

Sepsis por enterovirus en una unidad de neonatología. Revisión de dos años

M. Linés, S. Knaepper, S. Hernández, F. Camba, A. Montoro, F. Castillo
Servicio de Neonatología. Hospital Universitario Materno-Infantil «Vall d'Hebron». Barcelona

Resumen

Introducción: Los enterovirus son una causa frecuente de fiebre en el recién nacido. El diagnóstico se puede realizar mediante reacción en cadena de la polimerasa en transcripción inversa (RT-PCR) en la sangre y el líquido cefalorraquídeo (LCR). Las opciones terapéuticas para los casos graves son limitadas. La infusión de inmunoglobulinas intravenosas (IgIV) se ha utilizado con resultados variables.

Objetivo: Analizar los síntomas, el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad por enterovirus en el recién nacido.

Pacientes y métodos: Estudio retrospectivo en neonatos con fiebre ingresados en el servicio de neonatología de un hospital de tercer nivel desde febrero de 2008 hasta febrero de 2010.

Resultados: Ingresaron 2.212 recién nacidos, 10 presentaron infección por enterovirus. La fiebre fue el primer síntoma en 9 pacientes, apareciendo entre los días 5 y 17. Fueron diagnosticados mediante cultivo viral o RT-PCR del LCR. Dos neonatos con afectación grave recibieron tratamiento con IgIV. Todos sobrevivieron, uno con una hemorragia cerebral.

Conclusiones: El diagnóstico actual se basa en el uso de RT-PCR y permite obtener resultados más sensibles y rápidos. Existe poca evidencia sobre el tratamiento. La IgIV se ha asociado a una rápida disminución de la viremia y de la viruria, con buena tolerancia, por lo que podría administrarse en casos graves.

©2013 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados.

Palabras clave

Enterovirus, recién nacido, inmunoglobulinas, RT-PCR

Introducción

Los enterovirus son una de las causas más frecuentes de fiebre y hospitalización en niños menores de 3 meses, y es la etiología más frecuente de meningitis en pacientes de 8-29 días de vida¹⁻³. La transmisión se produce persona a persona por vía fecal-oral u oral-oral, por microgotas respiratorias o

Abstract

Title: Enterovirus infection in a neonatal unit. A two years review

Introduction: Enteroviruses are one of the most common causes of fever in the newborn. The diagnosis can be made by RT-PCR (reverse transcriptase polymerase chain reaction) in blood and cerebrospinal fluid (CSF). Specific therapeutic options for severe cases are limited. Intravenous immunoglobulin infusion (IVIG) has been used with variable results.

Objective: Analyze symptoms, diagnosis, and treatment of enterovirus disease in newborn.

Patients and methods: Retrospective study of febrile neonates admitted to a Neonatal Service of a tertiary hospital from February 2008 to February 2010.

Results: 2,212 neonates were admitted, 10 of them had an enterovirus infection. Fever was the first symptom in 9 patients, beginning between the 5th-17th days old. Patients were diagnosed by viral culture or RT-PCR of CSF. They all received supportive treatment and antibiotics until tests results. Two patients had severe disease and received treatment with IVIG. All survived, one with a cerebral haemorrhage.

Conclusions: The current diagnosis is based on the use of RT-PCR and allows for more sensitive and rapid results. Limited studies are available about treatment. IVIG has been associated with rapid viremia and viruria decrease, with good tolerance, so it could be part of treatment in those patients with severe disease.

©2013 Ediciones Mayo, S.A. All rights reserved.

Keywords

Enterovirus, newborn, immunoglobulin, RT-PCR

por fómites. El hecho de que los síntomas se inicien durante los primeros días de vida sugiere que la infección ha podido ser transmitida por vía transplacentaria debido a una alta carga viral materna. Las infecciones nosocomiales se han asociado a una clínica moderada y a una menor mortalidad con respecto a las de transmisión vertical²⁻⁵. Entre los factores de riesgo descritos para la adquisición durante la etapa

neonatal se encuentran la prematuridad, el bajo peso al nacer, la estancia en las unidades de cuidados intensivos, la instrumentación nasofaríngea u orofaríngea, la leucocitosis y los niveles bajos de hemoglobina^{3,6}.

