



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

UAB

Universitat Autònoma de Barcelona
Facultat de Medicina

2021

DEPARTAMENT DE PEDIATRIA, GINECOLOGIA I OBSTETICIA I MEDICINA PREVENTIVA I
SALUT PÚBLICA



importancia de los Enterovirus en la Sepsis Neonatal

Tesis Doctoral de Elisenda Moliner Calderón

Director de tesis Dr. Josep Figueras Aloy

Directora s de tesis Dra. Gemma Ginovart Galiana y Dra. Nuria Rabella García

Tutor de tesis Dr. Antonio Mur Sierra

Barcelona 2021

Departament de Pediatria, Obstetrícia i Ginecologia, Medicina Preventiva i Salut Pública

TITULO:

**“IMPORTANCIA DE LOS ENTEROVIRUS EN LA SEPSIS
NEONATAL”**



Tesis Doctoral

Elisenda Moliner Calderón

Barcelona 2021

Directores de Tesis **Dr. Josep Figueras Aloy**
Dra. Gemma Ginovart Galiana
Dra. Núria Rabella Garcia

Tutor: Antonio Mur Sierra

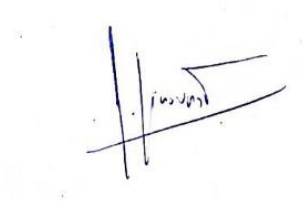
Departament de Pediatria, Obstetrícia i Ginecologia,
Medicina Preventiva i Salut Pública

Los que suscriben, Dra. Gemma Ginovart Galiana (Servicio de Pediatría, Hospital Germans Trías i Pujol), y Dra. Núria Rabella Garcia (Servicio de Microbiología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau) Profesora Asociada de Microbiología de la UAB

CERTIFICAN que:

El presente trabajo: “Importancia de los Enterovirus en la Sepsis Neonatal”, presentado por Elisenda Moliner Calderón, licenciada en Medicina por la Universidad Autónoma de Barcelona, para optar al grado de Doctor por la Universidad Autónoma de Barcelona, ha sido desarrollado bajo su dirección y reúne todos los requisitos necesarios para su lectura y defensa pública.

Barcelona, a 15 de abril de 2021



Fdo. Dra. Gemma Ginovart Galiana



Fdo. Núria Rabella Garcia

Agradecimientos

No recuerdo otra profesión a la que quisiera dedicarme que la medicina. Desde mi infancia los juegos se sucedieron entre hospitales. Mi hermano fue el primero en dejar la ingeniería para ser médico y posteriormente, diferentes miembros de la familia fueron apasionándose por la misma profesión. Probablemente fue la enfermedad de mi madre la que determinó nuestra dedicación. Mi madre luchó durante años para seguir junto a nosotros y casi consiguió ganar la partida. Mi padre estuvo siempre apoyándonos, consolándonos y por encima de todo amándonos. Con este trabajo quiero agradecer infinitamente a mi padre por estar siempre en los momentos más difíciles de mi vida y juntos haber superado muchos obstáculos.

Gracias a mi director el Dr. Josep Figueras Aloy, cuya profesionalidad y dedicación al trabajo fue un ejemplo a seguir para mí. Gracias por el soporte y disponibilidad permanente sin su ayuda no hubiese sido posible este trabajo.

Gracias a mis codirectoras de tesis las doctoras Gemma Ginovart Galiana y Núria Rabella García que me animaron a iniciar este trabajo y confiaron en mí.

Gracias a Marga Del Cuerpo por su dedicación al estudio de los enterovirus que ha permitido la detección y aislamiento de los diferentes tipos de enterovirus de este estudio.

Quiero agradecer especialmente a mis compañeras de trabajo y amigas María José García, Esther López y Remei Tarragó, por dispensarme de algunas tareas diarias para que pudiera dedicarme a finalizar este proyecto y por ser mi punto de apoyo cuando decaigo.

Gracias a todos a mis maestros y compañeros de profesión por acompañarme en el aprendizaje de las infecciones en pediatría, especialmente a Claudia Fortuny y a Adela Retana.

Gracias a todo el personal de enfermería y auxiliares de la Unidad Neonatal del Hospital de Sant Pau por entenderme y apoyarme en nuestro día a día, sin vosotras sería muy difícil, sois mi otra familia.

Gracias a todos los recién nacidos que han luchado desde el primer día de vida para superar su enfermedad y a sus familias por haber depositado su confianza en nosotros. Sois unos héroes. Y muy especialmente a PAUETS, la asociación de padres y madres “Dels Mes Petits de Sant Pau” que de manera desinteresada e incondicional ayudan a la Unidad Neonatal día a día y sobre todo, ayudan a las madres y a los padres de los recién nacidos ingresados a mitigar su dolor.

Y gracias sobre todo a Fernando y a mis hijos Marc, Àlex y Guillem por la paciencia infinita que habéis tenido durante estos 2 años que ha durado la elaboración de esta tesis. Me habéis permitido compaginar el trabajo y la familia. Os quiero ***“sois lo más importante para mí”***.

A mis padres, por su entrega absoluta. Os echo de menos.

ABREVIATURAS

AAP: Academia Americana de Pediatría

1

ACCM: Asociación Americana de Cuidados Intensivos (siglas en inglés)

ANF: Aspirado Nasofaríngeo

APC: Células Presentadoras de Antígeno

ATB: Antibióticos

AUC-ROC: Área bajo la curva-ROC (siglas en inglés)

BRC: Bacteriemia Relacionada con Catéter

CK: Creatinquinasa

CV: Virus coxsackie

CVA: Virus coxsackie A

CVB: Virus coxsackie B

CMH: Complejo Mayor de Histocompatibilidad

CMV: Citomegalovirus

DBP: Displasia broncopulmonar

DDV: Días de vida

DE: Desviación estándar

E: Echovirus

2

ECMO: Oxigenación por Membrana Extracorpórea

EG: Edad gestacional

EHE: Enfermedad Hipertensiva del Embarazo

EV: Enterovirus

HC: Hemocultivo

IC: Intervalo de Confianza

IBI: Infección Bacteriana Invasiva

IBN: Índice de Bandas/Neutrófilos

IC 95%: Intervalo de confianza del 95%

ICTV: Comité Internacional de Taxonomía Viral (siglas en inglés)

IDSA: Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (siglas en inglés)

IFN: Interferón

IGG: Inmunoglobulina tipo G

IGIV: Inmunoglobulina Policlonal Endovenosa

IL: Interleucina

IRES: Receptor Interno de Entrada del Ribosoma (siglas en inglés)

ITU: Infección de Tracto Urinario

LM: Lactancia Materna

LCR: Líquido Cefalorraquídeo

NAVM: Neumonía Asociada a Ventilación Mecánica

NEC: Enterocolitis Necrosante (siglas en inglés)

NICHHD: Instituto Nacional de Salud Infantil y Desarrollo Humano (siglas en inglés)

NK: Células T Asesinas (siglas en inglés)

NPT: Nutrición Parenteral Total

OMS: Organización Mundial de la Salud

OR: Odds Ratio: Razón de probabilidades (siglas en inglés)

PAMP: Patrones Moleculares Asociados a Patógenos (siglas en inglés)

PAI: Profilaxis Antibiótica Intraparto

PCT: Procalcitonina

PCR: Proteína C Reactiva

PRRs: Receptores de Reconocimiento de Patrones Antigénicos (siglas en inglés)

HPeV: Parechovirus

PL: Punción Lumbar

PMN: Polimorfonucleares

RN: Recién nacido

RN<1500: Recién nacido con peso menor de 1500 gramos

RNAT: Recién Nacido a Término

RNMBP: Recién nacido de muy bajo peso

RNPT: Recién Nacido Prematuro

RPM: Rotura Prematura de Membranas

ROP: Retinopatía de la prematuridad

RT-PCR: Reacción en Cadena de la Polimerasa en Tiempo Real (siglas en inglés)

SCCM: Asociación Americana de Cuidados Intensivos (siglas en inglés)

4

SB: Sepsis Bacteriana

SGB: Estreptococos del Grupo B

SN: Sepsis Neonatal

SNC: Sistema Nervioso Central

SP: Sepsis Precoz

SPCN: Estafilococo Plasmocoagulasa Negativo

SRIS: Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica

ST: Sepsis Tardía

TH: Células T auxiliaadoras

TGF- β : Factor de Crecimiento Tisular β

UFC: Unidades formadoras de Colonias

VHS: Virus del Herpes Simple

VIH: Virus de la Inmunodeficiencia Humana

VRS: Virus Respiratorio Sincitial

ÍNDICE DE CONTENIDO

ABREVIATURAS	1
ÍNDICE DE CONTENIDO	5
RESUMEN.....	11
RESUM	13
SUMMARY	15
1 INTRODUCCIÓN	17
1.1. INMUNIDAD NEONATAL.....	21
1.2. SEPSIS NEONATAL	25
1.2.1. CLASIFICACIÓN	27
1.2.2. EPIDEMIOLOGIA	30
1.2.3. FACTORES DE RIESGO.....	32
1.2.3.1. SEPSIS PRECOZ.....	32
1.2.3.2. SEPSIS TARDIA	34
○ Sepsis Tardía de Transmisión Vertical.....	34
○ Nosocomial.....	34
○ Sepsis Tardía Comunitaria.....	35
1.2.4. ETIOLOGIA.....	37
1.2.4.1. SEPSIS PRECOZ.....	37
1.2.4.2. SEPSIS TARDIA	38
○ Sepsis Tardía de Transmisión Vertical.....	38

○ Sepsis Tardía Nosocomial.....	39
○ Sepsis Tardía Comunitaria.....	40
1.2.5. CLÍNICA.....	44
1.2.5.1. SEPSIS PRECOZ.....	46
1.2.5.2. SEPSIS TARDÍA.....	48
1.2.6. DIAGNÓSTICO DE SEPSIS NEONATAL.....	50
1.2.7. MANEJO TERAPEÚTICO.....	55
1.2.7.1. TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO EMPÍRICO.....	56
1.2.7.2. TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO DIRIGIDO.....	58
1.2.7.3. TRATAMIENTO DE SOPORTE.....	59
1.2.8. EVOLUCIÓN.....	63
1.3. ENTEROVIRUS.....	65
1.3.1. PICORNAVIRUS.....	67
1.3.2. CLASIFICACIÓN.....	68
1.3.3. ESTRUCTURA Y REPLICACION.....	70
1.3.4. PATOGENIA.....	73
1.3.5. MANIFESTACIONES CLÍNICAS.....	75
1.3.5.1. MENINGITIS.....	75
1.3.5.2. ENCEFALITIS.....	76
1.3.5.3. PARÁLISIS.....	77
1.3.5.4. EXANTEMAS Y ENANTEMAS POR EV.....	77
1.3.5.4. MIOCARDITIS.....	78
1.3.5.5. INFECCIÓN RESPIRATORIA.....	79
1.3.5.6. INFECCIONES POR EV EN INDIVIDUOS INMUNODEPRIMIDOS.....	79
1.3.5.7. PLEURODINIA.....	80
1.3.5.8. ENFERMEDAD OCULAR.....	80
1.3.6. INFECCIÓN PERINATAL POR EV.....	82

1.3.6.1. ANOMALÍAS CONGÉNITAS Y MUERTE FETAL.	84
1.3.6.2. INFECCIÓN ASINTOMÁTICA.....	84
1.3.6.3. ENFERMEDAD FEBRIL INESPECÍFICA.	84
1.3.6.4. INFECCIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL	85
1.3.6.5. ENFERMEDAD NEONATAL GRAVE: SEPSIS, HEPATITIS NEONATAL CON COAGULOPATÍA Y MIOCARDITIS NEONATAL.	85
1.3.6.6. DIAGNOSTICO DIFERENCIAL.....	87
1.3.6.7. DIAGNÓSTICO CLÍNICO.....	87
1.3.7. DIAGNÓSTICO VIROLÓGICO.	89
1.3.8. MANEJO TERAPEÚTICO.	91
1.4. ANTIBIOTERAPIA Y REPERCUSIÓN EN EL RECIÉN NACIDO.	93
1.4.1. MICROBIOMA Y ANTIBIOTERAPIA.....	94
1.4.2. ANTIBIÓTICOS Y SENSIBILIDAD BACTERIANA.....	97
1.4.3. EFECTOS ADVERSOS DEL TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO DE AMPLIO ESPECTRO.	98
1.5. INGRESO HOSPITALARIO Y COSTE ECONOMICO ASOCIADO.....	101
2 JUSTIFICACIÓN	103
3 OBJETIVOS	105
4 MATERIAL Y MÉTODOS.....	107
4.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y DE EXCLUSIÓN.	108
4.2 VARIABLES PARA ANALIZAR.	109
4.3 AISLAMIENTO y CARACTERIZACIÓN DE EV	111
4.4 GRUPOS DE ESTUDIO	113
4.5 METODOLOGÍA PARA SEGUIR.....	114
4.6 CONSIDERACIONES ETICAS.....	115
4.7 TRATAMIENTO ESTADÍSTICO.....	117

5	RESULTADOS.....	119
5.1	ANALISIS DESCRIPTIVO.....	120
5.2	ANALISIS BIVARIANTE.....	124
5.3	ANALISIS MULTIVARIANTE.....	146
5.4	CALCULADORA PARA ESTIMAR LA PROBABILIDAD DE ENFERMEDAD POR EV.....	148
6	DISCUSIÓN.....	155
6.1	PREVALENCIA DE LA SEPSIS NEONATAL Y DE LAS INFECCIONES POR EV EN EL RN DURANTE EL PERIODO ESTUDIADO.....	155
6.2	DIFERENCIAS Y SIMILITUDES CLINICAS ENTRE LA SEPSIS BACTERIANA Y LA INFECCIÓN POR EV EN EL RN.....	157
6.3	DIFERENCIAS EN PARAMETROS ANALÍTICOS EN SANGRE Y LCR ENTRE RN CON SEPSIS BACTERIANA E INFECCIÓN POR EV EN EL RN.....	162
6.4	TRATAMIENTO ADMINISTRADO EN AMBOS GRUPOS.....	166
6.5	EFICACIA DE LAS MUESTRAS BIOLÓGICAS EN EL AISLAMIENTO DE EV.....	170
6.6	EVOLUCIÓN Y SEGUIMIENTO DE LOS RN CON ENFERMEDAD POR EV.....	174
6.7	EPIDEMIOLOGIA DE LAS INFECCIONES NEONATALES EN LOS GRUPOS DE SB Y EV..	176
6.8	ESCALAS PREDICTIVAS Y CALCULADORAS DE RIESGO.....	180
7	CONCLUSIONES.....	187
8	LIMITACIONES.....	189
9	PROPUESTAS DE MEJORA.....	191
10	BIBLIOGRAFIA.....	193
11	FIGURAS.....	227
12	TABLAS.....	231

RESUMEN

INTRODUCCIÓN. Las infecciones neonatales constituyen una de las patologías más prevalentes y representan una de las principales causas de mortalidad durante este periodo de la vida. Gran parte de los recién nacidos (RN) que ingresan durante el primer mes de vida con sospecha de sepsis bacteriana (SB) son diagnosticados de infecciones producidas por virus. Los virus mayormente implicados en la infección neonatal son los enterovirus (EV) con una incidencia de 7 casos por cada 1000 RN.

El objetivo de este estudio es demostrar la importancia de los EV como agentes etiológicos en la infección neonatal por sus diferencias en cuanto al manejo clínico y las medidas terapéuticas a seguir.

MATERIAL Y METODOS. El presente trabajo consiste en un estudio retrospectivo con recogida prospectiva de los datos. Se incluyeron un total de 332 RN de edad gestacional > 34 semanas gestacionales (SG) atendidos en la Unidad de Neonatología del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau entre enero del 2002 hasta diciembre del 2017 y con el diagnóstico inicial de sepsis neonatal (SN).

RESULTADOS. El porcentaje de infecciones por EV fue superior al de SB con un 34,6% y 32,5% respectivamente del total de RN estudiados. Los RN con infección por EV presentan menor patología materna a excepción de la enfermedad hipertensiva del embarazo ($p < 0,001$), son RN sanos con mayor edad gestacional, mayores puntuaciones de Apgar y mayor peso al nacimiento ($p < 0,001$) y en la mitad de los casos existen antecedentes de ambiente epidémico familiar ($p < 0,001$).

La fiebre se presenta en el 72% de los RN con infección por EV y la meningitis es la forma clínica más frecuente afectando al 61,7% de los casos. Las características del líquido cefalorraquídeo

(LCR) de los pacientes con meningitis fueron similares en ambos grupos y solo encontramos diferencias significativas en la concentración de proteínas, superior en el grupo de SB ($p > 0,001$). Las formas graves de la enfermedad fueron poco frecuentes (1,7%). El 51,4% de los pacientes con infección por EV fue sometido a tratamiento antibiótico (ATB).

La detección de EV en muestras de LCR mediante reacción en cadena de la polimerasa-transcriptasa inversa (RT-PCR) mostró una elevada sensibilidad, especificidad y un elevado valor predictivo positivo y negativo en el diagnóstico de la infección por EV.

La evolución clínica de los pacientes con infección por EV fue favorable con resolución sin secuelas en la mayoría de los casos. La letalidad del cuadro en nuestros niños fue del 0,9%.

Los EV más frecuentemente implicados en la enfermedad neonatal por EV fueron E11, E6, E7 y CVB5.

Se obtuvo un modelo predictivo que permite calcular la probabilidad de riesgo de presentar SB o infección por EV y clasificar correctamente el 99% de los RN con una precisión del 95,6%. Las variables que mostraron una asociación con la infección por EV fueron la mayor edad en días de vida en el momento de padecer la enfermedad, mayores puntuaciones en el test de Apgar a los 5 minutos, el mayor peso al nacimiento, el ambiente epidémico y la alteración del sensorio.

CONCLUSIONES. Es necesario la inclusión de los EV en el estudio inicial de los RN con sospecha de sepsis neonatal ya que estas infecciones se presentan con una elevada prevalencia en nuestro estudio. Los RN con EV comparten similitudes clínicas con los RN con SB, pero existen factores que permiten diferenciar las infecciones por EV de las infecciones bacterianas. El hallazgo de estos factores ha permitido elaborar un modelo predictivo que junto a la positividad de las técnicas rápidas para la detección de EV permiten diferenciar estas 2 infecciones y retirar un tratamiento antibiótico innecesario.

RESUM

INTRODUCCIÓ. Les infeccions neonatals son una patologia molt prevalent i representen una de les principals causes de mortalitat durant aquest període de la vida. Gran part dels nadons que ingressen durant el primer mes de vida amb sospita de sèpsia bacteriana (SB) són diagnosticats d'infeccions produïdes per virus. Els virus més implicats en la infecció neonatal són els enterovirus (EV) amb una incidència de 7 casos per cada 1000 nadons.

L'objectiu d'aquest estudi és demostrar la importància dels EV com a agents etiològics de la infecció neonatal per les seves diferències pel que fa al maneig clínic i les mesures terapèutiques a seguir.

MATERIAL I MÈTODES. El present treball es un estudi retrospectiu amb recollida prospectiva de les dades. Es van incloure un total de 332 nadons d'edat gestacional > 34 SG atesos a la Unitat de Neonatologia de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau entre gener de l'any 2002 fins a desembre del 2017 i amb el diagnòstic inicial de sèpsia neonatal (SN).

RESULTATS. El percentatge d'infeccions per EV va ser superior al de SB amb un 34,6% i 32,5% respectivament del total de nadons estudiats. Els nadons amb infecció per EV presenten menor patologia materna a excepció de la malaltia hipertensiva de l'embaràs ($p < 0,001$). Es tracta de nadons sans amb més edat gestacional, majors puntuacions en el test d'Apgar i major pes al naixement ($p < 0,001$). En la meitat dels casos hi ha antecedents d'ambient epidèmic familiar ($p < 0,001$).

La febre es va presentar en el 72% dels nadons amb infecció per EV i la meningitis va ser la forma clínica més freqüent afectant el 61,7% dels casos d'infecció per EV. Les característiques del LCR dels pacients amb meningitis van ser similars en ambdós grups i només van existir diferències significatives en la concentració de proteïnes, superior en el grup de SB ($p > 0,001$). Les formes

greus de la malaltia van ser poc freqüents (1,7%). El 51,4% dels pacients amb infecció per EV va ser sotmès a tractament antibiòtic (ATB).

La detecció d'EV en mostres de LCR mitjançant RT-PCR va mostrar una elevada sensibilitat, especificitat i un elevat valor predictiu positiu i negatiu en el diagnòstic de la infecció per EV.

L'evolució clínica dels pacients amb infecció per EV va ser favorable amb resolució sense seqüeles en la majoria dels casos. La letalitat de el quadre en els nens estudiats va ser del 0,9%.

Els EV més freqüentment implicats en la malaltia neonatal per EV van ser E11, E6, E7 i CVB5.

Es va obtenir un model predictiu que permet calcular la probabilitat de risc de presentar SB o infecció per EV i classificar correctament el 99% dels RN amb una precisió del 95,6%. Les variables que van mostrar una associació amb la infecció per EV van ser la major edat en dies de vida en el moment de patir la malaltia, majors puntuacions en el test d'Apgar als 5 minuts, el major pes al naixement, l'ambient epidèmic i l'alteració del sensorí.

CONCLUSIONS. Cal la inclusió dels EV en l'estudi inicial dels nadons amb sospita de sèpsia neonatal ja que aquestes infeccions es presenten amb una elevada prevalença en el nostre estudi. Els nadons amb infecció per EV tenen similituds clíniques amb els nadons amb SB, però hi ha factors que poden diferenciar les infeccions per EV de les infeccions bacterianes. La troballa d'aquests factors ha permès elaborar un model predictiu que al junt a la positivitat de les tècniques ràpides per a la detecció d'EV permeten diferenciar aquestes dos infeccions i retirar un tractament antibiòtic innecessari.

SUMMARY

INTRODUCTION. Neonatal infections are one of the most prevalent pathologies and represent one of the main causes of mortality during this period of life. Most of the newborns who are admitted during the first month of life with suspected Bacterial Sepsis (BS) are diagnosed with infections caused by viruses. The viruses most involved in neonatal infection are enteroviruses (EV), with an incidence of 7 cases per 1000 newborns.

The objective of this study is to demonstrate the importance of EV as etiological agents in neonatal infection due to their differences in terms of clinical management and the therapeutic measures to be followed.

MATERIAL AND METHODS. The present work consists of a retrospective study with prospective data collection. A total of 332 NBs of gestational age > 34 SG attended in the Neonatology Unit of the Hospital de la Santa Creu i Sant Pau between January 2002 and December 2017 and with the initial diagnosis of Neonatal Sepsis (NS) were included.

RESULTS. The percentage of infections by EV was higher than that of BS with 34,6 and 32,5% respectively of the total of newborns studied. Newborns with EV infection present less maternal pathology except for hypertensive disease of pregnancy ($p < 0.001$). Newborns with EV infection present less maternal pathology except for hypertensive disease of pregnancy ($p < 0.001$), they are healthy newborns with a higher gestational age, higher Apgar scores and higher birth weight ($p < 0.001$) and in the middle of the cases there is a history of a family epidemic environment ($p < 0.001$).

Fever occurs in 72% of newborns with EV infection and meningitis is the most frequent clinical form, affecting at 61.7% of EV infection cases. The CSF characteristics of patients with meningitis were similar in both groups and we only found significant differences in protein concentration,

higher in the BS group ($p > 0.001$). Severe forms of the disease were rare (1.7%). 51.4% of the patients with EV infection underwent ATB treatment.

The detection of EV in CSF samples by RT-PCR showed high sensitivity, specificity, and high positive and negative predictive values in the diagnosis of EV infection.

The clinical evolution of patients with EV infection was favorable with resolution without sequelae in most cases. The case fatality rate in our children was 0.9%.

The EV types most frequently implicated in neonatal EV disease were E11, E6, E7 and CVB5.

A predictive model was obtained that allows calculating the risk probability of presenting BS or EV infection and correctly classifying 99% of the newborns with a precision of 95.6%. The variables that showed an association with EV infection were an older age in days of life at the time of suffering from the disease, higher scores in the Apgar test at 5 minutes, higher birth weight, an epidemic environment, and the alteration of the sensorium.

CONCLUSIONS. The inclusion of EV in the initial study of newborn with suspected neonatal sepsis is necessary because these infections present with a high prevalence in our study. Newborns with EV share clinical similarities with newborns with BS, but we found factors that allow us to differentiate EV infections from bacterial infections. The finding of these factors has made it possible to develop a predictive model that, together with the positivity of the rapid techniques for the detection of EV, allows us to differentiate these 2 infections and withdraw unnecessary antibiotic treatment.

1 INTRODUCCIÓN

Las infecciones neonatales constituyen una de las patologías más prevalentes en la mayoría de los países y representan un grave problema de salud materno-infantil en el mundo. Las infecciones que se presentan en el periodo neonatal son aquellas que afectan a lactantes en los primeros 28 días de vida. Las infecciones neonatales, junto con la prematuridad y la asfixia neonatal, representan las principales causas de mortalidad durante este periodo de la vida^{1,2}.

Un 2% de todos los RN (RN) presentan una infección intraútero y el 10% de los RN adquieren una infección en el primer mes de vida³. Los episodios de infecciones de origen bacteriano afectan a 6,9 millones de RN en el mundo⁴. Estos ocasionan una mortalidad del 1% y provocan discapacidad en el 3% de los RN a término (RNAT)⁵. Estas cifras son 10 veces superiores en prematuros y RN de bajo peso, y su incidencia aumenta en relación con una menor edad gestacional (EG) y un menor peso al nacimiento^{6,7}.

Las infecciones neonatales se clasifican según el momento de inicio y el modo de transmisión en tres categorías: prenatal, perinatal o de inicio precoz y adquiridas o de inicio tardío. Cada una de ellas incluye factores predisponentes, etiología y evolución con características propias. En la sepsis de inicio precoz (SP) es difícil distinguir las infecciones contraídas poco antes del nacimiento de las producidas como resultado del contacto del RN con secreciones maternas durante el parto. Las infecciones tardías se dividen en comunitarias y nosocomiales. Las infecciones neonatales nosocomiales, también denominadas infecciones relacionadas con la asistencia socio-sanitaria, representan un problema creciente y son el porcentaje más frecuente de infecciones en las unidades neonatales. A medida que la tecnología y el conocimiento permiten el tratamiento con éxito de RN de muy bajo peso (RNMBP) o con enfermedades graves,

aumenta el número de RN que sobreviven y que requieren de medidas de soporte intensivo, lo que eleva considerablemente el riesgo de infección.

Las bacterias son responsables de la mayoría de las infecciones que se producen durante la primera semana de vida, y los parásitos y los virus se han descrito asociados clásicamente con infección prenatal. Las bacterias más frecuentemente implicadas en las infecciones neonatales son los estreptococos del grupo B (SGB) o *Streptococcus agalactiae* y *Escherichia coli* y causan el 70% del total de las infecciones bacterianas de aparición precoz^{8,9}. Los estafilococos plasmocoagulasa negativos (SPCN) son responsables del 50% de las sepsis de inicio tardío (ST) de adquisición hospitalaria¹⁰⁻¹². En la ST de adquisición comunitaria, los microorganismos de mayor prevalencia son SGB, *E. coli*, *Streptococcus pneumoniae* y *Staphylococcus aureus*¹³⁻¹⁵.

Diversos estudios demuestran la importancia de los virus como agentes etiológicos de infección postnatal, aunque la incidencia real se desconoce. Los escasos estudios publicados, muestran una incidencia de sepsis vírica variable, desde un 1% hasta un 17%¹⁶⁻¹⁸. El virus del herpes simple (VHS) y los enterovirus (EV) son los virus más frecuentemente aislados en el RN. La incidencia de infección por el VHS durante el periodo neonatal en Europa varía entre 1,65 y 3,2 casos por 100000 RN¹⁹, notablemente inferior a la descrita por EV que es de 7 casos por 1000 RN²⁰. Los EV causan diferentes enfermedades en el periodo neonatal, pero solo el 21% de los RN infectados presentan clínica²⁰.

Es necesario el avance en la prevención y diagnóstico de las infecciones durante el periodo neonatal ya que representan una carga de enfermedad muy elevada, especialmente en países en vías de desarrollo. Las inversiones dedicadas a la investigación en este campo son insuficientes y visiblemente más bajas que las dedicadas a otras infecciones con menor impacto. Ni el tratamiento de la sepsis neonatal (SN) ni las secuelas neurológicas posteriores han cambiado significativamente en los últimos años si se comparan con los avances en otras áreas de atención al RN. El coste sanitario a corto plazo de las infecciones neonatales en Estados

Unidos se calcula en 700 millones de dólares anuales^{21,22}. El 40% de los RN que presentan un episodio de sepsis presentan alteraciones en el neurodesarrollo y al coste inicial se añade la repercusión social y económica posterior²³.

La finalidad de este trabajo es demostrar que los EV son responsables de un número no despreciable de infecciones que se producen en el periodo neonatal y que clínicamente no pueden diferenciarse de una sepsis bacteriana. Muchos de los RN diagnosticados de SN con hemocultivo (HC) negativo no son estudiados para descartar una infección vírica. En este trabajo se demuestra la importancia de incorporar técnicas de diagnóstico virológico para la identificación de virus que son causa de SN no bacteriana. El diagnóstico de una SN de origen vírico es fundamental para realizar un tratamiento adecuado. La falta de aislamiento de un patógeno supone aceptar un diagnóstico de sepsis bacteriana e induce a prolongar el tratamiento antibiótico (ATB) no indicado y la hospitalización del RN.

1.1. INMUNIDAD NEONATAL

La edad neonatal representa un periodo de susceptibilidad frente a las infecciones superior a cualquier otra etapa de la vida. El feto se desarrolla en un ambiente estéril y protegido del rechazo del sistema inmune materno. Los mecanismos implicados en la tolerancia inmunológica del binomio materno-fetal comprenden factores fetales, maternos y placentarios. Esta inmunidad especial permite que el feto no sea reconocido como un estímulo antigénico y por lo tanto destruido. Se ha observado que la pérdida de tolerancia del sistema inmune durante la gestación se asocia a abortos espontáneos y a enfermedad hipertensiva del embarazo (EHE)^{24,25}.

Tras el nacimiento, el neonato se enfrenta a diversos patógenos que activan y maduran su sistema inmune. Durante los 3 primeros meses de vida la inmunidad depende estrechamente de la transferencia placentaria de anticuerpos maternos tipo IgG y de propiedades antimicrobianas de la leche materna (LM).

El sistema inmune consta de 3 niveles de defensa que incluyen 1º: piel y mucosas, con proteínas con efecto antimicrobianos, 2º: sistema inmune innato y 3º: sistema inmune adaptativo.

Las barreras anatómicas como piel y mucosas constituyen la primera línea de defensa frente a las infecciones. Si el patógeno vence esta primera línea de defensa se activa la respuesta inmune innata que pone en marcha diversos mecanismos para eliminar al microorganismo.

El sistema inmune innato produce una respuesta inmunológica inmediata capaz de activarse sin exposición previa a un antígeno específico. El reconocimiento de los antígenos se produce mediante la identificación de regiones biológicas conocidas como patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP). Las células dendríticas y los macrófagos tisulares son las células presentadoras de antígenos (APC). Estas células muestran receptores de reconocimiento de patrones antigénicos (PRRs) que permiten reconocer al patógeno e iniciar la defensa del

huésped. Las APC, tras el reconocimiento de las PAMPs, fagocitan, procesan y fragmentan al antígeno activando dos procesos, el primero de transcripción para la producción de citoquinas y el segundo, la presentación de partes antigénicas del patógeno al complejo mayor de histocompatibilidad (CMH). Estos dos mecanismos inician la respuesta inmune adaptativa con activación de las células T naïve y su diferenciación a subtipos de células T efectoras. (Figura 1) A este proceso se le conoce como sinapsis inmunológica. En este momento se inicia la respuesta inmune adaptativa. Esta respuesta es específica para distintos antígenos y se caracteriza por mejorar la respuesta defensiva frente a exposiciones sucesivas. Sus principales elementos son la inmunidad humoral y la inmunidad celular^{24,25}.

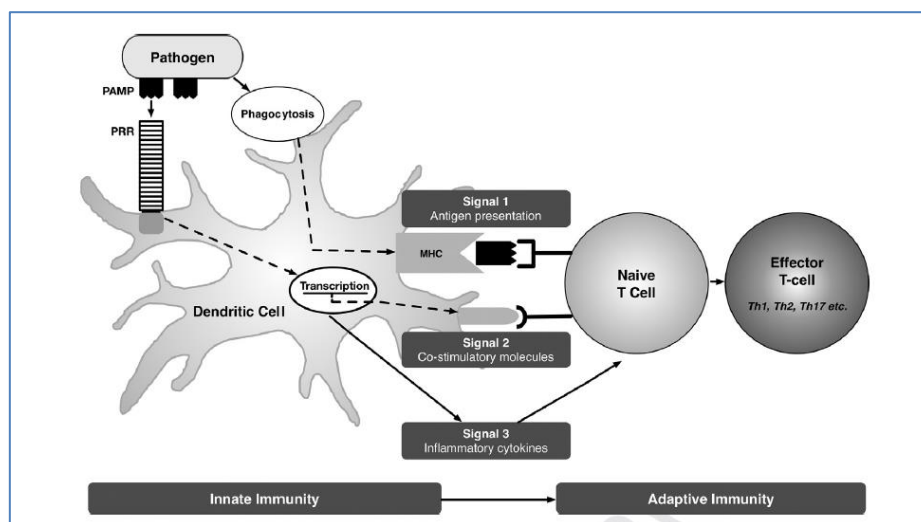


Figura 1. Activación de la respuesta Inmune Humoral y Celular ²⁶.

Se identifican tres subtipos de linfocitos T colaboradores efectoras: los Th1, los Th2 y los Th17. Los Th1 son efectivos en la inmunidad celular con la eliminación de patógenos intracelulares y los Th2 son de gran importancia en la eliminación de microorganismos extracelulares y parásitos mediante la inmunidad humoral. Los Th17 desempeñan un papel fundamental en la respuesta inmune contra bacterias de crecimiento extracelular y hongos. Asimismo, se ha descrito para

ellos un efecto proinflamatorio que les permite hacer de puente entre la inmunidad innata y la inmunidad adaptativa. La diferenciación en Th1, Th2 y Th17 se determina en la sinapsis inmunológica, en función de las citoquinas que están presentes y que funcionan como el tercer mecanismo en el proceso de activación. La Interleuquina (IL) 12 promueve la transformación en células Th1, la IL-4 promueve la transformación en células Th2 y los linfocitos Th17 son activados a través de la IL-23 y factor de crecimiento β (TGF- β). La distinción entre los tres tipos de linfocitos T colaboradores efectores se basa en el panel de citoquinas que producen una vez activados. Los Th1 liberan interferón gamma (IFN- γ) e IL-2, los Th2 liberan IL-4 e IL-13 y los Th17 producen IL-17.

Los RN muestran una polarización débil hacia las células Th1 y una mayor polarización hacia las células Th2 y Th17. La respuesta Th1 se inicia cuando un patógeno es fagocitado por la APC que libera IL-12. La IL-12 estimula las células Natural Killer (NK) que inducen los linfocitos T naïve a convertirse en células efectoras de tipo Th1. Las células Th1 y las células NK producen IFN- γ , que, a su vez, activa a los macrófagos infectados. La activación de IFN- γ induce la producción de citoquinas proinflamatorias que activan la respuesta de linfocitos citotóxicos. Los RN muestran una respuesta débil en la diferenciación de células Th1 y, por lo tanto, una menor producción de IFN- γ que da lugar a una menor activación de las células NK. Ello condiciona una especial vulnerabilidad del RN frente a patógenos intracelulares, pero una resistencia del feto a ser reconocido como un antígeno por el sistema inmune materno^{27,28}.

Los RN presentan niveles de linfocitos B similares a los adultos, sin embargo, estos linfocitos B naïve, responden con menor intensidad frente a citoquinas estimuladoras de su diferenciación y posterior producción de anticuerpos. La producción de anticuerpos está representada fundamentalmente por inmunoglobulinas maternas tipo IgG (IgG), que protegen al RN hasta los 6 meses de vida. Las IgG maternas proceden del paso transplacentario que se produce en el tercer trimestre de la gestación y que representan la inmunidad materna frente a infecciones o

vacunas que ha padecido o recibido la madre antes o durante el embarazo. Las concentraciones de IgG maternas caen progresivamente durante los primeros 3 meses de vida y es a partir de aquí cuando el RN inicia la producción propia de anticuerpos, a consecuencia de la exposición masiva a antígenos que sufre tras el nacimiento. Las concentraciones de inmunoglobulinas A, M, D y E son bajas en los primeros días de vida y su incremento en esta edad sugiere la existencia de una infección prenatal.

El RN presenta menor concentración de la mayoría de las proteínas que forman el sistema de complemento. Este sistema madura a partir del nacimiento y completa su desarrollo sobre los 18 meses de edad. Las concentraciones de CH50 y C3 se encuentran reducidas en el RN a la mitad de los valores existentes en el adulto. Ello condiciona una menor respuesta de opsonización frente a antígenos polisacáridos. Igualmente sucede con el componente C9 que le confiere menor posibilidad de lisis bacteriana, lo que aumenta el riesgo de contraer infecciones bacterianas invasivas (IBI).

Los patógenos a los que con mayor frecuencia están expuestos los RN tras el parto son SGB, *E. coli*, *Listeria monocytogenes*, micobacterias, virus de la familia herpes, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), virus respiratorio sincitial (VRS) y candidas. Estos patógenos causan una gran morbimortalidad no por su virulencia sino por ser los más comunes.

1.2. SEPSIS NEONATAL

La SN incluye diferentes síntomas y signos clínicos que traducen una respuesta inflamatoria sistémica frente a la invasión del RN por un patógeno. Diferentes infecciones localizadas inicialmente en un órgano pueden evolucionar a una SN. Entre ellas se encuentran la meningitis, la neumonía, la osteomielitis, la artritis y las infecciones del tracto urinario (ITU).

En la actualidad, todavía no existe un consenso para la definición de SN. Existe una gran variabilidad en los criterios utilizados por los diferentes investigadores para definir la SN.

La primera definición de consenso de sepsis llegó en el año 1992^{29,30} por parte del colegio americano de medicina intensiva y de la sociedad americana de cuidados intensivos (ACCM-SCCM). Fue en este momento cuando se introdujo el concepto de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS). El SIRS se define como aquellas manifestaciones clínicas que se producen como consecuencia de la respuesta inflamatoria y que pueden ser originadas por diferentes causas, algunas de etiología no infecciosa. Posteriormente, en el 2005 se dan a conocer las definiciones de consenso para sepsis en adultos, niños y RNAT, y se establece la presencia de SIRS como requisito indispensable para hablar de sepsis³¹. Algunos estudios realizados posteriormente a esta definición muestran que, de aplicarse estas definiciones, solo un 53% de los RN con sepsis y HC positivo cumplen los criterios definitorios de sepsis³². Por ello, las definiciones de consenso pediátrico para sepsis no son precisas en los RNAT y no se contemplan para RNPT. Es necesario validar una definición de consenso para definir la SN, imprescindible para poder medir y comparar la incidencia de esta patología, y avanzar en su diagnóstico y tratamiento.

En la actualidad los expertos coinciden en definir tres situaciones: sepsis probada, sepsis probable y sepsis posible³³.

La **SN confirmada o probada** se define como aquella infección que se produce en el RN con signos y síntomas clínicos de disfunción orgánica y en la que se aísla un patógeno como agente responsable.

Los cultivos microbiológicos en fluidos estériles resultan negativos en aproximadamente el 50% de los casos. Este hecho ha obligado a incorporar dos nuevos conceptos como son la sepsis probable y la sepsis posible.

La **sepsis probable** se define como aquel RN que presenta signos y síntomas de infección acompañados de alteraciones hematológicas y aumento de reactantes de fase aguda, pero no se aísla ningún microorganismo.

La **sepsis posible** corresponde a aquel RN que muestra clínica compatible con sepsis y aumento de reactantes de fase aguda, pero sin alteraciones hematológicas y sin aislamiento de un patógeno.

La sepsis probable y la sepsis posible han sido agrupadas bajo el nombre de **sepsis clínica o sepsis presuntiva**³⁴.

Los diferentes patógenos, bacterias, virus, hongos y parásitos, a menudo afectan al RN con una presentación clínica similar, dificultando cómo diferenciar la etiología por su sintomatología. Además, varios síndromes no infecciosos, como el síndrome de dificultad respiratoria del prematuro, los errores congénitos del metabolismo y las cardiopatías congénitas críticas, tienen una presentación clínica similar a la SN.

1.2.1. CLASIFICACIÓN

La clasificación de la SN es algo compleja ya que en ella confluyen factores epidemiológicos que implican un modo de transmisión determinado y también el momento de aparición de la clínica que implica un factor tiempo.

La SN se clasifica según su cronología o momento de aparición en SP y ST. La mayoría de las SP se producen por patógenos que se transmiten desde la madre al feto o RN, pero también existen SP que son producidas por patógenos que han sido transmitidos al RN en las unidades neonatales o en el entorno familiar. De la misma manera una gran parte de las ST se producen por microorganismos hospitalarios en pacientes ingresados y también, por microorganismos procedentes del entorno familiar, pero una parte de las ST se producen por transmisión al RN de patógenos maternos.

Atendiendo al modo de transmisión se pueden diferenciar dos tipos de infección neonatal:

- **Sepsis de transmisión vertical.** La transmisión vertical se produce cuando la infección se transmite de la madre al feto o al RN durante el embarazo, el parto o la lactancia. La mayoría de las sepsis verticales se presentan en un RN de menos de 3 días de vida. Para el diagnóstico de sepsis vertical es necesario el aislamiento de un microorganismo presente en el tracto genitourinario y/o digestivo de la madre.
- **Sepsis de transmisión horizontal.** La infección se produce por el contagio a partir de personas u objetos del entorno del RN. Incluye tanto las infecciones adquiridas en la comunidad como las infecciones adquiridas en el hospital en RN ingresados en las unidades neonatales, también llamadas nosocomiales o relacionadas con la asistencia.

Según la cronología se puede clasificar la SN en dos tipos:

- **Sepsis Precoz (SP).** Causada por la transmisión materna prenatal o durante el parto de organismos invasivos o transmisión vertical. Los cultivos microbiológicos positivos

durante los primeros 3 días de vida son diagnósticos de SP y también los que se presentan dentro de los primeros 7 días en caso de sepsis producida por SGB. En la SP la infección se produce como consecuencia de bacterias presentes en la vagina materna y posterior infección de las membranas ovulares que contienen al feto. Otra forma de adquirir la infección es por contacto directo entre estos microorganismos y el cuerpo del RN a su paso por el canal del parto. También las infecciones que afectan a la madre pueden inducir SP en el RN mediante transmisión hematológica. La SP es consecuencia de la transmisión de patógenos de madre a hijo, también llamada **Sepsis Vertical**.

- **Sepsis Tardía (ST)**. Se produce cuando la infección invasiva tiene lugar en un RN de más de 3 días de vida. La ST implica una adquisición postnatal del patógeno.

En este grupo se pueden diferenciar tres subtipos:

- ST adquirida por transmisión **vertical**, en la que el RN es colonizado por microorganismos presentes en la vagina materna. También asociadas a este mecanismo se incluyen aquellas infecciones que son vehiculizadas a través de la lactancia materna (LM). Este mecanismo se ha descrito asociado a infecciones tardías producidas por SGB^{35,36}.
- ST de adquisición **intrahospitalaria o sepsis nosocomial**, es la infección que se adquiere cuando el RN se encuentra hospitalizado y por lo tanto se encuentra asociada a la asistencia sanitaria. Los RNPT son los más afectados. El aumento en la supervivencia de estos niños asociada a un sistema inmunológico inmaduro, una hospitalización prolongada y a la utilización de tratamientos y dispositivos invasivos son factores que les predisponen a la adquisición de infecciones por gérmenes intrahospitalarios.

- ST de adquisición **comunitaria**, es la infección que adquiere un RN mediante transmisión horizontal, es decir, a partir de microorganismos que infectan o colonizan a personas que tienen contacto con el RN.

