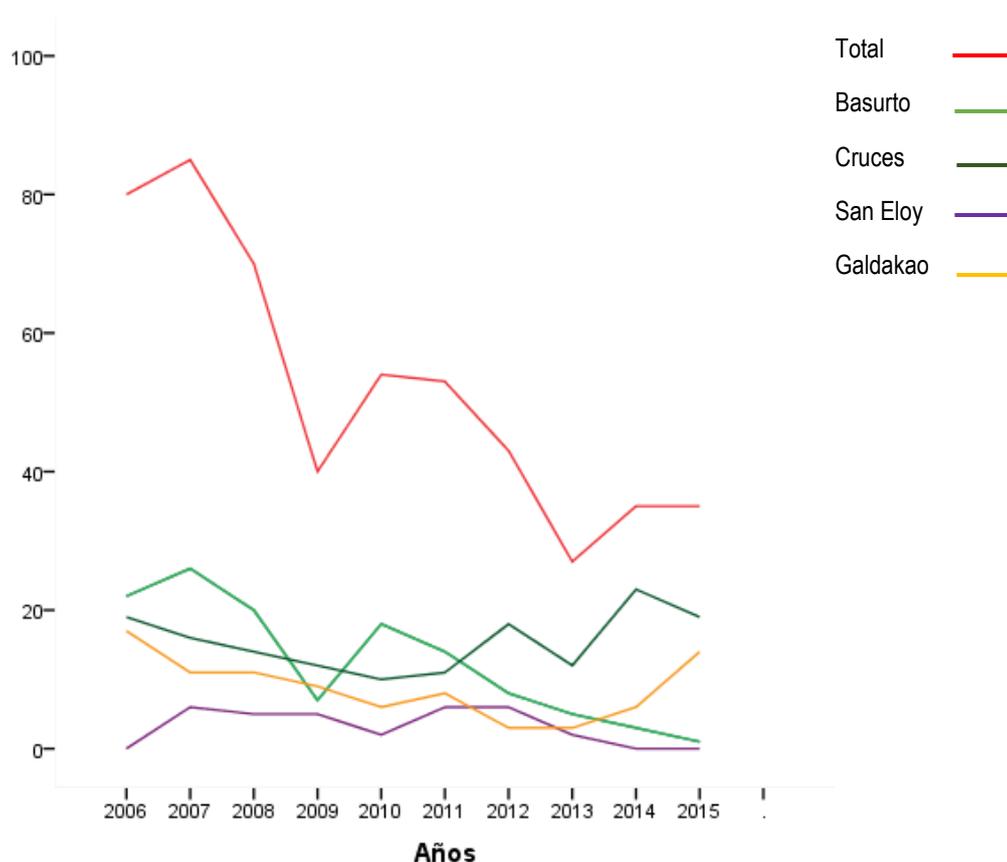
En todos los estudios realizados, particularmente aquellos provenientes de Escandinavia, se hace hincapié en el manejo de los productos alimentarios, tanto por parte de las fábricas como de las familias. Por razones culturales en estos países la ingesta de carne cruda, particularmente de cerdo, es muy frecuente, aumentando de este modo la tasa de incidencia de esta infección. ⁽⁸⁾

Nuevas técnicas en el manejo de los intestinos de los animales en los mataderos han permitido la reducción de la tasa de incidencia de la *Yersinia* en los países nórdicos, con la única excepción de Finlandia, donde tales medidas no han sido implementadas, manteniéndose como la primera nación escandinava en cuanto a incidencia de la yersiniosis.

Ha habido un descenso estadísticamente significativo de casos de yersiniosis desde 2006, tanto en Vizcaya ($p= 0,01$) (correlación de Pearson = -0,818) como en la OSI

del Hospital Universitario Basurto ($p= 0,01$) (correlación de Pearson = $-0,915$). Hay una media de 8,21 casos de yersiniosis menos en Vizcaya desde 2006 que en el periodo de tiempo anterior. Lo mismo ocurre para los casos registrados en Basurto donde el descenso es incluso mayor^{(12) (13) (14) (15)} (**Figura 6**).

