

susceptibility to vancomycin, which was the antibiotic of choice in most cases. All cases in which it was not necessary to remove the foreign body, vancomycin was included as a part of the antibiotic regimen.

The case we report here reflects not only the expected features of an infection caused by *C. cellulans* but also the probable long-term asymptomatic colonization of the catheter for more than a year, and the subsequent recurrence. It seems unlikely that both episodes could be independently trigger from a peripheral focus. Certain features of the microorganism such as low pathogenicity and biofilm formation could be involved in that long-term colonization. The presence of biofilm implies not only the lower effectiveness of antibiotics but also a diminished host immune response.⁴ Most cases of *C. cellulans* infections led to catheter's removal for the complete eradication of the pathogen, whereas some authors have reported fully recovery by using vancomycin therapy (alone or in combination) and conservative management of the catheter.^{2,5-8} However, in the case we report, this strategy was discouraged. Persistence of these microorganisms despite the use of antibiotics with *in vitro* activity may be partially explained by biofilm formation into the catheter's lumen.^{4,9} Opportunistic pathogens like *C. cellulans* could increasingly being encountered due to the extensive use of long-term medical devices and a high survival rate of immunocompromised patients.

Conflict of interest

On behalf of all authors, the corresponding author states that there is no conflict of interest.

Bibliografía

- Harrington RD, Lewis CG, Aslanzadeh J, Stelmach P, Woolfrey AE. Oerskovia xanthineolytica infection of a prosthetic joint: case report and review. *J Clin Microbiol*. 1996;34:1821–4.

- Rowlinson MC, Bruckner DA, Hinnebusch C, Nielsen K, Deville JG. Clearance of *Cellulosimicrobium cellulans* bacteremia in a child without central venous catheter removal. *J Clin Microbiol*. 2006;44:2650–4.
- Heym B, Gehanno P, Friocourt V, Bougnoux ME, Le Moal M, Husson C, et al. Molecular detection of *Cellulosimicrobium cellulans* as the etiological agent of a chronic tongue ulcer in a human immunodeficiency virus-positive patient. *J Clin Microbiol*. 2005;43:4269–71.
- Donlan RM. Biofilms on central venous catheters: is eradication possible. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2008;322:133–61.
- McDonald CL, Chapin-Robertson K, Dill SR, Martino RL. Oerskovia xanthineolytica bacteremia in an immunocompromised patient with pneumonia. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 1994;18:259–61.
- Maguire JD, McCarthy MC, Decker CF. Oerskovia xanthineolytica bacteremia in an immunocompromised host: case report and review. *Clin Infect Dis*. 1996;22:554–6.
- Borra S, Kleinfeld M. Peritonitis caused by Oerskovia xanthineolytica in a patient on chronic ambulatory peritoneal dialysis (CAPD). *Am J Kidney Dis*. 1996;27:458.
- Ellerbroek P, Kuipers S, Rozenberg-Arskla M, Verdonck LF, Petersen EJ. Oerskovia xanthineolytica: a new pathogen in bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 1998;22:503–5.
- Lujan-Zilbermann J, Jones D, DeVincenzo J. Oerskovia xanthineolytica peritonitis: case report and review. *Pediatr Infect Dis J*. 1999;18:738–9.

Manuel Ponce-Alonso^{a,*}, Rosa Del Campo^a, Jesus Fortun^b, Rafael Cantón^a, María-Isabel Morosini^a

^a Department of Microbiology and Parasitology, Ramón y Cajal University Hospital, Spain

^b Department of Infectious Diseases, Ramón y Cajal University Hospital, Spain

* Corresponding author.

E-mail address: lugonauta@gmail.com (M. Ponce-Alonso).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2016.05.003>

0213-005X/

© 2016 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. All rights reserved.

