

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA SISTEMA DE ESTUDIOS
DE POSGRADO

**“Infección por Enterovirus en Sistema Nervioso Central en los
pacientes egresados en el Hospital Nacional de Niños “Dr.
Carlos Sáenz Herrera”: Epidemiología en el período comprendido
entre marzo 2013 y mayo 2015.”**

Trabajo de graduación sometido a la consideración del Comité Director
del Posgrado en Pediatría para optar al grado académico de
Especialista en Pediatría.

Dra. Silvia Fernández Ureña

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica 2017

Investigadores

- Investigadora principal:

- **Dra. Silvia Fernández Ureña** Residente Pediatría III Año Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera” Correo electrónico: silvia2087@gmail.com

- Sub-investigadores:

- **Dra. Kathia Valverde Muñoz** Pediatra Hematóloga Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera” Correo electrónico: kathyvalverdem@gmail.com
- **Dra. Kattia Camacho Badilla** Pediatra Infectóloga Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera” Correo electrónico: kcamachocr@gmail.com

DEDICATORIA

A mis padres por su dedicación y amor incondicional.

AGRADECIMIENTOS

- A Dios
 - A mi familia por todo el apoyo y por siempre impulsarme a soñar en grande.
 - A mis tutoras, la Dra. Kathia Valverde Muñoz y Kattia Camacho Bonilla, por su gran apoyo durante el proceso de investigación.
 - Al Dr. Christian Pérez del Laboratorio de Biología Molecular por la información brindada para la realización de la base de datos inicial.
 - A la Dra. Ávila de Benedictis y Dra. Yock por la ayuda con el análisis estadístico.

3 de enero, 2017

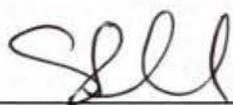
Sistema de Estudios de Postgrado

Universidad de Costa Rica

Estimados señores:

Por este medio hago constar que la investigación **“Infección por Enterovirus en Sistema Nervioso Central en los pacientes admitidos en el Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”: Epidemiología en el período comprendido entre marzo 2013 y mayo 2015”**, sus resultados, discusión y conclusiones son obra y producto de mi persona, por lo que los derechos de propiedad intelectual sobre los mismos también me pertenecen. Este estudio fue debidamente aprobado por el Comité Local de Bioética e Investigación del Hospital Nacional de Niños con el código CLOBI- HNN-0172015.

Sin otro particular, se suscribe atentamente,



Dra. Silvia Fernández Ureña

Cédula: 1-1311-0351

Código Médico: 11549

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA

SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

ACTA DE REVISIÓN DEL PROYECTO DE GRADUACIÓN

“Infección por Enterovirus en Sistema Nervioso Central en los pacientes admitidos en el Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”: Epidemiología en el período comprendido entre marzo 2013 y mayo 2015”

Trabajo de Graduación aceptado por el Comité Director del Postgrado en Pediatría para optar por el grado académico de Especialista en Pediatría.



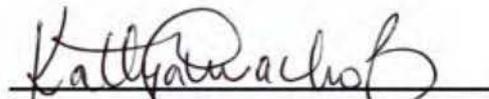
Dra. Lydiana Ávila De Benedictis

Especialista en Pediatría

Sub-Especialista en Neumología

Pediátrica

Coordinadora Posgrado Pediatría



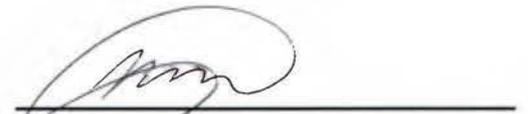
Dra. Kattia Camacho Bonilla

Especialista en Pediatría

Sub-Especialista en Infectología

Pediátrica

Tutor académico



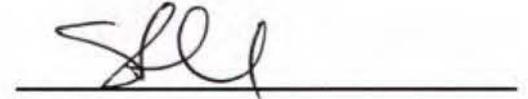
Dra. Kathia Valverde Muñoz

Especialista en Pediatría

Sub-Especialista en Hematología

Pediátrica

Tutor académico



Dra. Silvia Fernández Ureña

Autora principal

Residente de Pediatría III año

TABLA DE CONTENIDOS

Investigadores.....	02
Dedicatoria	03
Agradecimientos	04
Hoja de aprobación	06
Lista de tablas y gráficos	08
Lista de abreviaturas	09
Resumen	10
Introducción	11
Justificación	14
Objetivos	15
Pacientes y métodos	16
Recolección y Análisis	17
Criterios de inclusión y exclusión	18
Consideraciones bioéticas.....	19
Fuentes de financiamiento	20
Resultados	21
Discusión	24
Conclusiones	27
Limitaciones y sesgos del estudio	28
Anexos	29
Bibliografía	41

LISTA DE TABLAS Y GRÁFICOS

Tablas:	Página
Tabla 1. Características epidemiológicas	30
Tabla 2. Presentación clínica	33
Tabla 3. Presentación clínica por grupo etario.....	34
Tabla 4. Principales signos y síntomas	36
Tabla 5. Características del Líquido Cefalorraquídeo	37
Tabla 6. Neuroimágenes realizadas.....	38
Tabla 7. Complicaciones documentadas.....	39
Tabla 8. Secuelas documentadas.....	40

Gráficos:	
Gráfico 1. Distribución por provincias.....	31
Gráfico 2. . Estacionalidad de la infección por Enterovirus en SNC.....	32
Gráfico 3. Presentación clínica por grupo etario.....	35

LISTA DE ABREVIATURAS

- **HNN:** Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”.
- **EV:** *Enterovirus*
- **VMA:** Ventilación Mecánica Asistida
- **SNC:** Sistema Nervioso Central
- **CLOBI:** Comité Local de Bioética e Investigación
- **ATB:** Antibiótico
- **(+):** positivo
- **PCR:** proteína C reactiva
- **UCI:** Unidad de Cuidados Intensivos
- **RCP-TR:** Reacción en Cadena Polimerasa en Tiempo Real
- **<:** menor
- **>** mayor

RESUMEN

Antecedentes y objetivos: Los enterovirus (EV) representan la principal causa de infección viral en el sistema nervioso central (SNC) en el ser humano. En Costa Rica, no se cuenta con estudios acerca de las infecciones por Enterovirus en la población pediátrica. Con el fin de conocer la epidemiología de esta infección viral, es que se realizó un estudio para así conocer el perfil epidemiológico e identificar complicaciones, secuelas y mortalidad asociada a esta infección en los niños egresados del Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera".