1.2.2. EPIDEMIOLOGIA

La SN sigue siendo una de las principales causas de mortalidad, con un número estimado de 600 000 muertes anuales en todo el mundo³⁷. El 95% de estas muertes se producen en países en desarrollo y con escasas inversiones en políticas de salud. La SN representa una de las enfermedades neonatales más comunes incluso en países de altos ingresos.

En el 2016 murieron 2,5 millones de RN, lo que supone el 44% de las defunciones en menores de 5 años. En un 23% de estos la causa de muerte fue una infección. Las infecciones producen el 12% de la mortalidad perinatal, el 9% de la mortalidad neonatal precoz y el 12% de la mortalidad neonatal tardía³⁸.

La SN supone una mayor estancia hospitalaria y un aumento del riesgo de secuelas a largo plazo como son la enfermedad pulmonar crónica y las alteraciones en el neurodesarrollo.

La Sepsis Precoz (SP) representa el 1% del total de ingresos que se producen en las unidades neonatales y afecta entre 0,5 y 1 de cada 1000 RN en países desarrollados, con una mortalidad global del 4-6%³⁹. Esta incidencia es 10 veces superior en RNPT y su aumento es inversamente proporcional al peso y a la EG del RN^{6,7,34,40}. La incidencia en España no es diferente a la registrada en Estados Unidos y Europa. Según datos registrados en el 2016 por el grupo de Hospitales Castrillo, la SP tiene una incidencia de 0,48 por cada 1.000 RN vivos, con una mortalidad del 6%, un 55% menor respecto a la década de los 70⁴¹.

La incidencia de ST es de aproximadamente 8/1000 nacidos vivos, y supone aproximadamente el 7% de los ingresos en una unidad neonatal^{6,39}. De estos episodios aproximadamente el 80% corresponden a sepsis nosocomiales y un 20% a sepsis comunitarias⁴². La profilaxis antibiótica intraparto (PAI) para la prevención de la SP por SGB no ha repercutido en la disminución de la ST.

La mayoría de las ST de origen nosocomial se presentan en prematuros. La sepsis nosocomial afecta entre un 16 y un 30% de los RNPT⁶, con mayores tasas de incidencia entre los de menor peso y menor EG. Aproximadamente el 21% de los lactantes con peso menor de 1500 g (RN<1500) desarrollan 1 o más episodios de ST nosocomial durante su ingreso y el 50% de los RNPT de menos de 28 semanas de EG, presentan un episodio de ST^{6,10,22}. La mortalidad por ST nosocomial en los RN<1500 g es de un 30 a un 50%^{6,22}.

La incidencia de ST comunitaria en RN según Giannoni es del 3,1% en países desarrollados⁴². Al revisar la literatura apenas encontramos trabajos acerca de ST comunitaria en RN. La mayoría de estudios publicados incluyen lactantes con menos de 3 meses de vida y por ello es difícil establecer datos concretos limitados al periodo neonatal.

1.2.3 FACTORES DE RIESGO

Existen diferentes factores que condicionan un incremento del riesgo en adquirir una infección por el RN. Estos factores se pueden dividir en dos: factores de riesgo maternos y factores de riesgo neonatales.

32

1.2.3.1. SEPSIS PRECOZ

Factores de Riesgo Materno

- **Infecciones Maternas.** Las infecciones maternas que ocurren durante la gestación pueden tener repercusiones negativas en el feto y en el RN. Son responsables de abortos, muerte fetal, prematuridad y bajo peso al nacer. La transmisión puede ocurrir por vía hematológica o transplacentaria o por vía ascendente a través del cérvix uterino. El sistema inmune inmaduro del RN depende prácticamente del paso transplacentario de IgG maternas. Cuando las infecciones maternas se presentan cercanas al parto, en ocasiones no se genera suficiente inmunidad para la protección del RN. Las infecciones producidas por citomegalovirus (CMV), el virus de la rubeola, el virus varicela-zoster, y los virus de las hepatitis B y C, se transmiten al feto por vía hematológica, aunque otros patógenos como SGB, *E. coli* y los VHS tipo 1 y 2, lo hacen principalmente por vía ascendente, desde la vagina, colonizando el amnios o por contigüidad al paso del RN por el canal del parto.
- **Rotura prematura de membranas (RPM).** La RPM se define por la rotura del saco amniótico al menos de 1 hora antes del inicio del trabajo del parto. La pérdida de integridad de las membranas amnióticas aumenta el riesgo de corioamnionitis o infección intraamniótica materna y consecuentemente, de infección neonatal. Algunos estudios muestran que aproximadamente el 10% de los RN desarrollan infección después de la RPM^{7,43,44}. El riesgo de que el RN desarrolle una infección es directamente proporcional al tiempo de rotura de las membranas.

Los microorganismos más frecuentemente asociados a SP son SGB y *E. coli* en países desarrollados, mientras que en países en vías de desarrollo predominan las bacterias gramnegativas.

- Corioamnionitis o Infección Intraamniótica. La infección intraamniótica es la causa conocida más frecuente responsable de parto prematuro. La corioamnionitis incrementa el riesgo de pérdida fetal y el de parto prematuro, y la posibilidad de desarrollar infección es de un 5% en el RNAT y de un 15% en el RNPT^{7,43,44}.
- La colonización materna del tracto genital por patógenos, aún en ausencia de infección sintomática, se asocia con mayor probabilidad de infección en el RN en el momento de parto. Los microorganismos más frecuentemente implicados son SGB, *E. coli* y VHS.
- Otros factores se han asociado a SN como determinadas prácticas obstétricas (cesárea emergente, exámenes vaginales repetidos durante el trabajo de parto, monitorización del pH fetal) y la edad materna. Los RN de mujeres con edad menor a 20 años, presentan mayor incidencia de SP, probablemente en relación con una mayor tasa de colonización vaginal por SGB.

Factores de Riesgo Neonatal

- La prematuridad y el bajo peso son los factores que implican mayor riesgo de SN. Los RNPT tienen una incidencia 10 veces superior de sepsis al compararlos con los RNAT^{6,7}. A la inmadurez del sistema inmune del RN se suma la falta de inmunidad humoral adquirida a través del paso transplacentario de IgG maternas.
- Las concentraciones disminuidas de vitamina D en el RN se relacionan con mayor incidencia de SP⁴⁵.
- Otros factores de riesgo asociados para SP son: ictericia, sexo masculino, pérdida de bienestar fetal, hipotermia, anemia, raza negra y alteraciones metabólicas como hipoglucemia.

- La práctica de intervenciones invasivas en el RN como la intubación endotraqueal y la inserción de un catéter vascular umbilical durante la reanimación neonatal en sala de partos se asocia con un mayor riesgo de infección bacteriana. Este tipo de infección, relacionada con maniobras de reanimación en paritorio, está vinculada a patógenos presentes en el tracto genital materno y que colonizan al RN a su paso por el canal del parto, aunque también pueden producirse por invasión de bacterias hospitalarias vehiculizadas a través de los asistenciales que atienden al RN en el proceso de estabilización. En este último supuesto se trataría de sepsis nosocomiales de inicio precoz.

1.2.3.2. SEPSIS TARDIA

Los factores de riesgo observados de los tres tipos de ST, vertical, nosocomial y comunitaria son totalmente diferentes.

- [Sepsis Tardía de Transmisión Vertical.](#)

La ST adquirida mediante transmisión vertical incluye la mayor parte de factores de riesgo que se exponen en la SP. El RN adquiere los microorganismos presentes en la vagina materna a su paso por el canal del parto durante el nacimiento y a través de la LM en casos excepcionales. En la ST la infección intraamniótica materna sería un factor menos probable.

- [Nosocomial.](#)

Las infecciones asociadas a la práctica sanitaria o infecciones nosocomiales son frecuentes en las unidades neonatales. Estudios realizados en países desarrollados muestran una incidencia del 20% en los RN con patologías críticas ingresados durante más de 48 horas⁴². Los factores que predisponen a la infección nosocomial son múltiples, pero los más significativos son la prematuridad y el bajo peso.

Determinados procedimientos y tratamientos invasivos predisponen a contraer infecciones nosocomiales, como la bacteriemia invasiva asociada a la colocación de catéteres vasculares (BRC) o la neumonía secundaria a la ventilación mecánica (NAVIM).

La candidiasis invasiva se asocia a falta de alimentación por vía enteral, a la administración de nutrición parenteral, a la rotura de barreras naturales como piel y mucosas, a la administración de antagonistas de los receptores H2 y a la exposición a ATB.

Los RN que presentan patología digestiva y los que precisan cirugía intestinal tienen un riesgo significativamente mayor de adquirir infecciones nosocomiales que los RN ingresados con otras patologías.

El uso prolongado de ATB se asocia con una mayor resistencia a estos y a tasas más altas de enterocolitis necrosante (NEC), de muerte y de discapacidad en RNPT. Los ATB de amplio espectro, especialmente las cefalosporinas de tercera generación y los carbapenems son un factor de riesgo importante para desarrollar infecciones fúngicas.

La imposibilidad de alimentación enteral y la no alimentación con leche materna son factores que se asocian a la infección nosocomial en el RN.

- [Sepsis Tardía Comunitaria](#)

A diferencia de las infecciones nosocomiales, los RNAT y los prematuros tardíos, son el grupo más afectado en este tipo de infección. En la sepsis comunitaria los RN pequeños para su edad gestacional y el sexo masculino son factores asociados con el desarrollo de ST. En países desarrollados los RN adquieren las infecciones a través del entorno familiar.

En los países en vías de desarrollo diversos factores socioeconómicos predisponen a la aparición de sepsis comunitaria. Los partos se producen habitualmente fuera del hospital, y solo un 30% de estos son atendidos por personal cualificado. El cordón umbilical no se cura de forma

adecuada, con limpieza con agua y jabón, e incluso en algunos países las tradiciones recomiendan curar el cordón umbilical con las propias heces del RN. La salubridad de los alimentos y del agua también es deficitaria en estos países, siendo la causa de una mayor incidencia de infecciones en los sujetos que conviven con el RN y que posteriormente pueden contagiarlos^{46,47}.

1.2.4. ETIOLOGIA

La SN es consecuencia de infecciones producidas habitualmente por bacterias, pero también por virus, parásitos y hongos.

Los microorganismos responsables de la SN varían en relación con el tipo de sepsis que presenta el RN. También se observan diferencias entre países, según las condiciones socioeconómicas y el nivel de desarrollo de estos.

1.2.4.1. SEPSIS PRECOZ

Los patógenos responsables de la SP son microorganismos presentes en tracto genitourinario materno e infectan al RN mediante transmisión vertical, y por ello la mayoría de las SP corresponden a sepsis verticales de inicio precoz. El 70% de los casos de SP son producidas por SGB y *Escherichia coli*^{7,39}. Las infecciones producidas por SGB, representan la causa más frecuente de SP (43%), aunque su incidencia ha disminuido en un 80% desde la implementación de la PAI^{44,48-51}. La colonización por SGB en recto y vagina en las mujeres gestantes es del 25-33% según diferentes estudios epidemiológicos⁵². En los países anglosajones *E. coli* es el segundo patógeno más frecuente con una incidencia del 29%. Los SGB predominan en RNAT (73%) mientras que *E. coli* predomina en prematuros (81%).

Actualmente, según los datos de la red de hospitales españoles del grupo Castrillo, la tasa global de sepsis vertical es de 1,03/1000 RN vivos y aumenta a 18,9 en RN menores de 1500 g. El 93,5% de las sepsis verticales corresponden a SP. La tasa de SN por *E. coli* es de 0,41/1000 RN vivos aumentando hasta un 8,5 en RN < 1500 g.

La mortalidad global de la SP en el RNAT es del 3% y en los prematuros es del 16%. El aumento de mortalidad se incrementa cuanto menor es el peso al nacer y la EG³⁹. El riesgo de muerte ajustado para la EG no es superior para los RN con SN por *E. coli* si se comparan con los RN con SP por SGB.

En España la tasa de gestantes colonizadas por SGB es del 18% y la posibilidad de que su hijo presente una SN es del 1-2%^{53,54}, con una letalidad del 6%⁶. El 74% de las SP que se producen en los RNAT son provocadas por SGB y el 65% de las SP que afectan a los prematuros son consecuencia de infecciones por *E. coli*.

Otras bacterias menos frecuentes e implicadas en la SP son: *Listeria monocytogenes*, *Haemophilus influenzae* no tipificable, enterobacterias no *E. coli*, *Neisseria meningitidis*, *Ureaplasma spp* y *Mycoplasma hominis*.

En países en vías de desarrollo las bacterias gramnegativas son responsables de un 70% de las sepsis de inicio precoz⁵⁵. En África subsahariana, las enterobacterias más frecuentemente aisladas son *Klebsiella pneumoniae* y *E. coli*. El *S. aureus* es el tercer agente más frecuente⁵⁵⁻⁵⁷.

SGB solo se aísla en el 8% de casos de SP, aunque probablemente su incidencia sea superior y estos RN presenten sepsis de inicio muy precoz y mueran antes de ser atendidos en el hospital⁵⁷.

Los virus juegan un papel en el desarrollo de SP en el RN, especialmente los VHS tipo 1 y 2 y los EV. Los RN con infecciones precoces causadas por estos virus presentan sintomatología clínica en la primera semana de vida y su transmisión se produce antes o durante el parto^{16,58,59}.

1.2.4.2. SEPSIS TARDIA

Los patógenos responsables de la ST se diferencian en función de la vía de transmisión.

- Sepsis Tardía de Transmisión Vertical

En la ST adquirida mediante transmisión vertical las bacterias que predominan son SGB y *E. coli*, seguidas de otras enterobacterias gramnegativas y de *L. monocytogenes*⁴². Otras como *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans*, *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Enterococcus faecalis* y *Pseudomona aeruginosa*, tienen una incidencia muy inferior⁵⁷.

Las manifestaciones clínicas de las infecciones del RN producidas por VHS y por EV se presentan pasada la primera semana de vida, pero la infección del RN se adquiere generalmente por transmisión perinatal. Solo un 10% de las infecciones por el VHS se adquieren postnatalmente⁵⁸.

- Sepsis Tardía Nosocomial

Las ST nosocomial se presentan en RN críticos, fundamentalmente en RNMBP. Su incidencia en Estados Unidos y Reino Unido es de 3,7 y 2,2 por 1000 nacidos vivos, respectivamente^{10,60}. Los SPCN son responsables del 50% de las sepsis nosocomiales y la mayoría suceden en pacientes portadores de accesos venoso. La incidencia de SPCN representa el 48 y 57% en Estados Unidos y Reino Unido respectivamente^{10,60}. Otros agentes etiológicos comunes en la sepsis nosocomial son *E. coli*, klebsielas, salmonelas y cándidas⁹.

Según el Instituto Nacional de Salud Infantil de Estados Unidos (NICHD), el 70% de los episodios de ST son producidos por bacterias grampositivas, entre ellas *S. epidermidis* (48%). En un 18% el agente causal son bacterias gramnegativas^{10,61}. En Reino Unido los datos obtenidos por su red de vigilancia en el 2017 muestran una incidencia de ST de 2,2 casos por 1000 nacidos vivos, con una tasa de ingresos secundaria a esta patología de 17,9 por 1000 admisiones en cuidados intensivos neonatales. Del total de casos detectados, un 91% de los episodios de sepsis se produjeron en prematuros de menos de 32 semanas de gestación, y SPCN fue responsable del 57% de las ST en este grupo⁶⁰. Estos resultados son similares a los obtenidos por la red de vigilancia neonatal alemana en RNMBP (Neo Kiss)⁶².

Según los datos registrados por el grupo de Hospitales CASTRILLO, la incidencia de ST nosocomial en España en el 2016, fue del 23,1%, con un predominio claro de bacterias grampositivas (65%), seguido de un 28% de gramnegativas y un 3% de hongos. El 60% de los episodios se producen en niños portadores de accesos venosos. Los SPCN representan el 49% y las klebsielas el 10,4%. El 27,9% de las bacterias gramnegativas eran productoras de betalactamasas de espectro ampliado. La mortalidad en España de las ST nosocomiales fue del 6,4% en el 2016⁶³.

En países africanos la incidencia de sepsis nosocomial por SPCN es considerablemente inferior (12%), mientras que *Klebsiella spp*, *E. coli*, y *S. aureus* son los patógenos más importantes y representan el 66% del total de infecciones^{57,64}.

Tanto los RNMBP como otros RN que permanecen ingresados en el hospital durante largo tiempo, son vulnerables a infecciones por levaduras. Los RN más vulnerables a sufrir infecciones nosocomiales son los que presentan afecciones digestivas graves que no permiten alimentarse por vía enteral y que además son portadores de accesos venosos para la administración de nutrición parenteral y antibioterapia de amplio espectro. En estas condiciones los RN están más expuestos a adquirir candidiasis invasiva. Las cándidas representan la tercera causa de SN en RN de menos de <1500 gramos. *Candida albicans* y *Candida parapsilosis* se encuentran entre los hongos más frecuentemente implicados en la sepsis fúngica nosocomial. *C. parapsilosis* predomina en Estados Unidos y Australia, y tiene una menor incidencia en Europa. La fuente habitual en estas infecciones es el propio personal sanitario. Sin embargo, *C. albicans* se relaciona con la utilización de antibioterapia prolongada y disbacteriosis intestinal secundaria.

Los virus, especialmente los CMV, están implicados en la aparición de sepsis nosocomiales en prematuros. Estos virus se adquieren a través de la leche materna, por transmisión horizontal o a partir de transfusiones de hemoderivados realizadas durante el ingreso. Otros virus habitualmente implicados en brotes de infección nosocomial son el VRS, los virus influenza y parainfluenza, los rotavirus y los EV.

- Sepsis Tardía Comunitaria

Las ST comunitarias aparecen a partir del 4° día de vida y el RN adquiere la infección mediante transmisión horizontal a partir de miembro de su entorno. Los datos en relación con la incidencia de la ST comunitaria en RN no son precisos. Los estudios epidemiológicos actuales hacen referencia al grupo de pacientes menores de 90 días. De los estudios existentes se puede inferir que su incidencia es muy variable de unos países a otros, y también su etiología. En países con

recursos elevados la incidencia de ST comunitaria es inferior a la SP y también su mortalidad, al contrario de lo que ocurre en países con bajos recursos económicos en los que tanto la incidencia como la mortalidad son mayores.

Las bacterias más frecuentemente implicadas en el desarrollo de sepsis comunitaria en países de nuestro entorno son SGB, *E. coli*, *S. pneumoniae*, *S. aureus*, y *Listeria monocitogenes*. La incidencia de sepsis y meningitis en menores de 1 mes es del 3,1 % y del 1,3% respectivamente. Aproximadamente el 20% de los episodios de sepsis con HC positivo se asocian a meningitis. *E. coli* es la bacteria aislada en sangre con mayor frecuencia, seguida de SGB y *S. aureus*. Estos 3 patógenos representan el 81% del total de bacterias aisladas⁶⁵.

Uno de los pocos estudios realizado en Europa, que analiza las características clínicas, epidemiológicas y de evolución de los diferentes tipos de sepsis durante el periodo neonatal, concluye que la sepsis comunitaria se produce principalmente en RNAT y prematuros tardíos, con mayor peso al nacimiento, mayor EG, mayor edad postnatal y menor comorbilidad respecto a los niños que presentan sepsis nosocomial. En los resultados, los autores describen que el 50% de los episodios de sepsis comunitaria se presentan en niños de más de 37 semanas de gestación⁴².

La clínica se presenta entre los 15 y 21 días de vida por lo general y son las ITU y las sepsis sin foco las formas de presentación clínica más frecuentes⁴².

La transmisión comunitaria esta vehiculizada por la saliva, secreciones respiratorias y a través de las manos contaminadas de personas en contacto con el RN. Este mecanismo de transmisión es común en las infecciones víricas, y en las infecciones por *S. pneumoniae* y por *H. influenzae*. Las infecciones neonatales por estos microorganismos están facilitadas por la ausencia de inmunidad humoral materna.

En Israel el 62% de las sepsis comunitarias son causadas por bacterias gramnegativas, siendo *E. coli* y *Klebsiella pneumoniae* las más frecuentes¹⁴. En los países de África Subsahariana las bacterias más frecuentemente aisladas en la ST comunitaria son *S. aureus*, *E. coli* y *Klebsiella spp*⁵⁵.

Las infecciones comunitarias más frecuentes en los RN son las provocadas por los virus y también pueden producir episodios de sepsis neonatal. A menudo estos cuadros son infradiagnosticados ya que se requiere de una presunción diagnóstica por el clínico y de técnicas especializadas para su aislamiento microbiológico. Los virus más comúnmente identificados son el VHS, los EV, los parechovirus (HPeV), los virus influenza, el VRS, los adenovirus y el virus del dengue, este último en zonas endémicas. Los RN representan uno de los grupos más susceptibles de adquirir infecciones víricas como consecuencia de las características inmunológicas en este periodo de la vida.

El diagnóstico etiológico de la sepsis se obtiene en el 59-69% de los casos, y las bacterias representan el 70% de los casos de sepsis documentada. Esto supone que en el resto de los casos existen, presumiblemente, causas no bacterianas que pueden producir o simular cuadros de sepsis. Una infección vírica puede ser la responsable de una sepsis o puede contribuir a la aparición de una sepsis bacteriana secundaria. La mayoría de los estudios epidemiológicos de sepsis excluyen los casos de origen viral o no especifican la proporción de este tipo de infecciones. Algunos estudios muestran una prevalencia de sepsis vírica documentada aproximadamente de un 1%¹⁶. Sin embargo, esta cifra probablemente subestima la prevalencia real de sepsis viral. Un estudio prospectivo realizado en el sudeste asiático demuestra que los virus representan el 33% de los casos de las sepsis documentadas y que el 57% de las infecciones producidas por virus debutaron clínicamente con un cuadro de sepsis⁶⁶. Este estudio proporciona evidencia directa de que la sepsis viral esta probablemente infradiagnosticada si no

se realizan pruebas de diagnóstico para virus. Otro estudio realizado en Panamá refleja que los virus son responsables del 17% de los cuadros sépticos que se presentan en los RN con fiebre⁶⁷.

Los EV son responsables de 15 millones de casos de infecciones sintomáticas cada año en el mundo, aunque la mayoría de las infecciones son asintomáticas y no son diagnosticadas. Estudios poblacionales muestran que las infecciones por EV son responsables del 26% de los procesos febriles que suceden en menores de 3 meses hospitalizados y que ingresan con diagnóstico inicial de sepsis. Las infecciones por EV en el período neonatal son frecuentes y representan hasta el 39% de las infecciones víricas que ocurren en el RN. La incidencia de infecciones por EV en el periodo neonatal es de 7 casos por cada 1000 RN menores de 30 días, superior a la encontrada en otros patógenos frecuentes como son SGB (2/1000), CMV (2,5/1000) y VHS (0,02/1000)²⁰.

1.2.5. CLÍNICA

Los RN con sepsis bacteriana (SB) pueden mostrar manifestaciones clínicas inespecíficas y no suelen existir diferencias notables entre la clínica que se presenta en la SP y la ST. Frecuentemente las diferencias se expresan en función de la EG y del peso del RN. La gravedad de la clínica depende de la virulencia del patógeno y del sistema inmune del huésped. Las manifestaciones clínicas de la SN incluyen inestabilidad térmica, alteraciones en la coloración de la piel, alteraciones del ritmo cardiaco, alteraciones respiratorias, dificultad en la alimentación, y alteraciones neurológicas que pueden ir desde la irritabilidad hasta las convulsiones. La amplia expresividad clínica puede presentarse tanto en infecciones localizadas como en respuesta a infecciones sistémicas.

La cronología de la clínica es rápida y en ausencia de un tratamiento ATB adecuado transcurre poco tiempo entre la aparición de los primeros síntomas y la instauración del cuadro séptico. La intensa respuesta inflamatoria sistémica y la gran liberación de citoquinas explica esta rápida progresión desde el inicio de la clínica hasta la muerte. Esta evolución fulminante se produce típicamente en las sepsis por SGB y enterobacterias gramnegativas como *E. coli* y *Klebsiella*.

La Organización Mundial para la Salud (OMS) identifica siete signos claves para sospechar una SN en el RN. Estos signos clínicos son: dificultad para alimentarse, convulsiones, escasa actividad espontánea, taquipnea, retracciones intercostales e inestabilidad térmica que incluye hipotermia e hipertermia⁶⁸. Cualquier RN que presente uno de estos siete signos clínicos debe ser derivado a un hospital para descartar una SN. Otros autores también incluyen la cianosis y el quejido respiratorio entre los signos de alerta de SN.

Otras patologías no infecciosas como el distrés respiratorio grave, las cardiopatías cianosantes y los errores innatos del metabolismo pueden presentarse con clínica similar a la SN.

La inestabilidad térmica se presenta frecuentemente en RN con infecciones graves. Los RNPT y los RNAT con SP grave presentan hipotermia. La fiebre aparece más frecuentemente en RNAT con ST asociada a meningitis, a sepsis de origen urológico y a infecciones víricas.

Las alteraciones respiratorias constituyen manifestaciones constantes en la sintomatología inicial de la SN. La apnea se presenta como el síntoma inicial de la sepsis especialmente en el prematuro mientras que la taquipnea aparece en el RNAT. En la sepsis instaurada suelen aparecer síntomas respiratorios: retracciones intercostales, aleteo nasal y quejido. El distrés respiratorio puede ser la única manifestación de una sepsis asociada o no a neumonía y puede ser difícil de diferenciar de otras patologías respiratorias como el retraso de reabsorción de líquido pulmonar, la enfermedad de membrana hialina o la aspiración de meconio. La insuficiencia respiratoria puede acompañarse de hipertensión pulmonar, insuficiencia cardíaca con hipoperfusión de diferentes órganos que condicionan complicaciones secundarias como insuficiencia renal y disfunción hepática, insuficiencia hematopoyética y coagulación intravascular diseminada con aparición de trombosis y hemorragias.

Las infecciones focales del RN que acompañan a la ST muestran signos inespecíficos acompañados de sintomatología focal. En este grupo se incluyen la meningitis, la neumonía, las ITU y las infecciones osteoarticulares.

Los RN con meningitis muestran irritabilidad, dificultad para la alimentación, vómitos y fiebre. Los síntomas focales de afectación neurológica incluyen fontanela abombada y convulsiones. Las infecciones osteoarticulares raramente se presentan con hipertermia. Su inicio es insidioso, con escasa sintomatología. En cuadros evolucionados presentan limitación de los movimientos de la extremidad afectada y signos focales inflamatorios.

Diferentes estudios muestran una menor gravedad de la sepsis comunitaria en comparación con la SP y la sepsis nosocomial. En la sepsis comunitaria existe menor incidencia de shock séptico y

menor necesidad de tratamientos de soporte vital, especialmente menor asistencia respiratoria⁴².

A pesar de la escasa especificidad de la clínica en la SN existen algunas diferencias entre los tipos de sepsis y los microorganismos responsables de estas.

46

1.2.5.1. SEPSIS PRECOZ

En la SP, como se ha mencionado previamente en el apartado de etiología, los patógenos principalmente implicados presentan particularidades que pueden ayudar a la orientación etiológica de la SN y, en consecuencia, a su manejo clínico.

SGB y *E. coli* son las bacterias más frecuentemente aisladas en la SP. Los SGB causan el 53% de las sepsis precoces que afectan a RNAT y el 27% de las afectan a RNPT. *E. coli* es responsable del 37% de los casos de SP en prematuros y solo el 3% en los RN a término padecen infecciones por esta bacteria. En España, los datos reportados por el grupo CASTRILLO señalan a *E. coli* como la bacteria más frecuentemente aislada⁴¹. Los SGB son responsables del 20,8% de los casos de SN, la mayoría en RNAT (95%) mientras que *E. coli* causa el 39,6% de los casos y el 60% de estos se presentan en RN < 1500 g.

La bacteriemia primaria se presenta como el cuadro clínico más frecuente representando el 77% del total de episodios, seguido de meningitis con un 10%⁴². Los RN con sepsis por SGB desarrollan manifestaciones clínicas poco después de su nacimiento. En la mayoría de los casos la clínica se manifiesta dentro de las primeras 24 horas de vida, con un rápido deterioro clínico. La mortalidad está relacionada con la EG, los prematuros de EG inferior a 33 semanas muestran un 20% de mortalidad, notablemente superior al 3% de los RN a término.

Los RN < 1500 g tienen mayor incidencia de sepsis por *E. coli* respecto a los RNAT, y representa el patógeno más frecuentemente aislado en este grupo de RN. Las infecciones por *E. coli* se asocian a trastornos de la coagulación en forma de plaquetopenia y coagulopatía, que

incrementan considerablemente el riesgo de muerte. Muchas de las cepas comunitarias de *E. coli* son resistentes a la ampicilina, especialmente en mujeres sometidas a tratamiento con ampicilina intraparto.

La infección por *Listeria monocytogenes* durante el embarazo se ha asociado a abortos espontáneos y muerte fetal. Los RN con listeriosis neonatal presentan patología respiratoria y meningitis, y en ocasiones, pueden mostrar una erupción granulomatosa de base eritematosa o purpúrica conocida como enfermedad granulomatosa infante séptica.

Otros patógenos menos frecuentes, pero no por ello menos importantes, asociados con SP son *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans*, *Streptococcus pneumoniae*, enterococos, estafilococos y *H influenzae* no tipificables.

La incidencia de *Streptococcus pyogenes* ha disminuido drásticamente desde principios del siglo XX, época en la que era causa frecuente de sepsis en la puérpera y de infección grave en el RN por delante de SGB. La clínica que provoca en el RN incluye neumonía y empiema en un 42% de los casos y síndrome de shock tóxico en un 17%. La mortalidad de la SN por *S. pyogenes* es del 38%⁴⁷.

La presentación clínica de *S. pneumoniae* es muy similar a la infección por SGB, y la transmisión parece ser secundaria a la colonización bacteriana del tracto genital materno por el microorganismo⁴⁷.

La infección neonatal por *Haemophilus influenzae* no tipificable es rara. Esta bacteria se encuentra en el tracto genital femenino de algunas mujeres y la vía de transmisión vertical no difiere a otras bacterias más frecuentes como SGB o *E. coli*. Afecta principalmente a RN prematuros con una mortalidad del 33%⁴⁷.

1.2.5.2. SEPSIS TARDÍA

En la ST, las manifestaciones clínicas van a depender de diferentes factores como la EG del RN, el medio donde se produce la infección, nosocomial o comunitaria, y el patógeno responsable.

48

La infección hospitalaria más frecuente en las unidades neonatales es la bacteriemia relacionada con catéter (BRC), representando el 47% de las infecciones nosocomiales en este grupo de edad. Afecta principalmente a los más prematuros y de menor peso. Estos pacientes presentan complicaciones en su evolución, a menudo displasia broncopulmonar (DBP) o patología intestinal como NEC, con necesidad de tratamientos invasivos que les hacen vulnerables a infecciones.

Los SPCN se han convertido en los patógenos más aislados entre los RNMBP con ST. Es responsable de un 50% del total de infecciones que se producen en RN <1500 g. Los estafilococos colonizan la piel y las membranas mucosas, y son capaces de adherirse a superficies plásticas de catéteres intravasculares con posterior formación de biopelícula, que los protege de la acción de los ATB y de la respuesta inmunitaria del paciente. Las infecciones por *S. aureus* provocan infecciones graves en los RNPT con una mortalidad del 25%⁴².

Las bacterias Gram negativas representan la tercera parte de los patógenos responsables de ST nosocomial y son responsables del 40-69% del total de las muertes por sepsis en RN <1500 g⁶⁹. Las bacterias más frecuentes son *E. coli*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Enterobacter* y *Serratia*. La neumonía asociada a ventilación mecánica (NAVM), la BRC y la NEC son las patologías más frecuentemente asociadas a estas enterobacterias.

Citrobacter Koseri se asocia a infecciones nosocomiales, pero también produce infecciones tardías. Muestra gran afinidad por el sistema nervioso central (SNC), con tendencia a desarrollar abscesos cerebrales por su capacidad para sobrevivir intracelularmente⁷⁰.

Las sepsis fúngicas también afectan a la población más vulnerable de RN, los prematuros. Las especies de cándidas comúnmente aisladas son *Candida albicans* y *Candida parapsilosis*. Los factores de riesgo asociados a infección fúngica son el bajo peso, la patología gastrointestinal que imposibilita la nutrición enteral, el tratamiento ATB prolongado, la administración de fármacos antiácidos y llevar un catéter venoso central. Las infecciones por cándidas representan una patología grave que se asocia en el 50% de los casos a infección del sistema nervioso central y a posibles futuras alteraciones en el neurodesarrollo⁷¹.

La irritabilidad, el rechazo del alimento y la fiebre son los signos más frecuentemente encontrados en el RN en la etapa inicial de la sepsis comunitaria. La fiebre debe valorarse siempre en el RN. Cuando la fiebre se mantiene durante más de 1 hora, en ausencia de causas ambientales, se asocia a bacteriemia en el 1% de los RNAT de más de 3 días de vida, y el riesgo de desarrollar sepsis es del 10%⁷². Los RN con sepsis comunitarias son RN con mayor EG, de sexo masculino y con bajo peso para su EG. Habitualmente el origen de la SN comunitaria son las infecciones localizadas.

Los SGB y *E. coli* son responsables del 76% de los casos de SN comunitaria. Los varones son los más afectados (68% del total de casos). Este sexo acumula el 61% de las infecciones por SGB y el 88% de las producidas por *E. coli*. La bacteriemia primaria, la ITU y la meningitis representan las formas clínicas de presentación más frecuentes en la SN comunitaria, con incidencias del 45%, 32% y 12% respectivamente. El 21% de las meningitis son causadas por SGB⁴².

1.2.6. DIAGNÓSTICO DE SEPSIS NEONATAL

Un RN enfermo en el que se sospecha sepsis requiere de un rápido diagnóstico y tratamiento. El RN debe ser examinado de forma exhaustiva en busca de signos clínicos que sugieran una posible infección. La revisión de los antecedentes maternos y la progresión del parto aportan datos cruciales para sospechar una SN.

En la SN, la alteración en el recuento leucocitario y plaquetario y las alteraciones en diferentes parámetros biológicos como urea, creatinina y transaminasas suelen estar presentes. El incremento de citoquinas inflamatorias como la proteína C reactiva (PCR) y la procalcitonina (PCT) son constantes durante la evolución de la sepsis, aunque estos parámetros no siempre se elevan precozmente, y a menudo se mantienen normales al inicio de la sintomatología.

Los exámenes microbiológicos son fundamentales para diagnóstico etiológico. El estudio microbiológico incluye diferentes muestras de líquidos orgánicos como sangre, líquido cefalorraquídeo (LCR) y orina. Para el aislamiento del microorganismo es necesario incluir métodos diagnósticos para el estudio de bacterias, virus y hongos.

El **recuento leucocitario** no predice con precisión la infección en los RN. Existen diferentes alteraciones que se asocian a infección en el RN, como son la leucopenia, la neutropenia y el cociente de leucocitos inmaduros/leucocitos totales (IBN) superior a 0,2. Diferentes estudios demuestran que la sensibilidad de estos parámetros es baja. La leucopenia y la neutropenia presentan mayor sensibilidad que la leucocitosis, pues esta última puede aparecer asociada a otros procesos no infecciosos que supongan una situación de estrés en el RN como es la asfixia neonatal.

La **proteína C reactiva** es una proteína sintetizada en el hígado. Su aumento sugiere una patología infecciosa pero también puede incrementarse por otras causas no infecciosas en las que se produzca un mecanismo inflamatorio. Su elevación se detecta en las 6-12 horas

siguientes al inicio del proceso infeccioso, pero puede demorarse hasta las 24 horas alcanzando su pico máximo entre las 48 y 72 horas siguientes. Existe una elevación fisiológica de los valores de PCR durante los primeros de vida en el RN. Los prematuros presentan incrementos menos intensos y más tardíos si se compara con los RNAT. La elevación de la PCR en mediciones seriadas y en presencia de signos de infección son sugestivos de SN. La ausencia de elevación en determinaciones seriadas de la PCR en RN sintomáticos excluye la SN, con un valor predictivo negativo del 99%⁷³. Sin embargo, valores elevados de PCR en el RN no indican necesariamente infección, pues existen otras causas que pueden elevar los niveles de PCR como son la RPM, la fiebre materna, la encefalopatía hipóxico-isquémica (EHE), los corticoides prenatales y la pérdida de bienestar fetal⁷⁴.

La **procalcitonina** se trata un péptido sintetizado por monocitos y hepatocitos en respuesta a procesos inflamatorios sistémicos. La PCT aumenta en procesos infecciosos bacterianos y parece ser una citoquina más selectiva que la PCR como marcador de infección. Durante la infección, la PCT se eleva a partir de las 2-4 horas de su inicio y alcanza el pico máximo a las 8 horas; por ello parecería más útil que la PCR como marcador precoz en el diagnóstico de SN. Algunos estudios sugieren que un aumento de PCT superior a 2,4 ng/ml en el RN es sugestivo de SN con una sensibilidad del 62% y una especificidad del 84%⁷⁵. Sin embargo, esto no ha sido corroborado por otros estudios que indican que la PCT se eleva de manera fisiológica en las primeras 48 horas de vida, lo que dificulta su utilización en el período postnatal. Se han descrito incrementos de PCT en ausencia de infección en hijos de madre diabética, pérdida del bienestar fetal, hemorragia intraventricular, hipoxia tras reanimación cardiopulmonar y en el distrés respiratorio⁷⁶.

Se han estudiado múltiples citoquinas que se elevan frente a procesos infecciosos. Una de las citoquinas más estudiada en el RN es la **IL-6** y su elevación precede al aumento de PCR. La IL-6 se sintetiza en los macrófagos, células endoteliales, fibroblastos y en las células de la placenta y

membranas ovulares en respuesta a una infección. La IL-6 se eleva precozmente tras una infección, aunque sus valores retornan a la normalidad rápidamente, en las 24 horas siguientes del inicio de la sepsis⁷⁶. Probablemente, la combinación de diferentes citoquinas y su cinética permita incrementar la probabilidad de identificar la sepsis en el RN con mayor sensibilidad y especificidad que la medición de un solo marcador.

La **genómica y la proteómica** son alternativas interesantes para la detección de SN. Su papel en la identificación de biomarcadores de respuesta del huésped frente a la infección abre una vía de investigación para mejorar el diagnóstico y manejo de la sepsis. La genómica se dirige a genes que están regulados por los patógenos responsables de la infección y la proteómica analiza la estructura, función e interacciones de proteínas producidas por un gen y sus variaciones frente a diferentes condiciones⁷⁷. La identificación de estas variaciones ante un proceso infeccioso ayudaría en el diagnóstico de la sepsis.

Los avances en la detección de microorganismos mediante técnicas moleculares facilitan un diagnóstico rápido en muchas infecciones y es especialmente útil en la identificación de diferentes virus. Tras una primera aproximación diagnóstica que permiten las técnicas moleculares, el estándar de oro para la detección y caracterización de bacterias, virus y hongos es el **cultivo de muestras biológicas**. El cultivo aporta información no solo del tipo de patógeno sino también de la actividad y de la sensibilidad antibiótica.

El **hemocultivo** es el estándar de oro para el diagnóstico de la SN. La limitación de esta técnica es la baja sensibilidad y el tiempo necesario para el aislamiento del microorganismo. Diferentes autores demuestran una elevada sensibilidad de este método si se inoculan los volúmenes de sangre adecuados. La concentración de bacterias en sangre durante una SN es de 4 UFC/ml y el umbral de detección con las técnicas actuales de HC se encuentra entre 1 y 4 UFC/ml. El volumen recomendado de sangre para un HC en neonatos es de 1 ml. Usando este volumen la sensibilidad de esta prueba es del 50-80%⁷⁸. La sensibilidad del HC disminuye al 40% cuando se inoculan

volúmenes inferiores a 1 ml. En ocasiones es necesario repetir un segundo HC cuando se aísla un microorganismo contaminante cutáneo para confirmarlo como patógeno. Por ello debe priorizarse la obtención de un volumen de sangre adecuado para el aislamiento del microorganismo sobre otras pruebas que precisen el sustrato hemático.

El examen del **LCR** y su cultivo debe incluirse en la evaluación de un RN con SN. La meningitis se presenta en el 25% de los RN con SN y de estos el 38% tiene HC negativos^{79,80}. La práctica de punción lumbar (PL) no puede excluirse en la evaluación del RN con sospecha de ST y debe ser considerada en la SP en función de la clínica y gravedad del paciente. Diferentes estudios muestran que la práctica de una PL en un RN sin signos de gravedad no estaría indicada, y podría reservarse a RN con SP y sintomatología neurológica, HC positivo o con gravedad clínica. En presencia de infecciones localizadas como la neumonía, la NEC u otro foco con baja probabilidad de diseminación meníngea, la PL puede ser excluida. El diagnóstico de meningitis se establece a través del aislamiento del patógeno en el LCR, permitiendo un tratamiento dirigido. El momento adecuado para realizar una PL es previo a la administración de ATB. Algunas condiciones clínicas del paciente no permiten realizar esta técnica sin riesgo y su práctica debe demorarse sin ralentizar la administración de tratamiento ATB. El examen del LCR debe incluir el recuento de leucocitos, el tipo de leucocitos, la concentración de glucosa y de proteínas y los estudios microbiológicos para establecer la etiología. Un recuento celular superior a 20 cel./mm³, con predominio de polimorfonucleares (PMN), asociado a niveles bajos de glucosa y elevada concentración de proteínas, son los hallazgos típicos de una meningitis bacteriana. La ausencia de estas alteraciones en el LCR no excluye el diagnóstico de meningitis. El cultivo de LCR es necesario para aislar el patógeno causante y para determinar la sensibilidad al tratamiento ATB. La probabilidad de aislar un patógeno bacteriano en el cultivo de LCR es muy elevada cuando la PL se ha realizado previamente a la administración de ATB. Esta disminuye hasta el 60% cuando la PL se ha realizado tras el inicio de la antibioterapia⁸⁰. La tinción de Gram en LCR es un método

rápido para la orientación en la etiología de la meningitis bacteriana. Se ha demostrado útil en casos de cultivos de LCR negativos y en los casos en los que el paciente ha recibido tratamiento ATB previo. La sensibilidad de la tinción de Gram es similar antes que el inicio de ATB a tras el inicio de ATB, siempre y cuando la antibioterapia no supere las 24 horas de tratamiento. La sensibilidad de esta técnica depende de la carga bacteriana en LCR y del microorganismo responsable; así, por ejemplo, la *Listeria monocytogenes*, patógeno intracelular, muestra sensibilidades inferiores al 25%⁸¹, en cambio la sensibilidad de la tinción de Gram en meningitis por *S. pneumoniae* es cercana al 90%⁸².

En la SP son infrecuentes las ITU y no se recomienda la práctica de urinocultivo en el despistaje inicial de la sepsis. Por el contrario, estas infecciones son frecuentes como causa de ST en prematuros y RNAT con una incidencia del 8% y 15% respectivamente⁸³, por lo que el urinocultivo está indicado en la evaluación del RN con sospecha de ST. Es difícil obtener muestras de orina no contaminadas en RN y lactantes. El método de recolección de orina es fundamental para minimizar el riesgo de contaminación. La orina debe obtenerse mediante la práctica de punción suprapúbica guiada por ecografía o mediante sondaje estéril. No se recomienda la obtención de orina mediante recogida de bolsa estéril para cultivo por el elevado porcentaje de contaminación de la muestra.

Se han realizado importantes avances en el **diagnóstico molecular** y en la detección de ácidos nucleicos con técnicas de amplificación de estos mediante la reacción en cadena de la polimerasa que aportan gran sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de infección⁸⁴. Sin embargo, ningún estudio realizado ha demostrado resultados superiores a los cultivos en términos de especificidad como para ser reemplazados en el diagnóstico de la SN. Actualmente, estas técnicas deben verse como métodos complementarios en el diagnóstico de la sepsis, con limitaciones que incluyen la incapacidad de proporcionar información sobre la sensibilidad a los

ATB y diferenciar infecciones recientes de infecciones activas. Además, estas técnicas suponen un elevado coste para su implementación generalizada en la práctica clínica.