Infecciones respiratorias agudas comunitarias causadas por enterovirus en la población pediátrica



Community acute respiratory infections caused by enterovirus in the paediatric population

Sr. Director:

Los enterovirus constituyen un grupo vírico que infecta preferentemente a la población infantil, ocurriendo en muchas ocasiones manifestaciones clínicas inespecíficas. Las infecciones se presentan generalmente como brotes durante los meses de verano, o como casos esporádicos a lo largo de todo el año. Las principales manifestaciones clínicas son meningitis, síndromes febriles autolimitados, exantemas, diarreas y enfermedades neuromusculares^{1,2}.

No existen muchos datos sobre su participación en las infecciones respiratorias agudas (IRA). Algunos estudios parecen indicar que podrían ser los principales virus causantes de estas infecciones durante los meses de invierno^{3,4}. Debido a ello hemos realizado un estudio prospectivo sobre su detección en estas enfermedades.

Durante el período de julio de 2015 y de marzo de 2016 se ha estudiado, de forma prospectiva, la presencia de enterovirus en las muestras respiratorias de todos los pacientes pediátricos (< 15 años) con sospecha de IRA, que acudían a urgencias. El diagnóstico clínico se realizó en base a la clínica y la radiografía de tórax^{3,4}.

La detección viral se realizó mediante una técnica de amplificación genómica comercial, tipo RT-PCR en tiempo real (Allplex® Respiratory Full Panel Assay; Seegen, Corea del Sur). Esta técnica diferencia entre enterovirus y rinovirus, pero no tipifica los diferentes enterovirus. Las muestras positivas a enterovirus fueron remitidas al Centro Nacional de Microbiología de Madrid, donde se realizó el tipado definitivo.

A lo largo del estudio se han analizado 2.827 muestras; 1.646 (58,2%) fueron consideradas positivas. De ellas, 98 (5,9%) correspondieron a enterovirus; solo pudieron tiparse 80 cepas (81,6%). Los 80 casos representan el 4,8% de las muestras positivas y el 2,8% de todas las muestras estudiadas.

El tipado mostró que el 18,7% eran *Echovirus*, el 38,7% *Coxsackievirus A*, el 10% *Coxsackievirus B* y el 32,5% otros enterovirus (tabla 1). Los tipos detectados con mayor frecuencia fueron: *Coxsackievirus A6* (17,5%), los enterovirus grupo B (15%) y EV-D68 (11,2%). De entre los *Echovirus* el tipo *E11* fue el más frecuente (33,3%), de los *Coxsackievirus A* el *A6* (19,3%) y del *Coxsackievirus B* el *B4* (50%). En 7 (8,7%) casos se detectó coinfección con otro virus, predominando el rinovirus.

Los 80 pacientes correspondían a 63 niños (78,7%) y 17 niñas (21,3%); la edad media fue de 2,2 años (rango: 6 días-9 años). La mayoría de los casos se detectaron entre los meses de noviembre y febrero. Las principales enfermedades asociadas fueron: cuadro catarral (51,2%), bronquiolitis (16,2%), bronquitis (10%), faringitis (8,2%), neumonía (7,5%) y broncoespasmo (6,2%).

Tabla 1

Principales enfermedades respiratorias causadas por los diferentes enterovirus

	Cuadro catarral	Bronquiolitis	Bronquitis	Neumonía	Broncoespasmo	Faringitis	Total
<i>Echovirus</i>							15
E6	1						1
E7		1					1
E11	4	1					5
E13		1					1
E18	1						1
E20		2					2
E21				1			1
E30	1		1				2
E33	1						1
<i>Coxsackievirus A</i>							31
CA2				1			1
CA4	2						2
CA5			1	1		1	3
CA6	8	1	1	1	1	2	14
CA9	1	1					2
CA10	2	2	1		1		6
CA14						2	2
CA16	1						1
<i>Coxsackievirus B</i>							8
CB3	1						1
CB4	4		1	1			6
CB5						1	1
<i>Otros enterovirus</i>						26	
E71	3						3
D68	2	2	1	1	3		9
EV-grupo A	2						2
EV-grupo B	7	2	2			1	12
	41	13	8	6	5	7	80

En los cuadros catarrales se detectó *Coxsackievirus A* en el 34,1%, *Echovirus* 19,5% y EV-grupo B (17%). En las bronquiolitis el *Echovirus* representó el 38,4% y el *Coxsackievirus A* el 30,7%; mientras que en las bronquitis el principal implicado fue el *Coxsackievirus A* (37,5%). De los 6 casos de neumonía el 50% estuvieron causados por *Coxsackievirus A*; en los cuadros de broncoespasmo el EV-D68 (60%) fue el tipo más frecuente y en las faringitis el *Coxsackievirus A* fue el causante del 71,4% de los casos.

