



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Cartas científicas

Meningitis por enterovirus en niños menores de 3 meses



Enteroviral meningitis in infants under 3 months

En el lactante menor de 3 meses la fiebre puede ser el síntoma principal o la única manifestación de una enfermedad potencialmente grave, por lo que diferenciar entre una infección bacteriana invasora y otros procesos continúa siendo un reto diagnóstico. En los últimos años, las técnicas moleculares mediante reacción en cadena de polimerasa (PCR) han permitido realizar un diagnóstico etiológico precoz y fiable de algunos gérmenes, especialmente virus, modificando ciertos aspectos del manejo hospitalario¹. Entre estos, los enterovirus han adquirido más importancia en los últimos años y durante la época epidémica pueden suponer hasta el 65% de las hospitalizaciones por síndrome febril en niños².

Presentamos una serie observacional prospectiva de 39 lactantes menores de 3 meses (16 neonatos) con meningoencefalitis por enterovirus diagnosticados por PCR en líquido cefalorraquídeo (LCR) ingresados en un hospital de tercer nivel durante un período de 4 años (septiembre 2012-septiembre 2016). Se usó la PCR específica en tiempo real (MutaREX[®] Enterovirus rt-PCR Kit, Immundiagnostik AG, Alemania). Se excluyeron 3 pacientes con coinfección bacteriana, todos con infección del tracto urinario por *Escherichia coli*.

Las principales características clínicas y analíticas se recogen en la tabla 1. El motivo de consulta más frecuente fue la fiebre aislada (89,7%), presentando el 95% buen estado general. En el LCR, el recuento leucocitario osciló entre 2 y 1.263 células/ μ l (mediana 36 células/ μ l), con predominio de mononucleares. Se observó pleocitosis en el 64% de los pacientes. La estancia media hospitalaria fue de $4,8 \pm 4$ días (mediana 4). El 79,5% recibió antibioterapia empírica, con una duración media del tratamiento de $4,2 \pm 5,7$ días (mediana 3), suspendiéndose en el 50% de los pacientes el mismo día de obtención de resultado de la PCR. La evolución clínica fue favorable en todos los casos, salvo un paciente que requirió ingreso en cuidados intensivos por síndrome de sepsis-like (fallo hepático, coagulopatía, trombocitopenia) por Echovirus11. En 26 pacientes se solicitó estudio viral en aspirado nasofaríngeo, aislándose el enterovirus en el 73% de las muestras.

No se obtuvieron resultados estadísticamente significativos al comparar a los pacientes en edad neonatal (<28 días) con el resto de la muestra, salvo menor desarrollo de exantema en el grupo de neonatos (21,7 vs. 0%; $p = 0,046$).

La incorporación de las técnicas moleculares a la práctica clínica ha permitido que muchos cuadros previamente clasificados como fiebre sin foco o meningitis asépticas sean identificados como infecciones por enterovirus. Se ha demostrado previamente que la determinación de PCR para enterovirus en LCR se asocia a una disminución de los días de estancia hospitalaria y de antibioterapia¹.

Tabla 1

Características clínicas y analíticas de lactantes <3 meses con meningoencefalitis por enterovirus

Sexo, varón	22 (56,4%)
Edad, días	40 \pm 23
Neonato	16 (41%)
Prematuridad (<37 sem)	6 (15,4%)
Buen estado general	37 (95%)
Temperatura máxima al comienzo	38,3 \pm 0,36
Motivo de consulta, fiebre	35 (89,7%)
Ambiente epidémico familiar	22 (56,4%)
Clínica respiratoria	8 (20,5%)
Clínica gastrointestinal	3 (7,7%)
Exantema	5 (12,6%)
Plasma	
Leucocitos (/ μ l)	9.232 \pm 3.128
PCR (mg/dl)	0,89 \pm 0,98
PCT (ng/ml), n = 13	0,27 \pm 0,37
Plaquetas (/ μ l)	364.000 \pm 124.000
LCR	
Leucocitos en LCR (/ μ l)	178 \pm 291
% MNC	61,4 \pm 27,9
Proteínas en LCR (mg/dl)	70,1 \pm 47,7
Glucosa en LCR (mg/dl)	50 \pm 10,4

LCR: líquido cefalorraquídeo; MNC: mononucleares; PCR: proteína C reactiva; PCT: procalcitonina.