1.2.7. MANEJO TERAPEÚTICO

En la actualidad existe un amplio consenso en el tratamiento de la sepsis grave y el shock séptico tanto en la edad adulta como en el niño, pero no en el caso del tratamiento de la sepsis en el RN.

El shock séptico en el RN es una de las principales y más frecuentes situaciones de emergencia que se presentan en la etapa neonatal. En términos generales, el proceso fisiopatológico se inicia con el insulto inflamatorio consecuencia de la invasión tisular por un microorganismo, seguido de la liberación de diversas citoquinas con repercusión sobre diferentes órganos. El cuadro evoluciona hasta un estado de hipoperfusión multiorgánica provocado por una situación de insuficiencia cardiocirculatoria. El grado de esta insuficiencia marcará la gravedad de la sepsis.

El manejo se basa, por una parte, en el tratamiento ATB y, por otra, en todas las medidas de soporte destinadas a restaurar la perfusión y oxigenación tisular.

El tratamiento ATB de las infecciones neonatales puede dividirse en dos tipos:

- el **tratamiento ATB empírico**, basado en datos epidemiológicos (gérmenes que con mayor frecuencia inciden en un tipo concreto de infección) y previo al resultado del cultivo microbiológico
- el **tratamiento ATB dirigido**, establecido después del aislamiento e identificación del patógeno responsable, así como la determinación del patrón de sensibilidad frente a diferentes ATB.

1.2.7.1. TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO EMPÍRICO

La decisión de iniciar tratamiento ATB en un RN con sospecha de infección depende de los criterios clínicos y de laboratorio, y de determinados antecedentes que condicionan la presencia de factores de riesgo de infección neonatal. Es incuestionable que está indicado iniciar tratamiento ATB sin demora en el RN con mal estado general, inestabilidad cardiorrespiratoria, labilidad térmica y sintomatología neurológica o alteraciones en el examen del LCR.

56

La cobertura antibiótica elegida depende fundamente de tres factores:

- Tipo de sepsis. Cada uno de los tipos de SN, precoz, tardía y comunitaria, orienta hacia unos determinados patógenos que pueden estar involucrados con mayor probabilidad en la infección y con sensibilidades diferentes a los ATB.
- Localización de la infección. La penetración y difusión de los ATB varía en función del tejido infectado. El ATB elegido debe ser sensible al patógeno aislado, pero también presentar una correcta penetración y difusión en los tejidos infectados que permita alcanzar concentraciones efectivas en el foco infeccioso.
- Los patógenos locales más frecuentes y su resistencia frente a los ATB.

SN Precoz. El tratamiento empírico de la SN bacteriana de inicio precoz consiste en la combinación de ampicilina más gentamicina. Esta combinación antibiótica permite una cobertura del 90-94% frente a SGB, *E. coli*, listeria y enterococo, principales patógenos responsables de SP⁸⁵. Se prefiere la combinación ampicilina más gentamicina frente a ampicilina más cefalosporina de 3ª generación por diferentes razones:

- El incremento de resistencias en bacilos gramnegativos frente a cefalosporinas de tercera generación asociado a un mal uso de este ATB.
- Las cefalosporinas no son efectivas en el tratamiento de las infecciones por listeria y poco efectivas en las provocadas por enterococo.

- El tratamiento con ampicilina más gentamicina presenta una acción sinérgica en el tratamiento de la sepsis y la meningitis secundarias a SGB y a listeria^{86,87}.
- Los estudios que comparan la asociación antibiótica de cefotaxima más ampicilina frente a la de ampicilina más gentamicina en RN con sepsis, demuestran un riesgo 18 veces mayor de presentar segundas infecciones por gérmenes multirresistentes en el primer supuesto⁸⁸.

Sin embargo, el tratamiento con cefalosporinas más ampicilina debe considerarse en RN con SP en los que existe el antecedente materno de corioamnionitis tratada con ampicilina, en los casos de sospecha de meningitis y en la infección por bacterias gramnegativas resistentes a ampicilina.

Sepsis de Inicio Tardío. El manejo inicial de la ST es diferente según se trate de pacientes internados en el hospital o procedentes de su domicilio. En el primer caso se trata de una sepsis nosocomial y la cobertura antibiótica debe incluir a los patógenos del ámbito hospitalario. En los RN procedentes de su domicilio, el tratamiento ATB está dirigido a patógenos comunitarios.

- Sepsis Nosocomial. Los RN que permanecen ingresados en el hospital desde el nacimiento presentan un riesgo elevado de colonización por bacterias multirresistentes. Las infecciones neonatales asociadas a la asistencia sanitaria son causadas más frecuentemente por SPCN, y con menor frecuencia por *S. aureus* y bacterias gramnegativas. Una cobertura empírica óptima en una unidad neonatal es la asociación de vancomicina más amikacina, que ofrece una cobertura frente a SPCN y a bacilos gramnegativos. Es importante monitorizar los niveles plasmáticos de ambos ATB y adaptar rápidamente el tratamiento ATB al resultado de los cultivos y del antibiograma.
- Sepsis Comunitaria. En este grupo de infecciones es poco frecuente encontrar patógenos con multirresistencia antibiótica. La cobertura empírica recomendada es la asociación de ampicilina con gentamicina. Según publicaciones del 2011 de la red de vigilancia británica, el 95% de los patógenos implicados en la ST comunitaria en RN de

más de 7 días de vida fueron sensibles a dicha combinación, pero solo el 75% de los patógenos fueron sensibles a cefotaxima en monoterapia⁸⁵. Estaría indicado sustituir la gentamicina por una cefalosporina de tercera generación si existe sospecha de meningitis. En el caso concreto de meningitis por bacterias gramnegativas hay que contemplar la combinación de una cefalosporina más un aminoglucósido para ampliar la cobertura a enterobacterias productoras de betalactamasas.

1.2.7.2. TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO DIRIGIDO.

Tal y como se ha comentado, es necesario adaptar el tratamiento ATB después de la identificación del microorganismo y la determinación de su patrón de sensibilidad a ATB o antibiograma. También hay que tener en cuenta la localización de la infección.

El tratamiento de la sepsis por SGB incluye la asociación de un betalactámico con un aminoglucósido ya que su acción sinérgica consigue una resolución más rápida de la infección. Lo mismo ocurre en el tratamiento de las infecciones neonatales por *Listeria monocytogenes* y por enterococo.

El tratamiento de elección en la meningitis bacteriana por bacterias gramnegativas es una cefalosporina de tercera o cuarta generación o un carbapenem. Las infecciones producidas por bacterias gramnegativas en otras localizaciones pueden ser tratadas con aminoglucósidos, y no se requiere de tratamientos combinados. En caso de bacterias productoras de betalactamasas de espectro ampliado puede ser necesario el tratamiento combinado de un carbapenem asociado a un aminoglucósido.

Las infecciones producidas por bacterias anaeróbicas requieren tratamiento con clindamicina o metronidazol. Este último se prefiere en el tratamiento de infecciones neurológicas y digestivas mientras que la clindamicina estaría indicada en infecciones pulmonares y cutáneas.

La duración del tratamiento ATB es motivo de controversia. El crecimiento bacteriano en medio de cultivo se obtiene a las 36 horas en el 97% de los casos, y aumenta hasta el 99,8% transcurridas 48 horas⁸⁹; por ello parece prudente mantener el tratamiento ATB durante 48 horas y adaptarlo o retirarlo posteriormente. Los expertos coinciden en que la duración de la antibioterapia en una sepsis posible que no se prueba no debe ser superior a 36-72 horas, mientras que, en la sepsis probable, es prudente mantener el tratamiento ATB durante 5 días. En la sepsis confirmada el tratamiento ATB se prolonga durante 7 o 10 días en función del patógeno aislado. En las meningitis el tratamiento ATB es más largo, siendo la duración variable según el microorganismo aislado. En el caso de meningitis por SGB la antibioterapia se mantiene durante 14 días y en las meningitis por listeria durante 21 días. Si la meningitis fuera producida por bacterias gramnegativas el tratamiento ATB debe individualizarse.

1.2.7.3. TRATAMIENTO DE SOPORTE

Los RN sépticos a menudo se presentan con apnea o dificultad respiratoria grave, pudiendo requerir intubación y conexión a ventilación mecánica. Tras optimizar la ventilación y oxigenación pulmonar es crucial la administración de ATB y la estabilización de la disfunción cardiovascular. Se ha demostrado que la restauración de la oxigenación tisular mejora los resultados en los RN sépticos.

Manejo hemodinámico. El grado de compromiso hemodinámico provocado por el shock séptico en el RN se determina mediante la valoración de una serie de signos y parámetros hemodinámicos. La presión arterial media, la reperfusión capilar y la diuresis son medidas que proporcionan información sobre la perfusión sanguínea de los diferentes órganos. Una óptima perfusión tisular se considera cuando se cumplen las siguientes condiciones: tiempo de llenado capilar inferior a 2 segundos, pulsos palpables y simétricos, sin apreciarse diferencia entre pulsos periféricos y centrales, extremidades calientes al tacto, producción de orina superior a 1 ml/kg/h, nivel de lactato sérico inferior a 2 mmol/L y saturación venosa mixta superior al 65%⁹⁰.

La monitorización hemodinámica mediante la ecocardiografía funcional y la espectroscopía cercana al infrarrojo (NIRS) son técnicas que aportan información del grado de insuficiencia cardiocirculatoria y son útiles para guiar el manejo y valorar la respuesta al tratamiento durante el shock séptico.

El tratamiento de la insuficiencia cardiocirculatoria se fundamenta en una actuación escalonada. Se inicia con la restauración de la volemia mediante la administración de fluidos, estrechamente monitorizada para evitar un exceso de volumen. En el RNAT pueden ser necesarios volúmenes de expansión entre 20 y 40 ml/kg; estos volúmenes deben ser menores en prematuros ya que la rápida expansión de la volemia puede precipitar una hemorragia cerebral, especialmente en prematuros de menos de 3 días de vida. En los prematuros con hipotensión se recomienda la administración de una única carga de cristaloides, a dosis de 10 ml/Kg, y si el paciente no responde, iniciar tratamiento con aminas vasoactivas^{91,92}.

El segundo escalón en el tratamiento del shock séptico son los agentes vasoactivos. Están indicados si tras la expansión de volemia con fluidos persiste la insuficiencia cardiocirculatoria.

La dopamina es la droga vasoactiva de primera línea. Su administración se inicia con dosis bajas, de 5 microg/Kg/minuto, y se aumenta progresivamente hasta un máximo de 15-20 microg/Kg/minuto⁹¹.

La adrenalina y la noradrenalina, agentes α -adrenérgicos, se utilizan en el tratamiento del shock séptico cuando la dopamina no ha conseguido normalizar la tensión arterial. La utilización de dosis bajas de adrenalina se ha mostrado efectiva para restaurar la tensión arterial sistémica, mejorando la perfusión y oxigenación cerebral⁹³.

Aunque existe menor experiencia en RN, la noradrenalina también se demuestra efectiva en el tratamiento del shock séptico en RNAT, cuando se presenta con vasodilatación periférica⁹⁴.

La dobutamina es una amina vasoactiva que tiene efecto inotrópico e inodilatador. Es más efectiva que la dopamina en el tratamiento de RN con compromiso de la función miocárdica y en prematuros de menos de 24 horas con flujo sistémico disminuido⁹⁵.

Otros agentes se han mostrado efectivos, aunque sin estudios amplios que confirmen su efectividad y seguridad en el tratamiento del shock refractario en RN.

Se ha observado que los niveles de cortisol aumentan en la fase inicial del shock séptico. En los RN < 1500 g la respuesta de las glándulas suprarrenales puede ser insuficiente, lo que le lleva a una situación de inestabilidad hemodinámica frente a una situación de estrés. Por este motivo la hidrocortisona se promulga en la práctica clínica como el tercer escalón en el tratamiento del shock, tras la administración de fluidos y agentes vasoactivos. Se ha demostrado que la hidrocortisona aumenta la sensibilidad del sistema cardiovascular a las catecolaminas, con mejoría de la contractilidad miocárdica y disminución en los requerimientos de fármacos vasoactivos en RNAT y en prematuros^{96,97}.

Soporte Respiratorio. Al compromiso circulatorio durante el shock séptico se añade un aumento de la demanda de oxígeno por los tejidos, contribuyendo a la hipoxia tisular. La normalización de la oxigenación es un objetivo en el tratamiento del shock y para ello es necesario iniciar medidas de soporte respiratorio adecuadas para revertir la insuficiencia respiratoria y mejorar el intercambio gaseoso. La normalización del pH sanguíneo y la corrección de la hipoxemia mejoran la contractilidad cardíaca y la perfusión de los tejidos, reduciendo el riesgo de hipertensión pulmonar.

Otras medidas. En el RN séptico es necesario mantener la homeostasis térmica y metabólica. Los pacientes con shock séptico presentan una demanda energética elevada que promueve el catabolismo si no se proporciona una nutrición adecuada. Esto es particularmente importante

en los prematuros que tienen una masa muscular y una reserva energética disminuida, y precisan de requerimientos nutricionales basales más elevados que los RNAT.

Las alteraciones hematológicas son comunes en los RN con sepsis. La anemia y las alteraciones en la coagulación son frecuentes y su tratamiento es imprescindible. Se recomienda mantener niveles de hemoglobina por encima de 10 g/dl para mejorar el transporte de oxígeno a los tejidos⁹⁰. La coagulopatía por consumo es un hallazgo frecuente en el paciente séptico y es necesaria su corrección para evitar complicaciones por sangrado y trombosis.

1.2.8. EVOLUCIÓN

El pronóstico de la SN es variable y depende fundamentalmente de la EG y del peso del RN en el momento de la infección. Estos factores junto con el patógeno responsable y la localización de la infección son los determinantes que condicionan la evolución del RN y el riesgo de muerte y de discapacidad. La confluencia durante la SN de insuficiencia cardiocirculatoria con necesidad de soporte vasoactivo, de insuficiencia renal aguda oligoanúrica y de alteraciones hematológicas en forma de neutropenia y coagulopatía, son factores de mal pronóstico y se relacionan con una mayor mortalidad⁹⁸.

Los resultados en el desarrollo neurológico tras un episodio de SN muestran un mayor riesgo de discapacidad, especialmente en RNPT. En los RNMBP que sufren SN se ha observado una mortalidad del 52%, con una supervivencia libre de discapacidad a los 2 años del 28%²². Estos niños presentan mayor incidencia de evolución a DBP y alteraciones neurológicas que incluyen sordera, discapacidad visual y discapacidad motora e intelectual. La NEC y la candidiasis invasiva también marcan un mal pronóstico con mortalidad y discapacidad elevadas^{10,22,71,99}.

1.3. ENTEROVIRUS

Los EV son virus muy prevalentes en la población y cada año son responsables de mil millones de infecciones en humanos.

En Estados Unidos se notifican entre 30 y 50 millones de infecciones anuales por EV. Estas infecciones se producen durante todo el año, pero su incidencia aumenta en los meses de verano y otoño¹⁰⁰.

Las vías de infección mayoritarias son la oro-fecal y la respiratoria, aunque se han identificado otras vías de transmisión como la ingesta de alimentos y de aguas contaminadas, la transmisión intraútero, la transmisión mediante LM y la transmisión a través de órganos sólidos infectados y trasplantados. La transmisibilidad de la infección radica en que los enfermos con infección por EV pueden eliminar virus a través de secreciones respiratorias durante 1 semana y en heces por 2 semanas. Se han descrito pacientes con eliminación de poliovirus durante periodos prolongados de tiempo^{101,102}.

Todas las edades son susceptibles de padecer una infección por EV, pero la población más expuesta son los lactantes y los niños de 5 a 10 años.

En el 90% de los casos de infecciones por EV son asintomáticas o evolucionan con escasa sintomatología clínica, pero pueden producir cuadros graves con miocarditis, hepatitis y meningoencefalitis con una elevada morbimortalidad.

Los RN son especialmente vulnerables a la enfermedad por EV. La expresividad clínica de la enfermedad neonatal por EV es amplia: desde casos asintomáticos hasta enfermedad sistémica grave con necrosis hepática y coagulopatía, meningoencefalitis y miocarditis. Las formas graves de infección neonatal por EV con afectación miocárdica y afectación hepática presentan una elevada letalidad de hasta un 42%¹⁰⁰.

La mayoría de los RN con infección sintomática por EV presenta clínica autolimitada en forma de cuadros febriles, exantemas cutáneos o meningitis aséptica. Cuando la clínica se manifiesta durante la primera semana de vida el origen suele ser la infección materna periparto. En este período de tiempo se presentan las formas más graves de infección por EV en el RN, habitualmente entre los 3 y 5 días; su aparición se ha relacionado con la ausencia de adquisición pasiva de anticuerpos maternos específicos para el tipo del EV infectante¹⁰⁰.

1.3.1. PICORNAVIRUS.

Los *Picornaviridae* representan una de las familias de virus más extensa. Los EV constituyen un género dentro de la familia de los picornavirus.

El grupo de enfermedades más importante causadas por los EV son las provocadas por los poliovirus. La poliomiélitis fue una de las primeras enfermedades conocidas causada por EV y una de las más importantes a lo largo de la historia. El primer caso reportado se encuentra en un jeroglífico egipcio del siglo 14 a.C. en el cual se ilustra a un hombre joven con secuelas de una poliomiélitis parálítica¹⁰³. Ya en el año 1789, Michel Underwood describe la enfermedad poliomiéltica en su Tratado de Pediatría¹⁰⁴. En 1860 se descubre que la enfermedad parálítica es consecuencia de una lesión a nivel de la médula espinal y posteriormente los suecos Medin y Wickman describen la etiología infecciosa de la enfermedad y su mecanismo de contagio¹⁰⁵. Tras el aislamiento en cultivo de los poliovirus, Jonas Salk y Albert Sabin desarrollan las primeras vacunas inactivadas y atenuadas contra la poliomiélitis¹⁰⁶. El establecimiento de un programa de vacunación mundial supuso el control y la erradicación de la enfermedad en los países desarrollados a finales del siglo XX.

1.3.2. CLASIFICACIÓN

La familia *Picornaviridae* pertenece al orden de los *Picornvirales*, que incluye además a las familias *Dicistroviridae*, *Iflaviridae*, *Marnaviridae* y *Secoviridae*. Esta familia comprende 80 especies agrupadas en 35 géneros. (Figura 2)

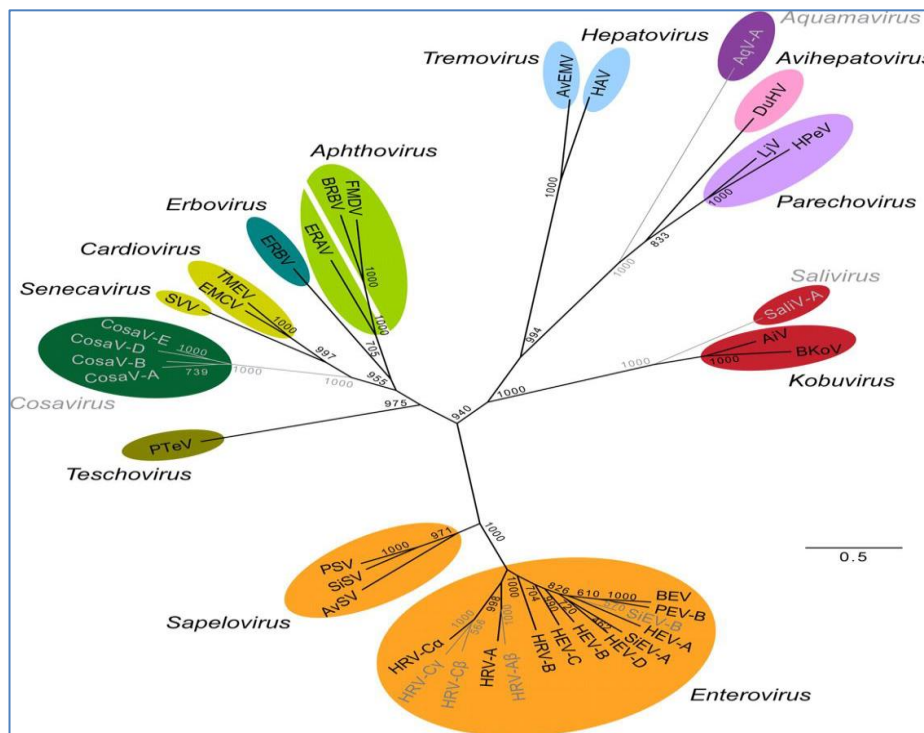


Figura 2. Árbol filogenético de la familia *Picornaviridae*¹⁰⁷.

Inicialmente, los EV se clasificaron en cuatro grupos en base a los efectos producidos en los cultivos celulares y en los patrones de enfermedad que provocan en los animales infectados. Los cuatro grupos clasificados fueron: los poliovirus, que provocan poliomielitis en humanos y primates; los virus coxsackie A (CVA), asociados con herpangina y enfermedades del sistema nervioso central en humanos y parálisis flácida en ratones; los virus coxsackie B (CVB) que provocan enfermedades del SNC y miocarditis en humanos y parálisis flácida en ratones; y los

echovirus (E) que inicialmente no se relacionaban con ninguna patología en humanos ni en animales.

La clasificación de los EV se ha modificado de acuerdo con la similitud genética y por las propiedades biológicas que muestran¹⁰⁷. El International “Committee on Taxonomy of Viruses” (ICTV) y el “Picornaviridae Study Group” ha dividido el género enterovirus en 12 especies clasificadas de la A a la J y rinovirus (RV) de la A a la C. Las especies de EV con capacidad para producir patología en humanos son las EV-A, EV-B, EV-C, EV-D, RV-A, RV-B y RV-C. El resto de especies solo afecta a animales. Los EV-A incluyen 25 tipos; los EV-B, 63 tipos; los EV-C, 23 tipos y los EV-D incluyen 5 tipos. (Tabla 1)

Tabla 1. Clasificación actual del género *Enterovirus*¹⁰⁷

ENTEROVIRUS	
<i>Enterovirus A</i>	CVA2-8,10,12,14,16, EV-A71,76,89-92,114,119-121
<i>Enterovirus B</i>	CVB1-6, CVA9 E1-9,11-21,24-27,29-33, EV-B69,73-75,77-88,93,97,98,100,101,106,107,111,113.
<i>Enterovirus C</i>	PV1-3, CVA1,11,13, 17,19-22,24 EV-C95-96,99,102,104,105,109, 113,116-118
<i>Enterovirus D</i>	EV-D68,70,94,111,120
<i>Rinovirus A, B, C</i>	
<i>Enterovirus No Humanos E, F, G, J.</i>	

1.3.3. ESTRUCTURA Y REPLICACION

Los EV son virus ARN de pequeño tamaño que mediante microscopía electrónica permite identificar la medida de estos virus entre 20 y 30 nm. Son virus sin envuelta y con un genoma formado por una sola cadena de ARN de polaridad positiva, es decir, que puede actuar directamente como ARN mensajero en la célula que infecta. Este genoma se encuentra incluido en una cápside icosaédrica compuesta por 60 subunidades idénticas o protómeros. Cada protómero está compuesto por 4 proteínas denominadas VP1, VP2, VP3 y VP4. (Figura 3)

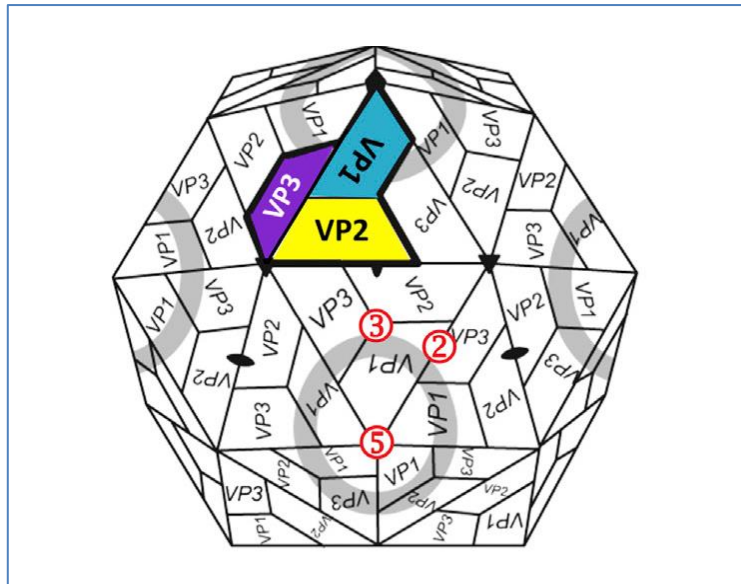


Figura 3. Estructura de los picornavirus. ¹⁰⁸

El ARN genómico tiene un tamaño de aproximadamente 7400 nucleótidos de longitud y codifica unas 12 proteínas, entre ellas 5 estructurales. En el genoma se diferencian tres regiones: dos regiones terminales, la región 5' y la región 3', regiones no traducidas y un marco de lectura abierta que codifica una única poliproteína de aproximadamente 2200 aminoácidos. El genoma contiene regiones con actividad proteolítica específica que procesan dicha poliproteína dando lugar a tres proteínas precursoras de las que resultarán el resto de las proteínas víricas. Estas

proteínas darán lugar a proteínas estructurales como la nucleocápside y también formarán la ARN polimerasa vírica encargada de la replicación del genoma. (Figura 4)

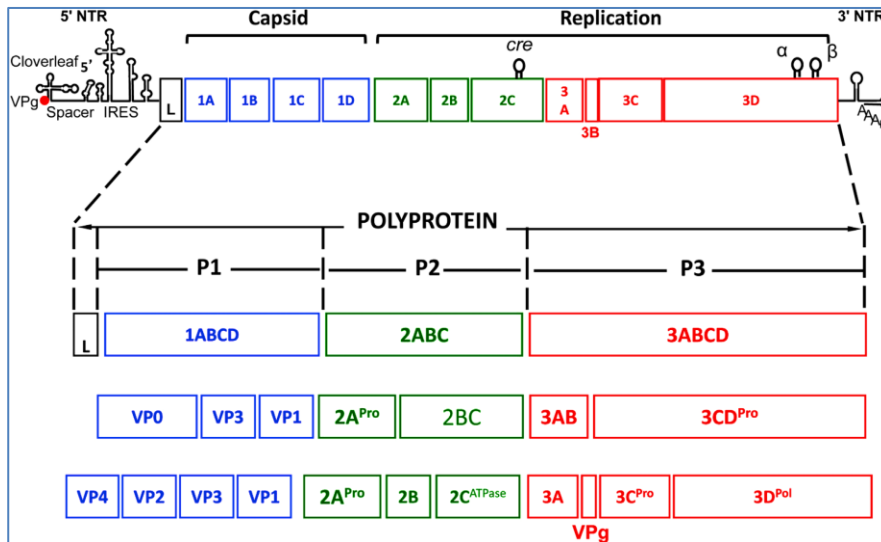


Figura 4. Organización del genoma de los EV y procesamiento de la poliproteína. ¹⁰⁸

Las proteínas de la nucleocápside VP1, VP2 y VP3 se localizan en la superficie del virus y muestran enlaces de unión para la unión al receptor celular y que permiten la fijación de los anticuerpos neutralizantes. La proteína VP4 es interna y se encuentra en contacto con la región terminal 5' del ARN del virus.

La replicación del virus se produce en el citoplasma de la célula. Los receptores por los que se une el virus a la célula son específicos para cada especie de picornavirus. Tras la unión del virus con el receptor de superficie celular se producen una serie de cambios configuracionales en la cápside del virus. La pérdida de la subunidad VP4 permite la entrada del ARN viral en el citoplasma celular. La región 5' no codificante es fundamental en el inicio de la traducción ya

que contiene una región llamada “sitio interno de entrada al ribosoma” (IRES) que permite el inicio de la traducción viral inhibiendo la síntesis de proteínas celulares de la célula infectada.

Durante el proceso de traducción se producen proteasas que tienen la función de separar la poliproteína generada para formar el resto de las proteínas virales. El procesamiento de la poliproteína da lugar a los componentes del complejo de replicación del ARN. De este proceso se formarán la ARN polimerasa, ARN dependiente con la función de generar el ARN de polaridad positiva, y las proteínas accesorias 2A, 2B, 2C y 3AB, que contribuyen a la formación de vesículas membranosas en el citoplasma celular donde se llevará a cabo la replicación viral.

La acción de las proteasas genera las proteínas estructurales VP1, VP3 y VP0, que se unen para formar un protómero. Posteriormente 5 de estos protómeros se unen para formar un pentámero, y 12 de estos pentámeros se unen junto con el genoma viral para formar el provirión. El virión final se genera a partir de la segmentación de la proteína VP0 de los protómeros en VP2 y VP4. Los viriones maduros salen de la célula mediante lisis de esta¹⁰⁹.

(Figura 5)

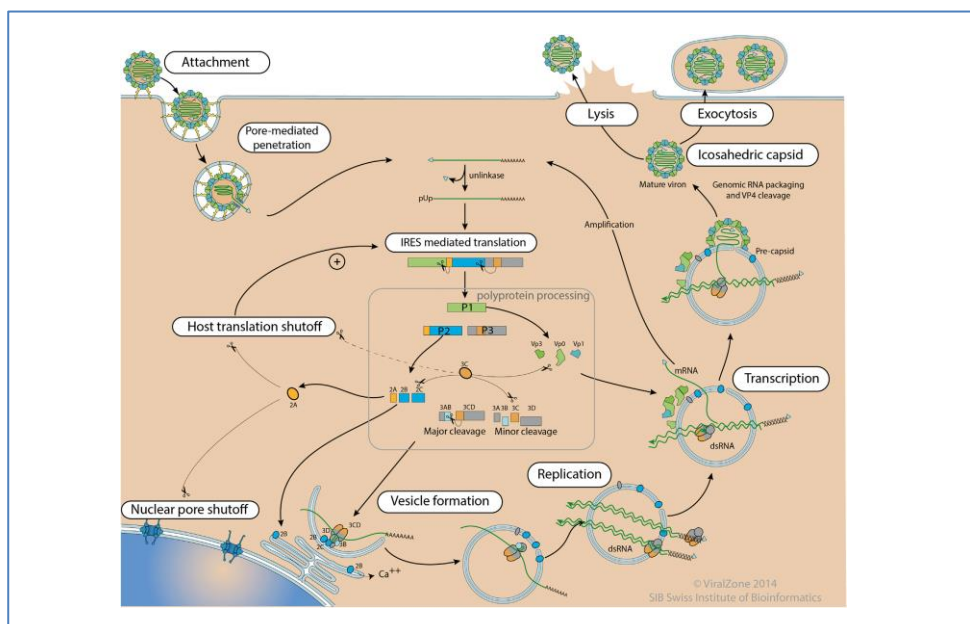


Figura 5. Ciclo replicativo de los EV¹⁰⁸.

1.3.4. PATOGENIA.

Los EV humanos entran en el organismo por vía digestiva y respiratoria. La entrada a través del tracto digestivo se produce a partir de la ingesta de alimentos y aguas contaminadas; también se ha descrito la transmisión a través de LM¹¹⁰.

El período de incubación varía entre 3 días y 2 semanas, y es más largo para enfermedades sistémicas y menor para procesos conjuntivales o respiratorios. Cuando estos virus son ingeridos se reproducen en el tejido linfoide de la garganta y amígdalas. Tras la primoinfección y replicación del virus en el tejido linfoide faringoamigdalario se produce el paso de los virus hacia el tracto intestinal. Tras una replicación en los enterocitos y en el tejido linfoide del intestino (placas de Peyer) se produce una primera viremia, aunque no en todos los casos ya que en la mayoría de las infecciones los virus se eliminan por las heces sin causar sintomatología. Durante la viremia los virus difunden a través de la sangre llegando a diferentes órganos diana donde seguirán su replicación y producirán la enfermedad. La clínica que se produce depende de los órganos afectados y el inicio de la enfermedad sintomática coincide con esta segunda replicación. La sintomatología clínica incluye síntomas generales y también manifestaciones órgano específicas. (Figura 5)

Los EV son virus citopáticos y la patología que causan es consecuencia de la destrucción de las células que infectan. En ocasiones, la sintomatología está más relacionada con la respuesta inmunológica del huésped. Los factores que determinan el tropismo de los diferentes EV por determinados órganos son desconocidos¹⁰².

La inmunidad es específica y permanente para cada tipo de EV. La inmunidad humoral parece ser más importante en la protección y recuperación de las infecciones por picornavirus que para el resto de los virus. Los niños con deficiencias de células B pueden desarrollar infecciones crónicas y diseminadas por estos virus. Las infecciones perinatales por EV suelen producir sintomatología leve en los RN cuando exhiben anticuerpos maternos, pero en ocasiones

desarrollan una enfermedad diseminada grave cuando carecen de inmunidad materna específica¹⁰².

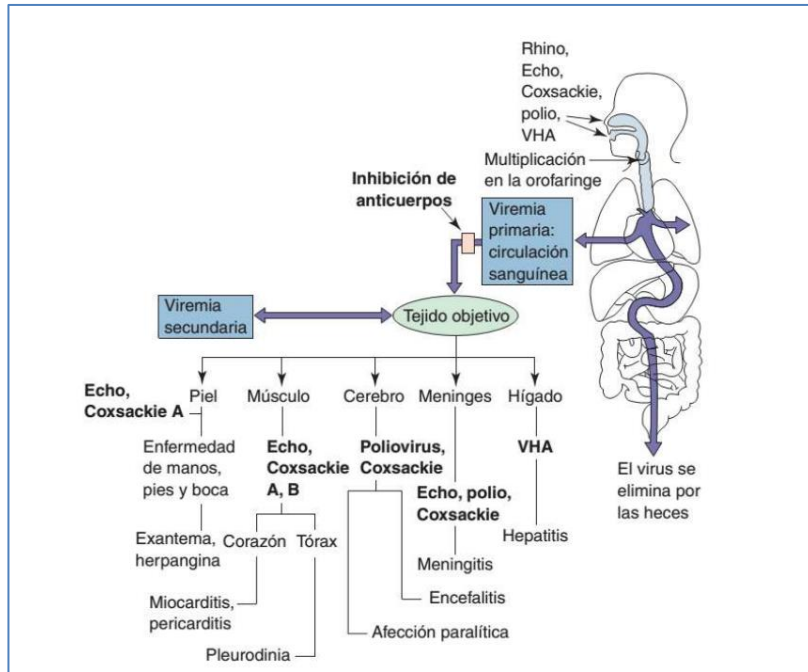


Figura 6. Patogénesis de la infección por enterovirus. ¹¹¹

1.3.5. MANIFESTACIONES CLÍNICAS.

La mayoría de las infecciones por EV son asintomáticas, especialmente en niños pequeños. Estas infecciones pueden generar una amplia gama de manifestaciones clínicas. En la mayoría de los casos, no existe una relación directa entre la clínica y el tipo de EV; el mismo tipo puede producir diferentes síndromes y una misma sintomatología puede estar causada por distintos tipos de EV. Sin embargo, algunos tipos son capaces de producir patologías específicas.

Las erupciones cutáneas, las infecciones del tracto respiratorio superior y los síndromes febriles inespecíficos son las formas clínicas más comunes de las infecciones por EV. Los EV son la causa más frecuente de meningitis aséptica. Los CV suelen ser más patógenos que los echovirus y son causa de miocarditis, pleurodinia y ocasionalmente enfermedad neurológica grave¹⁰².

1.3.5.1. MENINGITIS.

Los EV y los HPeV son causa frecuente de meningitis linfocitaria o también llamada aséptica. La enfermedad se inicia bruscamente con fiebre elevada, de 38-40°C, y se asocia a otros síntomas inespecíficos. Posteriormente aparece clínica neurológica que incluye cefalea, fotofobia, vómitos y rigidez de nuca. La exploración neurológica de estos pacientes muestra signos de irritación meníngea. Los RN y los lactantes se muestran irritables y muy frecuentemente presentan hipertonía y fontanela abombada. Las convulsiones no son habituales durante esta enfermedad.

El diagnóstico se realiza mediante el examen del LCR que muestra pleocitosis de predominio linfocítico, aunque al inicio de la enfermedad puede existir un predominio de PMN. El número de leucocitos es inferior a 500 cel./mm³ y la concentración de proteínas y glucosa es normal en la mayoría de los casos. En los casos de encefalitis con necrosis neuronal la concentración de proteínas en el LCR se encuentra elevada. En el examen microbiológico puede estar presente el EV en LCR aún en ausencia de alteraciones licuorales.

La evolución de las meningitis por EV es hacia la curación en 1 semana y lo hace sin secuelas neurológicas en la mayoría de los casos. Las complicaciones neurológicas son raras, aunque se han notificado convulsiones, hipertensión endocraneal, hipersecreción de hormona antidiurética y edema cerebral. Los pacientes con alteraciones inmunitarias humorales como la deficiencia de linfocitos B, la agammaglobulinemia ligada al X o la inmunodeficiencia combinada son susceptibles de padecer meningoencefalitis crónicas por EV con cursos evolutivos complicados¹⁰⁹.

La mayoría de los tipos de EV pueden ser causa de meningitis, pero los más frecuentemente implicados son los E3, 4, 6, 7, 9, 11, 16 y 30, los CVA7, A9 y B1-6, y los EV-A71.

1.3.5.2. ENCEFALITIS.

La mayoría de los pacientes que experimentan encefalitis por EV presentan cambios en el estado mental. Pueden aparecer déficits neurológicos focales similares a los que presentan los enfermos con encefalitis herpética¹¹².

La rombencefalitis se produce como consecuencia de una inflamación localizada a nivel del tronco encefálico. Esta patología se ha descrito asociada a infección por EV-A71. En 1999 se describió un brote de infección por EV-A71 en niños que producía complicaciones neurológicas graves con una letalidad del 2% de los casos¹¹³. Desde entonces diferentes brotes han sido notificados, el último en el año 2016 en nuestro país¹¹⁴. La enfermedad neurológica por EV-A71 se manifiesta típicamente en niños de 6 meses a 6 años. La clínica aparece en forma de mioclonías, temblores y ataxia que son precedidos de un cuadro febril inespecífico, pero también asociado a cuadros de herpangina y de enfermedad boca-mano-pie. Algunos de estos menores progresan rápidamente hacia dificultad respiratoria, apnea y shock cardiogénico como consecuencia de una tormenta adrenérgica por afectación del tronco encefálico.

1.3.5.3. PARÁLISIS.

La enfermedad parálítica se produce por infecciones producidas por poliovirus en países con infección endémica. Se han notificado brotes de infecciones con formas parálíticas producidas por algunos tipos de EV; entre ellos se encuentran CVA7, EV-D68 y EV-A71.

La parálisis flácida aguda secundaria a infección por EV se presenta con un curso bifásico. Inicialmente los niños presentan un proceso febril inespecífico, que se acompaña de alteraciones digestivas o sintomatología catarral y que se resuelve sin problemas. Posteriormente tras un corto periodo de mejoría, reaparece de forma súbita la fiebre que se acompaña de mialgias e hiporreflexia osteotendinosa y que evoluciona rápidamente hacia debilidad muscular y parálisis. Este proceso afecta más frecuentemente a los músculos proximales de las extremidades inferiores. La parálisis es asimétrica y flácida afectando a la raíz nerviosa de la motoneurona inferior y preservando la raíz sensitiva^{102,109}.

Las infecciones por EV-D68 afectan a extremidades superiores, pero también pueden incluir la afectación de las extremidades inferiores. El dolor asociado a la parálisis es un hallazgo frecuente y en la mayoría de los casos existe alteración de pares craneales¹¹⁵.

Se ha notificado evolución a radiculomielitis en niños afectados de conjuntivitis hemorrágica con infección por EV-A70. En la mayoría de estos casos la parálisis es reversible con recuperación total de la movilidad.¹¹⁶

1.3.5.4. EXANTEMAS Y ENANTEMAS POR EV.

Las infecciones producidas por EV se asocian frecuentemente con afectación mucocutánea. Las características de la afectación cutánea son inespecíficas y pueden simular otros cuadros clínicos similares a los provocados por otras infecciones y también por reacciones toxoalérgicas. Los cuadros clínicos con afectación mucocutánea más representativos y característicos de la infección por EV son la enfermedad boca-mano-pie y la herpangina.

Enfermedad Boca-Mano-Pie (BMP). La enfermedad BMP es muy prevalente en regiones asiáticas. Clínicamente se presenta con lesiones cutáneas y úlceras en mucosa oral y menos frecuentemente conjuntival. El exantema que aparece durante la enfermedad es muy característico. Las lesiones cutáneas aparecen en forma de pápulas y de vesículas con base eritematosa y que se concentran en las manos, los pies, las muñecas, las nalgas y en los genitales. Se acompañan de un enantema en la mucosa orofaríngea con úlceras dolorosas localizadas en la lengua y en la mucosa bucal. La enfermedad cura aproximadamente en una semana; tras la infección puede aparecer distrofia ungueal que puede persistir hasta 2 meses^{117,118}.

Los tipos responsables son fundamentalmente EV-C16 y EV-A71. Otros tipos descritos asociados a este cuadro son CVA10, CVA2, CVA4, CVA5, CVA6, CVA9, CVA16 y CVB1.

Herpangina. Se trata de una enfermedad causada por los EV del grupo CVA1-10, 16 y 22, aunque con menor frecuencia se ha asociado también a infección producida por EV del grupo CVB1-5 y E3, 6, 9, 16, 17, 25 y 30.

Afecta principalmente a niños menores de 10 años. La herpangina se caracteriza por un cuadro clínico de fiebre asociada a faringoamigdalitis, y lesiones vesiculares intensamente eritematosas distribuidas en pilares amigdalares, amígdalas, úvula y faringe posterior. El proceso cura espontáneamente en el plazo de 1 semana^{117,118}.

1.3.5.4. MIOCARDITIS.

Aunque la miocarditis es una complicación infrecuente de la infección por EV, estos son la principal causa de carditis en el RN y también en los adolescentes y en los adultos jóvenes. Suele ir precedida, en la mayoría de los casos, por un cuadro infeccioso de vías respiratorias altas.

Los CVB2-5, los CVA4 y CVA16 y los E9 y HPeV-1 son los EV más frecuentemente implicados en el desarrollo de miocarditis^{119,120}.

El virus puede detectarse mediante RT-PCR en el miocardio y en el líquido pericárdico de los enfermos con alteración cardíaca¹¹⁹. La miocarditis es la manifestación cardíaca habitual, aunque también puede afectarse el pericardio y el tejido de conducción.

La miocardiopatía dilatada es la forma de presentación más típica de esta alteración. Clínicamente se presenta con fiebre, dolor torácico, taquipnea y disnea. La auscultación cardíaca pone de manifiesto un roce pericárdico y en el electrocardiograma se encuentran alteraciones que sugieren la afectación miocárdica: complejo QRS con un voltaje disminuido, una depresión del segmento ST y una inversión de la onda T. Hay elevación de los enzimas cardíacos y la ecocardiografía muestra una dilatación ventricular con una fracción de eyección disminuida. En casos graves los pacientes presentan fallo cardíaco congestivo y arritmias. La aparición de arritmias es un factor de mal pronóstico evolutivo. En el 20% de los casos se produce daño miocárdico permanente, con alteraciones del ritmo cardíaco, cardiomegalia e insuficiencia cardíaca congestiva y en ocasiones es necesario un trasplante cardíaco^{102,111,119,121}.

1.3.5.5. INFECCIÓN RESPIRATORIA.

Los EV son una de las causas más frecuentes de infección respiratoria. Puede producir cuadros catarrales y faringoamigdalitis durante el verano. Los virus CVA21 y CVA24 y los E11 y E20 son patógenos respiratorios frecuentes. Desde el año 2005 se han notificado diferentes brotes en niños de enfermedades respiratorias graves causadas por EV-D68. Asociada a esta enfermedad se describen complicaciones neurológicas graves que producen parálisis flácida aguda y disfunción de pares craneales^{102,111}.

1.3.5.6. INFECCIONES POR EV EN INDIVIDUOS INMUNODEPRIMIDOS.

Las personas con inmunodeficiencias que afectan los linfocitos B son susceptibles de presentar enfermedad crónica por EV. La imposibilidad de producir anticuerpos frente al virus hace que este no pueda ser eliminado por el huésped y cronifique.

