



37° Congreso Argentino de Pediatría

Diálogo con expertos

Infecciones neonatales, ¿hay lugar para los virus?

Mendoza -Jueves 1° de octubre / 12:15 a 13:15

Dra. Elizabeth Liliana Asis

Neonatóloga

Infectóloga pediatra

Hospital Materno Neonatal “ Ministro Ramón Carrillo”

Miembro del Comité de Infectología de la SAP Filial Córdoba

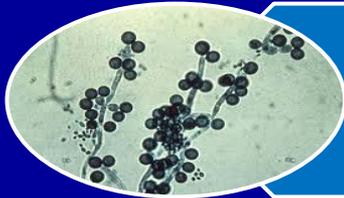
Infección neonatal



Bacterias



Virus



Hongos



Parásitos

**SINTOMAS SIMILARES
INDEPENDIENTEMENTE DE
LA ETIOLOGÍA**

Sepsis- like illness

enfermedad similar a sepsis

**DESAFÍO
DIAGNÓSTICO**

**EMERGENCIA
MÉDICA**

**MAYOR CAUSA DE
MORBIMORTALIDAD**

Etiología viral

- ❖ Herpes simplex tipo I y II
- ❖ Enterovirus:

Cómo puedo diagnosticarlos?

Influenza
Adenovirus

CASO 1

- RNT/AEG de sexo masculino

Datos de nacimiento:

- PN: 3000 gr
- Talla: 51 cm
- PC: 31 cm
- EG: 38 sem
- Parto vaginal, circular de cordón floja

- Ex físico: máscara equimótica y múltiples petequias en tronco y extremidades
- Laboratorio al ingreso:
- GR 3.450.000 Hb 13,1 Hto 37,7
- Plaquetas 45000/mm³
- GB 9060 (NS39/L51/M7/B2)
- PCR 0,2 mg/L
- GOT 238 U/L GPT 23 U/L

Medicamos con Ampicilina – gentamicina previo hemocultivo

Evolución

Días de vida	Hb	Hto	Plaquetas	GOT	GPT	GGT
1	13,1	37,7	17000	238	23	
3	14,0	38,9	33000			
10	10,1	29,3	19000	143,6	108	116
18	9,7	27,7	45000			

QUE SOLICITAMOS ?

Hemocultivo negativo

PCR en orina para CMV

Se amplificó la secuencia viral específica
>250.000.000 copias $\log 8,4$

Métodos directos de diagnósticos de la infección por CMV.

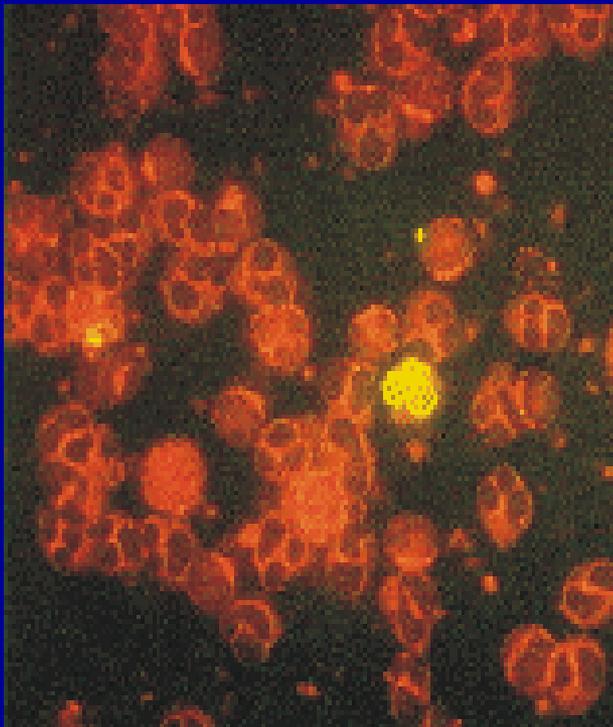
PCR

Sangre, tejido, orina, LCR.

Detecta DNA viral, cuantifica.

