

Infecciones virales en neonatos febriles con sepsis clínica. Hospital del Niño. Panamá Diciembre 2013- Junio 2014

Autor: Dra. Ximena Norero ¹

Recibido para publicación: 25 agosto del 2015

Aceptado para publicación: 10 de septiembre del 2015

Resumen

Introducción: La fiebre en neonatos está comúnmente asociada a infecciones virales. La infección por Virus Herpes Simplex (VHS) en neonatos conlleva una alta morbi-mortalidad y secuelas importantes a largo plazo. En los últimos años esta infección ha presentado un aumento en su incidencia. El Enterovirus, es una causa bien conocida de fiebre y meningitis aséptica en neonatos. La infección por citomegalovirus en neonatos es la infección viral congénita más común, afectando 0,2% a 2,5% de todos los nacidos vivos. La prueba de PCR ha sido utilizada con éxito para la identificación de ADN de CMV, virus Herpes y Enterovirus en recién nacidos. El objetivo de nuestro estudio fue determinar la frecuencia de infección virales en neonatos febriles, con sospecha de sepsis en el período de estudio en el Hospital del Niño.

Materiales y métodos: Se evaluó todo neonato febril que ingreso a la sala de Neonatología u otra sala de hospitalización con diagnóstico de observación por sepsis desde diciembre del 2013 hasta junio 2014. Se les realizó reacción en cadena de Polimerasa (PCR) de suero, mucosas y líquido cefalorraquídeo, las cuales fueron enviadas Departamento de Virología del Instituto Conmemorativo Gorgas de estudios de la Salud (ICGES) para ser procesadas por Enterovirus, virus Herpes y Citomegalovirus.

Resultados: Ingresaron al Hospital del Niño un total de 345 neonatos con diagnóstico de Observación por sepsis en el periodo Dic 2013 a Junio 2014. Cumplieron los criterios de inclusión a nuestro estudio 60 neonatos. De estos un 15 % de casos de infección por enterovirus, 2% de casos de infección por citomegalovirus y ningún caso de infección por virus Herpes.

Conclusión: El 4.7% de los neonatos nacidos en el HST son admitidos por observación por sepsis en nuestra institución. La frecuencia de infecciones virales en neonato febriles con sepsis clínica fue de 17%. El realizar de rutina la prueba de PCR viral en neonatos con sepsis clínica no solo permite el manejo adecuado y oportuno de estos casos sino que además podría representar menos gastos hospitalarios (menor estancia intrahospitalaria) y uso racional de antibióticos.

Palabras clave: Neonato febril, Virus Herpes Simplex, Enterovirus, Citomegalovirus

¹ Pediatra Infectóloga. Hospital del Niño "Dr. José Renán Esquivel". Panamá, República de Panamá.
Correo electrónico: xnorero@gmail.com

Abstract

Introduction: Fever in infants is commonly associated with viral infections. Infection with herpes simplex virus (HSV) in neonates is associated with high morbidity and mortality and significant long-term sequelae. In recent years this infection has been an increase in incidence. The Enterovirus, is a well-known fever and cause aseptic meningitis in neonates. Cytomegalovirus infection in newborns is the most common congenital viral infection, affecting 0.2% to 2.5% of all live births. The PCR test has been successfully used to identify CMV DNA, Herpes virus and Enterovirus in newborns.

Materials and methods: All febrile neonate admission in Neonatal or another ward with a diagnosis of sepsis observation from December 2013 to June 2014. Patients underwent polymerase chain reaction (PCR) of serum, mucous evaluated and cerebrospinal fluid, which were sent Department of Virology of the Gorgas Memorial Institute for Health Studies (ICGES) to be processed by Enterovirus, Herpes virus and Cytomegalovirus.

Results: Children admitted to hospital a total of 345 infants with sepsis diagnosis. Observing the period December 2013 to June 2014 met the criteria inclusion our study 60 infants. Of these 15% of cases of enterovirus infection, 2% of cases of cytomegalovirus infection and no cases of Herpes virus infection.

Conclusion: 4.7% of infants born in the Hospital Santo Tomas are admitted for neonatal sepsis in our institution. The frequency of viral infections in febrile neonates with clinical sepsis was 17%. Performing routine viral PCR test in neonates with clinical sepsis not only allows adequate and timely handling of these cases but could also represent less hospital expenditures (less hospital stay) and rational use of antibiotics.

Keywords: Febrile neonate, Herpes Simplex Virus, Enterovirus, Cytomegalovirus.

Introducción

La infección por VHS en el recién nacido es una enfermedad asociada a una alta mortalidad y en los últimos años se ha visto un aumento en la incidencia de infección por Herpes en neonatos.¹ El retraso en el diagnóstico y tratamiento de la infección por herpes neonatal está asociado con una progresión rápida de la enfermedad y un aumento en la mortalidad.² La infección por VHS del neonato es una enfermedad rara con una tasa estimada de aproximadamente 1 en 3,200 nacimientos. En Estados Unidos, estudios recientes reportan una tasa nacional de 9,6 casos de VHS neonatal por 100,000 nacimientos.³ En Israel las tasas de incidencia de infección neonatal por VHS de 8,4 por cada 100,000 nacidos vivos, en Suiza 16 casos por cada 100,000 nacidos vivos, 12 por cada 100,000 nacidos vivos en Dinamarca y en Canadá 6,5 casos por 100,000 nacidos vivos.⁴ Se ha reportado una seroprevalencia de VHS-2 en mujeres embarazadas entre 20% y 30%. La infección por VHS primaria en el último trimestre del embarazo tiene una tasa de transmisión de 30-50%, mientras que en las otras formas de infección disminuye el riesgo de transmisión a 0-5% (recurrente).