Los niños con inmunodeficiencias humorales como la agammaglobulinemia ligada al cromosoma X, el síndrome de hiper-IgM, el síndrome de inmunodeficiencia combinada grave y la inmunodeficiencia variable común presentan infecciones por EV que son responsables de meningoencefalitis crónicas. Los pacientes que se han sometido a un trasplante de médula ósea también corren el riesgo de sufrir infecciones graves por EV^{101,122}, al igual que los que reciben tratamiento con Rituximab y Obinutuzumab¹²³⁻¹²⁵.

Estos niños deben recibir terapia humoral de sustitución con infusión de IGIV. En ocasiones la meningoencefalitis crónica por EV se desarrolla a pesar del tratamiento con inmunoglobulinas.

La meningoencefalitis crónica tiene una presentación sutil, con manifestaciones que incluyen cefalea y letargia, y a medida que el síndrome progresa aparecen otros síntomas neurológicos que incluyen: ataxia, pérdida de habilidades cognitivas, parestesias, debilidad muscular y convulsiones. Pueden aparecer manifestaciones no neurológicas como dermatomiositis, esclerema cutáneo, exantemas y hepatitis. El LCR demuestra una concentración de proteínas y pleocitosis persistentemente elevadas. El cultivo viral y la RT-PCR en el LCR son repetidamente positivos para EV^{101,102}.

1.3.5.7. PLEURODINIA.

También conocida como enfermedad de Bornholm, es una miositis caracterizada por paroxismos de dolor punzante en los músculos del pecho y del abdomen. Se manifiesta principalmente en niños mayores y adultos jóvenes, y cursa en forma de brotes epidémicos. Los CVB son los responsables de esta enfermedad. La evolución natural es hacia la resolución completa del cuadro clínico¹⁰².

1.3.5.8. ENFERMEDAD OCULAR.

La conjuntivitis hemorrágica aguda se produce por la infección ocular por los EV-A70 y EV-A74. Es extremadamente contagiosa, con un período de incubación de solo 24 horas. La conjuntivitis

se acompañada de hemorragias subconjuntivales y de inflamación transitoria de la córnea. La curación se produce entre los 7 y 15 días de evolución, sin complicaciones posteriores a excepción de sobreinfecciones bacterianas en algunos pacientes. En una minoría de casos pueden existir complicaciones neurológicas en forma de radiculomielitis^{102,116}.

1.3.6. INFECCIÓN PERINATAL POR EV.

Las infecciones por EV en el RN pueden mostrar una amplia gama de manifestaciones clínicas. El 79% de las infecciones neonatales son asintomáticas²⁰. Los casos sintomáticos son hospitalizados y de estos un 26% se presentan como síndromes febriles inespecíficos, un 47% como meningitis aséptica y el 30% restante presentan formas graves¹²⁶. Las formas neonatales con mayor gravedad son la hepatitis con coagulopatía y la miocarditis asociada o no a meningoencefalitis. Estos cuadros implican una mortalidad del 24 y del 71% para las formas hepáticas y cardíacas respectivamente^{127,128}.

Los RN pueden contraer la infección intraútero, por vía transplacentaria, y a través de las secreciones vaginales con las que el RN se contamina a su paso por el canal del parto. Sin embargo, la vía más frecuente de contagio del RN es la postnatal, a través de secreciones respiratorias de otros contactos infectados, habitualmente cuidadores^{129,130}. Algunos autores sugieren la LM como vía de contagio de una madre enferma a su hijo lactante. Esta vía de contagio se ha notificado en RN con infección grave por CVB3 y por E18 en los que se aisló el virus en la LM^{131,132}.

Los RN que desarrollan enfermedad grave por EV enferman como resultado de que la infección materna ha sucedido en las 2 semanas previas al parto. Si el niño nace antes de que adquiera anticuerpos maternos específicos, el RN no presenta inmunidad frente al tipo específico de EV y presenta un mayor riesgo de desarrollar enfermedad grave¹²⁸. Estas formas graves se presentan en el RN dentro de los primeros 15 días de vida, y más frecuentemente durante la primera semana de vida.

En la mayoría de los casos de RN con infección por EV sus madres han desarrollado un proceso vírico inespecífico con fiebre y síntomas respiratorios o gastrointestinales 15 días antes del parto. En ocasiones la infección materna es asintomática y a menudo los antecedentes epidémicos de infección están presentes en otros miembros de la familia^{127,128,133}. Los RN con

infección por EV, por lo general, son neonatos nacidos a término y sin patología perinatal ni obstétrica asociada.

El periodo de incubación de la enfermedad suele ser de 3 a 7 días. Los individuos infectados, incluidos los RN, pueden excretar virus a través de vías respiratorias durante una semana aproximadamente y 2 semanas o más por heces, lo que favorece la transmisión de la enfermedad en la comunidad¹⁰².

Las infecciones por EV son frecuentes en las mujeres gestantes; aproximadamente el 42% de estas adquieren una infección por estos virus durante su embarazo¹³⁴. Las infecciones por EV son muy prevalentes en los RN y su incidencia en el periodo neonatal varía de un 4 a un 12,8%^{20,133,134}.

Los factores de riesgo en el RN asociados a progresión a enfermedad grave son la ausencia de niveles protectores de anticuerpos maternos neutralizantes, la prematuridad, el inicio de la enfermedad en la primera semana de vida y la infección por determinados genotipos de EV¹⁰².

Los datos epidemiológicos registrados sugieren que los tipos predominantes varían considerablemente a lo largo de los años. En Estados Unidos el 50% de los tipos de EV aislados en el periodo neonatal son E6, E9, E11, E30 y CVB5¹³⁵. En España los datos registrados muestran que el 23% de las infecciones neonatales por EV están causadas por los tipos E5 y E11, y CVB4¹³⁶. Diferentes estudios muestran una asociación significativa entre el desarrollo de enfermedad neonatal grave y determinados tipos, entre ellos E5, E11, E16, E19, CVB2, CVB3, CVB4 y CVB5¹⁰². Sin embargo, un estudio británico, no encontró asociación estadísticamente significativa entre la gravedad de la enfermedad neonatal y el tipo de EV aislado¹³⁷.

La mortalidad de la infección neonatal por EV depende del fenotipo clínico de la enfermedad y la letalidad más elevada se presenta en los casos con afectación hepática y miocárdica. La mayoría de los RN que sobreviven a las formas graves no presentan secuelas mayores. Los RN

que padecen enfermedad neurológica no suelen presentar secuelas graves a largo plazo, pero estudios recientes han descrito menores puntuaciones en los cocientes intelectuales. También se han descrito alteraciones en la adquisición del lenguaje, disfunciones motoras, epilepsia, alteraciones visuales y microcefalia¹³⁸.

1.3.6.1. ANOMALÍAS CONGÉNITAS Y MUERTE FETAL.

La infección por EV durante el embarazo es muy frecuente y aunque existe escasa evidencia de relación entre la infección por EV y la muerte fetal, un estudio sueco muestra una elevada prevalencia de infecciones por EV entre mujeres con pérdidas fetales cuando se comparan con mujeres con gestación evolutiva, 42% versus 18% respectivamente¹²⁹.

Se han descrito malformaciones congénitas en fetos de gestantes con infección por EV. Entre ellas se describen alteraciones genitourinarias, gastrointestinales, defectos cardiacos e hipoplasia pulmonar^{134,140}.

1.3.6.2. INFECCIÓN ASINTOMÁTICA.

El 79% de los RN que presentan infección por EV en el primer mes de vida no desarrollan síntomas²⁰.

1.3.6.3. ENFERMEDAD FEBRIL INESPECÍFICA.

Los EV representan los virus más frecuentemente aislados en la enfermedad febril neonatal. El 47% de los lactantes menores de 1 mes de vida que consultan por un proceso febril presentan una infección por EV. Los EV son responsables del 63% de lactantes hospitalizados por procesos febriles durante los meses de verano^{139,141}. En nuestro país el 38% de los lactantes menores de 1 mes con síndrome febril presentan una infección por EV¹³⁶.

La sintomatología clínica es inespecífica e incluye: fiebre, irritabilidad, letargia, rechazo del alimento y en ocasiones exantema cutáneo. En algunos casos puede acompañarse de manifestaciones respiratorias y gastrointestinales. La clínica no difiere de las manifestaciones

clínicas de una infección bacteriana y por ello, la mayoría de los RN son hospitalizados y tratados con ATB por sospecha de sepsis bacteriana.

El pronóstico es favorable y la mortalidad y la posibilidad de secuelas a largo plazo son prácticamente inexistentes.

1.3.6.4. INFECCIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

La meningitis es una forma frecuente de infección por EV durante la infancia y también en el periodo neonatal. El curso de la meningitis neonatal por EV es benigno, con una baja mortalidad y escasas secuelas a largo plazo. El diagnóstico clínico de la meningitis por EV incluye la ausencia de crecimiento bacteriano en el LCR y el aislamiento de EV en el LCR asociado o no a pleocitosis; o incluso en ausencia de aislamiento de EV en el LCR, la evidencia de pleocitosis y la identificación del EV en otra muestra biológica también apoyan el diagnóstico de meningitis por EV^{142,143}.

La meningitis por EV no se asocia a secuelas neurológicas cuando no se acompaña de afectación de otro órgano. La aparición de secuelas en el neurodesarrollo se ha asociado a meningoencefalitis por EV, pero esto no ha sido demostrado en meningitis no complicadas. Los pacientes que mostraron peores resultados neurológicos correspondían a meningitis que coexistían con hepatitis y/o miocarditis por EV^{143,144}.

1.3.6.5. ENFERMEDAD NEONATAL GRAVE: SEPSIS, HEPATITIS NEONATAL CON COAGULOPATÍA Y MIOCARDITIS NEONATAL.

La enfermedad grave es la menos frecuente de las formas clínicas en el periodo neonatal. Generalmente aparece dentro de la primera semana de vida y los órganos implicados en este proceso son el hígado, el corazón y el cerebro. La afectación visceral puede ser aislada o involucrar a 2 o más órganos. Clínicamente, el RN puede presentar hepatitis, miocarditis, o meningoencefalitis. La hepatitis se asocia en el 50% de los casos con meningoencefalitis y un

17% de los casos se asocia a miocarditis. La sintomatología al inicio de la enfermedad suele ser leve y el RN muestra rechazo del alimento, distensión abdominal, letargia e hipotonía. La fiebre se presenta en la mitad de los casos y a medida que la enfermedad progresa se hace evidente la afectación de otros órganos.

Los factores de riesgo relacionados con el desarrollo de enfermedad grave son principalmente la prematuridad, la enfermedad materna en los días previos al parto o durante éste, la aparición de sintomatología en el RN antes de los 15 días de vida y especialmente durante la primera semana de vida, la leucocitosis y la anemia neonatal¹⁴². Los factores de riesgo identificados con una mayor letalidad en la infección neonatal por EV son la enfermedad materna cerca del momento del parto y el inicio precoz de la sintomatología en el RN.

La enfermedad hepática se presenta como hepatitis necrosante de curso habitualmente fulminante. En el 69% de los casos el RN presenta ictericia y letargia, el 56% muestran rechazo del alimento y la fiebre está presente en el 50% de los RN¹⁴⁵. El aumento de las transaminasas, la hiperbilirrubinemia y la presencia de coagulopatía con plaquetopenia y aumento en los tiempos de coagulación son indicadores de gravedad. La necrosis hepática provoca coagulopatía que induce la aparición de hemorragias graves como la hemorragia cerebral y pulmonar. La letalidad en los RN con necrosis hepática es del 24% al 31% de los casos^{142,145}. La asociación con miocarditis y con hiperbilirrubinemia son factores que condicionan mal pronóstico a la enfermedad¹⁴².

La miocarditis por EV en el RN es causa de insuficiencia cardiaca. Los RN presentan en la exploración clínica taquicardia, dificultad respiratoria, cianosis y signos de hipoperfusión periférica. Los enzimas cardiacos están elevados y la ecocardiografía muestra una fracción de eyección inferior al 50%. Los CVB son los mayoritariamente implicados en la aparición de miocarditis del RN. El curso clínico de la miocarditis puede seguir diferentes patrones clínicos; el primero con una rápida progresión de la enfermedad en las primeras 48 horas y recuperación

a las 2 semanas del inicio de la clínica. Un segundo curso con un patrón evolutivo bifásico que, tras la mejoría de un cuadro febril y un intervalo libre de aproximadamente una semana, el RN presenta un deterioro clínico con insuficiencia cardiaca grave. El tercer tipo de afectación cardiaca muestra un curso evolutivo más lento que progresa a lo largo de 4 semanas; en este patrón la evolución sin tratamiento es fatal en el 70-100% de los casos^{20,142,145}.

La meningoencefalitis es una manifestación frecuente y, a pesar de que la evolución suele ser favorable, puede evolucionar con un curso clínico más tórpido que incluye convulsiones y manifestaciones neurológicas focales. Se han descrito dos casos de RN con parálisis flácida aguda producida por EV-A71 y CVB2^{127,146}.

Otras manifestaciones de la infección por EV incluyen enterocolitis necrosante y síndrome hemofagocítico^{127,128,146}. Estas formas de presentación son muy infrecuentes y, de presentarse, lo hacen en prematuros y en el contexto de infección grave neonatal.

1.3.6.6. DIAGNOSTICO DIFERENCIAL.

La infección grave neonatal por EV es difícil de diferenciar clínicamente de otras infecciones bacterianas o de la infección por el virus del herpes simple. Además de la sepsis por otros microorganismos, la clínica puede ser similar en otras enfermedades como la asfisia, los defectos cardiacos congénitos y los errores innatos del metabolismo.

1.3.6.7. DIAGNÓSTICO CLÍNICO.

La clínica puede sugerir el diagnóstico especialmente cuando existe un ambiente epidémico familiar y una sintomatología clínica compatible.

El recuento leucocitario suele ser normal o levemente aumentado, al igual que los reactantes de fase aguda. La leucocitosis, la leucopenia o el aumento de reactantes de fase aguda se presentan en la enfermedad grave^{133,147,148}.

La valoración de la enfermedad incluye el estudio del LCR. El 40% de los RN con meningitis por EV presentan pleocitosis moderada a expensas del incremento del número de células linfocitarias, aunque es posible una celularidad normal en el LCR. Algunos RN con meningoencefalitis por EV pueden mostrar pleocitosis elevada con recuento de leucocitos superior a 1000 cel./mm^3 ^{128, 149}. En fases iniciales de la enfermedad no es infrecuente encontrar predominio de PMN en LCR. Los niveles de glucosa son normales al igual que el de las proteínas, aunque estas pueden encontrarse levemente aumentadas.

En los cuadros de enfermedad con afectación hepática existe aumento de transaminasas y bilirrubina. La disminución del recuento de plaquetas y el aumento de los niveles de amonio y de los tiempos de coagulación son indicadores de enfermedad grave y constituyen factores de mal pronóstico¹²⁸.

Los pacientes que presentan neumonía y miocarditis pueden mostrar infiltrados pulmonares bilaterales y cardiomegalia en la radiografía de tórax.

En la afectación cardíaca la ecocardiografía es necesaria para valorar la función cardíaca y la afectación pericárdica. Existe también incremento de los enzimas cardíacos y alteraciones en el electrocardiograma que apoyan el diagnóstico de miocarditis.

1.3.7. DIAGNÓSTICO VIROLÓGICO.

El método de referencia para el diagnóstico etiológico de las infecciones causadas por EV es el aislamiento del virus en cultivo. La mayoría de los EV se aíslan fácilmente en los cultivos celulares. Su multiplicación puede obtenerse en un plazo relativamente corto de tiempo, de 3 a 6 días. Las muestras más rentables para obtener el aislamiento de estos virus son las heces, las secreciones respiratorias de vías altas, el LCR y, en menor medida, el plasma y la orina¹⁴⁷.

La multiplicación de los EV en los cultivos celulares da lugar a un efecto citopático característico. El cultivo viral es necesario para poder identificar el tipo de los EV. Los principales inconvenientes de los cultivos virales son el tiempo necesario para obtener el aislamiento del virus y el personal especializado. Por estos motivos en la mayoría de los laboratorios no se utiliza de forma rutinaria para el diagnóstico de la infección^{117,141}.

La utilidad de las serologías es muy limitada y, aunque en ocasiones se utilizan en la práctica clínica, estas pruebas requieren de una primera muestra que se toma en la fase aguda de la enfermedad y una segunda muestra que debe realizarse entre 2 y 3 semanas después del episodio agudo. La confirmación de la prueba se establece al comprobar un aumento del título de anticuerpos de cuatro veces o superior entre la primera y la segunda muestra de suero. Esta demora en el tiempo imposibilita un diagnóstico rápido de la infección por EV¹²⁸.

El método preferente para el diagnóstico de la infección por EV es la detección del ARN vírico mediante la técnica de reacción en cadena de la polimerasa a tiempo real (RT-PCR). La RT-PCR representa una prueba rápida, sensible y específica para el diagnóstico de infección por EV y puede realizarse en diferentes muestras biológicas, si bien no da información sobre si el virus se está multiplicando en la actualidad. Las técnicas de RT-PCR permiten la amplificación del ARN de la mayoría de EV. Se encuentran disponibles kits comerciales que pueden utilizarse para analizar LCR, heces, secreciones respiratorias, plasma, orina y muestras de otros líquidos y tejidos. La RT-PCR, además de ser más rápida, se ha mostrado más sensible que el cultivo viral

para algunos tipos de muestras como el LCR. El inconveniente de esta técnica es que es más difícil la caracterización de los diferentes tipos de EV, que se realiza mediante secuenciación del ARN¹¹⁷.

1.3.8. MANEJO TERAPEÚTICO.

La inmunidad humoral es el principal mecanismo que posee el organismo para eliminar la infección por EV. Los individuos con defectos congénitos o adquiridos en la inmunidad humoral y los RN son los grupos de mayor riesgo de desarrollar infecciones graves por EV.

Tratamiento con Inmunoglobulina Policlonal. El tratamiento con IGIV ha sido utilizado en la enfermedad grave por EV. Algunos trabajos muestran una mejor evolución de los RN con enfermedad grave al administrar preparados de inmunoglobulinas que contienen cantidades suficientes de anticuerpos frente a diferentes genotipos de EV. Sin embargo, no existen estudios aleatorizados lo suficientemente amplios que demuestren la eficacia de este tratamiento. El estudio aleatorizado realizado por Abzug para valorar la eficacia del tratamiento con IGIV en RN con enfermedad neonatal grave por EV, demuestra que los RN tratados con IGIV a dosis de 750 mg/kg presentaron una reducción en la carga viral plasmática y urinaria al compararlos con el grupo de RN no tratados¹⁵⁰. Otros estudios similares han mostrado una mejor evolución de los RN tratados con IGIV^{142,151,152}.

Otro estudio retrospectivo que incluye RN con enfermedad hepática y coagulopatía por EV valora el resultado del tratamiento con IGIV. 62 RN recibieron tratamiento con IGIV una vez instaurada la fase grave de la enfermedad y 29 RN recibieron tratamiento de forma precoz, dentro de los 3 primeros días de la enfermedad. La terapia precoz con IGIV representó un factor de protección independiente para la supervivencia de los RN con enfermedad grave¹⁵³.

Tratamiento Antiviral. Actualmente no existe una terapia antiviral específica para el tratamiento de las infecciones por EV. El compuesto antiviral más estudiado es el Pleconaril. Pertenece al grupo de inhibidores de la cápside y evitan la replicación del virus al bloquear la unión de este a los receptores de la célula huésped. El Pleconaril muestra una buena biodisponibilidad oral y una tolerancia excelente. Este fármaco se ha mostrado seguro y eficaz en los ensayos clínicos realizados en adultos y niños para el tratamiento de diferentes afecciones graves producidas por

EV, como las meningoencefalitis, las infecciones respiratorias y la infección sistémica neonatal¹⁵⁴⁻¹⁵⁶. El ensayo clínico aleatorizado más importante realizado en RN con sepsis por EV demuestra que el tratamiento con Pleconaril oral durante 7 días negativiza la carga viral y reduce la mortalidad al compararlo con el grupo tratado con placebo (23% y 44%, $p=0.02$).

Otro antivírico es el Pocopavir. Se trata otro inhibidor de la cápside de síntesis más reciente. Se ha mostrado eficaz frente a diferentes tipos de EV^{157,158}. Utilizado en adultos se ha observado una disminución de la viremia y la negativización del virus en las heces. El primer caso tratado con éxito con Pocopavir en neonatología hace referencia a un prematuro con enfermedad hepática y coagulopatía secundaria a infección por CVB3¹⁵⁹. También se ha descrito el tratamiento con Pocopavir en dos gemelos con sepsis neonatal por EV con buena evolución¹⁶⁰.

A pesar de algunos tratamientos publicados con aparentemente éxito, actualmente no existe ningún tratamiento lo suficientemente eficaz para la enfermedad neonatal por EV.

1.4. ANTIBIOTERAPIA Y REPERCUSIÓN EN EL RECIÉN NACIDO.

Los estudios más optimistas muestran que aproximadamente el 72% de los RN que ingresan en las unidades de neonatología son tratados con ATB; y los estudios realizados en este ámbito indican que el 30% de estas prescripciones son inadecuadas^{161,162}. Los ATB se utilizan ampliamente en las unidades neonatales. Este hecho se justifica por la ausencia de signos clínicos específicos de infección que expresa el RN. El riesgo que presenta el neonato a evolucionar rápidamente hacia una sepsis grave asociado al bajo valor predictivo negativo de los cultivos microbiológicos en el RN y a la interferencia de estos por la administración de ATB a la madre, hacen que los ATB se prescriban prácticamente a buena parte de los RN que ingresan en una unidad neonatal.

La SN representa el diagnóstico más frecuente en los RN que ingresan en las unidades neonatales. El diagnóstico de la SN no siempre puede confirmarse mediante los resultados microbiológicos y el clínico suele prolongar el tratamiento ATB más allá de lo justificable, aún en ausencia de un diagnóstico de infección bacteriana neonatal. La antibioticoterapia prolongada se relaciona con resultados adversos en el RN, especialmente en los más inmaduros. Se relaciona con una mayor mortalidad, una mayor posibilidad de desarrollar ST y un aumento de la incidencia de NEC, de retinopatía del prematuro (ROP) y DBP¹⁶³⁻¹⁶⁵. También se ha asociado a un aumento de candidiasis invasiva especialmente en los RN tratados con cefalosporinas y carbapenems^{166,167}. Se ha demostrado que la disbiosis intestinal persiste durante más de 4 semanas después del cese del tratamiento ATB¹⁶⁸⁻¹⁷⁰.

1.4.1. MICROBIOMA Y ANTIBIOTERAPIA

Las bacterias que colonizan el tracto gastrointestinal intervienen en la función metabólica y protectora del huésped¹⁷¹. El proceso de colonización inicial ocurre durante la gestación y concluye a los 3 años de vida con un microbioma maduro. El período neonatal representa un momento crítico para el desarrollo metabólico e inmunológico del lactante. La epigenética del individuo viene condicionada por diferentes factores ambientales que influyen en la expresión genética del sujeto sin cambiar el ADN de este¹⁷². Estos cambios epigenéticos son muy importantes para la salud a lo largo de la vida del individuo¹⁷³. Las alteraciones en la composición del microbioma intestinal se conocen como disbiosis. La aparición de disbiosis se relaciona con diferentes factores ambientales como la dieta, el tipo de parto, la edad gestacional, las infecciones y determinados tratamientos como la administración de ATB. La disbiosis se asocia con el desarrollo de diferentes enfermedades como obesidad, síndrome metabólico, enfermedad inflamatoria intestinal, asma, ciertas neoplasias y enfermedades autoinmunes¹⁷⁴⁻¹⁷⁹.

La alteración en la colonización intestinal o disbiosis puede iniciarse en el útero y persistir durante los primeros años de vida. El feto no reside en un ambiente estéril. Existe evidencia de que las bacterias del intestino materno pasan al torrente sanguíneo y llegan al líquido amniótico^{180,181}. El microbioma materno interactúa con el intestino del feto mediante la ingesta de líquido amniótico y este hecho se apoya en la identificación de microorganismos intestinales maternos en el meconio y en la sangre del cordón umbilical^{182,183}. Posteriormente, en el momento del parto, el RN ingiere un bolo de secreciones vaginales que contienen bacterias del tracto gastrointestinal materno. Después a través de la lactancia y de la introducción de alimentos sólidos, el intestino se coloniza con miles de bacterias que condicionan el microbioma definitivo¹⁸⁴.

Diferentes estudios demuestran que la colonización por microorganismos del intestino influye en la función inmunológica del RN^{185,186}. Los estudios realizados en animales de experimentación libres de gérmenes o "estériles" demuestran que estos animales no pueden desarrollar tolerancia antigénica si su intestino no adquiere un microbioma óptimo durante el periodo neonatal y que ello induce a la aparición de determinadas enfermedades inmunomediadas^{187,188}. El tipo de dieta también influye en la adquisición de esta tolerancia antigénica. Los estudios realizados en RN alimentados a pecho han demostrado que la LM favorece la colonización intestinal por determinadas bacterias que estimulan la producción de inmunoglobulina A secretora y estimulan la activación de las células T reguladoras^{185,189} y la síntesis de factores antiinflamatorios^{186,190}.

La disbiosis se observa también en los RN que han recibido tratamiento ATB y en aquellos en los que la madre ha sido tratada con ATB antes del parto¹⁹¹. Diversos estudios han demostrado una asociación directa entre el uso de ATB durante el primer año de vida y la expresión del asma durante la adolescencia¹⁹². Esta relación es más importante al aumentar el número de episodios de tratamiento ATB durante el primer año de vida y, además, esta disbiosis aumenta en relación con el mayor espectro de cobertura del ATB recibido¹⁹³. El tratamiento ATB se ha asociado también a una mayor incidencia de enfermedad inflamatoria intestinal, de obesidad y de diabetes mellitus tipo 1¹⁹⁴.

La disbiosis se presenta en los RNPT y la alteración en el microbioma es mayor a menor edad gestacional del RN. Se ha observado una mayor alteración en el microbioma en aquellos prematuros que desarrollan NEC^{195,196}. Esta alteración se explica por 2 factores. El primero se explica por qué el RNPT tiene un periodo expulsivo más corto al pasar por el canal del parto y como consecuencia deglute una menor cantidad de secreciones vaginales. El segundo factor viene determinado por la exposición a tratamientos ATB a los que está sometido el RNPT tanto prenatal como postnatalmente. El microbioma de RNPT puede ser modificado también por la

dieta. Los prematuros alimentados con LM presentan una colonización intestinal más parecida a la de los RNAT alimentados con LM¹⁹⁷. Esta observación fundamentaría el efecto protector de la leche materna frente al desarrollo de NEC.

96

Evitar la disbiosis en el RN es de suma importancia para prevenir la expresión de algunas enfermedades durante la infancia y la edad adulta. Es necesario proporcionar las condiciones adecuadas para una colonización normal del intestino y para ello favorecer el parto vaginal, evitar la prematuridad, minimizar el uso de ATB y promover la LM.

1.4.2. ANTIBIÓTICOS Y SENSIBILIDAD BACTERIANA

Actualmente hasta el 43% de los RN ingresados en las unidades neonatales reciben ATB de forma empírica, aunque solo un 5% tienen cultivos bacterianos positivos¹⁹⁸.

En Reino Unido, el 94% de las bacterias responsables de SP son sensibles a la combinación de penicilina más gentamicina, penicilina más cefotaxima y cefotaxima en monoterapia⁸⁵. En la ST las bacterias aisladas presentan una sensibilidad del 96% a la combinación ampicilina más gentamicina, el 93% lo son a la asociación de ampicilina más cefotaxima y el 78% son sensibles a cefotaxima en monoterapia. A pesar de que la combinación penicilina y cefotaxima ofrece una óptima cobertura en la SN su uso como tratamiento empírico no se recomienda ya que induce la aparición de resistencias bacterianas⁸⁵.

En un estudio con 436 RN ingresados en dos unidades neonatales del mismo centro, se asignaron dos regímenes de ATB diferentes, uno en cada unidad neonatal. Los ATB prescritos fueron: una combinación de espectro estrecho asociando penicilina y un aminoglicósido en una unidad, y una combinación de amplio espectro con amoxicilina y cefotaxima en la otra unidad⁸⁸. Se realizaron cultivos bacterianos respiratorios y rectales al ingreso y semanalmente para detectar la presencia de resistencias bacterianas. Los pacientes que recibieron la combinación antibiótica de amplio espectro presentaron una mayor colonización intestinal por bacterias multirresistentes (OR 18).

Las bacterias Gram negativas responsables de ST presentan mayor resistencia a ATB, y aproximadamente el 75% de bacterias gramnegativas no *E. coli* y un 46% de las cepas de *Pseudomonas* son resistentes a la cefotaxima. Tampoco son sensibles a esta cefalosporina los enterococos, el acinetobacter y la *Listeria monocytogenes*.

1.4.3. EFECTOS ADVERSOS DEL TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO DE AMPLIO ESPECTRO.

La combinación antibiótica y el espectro de cobertura antibacteriana son particulares de cada centro. Se sabe que la administración de ATB de amplio espectro y su continuidad en el tiempo de forma no justificada, se asocia con eventos adversos y aumento de la morbilidad y mortalidad en el RN.

Más de 16 ATB de amplio espectro se han asociado a disbiosis. Los ATB de amplio espectro, especialmente las cefalosporinas de tercera generación y los carbapenems, se asocian a una mayor proliferación intestinal de enterobacterias multirresistentes y de candidas con un mayor riesgo de desarrollar candidiasis invasiva^{167,199}. La incidencia de candidiasis en las diferentes unidades de cuidados intensivos varía entre un 2,4 y un 20%, y se relaciona directamente con el número de días de exposición a antibióticos en ausencia de cultivos bacterianos positivos.

También se ha descrito un aumento del riesgo de muerte en los RN tratados con ampicilina y cefotaxima en los primeros 3 días de vida respecto a los tratados con ampicilina y gentamicina, con una OR de 1.5¹⁹⁹.

La duración del tratamiento ATB en la SN confirmada está bastante consensuada en función de la etiología bacteriana responsable. Sin embargo, esto no es así en los RN con sospecha de sepsis en que el resultado de los cultivos bacteriológicos es negativo. En estos niños se tiende a prolongar los ATB durante 5 días o más. Los sistemas actuales automatizados de HC detectan crecimiento bacteriano en menos de 48 horas. Pero obtener volúmenes de sangre adecuados en el RN es técnicamente difícil, y la muestra obtenida es pequeña, por lo que el HC resulta menos fiable que en otras edades. La posibilidad de una infección no detectada es el principal motivo por el que el clínico prolonga el tratamiento ATB⁷⁸.

Un estudio multicéntrico retrospectivo realizado en 30 unidades neonatales de Estados Unidos para valorar la duración del tratamiento ATB en la SP mostró que de 790 RN incluidos en el

estudio solo 100 RN presentó cultivos positivos²⁰⁰. El 50% de los RN con cultivos bacterianos estériles recibió tratamiento ATB durante más de 3 días, y un 34% durante 7 días o más. La duración de la terapia no estuvo relacionada con factores de riesgo perinatal, ni con la mayor gravedad de los RN. Los prematuros de edad gestacional menor a 26 semanas que recibieron 7 días de ATB tuvieron una mayor hospitalización y recibieron ventilación mecánica invasiva más días en comparación con los prematuros con menos de 72 horas de antibioterapia (75 días frente a 59 días, $p = 0.01$, y 31 días frente a 26 días, $p = 0.05$, respectivamente).

La duración media del tratamiento ATB inicial en prematuros con cultivos bacterianos negativos suele ser de 5 días. Existe, sin embargo, una gran variabilidad entre centros acerca del tipo de ATB prescrito y la duración del tratamiento. El porcentaje de prematuros que recibe tratamiento ATB prolongado varía entre las diferentes unidades neonatales, desde un 27 hasta un 85%, entendiendo como terapia prolongada aquella que se alarga durante 5 o más días. La terapia prolongada con ATB se asocia a 1,3 veces a mayor riesgo de desarrollar NEC (OR 1.30, IC 95% 1.10–1.54) y a 1,46 veces mayor riesgo de muerte (OR 1.46, IC 95% 1.19–1.78)¹⁶³. Cada día adicional de antibioticoterapia se asocia con un aumento en la probabilidad de presentar NEC del 7% y de muerte del 16%. Otros estudios también demuestran esta asociación entre el desarrollo de NEC y el tratamiento ATB en prematuros, y su incremento con cada día de exposición a ATB¹⁶⁴.

El tratamiento ATB prolongado se asocia con ST, especialmente en el RNPT. El riesgo de desarrollar ST por SPCN en los prematuros tratados desde el nacimiento con ATB durante más de 4 días es 1,3 veces mayor que el observado en el grupo de prematuros no tratados o con menos días de tratamiento (OR: 1.32 [95 % CI: 1.11–1.58])¹⁶³. Este riesgo aumenta conforme se incrementan los días de tratamiento ATB. Así, en prematuros de menos de 32 semanas de gestación y RN < 1500 g, el riesgo de presentar ST es 2,45 veces mayor por cada día de tratamiento ATB¹⁶⁴.

Los ATB presentan complicaciones como nefrotoxicidad, hepatotoxicidad, ototoxicidad y anomalías hematológicas. La dosificación e intervalo de administración del tratamiento ATB requieren de un estrecho control, con monitorización de los niveles plasmáticos para disminuir su posible toxicidad.

100

De los comentarios anteriores se deduce la necesidad de reducir la exposición a ATB, ajustar las pautas de tratamiento ATB al espectro de actividad mínima efectiva y reducir la duración del tratamiento prescrito en función del resultado de los cultivos microbiológicos y de la evolución clínica y analítica del RN.

1.5. INGRESO HOSPITALARIO Y COSTE ECONOMICO ASOCIADO.

La mayoría de los estudios de coste económico en las unidades de cuidados intensivos neonatales se centran en la población de prematuros extremos, al ser un grupo de pacientes que requiere de tratamientos y procedimientos costosos y que presenta una estancia media elevada. El incremento de los partos prematuros y su ingreso en las unidades neonatales está íntimamente relacionado con factores sociales como el estilo de vida actual de las mujeres en edad fértil. Otros factores que se asocian al incremento de partos prematuros son las nuevas técnicas de reproducción asistida y las nuevas modalidades de intervenciones obstétricas que por una parte mejoran las perspectivas de viabilidad de algunas malformaciones congénitas y por otra dan solución a patologías obstétricas con grave repercusión en la salud fetal.

En Estados Unidos, el coste sanitario de un RNAT sin complicaciones es de 600 dólares. Cuando la estancia media se alarga hasta los 3 días, el coste se incrementa hasta los 2.900 dólares, 3,5 veces superior^{201,202}. La mayoría de los estudios de gasto sanitario en las unidades de cuidados intensivos no detallan el coste desglosado, solo el coste total del ingreso para enfermedades comunes como problemas respiratorios, encefalopatía neonatal, sepsis, retraso del crecimiento intrauterino y anomalías congénitas. El gasto se incrementa de forma inversa a la disminución de la EG del RN²⁰². En este estudio se observa un coste superior a los 100.000 dólares en el caso de prematuros con EG inferior a 28 semanas, un gasto entre 40.000 y 100.000 dólares para los que nacen entre las 28 y 32 semanas, de 30.000 dólares para los prematuros entre 32 y 34 semanas y de 4.500 dólares para los prematuros tardíos.

Además del coste sanitario debe sumarse el importe que supone para las familias tener un RN ingresado. El gasto económico para las familias incluye la pérdida de ingresos por los padres, los desplazamientos hasta el hospital, el gasto para cuidado de hermanos y familiares dependientes

que conviven en el domicilio familiar y el gasto en salud mental que en ocasiones precisan padres y hermanos a consecuencia del RN enfermo²⁰³. En Finlandia el gasto no atribuible a cuidados médicos directos del RN y la pérdida de productividad familiar antes del alta hospitalaria del RN se ha calculado en 4730 dólares para un RN < 1500 g²⁰⁴.

Según datos del Servicio Nacional de Salud de España, la atención de un RN < 1500 g. representa la atención sanitaria más costosa, con un gasto medio de 90000 euros (datos del 2017²⁰⁵). La atención sanitaria neonatal ocupa las primeras posiciones en cuanto a gasto sanitario, situándose por delante de las traqueotomías (70000 euros), de los trasplantes cardiacos y pulmonares (54000 euros), de los trasplantes de páncreas (48517 euros) y de los trasplantes de medula ósea (31000 euros).

El elevado coste sanitario de la atención neonatal puede disminuirse mediante la implementación de estrategias dirigidas a mejorar la eficiencia, con la reducción de tratamientos innecesarios que lejos de afectar a los resultados de salud, los mejoren y permitan reducir la estancia hospitalaria y las complicaciones derivadas del tratamiento²⁰⁶. Los días de ventilación mecánica, el uso prolongado de ATB o su administración cuando no están justificados, la utilización de vasopresores sin que el paciente presente signos de compromiso circulatorio y la práctica de exploraciones complementarias innecesarias, incrementan la angustia familiar, el gasto sanitario y la aparición de complicaciones a corto y largo plazo²⁰⁷.

Las intervenciones centradas en el control gestacional materno, la utilización de corticoides prenatales en la atención de parto prematuro, la administración de surfactante, las nuevas estrategias de ventilación no invasiva que reducen los días de ventilación mecánica invasiva, la alimentación con leche humana, la implementación de medidas dirigidas a evitar la infección asociada a la asistencia sanitaria y la reducción en la utilización de ATB, son prácticas que reducen las complicaciones en los RN ingresados, mejoran los resultados de salud y reducen la estancia media hospitalaria y por lo tanto, el gasto sanitario.

2 JUSTIFICACIÓN

Como indica la literatura, las infecciones por EV constituyen las infecciones víricas más frecuentes en el periodo neonatal. Su presentación clínica es a menudo similar a la infección bacteriana y se obvia la realización de técnicas microbiológicas dirigidas a la búsqueda de estos patógenos. Estos RN se diagnostican falsamente de sepsis clínica bacteriana y son tratados con antibioterapia endovenosa prolongada.

El motivo del estudio es investigar el papel que juegan las infecciones por EV en la población neonatal en relación con las infecciones bacterianas en el mismo grupo de edad.

Con este trabajo se pretende poner de manifiesto la importancia de los EV como agentes etiológicos en la infección neonatal por sus diferencias en cuanto al manejo clínico, las medidas a seguir, las posibles complicaciones y el tratamiento.

3 OBJETIVOS

- 1) Estudiar la prevalencia de las infecciones por EV en la sepsis neonatal y su evolución en nuestro medio durante 16 años.
- 2) Comparar las características clínicas y evolutivas de los RN con infección neonatal por EV y los RN con sepsis bacteriana probada.
- 3) Determinar las características epidemiológicas de las infecciones por EV en el periodo neonatal.
- 4) Establecer criterios clínicos y analíticos que permitan diferenciar la SN de origen bacteriano de la infección por EV en el RN.
- 5) Creación de una escala predictiva que permita establecer el diagnóstico de infección neonatal por EV con suficiente fiabilidad para no iniciar o retirar el tratamiento antibiótico de forma precoz.

4 MATERIAL Y MÉTODOS

El presente trabajo consiste en un estudio observacional descriptivo retrospectivo con recogida prospectiva de los datos, realizado en una población de RN ingresados en nuestro centro de nivel 3B²⁰⁸, en el periodo de tiempo que abarca desde enero del 2002 hasta diciembre del 2017.

4.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y DE EXCLUSIÓN.

Se incluyen en el estudio RN con edad gestacional superior o igual a 34 semanas de gestación y con edad postnatal inferior a 1 mes de vida, que presentan síntomas clínicos y marcadores biológicos definitorios de sepsis neonatal.

Se excluyen del estudio aquellos recién nacidos que no cumplen los criterios de inclusión y aquellos en los que, aún con diagnóstico inicial de sepsis, confluyan otras patologías que justifiquen la clínica inicial.

4.2 VARIABLES PARA ANALIZAR.

- Variables basales perinatales: raza, edad materna, sexo, parto múltiple, comorbilidad materna, ATB maternos preparto, tipo de parto, peso al nacimiento, longitud al nacimiento, perímetro cefálico al nacimiento, edad gestacional, Apgar 1 minuto, Apgar 5 minutos, días de vida a su ingreso y lactancia materna.
- Variables epidemiológicas: año y mes en el momento del ingreso, ambiente epidémico familiar o proceso febril materno periparto y evolución previa del recién nacido en horas.
- Variables en relación al cuadro clínico: alteraciones en la alimentación (vómitos, falta de medro, rechazo de alimento), temperatura axilar máxima, exantema cutáneo, alteración neurológica (alteración del sensorio, alteración del tono muscular, alteración de reflejos neonatales, disfunción del tronco encefálico, convulsiones, focalidad neurológica), alteraciones respiratorias (apneas, distrés respiratorio, infiltrados pulmonares), alteraciones cardiovasculares (disfunción miocárdica definida como fracción de eyección inferior al 50% detectada mediante ecocardiografía, hipotensión arterial) y disfunción hepática (hepatitis, coagulopatía).
- Variables de tratamiento: necesidad de asistencia respiratoria y tipo de esta, fracción inspirada de oxígeno, soporte vasoactivo, tratamiento ATB y su duración en días, administración de inmunoglobulinas, administración de corticoides y necesidad de nutrición parenteral en días.
- Variables de parámetros biológicos: hemoglobina, recuento leucocitario y fórmula, índice de bandas neutrófilos, recuento de plaquetas, alteración en la coagulación, examen de LCR (recuento de leucocitos, recuento de PMN, determinación de glucosa y

proteínas en LCR), proteína C reactiva, glucemia, transaminasas, creatinquinasa y acidosis metabólica y/o láctica.

- Variables de estudios microbiológicos en muestras de sangre, LCR y orina para cultivos bacterianos y detección de EV mediante RT-PCR y/o cultivo viral en aspirado nasofaríngeo, LCR y heces.
- Variables de evolución: curación, muerte y secuelas neurológicas.

4.3 AISLAMIENTO y CARACTERIZACIÓN DE EV

La detección y caracterización de EV se realizó en la sección de virología del laboratorio de Microbiología del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.

111

La técnica de referencia para el diagnóstico de las infecciones por EV es el aislamiento del virus en cultivos de líneas celulares susceptibles y posterior caracterización. La susceptibilidad de distintas líneas celulares a los diferentes tipos demuestra que es necesario utilizar varias líneas para obtener una máxima recuperación de los EV por cultivo. La combinación más eficiente de cultivos celulares incluye: un cultivo de células diploides de pulmón embrionario humano (HFF, MRC5, HEK o WI-38) y líneas continuas de procedencia humana (HeLa, Hep-2 y RD). La línea celular RD permite el aislamiento de todos los CVB y de los CVA9 y CVA16. Los EV producen un efecto citopático característico en los cultivos celulares que se manifiesta entre los dos y cinco días de incubación a 37°C, en una o varias de las líneas celulares. Se caracteriza por la aparición de células refringentes, degeneración del cultivo celular y su desprendimiento del frasco de cultivo. La realización de una coloración de Harris–Shorr modificada permite observar las células infectadas que ofrecen un aspecto dendrítico y una inclusión eosinófila citoplasmática además de picnosis nuclear. Para confirmar la presencia de un EV en cultivo, se utilizan mezclas de anticuerpos monoclonales específicos para diferentes tipos de EV junto con un conjugado que detecta la unión de estos anticuerpos con el antígeno vírico.

La caracterización definitiva de la especie y tipo de EV aislado se realiza mediante técnicas moleculares de secuenciación o de seroneutralización.

Para el diagnóstico rápido de las infecciones causadas por EV actualmente se utilizan las técnicas de detección de ácidos nucleicos en diferentes tipos de muestras principalmente de secreciones

nasofaríngeas, de LCR, de heces, de orina y de sangre. La RT-PCR es especialmente útil para el estudio del LCR, ya que el índice de recuperación por cultivo de los EV en esta muestra es bajo.