Sensibilidad 94,5 % y especificidad 99%

Métodos directos de diagnósticos de la infección por CMV



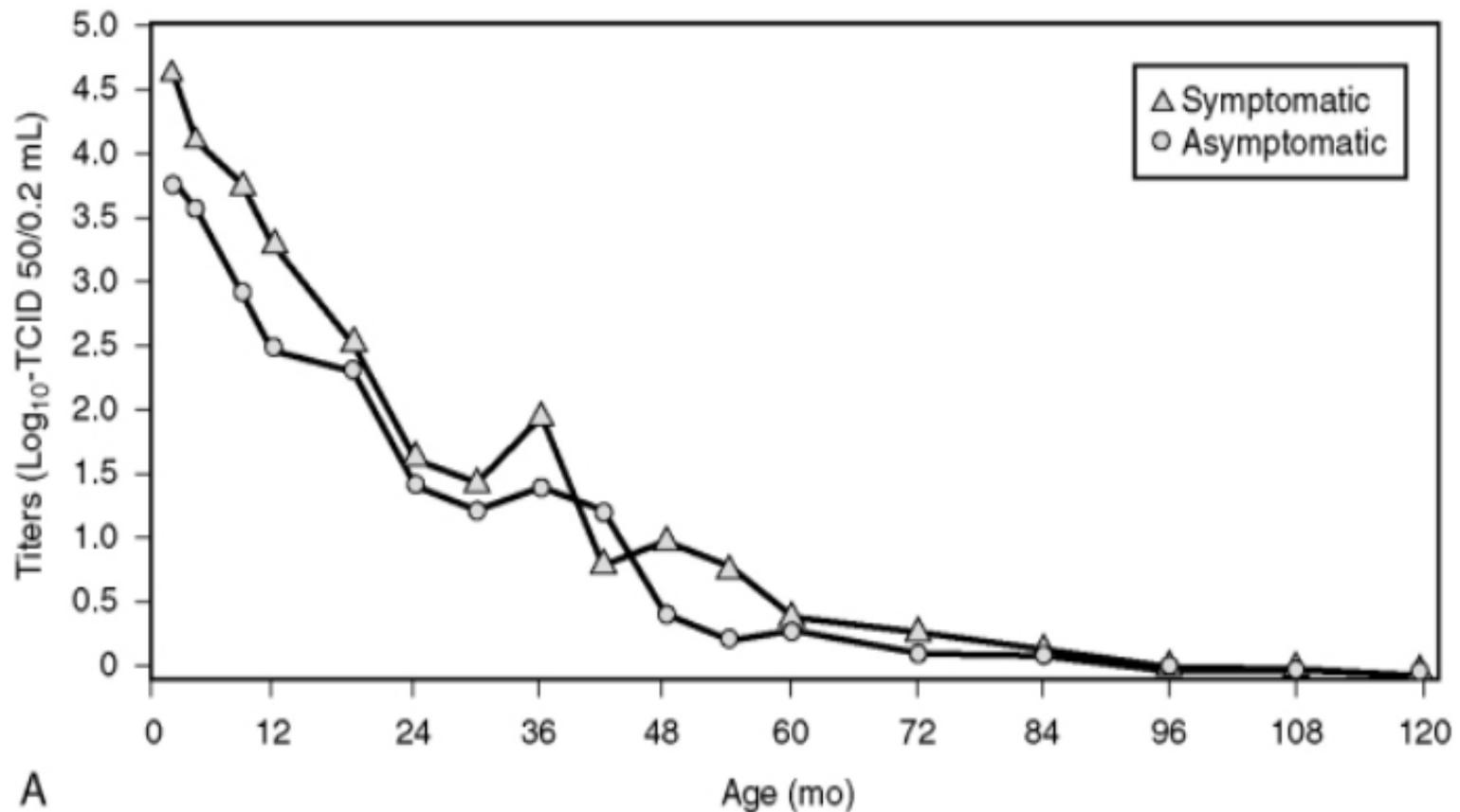
Antigenemia (detección en la superficie de PMN de sangre periférica de la proteína temprana Ag pp65)

Muestra: Sangre

Rápido (horas)

Sensibilidad 42,5%

Viral load detected by urine excretion of infectious virus in infants with symptomatic and asymptomatic congenital human cytomegalovirus infection as a function of age. Titers are expressed as log of tissue culture infectious doses (TCID) in which 50% of wells contained virus.