Esta tasa de transmisión inferior es debido a una carga viral más baja, anticuerpos protectores vía transplacentaria y una menor frecuencia de la diseminación viral cervical durante la infección recurrente.^{5, 6} El VHS puede adquirirse de forma intrauterina, intraparto o postparto. Las infecciones intrauterinas corresponden a un 5% de las infecciones neonatales por VHS y se presentan clínicamente en la primera semana de vida con vesículas cutánea o cicatrices, coriorretinitis, hidrocefalia, microftalmia y microcefalia.⁷ La infección intraparto por VHS es la ruta más común y corresponde a un 86-90% de los casos de VHS neonatal. La transmisión puede ser 10 veces mayor en las mujeres que adquieren la infección primaria en el tercer trimestre del embarazo en comparación a la enfermedad recurrente.^{8, 9} Desafortunadamente, la identificación de recién nacidos en riesgo es difícil, porque del 60 al 80% de los recién nacidos infectados son hijos de mujeres asintomáticas al momento del parto y/o no tienen antecedentes de VHS.¹⁰

La infección por HSV neonatal se divide en tres grupos clínicos:

- Infección en piel y mucosas (SEM): Piel, ojos y boca.

- Sistema Nervioso Central (SNC): Encefalitis con o sin SEM.
- Enfermedad diseminada: Infección en múltiples sistemas y órganos que pueden incluir hepatitis, neumonitis y coagulación intravascular diseminada (CID).¹¹

Dado que las infecciones neonatales son más graves debido a una infección primaria en la madre y el 60 al 80% de esas infecciones primarias son asintomáticas, puede haber infección neonatal sin antecedentes de infección materna. Por lo tanto, la presencia de una historia materna y/o paterna negativa no debe reducir el nivel de sospecha relacionada con la infección del herpes neonatal¹². La presentación clínica de herpes neonatal puede ser muy inespecífica, por lo tanto, un alto índice de sospecha debe estar presente para reducir la mortalidad y la morbilidad asociada con un retraso en el diagnóstico.

A pesar de lo expuesto, existe controversia en el inicio de aciclovir como terapia de rutina en el tratamiento de todos los recién nacidos con sospecha de sepsis. Ciertas situaciones clínicas aumentan la probabilidad de infección por VHS. Estas pueden incluir los niños con cultivos bacterianos negativos, recién nacidos con evidencia clínica de sepsis que no responde a la terapia con antibióticos y los niños con neumonía y cultivos negativos que sigue avanzando a pesar del tratamiento con antibióticos.¹³ Las convulsiones son también una importante manifestación de meningoencefalitis herpética y la presencia de convulsiones generalizadas o focales sin evidencia de una etiología clara se debe considerar el diagnóstico diferencial de infección por VHS.¹⁴

Una vez que se sospeche de una infección por VHS, se recomienda una investigación completa para detectar la presencia del virus y el tratamiento con terapia antiviral¹⁵. Las recomendaciones actuales de diagnóstico en neonatos con sospecha de infección por VHS incluyen:

1. Aislamiento viral (conjuntiva, nasofaringe, boca, ano): Método diagnóstico definitivo de infección por VHS.
2. PCR por VHS en líquido cefalorraquídeo (LCR).

El uso de la terapia con aciclovir empírico para los recién nacidos sometidos a pruebas para la infección por VHS.^{16, 17} En un estudio de costo-efectividad demostró que la prueba de PCR en LCR y el uso empírico con aciclovir disminuye la mortalidad y es costo-efectivo en recién nacidos febriles con pleocitosis.¹

Los Enterovirus son virus RNA que pertenecen a la familia Picornaviridae. Los Enterovirus han sido reclasificados en cinco especies (poliovirus y enterovirus A - D), basado en las secuencias de nucleótidos y de aminoácidos.¹⁸ Son causa común de infección en humanos, y en neonatos pueden producir enfermedad desde asintomática (más común) hasta enfermedad grave potencialmente mortal.¹⁹ La mayoría de los recién nacidos que desarrollan la enfermedad clínica son nacidos a término por parto vaginal sin complicaciones, y han tenido cursos neonatales normales antes de la aparición de la enfermedad por Enterovirus.

En los recién nacidos los síntomas se pueden presentar durante todo el período neonatal y estos incluyen fiebre, irritabilidad, letargia, anorexia, disminución de la perfusión, la ictericia, distensión abdominal, emesis y, en ocasiones, diarrea.^{20,21} Las erupciones en la piel, con frecuencia maculares o maculopapulares, y ocasionalmente papulovesiculares, nodulares o ampollas, a menudo están presentes y pueden sugerir el diagnóstico viral. La fiebre generalmente se resuelve en un promedio de 3 días y los otros síntomas en un promedio de 7 días.²²

Los casos de enfermedad severa se presentan en una minoría de los recién nacidos infectados, sobre todo en las primeras 2 semanas de vida. Las complicaciones más comunes son meningoencefalitis, miocarditis, neumonía, hepatitis, y coagulopatía intravascular diseminada. La miocarditis se manifiesta como cardiomegalia, insuficiencia cardíaca congestiva, las arritmias, y/o infarto de miocardio²³. La hepatitis se caracteriza por ictericia, hepatomegalia, elevación de las transaminasas e hiperbilirrubinemia, y se asocia frecuentemente con trombocitopenia y CID.²⁴

La mayoría de las infecciones por enterovirus neonatales son causadas por virus Echovirus y Coxsackie B; infecciones por virus Coxsackie A ocurren con menos frecuencia.²⁵ Se han observado asociaciones entre subgrupos enterovirus y el patrón de la enfermedad, como los virus Coxsackie B con meningoencefalitis y miocarditis, y ecovirus con hepatitis y coagulopatía; sin embargo, se produce un solapamiento significativo.²⁶ Se han descrito tasas de mortalidad de las infecciones por enterovirus neonatales oscilan entre el 0% y el 83%. La miocarditis y la hepatitis con coagulopatía se asocian con la mayor mortalidad.²⁷ El pronóstico de los recién nacidos con afectación del sistema nervioso central es incierto y en algunos estudios describen secuelas a largo plazo como

retraso en el habla y el desarrollo del lenguaje, déficit intelectual, alteraciones motoras (espasticidad, hipotonía y debilidad), trastornos convulsivos, defectos oculares, y microcefalia, mientras que en otros no se identificaron deficiencias neurológicas a largo plazo.¹⁸