En 10 casos (12,5%) el paciente precisó ingreso hospitalario, ninguno de ellos en la UCI. Las principales enfermedades de estos pacientes fueron neumonía (40%), broncoespasmo (40%) y bronquiolitis (20%). Ningún paciente falleció como consecuencia o asociado a la infección por enterovirus. Los antecedentes asmáticos fueron el principal factor asociado a este tipo de infección. De los 8 casos (10%), 3 (37,5%) estaban asociados al EV-D68.

La implicación de los enterovirus en las IRA parece depender del período del año analizado y de las condiciones socio-sanitarias del país. Así se han descrito porcentajes anuales del 4–15%^{5–7}, muy semejantes al 4,8% de nuestro estudio.

Referente al tipo de enterovirus implicado, parece demostrado la no existencia de un tipo predominante^{2,8,9}. Los más implicados han sido *Coxsackievirus A9* y *A16*, *Coxsackievirus B1–6* y *Echovirus 2, 4, 6, 11*⁸. Trallero et al.¹⁰ en un estudio comprobaron que el *Echovirus 6* (17%) y *11* (10%) eran los más implicados en las IRA. En nuestro estudio hemos detectado 23 tipos de enterovirus diferentes, lo que confirma la heterogeneidad.

Las IRA por enterovirus son una entidad que afecta preferentemente a los niños menores de 5 años^{1,2,5}, y especialmente por debajo de los 12 meses, ocurriendo cuadros de bronquiolitis^{5,7}. Nuestros pacientes tenían una edad media de 2,2 años y la bronquiolitis fue la segunda enfermedad, aunque los cuadros catarrales inespecíficos fueron la sintomatología predominante. Algunos estudios han implicado a los enterovirus como causantes de neumonías (1–7%)^{2,5}. Los 6 casos observados en este estudio han

representado el 7,5% de las IRA por enterovirus. No se ha detectado ningún paciente con sintomatología neurológica asociada.

Bibliografía

- Chonmaitree T, Mann L. Respiratory infections. En: Rotbart HA, editor. Human enterovirus infections. Washington: American Society for Microbiology; 1995. p. 255–72.
- Pallansch MA, Oberste MS, Whitton JL. Enteroviruses: Polioviruses, Coxsackieviruses, Echoviruses and newer Enteroviruses. En: Knipe DM, Howley PM, editores. Fields Virology (6th). Philadelphia: Wolter Kluwer; 2013. p. 490–530.
- Horn ME, Brain E, Gregg I, Yealland SJ, Inglis JM. Respiratory viral infection in childhood. A survey in general practice, Roehampton 1967–1972. J Hyg. 1975;74:157–68.
- Denny FW, Collier AM, Henderson FW. Acute respiratory infections in day care. Rev Infect Dis. 1986;8:527–32.
- Al-Hajjar S, Akhter J, Al-Jumaah S, Hussain SM. Respiratory viruses in children attending a major referral centre in Saudi Arabia. Ann Trop Paediatr. 1998;18:87–92.
- Reina J, Ballesteros F, Ferres F, Figuerola J, Mesquida X, Galmes M, et al. Características clínicas y virológicas de las infecciones respiratorias causadas por Enterovirus. Rev Esp Pediatr. 2000;56:395–8.
- Weigl JAI, Puppe W, Gröndahl B, Schmitt HJ. Epidemiological investigation of nine respiratory pathogens in hospitalized children in Germany using multiplex reverse-transcriptase polymerase chain reaction. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2000;19:336–43.
- Moral Gil L, Rubio Caldach EM, Broto Escapa P, Caballero requiero E, Calico Bosch I, Bertran Sangues JM. Infecciones por enterovirus en pediatría. Casuística entre 1984–1991 (530 pacientes). Aspectos epidemiológicos y clínicos. An Esp Pediatr. 1993;39:521–7.
- Centers for Disease Control Prevention. Enterovirus surveillance United States, 2002–2004. Morb Mort Wkly Rep. 2006;5506:153–6.
- Trallero G, Avellon A, Otero A, de Miguel T, Pérez C, Rabella N, et al. Enteroviruses in Spain over the decade 1998–2007: Virological and epidemiological studies. J Clin Virol. 2010;47:170–6.