A

Evolución

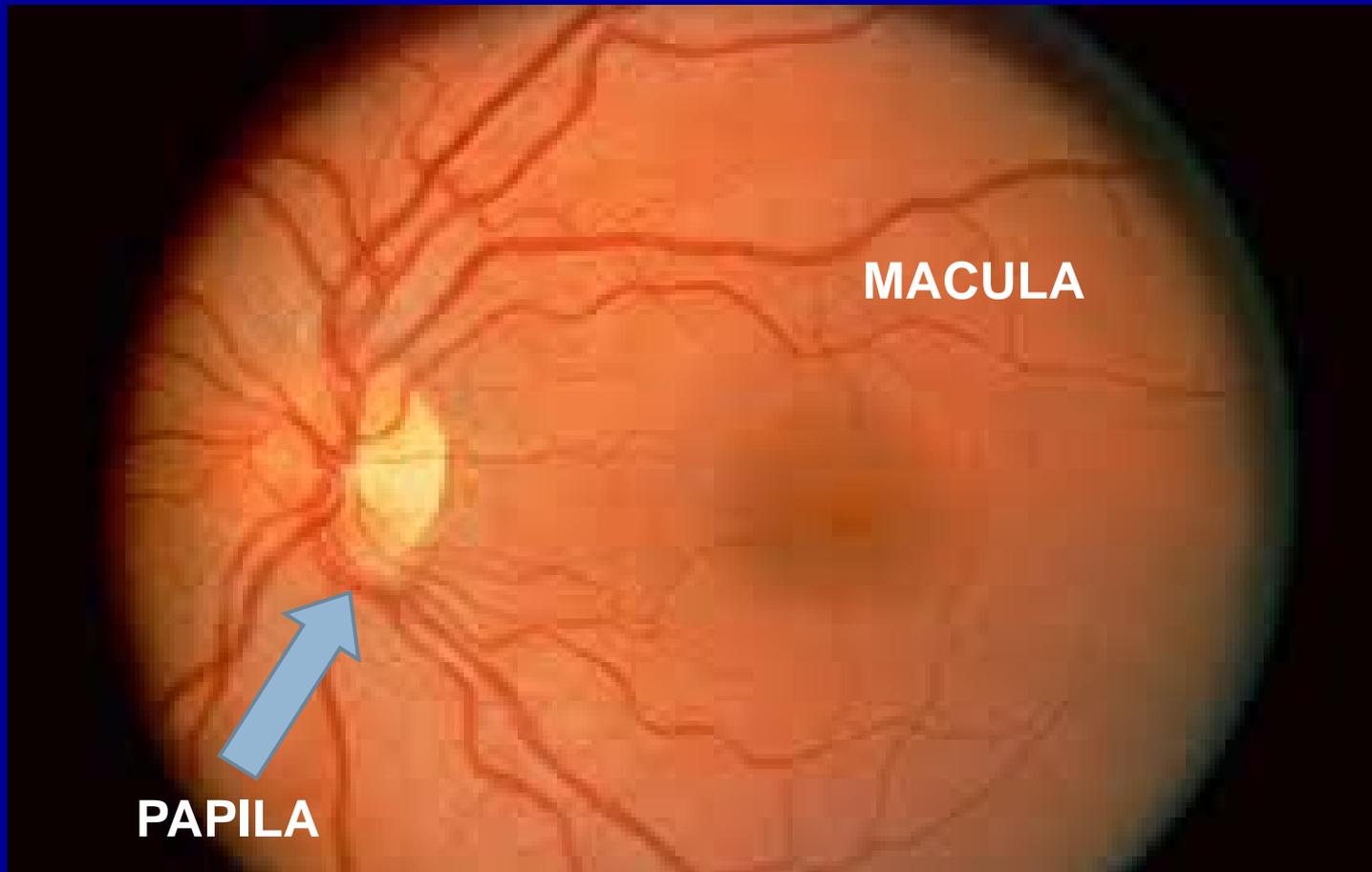
Días de vida	Hb	Hto	Plaquetas	GOT	GPT	GGT
1	13,1	37,7	17000	238	23	
3	14,0	38,9	33000			
10	10,1	29,3	19000	143,6	108	116
19			45000			
	GANCICLOVIR					
24	9,0	25,6	61000	61,6	69,5	116