En cuanto a la epidemiología de las infecciones por Enterovirus se ha descrito que es una infección frecuente durante el embarazo. Un estudio seroepidemiológico de 10 años reveló que el 42% de 1.794 mujeres embarazadas estaban presentando infección por Enterovirus.¹⁹ Algunos estudios describen incidencia de infección por Enterovirus de 13% en los lactantes <1 mes de edad y de estos el 21% de los recién nacidos infectados fueron sintomáticos.²⁰ Las infecciones por enterovirus representan el 65% de las hospitalizaciones de lactantes <3 meses de edad con sospecha de sepsis.²¹ En un estudio de recién nacidos evaluados por posible sepsis durante un período de 13 meses, el 4% se encontró que tenían una infección por Enterovirus.²⁸

La meningitis por Enterovirus es la etiología más frecuentemente identificada entre los 8 y 29 días de vida.²⁹ En un estudio multicéntrico, la infección por Enterovirus fue la responsable del 48% de los ingresos hospitalarios en los lactantes menor o igual a 30 días de edad, en el verano y el otoño (julio-octubre), diagnosticados por el cultivo viral y PCR.²² Se reporta que la enfermedad neonatal por Enterovirus se produce con una incidencia mayor que la de *Streptococcus agalactiae*, virus del herpes simple y citomegalovirus.²³ En cuanto a los hallazgos de laboratorio en los recién nacidos con infección por Enterovirus, el conteo de glóbulos blancos puede estar elevado 10-20% de los recién nacidos infectados. La pleocitosis del líquido cefalorraquídeo sugiere meningitis viral y comúnmente esta presente (generalmente <500 células blancas de la sangre / mm³) en 35-50%. Un predominio de neutrófilos se presenta con frecuencia, y el aumento de proteína o disminución de los niveles de glucosa también pueden ocurrir. Por el contrario, el líquido cefalorraquídeo puede ser positivo por cultivo o PCR a pesar de los recuentos de células normales y valores de químicas dentro del rango normal.²⁴

El pilar de diagnóstico específico para las infecciones por Enterovirus ha sido tradicionalmente el aislamiento viral en cultivo celular. En el cultivo viral los especímenes con mayor sensibilidad en las infecciones por enterovirus neonatales son el recto o en las heces (91-93%), líquido cefalorraquídeo (62-83%), y la nasofaringe o la garganta (52-67%).

En los cultivos de suero y orina la sensibilidad es más baja (24-47%); sin embargo, en las muestras de suero el virus puede crecer más rápidamente que otros fluidos corporales.³⁰ La aplicación de la técnica de PCR para el diagnóstico de las infecciones por enterovirus es actualmente el método más rápido y con mayor sensibilidad y se aproximan a 100% de especificidad en la ausencia de contaminación en el laboratorio.^{25,30} La técnica de PCR para Enterovirus detecta la mayoría de los serotipos de enterovirus implicados en la enfermedad neonatal. La PCR ha demostrado ser útil para el diagnóstico de la meningitis por enterovirus pediátrica, enfermedades febriles no específicas, y las infecciones neonatales. En algunos estudios se evidencia que las pruebas de PCR del líquido cefalorraquídeo, suero y muestras de la garganta de los niños con enfermedades agudas tenían sensibilidad de > 90%.^{26,31}

El tratamiento para los recién nacidos con enfermedad por enterovirus generalmente requiere hospitalización para evaluación diagnóstica y tratamiento empírico de una posible infección bacteriana o virus del herpes simple, debido a que los síntomas de la infección por enterovirus son inespecíficos. En casos graves se reporta el uso de inmunoglobulina y actualmente drogas antivirales (plecoranil) se encuentra en estudio evaluado su farmacocinética, seguridad y eficacia en recién nacidos enfermos.^{27,32} El CMV es un virus de ADN del grupo de los herpesvirus. La infección por CMV produce en las células una característica de ampliación masiva de las células afectadas que contienen inclusiones intranucleares y citoplasmáticas. La infección del feto y el recién nacido con CMV es un problema de salud importante a nivel mundial. En los Estados Unidos, el CMV es la infección viral congénita más común, afectando 0,2% a 2,5% de todos los nacidos vivos. De los 40.000 niños que nacen cada año con CMV congénito infección, más de 8.000 desarrollan retraso mental, parálisis cerebral, o, más comúnmente, pérdida auditiva.³³

La transmisión del CMV al feto o recién nacido puede ser secundaria a una infección materna primaria materna, recurrente o a la reactivación, o reinfección con una cepa diferente de CMV lo que había infectado a la madre previamente. De acuerdo al momento de la adquisición de la infección por CMV por el feto o neonato, la transmisión se clasifica como prenatal, natal, o postnatal.³⁴ En la infección prenatal, la gravedad de la infección varía con el tipo de la infección materna durante el embarazo.

La infección fetal grave es más probable que ocurra después de la infección materna primaria que después de la reactivación de la infección latente en la madre. La incidencia de infección primaria por CMV adquirida durante el embarazo es de 1% a 4%, y su aparición se asocia con un riesgo 40% de infección congénita. Aunque la infección materna en la primera mitad del embarazo conduce a la enfermedad fetal severa, la transmisión puede ocurrir en cualquier momento de la gestación. En general, sólo el 10% a 15% son sintomáticos. La infección natal ocurre por la exposición del neonato a las secreciones vaginales o cervicales al momento del parto y aproximadamente del 2% al 28% de las mujeres embarazadas seropositivas presentar CMV en las secreciones cervicales y vaginales durante el parto y el 50% de los lactantes expuestos se infectan. En la infección postnatal los neonatos adquieren la infección por contacto con fluidos corporales infectados, como la leche humana o la saliva. Han sido descritas la transmisión horizontal de CMV en unidades de cuidados intensivos neonatales.²⁹