La infección por enterovirus presenta una clínica muy diversa, desde una infección asintomática y benigna, irritabilidad, letargia, anorexia, ictericia o síntomas digestivos, como vómitos o diarreas, hasta una afectación multiorgánica grave, sobre todo en los recién nacidos de menos de 15 días de vida, con sepsis, meningoencefalitis, miocarditis, neumonía, enterocolitis necrosante, hepatitis y/o coagulopatía, con una elevada tasa de morbilidad asociada. La mayoría de los neonatos afectados durante los primeros días de vida han tenido un embarazo y un parto dentro de la normalidad, y un 59-68% de las madres presenta una infección viral previa o inmediatamente después del parto³. Los menores de 2 semanas de vida tienen mayor riesgo de desarrollar una sintomatología grave. El coxsackievirus B y el echovirus 11 son los patógenos más frecuentemente asociados a la infección en neonatos y a la clínica grave^{7,8}.

Un diagnóstico rápido mediante reacción en cadena de la polimerasa en transcripción inversa (RT-PCR) en la sangre y el líquido cefalorraquídeo (LCR) ha demostrado ser de gran utilidad para reducir el uso de antibióticos y el coste sanitario de la patología^{2,4}. En cuanto al tratamiento, existen diversos estudios que utilizan fármacos como pleconaril y ribavirina, o técnicas como la infusión de inmunoglobulinas, con efecto variable^{1,3,7-9}.

Presentamos nuestra experiencia de la infección por enterovirus en una unidad de cuidados intensivos neonatales.

Pacientes y métodos

Se diseñó un estudio retrospectivo con un periodo comprendido entre febrero de 2008 y febrero de 2010. Se revisan todos los resultados microbiológicos de los pacientes del Servicio de Neonatología del Hospital Materno-Infantil «Vall d'Hebron» de Barcelona ingresados durante este periodo, y se incluyen todos los menores de 29 días de vida en los que se detectó una infección por enterovirus en plasma, LCR y/o heces. Se define como paciente infectado al que presenta un resultado positivo de la RT-PCR específica (Light diagnostics Pan-Enterovirus Oligodetect Chemicon, California, Estados Unidos) o un cultivo positivo en LCR, plasma y/o heces.

La estrategia terapéutica se basó en medidas de soporte y, en casos graves, en la infusión de inmunoglobulinas inespecíficas; los criterios para su administración fueron la gravedad de la clínica con hepatopatía y plaquetopenia persistente. No se estudiaron los diferentes serotipos.

Resultados

Durante este periodo ingresaron un total de 2.212 neonatos en el servicio de neonatología (1.163 en 2008, 1.049 en 2009 y 189

en 2010, hasta el 28 de febrero). Se incluyeron 10 recién nacidos (4 varones y 6 mujeres), que representan un 0,45% del total de ingresos. Sus características se recogen en la tabla 1. Cinco de ellos eran prematuros y todos los pacientes presentaron una clínica inicial de fiebre de hasta 38,3 °C, a excepción del paciente número 5, cuyo diagnóstico se estableció al realizarse un coprocultivo por haber estado en contacto con un paciente afectado de enterovirus. El inicio del cuadro se presentó entre los 5 y los 17 días de vida, excepto en el caso 10, afectado de una asfisia perinatal e ingresado a las 7 horas de vida en nuestro centro, momento en el que se aisló la PCR positiva. El diagnóstico en casi todos los casos se realizó mediante obtención de PCR positiva en el LCR, a excepción del caso 1, en el que no se solicitó, y del caso 5 que ya hemos comentado. Cuatro de los pacientes ingresaron desde el servicio de urgencias procedentes de su domicilio.