Métodos: Estudio retrospectivo descriptivo, durante el periodo del 1 de marzo del 2013 al 31 de mayo del 2015, en el cual se utiliza estadística descriptiva.

Resultados: Se incluyeron 72 pacientes en total, de los cuales el 56.9% corresponden al género masculino. El 97.2% de los pacientes fue de etnia blanca. La distribución por grupos de edad fue la siguiente: <1mes, 36 pacientes (50%); 2 - 24m, 11 pacientes (15.3%); 24- 48 meses, 8 pacientes (11%) y >48 meses 17 pacientes (23.7%). La principal presentación clínica fue la meningitis aguda en 60 pacientes (83.3%). Se documentó un 4.1% de complicaciones asociadas y un 8.3% de secuelas. No se reportó mortalidad.

Conclusiones: Las infecciones por Enterovirus en el SNC son más frecuentes en neonatos y lactantes menores en los niños egresados del HNN. Debe continuarse vigilando el comportamiento de esta infección en SNC a largo plazo para lograr replicar la información y documentar un canal endémico. Además se debe incluir la búsqueda de este germen como parte del tamizaje por sepsis neonatal.

INTRODUCCIÓN

Los enterovirus (EV) representan la principal causa de infección viral en el sistema nervioso central (SNC) en el ser humano. Los avances microbiológicos en el área de la biología molecular han permitido la identificación de variedad de serotipos y su adecuada correlación con las diferentes presentaciones clínicas.¹

El género Enterovirus pertenece a la familia Picornaviridae, la cual está compuesta por más de 80 serotipos diferentes. Son virus ARN envueltos, cuya cápside está compuesta por proteínas las cuales permiten su diferenciación en serotipos.²

El Enterovirus se transmite por la vía fecal-oral, ya sea por contacto persona-persona o por contacto con superficies contaminadas; también se ha descrito la transmisión por partículas respiratorias. El período de incubación es de 4-6 días.²

En la actualidad, las infecciones virales del sistema nervioso central (SNC) son más frecuentes que las infecciones bacterianas;^{1,2} lo anterior debido a la introducción de inmunizaciones contra agentes etiológicos bacterianos de meningitis (*Haemophilus influenzae tipo b*, *Streptococcus pneumoniae* y *Neisseria meningitidis*).

Los enterovirus representan en muchos países la principal causa de infecciones agudas del SNC en porcentajes que varían entre el 24% y el 95% según el área geográfica^{3,4,5} y, usualmente, tienen una distribución universal y una presentación epidémica y estacional al igual que otros virus. Sin embargo en países tropicales se reporta que el EV tiene una circulación durante todo el año. En Costa Rica no se cuenta con estudios epidemiológicos con respecto a este agente, y la información no se puede extrapolar.⁶

La mortalidad y la morbilidad a largo plazo de las infecciones virales del SNC, dependen de la edad del paciente, su estado inmunológico, la virulencia del

agente y la seriedad del cuadro.¹ Generalmente, la evolución es benigna; sin embargo, las infecciones por algunos enterovirus como el EV 71,⁷ pueden ocasionar la muerte o secuelas a largo plazo como trastornos del lenguaje, memoria, aprendizaje y conducta, epilepsia, parálisis cerebral, desórdenes del movimiento y retardo mental.

La infección por este tipo de virus generalmente es asintomática, sin embargo se distinguen varios cuadros clínicos dependiendo del sitio de infección del mismo.¹

La presentación clínica generalmente incluye signos y síntomas como fiebre, la cual puede oscilar entre 38 y 40 grados centígrados, irritabilidad, hiporexia, mialgias, náuseas, vómitos, cefaleas; algunos pacientes asocian brotes en piel y los niños más pequeños asocian rechazo a la alimentación.^{6,7}

Las infecciones por Enterovirus en SNC constituyen la meningitis y la encefalitis, y en un porcentaje menor se presentan como una entidad conjunta denominada meningoencefalitis y aún menos frecuente con síndrome de parálisis flácida.⁸

Actualmente la infección por EV en SNC representan la principal causa de meningitis aséptica.

Los cuadros de encefalitis por EV tienen una prevalencia significativamente menor en comparación con la meningitis por el mismo germen.

La infección en SNC se presenta generalmente en niños pequeños, en brotes autolimitados y con escasa repercusión clínica. Sin embargo a pesar del curso benigno de esta patología, es generalmente causa importante de hospitalización y de utilización de antibioticoterapia en forma innecesaria.⁹

Las técnicas diagnósticas moleculares aplicadas al líquido cefalorraquídeo (LCR), como la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RCP-TR, han ido desplazando al cultivo viral debido a su rapidez y sensibilidad.¹⁰

Los métodos estándar de identificación del Enterovirus que eran usados previamente consistían en el aislamiento viral y cultivo del mismo por neutralización de anticuerpos, método que no era útil para plantear tratamiento ni manejo debido a la cantidad de días que se requiere para obtener un resultado definitivo; sin embargo actualmente se utilizan métodos moleculares que involucran el uso de la reacción en cadena de polimerasa en tiempo real (RT-PCR) es un método altamente sensible, que ha demostrado ser una herramienta rápida y útil en el manejo de pacientes con meningitis aséptica.^{10,11}

La introducción a nivel mundial de estas pruebas moleculares han marcado un antes y un después en cuanto al uso de antibióticos en estos pacientes, disminuyendo el tiempo de los mismos así como el tiempo de hospitalización en los casos leves que no asocian complicaciones.¹²

Desde el punto de vista de salud pública es muy importante determinar el comportamiento epidemiológico de las infecciones virales del SNC, ya que conociendo la epidemiología local, se puedan tomar decisiones con respecto al manejo y el tratamiento de estas infecciones; con el fin de evitar el uso de antibióticos, antivirales, exámenes complementarios, procedimientos y estancias hospitalarias prolongadas innecesarias.