Realizó 23 días de tratamiento con GANCICLOVIR

Ecografía cerebral



Fondo de ojo: normal



Serología materna: parto

- ❖ Ig M anti CMV no reactivo
- ❖ Ig G anti CMV > 250 UA/mL

El 40% de los niños cuya madre hace la primoinfección durante el embarazo se infectan por CMV

Embarazadas inmunes

0,15 % infección congénita (infección materna recurrente)

0 -1 % infección clínica o secuelas

0%

secuelas

Table 4. Sequelae in Children with Congenital CMV Infection, According to Type of Maternal Infection.

SEQUELA	PRIMARY	RECURRENT	P VALUE
	<i>% (no. with sequela/ total no. evaluated)</i>		
Sensorineural hearing loss	15 (18/120)	5 (3/56)	0.05
Bilateral hearing loss	8 (10/120)	0 (0/56)	0.02
Speech threshold ≥ 60 dB*	8 (9/120)	0 (0/56)	0.03
IQ ≤ 70	13 (9/68)	0 (0/32)	0.03
Chorioretinitis†	6 (7/112)	2 (1/54)	0.20
Other neurologic sequelae‡	6 (8/125)	2 (1/64)	0.13
Microcephaly	5 (6/125)	2 (1/64)	0.25
Seizures	5 (6/125)	0 (0/64)	0.08
Paresis or paralysis	1 (1/125)	0 (0/64)	0.66
Death§	2 (3/125)	0 (0/64)	0.29
Any sequela	25 (31/125)	8 (5/64)	0.003

*For the ear with better hearing.

†Three of the seven children with chorioretinitis (43 percent) in the primary-infection group had visual impairment.

‡Four of the eight children (50 percent) had more than one abnormality.

§After the newborn period.

En los estudios más recientes, la tasa de transmisión en RN prematuros expuestos a leche materna CMV-positiva oscila entre el 5-50%



Postnatal



RN de muy bajo peso

Un estudio retrospectivo caso-control mostró una mayor frecuencia de neutropenia, trombocitopenia y elevación de proteína C reactiva a 10- 20 mg/l en prematuros con CMV posnatal con respecto a sus controles



Caso 2

Sexo masculino 24 días de vida que ingresa por convulsión afebril tónico clónica generalizada que cede con diazepam intra rectal

RNT/AEG PN:3670 gr EG:40 semanas
Apgar 8/9

Exámenes complementarios

- GR 4.490.000 Hto 40,7%
- App 77% KPTT 30"
- GB 11300 (N51/E1/L36/M12)
- PCR negativa
- Ac. Láctico 1,84
- GOT 24 GPT 10 GGT 102 Fal 583
- LDH 640
- Glucemia 64

Exámenes complementarios

PCR en LCR para herpes tipo 2: **amplificación positiva**

PCR en LCR CMV-Poliavirus-Echovirus-Coxsackievirus: **negativa**

- Hemocultivos
- Urocultivo
- Cultivo LCR

NEGATIVOS

Tratamiento

- Ampicilina + gentamicina: 4 días
- Aciclovir endovenoso: 21 días
- Fenobarbital

Diagnóstico

CULTIVO

- Lesiones cutáneas
- Nasofaringe
- LCR
- Conjuntiva

Tinción de Ac Fluorescencia directa

- Diagnóstico rápido
- Requiere de lesiones vesiculares

Reacción en cadena de la polimerasa (PCR)