Los hallazgos clínicos de los neonatos infectados por CMV dependen del tipo de infección, en las infecciones prenatales pueden observarse cambios sugestivos de infección por CMV en las sonografías de control prenatal tales como, hidrops fetal, restricción del crecimiento intrauterino, hepatoesplenomegalia, microcefalia.³⁵ En los casos de infección en el periodo del nacimiento, luego de un periodo de incubación de aproximadamente 8 semanas, pueden presentarse hallazgos de neumonía afebril en el 50% de los casos, hepatitis o encefalitis. La identificación del CMV congénito debe hacerse con muestras de saliva u orina del recién nacido antes de las 3 semanas de vida. La prueba de PCR ha sido utilizada con éxito para la identificación de ADN de CMV en muestras de líquido amniótico, orina, sangre, y líquido cefalorraquídeo.³⁶ Este es el método preferido para la detección de CMV en el LCR.³⁷ La PCR también se prefiere para detección de CMV en muestras de sangre, ya que el hallazgo del ADN del CMV en la sangre es indicativo de infección activa y un resultado positivo por CMV se ha asociado con el desarrollo de pérdida auditiva. En la actualidad, la PCR en suero no se recomienda en los recién nacidos que ya han sido diagnosticados con la infección por CMV congénita por métodos de cultivo estándar. La mejor utilidad de PCR en suero por CMV en los recién nacidos puede ser en el diagnóstico de la enfermedad por CMV adquirida natal o postnatal. La medición de anticuerpos IgG e IgM para CMV no es recomendada en neonatos³⁸

En el tratamiento de los neonatos con infección congénita por CMV, el uso de ganciclovir en los primeros 30 días de vida ha demostrado disminuir las secuelas auditivas, a la normalización de los valores de enzimas hepáticas y al aumento de ganancia ponderal y circunferencia cefálica.³⁹ Alrededor del 90% de los neonatos que tienen infección congénita sintomática, presentarán evaluaciones de seguimiento con pérdida auditiva, retraso mental y parálisis cerebral, la secuela más frecuente es la pérdida auditiva neurosensorial, que se desarrolla en aproximadamente el 50% de los neonatos. La detección de rutina de todos los recién nacidos para CMV no está recomendada, sin embargo, debido a que el CMV es la causa no genética más común de pérdida de la audición, los recién nacidos que no las pruebas auditivas deben ser examinados para CMV. Aproximadamente el 5% de estos niños están infectados y requerirán tratamiento y seguimiento estrecho.⁴⁰

No existen estudios en Latinoamérica, incluyendo nuestro país, que describan la frecuencia de infección por VHS, Enterovirus ni CMV en neonatos. En Estados Unidos, Canadá y Europa, a pesar de no tener los estudios controlados aleatorizados, han decidido implementar el uso de Aciclovir empírico en pacientes con sospecha clínica de herpes neonatal.⁴¹ Actualmente modelos de procesos de atención de neonatos febriles incluyen pruebas virales rutinarias, conociendo que las etiologías infecciosas más frecuentes en esta población son de causa viral. El diagnóstico molecular de infecciones virales en neonatos ha demostrado disminuir la estancia intrahospitalaria y el uso prolongado de antibióticos en neonatos. El tratamiento temprano de infecciones virales por virus herpes o Citomegalovirus disminuye la morbilidad y mortalidad asociada a estas infecciones en neonatos.⁴² El conocer la estadística local nos permitiría adoptar conductas de diagnóstico y manejo en nuestra población.

Diseño metodológico

Realizamos un estudio descriptivo, prospectivo en el que incluimos todo neonato febril admitido con observación por sepsis neonatal en el Hospital del Niño que había nacido en la maternidad del Hospital Santo Tomás de Diciembre 2013 a Junio 2014. Todo neonato que cumplió con los criterios de inclusión y de exclusión se le tomaron muestras requeridas por el protocolo de sepsis, las cuales incluyen LCR, sangre e hisopados de mucosas (ojo, boca, y región perianal) y se solicitó que parte de la muestra fueran guardadas en el laboratorio clínico del Hospital del Niño y luego fueron enviados al Laboratorio de Virología del ICGES.

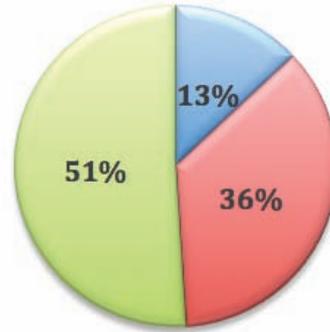
Los criterios de exclusión para los neonatos fueron que no presentaran fiebre al ingreso ni en las primeras 24 horas intrahospitalarias, que tuviesen un foco infeccioso demostrado distinto a infección por HSV, CMV o Enterovirus en las primeras 24-48 horas de su ingreso o un diagnóstico confirmado en las primeras 48 horas intrahospitalarias. Los neonatos admitidos que no nacieron en la Maternidad del Hospital Santo Tomás también fueron excluidos.

Para este fin, los autores del estudio habían coordinado previamente con el Laboratorio Clínico del Hospital del Niño (HN) la captación y almacenaje de las muestras. Estas muestras se utilizaron para detección del ADN viral por diagnóstico molecular y en algunos casos por aislamiento viral. Manteniendo la cadena de frío (se enviaron las muestras en neveras con empaques refrigerados o fríos que mantenían la temperatura a 4°C). En el laboratorio Gorgas, una vez recibidas las muestras se realizaron extracciones de ácidos nucleicos utilizando protocolo de extracción de ADN QIAmp Mini kit (Qiagen).

La recolección de los datos clínicos se realizó mediante un cuestionario con preguntas cerradas confeccionado y llenado por los autores. La tabulación y análisis de los datos se realizó mediante el programa Microsoft Excel 2010 y el programa estadístico GraphPad Prism 6. Las variables cuantitativas se expresaron en valores absolutos y porcentajes y las variables continuas serán en términos de mediana, promedio y desviación estándar. El análisis de las frecuencias será analizado mediante el valor de X². Se acepta como significancia estadística valores de p < 0.05 para intervalos de confianza del 95%.