JUSTIFICACIÓN

El *Enterovirus* es un patógeno importante en infecciones del SNC a nivel pediátrico. En publicaciones recientes a nivel latinoamericano ya se reporta como una de las principales causas de meningitis aséptica, así como de sepsis neonatal, lo que genera gran preocupación sobre su prevalencia en nuestro medio.⁹

En nuestro país a nivel pediátrico, no se cuenta con estudios epidemiológicos previos acerca de las infecciones en SNC por Enterovirus. Desde marzo del año 2013, es que se cuenta en el Laboratorio de Biología Molecular del HNN con la RCP-Enterovirus, herramienta que ha permitido el diagnóstico molecular de esta infección ante la sospecha de infecciones en el SNC. Antes el interés de conocer la epidemiología de esta infección viral en los niños egresados del HNN, es que se decidió realizar un estudio de investigación.

OBJETIVO GENERAL

1. Identificar la prevalencia de la infección por Enterovirus en SNC en los pacientes egresados del HNN, con RCP-TR por Enterovirus positiva, entre marzo 2013 y mayo 2015.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Evaluar el perfil epidemiológico de la infección por enterovirus en SNC en los pacientes egresados del HNN (Sexo, Edad, Zona de procedencia, nacionalidad, etnia), en el período de estudio.
2. Identificar la estacionalidad de la infección en SNC por enterovirus, en el período de estudio.
3. Describir las presentaciones clínicas más comunes de la infección en SNC por Enterovirus en el período de estudio.
4. Describir los hallazgos a nivel de líquido cefalorraquídeo (LCR) en los pacientes incluidos durante el período del estudio.
5. Identificar complicaciones y secuelas más frecuentes en el período de estudio.
6. Determinar la letalidad asociada de los pacientes con infecciones de SNC por enterovirus hospitalizados en HNN, en el periodo de estudio.

PACIENTES Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo, descriptivo, transversal que incluyó todo paciente con edad comprendida desde el período neonatal hasta los 12 años y 11 meses; que fueron egresados del Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Saénz Herrera" por infección por Enterovirus en el SNC, en el período comprendido entre marzo 2013 y mayo 2015.

RECOLECCIÓN Y ANÁLISIS DE DATOS

La información se tomó a partir del listado de pacientes a los cuales se les envió RCP por Enterovirus en LCR y que fueron procesados en el laboratorio de biología molecular y que dieron positivos por dicho germen. Se realizó la revisión de expedientes clínicos, registros de laboratorio y de gabinete de pacientes que cumplían los criterios de inclusión. Se utilizó una hoja de recolección de datos y se realizó una base de datos utilizando el programa Epidata 2013. El análisis estadístico consiste en los porcentajes, promedios, medias, medianas y prevalencia.

El análisis de datos se realizó con STATA 12.

Para la identificación del enterovirus en las muestras de LCR se utiliza la prueba de Reacción en Cadena de Polimerasa en tiempo Real (RCP-TR) los reactivos utilizados son de la marca Invitrogen® en un equipo marca Rotorgene®

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Todo niño(a), de cualquier etnia, vivo o fallecido, con edades comprendidas entre el período neonatal y menor a 13 años (12 años y 364 días).
2. Aislamiento e identificación del Enterovirus mediante la prueba RCP-TR.
3. Pacientes que hayan sido egresados de alguno de los Servicios del Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Saénz Herrera".

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Cuestionarios incompletos
2. Expedientes no encontrados

CONSIDERACIONES BIOÉTICAS

El estudio fue aprobado por el Comité Local de Bioética e Investigación del HNN con el código CLOBI – HNN 017-2015.

Se respetaron todos los principios éticos básicos estipulados en el informe de Belmont.

Principio de Autonomía. La autonomía se refiere al derecho que tiene el participante o su representante legal de aceptar o no participar en la investigación. En este caso el principio no se afecta ya que no se va a realizar ninguna intervención con los pacientes, se hará de acuerdo a registros médicos.

Principio de justicia. Se refiere a tratar a cada paciente por igual, con la finalidad de disminuir las situaciones de desigualdad (ideológica, social, cultural, económica, etc.) No se afecta este principio en vista que en el estudio no habrá ninguna discriminación de los involucrados, de acuerdo a edad, género, raza u otro.

Principio de beneficencia. Este principio corresponde a la obligación que tenemos como investigadores y como médicos a actuar en beneficio de nuestros pacientes, promoviendo sus intereses y suprimiendo prejuicios. A través de los resultados obtenidos se pretende aportar al conocimiento científico el cual indirectamente beneficiará a otros pacientes con esta patología en nuestro país.

Principio de no maleficencia. Este principio corresponde a abstenerse de realizar acciones que puedan causar daño o perjudicar a los pacientes. Este principio no se afecta ya que los datos se obtienen de registros médicos, los procedimientos realizados fueron parte de la terapéutica diagnóstica de la población estudiada.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Esta investigación no contó con medios de financiamiento externo y no representó gastos extra para nuestra institución: Caja Costarricense del Seguro Social, ni para el Hospital Nacional de Niños puesto que consistía únicamente en una revisión de expedientes clínicos y registros de laboratorio y gabinete. Los gastos de papelería e impresión, así como los de presentación de resultados fueron cubiertos en su totalidad por los investigadores.