Jordi Reina^{a,*}, María Cabrerizo^b y Francisco Aliaga^c

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

^b Centro de Referencia de Enterovirus, Centro Nacional de Microbiología, Majadahonda, Madrid, España

^c Laboratorio de Microbiología, Clínica Rotger, Palma de Mallorca, Baleares, España

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

<http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2016.05.007>

0213-005X/

© 2016 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Todos los derechos reservados.

Actividad sinérgica y eficacia clínica de la asociación fosfomicina-ciprofloxacino en el tratamiento de una infección de malla quirúrgica con absceso de partes blandas por *Enterobacter cloacae* productor de carbapenemasa



Synergistic activity and clinical efficacy of fosfomycin and ciprofloxacin combination treatment for soft tissue infection caused by carbapenemase-producing *Enterobacter cloacae*

El desarrollo de resistencias a numerosos antimicrobianos por parte de diferentes patógenos constituye un grave problema de salud pública, ya que limitan extraordinariamente las opciones de tratamiento en aquellas infecciones causadas por los mismos. Además, la escasa aportación de nuevas moléculas capaces de actuar frente a estas cepas modificadas ha desarrollado la necesidad de explorar otras vías, como puede ser el rescate de antiguos agentes antimicrobianos o las asociaciones de algunos otros que puedan resultar activos^{1,2}. En esta línea, fosfomicina es un antibacteriano conocido desde hace varias décadas, activo frente a una gran variedad de microorganismos, incluyendo cepas de bacilos gram-negativos multirresistentes. Sin embargo, la principal limitación para el uso de fosfomicina en el tratamiento de infecciones sistémicas es la aparición de resistencia durante la terapia, relacionada con la alta frecuencia de mutaciones observada en diferentes estudios *in vitro*³, aunque esta limitación puede ser evitada utilizando el antibiótico en combinación con otras moléculas, consiguiendo, por otra parte, una actividad antibacteriana sinérgica^{2,4}. Aunque los datos obtenidos *in vitro* son sugerentes y apuntan en esa dirección, su traslado a la práctica clínica no es demasiado frecuente. Aquí presentamos un caso de infección de malla quirúrgica por una cepa de *Enterobacter cloacae* productora de carbapenemasa, refractaria a diferentes pautas antimicrobianas, que finalmente pudo ser tratada con éxito con una combinación de ciprofloxacino y fosfomicina que presentaban una actividad sinérgica frente al microorganismo demostrada previamente en el laboratorio.

Se trata de una mujer de 75 años, hipertensa, asmática y con ingresos recientes por reagudizaciones de su EPOC, que en el contexto de uno de ellos desarrolla una incarceration intestinal de una hernia supraumbilical previa. Se realiza intervención quirúrgica con colocación de malla, que en el postoperatorio inmediato presenta signos de infección con fistulización; se aislaron diferentes microorganismos en el cultivo del exudado de la fistula, que fueron tratados con distintos regímenes de antimicrobianos pero sin mejoría clínica sostenida. En la última toma del exudado se aísla una cepa de *Enterobacter cloacae* productora de una carbapenemasa tipo VIM detectada inicialmente por métodos fenotípicos y posteriormente confirmada por PCR, mediante amplificación de un fragmento interno del gen blaVIM (350 nt); no se secuenció el amplicón obtenido, por lo que no se definió la variante enzimática concreta. La cepa era sensible únicamente a tigeciclina y aminoglucósidos. En una TAC abdominal se objetiva una fistula entre colon transversal y una colección de partes blandas adyacente a la malla quirúrgica, instaurándose tratamiento antimicrobiano con amikacina (750 mg/día) y tigeciclina (dosis de inicio 100 mg, seguidos de