Resultados

Ingresaron al Hospital del Niño un total de 345 neonatos con diagnóstico de Observación por sepsis en el periodo Diciembre 2013 a Junio 2014. Para este mismo período se registraron 7,351 nacimientos en la maternidad del Hospital Santo Tomás. Luego de aplicar los criterios de inclusión y exclusión, nuestra muestra para análisis fueron 60 neonatos.



■ ≤ 5 días de vida ■ 6-15 días de vida ■ 16-30 días de vida

Fig.1 Distribución según días de vida al momento del ingreso de neonatos febriles con sepsis clínica. Hospital del Niño. Panamá. Diciembre 2013 – Junio 2014. Fuente: Expediente clínico del Hospital del Niño.

Del total de 60 neonatos febriles estudiados 24 correspondían al sexo femenino (20%) y 36 al sexo masculino (60%). La Figura 1 muestra la distribución de días de vida de los neonatos febriles al ingreso. Todos los neonatos que ingresaron al estudio habían nacido a término.

En cuanto a las características clínicas al momento del ingreso, los neonatos febriles presentaban 51% irritabilidad, 48% hiporexia, 11% historia de convulsiones y 3% lesiones en piel. La Tabla 1 muestra los resultados de biometría hemática, valores de LCR y Proteína C reactiva de los neonatos estudiados. Se analizaron muestras de LCR en 57 de los 60 neonatos febriles, en 2 casos la punción lumbar fue traumática y en 1 caso se omitió por plaquetopenia.

Tabla 1. Descripción de resultados de biometría hemática, proteína C reactiva y valores de líquido cefalorraquídeo en neonatos con sepsis clínica. Hospital del Niño. Panamá. Diciembre 2013 – Junio 2014.

Variable	Mediana (rango)
Glóbulos blancos al ingreso	13,920 /mm ³ (4,000-26,000)
Plaquetas al ingreso	299,000 /mm ³ (83,000-651,000)
Proteína C reactiva	1.0 mg/dL (1-16)
Glóbulos Blancos en LCR	4 /mm ³ (0-921)
Glóbulos rojos en LCR	10 /mm ³ (0-20,000)
Proteínas en LCR	71 g/dL (30-300)
Glucosa en LCR	42 mg/dL (29-75)

Fuente: Expediente clínico Hospital del Niño “Dr. José Renán Esquivel”

De los 60 pacientes analizados, en 8 (13%) neonatos se reportaron hemocultivos positivos: 7 *Staphylococcus coagulasa* negativo y 1 *Staphylococcus aureus*. Los cultivos de LCR fueron negativos en los 57 pacientes analizados. Con respecto a los antecedentes maternos observamos que el 76% de los neonatos nacieron por vía vaginal, con promedio de 7 controles prenatales. El 16 % de las madres refirieron antecedentes de herpes genital al interrogatorio. Solo 3% de las madres presentaron fiebre al momento del parto aunque cabe resaltar que en un 30 % de las madres no se consignó este signo en el expediente clínico.

Todos los neonatos recibieron antibióticos al ingreso, con una duración media de 7 días (2-32). La combinación antimicrobiana utilizada con mayor frecuencia fue ampicilina y

gentamicina en un 95 %, 2 neonatos recibieron desde el ingreso ampicilina y cefotaxima por sospecha de meningitis bacteriana y en 6 pacientes se utilizó antibióticos de amplio espectro (Meropenem, Piperacilina/Tazobactam o Vancomicina). Se utilizó Aciclovir empírico al ingreso en 6 pacientes (10%) por sospecha de infección por virus Herpes, en un promedio de 8.5 días (3 -10) a una dosis de 60mg/kg/día.

La Tabla 2 muestra los resultados de Reacción en Cadena de Polimerasa (PCR) para Virus Herpes, Citomegalovirus y Enterovirus en mucosas, suero y LCR. Los resultados fueron reportados en promedio 2.8 días después de haber sido recibidos por el Laboratorio de Virología del ICGES. En la Tabla 3 podemos observar las características de los neonatos con infección por Enterovirus.

Tabla 2. Resultados de PCR en neonatos febriles con sepsis clínica. Hospital del Niño. Panamá. Dic 2013- Junio 2014.

	PCR suero	PCR suero + LCR	PCR suero + mucosa	PCR suero + mucosa + LCR	Total
Herpes Simplex (VHS)	0	0	0	0	0
Citomegalovirus (CMV)	1	0	0	0	1
Enterovirus	0	1	2	6	9

Fuente: Expediente clínico Hospital del Niño "Dr. José Renán Esquivel"

Tabla 3. Características clínicas de los neonatos con infección por Enterovirus confirmada Por prueba de PCR. Hospital del Niño. Panamá. Dic 2013- Junio 2014.

Neonato	Sexo	Edad (días)	Convulsiones	Irritabilidad	Hipoxemia	Lesiones en piel	Glóbulos blancos LCR (mm ³)	Glucosa LCR (mg/dL)	Proteína LCR (g/dL)	Proteína C reactiva (mg/dL)	Días IH	Evolución
1	F	13	-	+	+	-	118	40	66	1	5	vivo
2	M	29	-	+	+	-	3	51	55	1.7	8	vivo
3	F	23	-	+	+	-	1	45	30	1.5	6	vivo
4	F	27	-	+	+	-	286	36	74	0.5	8	vivo
5	F	16	-	+	-	-	14	58	46	0.3	7	vivo
6	M	9	-	+	+	-	1	37	71	0.2	2	vivo
7	F	10	-	-	-	-	102	31	111	1.2	8	vivo
8	F	5	-	-	-	-	200	49	70	1.0	13	vivo
9	F	11	-	-	-	+	3	42	115	13.3	19	vivo

Fuente: Archivos clínicos. Hospital del Niño "Dr. José Renán Esquivel". LCR: Líquido cefalorraquídeo
IH: Intrahospitalarios

En los neonatos con resultados positivos por Enterovirus, el 78% eran del sexo femenino y la mediana de días de vida al momento del ingreso fue 17. De los 9 neonatos con infección por Enterovirus, 7 nacieron por parto vaginal y se consignó fiebre materna en la labor de parto en 2. Adicional a la fiebre al ingreso, 6 neonatos presentaron irritabilidad, 5 hiporexia y 1 neonato lesiones en piel.