RESULTADOS

Se analizaron en total 72 pacientes que cumplían con los criterios de inclusión en el periodo comprendido entre el 1 de marzo de 2013 al 31 de mayo de 2015. El 56.9% de los pacientes corresponden al género masculino y un 43.1% al género femenino. Con respecto a la etnia, el 97.2% fueron caucásicos, un 2.8% de raza negra. La distribución etaria fue de 50% en menores de 28 días de edad. Un 15.3% de los niños tenían de 1 a 24 meses, un 11% entre 24 a 60 meses y encontrando un repunte de un 23.7% en los mayores de 60 meses (Tabla 1).

El promedio de estancia hospitalaria fue de 4.5 días con un mínimo de 0 días y un máximo de 15 días. La mayor cantidad de días la tuvo un paciente neonato que requirió 15 días de hospitalización por una meningitis que no presento complicaciones, pero que se prolongó la estancia por un problema social.

La distribución por provincia de procedencia en orden descendente fue la siguiente: San José 76.3% que representa 55 pacientes, Alajuela y Cartago 6.9% que representa 5 pacientes de cada provincia. De Puntarenas se atendieron 3 pacientes (4.2%). De Guanacaste se ingresaron 2 pacientes (2.8%). De Heredia y Limón se ingresaron 1 paciente de cada provincia que representa un (1.4%) (Gráfico 1).

Se documentó un claro pico estacional en nuestra población estudiada. Un 51% (37 ptes) se presentaron entre abril, mayo y junio. De los cuales 12 fueron en abril (16,6%), 18 fueron en mayo (25%) y 7 fueron en junio (9.7%). Para los otros meses la aparición se detalla de la siguiente forma Enero 10 pacientes (13.8%), Febrero 1 paciente (1.38%), Marzo, Julio y Noviembre 4 pacientes en cada mes que representa 5.5% respectivamente. Setiembre 7 pacientes (9.7%), Octubre 2 pacientes (2.7%), Diciembre 3 pacientes (4.1%). Para el mes de Agosto no se reportaron casos (Gráfico 2).

La presentación clínica más frecuente fue meningitis (83.3%). El resto de diagnósticos fueron: meningoencefalitis 7 pacientes (9.8%); encefalitis 5 pacientes (6,9%); Cabe reportar la presentación clínica por grupo etario en donde los

neonatos (menores de 28 días) (n36) presentaron 33 casos de meningitis (91.7%), 2 casos de encefalitis (5.5%) y 1 caso de meningoencefalitis (2.8%); los lactantes (n11) presentaron 10 casos de meningitis (91%) y 1 caso de encefalitis (9%), en esta población no se presentaron pacientes con meningoencefalitis, los preescolares (n8) presentaron 2 casos de meningitis (25%), 2 casos de encefalitis (25%) y 4 casos de meningoencefalitis (50%) y los escolares (n17) presentaron 15 casos de meningitis (88.2%), 2 casos de meningoencefalitis (11.8%), no se documentaron casos de encefalitis en este último grupo etario (Tabla 2, 3 y gráfico 3).

Los principales signos y síntomas identificados fueron: fiebre en 62 pacientes (86%), irritabilidad en 50 pacientes (69.4%), vómitos en 35 pacientes (48,6%), cefalea en 24 pacientes (33.3%), rigidez nuchal en 15 pacientes (20.1%), convulsiones en 13 pacientes (18%), exantema en 11 pacientes (15.3%), ataxia en 9 pacientes (12.5%) y alteración del estado de conciencia en 7 pacientes (9.7%). Con respecto al exantema (n11) el 63.6% tenía una distribución localizada y un 36.4% generalizado; además un 100% fue de tipo escarlatiniforme (Tabla 4).

Dentro del análisis de los LCR, ninguno presentó de forma concomitante aislamientos bacterianos. Del total de 72 muestras estudiadas, 31 (43%) presentaron pleocitosis (leucocitos en LCR $>50/\text{mm}^3$ en < 1 mes edad, $> 10/\text{mm}^3$ entre 1 mes -3mes edad y $>5/\text{mm}^3$ en >3 meses edad) en el LCR con una media de $179/\text{mm}^3$ (rango: 0-2020/ mm^3). Ningún paciente presentó hipoglucorraquia. Con respecto a las proteínas en LCR, 10 pacientes presentaron hiperproteínorraquia (proteínas en LCR $>190\text{mg/dl}$ en < 1 mes edad, $> 45\text{mg/dl}$ en >1 mes edad y $>5/\text{mm}^3$ en pacientes >3 meses) con una media 55mg/dl (rango: 28-99mg/dl). Un 100% de los LCR de los pacientes en este estudio resultó positiva la PCR-TR por Enterovirus (Tabla 5).

La Proteína C reactiva estaba elevada en 13 pacientes que representa un 19.7%.

Con respecto a los exámenes de gabinete, a 27 pacientes (37.5%) se les

realizó estudios de neuroimágenes; a 17 pacientes (26,4%) se les realizó Tomografía Axial Computarizada de los cuales 2 pacientes (2.7%), presentaron hallazgos compatibles con edema cerebral. A siete pacientes se les realizó ultrasonido de cerebro (9.7%) de los cuales todos fueron normales y a 1 paciente que representa un 1.38% se le realizó Resonancia Magnética Nuclear, y en ésta se documentó edema cerebral (Tabla 6).

Tres pacientes (4.1%) presentaron complicaciones, siendo la más frecuente edema cerebral en 2 pacientes (2.7%) y un paciente asoció hemorragia intracraneana (1.4%). Al egreso 6 pacientes (8.33%) tuvieron secuelas: 5 pacientes con epilepsia (6.9%) y 1 paciente con hipoacusia (1.4%). Ningún paciente amerito atención en la Unidad de Cuidados Intensivos, así como no se reportó letalidad asociada (Tabla 7, 8).