50 mg cada 12 h por vía parenteral). Dos meses más tarde se interviene de nuevo, extrayéndose parcialmente la malla infectada con cierre de la fistula. La paciente desarrolla un episodio de fracaso renal agudo reversible y al noveno día del postoperatorio presenta un pico febril, aislándose de nuevo en el exudado de la fistulización *Enterobacter cloacae* productor de VIM, resistente ahora a tigeciclina y únicamente sensible a amikacina. Ante la persistencia de la colección infraumbilical, nuevamente observada por TAC, se pauta la combinación de ciprofloxacino (400 mg/8 h vía parenteral) y fosfomicina (1 g/8 h vía parenteral), ya que la asociación demostró ser sinérgica para el microorganismo, tanto mediante gradientes de difusión combinados (E-Test) como mediante el diseño de curvas de letalidad con los citados antimicrobianos. A las 24 h la paciente queda afebril, objetivándose en los días sucesivos una mejoría clínica y analítica. Un mes más tarde, al alta, se sustituye el tratamiento por ciprofloxacino 500 mg/12 h por vía oral y fosfomicina 500 mg/8 h por vía oral. Tras un año de tratamiento se suspende el mismo, permaneciendo la paciente asintomática desde entonces.

Las concentraciones mínimas inhibitorias de las cepas aisladas fueron las mismas en ambas ocasiones, mostrando un patrón de alta resistencia frente a la mayoría de los antimicrobianos probados (tabla 1). Los análisis fenotípicos de los aislamientos presentaron idéntico patrón, sugerentes en ambos casos de una cepa productora de una metalcarbapenemasa. La actividad de fosfomicina y ciprofloxacino, solos y en combinación, se llevaron a cabo mediante un estudio dinámico de curvas de letalidad empleando un inóculo inicial de 5×10^5 ufc/ml del microorganismo a partir de las CMI correspondientes de ambos compuestos. El número de ufc se determinó a las 2, 4, 6, 8 y 24 h, considerándose un efecto sinérgico la disminución en el número de ufc/ml de 100 veces con la combinación respecto al componente individual más activo de la asociación (fig. 1). En estas curvas de letalidad se observó una reducción inicial de crecimiento bacteriano al probar individualmente los 2 componentes de la asociación, aunque a partir de las 2 h para fosfomicina y de las 6 h para ciprofloxacino se objetivó un sobrecrecimiento igual o superior al inóculo inicial. Por el contrario, el efecto sinérgico de

Tabla 1

Patrones de sensibilidad de una cepa de *Enterobacter cloacae* productora de VIM en una infección de malla quirúrgica

CMI (mg/l) de los aislamientos ^a	1.º aislamiento	2.º aislamiento ^b
Antimicrobiano		
Ampicilina	≥ 32	≥ 32
Amoxicilina/clavulánico	≥ 32	≥ 32
Piperacilina/tazobactam	≥ 128	≥ 128
Cefuroxima	≥ 64	≥ 64
Cefotaxima	≥ 64	≥ 64
Cefepima	≥ 64	≥ 64
Ertapenem	≥ 8	≥ 8
Imipenem	≥ 16	8
Gentamicina	8	≥ 16
Amikacina	≤ 2	≤ 2
Ciprofloxacino	8	8
Fosfomicina	128	128
Tigeciclina	1	≥ 8

^a Mediante microdilución automatizada (Vitek-2) y gradiente de difusión.

^b Cincuenta y ocho días después del primer aislamiento.