



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Cartas al Editor

Parechovirus como agente causal infraestimado de síndrome febril y sepsis en neonatos



Human Parechovirus as an underestimated agent of a sepsis-like febrile syndrome in newborns

Sr. Editor:

Hemos leído con gran interés el artículo de García et al.¹, donde reportan un caso neonatal de síndrome sepsis-like y meningoencefalitis por Parechovirus tipo 3 (HPeV-3). El HPeV-3 fue descrito por primera vez en 2004², y se ha identificado como causa de sepsis like y meningoencefalitis en menores de 3 meses^{3,4}, incluido en nuestro medio⁵, la mayoría con evolución favorable, aunque se han descrito secuelas⁶ y casos fatales⁷. Queremos resaltar la importancia de que este virus suele pasar desapercibido, dado que el diagnóstico se realiza por PCR, que no está disponible en la mayoría de los hospitales en España, por lo que su frecuencia está infraestimada. El síndrome febril en neonatos plantea, en pediatría, descartar enfermedades bacterianas graves, por lo que el manejo es agresivo con antibioterapia empírica y hospitalización hasta resultados de cultivos y evolución.

Recientemente hemos tenido en nuestro hospital 2 casos de síndrome febril neonatal por HPeV-3. El primero es un neonato de 10 días de vida, sin antecedentes de interés, que acudió a urgencias por fiebre de 12 h de evolución, asociada a rinorrea escasa y rechazo parcial de tomas. Su hermana de 3 años presentaba catarro de vías altas. La exploración física fue normal y se realizó analítica de sangre (7.400 leucocitos/mm³ con 74,3% de neutrófilos, PCR 1,01 mg/dl y procalcitonina 0,11 ng/ml), urianálisis y radiografía de tórax sin alteraciones, punción lumbar con muestra hemorrágica, y se recogieron urocultivo, hemocultivo y cultivo de líquido cefalorraquídeo (LCR). Se ingresó con antibioterapia empírica. A las 15 h de ingreso presentó empeoramiento clínico, con fiebre refractaria a antitéticos, relleno capilar enlentecido, palidez y frialdad cutánea acra, tiraje intercostal e irritabilidad, pasando a cuidados intensivos pediátricos, sin precisar finalmente soporte inotrópico ni respiratorio. A los 5 días presentó neutropenia (500 neutrófilos/mm³), coincidiendo con predominio de formas inmaduras en frotis de sangre periférica y aumento de procalcitonina a 1,05 ng/ml. Ante estos hallazgos y la punción lumbar inicial hemorrágica con PCR negativa para virus neurotrópicos en LCR (herpes simple, enterovirus, varicela-zóster), se repitió nueva punción lumbar con citoquímica normal, y se remitió muestra al Centro Nacional de Microbiología, obteniéndose PCR positiva para HPeV-3, suspendiéndose los antibióticos, siendo todos los cultivos estériles. La evolución fue favorable sin secuelas. El segundo caso es un neonato de 13 días de vida, sin antecedentes de interés, que es llevado a urgencias por fiebre de 8 h de evolución, acompañada de rechazo de tomas e irritabilidad y decaimiento. En la exploración física presentaba

piel reticulada con relleno capilar menor de 3 s, exantema maculoeritematoso toracoabdominal y hepatomegalia a 2 cm. Se realizó analítica de sangre (5.100 leucocitos/mm³ con 58% de neutrófilos, PCR < 0,29 mg/dl), punción lumbar (citoquímica de LCR normal) y sedimento de orina (sin alteraciones). Se recogió hemocultivo, cultivo de LCR y coprocultivo previo a la instauración de antibioterapia empírica. Finalmente presentó antígeno positivo para adenovirus en heces y PCR positiva para HPeV-3 en LCR, suspendiéndose los antibióticos, siendo el resto de cultivos estériles. El paciente presentó evolución favorable sin secuelas.

En similitud al caso reportado por García et al.¹, el segundo caso de nuestro centro presentaba un exantema. Como señalan los autores, se ha descrito exantema en la infección por HPeV, que puede presentarse al inicio o durante la evolución, y que su frecuencia varía según las series, entre el 60-100%^{3,8,9}, que puede ser un dato de sospecha de infección viral.