DISCUSIÓN

El *Enterovirus* es causante de importantes enfermedades en SNC como lo son la meningitis, la encefalitis y la meningoencefalitis. El género masculino fue el más afectado en la población estudiada al igual que lo reportado en estudios de Suramérica y Asia ^{6,9}

La prevalencia de la infección por EV en SNC corresponde a un 0.24% del total de pacientes egresados del HNN en el periodo de estudio, sin embargo al obtener la prevalencia por causas específicas corresponde a un 44% de los pacientes egresados con diagnóstico de infección en SNC. Hallazgos similares a lo reportado en el estudio de Espinoza et al, en el cual la prevalencia de infección en SNC por EV representó un 53%.

En nuestro medio estas infecciones se presentaron con mayor frecuencia en la población neonatal, coincidiendo con lo reportado en la literatura.⁹ En estudios realizados en Perú y Korea, el principal grupo etario afectado fue el neonatal, lo que concuerda con los datos obtenidos durante esta investigación.

Con respecto a la distribución por provincias, nuestra mayor cantidad de niños hospitalizados proviene del gran área metropolitana, lo cual refleja que la mayoría de infecciones en zonas rurales son manejadas en los hospitales de referencia y son sólo trasladados la minoría de los casos: los más graves o aquellos en los que queda la duda diagnóstica.

Se ha observado una clara estacionalidad de las infecciones en SNC en los meses cálidos de abril, mayo y junio; dato que al compararlo con el estudio de Espinoza Iván et al, la mayor aparición de esta infección fue en sus meses cálidos (noviembre, diciembre, enero en el cono Sur).

Durante el año 2014, se produjo un brote epidémico de infección por EV 68 el cual produjo importantes complicaciones y secuelas en muchos de los niños afectados¹⁴. Sin embargo, no podemos descartar que lo observado en nuestro país haya sido secundario a migración transitoria, ya que en nuestro laboratorio no

contamos con estudios moleculares para la tipificación de los enterovirus.

La presentación clínica fue muy similar a la reportada en otros estudios a nivel mundial.^{1,4,6,9} La clínica de presentación más frecuente fue la meningitis, seguido de la meningoencefalitis y en tercer lugar la encefalitis. Además es importante resaltar que los síntomas y signos de los pacientes con meningitis, encefalitis o meningoencefalitis agudas por enterovirus no permiten hacer diferencia entre cada presentación clínica, además en general la sintomatología documentada en este estudio de investigación sirve para orientar el diagnóstico de infección en SNC; sin embargo, no es clara en precisar el diagnóstico clínico entre estas tres entidades clínicas y tampoco es clara para lograr diferir entre infecciones del SNC causadas por otros gérmenes.^{1,3}

Dentro de la sintomatología, más de la mitad de los pacientes se presentó con fiebre y se logró identificar una tríada clínica caracterizada por fiebre, irritabilidad y vómitos la cual concuerda con lo descrito para el grupo etario más afectado que son los neonatos y lactantes.⁶ Cabe destacar que al inicio de la infección los síntomas son inespecíficos, sin embargo en estadios avanzados se pueden presentar con somnolencia, ataxia y signos extra piramidales; si bien a nivel mundial el enterovirus tienen una presentación mayormente benigna hay algunos casos en los que la afección podría progresar y los pacientes presentar deterioro respiratorio por lesión del tronco encefálico e incluso llegar a la muerte.^{6,9,13}

El estudio del LCR no mostró particularidades que no hayan sido descritas previamente en la literatura, la mayoría de los pacientes se presentan con LCR sin pleocitosis, lo que podría estar en relación con una toma temprana de la muestra de LCR vs la poca inflamación meníngea causada por los gérmenes virales. Además en otros estudios se propone que entre menor edad menor respuesta inmunológica, lo que podría concordar con que el Enterovirus está adjudicado como el principal causante de meningitis aséptica en los primeros meses de vida.^{6, 13}

Con respecto a la elevación de marcadores inflamatorios en sangre como lo es la PCR, únicamente un porcentaje muy bajo presentó elevación de la misma, esto en relación a que el Enterovirus causa inflamación localizada en el sistema nervioso central y rara vez da clínica o afectación generalizada.^{1,6,10}

Con respecto a los exámenes de gabinete, 27 (37,5%) de los pacientes requirieron estudios de neuroimágenes, observándose alteraciones en 4/72 (5,5%). Lo anterior justifica la necesidad de definir los criterios para la realización de estudios de neuroimágenes, y evitar el uso excesivo de éstos, de forma innecesaria.

Con respecto a las complicaciones y secuelas documentadas en este estudio son mayores a las reportadas en otros estudios ^{6,9}, sin embargo, la gran mayoría de secuelas reportadas a nivel mundial están en relación a los serotipos 68 y 71 y en nuestro estudio únicamente se realizó la RCP- TR pan enterovirus por lo que los resultados no serían del todo concluyentes, además en este estudio no se anotaron factores de riesgo para epilepsia previo a la infección que podrían influir en la mayor presentación de epilepsia en nuestra población.

Al igual que en otros estudios no se reportaron casos de fallecimiento. Sin embargo, estos datos deben interpretarse con cautela ya que nuestra muestra es pequeña e incluye un único centro de reclutamiento.

En el Hospital Nacional de niños este es el primer estudio que se realiza con respecto a esta patología infecciosa.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

- 1.El *Enterovirus* es un microorganismo que causa importante morbilidad en la población pediátrica que acude al Hospital Nacional de Niños.
- 2.Se documentó una alta prevalencia principalmente en neonatos y lactantes, por lo que desde el punto de vista de salud pública es muy importante la determinación del comportamiento epidemiológico de las infecciones virales del SNC, ya que conociendo la epidemiología local, se puedan tomar decisiones con respecto al manejo y el tratamiento de estas infecciones; con el fin de evitar el uso de antibióticos, antivirales, exámenes complementarios, procedimientos y estancias hospitalarias prolongadas innecesarias.
- 3.En la población de estudio del HNN, se documentó un pico estacional claro en los meses abril-mayo-junio. Por lo que se recomienda realizar un estudio prospectivo para ver si se puede replicar la información.
- 4.En la población de estudio se documentó una alta prevalencia de complicaciones, sin embargo es recomendable realizar estudios más amplios para intentar replicar esta información, así como un seguimiento a largo plazo para valorar.
- 5.Sería ideal descentralizar la prueba de RCP-TR por Enterovirus, para que esté disponible como insumo diagnóstico en los principales centros de salud del país.
- 6.Al ser la población neonatal la más afectada se recomienda que esta prueba forme parte de los estudios realizados durante tamizaje por sepsis neonatal.