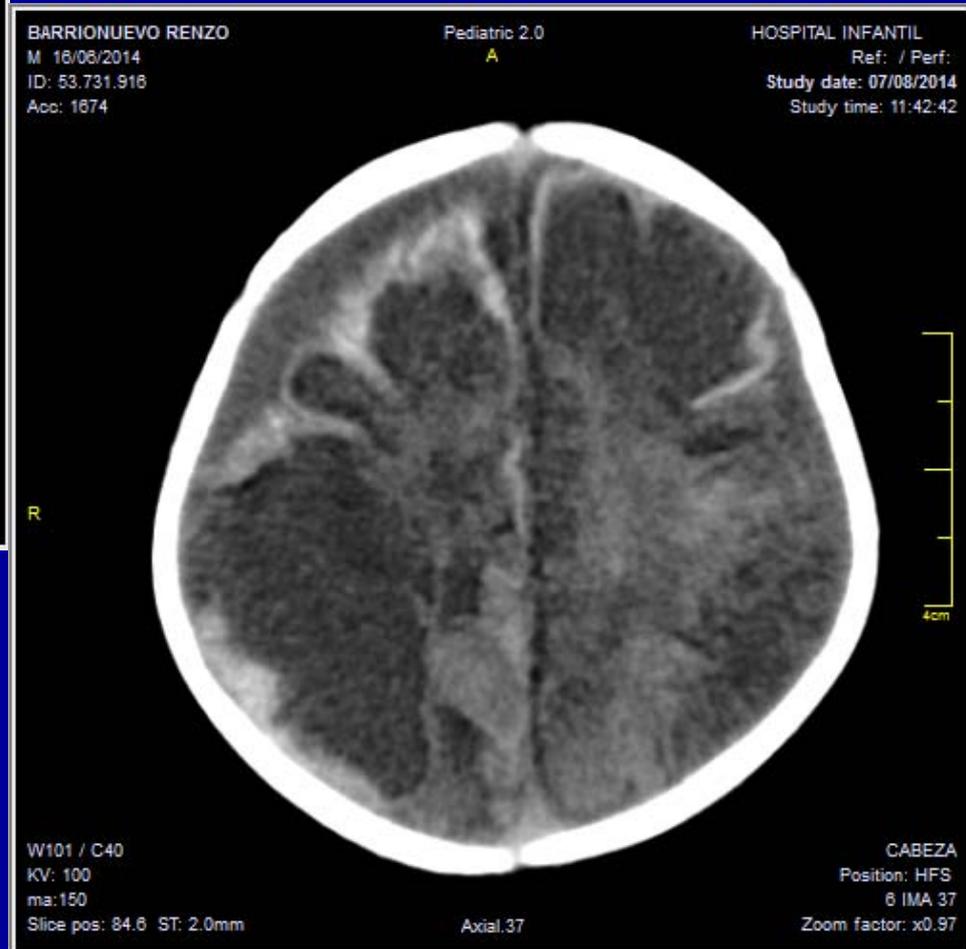
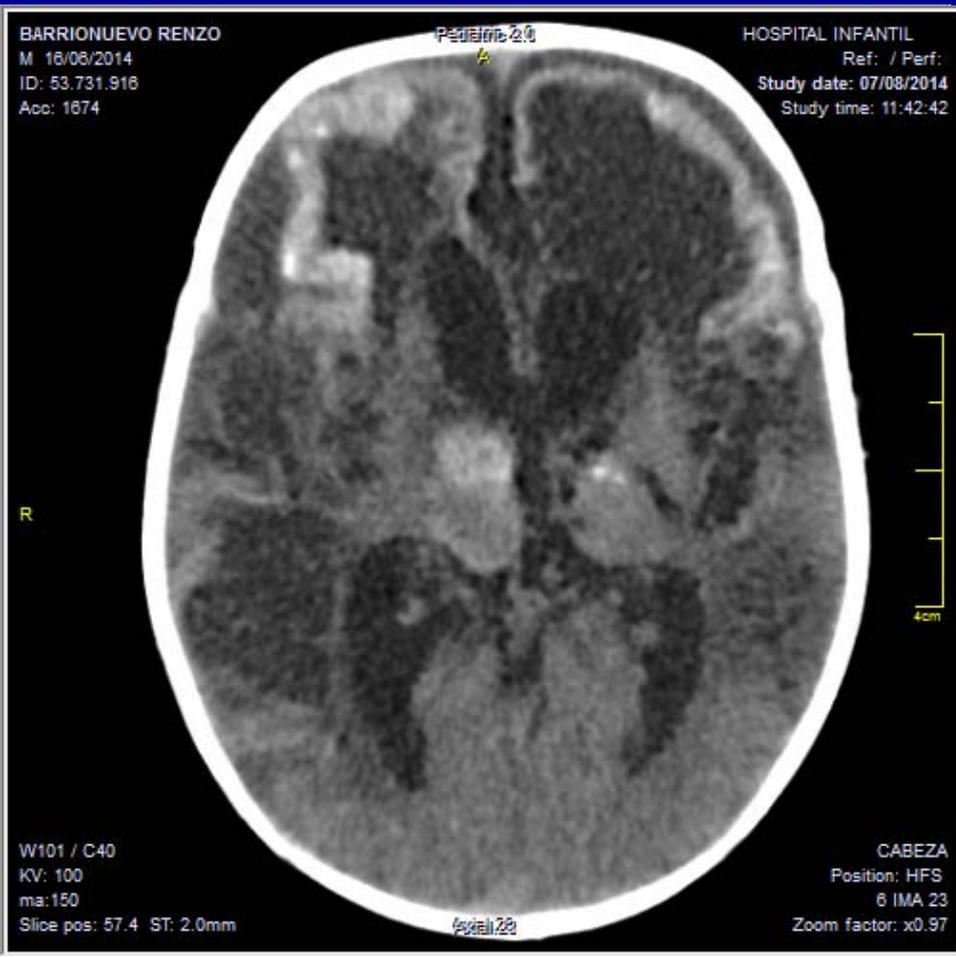
- LCR