En dos de los casos se produjeron complicaciones graves, como coagulopatía, plaquetopenia o hipogammaglobulinemia (casos 7 y 10). La mayoría recibió antibioterapia como protocolo por presentar fiebre sin foco en menos de 1 mes, que se retiró al obtener los resultados microbiológicos. Dado el empeoramiento clínico de los casos 7 y 10, atribuido a la propia infección, se administraron gammaglobulinas inespecíficas en una dosis total de 2 g/kg, repartida en 3 días, con lo que se observó una mejoría clínica y analítica. Sólo el paciente número 10 presentó una toxicodermia el tercer día de terapia, que se autolimitó. Los pacientes se recuperaron *ad integrum* sin presentar complicaciones derivadas de la infección por enterovirus, a excepción del caso 10, que sufrió una hemorragia subaracnoidea, probablemente secundaria al mismo cuadro de asfisia perinatal (tabla 1).

Discusión

Los cultivos celulares para la detección de virus tienen una sensibilidad limitada, su resultado tarda en aparecer y muchas veces no modifica la actitud respecto a la enfermedad. La RT-PCR específica a enterovirus ha demostrado ser más sensible y específica, permitiendo un diagnóstico rápido y reduciendo la duración de la antibioterapia, la estancia media hospitalaria y el coste sanitario^{2,4}. La detección por PCR es eficaz, tanto en la sangre como en el LCR, y su combinación incrementa la eficacia¹⁰.

La prevención se basa fundamentalmente en extremar las medidas higiénicas, sobre todo el lavado de manos y la prevención de transmisión por gotas. No existe ninguna vacuna disponible y no se recomienda una inducción del parto en las gestantes en las que se detecta la enfermedad, ya que podría ser incluso beneficioso para el feto adquirir anticuerpos de forma pasiva. Se recomienda la lactancia materna por la transmisión de inmunoglobulinas (sobre todo IgA) y otras sustancias con efecto protector; el riesgo de infección es muy bajo, no se ha aislado el ARN viral en la leche, ni siquiera en las madres con PCR a enterovirus positiva en sangre¹¹.

TABLA 1

Características de los pacientes estudiados

Paciente	Procedencia	EGC (semanas)	Edad al inicio del cuadro	Método diagnóstico	Complicaciones	Tratamiento
1	HVH	34	5 días	• Cultivo de LCR	• Apneas/bradicardias • Plaquetopenia	• Antibioterapia durante 72 horas • De soporte
2	UCIAS	39 3/7	7 días	• PCR en LCR • Cultivo de LCR • Coprocultivo	• Apneas/bradicardias	• Antibioterapia durante 72 horas • De soporte
3	UCIAS	38 4/7	18 días	• PCR en LCR	• Ninguna	• Antibioterapia durante 4 días
4	UCIAS	39	11 días	• PCR en LCR	• Rechazo de la alimentación • Regurgitaciones	• Antibioterapia durante 72 horas • De soporte
5	HVH	32	28 días	• Coprocultivo	• Asintomático	• Sin tratamiento
6	UCIAS	38	7 días	• PCR en LCR • Coprocultivo	• Ninguna	• Antibioterapia durante 4 días • De soporte
7	Otro hospital	35 6/7	9 días	• PCR en LCR y sangre	• Coagulopatía/trombocitopenia • Hipogammaglobulinemia • Sepsis por <i>Escherichia coli</i> y <i>Enterococcus faecalis</i> • Hipoglucemias	• De soporte • Hemoderivados • Inmunoglobulinas
8	HVH	34 3/7	17 días	• PCR en LCR y sangre	• Ninguna	• Antibioterapia durante 72 horas • De soporte
9	HVH	34 3/7	17 días	• PCR en LCR y sangre	• Ninguna	• Antibioterapia durante 72 horas • De soporte
10	Otro hospital	41 1/7	7 horas	• PCR en LCR y sangre	• Asfisia perinatal • Apneas • Acidosis metabólica e hiperlactacidemia • Crisis clónicas • Hemorragia subaracnoidea • Trombocitopenia/coagulopatía	• De soporte • Inmunoglobulinas • Hemoderivados

EGC: edad gestacional corregida; HVH: Hospital Materno-Infantil «Vall d'Hebron»; LCR: líquido cefalorraquídeo; PCR: reacción en cadena de la polimerasa en transcripción inversa; UCIA: Urgencias del Hospital Materno-Infantil «Vall d'Hebron».