LIMITACIONES Y SEGOS

1. El número de muestras no fue lo suficientemente grande para poder definir con mayor precisión la prevalencia de enterovirus por grupo etario y presentación clínica. Sin embargo es el primer estudio a nivel nacional que determina la prevalencia de este germen en la población pediátrica atendida en el Hospital Nacional de Niños.
2. Un solo centro de atención y reclutamiento, lo cual no necesariamente implica que estrictamente en el resto de hospitales públicos y privados del país la situación sea la misma.
3. El período de enrolamiento si bien es cierto abarcó 26 meses, podría ampliarse a más meses de estudio para tratar de replicar la tendencia estacional de presentación que se documentó.
4. Se utiliza una prueba de RCP-TR "Pan-Enterovirus" por lo que no hay serotipificación, y se desconoce la información del Serotipo de EV circulante más prevalente.
5. Las limitaciones propias de un estudio retrospectivo transversal como lo son la ausencia de información y las variables incompletas.

ANEXOS

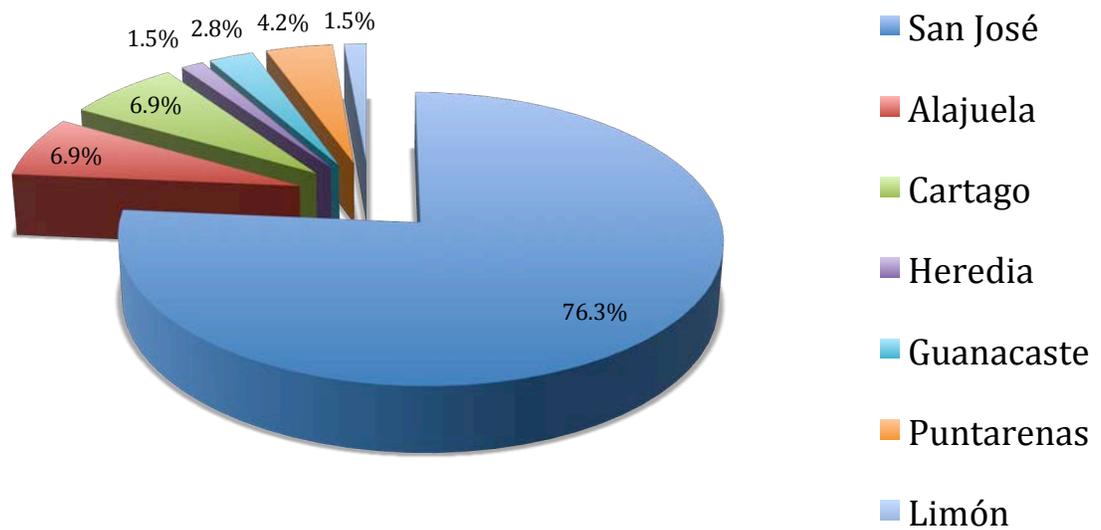
Tabla N1

Tabla 1. Características epidemiológicas de pacientes con diagnóstico de infecciones SNC por Enterovirus en el HNN: Marzo 2013 a Mayo 2015. n=72		
Características Epidemiológicas		
Característica	Nº	%
Género		
Masculino	41	56.9
Femenino	31	43.1
Etnia		
Caucásica	70	97.2
Negra	2	2.8
Edad meses		
	Media 29m	
<1mes	36	50
2-24meses	11	15.3
24m-60m	8	11
>60meses	17	23.7

Fuente: Expedientes Clínicos, Hospital Nacional de Niños, “Dr. Carlos Sáenz Herrera”.