Variables cuantitativas expresadas como media y desviación estándar. Variables cualitativas expresadas como «n» y porcentaje sobre la muestra total.

En nuestra serie se suspendió la antibioterapia empírica el mismo día de obtención de la PCR hasta en el 50% de los casos, de lo cual es fácil concluir las potenciales ventajas a nivel asistencial y económico.

En nuestra muestra los pacientes no presentaron alteraciones analíticas relevantes en sangre y confirmamos que la pleocitosis en LCR no es un marcador fiable de infección por enterovirus en niños pequeños, lo cual podría estar relacionado con una menor respuesta inflamatoria del lactante a la infección por enterovirus^{3,4}.

El resultado positivo del cultivo de aspirado nasofaríngeo (el 73% en nuestra serie), no siendo decisivo en el manejo terapéutico durante el ingreso, indica que el estudio del enterovirus en otros líquidos orgánicos podría ser útil en el diagnóstico de niños con meningitis aséptica. Foray et al. comparan el uso combinado del aspirado faríngeo y LCR para mejorar la detección del enterovirus en niños con meningitis aséptica, detectando enterovirus en el 75% de casos en comparación al 32% cuando analizan solo el LCR⁵. En otro estudio durante un brote de encefalitis por enterovirus-71 en niños se observó que no siempre se detecta en LCR, requiriendo el estudio del enterovirus en aspirado nasofaríngeo y/o heces. Entre las posibles explicaciones están la menor carga viral a nivel de LCR o transitoriedad del enterovirus en el LCR⁶.

En conclusión, las meningitis por enterovirus suelen ser cuadros benignos incluso en lactantes pequeños. Creemos que la

determinación de enterovirus en LCR es recomendable en el estudio de todos los lactantes febriles menores de 3 meses en los que se practique punción lumbar, aún cuando no presenten pleocitosis. El empleo de técnicas moleculares podría contribuir potencialmente a reducir días de antibioterapia innecesaria.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses que declarar.

Bibliografía

1. King RL, Lorch SA, Cohen DM, Hodinka RL, Cohn KA, Shah SS. Routine cerebrospinal fluid enterovirus polymerase chain reaction testing reduces hospitalization and antibiotic use for infants 90 days of age or younger. *Pediatrics*. 2007;120:489–96.
2. March B, Eastwood K, Wright IM, Tilbrook L, Durrheim DN. Epidemiology of enteroviral meningoencephalitis in neonates and young infants. *J Paediatr Child Health*. 2014;50:216–20.
3. Tebruegge M, Curtis N. Enterovirus infections in neonates. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2009;14:222–7.
4. Seiden JA, Zorc JJ, Hodinka RL, Shah SS. Lack of cerebrospinal fluid pleocytosis in young infants with enterovirus infections of the central nervous system. *Pediatr Emerg Care*. 2010;26:77–81.
5. Foray S, Pailoud F, Thouvenot D, Floret D, Aymard M, Lina B. Evaluation of combining upper respiratory tract swab samples with cerebrospinal fluid examination

for the diagnosis of enteroviral meningitis in children. *J Med Virol*. 1999;57:193–7.

6. Pérez-Vélez CM, Anderson MS, Robinson CC, McFarland EJ, Nix WA, Pallansch MA, et al. Outbreak of neurologic enterovirus type 71 disease: a diagnostic challenge. *Clin Infect Dis*. 2007;45:950–7.

Marta Seoane Rodríguez^a, Angelina Cañizares Castellanos^b
y Alejandro Avila-Alvarez^{a,*}

^a *Unidad de Neonatología, Servicio de Pediatría, Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (CHUAC), Sergas, A Coruña, España*

^b *Servicio de Microbiología, Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (CHUAC), Sergas, A Coruña, España*

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: alejandro.avila.neonatologia@gmail.com
(A. Avila-Alvarez).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2017.01.013>
0213-005X/

© 2017 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Todos los derechos reservados.

Hepatitis aguda fulminante por virus B durante el tratamiento del virus de la hepatitis C con antivirales de acción directa en paciente infectado con VIH



Acute fulminant hepatitis B during hepatitis C virus therapy with direct-acting antivirals in a patient co-infected with HIV

La coinfección de virus de la hepatitis C (VHC) y B (VHB) es común en la práctica clínica. Comunicamos un caso de fallo hepático fulminante por reactivación de VHB en un paciente con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) tras el tratamiento del VHC.