Por otra parte, en uno de nuestros casos existía un ambiente epidémico familiar. Recientemente se ha demostrado que el tener un hermano mayor es factor de riesgo para infección neonatal severa por HPeV¹⁰.

A pesar del aislamiento de HPeV en LCR, no existía pleocitosis en el caso de García et al.¹. La ausencia de pleocitosis en LCR en la infección por HPeV es un hallazgo frecuente en varias series^{4,9}. Por lo que es importante investigar la presencia de HPeV en LCR aunque no haya pleocitosis.

Para concluir, las infecciones por HPeV-3 deberían tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial de cuadros de sepsis, síndrome febril y meningitis en neonatos y lactantes menores de 3 meses. Coincidiendo con los autores, la incorporación de PCR para HPeV en la rutina evitaría antibioterapias innecesarias y hospitalizaciones prolongadas.

Financiación

Los autores declaran no haber recibido financiación para este artículo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses

Bibliografía

- García V, Escosa L, Cabrerizo M, et al. Síndrome sepsis-like y meningoencefalitis aguda por parechovirus tipo 3. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2016;34:73-4.
- Ito M, Yamashita T, Tsuzuki H, et al. Isolation and identification of a novel human parechovirus. *J Gen Virol.* 2004;85:391-8.
- Selvarangan R, Nzabi M, Selvaraju SB, et al. Human parechovirus 3 causing sepsis-like illness in children from midwestern United States. *Pediatr Infect Dis J.* 2011;30:238-42.

4. Sharp J, Harrison CJ, Puckett K, et al. Characteristics of young infants in whom human parechovirus, enterovirus or neither were detected in cerebrospinal fluid during sepsis evaluations. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32:213–6.
5. Cabrerizo M, Trallero G, Pena MJ, et al. Comparison of epidemiology and clinical characteristics of infections by human parechovirus vs those by enterovirus during the first month of life. *Eur J Pediatr*. 2015;174:1511–6.
6. Verboon-Maciolek MA, Groenendaal F, Hahn CD, et al. Human parechovirus causes encephalitis with white matter injury in neonates. *Ann Neurol*. 2008;64:266–73.
7. Sedmak G, Nix WA, Jentzen J, et al. Infant deaths associated with human parechovirus infection in Wisconsin. *Clin Infect Dis*. 2010;50:357–61.
8. Shoji K, Komuro H, Miyata I, et al. Dermatologic manifestations of human parechovirus type 3 infection in neonates and infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32:233–6.
9. Khatami A, McMullan BJ, Webber M, et al. Sepsis-like disease in infants due to human parechovirus type 3 during an outbreak in Australia. *Clin Infect Dis*. 2015;60:228–36.

10. Nielsen NM, Midgley SE, Nielsen AC, et al. Severe human parechovirus infections in infants and the role of older siblings. *Am J Epidemiol*. 2016;183:664–70.

Beatriz Jiménez-Montero, Marta Illán-Ramos
y José Tomás Ramos-Amador*

Servicio de Pediatría, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: josetomas.ramos@salud.madrid.org
(J.T. Ramos-Amador).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2016.04.014>

Diagnóstico microbiológico de mastitis: ¿qué sabemos sobre recuentos y microorganismos significativos?



Diagnostic microbiology in mastitis. What do we know about counts and significant microorganisms?

Hemos leído con interés el trabajo de revisión de Padilla-Ortega et al.¹, que está relacionado con el procedimiento de la SEIMC del mismo título². En el apartado «Mastitis: diagnóstico microbiológico»¹, los autores afirman: «en los cultivos se deberán valorar los posibles morfotipos presentes y realizar el recuento de colonias para cada una de las posibles especies cuando el recuento total sea mayor o igual a 10^3 ufc/ml». También afirman: «Es importante poder discriminar entre especies causantes de mastitis (*S. aureus*, *S. epidermidis* y otros estafilococos coagulasa negativos, *Rothia* spp., *Corynebacterium* spp., y diversos *Streptococcus* spp., como *S. pyogenes*, *S. agalactiae*, *S. mitis* o *S. salivarius*) de aquellas que pueden formar parte de la microbiota mamaria habitual y que no están implicadas en cuadros de mastitis. . .».

En nuestra opinión, es discutible tanto el límite de recuento total a valorar como los microorganismos que son causantes de mastitis en la mujer.