El tratamiento de la infección por enterovirus en el neonato suele ser de soporte, incluso en los casos graves. Esto se constata en nuestra serie, en la que sólo un 20% de los casos presentan una clínica grave; todos ellos vinieron derivados de otros centros y son atribuibles a una transmisión vertical, dada la edad de aparición de los síntomas y la ausencia de un brote epidémico en la Unidad en el momento de su ingreso, lo que concuerda con los datos publicados. Se ha observado que un 9-10% de los pacientes pueden desarrollar complicaciones neurológicas, como convulsiones, aumento de la presión intracraneal o disminución de la conciencia. La mortalidad aumenta sobre todo en los casos con miocarditis o hepatitis, aunque se han descrito serotipos de aparición más reciente, como el EV71, responsables de varias muertes por afectación del sistema nervioso central y de secuelas neurológicas hasta en un 87% de los casos¹². En nuestra serie, todos los casos se recuperaron sin complicaciones, excepto el paciente 10, que padeció una hemorragia subaracnoidea.

Las opciones terapéuticas específicas para los casos graves descritas en la bibliografía son escasas, y se recomienda el uso

de dosis elevadas de inmunoglobulinas de forma intravenosa o intramuscular, pleconaril o ribavirina. En nuestra serie optamos por la infusión de inmunoglobulinas, por ser el tratamiento disponible con mayor evidencia científica publicada y menos riesgos descritos.

En un ensayo aleatorizado realizado en neonatos, la administración de una dosis única de inmunoglobulinas inespecíficas de 750 mg/kg se asoció a un aumento en los títulos de anticuerpos específicos en plasma, una mejoría parcial de la clínica y un descenso más veloz de la viremia y de la viruria en los pacientes que recibieron preparados con altos títulos ($\geq 1:800$) de anticuerpos neutralizantes específicos para el serotipo infectivo¹³. Puesto que la eficacia de esta terapia radica en la infusión de altos títulos de anticuerpos neutralizantes específicos y desconocemos *a priori* el contenido en los preparados, en nuestra serie se administró la dosis máxima recomendada en otras patologías que requieren tratamiento inmunomodulador en el periodo neonatal repartido en 3 días consecutivos (el primer día 1 g/kg, el segundo 500 mg/kg y el tercero 500 mg/kg). Los principales efectos se-

cundarios descritos son reacciones cutáneas de hipersensibilidad (sobre todo en relación con la velocidad de infusión), anafilaxia y enterocolitis necrosante¹⁴. En el caso 10 observamos una toxicodermia al tercer día de tratamiento, que se autolimitó.

El pleconaril es un antiviral específico que se integra en la cápside de los picornavirus (incluidos los enterovirus y rinovirus), impidiendo el acoplamiento del virus a los receptores de la célula infectada y la liberación de ARN dentro de ésta. Tiene una biodisponibilidad oral del 70% y es bien tolerado. Los efectos adversos descritos son náuseas, diarreas y cefalea. En algunos estudios que incluyen adultos se apoya su uso, demostrando que es efectivo clínicamente (respuesta clínica, virológica, de laboratorio o en parámetros radiológicos) en el 78% de los pacientes; el principal inconveniente es el escaso número de neonatos tratados en dichos estudios^{3,9,11}. En la actualidad, el pleconaril no se halla disponible en el mercado nacional y es escasa la evidencia científica que apoye su utilización, aunque podría contemplarse su uso compasivo en cuadros graves.

El otro antiviral descrito es la ribavirina, que se ha estudiado *in vivo* en ratones infectados por enterovirus 71 (EV71) con resultados prometedores¹⁵. Se postula como posible tratamiento de rescate en brotes de encefalitis producidos por EV71, con una elevada tasa de mortalidad y morbilidad en niños⁶.