Figura 6 : Casos registrados por Hospital desde 2006.



En cuanto al periodo 1994-2015 se aprecia un descenso en el número de casos en Vizcaya sin llegar a ser estadísticamente significativo ($p= 0,11$) (correlación de Pearson = $-0,267$).

Si bien se ha producido una variación en la distribución de la atención sanitaria debido a que la incidencia de la yersiniosis se ha desplazado del Hospital Universitario Basurto al Hospital Universitario Cruces. Serían necesarios otros estudios para hallar la causa de este incremento en la OSI de Cruces y su descenso en la de Bilbao.

Se ha podido constatar un predominio masculino en las series, a cualquier edad, siendo más frecuente en niños y hombres que en mujeres y niñas tal como ya establecía el estudio previo en Vizcaya de *R.Franco-Vicario et al.* 1991. No obstante la estancia

hospitalaria no se ve afectada por el sexo del paciente (p-valor=1). La mayoría de casos registrados en el Hospital universitario Basurto sucedió en menores de 10 años. De los ingresados suponen el 47,37%. Y la estancia hospitalaria tampoco es influida por la edad del paciente (p-valor= 0,914)

Si bien los ingresos en Basurto hasta el año 2003 se deben fundamentalmente a menores de diez años, y pese a que su tasa de incidencia global sigue igual, siendo mayoritaria en Vizcaya frente a los adultos, son estos últimos quienes más ingresos han registrado a partir del 2003.

No parece haber relación estadística entre los ingresos, su sexo, duración tratamiento y síntomas con la estacionalidad. No se ha demostrado que la estación del año influya en la patología.

La gran mayoría de formas clínicas de los pacientes ingresados en el Hospital Universitario Basurto correspondió a gastroenteritis agudas (73,68%), seguido del síndrome febril. Podemos decir que la clínica digestiva es la más frecuente manifestación de la yersiniosis, acorde a lo recogido en la literatura y a los estudios previos. ^{(3) (5)}

Es reseñable que un paciente presentase talasemia minor y dos estuvieran en tratamiento con hierro oral, dada la conocida apetencia de la *Yersinia* por el hierro. Sin embargo no influye en el número de días de hospitalización (p-valor=0,56).

La detección de la *Yersinia*, dada su inclusión en los métodos diagnósticos rutinarios, permite su eficaz diagnóstico, mayormente por coprocultivo si se toman las muestras adecuadas para realizarlos.

En cuanto a la media de estancia hospitalaria, en los menores de 10 años fue de 3,8 días, mientras que en los mayores fue de 5,8. Aquellos pacientes que precisaron tratamiento antibiótico también presentaron una estancia hospitalaria más prolongada, aun sin llegar a ser estadísticamente significativa (p-valor= 0,068).

Respecto del tratamiento el manejo con dieta y fluidoterapia fue satisfactorio, siendo tratados con antibióticos solo aquellos que no presentaban mejoría clínica o se sospechaba bacteriemia. Destacar que en la literatura se recoge la resistencia de la *Yersinia* a la ampicilina y a la amoxicilina más clavulánico. En nuestro medio si bien

esto es cierto para la primera no lo es para la combinación de amoxicilina y clavulánico donde solo se han encontrado un 20% de resistencias. Así podemos considerarla una opción terapéutica.

Por otra parte el ciprofloxacino, así como el resto de quinolinas, y las cefalosporinas, excluyendo de primera generación como cefazolina, son buenas opciones terapéuticas que han demostrado su eficacia, acorde a lo establecido previamente en la literatura.

Indicar la dificultad que ha presentado nuestro estudio para el análisis estadístico. El haber obtenido una muestra tan pequeña de pacientes, pese a la amplitud del intervalo de tiempo, conlleva una menor capacidad de poder estadístico. Es probable que con una mayor muestra, abarcando varios hospitales de la provincia, se hubiesen obtenido mayores y más diversos resultados, que permitiesen hallar conclusiones más potentes.