4.4 GRUPOS DE ESTUDIO

Los RN se han estratificado en tres grupos según su diagnóstico final:

- Sepsis bacteriana confirmada, en aquellos RN que presentan síntomas clínicos y marcadores biológicos definitorios de SIRS e identificación de patógeno en cultivos bacteriológicos.
- Sepsis clínica, definida como aquella que presenta datos clínicos y marcadores biológicos de SIRS con cultivos bacteriológicos negativos.
- Infección por EV confirmada, en RN con síntomas clínicos de infección y detección de EV en muestras biológicas.

4.5 METODOLOGÍA PARA SEGUIR.

114

El trabajo ha sido realizado a partir de los datos de RN ingresados en nuestro centro según los criterios de inclusión y exclusión previamente descritos. Se han revisado los RN de 16 años consecutivos. La finalidad de este largo periodo de tiempo es valorar los cambios epidemiológicos en los patógenos de la infección neonatal y en los tipos de EV circulantes.

Las distintas variables de los pacientes estudiados se han recogido en una base Excel (2011 Mac, versión 14.4.8) y posteriormente han sido procesadas mediante programa IBM-SPSS (V22.0) para el tratamiento estadístico.

4.6 CONSIDERACIONES ETICAS

En ningún caso se han introducido datos que permitan identificar directa o indirectamente a los pacientes, respetando las normas internacionales de protección de datos y la legislación española vigente. Se trata de un trabajo de investigación con interés en la vigilancia epidemiológica y salud pública por lo que no se ha considerado la obligatoriedad de consentimiento informado. Al tratarse de un estudio retrospectivo de casi 2 décadas, la obtención de dicho consentimiento sería prácticamente imposible de conseguir. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación Médica (CEIM) del Hospital de Sant Pau (código: IIBSP-ENT-2020-152): Dictamen del Comité de ética de investigación médica del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. [Figura 7](#)

DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS

Doña **Milagros Alonso Martínez**, Secretaria del Comité de Ética de Investigación con Medicamentos de la Fundació de Gestió Sanitària del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona,

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado la propuesta del promotor, para que se realice el estudio observacional:

TÍTULO: Papel de los enterovirus en la sepsis neonatal.			
PROMOTOR: INSTITUT DE RECERCA HSCSP			
CODIGO	Nº EudraCT	VERSIÓN	Ref. HSCSP
IIBSP-ENT-2020-152	NO PROCEDE	Versió 1. 20 de diciembre de 2020.	21/084 (R-OBS)

Y considera que en este estudio:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- La capacidad del investigador y los medios disponibles son adecuados para llevar a cabo el estudio.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto de los postulados éticos.
- Se cumplen los preceptos éticos formulados en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica mundial sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos y en sus posteriores revisiones, así como aquellos exigidos por la normativa legal aplicable en función de las características del estudio.

Por tanto este CEIm acepta que dicho estudio observacional sea realizado en el **Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (Barcelona)** por el investigador principal E. MOLINER CALDERON.

Lo que firmo en **Barcelona**, a 24 de marzo de 2021.


 Dra. Milagros Alonso Martínez

 COMITÈ D'ÈTICA D'INVESTIGACIÓ
 AMB MEDICAMENTS (CEIm)

Figura 7. Dictamen del Comité de ética de investigación médica del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.

4.7 TRATAMIENTO ESTADÍSTICO.

El análisis de la normalidad de las variables se realizó mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov, y todas las variables cuantitativas siguieron una distribución normal por lo que se utilizaron test paramétricos.

ANÁLISIS DESCRIPTIVO. Se obtuvieron tablas descriptivas a partir de los resultados del análisis estadístico, mostrando como indicadores de tendencia central y de dispersión la media y los intervalos de confianza del 95% en las variables cuantitativas y los porcentajes numéricos para las variables cualitativas.

ANÁLISIS BIVARIANTE. Las comparaciones estadísticas se realizaron mediante el test t de Student de datos independientes para las variables cuantitativas y la prueba de chi-cuadrado o el test exacto de Fisher para las variables categóricas o cualitativas.

NIVEL DE SIGNIFICANCIA ESTADÍSTICA. Se considera un error de tipo I del 5%, por tanto, $\alpha = 0,05$, aproximación bilateral.

REGRESIÓN LOGÍSTICA. Las variables con una significación de $p < 0,20$ en las pruebas bivariantes (t Student, Chi-cuadrado) se introdujeron luego como covariables en los modelos multivariantes de regresión logística con la metodología Entrar, evaluados con el número de casos incluidos (cuantos más, mejor) y la R^2 de Nagelkerke (indica el porcentaje de la varianza explicada por el modelo escogido). Para todos los modelos se seleccionaron valores de corte con el índice Cohen Kappa más alto. Estos valores de corte permiten la determinación de la sensibilidad, especificidad, precisión, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo.

La discriminación del modelo se evaluó utilizando el área bajo la curva (AUC-ROC). La prueba de Hosmer-Lemeshow se utilizó para medir la calibración del modelo; si $p > 0.05$, el modelo se consideró bien calibrado. El puntaje de Brier, que analiza la desviación entre las probabilidades

pronosticadas y reales sin influencia de los valores de corte seleccionados, se utilizó para probar la precisión del modelo, que puede oscilar desde 0 para un modelo perfecto hasta 0.25 para un modelo no informativo.

118

CALCULADORA DE RIESGO. Los modelos predictivos se generaron utilizando clasificadores de modelo de regresión logística para el punto de corte con mayor índice Kappa.

La salida es una estimación de máxima verosimilitud para la probabilidad de enterovirus, que se calcula con la siguiente fórmula:

Probabilidad de "enterovirus" = $1 / (1 + e^{-z})$, donde z es el valor de salida del modelo.

5 RESULTADOS

Se seleccionaron un total de 332 RN. El presente estudio incluye prematuros tardíos y neonatos a término nacidos durante un período de 16 años consecutivos, desde enero del 2002 a diciembre del 2017. Se registraron un total de 25152 nacimientos en nuestro centro durante este periodo, de los cuales, 4210 fueron ingresados en la unidad de cuidados intensivos neonatales (16,7%). De estos, 332 RN fueron diagnosticados de sepsis neonatal (7,8%). (Figura 8)

119

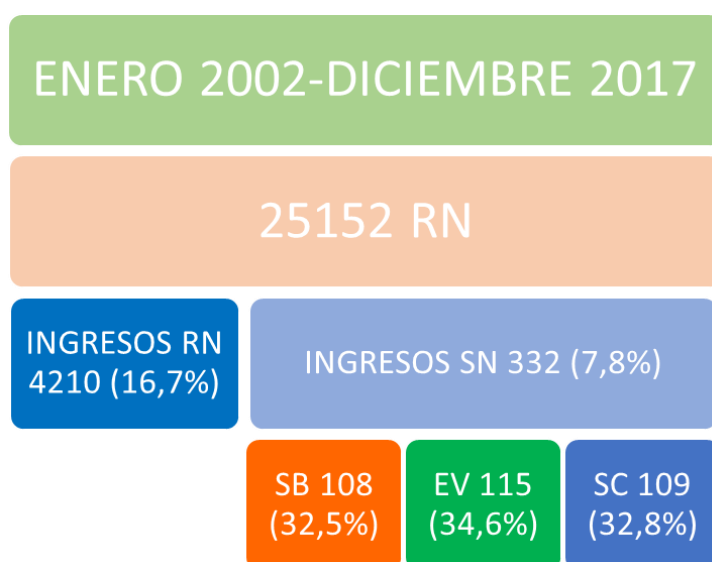


Figura 8. Casuística Hospital de Sant Pau: Número de nacimientos. Relación de Ingresos UCIN. Diagnósticos de SN.

5.1 ANALISIS DESCRIPTIVO

120

Los RN incluidos en el estudio con diagnóstico al alta de SN se han dividido en función de la etiología infecciosa en tres grupos:

- GRUPO SEPSIS BACTERIANA (“SB”). Se incluyen 108 RN con sepsis de etiología bacteriana confirmada mediante HC, cultivo de LCR y/ o urinocultivo (32,5%).
- GRUPO DE SEPSIS CLÍNICA (“SC”). Se incluyen 109 RN con cultivos microbiológicos negativos (32,8%).
- GRUPO ENTEROVIRUS (“EV”). Se incluyen un total de 115 RN con infección por EV comprobada mediante aislamiento o detección por RT-PCR del virus en aspirado nasofaríngeo, LCR y/o heces (34,6%).

Para observar la tendencia evolutiva de la enfermedad, los pacientes incluidos se han dividido en tres periodos de tiempo. Un primer periodo que se extiende desde enero del 2002 a diciembre 2006, un segundo periodo que incluye desde enero del 2007 a diciembre del 2011, y un tercer y último periodo que incluye desde enero del 2012 a diciembre del 2017.

Durante los periodos estudiados la incidencia de SB se mantiene estable. Por el contrario, existe un aumento significativo de la infección por EV a lo largo de los dos últimos periodos estudiados de un 26,1% a un 34,8% ($p < 0,001$) y paralelamente una disminución de la sepsis clínica desde un 72,2% a un 13%. (Figura 9).

A partir de este punto, el estudio se va a centrar en dos grupos: sepsis bacteriana e infección por EV.

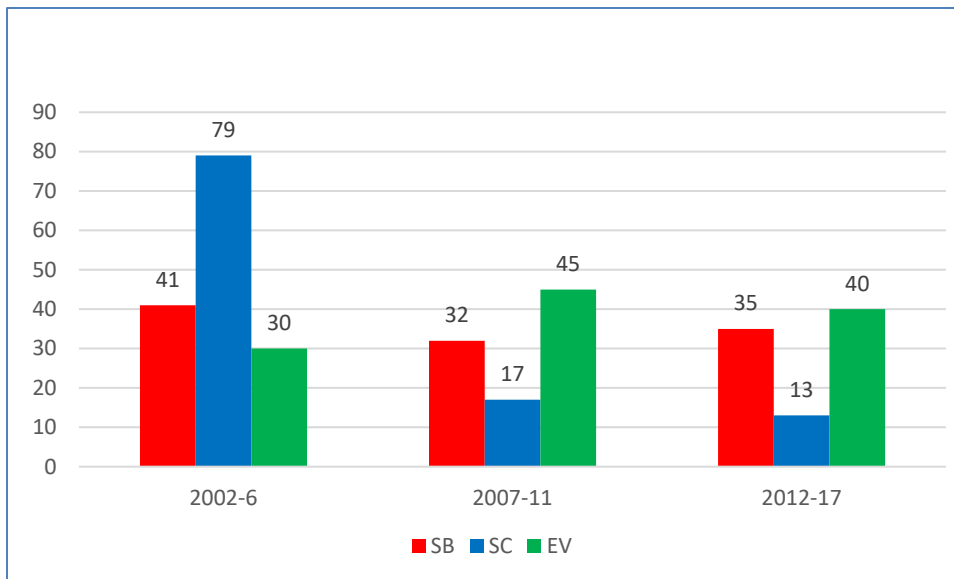


Figura 9. Evolución de los Grupos de Sepsis Neonatal según el periodo de tiempo analizado. SB: sepsis bacteriana; SC: sepsis clínica; EV: infección por EV.

Características Perinatales

Las características perinatales de ambos grupos se resumen en la [Tabla 2](#). Se encuentran diferencias significativas entre ambos grupos para las variables perinatales. Se observa un porcentaje superior de embarazos múltiples en la sepsis por EV ($p=0,05$). El uso de tratamiento antibiótico materno antes o durante el parto fue superior en la SB ($p<0,001$).

Los RN con SB presentan un porcentaje superior de patología materna durante la gestación en relación con la infección por EV (SB 71,3% versus EV 44,3%, $p<0,001$) y mayor incidencia de infección intraamniótica (SB 26,9% vs EV 11,3%, $p<0,001$). El grupo de RN con SB también presenta un mayor porcentaje de madres colonizadas por SGB respecto al grupo de infección por EV (SB 18,5% vs EV 7%, $p<0,001$). La hipertensión arterial durante el embarazo es significativamente más frecuente en el grupo de pacientes con EV que en el grupo de niños con SB (SB 3,7% vs EV 13%, $p=0,01$).

Se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en relación con la vía de parto durante el nacimiento. La cesárea es más frecuente en los niños con SB (SB 41,7% versus EV 15,7%, $p < 0,001$) mientras que el parto eutócico es la vía de parto más frecuente en los RN con EV (SB 50% versus EV 83%, $p < 0,001$). No se observan diferencias entre los dos grupos ni en relación con el parto instrumentado (SB 12% vs EV 12,2%, $p = 0,52$) ni en la lactancia materna ($p = 0,21$).

Tabla 2. Características Perinatales de los RN afectos de sepsis bacteriana e infección por EV: número de RN y porcentaje en cada grupo de estudio.

C. PERINATALES	SEPSIS BACTERIANA N (%)	ENTEROVIRUS N (%)	VALOR DE P
Embarazo Múltiple	5 (4,6)	13 (11,3)	0,05
ATB Maternos	33 (38,8)	12 (11,2)	<0,001
Patología Materna	77 (71,3)	66 (44,3)	<0,001
Cesárea	45 (41,7)	18 (15,7)	<0,001
Lactancia Materna	88 (83)	100 (87,7)	0,21

Características de los RN

Al comparar las características de los RN no se observan diferencias significativas respecto al sexo ($p = 0,37$), ni a la raza ($p = 0,7$) ni a la talla al nacimiento ($p = 0,27$).

La raza que predomina en ambos grupos de estudio es la blanca, un 81,5% en la SB y un 76,5% en el grupo de EV ($p = 0,21$), seguido de la raza hispana con un 12,8% en la SB y un 13,9% en los RN con EV ($p = 0,48$).

Se observan diferencias significativas entre los dos grupos. Los RN con SB presentan menor edad gestacional en semanas ($p<0,001$), menor peso al nacer ($p=0,04$), menor perímetro craneal al nacimiento ($p=0,02$) y menores puntuaciones en el test de Apgar al minuto ($p<0,001$) y a los 5 minutos ($p<0,001$). (Tabla 3)

Tabla 3. Características de los RN afectados de sepsis bacteriana e infección por EV: número de RN y porcentaje en cada grupo de estudio para las variables cualitativas y media e intervalo de confianza para las variables cuantitativas.

C. PACIENTES	SEPSIS BACTERIANA	ENTEROVIRUS	VALOR DE P
	N (%) Media e IC95%	N (%) Media e IC95%	
Sexo Varón	54 (50)	61 (53)	0,37
Raza Blanca	88 (81,5)	80 (76,5)	0,7
Edad Gestacional	37,8 (37,37-38,32)	38,7 (38,47-39,1)	0,001
Peso Nacimiento	2935 (2807-3063)	3100 (2999-3204)	0,04
Talla Nacimiento	47,9 (47,4-48,5)	48,4 (47,9-48,8)	0,27
PC Nacimiento	33,3 (32,97-33,8)	33,9 (33,67-34,29)	0,02
Apgar 1 min	7,5 (7,16-7,96)	8,8 (8,76-9,94)	<0,001
Apgar 5 min	8,8 (8,59-9,11)	9,6 (9,57-9,75)	<0,001

5.2 ANALISIS BIVARIANTE

Características Epidemiológicas

124

Al valorar las características epidemiológicas incluidas en el estudio se observan diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (Tabla 4). En el grupo EV, los RN tienen más días de vida al inicio de la enfermedad ($p < 0,001$) y antecedentes de ambiente epidémico en padres y/o hermanos en el 46,3% de los casos ($p < 0,001$).

No hay diferencias entre ambos grupos en el tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y el ingreso hospitalario del RN o tiempo de evolución ($p = 0,3$). En el 88% de los RN con SB y en el 90% de los EV el tiempo de evolución es inferior a 24 horas; y en el 52,8% de las SB y en el 58% de los EV el ingreso se produce en las primeras 12 horas.

Tabla 4. Características Epidemiológicas de los RN afectados de sepsis bacteriana e infección por EV: número de RN y porcentaje en cada grupo de estudio para las variables cualitativas y media e intervalo de confianza para las variables cuantitativas.

C. EPIDEMIOLOGICAS	SEPSIS BACTERIANA N (%) /Media e IC 95%	ENTEROVIRUS N (%) /Media e IC 95%	VALOR DE P
Edad al Ingreso (días)	4,3 (12,55-16,43)	12,9 (5,4-7,27)	<0,001
Ambiente Epidémico	5 (4,6)	50 (46,3)	<0,001
Inicio Clínica < 24 horas	96 (88)	90 (78,2)	0,31
Aparición < 3 ddv	79 (75,2)	26 (24,8)	<0,001
Aparición < 7 ddv	84 (77,7)	40 (32,3)	<0,001

Los RN con SB inician síntomas de forma más temprana o precoz respecto a los RN con EV, y estas diferencias se mantienen a los 3 y a los 7 días de vida ($p < 0,001$). El 75,2% de los RN con SB, la infección se presenta en los 3 primeros días de vida mientras que solo un 24,8% lo hace en los RN con EV.

Formas Clínicas de Presentación

Los RN incluidos en el grupo de SB presentan sepsis primaria como forma de infección predominante (57,2%); el resto son sepsis secundarias a bronconeumonía, a meningitis y a sepsis de origen urológico. En el grupo de EV la meningitis es la forma más frecuentemente observada, con un 61,7%. (Tabla 5)

Tabla 5. Formas Clínicas de Presentación de los RN afectados de sepsis bacteriana e infección por EV: número de RN y porcentaje en cada grupo de estudio.

FORMAS CLINICAS	SEPSIS BACTERIANA N (%)	ENTEROVIRUS N (%)
Meningitis	20 (18,3)	71 (61,7)
Sistémica	62 (57,2)	39 (33,9)
Uro-Sepsis	11 (10,2)	0
Bronconeumonía	31 (28,7)	5 (4,3)

Síntomas y Signos Clínicos al inicio de la Enfermedad

Al analizar los síntomas y signos clínicos al inicio de la infección se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de estudio, como se muestra en la [Tabla 6](#).

Tabla 6. Presentación Clínica de los RN afectados de sepsis bacteriana e infección por EV: número de RN y porcentaje en cada grupo de estudio para las variables cualitativas y media e intervalo de confianza para las variables cuantitativas.

SINTOMAS CLINICOS	SEPSIS BACTERIANA N (%) / Media e IC 95%	ENTEROVIRUS N (%) / Media e IC 95%	VALOR DE P
Fiebre	40 (37)	83 (72,2)	<0,001
Temperatura °C	36,9 (36,7-37,2)	37,8 (37,6-38)	<0,001
Vómitos	13 (12)	14 (12,2)	0,57
Rechazo de Alimento	25 (23,1)	33 (28,7)	0,21
Exantema	8 (7,4)	23 (20)	0,005
Distrés Respiratorio	58 (53,7)	16 (14,3)	<0,001
Alteración Sensorio	63 (57,8)	72 (62,6)	0,27

Los RN con infección por EV presentan con mayor frecuencia fiebre y exantema respecto a los RN con SB. La fiebre se presenta en el 72,2 % de RN con infección por EV, el doble que en los RN con SB ($p < 0,001$). La temperatura media de los RN con EV es de 37,8°C un grado superior a la media de los RN con SB ($p < 0,001$). Las alteraciones cutáneas en forma de exantema se presentan en la quinta parte de RN con infección por EV, muy superior al grupo de RN con SB ($p = 0,005$).

Las apneas y el distrés respiratorio son las manifestaciones respiratorias que predominan en los RN con SB. Las apneas suceden en un tercio de los RN con SB ($p = 0,001$) y el distrés respiratorio en el 53,7% ($p < 0,001$).

No se encuentran diferencias estadísticamente significativas en relación con los síntomas digestivos. Los vómitos y el rechazo del alimento son las principales manifestaciones digestivas. Los vómitos se presentan con una incidencia similar en ambos grupos mientras que el rechazo del alimento o anorexia es superior en el grupo de EV a pesar de que estas diferencias no son significativas ($p = 0,21$).

Gran parte de los pacientes en ambos grupos muestran alteraciones en el sensorio como manifestación neurológica al inicio de la enfermedad, pero no se observaron diferencias estadísticamente significativas al estudiarlas de forma global ($p=0,27$). Las alteraciones del sensorio en forma de hipoactividad se presentan con un porcentaje del 37% en el grupo de SB, significativamente superior al presentado en el grupo EV ($p=0,001$). También la hipotonía muscular está presente en el 36,1% de los RN con SB y solo en el 10,4% de los pacientes con EV ($p<0,001$). Los RN con infección por EV muestran mayor irritabilidad y mayor tono muscular o hipertonia. (Tabla 7)

En el estudio se ha analizado la repercusión orgánica de la sepsis en los RN. La disfunción orgánica se valoró en cuatro sistemas: cardiovascular, tomando como signos guía la hipotensión arterial, la disfunción ventricular y el edema pulmonar; respiratorio, valorando la insuficiencia respiratoria como la incapacidad para mantener un intercambio adecuado de oxígeno a través de la necesidad de soporte respiratorio; la disfunción hepática, valorando el aumento de enzimas hepáticas y la coagulopatía, y la disfunción neurológica, valorando la alteración del sensorio, la presencia de convulsiones, la disfunción del tronco y la aparición de signos de afectación neurológica focal.

La disfunción orgánica es superior en los RN del grupo de SB respecto a los RN con afectación por EV. Estas diferencias se mantienen a nivel cardiovascular, respiratorio, hepático y neurológico de forma estadísticamente significativa.

Entre los signos de disfunción cardiovascular, la hipotensión arterial está presente en el 30,6% de los RN con SB y la insuficiencia cardíaca objetivada mediante ecocardiografía en el 10,2% ($p<0,001$ y $p=0,007$, respectivamente).

La insuficiencia respiratoria también es significativamente superior en los RN con SB que en el grupo de RN con EV ($p<0,001$).

En la variable disfunción hepática se incluyen aquellos RN que presentan elevación de los enzimas hepáticos superior a 3 veces su valor normal y también aquellos que muestran coagulopatía. La hepatitis es 3 veces más frecuente en los RN con SB que el grupo de RN con EV ($p=0,005$). También la coagulopatía fue significativamente más frecuente en el grupo de SB ($p=0,01$).

A nivel neurológico no se observan diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos respecto a la presencia de convulsiones, a la disfunción de tronco ni tampoco a los signos neurológicos focales. En cambio, los RN con SB muestran mayor depresión del sensorio, mayor hipotonía e hiporreflexia y estas diferencias son estadísticamente significativas respecto al grupo de RN con EV. Al contrario, los RN con infección por EV se muestran significativamente más irritables al compararlos con el grupo de RN con SB ($p<0,001$).

Tabla 7. Disfunción orgánica en los RN afectados de sepsis bacteriana e infección por EV: número de RN y porcentaje en cada grupo de estudio.

DISFUNCIÓN ORGÁNICA	SEPSIS BACTERIANA N (%)	ENTEROVIRUS N (%)	VALOR DE P
Clínica Digestiva			
• Hepatitis	18 (16,7)	6 (5,2)	0,005
• Coagulopatía	12 (11,2)	2 (2,7)	0,01
Clínica Respiratoria			
• Apneas	35 (32,4)	11 (9,6)	<0,001
• Distrés Respiratorio	58 (53,7)	16 (14,3)	<0,001
• Insuficiencia Respiratoria	44 (40,7)	10 (8,7)	<0,001
• Infiltrados Pulmonares	31 (28,7)	5 (4,3)	<0,001
Clínica Cardiovascular			
• Hipotensión arterial	33 (30,6)	7 (6,1)	<0,001
• Disfunción Ventricular	11 (10,2)	2 (1,7)	0,007
• Edema Pulmonar	5 (4,6)	2 (1,7)	0,19
Clínica Neurológica			
• Depresión	40 (37)	22 (19,1)	0,002
• Irritabilidad	23 (21,3)	50 (43,5)	<0,001
• Hipotonía	39 (36,1)	12 (10,4)	<0,001
• Hipertonía	20 (18,5)	29 (25,2)	0,148
• Hiporreflexia	26 (24,1)	4 (3,5)	<0,001
• Hiperreflexia	13 (12)	11 (9,6)	0,35
• Disfunción de Tronco	7 (6,5)	4 (3,5)	0,23
• Convulsiones	7 (6,5)	4 (3,5)	0,23
• Focalidad Neurológica	2 (1,9)	1 (0,9)	0,48

Alteraciones Hematológicas y Bioquímicas

Entre los valores hematológicos se encuentran diferencias significativas entre los dos grupos estudiados. Los RN con SB presentan cifras más elevadas de hemoglobina, mayor recuento leucocitario y neutrofilia y mayor desviación a la izquierda al compararlos con el grupo de EV (Tabla 8).

130

Tabla 8. Parámetros Hematológicos de los RN afectados de sepsis bacteriana e infección por EV: número de RN y porcentaje en cada grupo de estudio para las variables cualitativas y media e intervalo de confianza para las variables cuantitativas.

HEMATOLOGÍA	SEPSIS BACTERIANA	ENTEROVIRUS	VALOR DE P
	N (%) / Media e IC 95%	N (%) / Media e IC 95%	
Hemoglobina (g/L)	14,8 (14,35-15,33)	13,6 (13,1-14,2)	0,002
Leucocitos (cel./mm ³)	18462 (12866-24057)	9772 (8864-10680)	0,004
Neutrófilos (cel./mm ³)	8527 (7273-9782)	4949 (4227-5670)	<0,001
Linfocitos	4049 (3581-4518)	3760 (3294-4227)	0,38
Índice B/N	0,2 (0,14-0,27)	0,01 (0,01-0,03)	<0,001
Plaquetas (cel./mm ³)	236190 (212513-259866)	363630 (263796-463463)	0,013

Sin embargo, los RN con EV presentaron cifras más elevadas de plaquetas respecto al grupo de RN con SB ($p < 0,001$). No se observaron diferencias en los niveles de glucosa entre los dos grupos. Los niveles de AST y de CK son superiores en el grupo de RN con EV respecto al grupo de SB, aunque estas diferencias no son estadísticamente significativas ($p = 0,8$ y $p = 0,56$, respectivamente). Los RN con SB presentan acidosis metabólica en el 50% de los casos significativamente superior al grupo de RN con EV ($p < 0,001$). En el grupo de RN con SB la PCR se muestra significativamente más elevada que en el grupo de EV ($p < 0,001$). (Tabla 9)

Tabla 9. Parámetros bioquímicos de los RN afectados de sepsis bacteriana e infección por EV: número de RN y porcentaje en cada grupo de estudio para las variables cualitativas y media e intervalo de confianza para las variables cuantitativas.

P. BIOQUIMICOS	SEPSIS BACTERIANA N (%) / Media e IC 95%	ENTEROVIRUS N (%) / Media e IC 95%	VALOR DE P
Glucemia (mg/dl)	81,8 (72,47-91,29)	83 78,1-88,2)	0,8
AST (UI/L)	136 (88,57-185,33)	636 (-453,33-1727,05)	0,06
CK (UI/L)	1842 (217,10-3468,77)	2775 (-466,24-6016,24)	0,56
Acidosis (pH< 7,2)	54 (50)	5 (4,5)	<0,001
PCR (mg/L)	67 (56,54-78,66)	13,9 (10,79-17,00)	<0,001

Características del Líquido Cefalorraquídeo en la SB y la infección por EV

La punción lumbar pudo realizarse en 89 de los 108 RN con SB (82%) y en 99 de los 115 RN con EV (89%).

No se encuentran diferencias entre los dos grupos en los niveles de glucosa ni en el número de células.

El análisis bivariante comparando las variables de LCR entre ambos grupos mediante la prueba de Chi Cuadrado para variables con distribución normal muestra que el recuento de leucocitos y el porcentaje de neutrófilos son más elevados en el grupo de SB respecto al grupo de EV, pero estas diferencias no resultan estadísticamente significativas ($p=0,089$ y $0,1$ respectivamente). Al efectuar el análisis bivariante mediante la prueba de Kruskal-Wallis para muestras que no siguen una distribución normal se observa que el recuento de neutrófilos es superior, aunque no estadísticamente significativo ($p=0,17$), en el grupo de EV con 100 cel./mm³ respecto al grupo de SB que tiene un recuento de 30 cel./mm³.

La única variable encontrada en el LCR que presenta diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos es la proteinorraquia (concentración de proteínas en LCR), ya que las concentraciones de proteínas en LCR son de 1,5 g/L en el grupo de RN con SB, una concentración significativamente superior respecto a 0,9 g/L en el grupo de EV ($p < 0,001$). (Tabla 10)

Tabla 10. Diferencias en las características de LCR de los RN afectados de sepsis bacteriana e infección por EV: media e intervalo de confianza. Se observan 2 valores en cada casilla. El primer valor corresponde a los resultados obtenidos mediante el análisis de *Chi cuadrado* para muestras con distribución paramétrica mientras que el segundo valor corresponde al análisis realizado mediante el *Test de Kruskal Wallis* para muestras no siguen una distribución normal.

CARACTERÍSTICAS DEL LCR	SEPSIS BACTERIANA	ENTEROVIRUS	VALOR DE P
	Media e IC 95%	Media e IC 95%	
Leucocitos (cel./mm ³)	389 (106,61-671,43) 15	171 (89,14-253,6) 11	0,089 0,4
Neutrófilos (cel./mm ³)	537 (125-949) 30	187 (93,66-280,55) 100	0,1 0,17
Linfocitos (cel./mm ³)	55 (26,13-83,56) 10	99 (43,18-155,52) 9	0,22 0,9
Glucosa (mg/dl)	43 (38,23-47,73) 44	45 (42,36-48,10) 44,5	0,39 0,22
Proteínas (G/L)	1,5 (1,19-1,85) 1	0,9 (0,72-1,16) 0,7	0,003 0,001

Lesión Neurológica y Alteraciones en la Neuroimagen.

Se han evaluado mediante neurosonografía los pacientes que han mostrado alteración clínica sugestiva de lesión cerebral. Se realizaron exploraciones en 100 RN del grupo de SB y en 77 del grupo de EV. Los RN con SB muestra un porcentaje superior de alteraciones en la exploración si

se comparan con el grupo de RN con EV. La RM craneal se realizó en 14 RN con SB y en 8 con infección por EV y esta exploración mostró lesiones en un porcentaje superior en los RN con SB. Aunque estas alteraciones se detectaron con mayor incidencia en el grupo de niños con SB, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas para ninguna de las pruebas de neuroimagen ($p=0,2$ y $p=0,12$ respectivamente). Las alteraciones encontradas son lesiones hipóxicas, lesiones hemorrágicas y lesiones isquémicas, todas ellas con mayor porcentaje en los RN con SB, aunque solo las lesiones hemorrágicas y las isquémicas son estadísticamente significativas ($p<0,001$). (Tabla 11)

Tabla 11. Lesión neurológica asociada de los RN afectados de sepsis bacteriana e infección por EV: número de RN y porcentaje en cada grupo de estudio.

LESIÓN NEUROLÓGICA	SEPSIS BACTERIANA N (%)	ENTEROVIRUS N (%)	VALOR DE P
Neurosonografía	8 (7,4%)	1 (0,9)	0,2
RM Craneal	9 (8,3)	3 (3,7%)	0,12
Lesiones Hipóxicas	2 (1,9)	2 (1,7)	0,66
Lesiones Hemorrágicas	5 (4,6)	1 (0,9)	<0,001
Lesiones Isquémicas	3 (2,8)	0	<0,001

Rentabilidad de las muestras analizadas para la detección de EV en las infecciones neonatales durante el periodo de estudio.

Para la detección de infección por EV se obtuvieron muestras de aspirado nasofaríngeo, heces y LCR de los RN incluidos en el estudio. Estas muestras fueron procesadas y analizadas mediante aislamiento en cultivo y/o RT-PCR.

Se procesaron un total de 114 muestras de aspirado nasofaríngeo, 22 en RN con SB y 91 muestras en RN con EV. Se observó una elevada sensibilidad y especificidad de la muestra de ANF para la detección de EV. Solo hubo 1 RN con SB que presentó una muestra positiva en ANF para EV. En los RN con infección por EV la detección del virus en la muestra de ANF resultó positiva en 67 niños. La muestra de ANF mostró una sensibilidad del 73% y una especificidad del 95%.

Las muestras en heces obtenidas de los pacientes incluidos en el estudio procesadas para la detección de EV fueron 78. Del total de muestras obtenidas en heces, 17 fueron de RN con SB y 61 de RN con infección por EV. Ninguna de heces de RN con SB resultó positiva para EV. De los 61 RN con infección con EV la muestra fue positiva en 37. Esta muestra mostró en el presente estudio una sensibilidad del 61% y una especificidad del 100%.

La detección de EV mediante RT-PCR en LCR se realizó en un total de 154 pacientes entre los dos grupos analizados. 76 pacientes correspondían al grupo de SB y 78 pacientes al de infección por EV. En ningún RN con sepsis bacteriana se detectó EV en LCR. De los 78 pacientes con infección por EV, la prueba de RT-PCR fue positiva en 71. Esto supone una sensibilidad de esta muestra del 91% y una especificidad del 100%.

El valor predictivo positivo de la detección de EV en las muestras analizadas fue de 98% en el caso de la muestra de ANF y de 100% para las heces y el LCR. El valor predictivo negativo fue del 47% para el ANF, del 40% para las heces y del 91% para el LCR. (Gráficas 2 y 3)

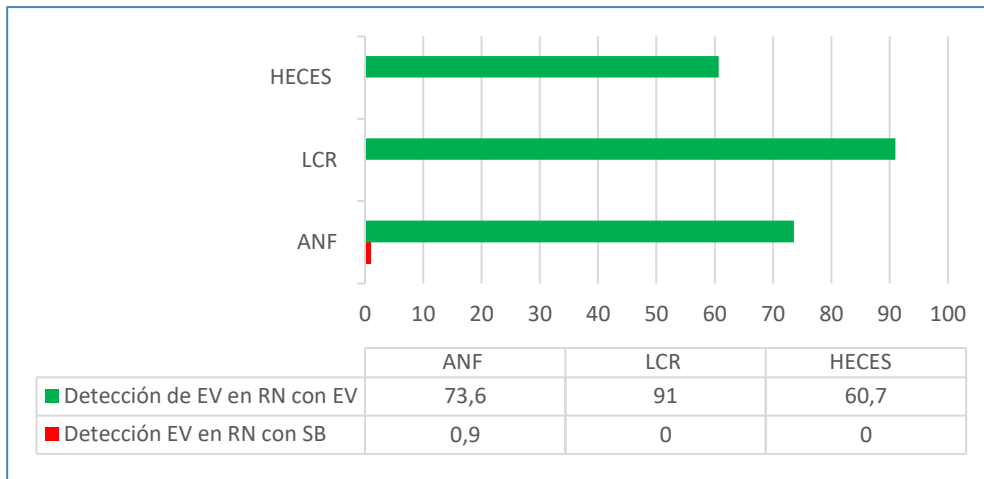


Figura 10. Detección de EV en las muestras analizadas en los RN con sepsis bacteriana infección por EV: resultados expresados en porcentaje de muestras para EV positivas.

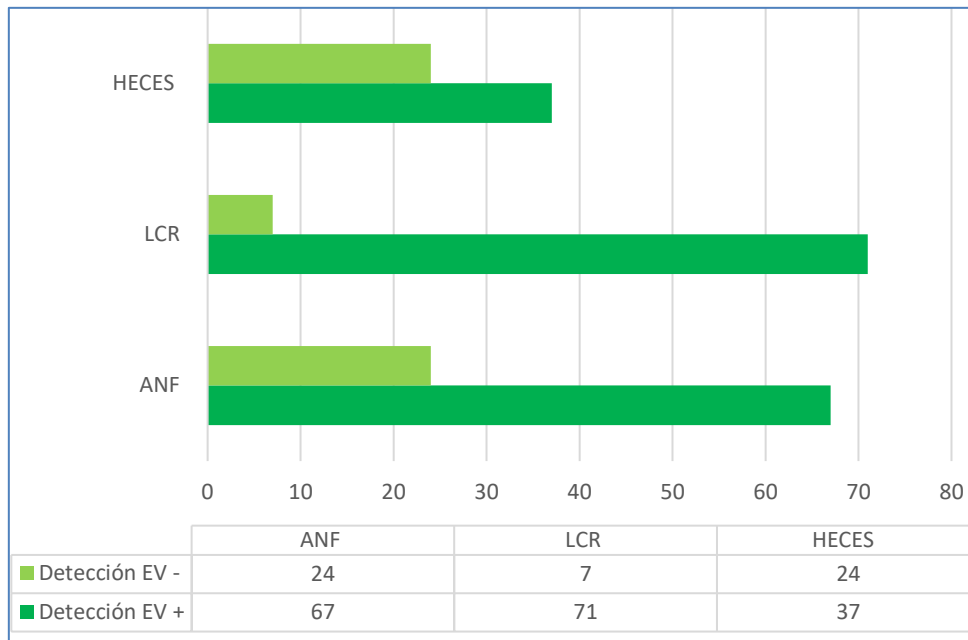


Figura 11. Resultados de la detección de EV en muestras de ANF, LCR y heces: número de RN con detección de EV respecto al tipo de muestra analizada.

Tratamiento de los Pacientes

No se observan diferencias significativas en cuanto al tratamiento con corticoides ni con inmunoglobulinas endovenosas entre ambos grupos. En general estos tratamientos fueron poco utilizados.

136

El tratamiento con antibioterapia es significativamente más elevado en el grupo de RN con SB respecto al grupo de RN con EV (100% versus 51,4%, $p<0,001$). La duración del tratamiento antibiótico también es significativamente superior en el grupo de RN con SB (SB 10,6 días versus EV 2,3 días) (Gráfica 4).

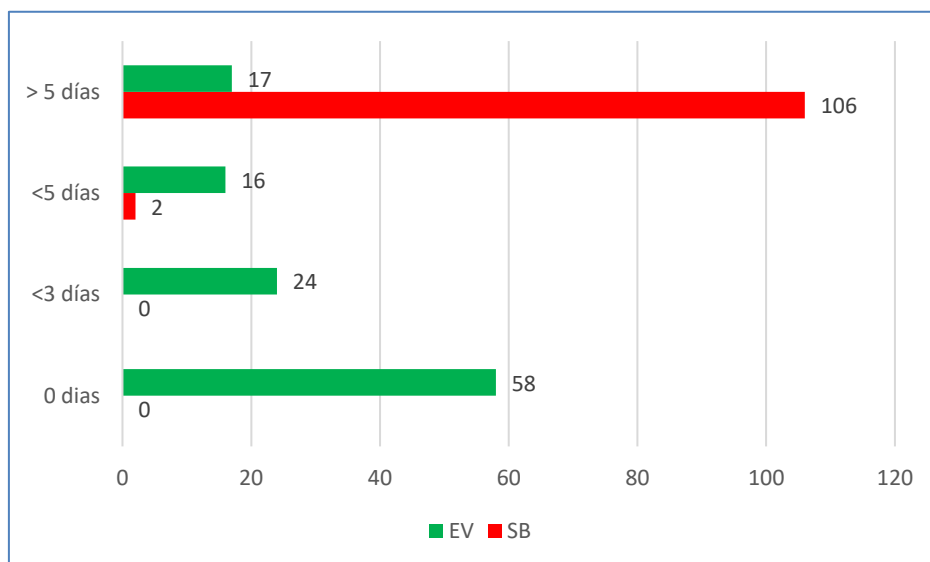


Figura 12. Días de Tratamiento antibiótico en los RN afectos de sepsis bacteriana (SB) e infección por EV (EV).

En cuanto a otros tratamientos recibidos, se observa que los RN con SB necesitan mayor apoyo respiratorio, mayor soporte hemodinámico y más días de nutrición parenteral respecto a los RN con EV ($p<0,001$). (Tabla 12)

El 12% de los RN con EV recibió antibióticos durante más de 3 días, el 10% 5 días y el 8,7% durante 7 días ($p < 0,001$).

A pesar de que el grupo de RN con EV recibió menos días de antibioterapia, un 51,4% fue tratado con antibióticos de manera innecesaria y un 32,2% recibió tratamiento antibiótico de amplio espectro. (Figura 13)

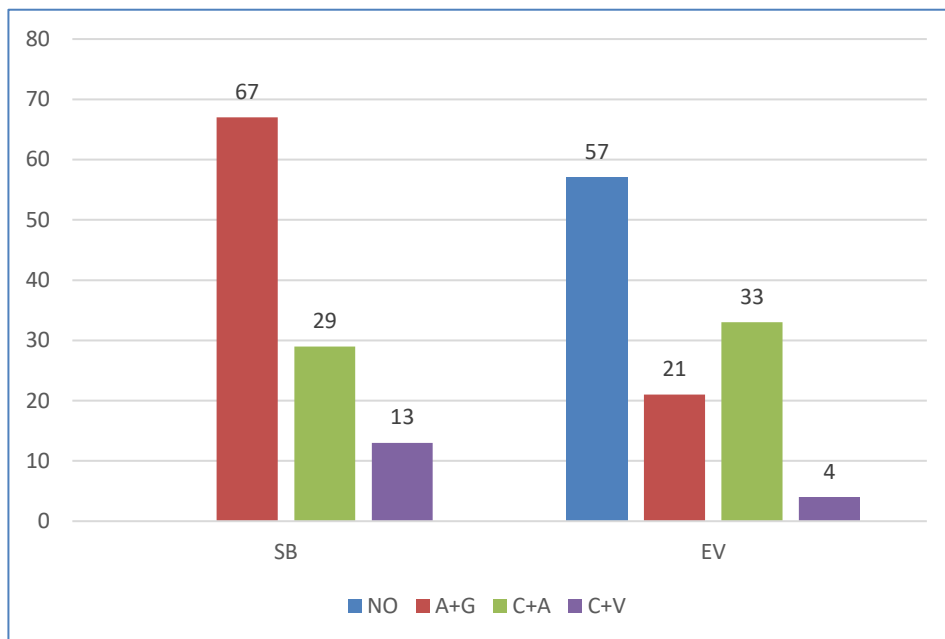


Figura 13. Porcentaje del tipo de antibiótico utilizado en los RN afectados de sepsis bacteriana (SB) e infección por EV (EV): NO, no tratamiento ATB; A+G, Ampicilina + Gentamicina; C+A, Cefotaxima + Ampicilina; C+V, Cefotaxima + Vancomicina.

Tabla 12. Tratamiento recibido por los RN afectados de sepsis bacteriana e infección por EV: número de RN y porcentaje en cada grupo de estudio para las variables cualitativas y media e intervalo de confianza para las variables cuantitativas. ATB, antibioterapia; IGIV, Inmunoglobulina endovenosa; NPT, nutrición parenteral total.

TRATAMIENTOS EN EL INGRESO	SEPSIS BACTERIANA	ENTEROVIRUS	VALOR DE P
	N (%) / Media e IC 95%	N (%) / Media e IC 95%	
Antibioterapia	108 (100)	57 (51,4)	<0,001
Días de ATB	10,6 (9,85-11,4)	2,3 (1,77-2,83)	<0,001
Corticoides	4 (3,7)	3 (2,6)	0,46
IGIV	2 (1,9)	2 (1,7)	0,66
Soporte Respiratorio	46 (42,6)	13 (11,2)	<0,001
- Ventilación Nasal	21 (19,4)	5 (4,3)	< 0,001
- Ventilación Invasiva	23 (21,3)	3 (2,6)	< 0,001
Soporte Vasoactivo	22 (20,4)	2 (1,9)	< 0,001
Días de NPT	3,5 (2,57-447)	0,4 (0,11-0,74)	< 0,001

Evolución Clínica

En cuanto a la evolución de los 2 grupos de RN solo se observan diferencias significativas en los días de ingreso ($p < 0,001$). Los RN con SB tienen una estancia media hospitalaria doble respecto al grupo de EV ($p < 0,0001$).

No se observan diferencias estadísticamente significativas en los pacientes fallecidos ni en las secuelas neurológicas que muestran a los 2 y 6 años de vida. Pero sí se observa un mayor número de secuelas en el grupo de RN con SB (7,3% versus 3,5%, $p = 0,06$). (Tabla 13)

Entre las secuelas neurológicas encontradas en el grupo de RN afectados de SB, un paciente sufre disfunción motora, en 4 casos se han detectado deficiencias cognitivas y en otros 4 casos alteraciones conductuales. Algunos pacientes muestran más de un tipo de déficit neurológico.