En cuanto a la biometría hemática completa los valores de GB en promedio fue de 12,000 el porcentaje de bandas fue 10.5 y los valores de plaquetas en todos los pacientes estuvieron por encima de 150,000. El valor de la proteína C reactiva fue ≤ 2 mg/dl en 8 de los 9 pacientes. De los 7 pacientes que presentaban PCR positiva por Enterovirus en LCR, 4 (57%) al momento del ingreso tenían ≥ 25 GB/ mm³. En ninguno de los cultivos de LCR hubo crecimiento bacteriano.

En cuanto a la estancia intrahospitalaria y evolución de estos neonatos ninguno amerito ingresar a sala de cuidados intensivos, 7 pacientes ingresaron a sala de neonatología y los otros 2 a sala de hospitalización de pediatría. Los días de estancia intrahospitalaria fue de 8.4 días en promedio y todos los pacientes tuvieron egreso sin complicaciones.

El neonato con infección por CMV demostrada por PCR en suero era del sexo femenino, con 8 días de vida al ingreso e historia de fiebre, lesiones en piel ("blueberry muffin spots") y convulsiones. Al ingreso con plaquetopenia (100,000 / mm³) y valores de proteína elevadas en LCR.

Tabla 4. Comparación de características clínicas y de laboratorio de neonatos con y sin infección por Enterovirus.

	PCR Enterovirus positiva (n = 9)	PCR Enterovirus negativa (n = 50)	p
Sexo femenino (%)	7 (78%)	24 (48%)	0.33
Días de vida (mediana)	13 (5-29)	12 (1-30)	0.35
Nacimiento vaginal (%)	7 (78%)	41 (82%)	0.82
Glóbulos blancos en sangre (mediana)	12,000 (7,000-21,000)	14,000 (4,000 - 12,500)	0.13
Plaquetas en sangre (mediana)	276,000 (199,000-398,000)	283,000 (3,000- 651,000)	0.86
Prot C react (mediana)	1 (0.2- 13)	1 (0-16)	0.99
Porcentaje de bandas (mediana)	6 (2-29)	4 (0-41)	0.19
GB en LCR (mediana)	14 (1-286)	4 (0-921)	0.04
GR en LCR (mediana)	15 (0-12528)	10 (0-20000)	0.79
Glc en LCR (mediana)	42 (31- 58)	42 (29-75)	0.82
Proteínas en LCR (mediana)	70 (30-115)	72.5 (37-300)	0.83
Irritabilidad (%)	6 (67%)	27(54%)	0.75
Hiporexia (%)	5 (56%)	25(50%)	0.89
Convulsiones (%)	0	7(14%)	0.23
Días IH (mediana)	8 (2-19)	7 (2-29)	0.54

Fuente: Archivos clínicos. Hospital del Niño "Dr. José Renán Esquivel"

Al recibir resultado de PCR por CMV, inició tratamiento con Ganciclovir IV por 6 semanas. Egreso sin complicaciones y en seguimiento.

Discusión

Los neonatos con observación por sepsis ingresados a nuestra institución representaron el 5% de los nacimientos de la maternidad del HST para el periodo en estudio. De este grupo, nuestra muestra de neonatos febriles representó el 17%. En nuestro estudio documentamos que el 17 % de los neonatos febriles con sospecha de sepsis tenían infección viral demostrada por PCR (15% Enterovirus y 2% CMV). En la literatura se reporta que solo el 10% de neonatos con fiebre tienen etiología bacteriana, siendo la mayoría viral.³²

El 78% de los neonatos febriles no tuvieron diagnóstico definitivo, con un rango en la literatura reportado de 46% al 74%^{32,41}. Tomando en cuenta las causas no infecciosas (poco frecuentes), nos parece que este alto porcentaje podría corresponder a infecciones virales o infecciones bacterianas sin aislamiento definitivo del microorganismo (por ejemplo: Parechovirus, Adenovirus y virus respiratorios entre otros). De los 345 pacientes admitidos por observación por sepsis clínica, nuestra muestra se limitó a analizar los 60 neonatos que presentaron fiebre y no se había confirmado etiología en las primeras 48h. Conociendo que el diagnóstico diferencial de sospecha de sepsis en neonatos incluye también causas no infecciosas, los autores decidimos que este grupo seleccionado representa aquellos neonatos con la mayor probabilidad de tener etiología infecciosa.

El 51% de los neonatos febriles con sepsis clínica tenían más de 2 semanas de vida al ingreso. Esto orienta a considerar que más frecuentemente la infección fue adquirida al momento del nacimiento o en el periodo postnatal.

La severidad de infecciones virales (por ejemplo, Enterovirus) es mayor cuando se presenta en las primeras dos semanas de vida; esto puede explicar el bajo porcentaje de ingresos a UCI y una mediana de hospitalización de 7 días. Todos los neonatos recibieron antibióticos intravenosos con un promedio de 7 días. Tomando en cuenta que los pacientes con hemocultivos positivos (12%) fueron *Staphylococcus coagulasa* negativo correspondiendo a contaminación y que en casos de infecciones bacteriana estudios recientes demuestran que los hemocultivos tienden a dar positivos en las primeras 24 horas, no se justifica el uso prolongado de antibióticos en este grupo de pacientes.