Exámenes complementarios

Fondo de Ojo: Normal

Ecografía cerebral: signos incipientes de lesiones isquémicas

Tomografía de cerebro sin contraste



Antecedentes maternos

Primigesta primípara

Sin antecedentes tóxicos

Refiere no haber presentado lesiones en región genital.

Infección por Herpes simplex

- ❖ **La mayoría se infecta en el canal de parto**
- ❖ **Los signos de infección se presentan a las 3 o 4 semanas de edad**
- ❖ **Riesgo de infección dependiendo de la presencia de Ac. maternos**
 - 50% de transmisión en infección primaria**
 - 5% en infección recurrente**

Infección por Herpes simplex

- ❖ Alta prevalencia en madres asintomáticas
- ❖ >75% de los neonatos con infección nacieron de **madres asintomáticas y sin historia previa** de infección o hallazgos clínicos durante el embarazo

Infección por Herpes simplex

Categorías Clínicas	%	Manifestaciones
Piel, ojos, mucosas	45	7 a 14 días de vida- Vesículas- Queratoconjuntivitis. ↓ Mortalidad con tratamiento.
Infección diseminada	25	5-12 días de vida-lesiones en piel 58%- CID- Neumonía-Hepatitis- 60-70% compromiso SNC (convulsiones 22%) Coagulopatía- Shock -Mortalidad 30%
Infección SNC	30	Encefalitis a los 16-19 días de vida-Lesiones en piel 45-63%- Convulsiones generalizadas o focales-Irritabilidad- Inestabilidad térmica.

Tratamiento

Acyclovir EV 60 mg/kg/día cada 8h

SNC y diseminada 21 días
Piel, ojo, mucosas 14 días

Acyclovir a dosis supresora de 300 mg/m²/dosis 3 veces al día por 6 meses. Mejora resultados del desarrollo neurológico y reduce la frecuencia de las recurrencias de la piel.