Tabla 13. Evolución de los pacientes en los RN afectados de sepsis bacteriana e infección por EV.

EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD	SEPSIS BACTERIANA N (%) / Media e IC 95%	ENTEROVIRUS N (%) / Media e IC 95%	VALOR DE P
Días de Ingreso	14 (12,5-16,4)	6 (5,4-7,27)	<0,001
Exitus	2 (1,9)	1 (0,9)	0,24
Secuelas Neurológicas	7 (7,3)	4 (3,5)	0,06

Etiología de la Sepsis Bacteriana durante el periodo de estudio

Al analizar la tendencia evolutiva de la SB y la infección por EV a lo largo de los años se ha observado una disminución de la SB en los RN ingresados en la unidad de neonatología y un aumento paralelo en el número de infecciones neonatales por EV ($p < 0,0001$). La SB ha disminuido en un 20% desde el 2002 hasta el 2017. Por el contrario, el diagnóstico de las infecciones por EV ha aumentado un 50% durante el mismo periodo de tiempo. (Figura 14)

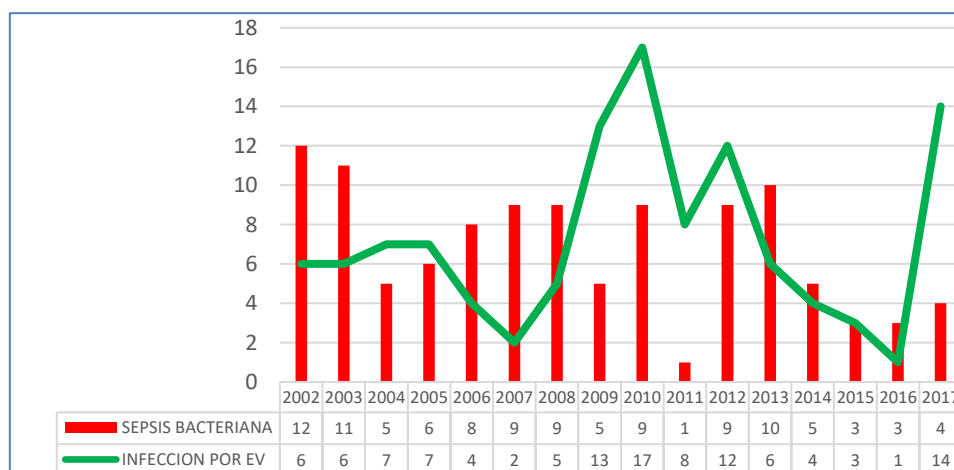


Figura 14. Evolución en el periodo de estudio de la Sepsis Bacteriana y la infección por EV

Las bacterias más frecuentemente aisladas en el HC de los RN con SB durante el periodo de estudio son SGB (34,2%) y *E. coli* (29,6%), seguidas de *Listeria monocytogenes* (8,3%) y los SPCN (7,4%). (Figura 15 y 16)

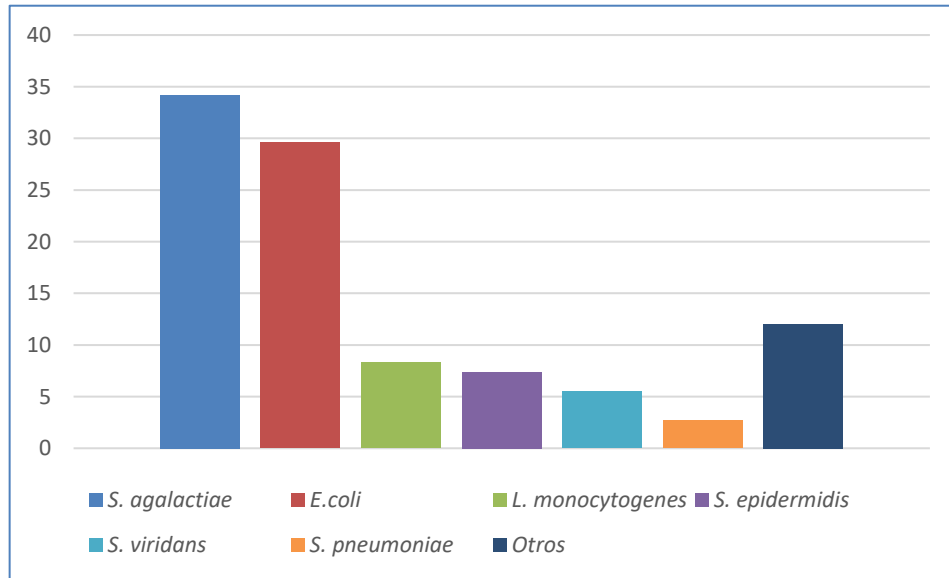


Figura 15. Etiología bacteriana: porcentaje de bacterias aisladas en los RN con sepsis bacteriana.

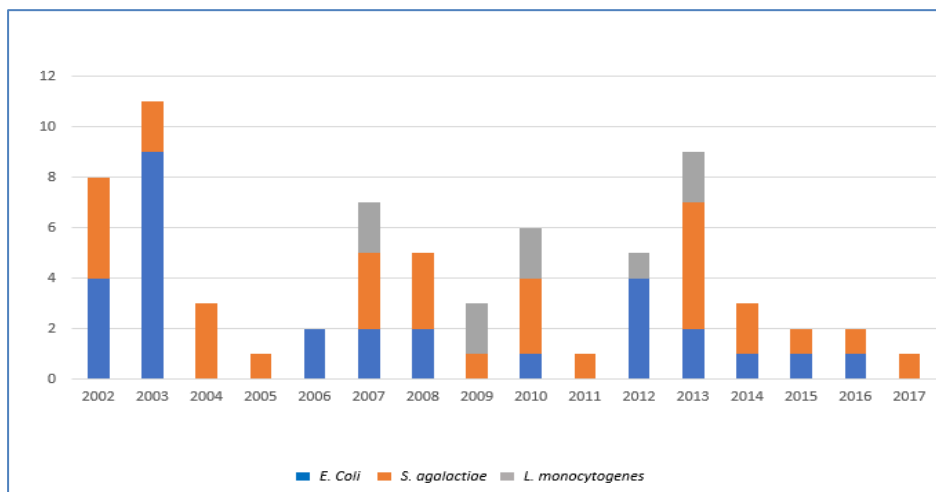


Figura 16. Evolución en el tiempo de los principales patógenos implicados en la sepsis neonatal en el grupo de RN con sepsis bacteriana.

Al evaluar las bacterias responsables de la SB de inicio precoz se observa que el *S. agalactiae* es la bacteria más frecuentemente aislada y representa el 32,9% del total, seguido de *E. coli* (21%). Por el contrario, es *E. coli* es la bacteria más frecuente en el grupo de SB de inicio tardío, representando el 53,8% de los casos. (Figura 17)

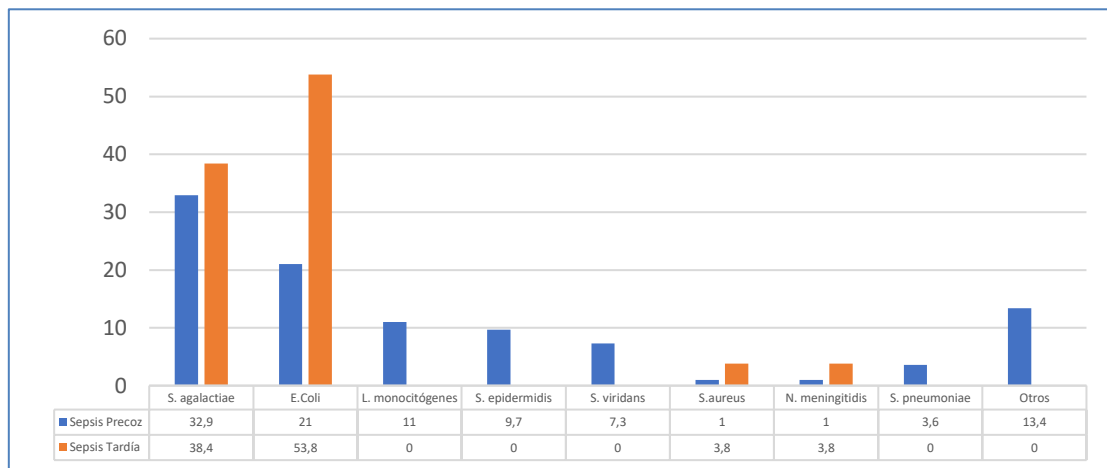


Figura 17. Etiología de la sepsis expresado en porcentajes según el momento de aparición de la sepsis bacteriana.

Tipos de EV aislados durante el periodo de estudio

La identificación del tipo responsable en la infección neonatal por EV fue posible en el 70,5% de los RN con EV. Los tipos más frecuentemente aislados durante el periodo estudiado son E11 con 14 casos (12,1%), E6 con 13 casos (11,3%), E7 con 9 casos (8%), CVB5 con 7 casos (6%), E25 con 6 casos (5,2%) y E18 y E30 con 5 casos cada uno (4,3 y 4,3% respectivamente). El resto de los tipos aislados aparecen con una incidencia igual o inferior a 4 casos. (Figura 18)

Se observa que los tipos implicados en las infecciones de pacientes que presentan afectación hepática son el CVB1, el E11 y el E7; en 3 casos no se ha podido identificar el tipo del EV. En los 2 pacientes con afectación cardiaca los tipos identificados fueron CVB4 y E11.

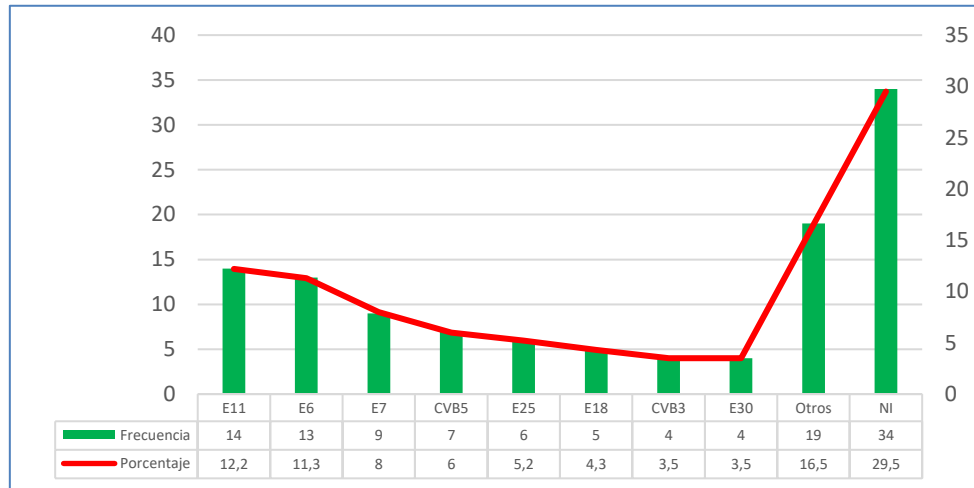


Figura 18. Distribución de los tipos de EV aislados en los RN con infección por EV. NI: tipos no identificados.

En este trabajo se ha analizado la tendencia a lo largo de los años de la infección neonatal por EV. Las infecciones por EV en los RN están presentes cada año a lo largo del periodo, pero se observan variaciones de estas infecciones de forma cíclica como se evidencia en la (Figura 19), con un aumento en la incidencia de las infecciones por EV en los años 2009, 2010, 2012 y 2017.

También se observan diferencias en la incidencia de algunos tipos de EV. Los tipos E11 y E6 aumentan durante el 2009, E7 durante el 2010, CVB5 durante el 2012 y E18 durante el 2017.

(Figura 20)

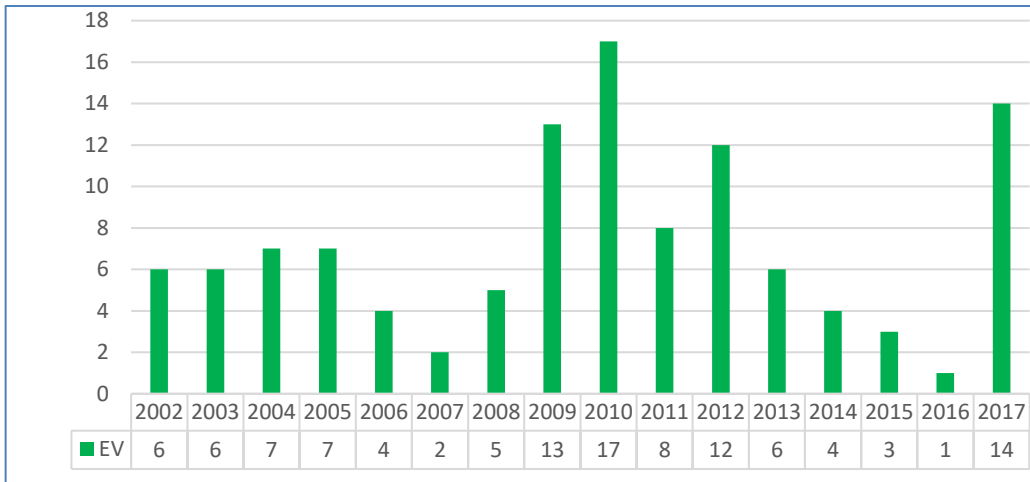


Figura 19. Evolución de la Infección Neonatal por EV durante el periodo de estudio expresada en número de casos.

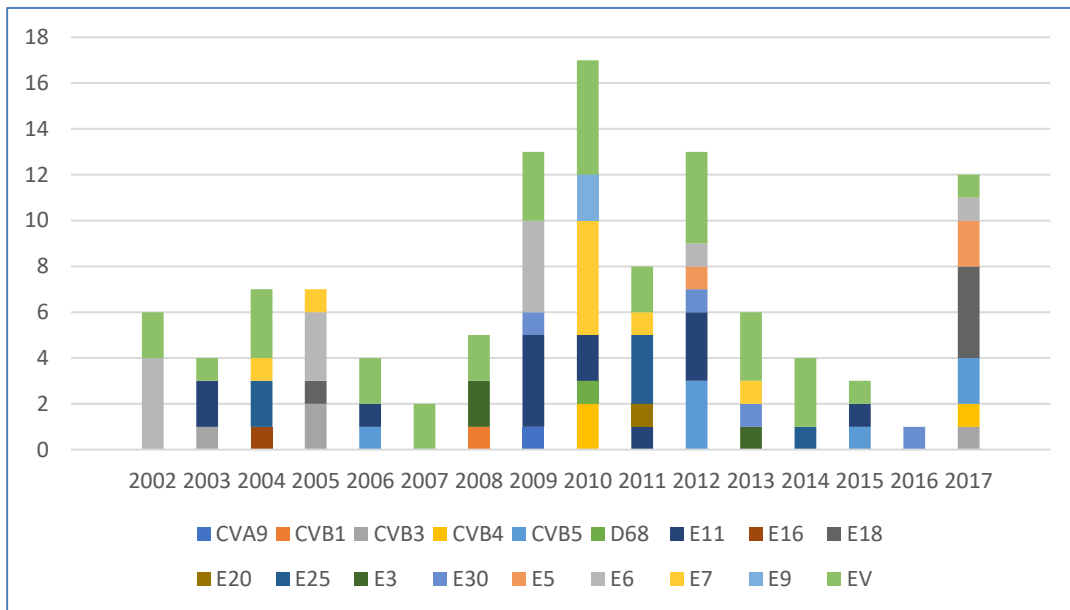


Figura 20. Distribución anual en número de casos de los tipos de EV aislados en las infecciones neonatales por EV.

Relación Estacional de la SN en el periodo de estudio.

Al analizar la tendencia estacional de las sepsis bacterianas y las infecciones por EV se observa que existe una relación entre la aparición de cada tipo de infección y la estación del año en la que se presentan. Esta relación es estadísticamente significativa ($p=0,007$) observándose un predominio de las SB durante los meses de invierno y un predominio de las infecciones por EV durante los meses más calurosos. (Figura 21 y 22)

144

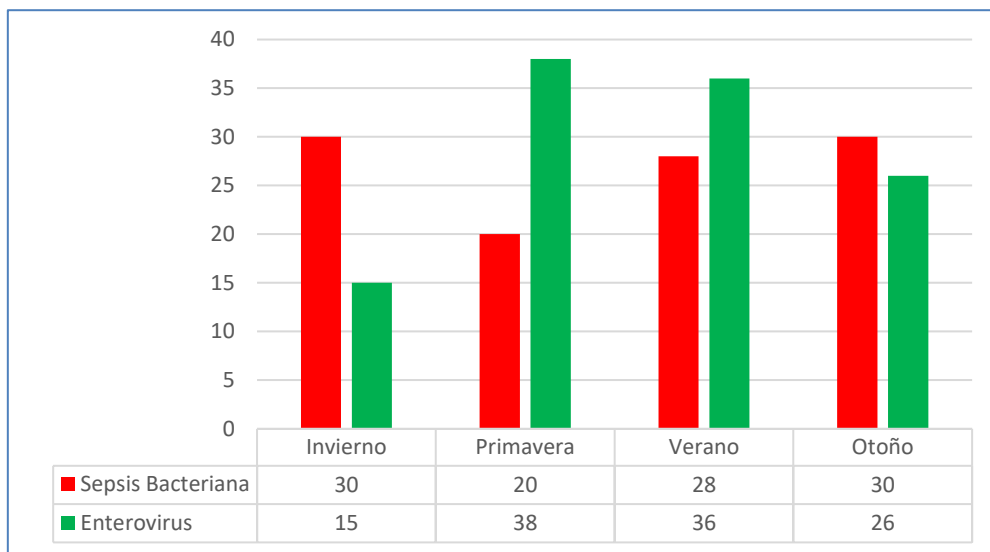


Figura 21. Distribución Estacional de la sepsis bacteriana (SB) y la Infección por EV (EV) en los RN estudiados expresado en número de casos.

Las infecciones por EV se presentan durante todo el año, aunque muestran un claro predominio en los meses de mayo, junio y julio. Durante estos meses se agrupan el 43,5% de los casos ($p=0,007$).

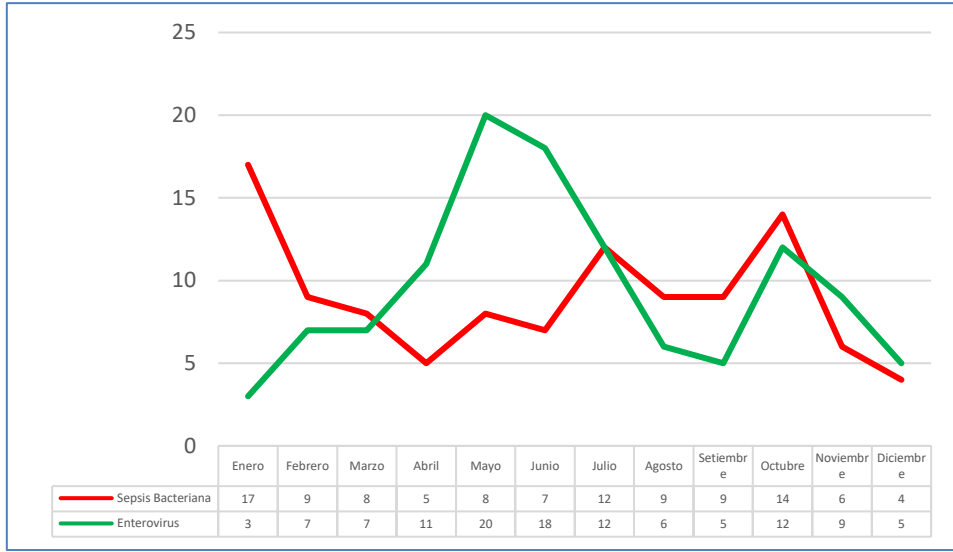


Figura 22. Distribución mensual en los RN de la sepsis bacteriana y la Infección NN por EV expresada en número de casos.

5.3 ANALISIS MULTIVARIANTE.

Se efectuó una aproximación multivariante para la variable “Tipo de Sepsis” (EV y SB) mediante un análisis de regresión logística binaria. El análisis del estudio incluyó el 81,6% de los casos (182/223 RN).

Del total de variables independientes analizadas, el estudio de regresión logística binaria mostró 11 variables que predicen el riesgo de presentar sepsis bacteriana versus infección por EV. Se escogieron aquellas variables con una significación estadística inferior a 0.20 ($p < 0.20$). La supresión de alguna de ellas comportaba una reducción en la R^2 de Nagelkerke, y por ello se mantuvieron en el modelo a pesar de tener una p entre 0.05 y 0.20. Las 11 variables incluidas en el modelo predictivo son los días de vida en el momento de padecer la enfermedad, el Apgar a los 5 minutos, el peso al nacimiento, el parto mediante cesárea, el ambiente epidémico, la hipotonía, la alteración del sensorio, el recuento leucocitario, el índice de bandas y neutrófilos, la proteína C reactiva y la presencia de acidosis.

Las variables incluidas en el modelo predictivo que muestran asociación con la infección por EV son la mayor edad cronológica del lactante (OR 1,083) y mayores puntuaciones en el test de Apgar a los 5 minutos (OR 6,76). Sin embargo, las variables que se asocian fuertemente a infección por EV son el ambiente epidémico en el entorno del lactante (OR 235) y la alteración del sensorio (OR 35,9). Por el contrario, y como es lógico, las variables que muestran mayor asociación con SN de origen bacteriano son el parto mediante cesárea, un mayor recuento de leucocitos, un elevado índice de bandas/neutrófilos, mayores niveles de proteína C reactiva, la acidosis y la hipotonía como alteración neurológica.

Los coeficientes para cada una de las variables que forman parte de la ecuación y las OR e IC del 95% se muestran en la [tabla 14](#).

Tabla 14. Regresión logística binaria: asociación con 11 variables que predicen el riesgo de presentar sepsis bacteriana versus infección por EV.

ASOCIACIÓN VARIABLES	Coficiente β	OR	IC 95%	VALOR DE P
DDV al Ingreso	0,079	1,08	0,67-1,21	0,16
Apgar a los 5'	1,91	6,76	1,19-38,46	0,031
Leucocitos/1000	-0,25	0,77	0,643-0,937	0,009
Índice B/N	-9,42	0,0001	0,000-18,73	0,13
PCR	-0,113	0,89	0,84-0,94	<0,001
Ambiente Epidémico	5,43	235,9	6,85-8115	0,002
Cesárea	-3,68	0,25	0,002-0,41	0,01
Hipotonía	-4,19	0,015	0,00-0,49	0,018
Acidosis	-3,78	0,023	0,00-2,76	0,12
Peso	-0,12	0,088	0,73-1,06	0,18
Alteración del Sensorio	3,58	35,92	1,16-1107	0,04
Constante	-7,956	0		0,28

5.4 CALCULADORA PARA ESTIMAR LA PROBABILIDAD DE ENFERMEDAD POR EV.

A partir de los datos del análisis de regresión logística se ha obtenido una fórmula que permite calcular la probabilidad de presentar enfermedad por EV y por lo tanto no iniciar o retirar el tratamiento ATB.

Las variables introducidas para la valoración del modelo predictivo en el estudio de regresión logística fueron aquellas que mostraron un valor de significación estadística de $p < 0.20$ en el estudio estadístico bivariante

Se valoró el funcionamiento del modelo con diferentes puntos de corte, estableciéndose óptimo el valor de 0,3 (Kappa máximo 0,912; IC 95%: 0,853-0,972). Este valor mostró la mayor sensibilidad y especificidad combinadas (97,8% y 93,5%, respectivamente). Para diferentes puntos de corte, los valores de sensibilidad, especificidad, precisión, valores predictivos positivos y negativos, grado de concordancia, valor de Kappa e IC del 95% se muestran en la [Tabla 15](#).

La capacidad discriminatoria de la predicción en la cohorte derivada se cuantificó utilizando el área bajo la curva (AUROC) que fue de 0,993 ($p < 0.001$). ([Figura 23](#))

La calibración se comprobó con la prueba de R cuadrado de Nagelkerke de 0,918 y la prueba de Hosmer-Lemeshow que fue de 0,98.

El puntaje de Brier se utilizó para asegurar la precisión del modelo, $Z = 0,035$. El modelo de regresión logística fue estadísticamente significativo, $X^2 = 214,158$, $p < 0,0001$. El modelo explica el 91,8% (R de Nagelkerke) de la varianza en la predicción de infección neonatal por EV y clasifica a los RN con infección por EV y con SN con una precisión del 95,6% de. La sensibilidad fue del 97,8%, la especificidad del 93,5%, el valor predictivo positivo del 93,6% y el valor predictivo negativo del 97,7%.

Tabla 15. Valores de Precisión del Modelo Predictivo para los diferentes Puntos Corte. S=Sensibilidad; E=Especificidad; PCS=Precisión; VPP=valor predictivo positivo; VPN=valor predictivo negativo; CCD=Concordancia; IC=intervalo de confianza.

P. Corte	S	E	PCS	VPP	VPN	CCD	Kappa	IC 95%
0,2	100	90,2	95,1	90,9	100	95,1	0,901	0,838-0,964
0,25	98,9	91,3	95,1	91,8	98,8	95,1	0,901	0,839-0,964
0,3	97,8	93,5	95,6	93,6	97,7	95,6	0,912	0,853-0,972
0,35	97,8	94,6	95,6	94,6	96,7	95,6	0,912	0,853-0,972
0,4	96,7	94,6	95,6	94,6	96,7	95,6	0,912	0,853-0,972
0,45	95,6	94,6	95,1	94,5	95,6	95,1	0,901	0,839-0,964
0,5	95,6	94,6	95,1	94,5	95,6	95,1	0,901	0,839-0,964
0,55	94,4	95,7	95,1	95,5	94,6	95,1	0,901	0,839-0,964
0,6	94,4	95,7	95,1	95,5	94,6	95,1	0,901	0,839-0,964
0,65	94,4	95,7	95,1	95,5	94,6	95,1	0,901	0,839-0,964
0,7	92,2	95,7	94,0	95,4	92,6	94,0	0,879	0,810-0,948

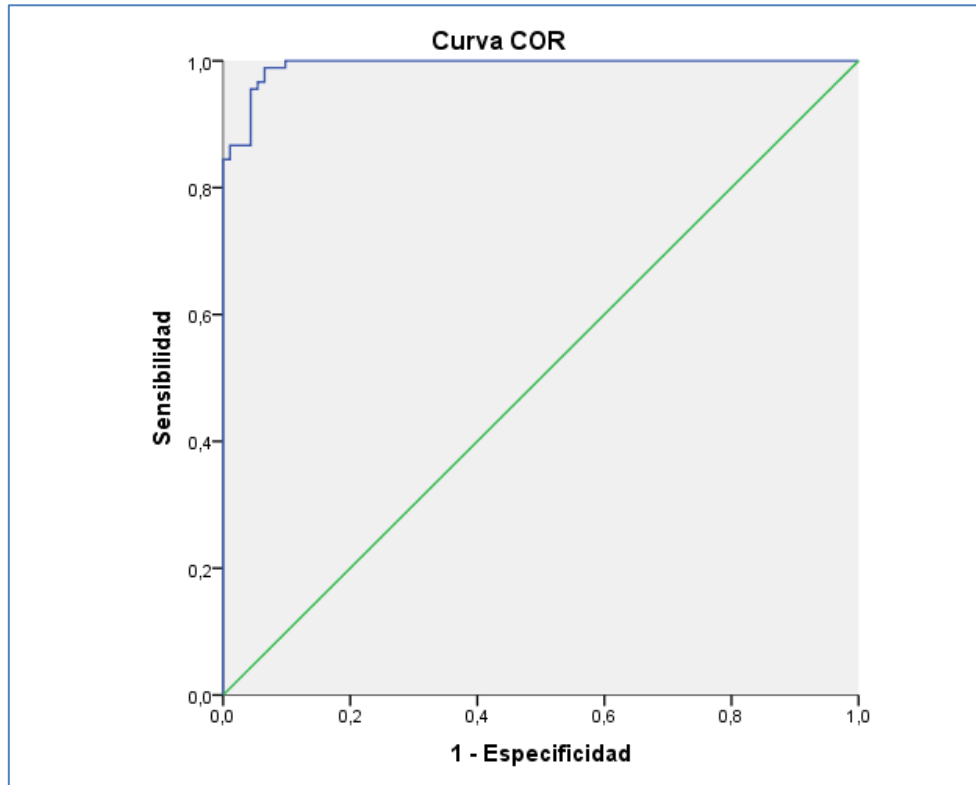


Figura 23. Precisión del Modelo Predictivos. Área Bajo la Curva (AUC-ROC)

La salida es una estimación de máxima verosimilitud para la probabilidad de enterovirus, que se calcula con la siguiente fórmula:

Probabilidad de "enterovirus" = $1 / (1 + e^{-z})$, donde z es el valor de salida del modelo.

El resultado de esta fórmula estima la probabilidad de presentar **infección por EV (EV)** cuando el valor es **> 0,4**. Este resultado implicaría en la práctica clínica la no administración de tratamiento ATB al RN o bien la retirada de este.

Un resultado **< 0,3** indica mayor probabilidad de padecer una **infección de etiología bacteriana (SB)** y en consecuencia la indicación de mantener tratamiento ATB en el RN.

Un valor situado entre **0,3 y 0,4 es dudoso** y por lo tanto hay que esperar a retirar el tratamiento ATB en el RN hasta completar el estudio y valorar su evolución.

A continuación, se muestran dos ejemplos prácticos del modelo predictivo.

El primero corresponde a un RN con EV y la probabilidad tras la aplicación del método predictivo para presentar un tipo u otro de infección. Ejemplo: RN de 8 días de vida sin morbilidad perinatal. Parto por cesárea a las 39+3 semanas de gestación por desproporción pélvico fetal. Apgar a los 5 minutos de 9. Peso al nacimiento de 3000 gramos. Valorado en urgencias por cuadro febril de 38,4 °C de unas 6 horas de evolución acompañado de rechazo del alimento e hipoactividad. Cuadro catarral en hermano mayor y madre desde hace 7 días. La exploración neurológica muestra somnolencia e hipotonía y reacciona con irritabilidad e hipertonia tras los estímulos. El resto de exploración física no indica otras alteraciones. La hematología muestra un recuento leucocitario de 14000 cel./mm³ con un índice de B/N de 0,1. PCR de 5 mg/L. Gasometría normal. Se practican cultivos bacteriológicos en sangre, orina y LCR y detección de RT-PCR multiplex para virus y bacterias en LCR. En espera de los resultados microbiológicos se aplica el modelo predictivo. La probabilidad de padecer una infección por EV es del 89,93% (0,89). (Figura 24)

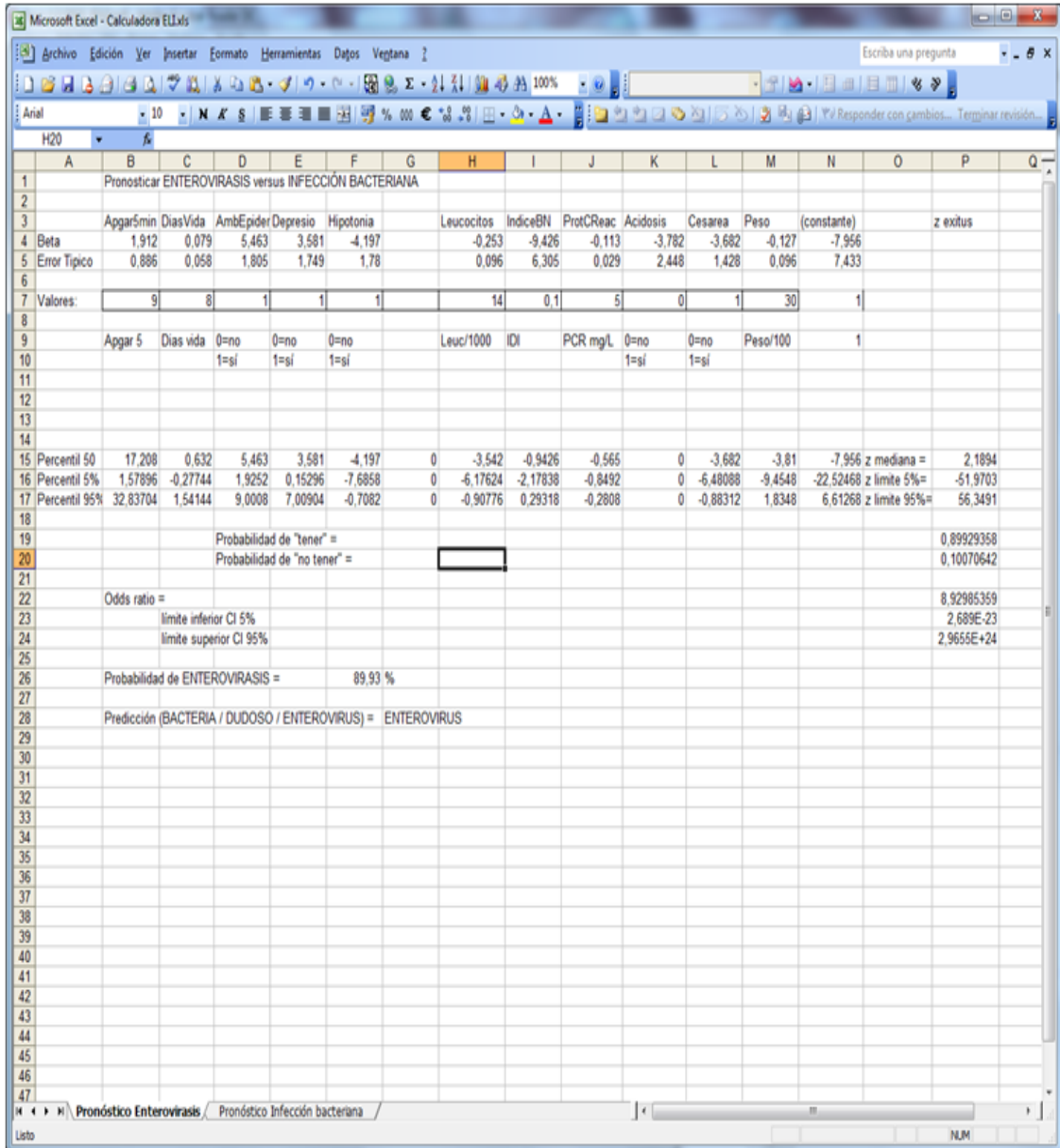


Figura 24. Ejemplo 1. Probabilidad a favor de Infección Neonatal por EV.

En el segundo caso, se muestra un RN con sepsis bacteriana y la probabilidad tras la aplicación del método predictivo para presentar un tipo u otro de infección. Ejemplo: RN de 2 días de vida. Parto eutócico a las 38+5 semanas de gestación por pérdida de bienestar fetal. Apgar a los 5 minutos de 5. Reanimación neonatal mediante presión positiva no invasiva. Peso al nacimiento de 3000 gramos. Valorado en sala de maternidad por labilidad térmica, inapetencia e hipoactividad. En la exploración neurológica destaca letargia e hipotonía. La hematología muestra un recuento leucocitario de 4000 cel./mm³ con un índice de B/N de 0,25. PCR de 70 mg/L. Gasometría normal.

Se practican cultivos bacteriológicos en sangre, orina y LCR y detección de RT-PCR multiplex para virus y bacterias en LCR. En espera de los resultados microbiológicos se aplica el modelo predictivo. La probabilidad de padecer una sepsis bacteriana es del 82% (0,82) ya que la probabilidad de EV es de 18% (0,18). (Figura 25)

Microsoft Excel - Calculadora ELIxis

Archivo Edición Ver Insertar Formato Herramientas Datos Ventana ?

Escriba una pregunta

Arial 10

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q
1	Pronosticar ENTEROVIRASIS versus INFECCIÓN BACTERIANA																
2																	
3		Appar5min	DiasVida	AmbEpider	Depresio	Hipotonia		Leucocitos	IndiceBN	ProtCReac	Acidosis	Cesarea	Peso	(constante)			z exitus
4	Beta	1,912	0,079	5,463	3,581	-4,197		-0,253	-9,426	-0,113	-3,782	-3,682	-0,127	-7,956			
5	Error Típico	0,886	0,058	1,805	1,749	1,78		0,096	6,305	0,029	2,448	1,428	0,096	7,433			
6																	
7	Valores:	9	2	0	1	1		4	0,25	70	0	0	30	1			
8																	
9		Appar 5	Dias vida	0=no	0=no	0=no		Leuc/1000	IDI	PCR mg/L	0=no	0=no	Peso/100	1			
10				1=sí	1=sí	1=sí					1=sí	1=sí					
11																	
12																	
13																	
14																	
15	Percentil 50	17,208	0,158	0	3,581	-4,197	0	-1,012	-2,3565	-7,91	0	0	-3,81	-7,956 z mediana =			-5,2945
16	Percentil 5%	1,57896	-0,06936	0	0,15296	-7,6858	0	-1,76464	-5,44595	-11,8888	0	0	-9,4548	-22,52468 z limite 5%=			-57,10211
17	Percentil 95%	32,83704	0,38536	0	7,00904	-0,7082	0	-0,25936	0,73295	-3,9312	0	0	1,8348	6,61268 z limite 95%=			44,51311
18																	
19																	
20																	
21																	
22																	
23																	
24																	
25																	
26																	
27																	
28																	
29																	
30																	
31																	
32																	
33																	
34																	
35																	
36																	
37																	
38																	
39																	
40																	
41																	
42																	
43																	
44																	
45																	
46																	
47																	
	Pronóstico Enterovirus Pronóstico Infección bacteriana																

Probabilidad de "tener" = 0,00184303
 Probabilidad de "no tener" = 0,99815697
 Odds ratio =
 limite inferior CI 5% 1,5881E-25
 limite superior CI 95% 2,1468E+19
 Probabilidad de ENTEROVIRASIS = 0,18 %
 Predicción (BACTERIA / DUDOSO / ENTEROVIRUS) = BACTERIA

Listo NLM

Figura 25. Ejemplo 2. Probabilidad a favor de Infección Neonatal por EV.

6 DISCUSIÓN

6.1 PREVALENCIA DE LA SEPSIS NEONATAL Y DE LAS INFECCIONES POR EV EN EL RN DURANTE EL PERIODO ESTUDIADO.

Los datos obtenidos de este estudio muestran que la infección por EV durante el periodo neonatal es muy frecuente en nuestra población. El porcentaje de RN con infección por EV fue de un 34,5% durante el periodo analizado, ligeramente superior al de la sepsis bacteriana que resultó de un 32,5%. La sepsis bacteriana se ha mantenido estable a lo largo de los tres periodos de tiempo en que se ha dividido el estudio mientras que la infección por EV en el RN ha aumentado en el segundo y tercer periodo analizados. Las posibles causas del aumento de RN con infección por EV son atribuibles, posiblemente, a dos factores. El primero es consecuencia de un mayor conocimiento por los clínicos de los virus como agentes etiológicos de sepsis durante el periodo neonatal. Y la segunda, y derivada de la primera, por una búsqueda activa de estos agentes que es posible gracias al avance en los nuevos métodos de diagnóstico microbiológico que posibilitan la detección rápida de otros microorganismos no bacterianos.

La incidencia total de SB durante el primer mes de vida resultó de 4,3 por 1000 RN vivos y la incidencia de infección por EV durante el mismo periodo fue de 4,6 por 1000 RN vivos lo que es discretamente superior a la observada en la SB y representa el 2,7% de los ingresos en neonatología del Hospital de Sant Pau.

Los estudios publicados sobre la incidencia de la sepsis vírica durante el periodo neonatal son escasos y señalan una incidencia del 1%⁶⁸. En los últimos años diferentes artículos demuestran la importancia de los virus como responsables de sepsis en diferentes edades de la vida. Los

resultados de nuestro estudio demuestran esta observación y como se ha observado en nuestra población las infecciones por EV son superiores a las infecciones bacterianas durante el periodo neonatal (34,6% vs 32,5%).

Existen escasos estudios en la literatura que muestren la prevalencia de la infección por EV en lactantes menores de 30 días de vida. Uno de estos estudios es el realizado en Holanda por Verboon et al., en el que se demuestra una incidencia de infección por EV del 48% en RN febriles con más de 7 días de vida; en estos RN, el diagnóstico inicial es de sospecha de sepsis bacteriana¹⁶. Otro estudio realizado en Nueva York demuestra una incidencia del 12,8% de infección por EV en lactantes de menos de 30 días y hasta el 63% de estos lactantes son hospitalizados por sospecha de sepsis bacteriana^{209,210}. La mayoría de estudios descritos en RN muestran una incidencia de sepsis por EV que se sitúa entre el 24%²¹¹ y el 39,2%²¹².

La incidencia de infección por EV, aunque varía de unos países a otros, parece ser más elevada de lo considerado hasta el momento y los diferentes estudios descritos en la literatura, al igual que en este trabajo, apuntan a incluir el estudio de estos virus de forma rutinaria en el despistaje de sepsis neonatal⁶³.

6.2 DIFERENCIAS Y SIMILITUDES CLINICAS ENTRE LA SEPSIS BACTERIANA Y LA INFECCIÓN POR EV EN EL RN.

En el estudio realizado se encontró que la mayoría de RN con infección bacteriana mostraban factores de riesgo perinatal, corioamnionitis y colonización recto-vaginal por SGB que implicaban un mayor riesgo de desarrollar SB. Los RN con SB presentaron mayor incidencia de pérdida de bienestar fetal, motivo por el que la gestación se finalizó por cesárea en un porcentaje significativamente más elevado que en los RN con infección por EV (41,7% vs 15,7%).

La enfermedad hipertensiva del embarazo se presentó con mayor incidencia en los RN afectados de infección por EV con un porcentaje significativamente superior respecto a los RN con SB (13% vs 3,7%, $p=0,001$). Algunos estudios sugieren la acción de algunos patógenos, especialmente virus como CMV, VHS, parvovirus B19, papilomavirus y EV que podrían ser responsables de una lesión inflamatoria crónica en la placenta. Estas lesiones placentarias se han descrito asociadas a patología feto-placentaria como la enfermedad hipertensiva del embarazo. Los mecanismos etiológicos y patogénicos de la inflamación placentaria crónica no se conocen totalmente en la actualidad y entre otros factores se relaciona con infecciones crónicas producidas por bacterias o virus que provocan una reacción inmunitaria de la placenta²¹³⁻²¹⁷. En este sentido se podría explicar el aumento en la incidencia de enfermedad hipertensiva del embarazo en el grupo de RN con infección neonatal por EV detectado en nuestro estudio.

Otra diferencia observada en los RN con infección por EV es un aumento significativo ($p=0,05$) en el número de gestaciones múltiples al compararlos con el grupo de RN con SB y al respecto no se han encontrado referencias bibliográficas en las que se describa una mayor incidencia de Infección neonatal por EV en las gestaciones múltiples.

En cuanto a las características de los RN con infección por EV se han detectado diferencias respecto al grupo de SB. Los RN del grupo de EV presentaban mayor edad gestacional, mayor peso y perímetro craneal al nacimiento y mayores puntuaciones en el test de Apgar. Se trata de RN sanos sin patología perinatal al igual que se describe en la literatura.

El ambiente epidémico familiar está presente en la mitad de los RN que presentan infección por EV (46,3%, $p > 0,001$). Este dato es congruente con lo descrito en otros estudios donde la fuente de la infección viral se encuentra en el entorno familiar del RN^{136,218}.

Los RN con infección por EV tienen más edad en días que los RN que presentan SB. La infección por EV aparece más frecuentemente a partir de la segunda y tercera semana de vida mientras que la SB lo hace preferentemente en la primera semana. Solo un 32,3% de los RN con EV mostraron síntomas clínicos dentro de la primera semana de vida y de estos el 76,8% lo hizo en las primeras 72 horas de vida. Se asume un contagio perinatal en los RN con infección por EV que mostraron clínica en los 3 primeros días de vida y esta sintomatología coincidió con infección materna en los días previos al parto. Los datos recogidos retrospectivamente impidieron recoger muestras maternas para realizar el diagnóstico virológico en las puérperas. Los resultados obtenidos en nuestro estudio son similares a los descritos en la literatura donde la fuente del contagio de la infección neonatal por EV se adquiere por transmisión intraútero o en el canal del parto^{129,134}.