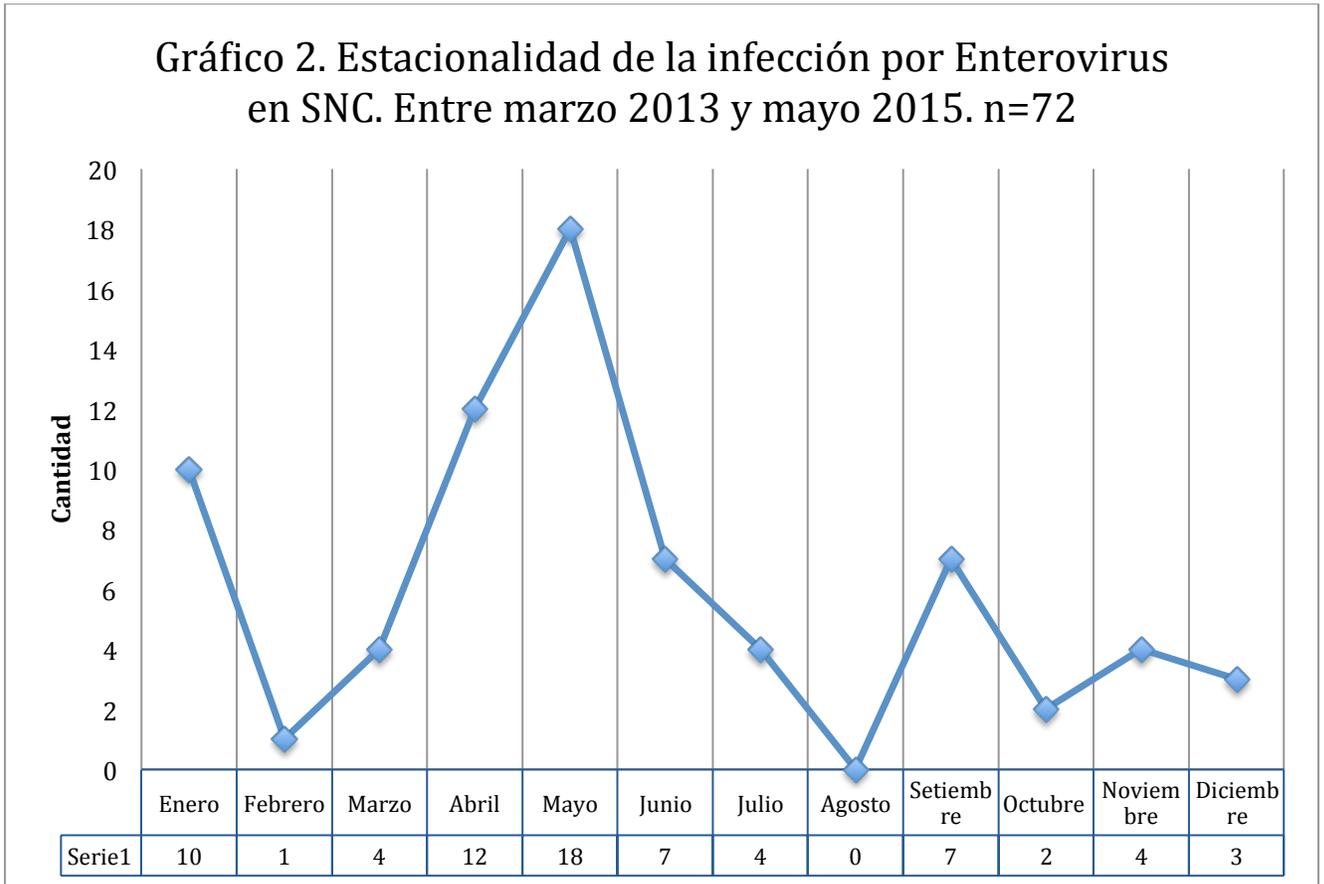
Gráfico N1

Gráfico 1. Distribución por provincias de los pacientes con PCR positiva por Enterovirus en LCR del HNN. Entre marzo 2013 y mayo 2015



Fuente: Expedientes Clínicos, Hospital Nacional de Niños, "Dr. Carlos Sáenz Herrera".

Gráfico N2



Fuente: Expedientes Clínicos, Hospital Nacional de Niños, “Dr. Carlos Sáenz Herrera”.

Tabla N2

Tabla 2. Presentación clínica de los pacientes con infección por Enterovirus en LCR. Entre marzo 2013 y mayo 2015. n=72		
Presentación clínica	No	%
Meningitis	60	83.3
Encefalitis	5	6.9
Meningoencefalitis	7	9.8
TOTAL	72	100

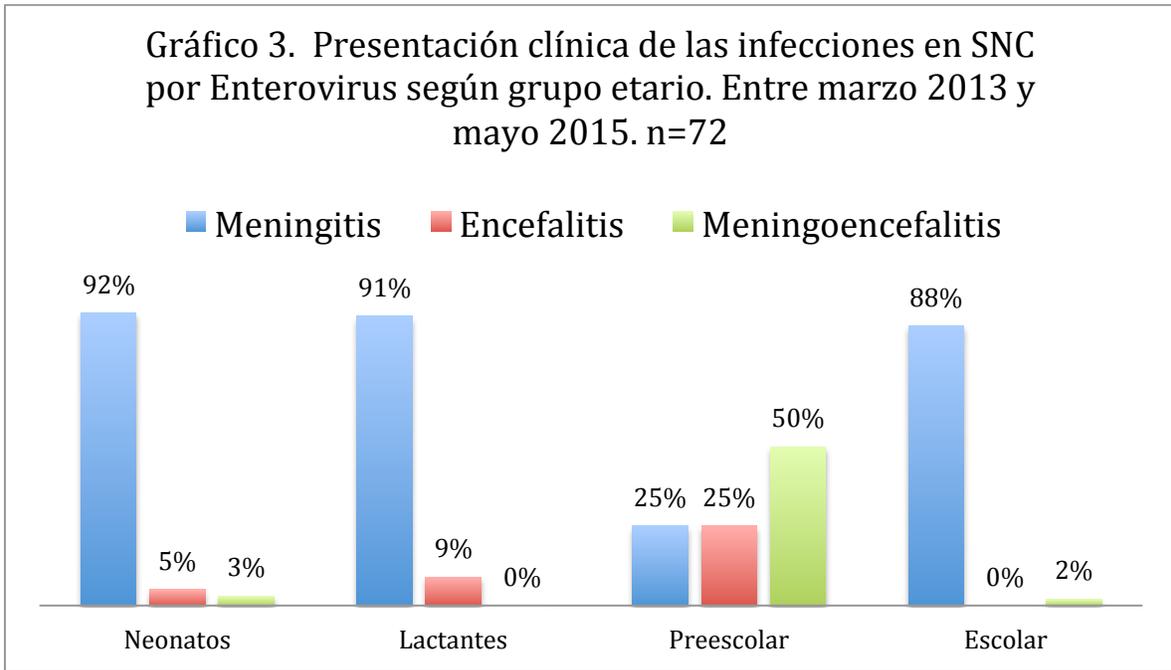
Fuente: Expedientes Clínicos, Hospital Nacional de Niños, "Dr. Carlos Sáenz Herrera".

Tabla N3

Tabla 3. Presentación clínica de las infecciones en SNC por Enterovirus según grupo etario. Entre marzo 2013 y mayo 2015. n=72								
Presentación clínica	Neonato <1 mes		Lactante 1-24meses		Preescolar 24-60 meses		Escolar >60 meses	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Meningitis	33	91.7	10	91	2	25	15	88.2
Encefalitis	2	5.5	1	9	2	25	0	0
Meningoencefalitis	1	2.8	0	0	4	50	2	11.8
TOTAL	36	100	11	100	8	100	17	100

Fuente: Expedientes Clínicos, Hospital Nacional de Niños, “Dr. Carlos Sáenz Herrera”.