2.4 CONCLUSIÓN

La yersiniosis en Vizcaya ha descendido a lo largo de estos años. Ha cambiado que hospitales registran una mayor cantidad de casos, habiendo cogido el Hospital Universitario Cruces el relevo del Hospital Universitario Basurto.

Esta enfermedad afecta más frecuentemente a niños y hombres. Si bien no se han podido establecer relaciones estadísticamente significativas entre los diferentes parámetros analizados edad, sexo, signos clínicos, método diagnóstico, serotipo, tratamiento, antibiograma, época del año y días de estancia hospitalaria.

Aquellas yersiniosis que requirieron ingreso presentaron unas manifestaciones clínicas, métodos diagnósticos y tratamientos que cumplen con lo establecido en la literatura. Siendo el paciente prototipo un niño con un cuadro de gastroenteritis que precisa de medidas dietéticas, pudiendo recurrirse a antibióticos como el ciprofloxacino.

Se precisaría un estudio con mayor tamaño muestral, incluyendo más hospitales, para obtener conclusiones estadísticas más potentes para nuestro medio.

3. BIBLIOGRAFÍA

1. Chakraborty A. The Descriptive Epidemiology of Yersiniosis: A Multistate Study, 2005-2011. *Public Health Reports*. 2015;130.
2. Domarus, A., Farreras Valentí, P., Rozman, C. and Agustí, A. *Medicina interna, Farreras-Rozman*. 1st ed. Barcelona: Elsevier. 2012. p.2020-2027.
3. Franco-Vicario, R et al. Yersiniosis en un hospital general del País Vasco (1984-1989) aspectos clínico-epidemiológicos. *Medicina Clínica*. 1991;97(7).
4. Franco-Vicario, R et al. Adenitis cervical por *Yersinia pseudotuberculosis*. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*. 1989, 7.
5. Harrison, T., Longo, D. and Fauci, A. *Harrison manual de medicina*. 1st ed. Madrid: McGraw-Hill/Interamericana de España. 2013. p.1311-1313.
6. Harrison, T., Longo, D. and Fauci, A. *Harrison manual de medicina*. 1st ed. Madrid: McGraw-Hill/Interamericana de España. 2013. p.1989-1990.
7. Kamiska Sadkowska-Todys M. Yersiniosis in Poland in 2014. *Przegl Epidemiol*. 2016;70(3):367-374.
8. Kruse H. A preliminary risk assessment of *Yersinia enterocolitica* in the food chain: some aspects related to human health in Norway. *Norwegian Scientific Committee for Food Safety*. 2016;04(103).
9. Le Guern A, Martin L, Savin C, Carniel E. Yersiniosis in France: overview and potential sources of infection. *International Journal of Infectious Diseases*. 2016;46:1-7.
10. Murray P, Rosenthal K, Pfaller M, Azzi A. *Microbiología médica*. 1st ed. Milano: Elsevier Masson; 2010.
11. M Rosner B, Stark K, Werber D. Research article Epidemiology of reported *Yersinia enterocolitica* infections in Germany, 2001-2008. *BMC Public Health*. 2010;10(337).

12. Unidad de Vigilancia Epidemiológica. 25 años de Vigilancia Epidemiológica de Enfermedades transmisibles. Dirección Territorial de Sanidad y Consumo de Bizkaia.2012
13. Unidad de Vigilancia Epidemiológica. Resumen de Vigilancia 2015. Dirección Territorial de Sanidad y Consumo de Bizkaia. 2016.
14. Unidad de Vigilancia Epidemiológica. Resumen de Vigilancia 2014. Dirección Territorial de Sanidad y Consumo de Bizkaia. 2015.
15. Unidad de Vigilancia Epidemiológica. Resumen de Vigilancia 2013. Dirección Territorial de Sanidad y Consumo de Bizkaia. 2014.
16. Verhaegen J. Surveillance of Human Yersinia enterocolitica Infections in Belgium: 1967-1996. Clinical infectious Disease. 1998;27.