La forma de presentación clínica más frecuente en nuestros pacientes de la infección por EV en el periodo neonatal es la meningitis aséptica, con o sin pleocitosis asociada y que está presente en el 61% de los RN con EV. La segunda forma clínica más frecuentemente desarrollada en nuestros pacientes son procesos febriles acompañados de manifestaciones digestivas y cutáneas. Las formas graves en nuestro estudio se presentaron de forma muy infrecuente con tan solo 2 pacientes, lo que corresponde al 1,7% del total de infecciones neonatales por EV. Esta incidencia es muy inferior al 30% que se describe en la literatura^{126,129}. Es posible que los RN con

EV incluidos en las diferentes series publicadas sean los que presentan formas clínicas que sugieran mayor gravedad y que muchos otros RN no sean diagnosticados.

Algunas de las manifestaciones clínicas que presentaron los RN en el grupo de infección por EV no difieren en general a las encontradas en los RN con SB al inicio del cuadro clínico. Ambos grupos inician sintomatología en forma de manifestaciones digestivas como rechazo del alimento y vómitos y alteraciones en el sensorio. En el grupo de RN con EV se ha encontrado que la fiebre y el exantema fueron signos clínicos muy frecuentes. En nuestra serie un 20% de los RN con EV mostraban exantemas cutáneos maculares y maculopapulares. En ocasiones las lesiones cutáneas que se presentan durante la infección neonatal por EV son tenues y pueden pasar desapercibidas, lo que hace que este signo se notifique con menor frecuencia. Es probable que la incidencia de exantemas sea más elevada y puedan confundirse con otras manifestaciones cutáneas frecuentes en el RN como son el exantema toxoalérgico y la pustulosis neonatal benigna.

Las formas respiratorias se presentaron con escasa incidencia en el grupo de RN con infección por EV, pero fueron las manifestaciones más frecuentes en el grupo de RN con SB (50%). Un 6,7% de los pacientes con infección por EV presentó insuficiencia respiratoria con necesidad de asistencia respiratoria en contraste con el 40% de los RN con SB. La incidencia de estas manifestaciones en nuestros pacientes resultó ser más elevada que en otras series publicadas donde la aparición de bronquitis y neumonitis es solo del 2,7%¹⁴¹. Durante la infección por EV aproximadamente el 50% de los RN desarrolla sintomatología catarral, aunque los cuadros respiratorios más graves son raros. La afectación pulmonar más grave se presenta en el curso de infecciones complicadas asociadas a afectación cardíaca o neumonía intersticial por EV²¹⁹⁻²²¹.

En ambos grupos se observan síntomas neurológicos en forma de alteración del sensorio. Si bien los RN con infección por EV presentan fluctuaciones del sensorio y responden con irritabilidad tras la estimulación, la tendencia de los RN con SB es a mantenerse en un estado de letargia

durante las manipulaciones. Las manifestaciones neurológicas que presentan los RN con infección por EV habitualmente son descritas en forma de irritabilidad, hipertonía y en ocasiones, cuando existe meningoencefalitis muestran letargia, hipotonía y convulsiones^{134,142,145}.

La mayoría de los RN que sufren meningitis por EV tienen una evolución favorable con recuperación completa sin secuelas neurológicas a largo plazo. La mayoría de nuestros RN con meningitis y meningoencefalitis por EV manifestaron signos de afectación neurológica leve sin disfunción del SNC que condicionara gravedad. Encontramos que solo un 3,4% de los RN con afectación neurológica más grave presentó convulsiones y disfunción del tronco encéfalo. Dos pacientes (1,7%) presentaron focalidad neurológica y 1 RN desarrollo hemorragia cerebral en contexto de coagulopatía secundaria a necrosis hepática aguda. Las manifestaciones neurológicas más graves que se presentan durante el periodo neonatal asociadas a infección por EV se relacionan con encefalitis y algunos autores describen un peor pronóstico neurológico a largo plazo en estos pacientes¹²⁹.

La disfunción hepática se presenta con una baja incidencia en la infección por EV durante el periodo neonatal al compararla con la SB. Solo un 3,4% de los pacientes con infección por EV presentaron hepatitis y en estos la mitad de los casos mostraron coagulopatía asociada. Los datos descritos en la literatura¹⁴² señalan que hasta en el 30% de los casos de infección neonatal por EV evolucionan a hepatitis necrosante aguda con coagulopatía, pero lo observado en nuestro estudio es muy distinto con una incidencia de hepatitis en nuestros pacientes 10 veces menor. Sin embargo, la mortalidad en los pacientes que mostraron hepatitis asociada a coagulopatía fue del 50%, tan elevada como la descrita en la literatura, aunque este es un dato poco consistente ya que el número de pacientes con esta complicación es extremadamente bajo.

Los RN que mostraron disfunción cardíaca en nuestros pacientes fue de un 6,1% en total y el signo clínico que predominó fue la hipotensión arterial. De estos pacientes solo un 1,7% (2 RN) mostró disfunción ventricular grave demostrada mediante ecocardiografía. Los estudios publicados hasta el momento de RN afectados de miocarditis por EV describen una incidencia del proceso del 17% y la afectación cardíaca ocurre concomitantemente en la mayoría de los casos con afectación hepática grave¹⁴⁵. Uno de los dos RN con hepatitis y miocarditis graves murió. El otro paciente con disfunción miocárdica grave presentó hepatitis leve sin coagulopatía asociada, aunque la patología cardíaca precisó de soporte cardíaco externo mediante oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO). En este paciente la clínica evolucionó en dos fases; en la primera fase el paciente manifestó un síndrome febril durante 48 horas y el lactante se recuperó aparentemente bien, enfermado de nuevo a los 10 días de vida con insuficiencia cardiocirculatoria grave y fracción de eyección del 20%. Sin el soporte hemodinámico extracorpóreo el paciente hubiera fallecido; la ECMO permitió la recuperación total del RN sin patología cardíaca residual. La miocarditis por EV en el periodo neonatal tiene un pronóstico desalentador^{139,142,145}. La miocarditis por EV en el periodo neonatal provoca una afectación cardíaca con disminución de la fracción de eyección ventricular inferior al 50% y puede acompañarse de arritmias y elevación de enzimas cardíacos. Los EV responsables más frecuentemente de este cuadro cardíaco son los virus CVB¹⁴⁶. La clínica puede evolucionar siguiendo preferentemente dos patrones clínicos; el primero, una progresión rápida de la enfermedad hasta la muerte entre los 2 y los 17 días de vida. Y la segunda, un curso difásico con una etapa inicial leve que, tras la mejoría o desaparición de la clínica, reaparece la enfermedad con un marcado deterioro y evolución a muerte que se produce entre los 8 y los 14 días¹³⁹. La mortalidad de la miocarditis varía según los artículos publicados entre un 71% y un 100% de los casos^{142,145}.

6.3 DIFERENCIAS EN PARAMETROS ANALÍTICOS EN SANGRE Y LCR ENTRE RN CON SEPSIS BACTERIANA E INFECCIÓN POR EV EN EL RN.

Las diferencias analíticas encontradas en los dos grupos estudiados difieren entre sí. Como se ha comentado en el apartado de resultados, las diferencias se establecen en las cifras de hemoglobina, en el recuento leucocitario, en la neutrofilia y en el recuento de plaquetas. Los recuentos en la serie roja y blanca son superiores en el grupo de RN con SB mientras que las plaquetas son significativamente inferiores en el grupo de RN con EV.

Las cifras de hemoglobina más bajas encontradas en los RN con infección por EV pueden explicarse por la mayor edad cronológica de los lactantes con EV. Durante el periodo fetal, la hipoxia relativa a la que está sometido el feto condiciona que, en el momento del nacimiento, el RN presente cifras muy elevadas de hemoglobina. Tras el nacimiento se produce una rápida reducción en la concentración de hemoglobina entre 4 y 6 g/dl durante el primer mes de vida. Este descenso fisiológico en las cifras de hemoglobina podría explicar la menor concentración de hemoglobina que se ha encontrado en los RN con EV. Los estudios publicados describen la anemia en los RN con formas graves de infección por EV¹⁴² aunque esto no ha sido corroborado en nuestro estudio.

Los valores medios en los recuentos de leucocitos y neutrófilos fueron normales en los RN con EV. Las diferencias encontradas respecto a los datos publicados residen en el recuento medio de plaquetas de nuestros pacientes superior a 3500000 cel./mm³. En la mayoría de los artículos publicados se describe la plaquetopenia asociada a la infección grave neonatal por EV. En nuestro estudio, solo un 17,4% (20 pacientes) con infección por EV presentó cifras de plaquetas inferiores a 150000 cel./mm³. De estos pacientes solo 1 caso mostró recuento de plaquetas de 12800 cel./mm³ y enfermedad grave por E11 con afectación hepática y miocarditis y posterior muerte. Los 19 pacientes restantes no mostraron afectación grave y recuperaron el recuento de

plaquetas hasta valores normales. Otro de los casos de enfermedad grave por EV tuvo un recuento de plaquetas superior a 150000 cel./mm³. Algunos autores destacan en sus publicaciones que la aparición de plaquetopenia durante la infección neonatal por EV es un marcador pronóstico de evolución a gravedad de la enfermedad^{128,142,222}. Es posible que los escasos casos graves presentes en nuestra serie expliquen la ausencia de plaquetopenia inicial en nuestra muestra. Un estudio realizado en Taiwán concluyó que la plaquetopenia es un factor predictivo independiente de enterovirus y su aparición aumenta en 3,64 veces el riesgo de infección por EV en el RN²¹².

De los pacientes que mostraron disfunción hepática, las cifras más elevadas de aspartato transaminasa (AST) se observaron en los pacientes afectados de infección por EV, aunque, como ya se ha comentado, la afectación hepática apareció con mayor incidencia en los RN con SB. Estos datos son congruentes con los publicados en la literatura, mostrando cifras de AST superiores a 3 veces los valores normales^{139,142}. Nuestros pacientes tuvieron cifras medias de AST de 636 UI/L.

La acidosis metabólica estuvo presente en el 50% de los pacientes con SB y solo en el 4,5% de los RN con infección por EV. Esto demuestra que tan solo los casos más graves de infección por EV presentan alteraciones en la perfusión tisular, consecuencia de la disfunción multiorgánica asociada.

Varios estudios han demostrado el valor del análisis de proteína C reactiva para evaluar a niños con fiebre y sin signos de infección bacteriana localizada^{73,223}. En nuestra serie, los valores de PCR fueron significativamente más altos en el grupo de SB que en el grupo de EV (<0.001). Los valores de PCR fueron 4,7 veces más elevados en los RN con SB que en la Infección neonatal por EV y en nuestra opinión la PCR resulta un parámetro útil para discriminar entre los dos tipos de infección. No solo la PCR se ha mostrado discriminatoria para diferenciar las infecciones bacterianas de las infecciones por EV; también el recuento leucocitario y el índice de bandas /

neutrófilos resultan parámetros útiles para este fin. Los RN con SB muestran valores de leucocitos e IBN 2 veces superior que el grupo de RN con EV.

Las anomalías del líquido cefalorraquídeo no están presentes en todos los RN con infección neurológica por EV. En nuestro estudio el 61,7% de los RN con EV presentó RT-PCR positiva para EV en el LCR asociada o no a alteraciones licuorales. Sin embargo, las alteraciones en el LCR se observaron solo en el 32,2% de los RN con EV y en la mitad de los RN con RT-PCR para EV positiva en LCR. Abzug mostró que la pleocitosis en el LCR solo se observó en el 53% de los RN con meningitis por EV¹³³. Mulford refiere que el 30% de los lactantes menores de 2 meses con meningitis y meningoencefalitis por EV no presenta pleocitosis en LCR²²⁴. Diferentes trabajos describen datos similares a los obtenidos en nuestro estudio^{117,225,226}. La mayoría de las muestras de LCR se analizaron en las primeras 48 horas del inicio de la sintomatología clínica lo que podría influir en el número de células encontrado. De existir pleocitosis la mayoría de los estudios describen un aumento moderado del número de células que no suele superar las 1000 células/mm^{133,139,218}. La mayoría de los pacientes con pleocitosis en LCR y meningitis por EV muestran un predominio linfocitario¹³⁹, aunque algunos estudios indican que el 30% de los pacientes presentan un predominio de PMN al inicio de la enfermedad^{133,139}. Estas cifras son aún mayores en los trabajos publicados por Mulford que reporta que el 50% de los RN con meningitis por EV muestra pleocitosis con predominio de PMN en LCR²²⁴.

Los niveles de proteínas en el LCR son habitualmente elevados en las meningitis por EV¹³³. En nuestro estudio se encontraron niveles normales en las concentraciones de proteínas en el grupo de RN con EV. Lo contrario ocurre en los pacientes con SB que presentan concentraciones de proteínas que duplican los valores de las mostradas en la meningitis por EV.

Las meningitis por EV durante el periodo neonatal pueden presentarse sin alteraciones en el LCR, pero cuando estas se presentan pueden ser difíciles de diferenciar de las meningitis bacterianas. La detección de EV debe incluirse de forma rutinaria en el diagnóstico

microbiológico de las meningitis. El resultado positivo de esta prueba asociado a un resultado bacteriológico negativo en LCR confirman el diagnóstico y ayudan a racionalizar el tratamiento ATB y a disminuir la estancia hospitalaria. Esta práctica está justificada por las guías de diagnóstico y tratamiento de la meningitis bacteriana de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA)²²⁷.

6.4 TRATAMIENTO ADMINISTRADO EN AMBOS GRUPOS

Los RN con infección por EV presentan una clínica difícil de diferenciar de la SB y por ello la mayoría de los RN con EV atendidos en los hospitales son tratados con ATB en espera del resultado de los cultivos bacterianos y de la evolución de la enfermedad, lo que prolonga el tratamiento ATB varios días después de su ingreso.

Se sabe que la administración de ATB de amplio espectro se asocia con aumento de la morbilidad y de la mortalidad en el RN. Los ATB presentan complicaciones como son nefrotoxicidad, hepatotoxicidad, ototoxicidad y alteraciones hematológicas. Los pacientes que reciben ATB de amplio espectro presentan disbacteriosis y colonización intestinal por bacterias multirresistentes.

En nuestro estudio, la mitad de los RN con EV fueron tratados con ATB y una tercera parte recibió terapia antibiótica de amplio espectro. El tratamiento ATB se prolongó durante más de 5 días en el 20% de los casos. Nuestra actuación no difiere de lo descrito en la literatura y la mayoría de las publicaciones muestran porcentajes más elevados de lactantes tratados. Hagen et al. reporta que el 91% de los lactantes ingresados con meningitis de etiología vírica recibió tratamiento ATB²²⁸. March et al. describe que el 100% de los lactantes menores de 3 meses con meningitis por EV en Newcastle, Australia, recibió terapia antibiótica²²⁹. En la mayoría de publicaciones se muestran porcentajes similares de tratamiento ATB en lactantes menores de 3 meses con síndrome febril y meningitis por EV que varían entre el 85 y 100%^{228,230,231}.

El dilema para los clínicos de tratar con ATB o mantener una conducta expectante es difícil de establecer. La gravedad de las infecciones bacterianas en los RN es suficiente razón para iniciar un tratamiento ATB en espera de tener más información sobre la etiología del proceso, pero mantener un tratamiento ATB tras obtener la confirmación microbiológica de infección por EV no está justificado. Según diferentes autores, la RT-PCR en LCR para EV tiene una elevada

sensibilidad y especificidad, con un valor predictivo positivo del 100%. Estas técnicas de detección de EV permiten obtener un resultado en pocas horas y reducir la terapia antibiótica en el 50% de los lactantes tratados^{230,232}.

La confirmación precoz de infección por EV supone no solo una reducción del tratamiento ATB, sino también una reducción en el número de ingresos hospitalarios y en la duración de la estancia media de los RN internados.

Los RN con infección por EV mostraron una evolución favorable y en la mayoría de los casos no precisaron de tratamiento de soporte invasivo como nutrición parenteral, soporte respiratorio invasivo o fármacos vasoactivos. Estos tratamientos fueron significativamente más empleados en los RN con SB. Ello demuestra que las infecciones por EV siguen en general un curso benigno y probablemente la incidencia de enfermedad neonatal grave por EV es menor de lo descrito en la literatura. Este hecho podría ser explicado por la no inclusión sistemática en el estudio de SB a los EV e incluir solo aquellos casos más graves cuando el resto de estudios microbiológicos resultan negativos.

La utilización de corticoesteroides y de inmunoglobulinas fueron escasamente empleados en nuestros niños tanto en el grupo de EV como de SB. Solo tres pacientes del grupo de RN con EV fueron tratados con corticoides y dos recibieron inmunoglobulinas. El tratamiento con inmunoglobulinas fue poco utilizado y solo los pacientes con formas muy graves fueron tratados con inmunoterapia. De los dos pacientes tratados con IGIV, uno murió y el otro sobrevivió tras tratamiento de soporte vital con ECMO.

El tratamiento con IVIG se ha utilizado en casos de meningoencefalitis crónica por EV en pacientes inmunodeprimidos especialmente en aquellos afectos de hipogammaglobulinemia^{101,122,123}.

Los expertos recomiendan la utilización de inmunoglobulinas en el tratamiento de la enfermedad neonatal grave por EV. Algunos especialistas extienden esta recomendación a aquellos RN que presentan una infección por EV dentro de los primeros 15 días de vida y valoran el inicio del tratamiento de forma muy precoz para evitar la progresión de la enfermedad a formas letales. Esta práctica se justifica porque la ausencia de anticuerpos neutralizantes tipo-específicos representa el factor más importante en el RN para desarrollar enfermedad grave por EV. Los preparados comerciales de IGIV contienen anticuerpos de los tipos de EV circulantes más frecuentes. Sin embargo, para que este tratamiento sea eficaz, los preparados deberían contener titulaciones de anticuerpos suficientemente altos para dotar al RN de inmunidad suficiente para mitigar la gravedad de la enfermedad.

Existe poca evidencia científica sobre el beneficio de las IGIV en el tratamiento de la enfermedad grave por EV. La mayoría de estudios publicados muestran solo casos clínicos o series de RN pequeñas que no permiten sacar conclusiones y en su mayoría falta un grupo control que muestre el beneficio de las IGIV en el grupo tratado. Algunos autores apoyan el uso de las IGIV en el tratamiento de la infección neonatal por EV¹²⁰ y otros no observan ningún impacto en la evolución de los pacientes tratados. El único ensayo controlado aleatorizado en 16 RN con infección por EV en el que se compara la terapia con IGIV a dosis de 750 mg/kg con placebo, el grupo de RN que recibió tratamiento mostró una resolución más rápida de la viremia sin observarse diferencias en la evolución de la enfermedad¹⁵⁰.

Yen¹⁵³ demuestra en un estudio retrospectivo la eficacia del tratamiento precoz con IGIV en RN con enfermedad grave por EV. En este estudio se observó que los RN que recibieron IGIV en los 3 primeros días del inicio de la enfermedad mostraron menor mortalidad que los RN que fueron tratados con el mismo tratamiento de forma más tardía.

Los anticuerpos neutralizantes han sido utilizados en la profilaxis de infección por EV en pacientes vulnerables durante los brotes de infección por EV en las unidades neonatales.

Nagington et al. describe la utilización de las inmunoglobulinas como profilaxis de infección por EV tras un brote nosocomial de infección por EV y 21 RN contagiados. El caso índice fue un RN con meningitis por E11. Durante el brote infeccioso se reforzaron las medidas de asepsia y se administró inmunoglobulina intramuscular a los nuevos ingresos en la unidad. Ninguno de los niños que ingresaron posteriormente tratados con inmunoglobulina profiláctica a su ingreso desarrolló infección²³³. Otros estudios posteriores en entornos similares informaron resultados menos favorables, aunque parece que la inmunoglobulina profiláctica mitiga la gravedad de la enfermedad en los RN expuestos^{234,235}.

Se desconoce la dosis de IGIV óptima a administrar. Se han utilizado pautas de tratamiento variables. Las más habituales son 4 dosis de 400 mg/kg/día a una sola dosis de 2 g/Kg. También se han descrito dosis mayores de IGIV, entre 3 y 5 g/Kg, en recién nacidos con miocarditis grave por EV y evolución favorable^{151,236}.

El tratamiento con IVIG se fundamenta en que los anticuerpos contenidos en los preparados de IGIV son efectivos para neutralizar la viremia, pero es necesario una concentración de anticuerpos suficientes para neutralizar la viremia presente en el paciente. Las enfermedades más graves muestran una replicación de EV elevada por lo que es lógico deducir que se deberían utilizar dosis mayores de IGIV para neutralizar la replicación del virus²³⁷.

6.5 EFICACIA DE LAS MUESTRAS BIOLÓGICAS EN EL AISLAMIENTO DE EV

El diagnóstico microbiológico de infección por EV puede realizarse mediante tres técnicas de análisis: el cultivo viral, la detección de ácidos nucleicos del virus y la serología. El cultivo viral es un método lento ya que el virus tarda en multiplicarse entre 3 y 8 días. Las serologías para la detección de EV requieren de dos muestras de suero obtenidas con un intervalo de 15 a 21 días para valorar el aumento de los títulos de anticuerpos para confirmar la infección por EV.

Estas dos técnicas no permiten un resultado rápido para realizar un diagnóstico y un tratamiento adecuados pues requieren de un tiempo prolongado para establecer la etiología del proceso.

Clínicamente las infecciones graves por EV en el RN no pueden ser diferenciadas de la infección bacteriana o de la infección neurológica por el VHS, motivo por el que inicialmente se les administra a estos pacientes el tratamiento indicado para estas infecciones. Las pruebas microbiológicas de diagnóstico más eficaces en la identificación de EV son la detección de ácidos nucleicos mediante la técnica RT-PCR. La ventaja de las técnicas de RT-PCR es que permiten un diagnóstico rápido de la enfermedad y en consecuencia disminuyen un tratamiento ATB innecesario. Esta técnica se ha convertido en la prueba de referencia y ha desplazado al cultivo viral por su mayor rapidez y su elevada sensibilidad y especificidad. Las técnicas de RT-PCR proporcionan un diagnóstico en horas y superan en sensibilidad la detección de EV al compararlas con el cultivo viral.

Las muestras que habitualmente se utilizan para la detección de EV son el LCR, las heces y las secreciones nasofaríngeas con sensibilidades del 93, 83 y 67% respectivamente¹²⁸. Sin embargo, la sensibilidad para la detección de EV en las diferentes muestras utilizadas varía en función de las manifestaciones clínicas del niño. Los virus entran a través de la mucosa orofaríngea y aquí inician su replicación y se diseminan vía sanguínea y digestiva. En ocasiones, desde las terminaciones nerviosas de la faringe llegan retrógradamente al SNC. En general, los EV

permanecen hasta siete días en la mucosa faríngea y hasta dos semanas en la mucosa digestiva. Es por ello comprensible que muestras como las secreciones nasofaríngeas y las heces es donde se encuentren mayor concentración de virus y en consecuencia resulten altamente sensibles para la detección de la infección por EV.

Otras muestras apropiadas para el diagnóstico de la infección neurológica o sistémica por EV son el LCR y la sangre y, además, la presencia del virus en estos fluidos estériles es indicativa de infección aguda. En RN con infecciones graves y afectación multiorgánica es posible detectar virus en la mayoría de fluidos y tejidos biológicos²¹⁰. Las heces y las secreciones respiratorias de vías altas ofrecen una elevada sensibilidad y constituyen muestras excelentes en el diagnóstico de infección por EV sobre todo durante la primera semana de vida. El virus puede detectarse en heces por técnicas moleculares durante varias semanas, por lo que su detección no implica necesariamente una infección aguda^{20,141}.

En nuestro estudio se obtuvieron muestras de ANF, heces y LCR para realizar el diagnóstico de infección por EV en los pacientes incluidos en el estudio. Las muestras biológicas obtenidas para el estudio de infección por EV fueron analizadas mediante cultivo virológico y RT-PCR. No se obtuvieron muestras de los tres líquidos biológicos en todos los pacientes incluidos en el estudio y esto limita la interpretación de los resultados, aunque el número de pacientes muestreados fue elevado.

Se obtuvieron 114 muestras de ANF de las que 22 correspondían a RN con SB y 91 a RN con infección por EV. Solo en un 1 paciente con SB se detectó EV en una muestra de ANF y no se incluyó en el grupo de RN con infección por EV. De los 91 RN con infección por EV la muestra de ANF resultó positiva en 67. La sensibilidad y la especificidad de la muestra de ANF para la detección de EV fue del 73 y 95% respectivamente, con un VPP del 98% y un VPN del 47%. La sensibilidad obtenida en la detección de EV en secreciones nasofaríngeas fue más elevada que lo descrito en la literatura en la que se obtienen sensibilidades que no superan el 66%²³⁸.

Se procesaron 78 muestras en heces para el estudio de EV; de estas, 17 correspondían a RN con SB y 61 con infección por EV. Ningún paciente con SB resultó positivo para el estudio de EV en heces y solo 37 RN con infección por EV tuvo una muestra positiva. La sensibilidad y la especificidad de esta muestra fue del 61 y 100% respectivamente, con un VPP de 100% y un VPN de 40%. La sensibilidad de la muestra en heces fue inferior a la descrita por algunos autores que obtienen resultados positivos en el 99% de los RN con infección por EV²¹².

El estudio de EV en LCR se realizó en 154 RN, de los que 76 RN pertenecían al grupo de SB y 78 al grupo de infección por EV. Esta prueba mostró una gran sensibilidad para el grupo de RN con infección por EV ya que fue positiva en 71 de los 78 RN (91%) analizados. Ningún RN con SB presentó una prueba de RT-PCR positiva para EV. La especificidad de la RT-PCR en LCR fue del 100% con un VPP de 100% y un VPN de 90%. En nuestro estudio el LCR fue la muestra que obtuvo mayor sensibilidad para la detección de EV en RN, superior a las obtenidas en la literatura que no superan el 83%^{212,239}. Otros estudios más recientes muestran sensibilidades similares a la obtenida en nuestros pacientes y confirman la técnica de RT-PCR en LCR como el método de elección para el diagnóstico de meningitis por EV^{240,241}.

Publicaciones recientes muestran que la detección de EV mediante RT-PCR en sangre ofrece sensibilidades superiores al 90%. Según un estudio prospectivo en el que participaron 35 hospitales franceses se encontró que la detección de EV mediante RT-PCR fue más elevada en las muestras de sangre que en las de LCR (99% vs 87%). La conclusión de este estudio fue que la detección de EV mediante PCR en sangre debería incluirse en las guías de práctica clínica en la valoración de RN febriles con sospecha de sepsis y meningitis neonatal²³⁹.

Las muestras biológicas recomendadas en el estudio de EV varían en función de las manifestaciones clínicas que presenta el paciente y se recomienda el estudio de diferentes tipos de muestras simultáneamente. Habitualmente las muestras en las que se obtiene mayor

sensibilidad son las de heces (93%), el LCR (83%) y el aspirado nasofaríngeo (67%)¹²⁸. Las muestras de sangre y orina son menos utilizadas por su menor sensibilidad (24-47%)²⁴².

6.6 EVOLUCIÓN Y SEGUIMIENTO DE LOS RN CON ENFERMEDAD POR EV.

En nuestro estudio la evolución de los RN con infección por EV fue favorable, con una mortalidad inferior al 1%. Los pacientes permanecieron ingresados, por término medio, durante 6 días (1-11 días).

174

En 77 RN del grupo de EV se practicó ecografía cerebral, mostrando lesiones en forma de hemorragia parenquimatosa extensa en solo 1 caso. Presentaba una forma grave con afectación hepática, coagulopatía y miocarditis por E11. El RN murió a los 5 días del inicio del cuadro clínico y no pudo realizarse RM craneal.

La RM se realizó en 8 RN con EV: en 3 se apreciaron lesiones cerebrales, 2 mostraron lesiones hipóxicas-isquémicas y uno presentó hemorragia cerebral parenquimatosa.

Los pacientes del grupo de EV evolucionaron hacia la curación sin secuelas en el 96,5%, y solo 4 pacientes (3,5%) presentaron secuelas neurológicas a largo plazo. La tasa de seguimiento fue del 66,9% hasta los 2 años y de un 27% hasta los 6 años. Las alteraciones que se detectaron en el seguimiento fueron motoras en 2 pacientes y discapacidad intelectual en 1 paciente.

La evolución de la enfermedad neonatal por EV suele presentar un curso clínico benigno con recuperación total y sin secuelas durante el neurodesarrollo. Sin embargo, los cuadros graves condicionan una morbilidad y mortalidad elevadas.

La hepatitis grave con coagulopatía evoluciona a un fallo hepático que es causa de muerte en un porcentaje elevado. Los que sobreviven pueden precisar de un trasplante hepático.

Un porcentaje superior al 80% de los RN afectados de miocarditis por EV mueren o quedan con insuficiencia cardíaca grave, asociada en ocasiones a arritmias que precisan de un tratamiento médico prolongado.

Los pacientes con meningoencefalitis graves pueden presentar convulsiones e incluso lesiones focales de leucomalacia con secuelas, en ocasiones, invalidantes. Algunos estudios describen que entre un 10 y un 20% de los RN con meningitis por EV presentan algún tipo de déficit neurológico. Estas secuelas incluyen convulsiones, parálisis espásticas, alteraciones cognitivas y del desarrollo y dificultades de aprendizaje y del lenguaje. Sin embargo, otros estudios no muestran diferencias significativas en cuanto al desarrollo neurológico de estos niños con respecto a sus hermanos sanos^{138,243,244}.

Nuestro estudio muestra que solo un porcentaje pequeño de niños presentaron alteraciones en el neurodesarrollo. Aunque el seguimiento de estos niños fue incompleto, creemos necesario realizar un seguimiento neurológico a largo plazo para detectar precozmente posibles secuelas e iniciar terapias dirigidas a su recuperación.

6.7 EPIDEMIOLOGIA DE LAS INFECCIONES NEONATALES EN LOS GRUPOS DE SB Y EV.

Nuestro estudio muestra una disminución no significativa en la incidencia de SB al comparar el primer periodo de estudio con el último periodo. La disminución de la SB es consecuencia de la implementación de la profilaxis antibiótica intraparto en las mujeres portadoras de SGB y de un mejor cribado de los factores de riesgo de infección tanto en las gestantes como en los RN. En nuestra unidad neonatal la implementación de la profilaxis antibiótica intraparto se inició en el año 1997 y, probablemente, el descenso no fue tan importante pues las medidas de prevención para la SP por SGB se iniciaron con anterioridad.

El número de infecciones neonatales por EV ha aumentado en un 50% al comparar el primer periodo de estudio con los dos últimos periodos. Este hecho podría explicarse por una mejoría en las técnicas de diagnóstico microbiológicas con incorporación de la RT-PCR para EV. Estas técnicas ofrecen un diagnóstico rápido, en horas, con una elevada sensibilidad y especificidad de prácticamente el 100% y se han postulado como el estándar de oro para el diagnóstico de la infección neonatal por EV. Otro motivo por el que estas infecciones se diagnostican con mayor frecuencia es consecuencia de la cultura implementada en la nuestra unidad, incorporando la búsqueda de EV dentro del estudio de la SN.

Los SGB y la *E. coli* siguen siendo las bacterias más frecuentemente aisladas en los cultivos bacterianos de nuestros pacientes con SB y constituyen el 63,8% del total de patógenos aislados. Los SGB crecieron en el 34,2% del total de RN con SB mientras que *E. coli* se aisló en los cultivos bacterianos del 29,6% de RN. Otras bacterias aisladas con menor frecuencia fueron *Listeria monocytogenes* con un 8,3% y SPCN con un 7,4%. Los datos son congruentes con otros estudios publicados. Los SGB predominan en RNAT mientras que *E. coli* es el patógeno más frecuentemente aislado en RNPT³⁹. Esto no ha sido observado en nuestros pacientes ya que ninguno de los tres RNPT con peso < 1500 gramos incluidos en el estudio presentaron SN por *E.*

coli. Las bacterias aisladas en estos RN fueron SGB en dos casos y listeria en el otro RNPT. Cabe decir que nuestro estudio no incluyó RNPT con edad gestacional < 34 semanas y aunque estos pacientes tenían un peso < 1500 g se trataba de RN con retraso de crecimiento intrauterino. Esta mayor edad gestacional ha podido influir en los resultados.

Al desglosar la etiología bacteriana según el momento de aparición de la SN se observa que *E. coli* fue la bacteria más frecuentemente aislada en la ST (53,8%). A esta bacteria le sigue SGB con un 38,4% de los casos. Los datos obtenidos en el grupo de estudio CASTRILLO de sepsis neonatal demuestran también un aumento progresivo a lo largo del tiempo del porcentaje de RN con ST por *E. coli* (25%), pero inferior a los datos obtenidos en nuestro estudio. Otros trabajos publicados también observan un predominio de *E. coli* en la etiología de las ST^{14,55,66}. Cabe resaltar que el origen de las infecciones por *E. coli* en la ST, recogido en la mayoría de estudios publicados, corresponde a infecciones de origen urinario. En nuestro estudio, los pacientes con urosepsis en el grupo de RN con SB fue del 10%.

Nuestro servicio de Microbiología es uno de los centros de referencia para la identificación y seguimiento de los EV en Europa. La multiplicación del virus mediante cultivo celular fue posible en 81 de los 115 RN con infección por EV (70,5%). La identificación de los tipos aislados fue elevada si se compara con la mayoría de series publicadas.

Los tipos más frecuentemente aislados durante el periodo estudiado son E11 con 14 casos (12,1%), E6 con 13 casos (11,3%), E7 con 9 casos (8%), CB5 con 7 casos (6%), E25 con 6 casos (5,2%) y E18 con 5 casos (4,3%). El resto de los tipos aislados aparecen con una incidencia igual o inferior a 4 casos. Diversos estudios muestran una asociación entre la progresión de la enfermedad a formas graves y determinados tipos de EV como son E5, E11, E 16, E19, CB2, CB3, CB4 y CB5¹²⁸. En nuestro estudio no se ha encontrado esta asociación. Las formas graves que presentaron dos pacientes, con hepatitis necrosante y coagulopatía y miocarditis, fueron causadas por EV del tipo E11 en un paciente que fue éxitus y por CB4 en otro que sobrevivió tras

tratamiento de soporte mediante ECMO. Los casos graves en nuestro estudio han sido escasos y esto no ha permitido realizar asociación alguna que relacione el tipo viral con la gravedad de la enfermedad. La mayor asociación de determinados tipos como E11 a una mayor gravedad de la enfermedad podría posiblemente explicarse porque E11 representa uno de los tipos de EV más frecuentemente aislado. En EEUU el 50% de los tipos de EV aislados en pacientes menores de 28 días corresponden a E6, E9, E11, E30 y CB5¹³⁵. Sin embargo, en España el 23% de las infecciones neonatales por EV son producidas por E5, E11 y CB4¹³⁶. Otros autores, en publicaciones recientes, tampoco encuentran una asociación entre los tipos de EV causantes y la gravedad de la enfermedad¹³⁹.

Los datos obtenidos en nuestro estudio sobre la incidencia anual de enfermedad neonatal por EV muestran una distribución con gran variabilidad entre los diferentes años del periodo analizado. Se encuentra un aumento de la incidencia de infecciones por EV en los años 2009, 2010, 2012 y 2017; en estos años se agrupan el 50% de los casos de EV estudiados. Esta distribución no uniforme a lo largo del tiempo se observa también en los diferentes tipos de EV aislados. Los tipos E18, E25 y CVB4 se han aislado por 2 o 3 años y posteriormente han desaparecido. Sin embargo, los tipos CVB5, E6, E7, E11 y E30 circulan de forma habitual a lo largo del periodo estudiado, pero con actividad variable durante los años de este.

Es conocido que la mayor incidencia de las infecciones por EV se produce durante los meses de verano y otoño, distribución temporal que se ha confirmado en nuestro estudio. Se han observado infecciones durante todos los meses del año, pero con incidencias más elevadas durante los meses estivales y el inicio del otoño, agrupando el 50% del total de casos. Se ha descrito que en los países con climas tropicales esta distribución anual es más homogénea, observándose un incremento en el número de infecciones durante los meses de lluvia¹⁰⁰.

De la revisión de los diferentes estudios publicados, así como de los resultados obtenidos en nuestro trabajo, se puede concluir que existen variaciones en los tipos de EV aislados entre diferentes zonas geográficas y también a lo largo de los años.

6.8 ESCALAS PREDICTIVAS Y CALCULADORAS DE RIESGO.

La sepsis neonatal definida como la infección bacteriana invasiva de la sangre y/o el líquido cefalorraquídeo que ocurre en un lactante de menos de 28 días de vida, se presenta frecuentemente con signos inespecíficos que también aparecen en otras patologías de índole no infecciosa. Esta patología puede evolucionar a formas sistémicas graves que condicionan una mortalidad de un 3% a un 10% en los RN que la padecen³⁹. La gravedad de esta enfermedad determina que se inicie un tratamiento ATB empírico en aquellos RN de mayor riesgo. La incidencia de la SP ha disminuido drásticamente desde la implementación de la PAI para *S. agalactiae* y en la actualidad, en los países desarrollados la incidencia de SP es inferior al 0,5%^{245,246}. La mayoría de los protocolos aplicados para la valoración de SN se establecieron con los datos de la incidencia de SP obtenidos previamente a la implementación de la PAI en gestantes colonizadas por SGB. Todo y la disminución en la incidencia de la SP, los protocolos aplicados en la actualidad para el cribaje de infección neonatal en los RN con factores de riesgo no han sido modificados suficientemente para adecuar las intervenciones sobre el RN al riesgo actual que este presenta. Según diferentes estudios, aproximadamente un 20% de los RNAT son sometidos a procedimientos invasivos para la valoración de SN y en el 8% de estos lactantes se inicia un tratamiento ATB inapropiado^{245,246}. El número de RN sometidos a valoración y antibioterapia no ha variado respecto a la época previa a la PAI. De lo anterior se podría concluir que, si la tasa de incidencia de SP se ha reducido 10 veces tras la implementación de la PAI, la evaluación y el tratamiento de los RN con factores de riesgo de infección debería haberse reducido a porcentajes similares.

El uso de ATB empíricos en las unidades neonatales, como tratamiento de RN con sospecha de infección, constituye el tratamiento más utilizado en las primeras semanas de la vida. El 43% de los RN que ingresan en las unidades de neonatología son tratados con ATB y diferentes estudios

indican que el 30% de estas prescripciones son inadecuadas o innecesarias^{161,162,198}. Por cada episodio de SN confirmada se tratan entre 18 y 118 RN con factores perinatales de riesgo de infección²⁴⁷. Como consecuencia, muchos RN son expuestos a terapia antibiótica empírica innecesariamente. La administración de ATB a pacientes no infectados confiere una serie de riesgos que han sido ampliamente estudiados y descritos en la literatura. Cada vez más estudios revelan la asociación entre la exposición temprana a los ATB y la aparición de algunas enfermedades durante la infancia, como el asma²⁴⁸⁻²⁵³, trastornos autoinmunitarios²⁵⁴⁻²⁵⁶ y la obesidad²⁵⁷⁻²⁵⁹. Estas alteraciones se producen como consecuencia de las modificaciones que los ATB provocan en el microbioma intestinal en las primeras etapas de la vida^{260,261}. Los RN prematuros son la población de RN más sensible de presentar alteraciones derivadas de la utilización de ATB^{166,258,262}.

No tratar a un RN con ATB cuando el riesgo de infección es bajo, no significa no ofrecer ningún cuidado. La valoración clínica periódica del RN sustituye el tratamiento ATB empírico en aquellos RN que no muestran sintomatología clínica ni alteraciones hematológicas que justifiquen el tratamiento ATB. Los riesgos de un tratamiento ATB no indicado justifican la limitación de su uso.

Otro motivo se centra en el ingreso hospitalario. Un ingreso hospitalario se asocia a diferentes inconvenientes para el RN, para la madre y para el conjunto de la familia, y supone un elevado coste sanitario y social. La separación del binomio madre e hijo dificulta la consolidación de la lactancia materna y del vínculo maternofilial. El apego materno se define como el conjunto de conductas y vínculos que la madre establece en torno al recién nacido. Para Bowlby²⁶³, el vínculo o apego es el resultado de un conjunto de pautas de conducta características que se desarrollan durante los primeros meses de vida y que tienen el efecto de establecer una relación estrecha de proximidad entre el niño y su madre. El ingreso del RN supone una barrera en el establecimiento de estos primeros lazos. La separación del RN de su madre, unido al uso de

tratamientos y procedimientos invasivos, crea un escenario hostil que dificulta la interacción entre la madre y el RN. La alimentación del RN se ha relacionado con el establecimiento del apego. El amamantamiento representa un momento clave en la interacción entre la madre y el RN. La succión, desencadena un proceso neurohormonal en la madre que facilita el establecimiento del vínculo con el RN²⁶⁴.

Diferentes estudios han puesto en evidencia los beneficios de la implementación de herramientas que estratifiquen el riesgo de padecer una SP, mejorando la salud del RN y sus familias y disminuyendo los costes sanitarios. Además de una reducción en el número de analíticas y cultivos realizados y en la administración de antibioterapia empírica, también se observa un descenso en el número de ingresos hospitalarios innecesarios y en los días de ingreso. Todo ello repercute en una reducción significativa del coste sanitario como demuestran Gong y colaboradores²⁶⁵. Los autores realizan un análisis de costo-beneficio teórico de una mejor adecuación en las estrategias diagnósticas y terapéuticas en la SP, estimando un ahorro de 3998 dólares por RN con sospecha de SP en EE.UU.

La administración precoz y empírica de ATB intravenosos en ocasiones se prolonga más allá de lo necesario incluso aún sin evidencia de infección bacteriana. En los últimos años se ha demostrado que no todos los RN tienen un riesgo similar de presentar infección bacteriana y que consecuentemente podrían beneficiarse de la implementación de estrategias terapéuticas adaptadas a este riesgo. Lógicamente, la puesta en marcha de tales estrategias requiere de la existencia de un sistema seguro de atribución del riesgo de padecer la enfermedad que muestre una elevada sensibilidad y un alto valor predictivo negativo. En este sentido la calculadora de riesgo de SP²⁶⁶ ha sido una herramienta ampliamente implementada en diferentes unidades neonatales con la finalidad de reducir el tratamiento ATB empírico y la hospitalización innecesaria en RN con factores perinatales de bajo riesgo de infección. Esta calculadora estima el riesgo SP basándose en cinco factores de riesgo maternos y cuatro neonatales. Estratifica a

los RN en tres niveles de riesgo con las recomendaciones correspondientes para su manejo. El primer nivel clasifica a los RN de muy bajo riesgo para infección y no indica realizar mediadas adicionales más que la observación clínica del RN. El segundo nivel clasifica al RN como de riesgo intermedio y se recomienda someter al RN a observación clínica durante 24 horas y además extraer un HC. Y el tercer nivel de riesgo clasifica al RN de alto riesgo de infección y recomienda el inicio de tratamiento ATB empírico después de obtener un HC. Esta herramienta de estratificación ha reducido, en aquellos hospitales donde se ha implementado, el tratamiento ATB empírico por sospecha de SP entre un 41 y un 45% al compararse con los protocolos diagnóstico-terapéuticos más convencionales. También se ha demostrado que reduce el número de extracciones realizadas y el número de ingresos en las unidades neonatales^{267,268}.

Además, la obtención de una muestra de sangre para realizar un hemograma, reactantes de fase y HC requiere de una punción vascular y la administración de ATB endovenosos precisa de la inserción de un catéter venoso. Estos procedimientos, además de dolorosos, suponen un riesgo de infección adicional por bacteriemia asociada a dispositivo endovenoso y en consecuencia un aumento de eventos adversos asociados a la asistencia sanitaria²⁶⁹. Los resultados en cuanto a la reducción de la hospitalización y del coste sanitario por la aplicación de la calculadora de riesgo de SP solo son atribuibles a RN de más de 34 semanas de gestación y no son válidos para RNPT en los que la estancia hospitalaria permanece estable a pesar de la implementación de la calculadora de sepsis. Este hecho podría explicarse posiblemente por que la prematuridad y las enfermedades relacionadas con la inmadurez justifican una estancia hospitalaria más prolongada.