No documentamos ningún caso confirmado por PCR de infección por virus Herpes. La incidencia de infección por virus Herpes reportada es variable a nivel mundial, siendo 8 a 60 casos por 100 000 nacimientos vivos en EE. UU., 6 por 100 000 en Canadá, 4.6 por 100 000 en Europa y 1.65 por 100 000 en el Reino Unido (no hay publicaciones en poblaciones latinoamericanas al respecto). En nuestro estudio, para el período estudiado de 6 meses, en neonatos febriles con sepsis clínica, la frecuencia de presentación fue 0%.^{22,42} El 16 % de las madres refirieron antecedentes de Herpes Genital al interrogatorio. Desconocemos la seroprevalencia en nuestra población de embarazadas, sin embargo, Long et al reportaron una seroprevalencia de VHS-2 en mujeres embarazadas entre 20% y 30% (7%). Desafortunadamente, la identificación de recién nacidos en riesgo es difícil, porque entre el 60 y 80% de los recién nacidos infectados, son hijos de madres asintomáticas al momento del parto y/o sin antecedentes de infección por VHS.¹⁴

Encontramos 9 casos de infección enterovirus, lo que representó el 15% de los neonatos febriles con sepsis clínica. Cabe resaltar que en todos los casos se documentó con PCR en suero lo cual es confirmatorio con infección por enterovirus. La frecuencia infecciones por enterovirus en otros estudios varía del 8% al 18%.^{27,36,41} La meningitis por enterovirus es la etiología más frecuente entre los 8 y 29 días de vida, lo que es consonó con nuestros resultados donde reportamos 64% de los casos de meningitis con enterovirus en LCR.²⁴

Similar a la literatura, la mayoría de los neonatos febriles con infección por enterovirus eran a término, sin complicaciones en el parto y con curso neonatal normal hasta el inicio de los síntomas. De igual manera, la pleocitosis en LCR reportada en nuestro estudio es de 55% y en otros estudios del 35 - 50%. El grupo de pacientes con infección por enterovirus, al compararlo con enterovirus negativo, presentó más GB en LCR con diferencia estadística significativa (mediana de 14 vs 4; p 0.04).¹⁸

En nuestro estudio reportamos 1 caso de infección por citomegalovirus, lo que corresponde al 2% de los neonatos que ingresaron a nuestro estudio, La infección por CMV congénito representa la principal causa de infección perinatal y se encuentra dentro del diagnóstico diferencial del neonato con sospecha de sepsis clínica. Es un porcentaje a considerar tomando en cuenta que la fiebre no es uno de los signos más comunes en este tipo de infección congénita.

Conclusiones

El 4.7% de los neonatos nacidos en el HST son admitidos por observación por sepsis en nuestra institución. La frecuencia de infecciones virales en neonato febriles con sepsis clínica fue de 17% (Enterovirus 15%, CMV 2% y VHS 0%). La única diferencia clínica significativa entre infección por enterovirus vs neonatos con enterovirus negativo fue pleocitosis en LCR. El realizar de rutina la prueba de PCR viral en neonatos con sepsis clínica no solo permite el manejo adecuado y oportuno de estos casos sino que además resulta en menos gastos hospitalarios (menor estancia intrahospitalaria) y uso racional de antibióticos, pudiendo manejarse ambulatoriamente la mayoría de los neonatos con Enterovirus positivo.

Agradecimiento

Departamento de Investigación en Virología y Biotecnología. Instituto Conmemorativo Gorgas de Estudios de la Salud (ICGES).

Referencias

1. Lipsitch M, Davis G, Corey L. Potential benefits of a serodiagnostic test for herpes simplex virus type 1 (HSV-1) to prevent neonatal HSV-1 infection. *Sex Transm Dis.* 2002; 29(7): 399-405.
2. Kimberlin DW, Lin CY, Jacobs RF et al. Natural history of neonatal herpes simplex virus infections in the acyclovir era. *Pediatrics.* 2001; 108(2): 223-9.
3. Flagg EW, Weinstock H. Incidence of neonatal herpes simplex virus infections in the United States, 2006. *Pediatrics.* 2011; 127(1): e1-8.