Enterovirus

S

POLIOVIRUS

- Tipos 1-3

CO

CO

EC
Cyt

Orphan)

ENTEROVIRUS TIPOS
68-71

- Previamente clasificados como Echovirus o Coxsakievirus

PARECHOVIRUS : 16 tipos diferentes

Diagnóstico en Enterovirus

Muestras con mayor rendimiento:

- ❖ **Faringe**
- ❖ **Materia fecal (se puede excretar durante 6 a 12 semanas)**
- ❖ **LCR**
- ❖ **En la fase febril aguda: sangre y orina**

- ❖ **Cultivo celular para Echo, Coxsakie B y algunos Coxsakie A**
- ❖ **PCR de LCR y otras muestras**
- ❖ **Serología al comienzo y 4 semanas después**

Sepsis- like

Síntomas:

Fiebre

Intolerancia alimentaria

Distensión abdominal

Irritabilidad

Letargia

Hipotonía

Rash

Otros hallazgos:

Diarrea

Vómitos

Convulsiones

Shock

CID

Hepatomegalia

Ictericia

Trombocitopenia

Tríada clínica:

Fiebre

Irritabilidad Hiporreactividad

Exantema

Sospecha de Enterovirus o Parechovirus

Human Parechoviruses as an Important Viral Cause of Sepsislike Illness and Meningitis in Young Children

Katja C. Wolthers,¹ Kimberley S. M. Benschop,¹ Janke Schinkel,¹ Richard Molenkamp,¹ Rosemarijn M. Bergevoet,¹ Ingrid J. B. Spijkerman,³ H. Carlijn Kraakman,⁴ and Dasja Pajkrt²

¹Department of Medical Microbiology, Laboratory of Clinical Virology, and, ²Department of Pediatric Infectious Diseases, Emma Children's Hospital, Academic Medical Center, University of Amsterdam, and Departments of ³Medical Microbiology and ⁴Pediatrics, Onze Lieve Vrouwe Gasthuis, Amsterdam, The Netherlands

Background. Enteroviruses (EVs) belong to the family Picornaviridae and are a well-known cause of neonatal sepsis and viral meningitis. Human parechoviruses (HPeVs) type 1 and 2, previously named echovirus 22 and 23, have been associated with mild gastrointestinal or respiratory symptoms in young children. Six HPeV genotypes are currently known, of which HPeV3 is associated with neonatal sepsis and meningitis.

Methods. Cerebrospinal fluid samples from children aged <5 years previously tested by EV-specific polymerase chain reaction (PCR) during 2004–2006 were selected ($n = 761$). Samples from 716 of those children were available for retrospective testing by HPeV-specific real-time PCR. The prevalence of EV and HPeV in these samples was compared. Data on clinical presentation of children infected with HPeV were retrospectively documented.

Results. HPeV was found in cerebrospinal fluid samples from 33 (4.6%) of the children. Yearly prevalence of HPeV in cerebrospinal fluid varied remarkably: 8.2% in 2004, 0.4% in 2005, and 5.7% in 2006. EV was detected in 14% (108 of 761 samples), with no variation in yearly prevalence. Children with HPeV in cerebrospinal fluid presented with clinical symptoms of sepsislike illness and meningitis, which led to hospitalization and antibiotic treatment.

Conclusion. EV-specific PCRs do not detect HPeVs. The addition of an HPeV-specific PCR has led to a 31% increase in detection of a viral cause of neonatal sepsis or central nervous system symptoms in children aged <5 years. HPeV can be considered to be the second cause of viral sepsis and meningitis in young children, and rapid identification of HPeV by PCR could contribute to shorter duration of both antibiotic use and hospital stay.

Human Parechovirus Infection in Neonatal Intensive Care

Jonathan Davis, MD, Derek Fairley, PhD,† Sharon Christie, MD,‡ Peter Coyle, MD,†
Richard Tubman, MD,‡ and Michael D. Shields, MD§¶*

(Pediatr Infect Dis J 2015;34:121–124)

Human parechovirus and enterovirus in neonates: Distinct infections with overlapping features☆