Conclusiones

Los enterovirus pueden ocasionar enfermedades graves en los neonatos, con posibles secuelas a largo plazo. El diagnóstico actual se basa en el uso de la PCR, que permite obtener resultados más sensibles y rápidos. El tratamiento en los pacientes afectados de una enfermedad grave es básicamente de soporte. No existe un fármaco antiviral específico eficaz, a pesar de algunos resultados positivos obtenidos con pleconaril y alguna referencia anecdótica al uso de ribavirina. En algunos pacientes se ha demostrado que el uso de inmunoglobulinas inespecíficas como parte del tratamiento reduce la carga viral y el tiempo de viruria, con buena tolerancia y pocos efectos secundarios, por lo que podría considerarse como terapia de rescate en los pacientes con una afectación grave y factores de mal pronóstico asociados. ■

Bibliografía

1. Abzug MJ, Rotbart HA. Enterovirus infections of neonates and infants. *Semin Pediatr Infect Dis.* 1999; 10: 169-176.
2. Byington CL, Taggart EW, Carroll KC, Hillyard DR. A polymerase chain reaction-based epidemiologic investigation of the incidence of non-polio enteroviral infections in febrile and afebrile infants 90 days and younger. *Pediatrics.* 1999; 103: e27.
3. Abzug MJ. Presentation, diagnosis, and management of enterovirus infections in neonates. *Pediatr Drugs.* 2004; 6: 1-10.
4. Verboon-Macicolek MA, Nijhuis M, Van Loon AM, Van Maarsseveen N, Van Wieringen H, Pekelharing-Berghuis MA, et al. Diagnosis of enterovirus infection in the first two months of life by real-time polymerase chain reaction. *Clin Infect Dis J.* 2003; 37: 1-6.
5. Dagan R. Non-polio enteroviruses and the febrile young infant: epidemiologic, clinical, and diagnostic aspects. *Pediatr Infect Dis J.* 1996; 15: 67-77.
6. Lin TY, Kao HT, Hsieh SH, Huang YC, Chiu CH, Chou YH, et al. Neonatal enterovirus infections: emphasis on risk factors of severe and fatal infections. *Pediatr Infect Dis J.* 2003; 22: 889-894.
7. Wikswo ME, Kethsuriani N, Fowlkes AL, Zheng X, Peñaranda S, Verma N, et al. Increased activity of Coxsackievirus B1 strains associated with severe disease among young infants in the United States, 2007-2008. *Clin Infect Dis J.* 2009; 49: e44-51.
8. Jordan I, Esteva C, Esteban E, Noguera A, García JJ, Muñoz-Almagro C. Severe enterovirus disease in febrile neonates. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2009; 27: 399-402.
9. Rotbart HA, Webster AD. Treatment of potentially life-threatening enterovirus infections with pleconaril. *Clin Infect Dis J.* 2001; 32: 228-235.
10. Rittichier KR, Bryan PA, Basset KE, Taggart EW, Enríquez FR, Hillyard DR, et al. Diagnosis and outcomes of enterovirus infections in young infants. *Pediatr Infect Dis J.* 2005; 24: 546-550.
11. Sadeharju K, Knip M, Virtanen SM, et al; the Finnish TRIGR Study. Maternal antibodies in breast milk protect the child from enterovirus infections. *Pediatrics.* 2007; 119: 941-946.
12. Lin TY, Chang LY, Hsia SH, Huang YC, Chiu CH, Hsueh C, et al. The 1998 enterovirus 71 outbreak in Taiwan: pathogenesis and management. *Clin Infect Dis.* 2002; 34 Supl 2: 52-57.
13. Abzug MJ, Keyserling HL, Lee ML, Levin MJ, Rotbart HA. Neonatal enterovirus infection: virology, serology and effects of intravenous immunoglobulin. *Clin Infect Dis J.* 1995; 20: 1.201-1.206.
14. Abzug MJ, Cloud G, Bradley J. Double-blind placebo-controlled trial of pleconaril in infants with enteroviral meningitis. *Pediatr Infect Dis J.* 2003; 22: 335-340.
15. Li ZH, Li CM, Ling P, Shen FH, Chen SH, Liu CC, et al. Ribavirin reduces mortality in enterovirus 71-infected mice by decreasing viral replication. *J Infect Dis.* 2008; 197: 854-857.