4. Koren A, Tasher D, Stein M, Yossepowitch O, Somekh E. Neonatal herpes simplex virus infections in Israel. *Pediatr Infect Dis J.* 2013; 32(2): 120-3.
5. Long SS, Pool TE, Vodzak J, Daskalaki I, Gould JM. Herpes simplex virus infection in young infants during 2 decades of empiric acyclovir therapy. *Pediatr Infect Dis J.* 2011. 30(7): 556-61.
6. Brown ZA, Benedetti J, Ashley R et al. Neonatal herpes simplex virus infection in relation to asymptomatic maternal infection at the time of labor. *N Engl J Med.* 1991; 324(18): 1247-52.
7. Jacobs RF. Neonatal herpes simplex virus infections. *Semin Perinatol.* 1998;22(1): 64-71.
8. Randolph AG, Washington AE, Prober CG, Cesarean delivery for women presenting with genital herpes lesions. Efficacy, risks, and costs. *JAMA.* 1993; 270(1): 77-82.
9. Brown ZA, Benedetti J, Selke S, Ashley R, Watts DH, Corey L. Asymptomatic maternal shedding of herpes simplex virus at the onset of labor: relationship to preterm labor. *Obstet Gynecol.* 1996; 87(4): 483-8.
10. Brown ZA, Wald A, Morrow RA, Selke S, Zeh J, Corey L. Effect of serologic status and cesarean delivery on transmission rates of herpes simplex virus from mother to infant. *JAMA.* 2003;289(2): 203-9.
11. Riley LE. Herpes simplex virus. *Semin Perinatol.* 1998; 22(4): 284-92.
12. Shah SS, Aronson PL, Mohamad Z, Lorch SA. Delayed acyclovir therapy and death among neonates with herpes simplex virus infection. *Pediatrics.* 2011; 128(6): 1153-60.
13. Fleming DT, McQuillan GM, Johnson RE. Herpes simplex virus type 2 in the United States, 1976 to 1994. *N Engl J Med.* 1997; 337(16): 1105-11.
14. Kohl S. The diagnosis and treatment of neonatal herpes simplex virus infection. *Pediatr Ann.* 2002;31 (11): 726-32.
15. Chatterjee A, Chartrand SA, Harrison CJ, Felty-Duckworth A, Bewtra C. Severe intrauterine herpes simplex disease with placentitis in a newborn of a mother with recurrent genital infection at delivery. *J Perinatol.* 2001; 21(8): 559-64.
16. Caviness AC, Demmler GJ, Swint JM, Cantor SB. Cost-effectiveness analysis of herpes simplex virus testing and treatment strategies in febrile neonates. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2008; 162(7): 665-74.
17. Pinninti SG, Kimberlin DW. Management of neonatal herpes simplex virus infection and exposure. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2014; 99(3): F240-4.
18. Abzug MJ. Presentation, diagnosis, and management of enterovirus infections in neonates. *Paediatr Drugs.* 2004; 6(1): 1-10.
19. Jenista JA, Powell KR, Menegus MA. Epidemiology of neonatal enterovirus infection. *J Pediatr.* 1984; 104(5): 685-90.
20. Abzug MJ, Levin MJ, Rotbart HA. Profile of enterovirus disease in the first two weeks of life. *Pediatr Infect Dis J.* 1993; 12(10): 820-4.
21. Kaplan MH, Klein SW, McPhee J, Harper RG. Group B coxsackievirus infections in infants younger than three months of age: a serious childhood illness. *Rev Infect Dis.* 1983; 5(6): 1019-32.
22. Theodoridou M, Kakourou T, Laina I, Mostrou G, Tsakris A. Vesiculopopular rash as a single presentation in intrauterine coxsackie virus infection. *Eur J Pediatr.* 2002; 161(7): 412-3.
23. Verboon-Macielek MA, Krediet TG, van Loon AM et al. Epidemiological survey of neonatal non-polio enterovirus infection in the Netherlands. *J Med Virol.* 2002; 66(2): 241-5.
24. Lin TY, Kao HT, Hsieh SH, et al. Neonatal enterovirus infections: emphasis on risk factors of severe and fatal infections. *Pediatr Infect Dis J.* 2003; 22(10): 889-94.
25. Abzug MJ. The enteroviruses: problems in need of treatments. *J Infect.* 2014; 68 (Suppl 1): S108-14.
26. Modlin JF. Perinatal echovirus infection: insights from a literature review of 61 cases of serious infection and 16 outbreaks in nurseries. *Rev Infect Dis.* 1986; 8(6): 918-26.
27. Ahmad S, Dalwai A, Al-Nakib W. Frequency of enterovirus detection in blood samples of neonates admitted to hospital with sepsis-like illness in Kuwait. *J Med Virol.* 2013; 85(7): 1280-5.
28. Sauerbrei A, Glück B, Jung K, Bittrich H, Wutzler P. Congenital skin lesions caused by intrauterine infection with coxsackievirus B3. *Infection.* 2000; 28(5): 326-8.
29. Michaels MG, Greenberg DP, Sabo DL, Wald ER. Treatment of children with congenital cytomegalovirus infection with ganciclovir. *Pediatr Infect Dis J.* 2003; 22(6): 504-9
30. Byington CL, Enriquez FR, Hoff C et al. Serious bacterial infections in febrile infants 1 to 90 days old with and without viral infections. *Pediatrics.* 2004; 113(6): 1662-6
31. Garcia AG, Basso NG, Fonseca ME, Zuardi JA, Outanni HN. Enterovirus associated placental morphology: a light, virological, electron microscopic and immunohistologic study. *Placenta.* 1991; 12(5): 533-47.
32. Pass RF. Cytomegalovirus infection. *Pediatr Rev.* 2002; 23(5): 163-70.
33. Boppana SB, Rivera LB, Fowler KB, Mach M, Britt WJ. Intrauterine transmission of cytomegalovirus to infants of women with preconceptional immunity. *N Engl J Med.* 2001; 344(18): 1366-71

34. Barbi M, Binda S, Caroppo S, Ambrosetti U, Corbetta C, Sergi P. A wider role for congenital cytomegalovirus infection in sensorineural hearing loss. *Pediatr Infect Dis J.* 2003;22 (1): 39-42.
35. Bradford RD, Cloud G, Lakeman AD et al. Detection of cytomegalovirus (CMV) DNA by polymerase chain reaction is associated with hearing loss in newborns with symptomatic congenital CMV infection involving the central nervous system. *J Infect Dis.* 2005;191(2): 227-33.
36. Ross SA, Ahmed A, Palmer AL et al. Detection of Congenital Cytomegalovirus Infection by Real-Time Polymerase Chain Reaction Analysis of Saliva or Urine Specimens. *J Infect Dis.* 2014.
37. Kadambari S, Williams EJ, Luck S, Griffiths PD, Sharland M. Evidence based management guidelines for the detection and treatment of congenital CMV. *Early Hum Dev.* 2011;87(11): 723-8.
38. Swanson EC, Schleiss MR. Congenital cytomegalovirus infection: new prospects for prevention and therapy. *Pediatr Clin North Am.* 2013;60(2): 335-49.
39. Sawyer MH. Enterovirus infections: diagnosis and treatment. *Curr Opin Pediatr.* 2001; 13(1): 65-9.
40. Bennett S, Harvala H, Witteveldt J et al. Rapid simultaneous detection of enterovirus and parechovirus RNAs in clinical samples by one-step real-time reverse transcription-PCR assay. *J Clin Microbiol.* 2011; 49(7): 2620-4.
41. Gaytant MA, Steegers EA, Semmekrot BA, Merkus HM, Galama JM. Congenital cytomegalovirus infection: review of the epidemiology and outcome. *Obstet Gynecol Surv.* 2002; 57(4): 245-56.
42. Allen UD, Robinson JL. Prevention and management of neonatal herpes simplex virus infections. *Paediatr Child Health.* 2014; 19(4): 201-12.