Gráfico N3



Fuente: Expedientes Clínicos, Hospital Nacional de Niños, “Dr. Carlos Sáenz Herrera”.

Tabla N4

Tabla 4. Principales signos y síntomas identificados en pacientes con infección en SNC por Enterovirus. Entre marzo 2013 y mayo 2015. n=72		
Signo/Síntoma	No	%
Fiebre	62	86
Irritabilidad	50	69.4
Vómitos	35	48.6
Cefalea	24	33.3
Rigidez nuchal	15	20.1
Convulsiones	13	18
Exantema	11	15.3
Ataxia	9	12.5
Alteración conciencia	7	9.7

Fuente: Expedientes Clínicos, Hospital Nacional de Niños, “Dr. Carlos Sáenz Herrera”.

Tabla N5

Tabla 5. características del LCR de pacientes con infecciones por Enterovirus. Entre marzo 2013 y mayo 2015. n=72			
		Nº	%
Gram sin bacterias		72	100
Aspecto	Turbio	10	13.9
	Claro	62	86.1
Hipogluorraquia		0	0,0
Hiperproteíorraquia		10	13.8
Pleocitosis		31	43
Bacteriología/Virología		Nº	%
Cultivos LCR Negativo		72	100
PCR Enterovirus Positiva		72	100

Fuente: Expedientes Clínicos, Hospital Nacional de Niños, “Dr. Carlos Sáenz Herrera”.

Tabla N6

Tabla 6. Neuroimagenes realizadas en los pacientes con infección en SNC por Enterovirus. Entre marzo 2013 y mayo 2014. n=72		
Neuroimagen	Nº	%
TAC	19	26.4
US	7	9.72
RMN	1	1.4

Fuente: Expedientes Clínicos, Hospital Nacional de Niños, "Dr. Carlos Sáenz Herrera".

Tabla N7

Tabla 7. Complicaciones documentadas en los pacientes con infecciones en SNC por Enterovirus. Entre marzo 2013 y mayo 2015. n=72		
Complicaciones	Nº	%
Edema	2	66.6
Hemorragia Intracraneana	1	33.4
TOTAL	3	100

Fuente: Expedientes Clínicos, Hospital Nacional de Niños, “Dr. Carlos Sáenz Herrera”.

Tabla N8

Tabla 8. Secuelas documentadas en los pacientes con infecciones en SNC por Enterovirus. Entre marzo 2013 y mayo 2015. n=72		
Secuelas	Nº	%
Epilepsia	5	83.3
Hipoacusia	1	16.7
TOTAL	6	100

Fuente: Expedientes Clínicos, Hospital Nacional de Niños, “Dr. Carlos Sáenz Herrera”.

BIBLIOGRAFIA

1. Enrique Paris Mancilla, Ignacio Sánchez, Daniel Beltramino, Alfonso Copto García. **Meneghello**. Pediatría. V. 2013.
2. Mandell, Douglas and Bennett's **Principles and Practice of Infectious Diseases**. 8a edición. Churchill Livingstone – Elsevier. 2014.
3. Soler CHM, Vergara FR, Silva VM, et al. **Detección de enterovirus mediante transcripción reversa y reacción de polimerasa en cadena en líquido cefalorraquídeo de niños con meningitis aséptica**. Rev Chil Infect. 2001;18(3):175-181.
4. Romero J, Newland J. **Viral Meningitis and Encephalitis: Traditional and Emerging Viral Agents**. Semin Pediatr Infect Dis. 2003;14(2):72-82.
5. Espinoza, Iván O et al . **Infecciones del sistema nervioso central por enterovirus en niños atendidos en un hospital de Lima, Perú**. Rev. perú. med. exp. salud publica, Lima, v. 28, 2011, (4): 602-609.
6. Espinoza Iván O et al. **Infecciones del sistema nervioso central por enterovirus en niños atendidos en un hospital de Lima, Perú**. *Rev. perú. med. exp. salud publica* [online]. 2011, vol.28, n.4 pp. 602-609 .
7. Cheol Soon Choi, M.D., Yun Jung Choi, M.D., Ui Yoon Choi, M.D. et al. **Clinical manifestations of CNS infections caused by enterovirus type 71**. Korean J Pediatr 2011;54(1):11-16
8. Carrasco Fernández JR, Gómez-Pastrana D, Alados Arboledas JC, et al: **Impact of introducing an enterovirus polymerase chain reaction in the management of aseptic meningitis**. An Pediatría, Barcelona. 2014: 82(1): e26-e29.

9. Yun KW, Choi EH, Cheon DS, et al. **Enteroviral meningitis without pleocytosis in children.** Arch Dis Child. 2012;97:874–878.
10. Menasalvas-Ruiz AI, Salvador-García C, Moreno-Docón A, et al. **Enterovirus reverse transcriptase polymerase chain reaction assay in cerebrospinal fluid: An essential tool in meningitis management in childhood.** Enferm Infecc Microbiol Clin. 2013;31:71-75.
11. Todd W. Lyons, MD, Alexander J. McAdam, MD, PhD, Keri A. Cohn, Et al. **Impact of rapid enterovirus molecular diagnosis on the management of infants, children, and adults with aseptic meningitis.** J Hospital Medicine 2012 (7), 517-520.
12. Huizing KM, Swanink CM, Landstra AM, et al. **Rapid enterovirus molecular testing in cerebrospinal fluid reduces length of hospitalization and duration of antibiotic therapy in children with aseptic meningitis.** Pediatr Infect Dis J. 2011(30):1107-1109.
13. Seiden JA, Zorc JJ, Hodinka RL, et al. **Lack of cerebrospinal fluid pleocytosis in young infants with enterovirus infections of the central nervous system.** Pediatr Emerg Care 2010 (26):77–81.
14. **Mary Anne Jackson, M.D. EV-D68: Not your usual enterovirus.** Descargado de: <http://aapnews.aapublications.org/> by guest on August 7, 2015.