Respecto al primer punto, excepto el protocolo de la SEIMC², no hemos encontrado ningún otro procedimiento de organización o sociedad científica que establezca puntos de corte, solo una cita de un artículo científico en una monografía de la OMS³.

Los autores del artículo que nos ocupa¹, no incluyen en la bibliografía ningún estudio, por ejemplo, caso-control, que apoye el establecimiento de unos límites que diferencien entre infección y colonización.

Otros autores consideran que los recuentos en leche materna, son de valor limitado y difíciles de interpretar⁴, y que no hay diferencias entre los recuentos bacterianos totales de leche de mamas afectadas y no afectadas⁵.

En la monografía de la OMS se cita un punto de corte $> 10^3$ ufc/ml, pero añaden que incluso recogiendo las muestras con técnicas cuidadosas, muestras de leche normales pueden tener $2,5 \times 10^3$ ufc/ml, por lo que no necesariamente indica infección³. Para distinguirla de la simple colonización habría que recurrir a la detección de bacterias recubiertas con anticuerpos específicos³.

En el artículo que discutimos¹ puede apreciarse una posible contradicción, ya que en la figura 1A, correspondiente al epitelio mamario en condiciones fisiológicas se presentan como valores normales recuentos iguales o menores a 10^3 ufc/ml, por lo que el punto de corte de iguales o mayores a 10^3 queda confuso. Además,

uno de los autores (JMR) en otro estudio⁶ considera un criterio de mastitis clínica los recuentos $> 10^4$ ufc/ml y en otro documento⁷ JMR afirma que «un recuento total de entre 10^3 y 10^5 ufc/ml se encuentran de forma natural en la leche de prácticamente cualquier mujer sana».

Por todo ello, se puede concluir que no existen unas recomendaciones científicamente aceptadas sobre si es necesario o no establecer unos puntos de corte, ni qué recuentos serían significativos.

Sobre los agentes etiológicos de mastitis, los autores afirman que los estafilococos coagulasa negativos son la principal causa de mastitis subaguda y que algunas especies de *Rothia* spp., *Corynebacterium* spp., y de *Streptococcus* spp., como, *S. mitis* o *S. salivarius*, también son agentes causales. Para apoyar esta afirmación, los autores solo aportan citas propias y no una evidencia científica. En nuestra opinión es muy complicado diferenciar si dichos microorganismos son simples colonizadores o estarían relacionados con infección.

La mayoría de los estafilococos coagulasa-negativos son normalmente comensales de piel y mucosas⁸. Dentro de este grupo se incluyen actualmente unas 50 especies, y solo unas pocas están asociadas frecuentemente a infecciones de otro tipo, otras especies o lo están raramente o no se consideran patógenas^{8,9}. Su aislamiento requiere establecer su significación clínica, para determinar si se trata de un contaminante, un colonizador o un patógeno⁹.

Los *Streptococcus* spp., como *S. mitis* o *S. salivarius*, son sobre todo habitantes de la cavidad oral^{8,9}, como puede ser la de la madre o la del lactante. Sobre *Rothia* spp. y *Corynebacterium* spp., su significación clínica es discutible y solo se recomienda identificar a nivel de especie cuando se aíslan de lugares estériles del organismo o son predominantes¹⁰. En la literatura científica, solo 2 o 3 especies, de las cerca de 90 descritas, se han relacionado con mastitis⁹.

Además, uno de los autores del artículo que nos ocupa (JMR) afirma en otro artículo⁷ que «se ha demostrado que algunos estafilococos coagulasa-negativos y algunos estreptococos del grupo viridans pueden evitar que cepas hospitalarias de *Staphylococcus aureus* colonicen a los niños».

En nuestra opinión, hasta ahora no hay evidencia científica para considerar que en una entidad clínica como la mastitis (en la que es vital una definición de consenso¹⁰), sean significativos unos recuentos bajos de bacterias habitualmente saprofitas o colonizadores de la piel o boca. El considerar a estos microorganismos agentes etiológicos¹ y realizar antibiogramas², con una incertidumbre muy alta y un valor predictivo positivo muy bajo, solo llevaría a un tratamiento inadecuado en la mayoría de los casos con un aumento de las resistencias a los antibióticos e iatrogenia asociada.