Se trata de un varón de 53 años diagnosticado en 1998 de infección por VIH a raíz de una tuberculosis pulmonar, con buena respuesta actual al tratamiento antirretroviral. Además, presentaba infección crónica VHC genotipo 1a y antecedente de infección previa por VHB con anticuerpo del core IgG (anti-HBc IgG) positivo, con antígeno de superficie (HBsAg) y anticuerpo (anti-HBs) negativos y niveles de ADN-VHB indetectables, previo inicio de tratamiento con antivirales de acción directa (DAA).

Con respecto a la infección por VIH, el paciente había realizado varios esquemas de tratamiento previo con múltiples fracasos y desarrollo de resistencias. En 2011 se pauta tratamiento con tenofovir (TDF), abacavir y atazanavir potenciado con ritonavir. Posteriormente, dado un discreto empeoramiento de la función renal, se retira TDF y se simplifica a monoterapia darunavir/cobicistat, con carga viral indetectable y cifras de linfocitos T CD4 entre 500–800/mm³ desde entonces (800/mm³ linfocitos T CD4 en el último control realizado, previo inicio de tratamiento VHC).

En octubre de 2013 se inicia tratamiento para VHC según esquema interferón pegilado alfa-2a, 180 µg, una inyección semanal y ribavirina 1.000 mg al día (3-0-2), con lo que la carga viral VHC desciende 3 logaritmos en la semana 4 de tratamiento. Se planteó añadir antivirales directos de primera generación (telaprevir), pero el paciente rechaza continuar con el tratamiento por mala tolerancia al interferón.

En diciembre de 2015 presenta carga viral VHC de 2.181.330,11 UI/ml con elastometría hepática 12 Kpa. Dado que ya disponíamos de DAA, se inicia tratamiento con sofosbuvir y ledipasvir durante 12 semanas¹. En la semana 2 la carga viral había descendido a 284,51 UI/ml, 30,45 UI/ml en la semana 4 y menos de 15 UI/ml a partir de la semana 8, alcanzándose respuesta viral sostenida en la semana 4 postratamiento.

Un mes más tarde el paciente consulta por dolor abdominal, náuseas e ictericia, con bilirrubina total 10,98 mg/dl, bilirrubina directa 8,75 mg/dl, GOT 1.025,40 UI/l, GPT 642 UI/l e INR 1,30. Se evidenció una carga viral VHB de 6.193.455,96 UI/ml, con un patrón serológico HBsAg, anti-HBc IgM y HBeAg positivos. La carga viral VHC permanecía indetectable, y el virus de la hepatitis D fue negativo. Por lo tanto, nos encontramos ante un cuadro de hepatitis aguda por VHB.

Se inicia tratamiento con entecavir (ya se había suspendido previamente el TDF por alteración de la función renal); sin embargo, la evolución clínica fue desfavorable y es incluido en estudio de pretrasplante hepático. A pesar del tratamiento el paciente empeora, por lo que se traslada a la Unidad de Cuidados Intensivos, donde continúa con mala evolución clínica y fallece a consecuencia de la insuficiencia hepática aguda.

Se solicitó la carga viral del VHB a partir de las muestras almacenadas durante el tratamiento del VHC, que resultó indetectable al inicio del tratamiento y en la semana 2, pero que progresivamente asciende a 98,80 UI/ml en la semana 8 de tratamiento y hasta 82.700 UI/ml en la semana 4 postratamiento (fig. 1).

Hasta el momento, el riesgo de reactivación del VHB es bien conocido en el contexto de la terapia inmunosupresora². Sin embargo, se están comunicando varios casos de reactivación del VHB después del tratamiento con DAA en pacientes coinfectados VHC-VHB, la mayoría de ellos sin repercusión clínica, con buena respuesta al tratamiento con análogos nucleótidos/nucleósidos^{3,4}, excepto una paciente de 59 años con genotipo 1b, que desarrolló en la semana 11 de tratamiento una hepatitis aguda fulminante por VHB que requirió trasplante hepático⁵.

En pacientes coinfectados VHC-VHB, el ADN VHB suele estar bajo o indetectable⁶, aunque puede fluctuar, siendo el VHC la