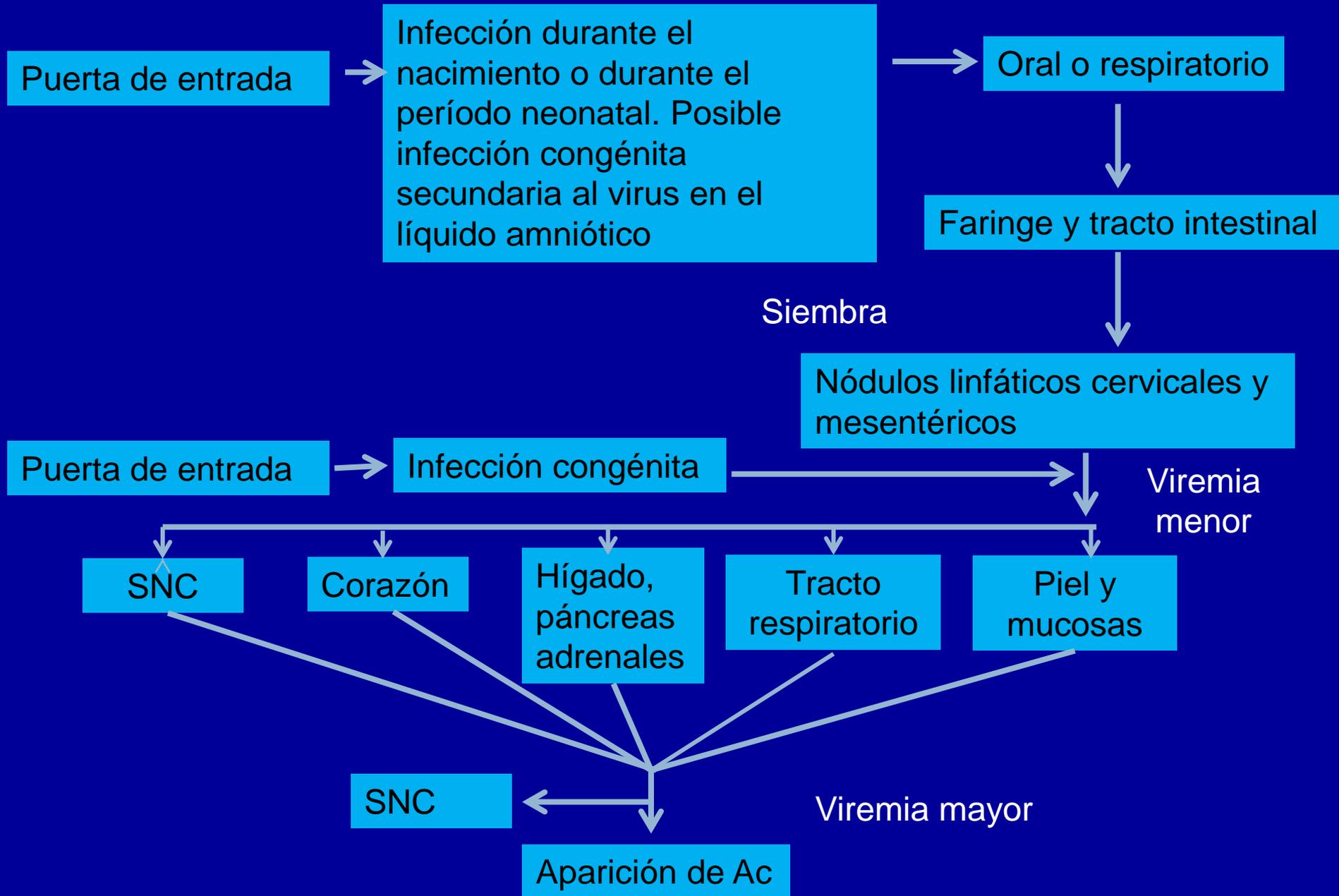
Amaia Cilla ^{a,*}, Gregoria Megias ^b, Joaquin Suarez ^c, Eva Ojeda ^b, Maria Cabrerizo ^d, Juan Arnaez ^c

Early Human Development 91 (2015) 475–478

Los virus identificados más frecuentemente en Sepsis-like:

- ❖ **Coxsackie B2, B5**
- ❖ **Echo tipos 5, 11, 16 (1980 el 11 ha sido asociado sepsis severa, necrosis hepática y CID)**
- ❖ **Parechovirus 3.**
- ❖ **Otros virus Coxsackie A9, B1;**
- ❖ **Echo 2, 3, 4, 6, 9, 14, 19, 21;**
- ❖ **Echo 19, > Coxsackie B (miocarditis)**

Patogénesis de infección por enterovirus congénita y neonatal



Muchas gracias