Diferentes herramientas han sido establecidas para determinar el riesgo de presentar infecciones bacterianas invasivas no solo en neonatología sino también en pediatría. Algunas de las más conocidas se han utilizado en los servicios de urgencias pediátricas como por ejemplo para definir aquellos lactantes menores de 3 meses con riesgo de infección bacteriana invasiva

(IBI). Generalmente los lactantes de alto riesgo de IBI reciben ATB empíricos y son hospitalizados durante varios días. Diferentes autores investigan herramientas adicionales que ayuden en la identificación y estratificación del riesgo de IBI. La incidencia de IBI en lactantes menores de 3 meses es de un 7-11%¹. El aspecto clínico del lactante es un dato no fiable para establecer el diagnóstico de IBI, ya que solo el 58% de los pacientes con IBI presentan una apariencia clínica de enfermedad en el momento de la valoración²⁷⁰. En un intento por identificar a los lactantes que no necesitan ingreso y tratamiento antibiótico endovenoso se han establecido diferentes herramientas o escalas para estratificar el riesgo de IBI (Filadelfia, Boston, Rochester^{271,272}) con VPN que varían entre el 93,7 y el 100%. Las pruebas de laboratorio en sangre y orina son pruebas rutinarias en todas estas escalas y los criterios de Boston y Filadelfia incluyen además el examen del LCR.

En Europa se ha desarrollado y validado un nuevo algoritmo para identificar con mayor precisión un grupo de lactantes de bajo riesgo que puede ser tratado de forma segura sin hospitalización, sin antibioterapia y que no precisa de examen de LCR²⁷³. En este algoritmo llamado enfoque paso a paso, del término anglosajón "Step by Step", los lactantes se consideran de bajo riesgo si cumplen con los siguientes criterios: buen aspecto clínico, edad mayor a 21 días, ausencia de leucocituria, PCT < de 0,5 ng / ml, PCR < de 20 mg/l y recuento absoluto de neutrófilos inferior a 10000 cel./ml. Esta herramienta muestra una sensibilidad del 92% y un VPN del 99,3%, mejores resultados que los que se obtienen con los criterios de Boston y Rochester.

De manera similar, Izumita establece un modelo predictivo para diferenciar y establecer la probabilidad de presentar infección por HPeV o por EV en RN. Este modelo predictivo permite diferenciar entre estas dos infecciones utilizando parámetros clínicos y analíticos como la temperatura, perfusión cutánea, recuento leucocitario y pleocitosis. El sistema de puntuación resulta útil para diferenciar las infecciones HPeV-3 y EV en este grupo de edad, eliminar las

pruebas innecesarias, estimar la morbilidad de los pacientes y seleccionar un tratamiento eficaz, sobre todo en infecciones neurológicas graves por HPeV-3²⁷⁴.

La herramienta desarrollada en este estudio se muestra eficaz para diferenciar las infecciones neonatales por EV de las infecciones bacterianas en recién nacidos a término y prematuros tardíos. La calculadora diseñada clasifica correctamente el 95,6% de los RN con infección por EV con una precisión del 95,6%. Esta herramienta presenta una sensibilidad del 97,8% y una especificidad del 93,5%, con un VPP del 93,6% y un VPN del 97,7%. Además, supone un ahorro hospitalario teórico de 3000 euros por cada RN afecto de infección por EV, lo que supondría un ahorro sanitario estimado durante el periodo estudiado de 345000 euros.

La utilización de esta herramienta asociada a las pruebas de detección de EV en diferentes muestras biológicas puede confirmar la infección neonatal con una elevada precisión, ahorrando tratamientos e ingresos innecesarios.

Las limitaciones de este modelo predictivo son fundamentalmente el tipo de estudio realizado y que la calculadora predictiva de infección EV se ha obtenido de una población estudiada retrospectivamente y por lo tanto no puede ser aplicada en la práctica clínica. Para su validación deberían realizarse estudios prospectivos con un número de pacientes suficiente para valorar su eficacia y seguridad.

7 CONCLUSIONES

- ✓ Es necesaria la inclusión de los EV en el estudio inicial de los RN con sospecha de sepsis bacteriana ya que la incidencia de estas infecciones en nuestro entorno es elevada (34,6%).
- ✓ Entre los antecedentes perinatales se observa una asociación significativa entre la enfermedad hipertensiva del embarazo y la gestación múltiple con la infección neonatal por EV.
- ✓ La transmisión vertical de la infección se observa en el 25% de los recién nacidos con infección por EV.
- ✓ La forma clínica más frecuente de la infección por EV durante el periodo neonatal es la meningitis.
- ✓ La meningitis por EV puede diferenciarse de la meningitis bacteriana neonatal por los menores niveles de proteínas en LCR, sin embargo, la pleocitosis, el predominio de PMN y la concentración de glucosa son similares en ambos tipos de infección.
- ✓ La técnica de RT-PCR en LCR es un método rápido, sensible y específico para establecer el diagnóstico de meningitis por EV.
- ✓ Las formas graves de enfermedad y la mortalidad asociada a infección por EV en el RN son poco frecuentes, de un 1,7% y 0,9% respectivamente.

- ✓ Los RN con infección por EV comparten similitudes clínicas con los RN con SB, aunque existen factores que permiten diferenciarlas e instaurar un tratamiento más preciso.
- ✓ A través de estos factores se ha elaborado un modelo predictivo que permite diferenciar estas dos infecciones con una elevada probabilidad de acierto y, por lo tanto, retirar un tratamiento ATB innecesario.

8 LIMITACIONES

La principal limitación del estudio es la recogida de datos retrospectiva. Se han adaptado algunas variables al tipo de estudio practicado priorizando variables categóricas que limitan la exactitud de los resultados.

189

Los grupos de RN se han establecido con la máxima precisión que permitía un estudio retrospectivo. Los criterios de inclusión han sido amplios para poder incluir el máximo número de RN con infecciones de origen bacteriano. Aun así, se deberían establecer subgrupos de pacientes que permitiesen investigar las diferencias entre los dos tipos de infección (bacteriana y enterovirus) para apreciar otras características relacionadas con el tipo de infección y con el momento de aparición de la clínica.

Al tratarse de un estudio retrospectivo la detección de EV realizadas en ANF y heces no se han realizado en todos los pacientes. En este sentido puede existir un sesgo en cuanto a los resultados ya que se realizaron en aquellos RN en los que se sospechó infección neonatal por EV. En muchos de los RN con infección bacteriana no se practicaron estas pruebas.

La calculadora de Infección neonatal por EV se ha desarrollado en una población estudiada retrospectivamente y por lo tanto no puede ser aplicada en la práctica clínica. Para su validación deberían realizarse estudios prospectivos con un número de pacientes suficiente, y con ello valorar su utilidad clínica.

9 PROPUESTAS DE MEJORA

- ✓ Implementación de un protocolo de práctica clínica que incluya la detección de EV en el diagnóstico de Sepsis Neonatal en pacientes menores de 28 días de vida.
- ✓ Valorar la implementación de la detección de EV en sangre a los RN con sospecha de enfermedad por EV.
- ✓ Mejorar el modelo predictivo inicial de calculadora MEV (*“Malaltia per EV”*) para el diagnóstico diferencial entre sepsis de origen bacteriano e infección por EV en RN, reduciendo el número de variables si es posible.
- ✓ Reducir el tratamiento antibiótico en los pacientes con Infección Neonatal por EV.

10 BIBLIOGRAFIA

1. Feigin VL, Forouzanfar MH, Krishnamurthi R, Mensah GA, Connor M, Bennett DA, et al. Global and regional burden of stroke during 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2014;383(9913):245–54.
2. Black RE, Levin C, Walker N, Chou D, Liu L, Temmerman M, et al. Reproductive, maternal, newborn, and child health: key messages from Disease Control Priorities 3rd Edition. *Lancet*. 2016;388(10061):2811–24.
3. Rosenberg A. The IUGR newborn. *Semin Perinatol*. 2008;32(3):219–24.
4. Seale AC, Blencowe H, Manu AA, Nair H, Bahl R, Qazi SA, et al. Estimates of possible severe bacterial infection in neonates in sub-Saharan Africa, south Asia, and Latin America for 2012: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2014;14(8):731–41.
5. Seale AC, Blencowe H, Zaidi A, Ganatra H, Syed S, Engmann C, et al. Neonatal severe bacterial infection impairment estimates in South Asia, sub-Saharan Africa, and Latin America for 2010. *Pediatr Res*. 2013;74 Suppl 1:73–85.
6. Walker O, Kenny CB, Goel N. Neonatal sepsis. Vol. 29. *Paediatrics and Child Health*. Churchill Livingstone; 2019. p. 263–8.
7. Shane AL, Sánchez PJ, Stoll BJ. Neonatal sepsis. *Lancet*. 2017;390(10104):1770–80.
8. Bizzarro MJ, Raskind C, Baltimore RS, Gallagher PG. Seventy-five years of neonatal sepsis at Yale: 1928-2003. *Pediatrics*. 2005;116(3):595–602.

9. Vergnano S, Menson E, Kennea N, Embleton N, Russell AB, Watts T, et al. Neonatal infections in England: The Neon IN surveillance network. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2011;96(1): F9–14.
10. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics.* 2002;110(2 Pt 1):285–91.
11. Didier C, Streicher M-P, Chognot D, Campagni R, Schnebelen A, Messer J, et al. Late-onset neonatal infections: incidences and pathogens in the era of antenatal antibiotics. *Eur J Pediatr.* 2012;171(4):681–7.
12. Lim WH, Lien R, Huang Y-C, Chiang M-C, Fu R-H, Chu S-M, et al. Prevalence and pathogen distribution of neonatal sepsis among very-low-birth-weight infants. *Pediatr Neonatol.* 2012;53(4):228–34.
13. Greenhow TL, Hung Y-Y, Herz AM. Changing epidemiology of bacteremia in infants aged 1 week to 3 months. *Pediatrics.* 2012;129(3): e590-6.
14. Bulkowstein S, Ben-Shimol S, Givon-Lavi N, Melamed R, Shany E, Greenberg D. Comparison of early onset sepsis and community-acquired late onset sepsis in infants less than 3 months of age. *BMC Pediatr.* 2016; 16:82.
15. Waters D, Jawad I, Ahmad A, Lukšić I, Nair H, Zgaga L, et al. Aetiology of community-acquired neonatal sepsis in low- and middle-income countries. *J Glob Health.* 2011;1(2):154–70.
16. Verboon-Maciolek MA, Krediet TG, Gerards LJ, Fleer A, van Loon TM. Clinical and epidemiologic characteristics of viral infections in a neonatal intensive care unit during a 12-year period. *Pediatr Infect Dis J.* 2005;24(10):901–4.

17. Zahar J-R, Timsit J-F, Garrouste-Orgeas M, Français A, Vesin A, Descorps-Declere A, et al. Outcomes in severe sepsis and patients with septic shock: pathogen species and infection sites are not associated with mortality. *Crit Care Med.* 2011;39(8):1886–95.
18. Blanco J, Muriel-Bombín A, Sagredo V, Taboada F, Gandía F, Tamayo L, et al. Incidence, organ dysfunction and mortality in severe sepsis: a Spanish multicentre study. *Crit Care.* 2008;12(6):R158.
19. Pinninti SG, Kimberlin DW. Management of neonatal herpes simplex virus infection and exposure. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2014;99(3):F240-4.
20. Jenista JA, Powell KR, Menegus MA. Epidemiology of neonatal enterovirus infection. *J Pediatr.* 1984;104(5):685–90.
21. PrabhuDas M, Adkins B, Gans H, King C, Levy O, Ramilo O, et al. Challenges in infant immunity: implications for responses to infection and vaccines. *Nat Immunol.* 2011;12(3):189–94.
22. Stoll BJ, Hansen NI, Adams-Chapman I, Fanaroff AA, Hintz SR, Vohr B, et al. Neurodevelopmental and growth impairment among extremely low-birth-weight infants with neonatal infection. *JAMA.* 2004;292(19):2357–65.
23. Murray CJL, Vos T, Lozano R, Naghavi M, Flaxman AD, Michaud C, et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet.* 2012;380(9859):2197–223.
24. Lewis DB, Wilson CB. Developmental immunology and role of host defenses in fetal and neonatal susceptibility to infection. *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn.* In Elsevier; 2011.

25. Dowling DJ, Levy O. Ontogeny of early life immunity. *Trends Immunol.* 2014;35(7):299–310.
26. Takeda K. Toll-like receptors in innate immunity. *Int Immunol.* 2004;17(1):1–14.
27. Kollmann TR, Crabtree J, Rein-Weston A, Blimkie D, Thommai F, Wang XY, et al. Neonatal innate TLR-mediated responses are distinct from those of adults. *J Immunol.* 2009;183(11):7150–60.
28. Corbett NP, Blimkie D, Ho KC, Cai B, Sutherland DP, Kallos A, et al. Ontogeny of Toll-like receptor mediated cytokine responses of human blood mononuclear cells. *PLoS One.* 2010;5(11): e15041.
29. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest.* 1992;1644–55.
30. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med.* 2003;29(4):530–8.
31. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis 3). *JAMA.* 2016;315(8):801–10.
32. Hofer N, Zacharias E, Müller W, Resch B. Performance of the definitions of the systemic inflammatory response syndrome and sepsis in neonates. *J Perinat Med.* 2012;40(5):587–90.
33. López Sastre JB, Pérez Solís D. Definitions of neonatal sepsis: a long way to go. *An Pediatr (Barc).* 2006;65(6):525–8.

34. Jiang Z, Ye G-Y. 1:4 matched case-control study on influential factor of early onset neonatal sepsis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013;17(18):2460–6.
35. Godambe S, Shah PS, Shah V. Breast milk as a source of late onset neonatal sepsis. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24(4):381–2.
36. Kotiw M, Zhang GW, Daggard G, Reiss-Levy E, Tapsall JW, Numa A. Late-onset and recurrent neonatal Group B streptococcal disease associated with breast-milk transmission. *Pediatr Dev Pathol*. 2003;6(3):251–6.
37. Liu L, Oza S, Hogan D, Chu Y, Perin J, Zhu J, et al. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000-15: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. *Lancet*. 2016;388(10063):3027–35.
38. Lawn JE, Blencowe H, Oza S, You D, Lee ACC, Waiswa P, et al. Every Newborn: progress, priorities, and potential beyond survival. *Lancet*. 2014;384(9938):189–205.
39. Stoll BJ, Hansen NI, Sánchez PJ, Faix RG, Poindexter BB, Van Meurs KP, et al. Early onset neonatal sepsis: the burden of group B Streptococcal and E. coli disease continues. *Pediatrics*. 2011;127(5):817–26.
40. Chan GJ, Lee ACC, Baqui AH, Tan J, Black RE. Risk of early-onset neonatal infection with maternal infection or colonization: a global systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*. 2013;10(8):e1001502.
41. Colomer BF, Cotallo GDC, Members of “Grupo de Hospitales Castrillo”. Neonatal sepsis of vertical transmission: An epidemiological study from the “grupo de hospitales Castrillo” Spanish neonatal network. En: 10th International Conference on Clinical Neonatology—Selected Abstracts. Thieme Medical Publishers; 2019.

42. Giannoni E, Agyeman PKA, Stocker M, Posfay-Barbe KM, Heininger U, Spycher BD, et al. Neonatal sepsis of early onset, and hospital-acquired and community-acquired late onset: A prospective population-based cohort study. *J Pediatr*. 2018; 201:106-114.e4.
43. Schrag S, Schuchat A. Prevention of neonatal sepsis. *Clin Perinatol*. 2005;32(3):601–15.
44. Schuchat A, Zywicki SS, Dinsmoor MJ, Mercer B, Romaguera J, O’Sullivan MJ, et al. Risk factors and opportunities for prevention of early-onset neonatal sepsis: a multicenter case-control study. *Pediatrics*. 2000;105(1 Pt 1):21–6.
45. Cetinkaya M, Cekmez F, Buyukkale G, Erener-Ercan T, Demir F, Tunc T, et al. Lower vitamin D levels are associated with increased risk of early-onset neonatal sepsis in term infants. *J Perinatol*. 2015;35(1):39–45.
46. Bhutta ZA,  Das JK, Bahl R, Lawn JE, Salam RA, Paul VK, et al. Can available interventions end preventable deaths in mothers, newborn babies, and stillbirths, and at what cost? *Lancet*. 2014;384(9940):347–70.
47. Khan AM, Morris SK, Bhutta ZA. Neonatal and perinatal infections. *Pediatr Clin North Am*. 2017;64(4):785–98.
48. Schrag SJ, Zywicki S, Farley MM, Reingold AL, Harrison LH, Lefkowitz LB, et al. Group B streptococcal disease in the era of intrapartum antibiotic prophylaxis. *N Engl J Med*. 2000;342(1):15–20.
49. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Trends in perinatal group B streptococcal disease - United States, 2000-2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2009;58(5):109–12.

50. Schrag SJ, Farley MM, Petit S, Reingold A, Weston EJ, Pondo T, et al. Epidemiology of invasive early-onset neonatal sepsis, 2005 to 2014. *Pediatrics*. 2016;138(6): e20162013–e20162013.
51. Weston EJ, Pondo T, Lewis MM, Martell-Cleary P, Morin C, Jewell B, et al. The burden of invasive early-onset neonatal sepsis in the United States, 2005-2008. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30(11):937–41.
52. Isaacs D. Prevention of early onset group B streptococcal infection: screen, treat, or observe? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1998;79(2): F81-2.
53. Escribano García C, Montejo Vicente MDM, Izquierdo Caballero R, Samaniego Fernández CM, Marín Urueña SI, Infante López ME, et al. Observación clínica de recién nacidos con factores de riesgo infeccioso, una práctica segura. *An Pediatr (Barc)*. 2018;88(5):239–45.
54. Verani JR, McGee L, Schrag SJ; Division of Bacterial Diseases, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of perinatal group B streptococcal disease--revised guidelines from CDC, 2010. *MMWR Recomm Rep*. 2010 Nov 19;59(RR-10):1-36.
55. Zaidi AKM, Thaver D, Ali SA, Khan TA. Pathogens associated with sepsis in newborns and young infants in developing countries. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28(1 Suppl): S10-8.
56. Downie L, Armiento R, Subhi R, Kelly J, Clifford V, Duke T. Community-acquired neonatal and infant sepsis in developing countries: efficacy of WHO's currently recommended antibiotics--systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child*. 2013;98(2):146–54.
57. Zea-Vera A, Ochoa TJ. Challenges in the diagnosis and management of neonatal sepsis. *J Trop Pediatr*. 2015;61(1):1–13.

58. Pinninti SG, Kimberlin DW. Preventing herpes simplex virus in the newborn. *Clin Perinatol.* 2014;41(4):945–55.
59. Thompson C, Whitley R. Neonatal herpes simplex virus infections: where are we now? *Adv Exp Med Biol.* 2011; 697:221–30.
60. Cailles B, Kortsalioudaki C, BATTERY J, Pattanayak S, Greenough A, Matthes J, et al. Epidemiology of UK neonatal infections: the neonIN infection surveillance network. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2018;103(6): F547–53.
61. Cortese F, Scicchitano P, Gesualdo M, Filaninno A, De Giorgi E, Schettini F, et al. Early and late infections in newborns: ¿Where do we stand? A review. *Pediatr Neonatol.* 2016;57(4):265–73.
62. Gastmeier P, Sohr D, Schwab F, Behnke M, Zuschneid I, Brandt C, et al. Ten years of KISS: the most important requirements for success. *J Hosp Infect.* 2008;70 Suppl 1:11–6.
63. Colomer B, Cotallo G, Sastre J. Nosocomial sepsis in VLBW neonates and emergence of antibiotic resistance: An epidemiological study from the Spanish neonatal network “grupo Castrillo”. En: 7th International Conference on Clinical Neonatology—Selected Abstracts. Thieme Medical Publishers; 2018.
64. Zaidi AKM, Huskins WC, Thaver D, Bhutta ZA, Abbas Z, Goldmann DA. Hospital-acquired neonatal infections in developing countries. *Lancet.* 2005;365(9465):1175–88.
65. Powell EC, Mahajan PV, Roosevelt G, Hoyle JD Jr, Gattu R, Cruz AT, et al. Epidemiology of bacteremia in febrile infants aged 60 days and younger. *Ann Emerg Med.* 2018;71(2):211–6.

66. Sudarmono P, Aman AT, Arif M, et al. Southeast Asia Infectious Disease Clinical Research Network. Causes and outcomes of sepsis in southeast Asia: a multinational multicentre cross-sectional study. *Lancet Glob Health*. 2017;5(2): e157–67.
67. Norero DX. Infecciones virales en neonatos febriles con sepsis clínica. Hospital del Niño. Panamá diciembre 2013-junio 2014. Bvsalud.org. Disponible en: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2017/11/848726/201544212-22.pdf>
68. Young Infants Clinical Signs Study Group. Clinical signs that predict severe illness in children under age 2 months: a multicenter study. *Lancet*. 2008;371(9607):135–42.
69. Camacho-Gonzalez A, Spearman PW, Stoll BJ. Neonatal infectious diseases. *Pediatr Clin North Am*. 2013;60(2):367–89.
70. Etuwewe O, Kulshrestha R, Sangra M, Riordan A. Brain abscesses due to *Citrobacter koseri* in a pair of twins. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28(11):1035.
71. Benjamin DK Jr, Stoll BJ, Fanaroff AA, McDonald SA, Oh W, Higgins RD, et al. Neonatal candidiasis among extremely low birth weight infants: risk factors, mortality rates, and neurodevelopmental outcomes at 18 to 22 months. *Pediatrics*. 2006;117(1):84–92.
72. Voora S, Srinivasan G, Lilien LD, Yeh TF, Pildes RS. Fever in full-term newborns in the first four days of life. *Pediatrics*. 1982;69(1):40–4.
73. Hengst JM. The role of C-reactive protein in the evaluation and management of infants with suspected sepsis. *Adv Neonatal Care*. 2003;3(1):3–13.
74. Chiesa C, Signore F, Assumma M, Buffone E, Tramontozzi P, Osborn JF, et al. Serial measurements of C-reactive protein and interleukin-6 in the immediate postnatal period:

- reference intervals and analysis of maternal and perinatal confounders. *Clin Chem.* 2001;47(6):1016–22.
75. Auriti C, Fiscarelli E, Ronchetti MP, Argentieri M, Marrocco G, Quondamcarlo A, et al. Procalcitonin in detecting neonatal nosocomial sepsis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2012;97(5):F368-70.
76. Vouloumanou EK, Plessa E, Karageorgopoulos DE, Mantadakis E, Falagas ME. Serum procalcitonin as a diagnostic marker for neonatal sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2011;37(5):747–62.
77. Bloos F, Reinhart K. Rapid diagnosis of sepsis. *Virulence.* 2014;5(1):154–60.
78. Schelonka RL, Chai MK, Yoder BA, Hensley D, Brockett RM, Ascher DP. Volume of blood required to detect common neonatal pathogens. *J Pediatr.* 1996;129(2):275–8.
79. Visser VE, Hall RT. Lumbar puncture in the evaluation of suspected neonatal sepsis. *J Pediatr.* 1980;96(6):1063–7.
80. Garges HP, Moody MA, Cotten CM, Smith PB, Tiffany KF, Lenfestey R, et al. Neonatal meningitis: what is the correlation among cerebrospinal fluid cultures, blood cultures, and cerebrospinal fluid parameters? *Pediatrics.* 2006;117(4):1094–100.
81. Kessler SL, Dajani AS. *Listeria meningitis in infants and children.* *Pediatr Infect Dis J.* 1990;9(1):61–3.
82. Arditi M, Mason EO Jr, Bradley JS, Tan TQ, Barson WJ, Schutze GE, et al. Three-year multicenter surveillance of pneumococcal meningitis in children: clinical characteristics, and outcome related to penicillin susceptibility and dexamethasone use. *Pediatrics.* 1998;102(5):1087–97.

83. Bonadio W, Maida G. Urinary tract infection in outpatient febrile infants younger than 30 days of age: a 10-year evaluation: A 10-year evaluation. *Pediatr Infect Dis J*. 2014;33(4):342–4.
84. Pammi M, Brocklehurst P. Granulocyte transfusions for neonates with confirmed or suspected sepsis and neutropenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(10):CD003956.
85. Muller-Pebody B, Johnson AP, Heath PT, Gilbert RE, Henderson KL, Sharland M, et al. Empirical treatment of neonatal sepsis: are the current guidelines adequate? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2011;96(1):F4-8.
86. Polin RA, Committee on Fetus and Newborn. Management of neonates with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. *Pediatrics*. 2012;129(5):1006–15.
87. John S, Bradley M. *Antimicrobial Therapy for Newborns*. *Pediatric Antimicrobial Therapy*. 24th ed. 2018. p. 17–36.
88. De Man P, Verhoeven BA, Verbrugh HA, Vos MC, van den Anker JN. An antibiotic policy to prevent emergence of resistant bacilli. *Lancet*. 2000;355(9208):973–8.
89. Kumar Y, Qunibi M, Neal TJ, Yoxall CW. Time to positivity of neonatal blood cultures. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2001;85(3):F182-6.
90. Shiao S-YPK. Effects of fetal hemoglobin on accurate measurements of oxygen saturation in neonates. *J Perinat Neonatal Nurs*. 2005;19(4):348–61.
91. Seri I, Noori S. Diagnosis and treatment of neonatal hypotension outside the transitional period. *Early Hum Dev*. 2005;81(5):405–11.
92. Munro MJ, Walker AM, Barfield CP. Hypotensive extremely low birth weight infants have reduced cerebral blood flow. *Pediatrics*. 2004;114(6):1591–6.

93. Pellicer A, Valverde E, Elorza MD, Madero R, Gayá F, Quero J, et al. Cardiovascular support for low birth weight infants and cerebral hemodynamics: a randomized, blinded, clinical trial. *Pediatrics*. 2005;115(6):1501–12.
94. Tourneux P, Rakza T, Abazine A, Krim G, Storme L. Noradrenaline for management of septic shock refractory to fluid loading and dopamine or dobutamine in full-term newborn infants. *Acta Paediatr*. 2008;97(2):177–80.
95. Osborn D, Evans N, Kluckow M. Randomized trial of dobutamine versus dopamine in preterm infants with low systemic blood flow. *J Pediatr*. 2002;140(2):183–91.
96. Seri I, Tan R, Evans J. Cardiovascular effects of hydrocortisone in preterm infants with pressor-resistant hypotension. *Pediatrics*. 2001;107(5):1070–4.
97. Noori S, Friedlich P, Wong P, Ebrahimi M, Siassi B, Seri I. Hemodynamic changes after low-dosage hydrocortisone administration in vasopressor-treated preterm and term neonates. *Pediatrics*. 2006;118(4):1456–66.
98. Wynn J, Kelly M, Benjamin D, Clark R, Greenberg R, Benjamin D Jr, et al. Timing of multiorgan dysfunction among hospitalized infants with fatal fulminant sepsis. *Am J Perinatol*. 2016;34(07):633–9.
99. Shah DK, Doyle LW, Anderson PJ, Bear M, Daley AJ, Hunt RW, et al. Adverse neurodevelopment in preterm infants with postnatal sepsis or necrotizing enterocolitis is mediated by white matter abnormalities on magnetic resonance imaging at term. *J Pediatr*. 2008;153(2):170–5, 175.e1.

100. Stellrecht KA, Lamson DA, Romero. Enteroviruses and parechoviruses. Manual of Clinical Microbiology. En: Jorgensen JH, Pfaller MA, Carroll KC, editores. eleventh. Washington, DC: American Society for Microbiology; 2015. p. 1530–1536.
101. Jubelt B, Lipton HL. Enterovirus/Picornavirus infections. In: *Handbook of Clinical Neurology*. Vol 123. Elsevier B.V.; 2014:379-416. doi:10.1016/B978-0-444-53488-0.00018-3.
102. Burrell CJ, Howard CR, Murphy FA. Picornaviruses. En: Fenner and White's Medical Virology. Filadelfia, PA, USA: Elsevier - Health Sciences Division 2017. p. 447–63.
103. Horstmann DM. The poliomyelitis story: a scientific hegira. Yale J Biol Med. 1985;58(2):79–90.
104. Underwood M. A treatise on the diseases [sic] of children, with general directions for the management of infants from the birth. By Michael Underwood, M.d. licentiate in midwifery of the royal college of physicians. Farmington Hills, MI, USA: Gale ECCO; 2018.
105. Wickman I, Wickman I. Die akute Poliomyelitis bzw. Heine-Medinsche Krankheit. In: Die akute Poliomyelitis bzw Heine-Medinsche Krankheit. Berlin Heidelberg: Springer 1911.
106. Cochi SL, Hull HF, Sutter RW, Wilfert CM, Katz SL. Commentary: The unfolding story of global poliomyelitis eradication. J Infect Dis. 1997;175(Supplement 1): S1–3.
107. Picornavirus Home. Disponible en: <https://www.picornaviridae.com/>.
108. Jiang P, Liu Y, Ma H-C, Paul AV, Wimmer E. Picornavirus morphogenesis. Microbiol Mol Biol Rev. 2014;78(3):418–37.
109. Melnick JL. Current Status of Poliovirus Infections. Clin Microbiol Rev. 1996;9(3):293–300.

110. Christopher Wilson, Victor Nizet, Yvonne Maldonado, Jack Remington, Jerome Klein. Enterovirus and Parechovirus Infections. Remington and Klein's infectious diseases of the fetus and newborn infant. 8a ed. Philadelphia, PA, USA: Saunders; 2015.
111. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. Picornaviruses. En: Medical Microbiology 8th. Philadelphia, PA, USA: Elsevier - Health Sciences Division; 2016. p. 458–68.
112. Modlin JF, Dagan R, Berlin LE, Virshup DM, Yolken RH, Menegus M. Focal encephalitis with enterovirus infections. *Pediatrics*. 1991;88(4):841–5.
113. Huang CC, Liu CC, Chang YC, Chen CY, Wang ST, Yeh TF. Neurologic complications in children with enterovirus 71 infection. *N Engl J Med*. 1999;341(13):936–42.
114. Casas-Alba D, de Sevilla MF, Valero-Rello A, Fortuny C, García-García J-J, Ortez C, et al. Outbreak of brainstem encephalitis associated with enterovirus-A71 in Catalonia, Spain (2016): a clinical observational study in a children's reference centre in Catalonia. *Clin Microbiol Infect*. 2017;23(11):874–81.
115. Yoder JA, Lloyd M, Zabrocki L, Auten J. Pediatric acute flaccid paralysis: Enterovirus D68-associated anterior myelitis. *J Emerg Med*. 2017;53(1): e19–23.
116. Wadia NH, Wadia PN, Katrak SM, Misra VP. A study of the neurological disorder associated with acute haemorrhagic conjunctivitis due to enterovirus 70. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1983;46(7):599–610.
117. Mirand A, Henquell C, Archimbaud C, Chambon M, Charbonne F, Peigue-Lafeuille H, et al. Prospective identification of enteroviruses involved in meningitis in 2006 through direct genotyping in cerebrospinal fluid. *J Clin Microbiol*. 2008;46(1):87–96.

118. Park SH, Choi SS, Oh SA, Kim CK, Cho SJ, Lee JH, et al. Detection and characterization of enterovirus associated with herpangina and hand, foot, and mouth disease in Seoul, Korea. *Clin Lab*. 2011;57(11–12):959–67.
119. Gaaloul I, Riabi S, Harrath R, Hunter T, Hamda KB, Ghzala AB, et al. Coxsackievirus B detection in cases of myocarditis, myopericarditis, pericarditis and dilated cardiomyopathy in hospitalized patients. *Mol Med Rep*. 2014;10(6):2811–8.
120. Isacsohn M, Eidelman AI, Kaplan M, Goren A, Rudensky B, Handsher R, et al. Neonatal coxsackievirus group B infections: experience of a single department of neonatology. *Isr J Med Sci*. 1994;30(5–6):371–4.
121. Pauschinger M, Phan MD, Doerner A, Kuehl U, Schwimmbeck PL, Poller W, et al. Enteroviral RNA replication in the myocardium of patients with left ventricular dysfunction and clinically suspected myocarditis. *Circulation*. 1999;99(7):889–95.
122. Biggs DD, Toorkey BC, Carrigan DR, Hanson GA, Ash RC. Disseminated echovirus infection complicating bone marrow transplantation. *Am J Med*. 1990;88(4):421–5.
123. Tellez R, Lastinger AM, Hogg JP. Chronic enteroviral meningoencephalitis in a patient on rituximab for the treatment of psoriatic arthritis: A case report and brief literature review. *IDCases*. 2019;17(e00558): e00558.
124. Dendle C, Gilbertson M, Korman TM, Golder V, Morand E, Opat S. Disseminated enteroviral infection associated with obinutuzumab. *Emerg Infect Dis*. 2015;21(9):1661–3.
125. Eyckmans T, Wollants E, Janssens A, Schoemans H, Lagrou K, Wauters J, et al. Coxsackievirus A16 Encephalitis during Obinutuzumab Therapy, Belgium, 2013. *Emerg Infect Dis*. 2014;20(5):913–5.

126. Morens DM. Enteroviral disease in early infancy. *J Pediatr*. 1978;92(3):374–7.
127. Cherry JD, Krogstad P. Enterovirus and Parechovirus Infections. In: *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*. 7th Ed: Remington and Klein. Elsevier Inc.; 2011:756-799.
128. Abzug MJ. Presentation, diagnosis, and management of enterovirus infections in neonates. *Paediatr Drugs*. 2004;6(1):1–10.
129. 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.
130. Modlin JF, Kinney JS. Perinatal enterovirus infections. En: Hughes WT, Kohl S, editores. *Advances in Pediatric Infectious Diseases*. Chicago; 1987.
131. Chang M-L, Tsao K-C, Huang C-C, Yen M-H, Huang C-G, Lin T-Y. Coxsackievirus B3 in human milk. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25(10):955–7.
132. Maus MV, Posencheg MA, Geddes K, Elkan M, Peñaranda S, Oberste MS, et al. Detection of echovirus 18 in human breast milk. *J Clin Microbiol*. 2008;46(3):1137–40.
133. 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.
134. Brown GC, Karunas RS. Relationship of congenital anomalies and maternal infection with selected enteroviruses. *Am J Epidemiol*. 1972;95(3):207–17.
135. Khetsuriani N, Lamonte-Fowlkes A, Oberst S, Pallansch MA, Centers for Disease Control and Prevention. Enterovirus surveillance--United States, 1970-2005. *MMWR Surveill Summ*. 2006;55(8):1–20.
136. Cabrerizo M, Díaz-Cerio M, Muñoz-Almagro C, Rabella N, Tarragó D, Romero MP, et al. Molecular epidemiology of enterovirus and parechovirus infections according to patient

age over a 4-year period in Spain: EV and HPeV Infections, Spain. *J Med Virol.* 2017;89(3):435–42.

137. De Graaf H, Pelosi E, Cooper A, Pappachan J, Sykes K, MacIntosh I, et al. Severe Enterovirus infections in hospitalized children in the south of England: Clinical phenotypes and causative genotypes. *Pediatr Infect Dis J.* 2016;35(7):723–7.

138. Haddad J, Messer J, Gut JP, Chaigne D, Christmann D, Willard D. Neonatal echovirus encephalitis with white matter necrosis. *Neuropediatrics.* 1990;21(4):215–7.

139. 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.

140. Tassin M, Martinovic J, Mirand A, Peigue-Lafeuille H, Picone O, Benachi A, et al. A case of congenital Echovirus 11 infection acquired early in pregnancy. *J Clin Virol.* 2014;59(1):71–3.

141. Dagan R, Menegus MA. A combination of four cell types for rapid detection of enteroviruses in clinical specimens. *J Med Virol.* 1986;19(3):219–28.

142. Lin T-Y, Kao H-T, Hsieh S-H, Huang Y-C, Chiu C-H, Chou Y-H, et al. Neonatal enterovirus infections: emphasis on risk factors of severe and fatal infections. *Pediatr Infect Dis J.* 2003;22(10):889–94.

143. Wilfert CM, Thompson RJ Jr, Sunder TR, O’Quinn A, Zeller J, Blacharsh J. Longitudinal assessment of children with enteroviral meningitis during the first three months of life. *Pediatrics.* 1981;67(6):811–5.

144. Bergman I, Painter MJ, Wald ER, Chiponis D, Holland AL, Taylor HG. Outcome in children with enteroviral meningitis during the first year of life. *J Pediatr.* 1987;110(5):705–9.

145. Abzug MJ. Prognosis for neonates with enterovirus hepatitis and coagulopathy. *Pediatr Infect Dis J.* 2001;20(8):758–63.
146. Zaoutis T, Klein JD. Enterovirus infections. *Pediatr Rev.* 1998;19(6):183–91.
147. Sharp J, Harrison CJ, Puckett K, Selvaraju SB, Penaranda S, Nix WA, et al. Characteristics of young infants in whom human Parechovirus, Enterovirus or neither were detected in cerebrospinal fluid during sepsis evaluations. *Pediatr Infect Dis J.* 2013;32(3):213–6.
148. Cabrerizo M, Trallero G, Pena MJ, Cilla A, Megias G, Muñoz-Almagro C, et al. Comparison of epidemiology and clinical characteristics of infections by human parechovirus vs. those by enterovirus during the first month of life. *Eur J Pediatr.* 2015;174(11):1511–6.
149. Verboon-Maciolek MA, Krediet TG, Gerards LJ, de Vries LS, Groenendaal F, van Loon AM. Severe neonatal parechovirus infection and similarity with enterovirus infection. *Pediatr Infect Dis J.* 2008;27(3):241–5.
150. Abzug MJ, Keyserling HL, Lee ML, Levin MJ, Rotbart HA. Neonatal enterovirus infection: virology, serology, and effects of intravenous immune globulin. *Clin Infect Dis.* 1995;20(5):1201–6.
151. Morriss FH Jr, Lindower JB, Bartlett HL, Atkins DL, Kim JO, Klein JM, et al. Neonatal Enterovirus infection: Case series of clinical sepsis and positive cerebrospinal fluid polymerase chain reaction test with myocarditis and cerebral white matter injury complications. *AJP Rep.* 2016;6(3): e344–51.
152. Johnston JM, Overall JC Jr. Intravenous immunoglobulin in disseminated neonatal echovirus 11 infection. *Pediatr Infect Dis J.* 1989;8(4):254–6.

153. Yen M-H, Huang Y-C, Chen M-C, Liu C-C, Chiu N-C, Lien R, et al. Effect of intravenous immunoglobulin for neonates with severe enteroviral infections with emphasis on the timing of administration. *J Clin Virol.* 2015; 64:92–6.
154. Abzug MJ, Cloud G, Bradley J, Sánchez PJ, Romero J, Powell D, et al. Double-blind placebo-controlled trial of pleconaril in infants with enterovirus meningitis. *Pediatr Infect Dis J.* 2003;22(4):335–41.
155. Rotbart HA, Webster AD, Pleconaril Treatment Registry Group. Treatment of potentially life-threatening enterovirus infections with pleconaril. *Clin Infect Dis.* 2001;32(2):228–35.
156. Modlin JF. Treatment of neonatal Enterovirus infections. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2016;5(1):63–4.
157. Collett MS, Hincks JR, Benschop K, Duizer E, van der Avoort H, Rhoden E, et al. Antiviral activity of pocapavir in a randomized, blinded, placebo-controlled human oral poliovirus vaccine challenge model. *J Infect Dis.* 2016;215(3):335–43.
158. McKinlay MA, Collett MS, Hincks JR, Oberste MS, Pallansch MA, Okayasu H, et al. Progress in the development of poliovirus antiviral agents and their essential role in reducing risks that threaten eradication. *J Infect Dis.* 2014;210 Suppl 1(suppl 1): S447-53.
159. Torres-Torres S, Myers AL, Klatt JM, Rhoden EE, Oberste MS, Collett MS, et al. First use of investigational antiviral drug pocapavir (v-073) for treating neonatal enteroviral sepsis. *Pediatr Infect Dis J.* 2015;34(1):52–4.
160. Cataldi J, Rhoden E, Oberste S, Hincks J, Collett M, Wright C, et al. Use of investigational antiviral drug pocapavir to treat enteroviral sepsis in twin neonates. *Open Forum Infect Dis.* 2015;2(S1).

161. Neu HC. The crisis in antibiotic resistance. *Science*. 1992;257(5073):1064–73.
162. Patel SJ, Saiman L. Antibiotic resistance in neonatal intensive care unit pathogens: mechanisms, clinical impact, and prevention including antibiotic stewardship. *Clin Perinatol*. 2010;37(3):547–63.
163. Cotten CM, Taylor S, Stoll B, Goldberg RN, Hansen NI, Sánchez PJ, et al. Prolonged duration of initial empirical antibiotic treatment is associated with increased rates of necrotizing enterocolitis and death for extremely low birth weight infants. *Pediatrics*. 2009;123(1):58–66.
164. Alexander VN, Northrup V, Bizzarro MJ. Antibiotic exposure in the newborn intensive care unit and the risk of necrotizing enterocolitis. *J Pediatr*. 2011;159(3):392–7.
165. Kuppala VS, Meinzen-Derr J, Morrow AL, Schibler KR. Prolonged initial empirical antibiotic treatment is associated with adverse outcomes in premature infants. *J Pediatr*. 2011;159(5):720–5.
166. Cotten CM. Adverse consequences of neonatal antibiotic exposure. *Curr Opin Pediatr*. 2016;28(2):141–9.
167. Cotten CM, McDonald S, Stoll B, Goldberg RN, Poole K, Benjamin DK Jr, et al. The association of third-generation cephalosporin use and invasive candidiasis in extremely low birth-weight infants. *Pediatrics*. 2006;118(2):717–22.
168. Shah P, Nathan E, Doherty D, Patole S. Prolonged exposure to antibiotics and its associations in extremely preterm neonates--the Western Australian experience. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2013;26(17):1710–4.
169. Ting JY, Synnes A, Roberts A, Deshpandey A, Dow K, Yoon EW, et al. Association between antibiotic use and neonatal mortality and morbidities in very low-birth-weight infants

without culture-proven sepsis or necrotizing enterocolitis. *JAMA Pediatr.* 2016;170(12):1181–7.

170. Cantey JB, Huffman LW, Subramanian A, Marshall AS, Ballard AR, Lefevre C, et al. Antibiotic exposure and risk for death or bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight infants. *J Pediatr.* 2017; 181:289-293.e1.

171. Rautava S, Luoto R, Salminen S, Isolauri E. Microbial contact during pregnancy, intestinal colonization and human disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2012;9(10):565–76.

172. Zilbauer M, Zellos A, Heuschkel R, Gasparetto M, Kraiczy J, Postberg J, et al. Epigenetics in paediatric gastroenterology, hepatology, and nutrition: Present trends and future perspectives. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016;62(4):521–9.

173. Alenghat T, Osborne LC, Saenz SA, Kobuley D, Ziegler CGK, Mullican SE, et al. Histone deacetylase 3 coordinates commensal-bacteria-dependent intestinal homeostasis. *Nature.* 2013;504(7478):153–7.

174. Mårild K, Stephansson O, Montgomery S, Murray JA, Ludvigsson JF. Pregnancy outcome and risk of celiac disease in offspring: a nationwide case-control study. *Gastroenterology.* 2012;142(1):39-45. e3.

175. Decker E, Engelmann G, Findeisen A, Gerner P, Laass M, Ney D, et al. Cesarean delivery is associated with celiac disease but not inflammatory bowel disease in children. *Pediatrics.* 2010;125(6): e1433-40.

176. Mesquita DN, Barbieri MA, Goldani HAS, Cardoso VC, Goldani MZ, Kac G, et al. Cesarean section is associated with increased peripheral and central adiposity in young adulthood: Cohort study. *PLoS One.* 2013;8(6): e66827.

177. Thavagnanam S, Fleming J, Bromley A, Shields MD, Cardwell CR. A meta-analysis of the association between Caesarean section and childhood asthma. *Clin Exp Allergy*. 2008;38(4):629–33.
178. Chu DM, Ma J, Prince AL, Antony KM, Seferovic MD, Aagaard KM. Maturation of the infant microbiome community structure and function across multiple body sites and in relation to mode of delivery. *Nat Med*. 2017;23(3):314–26.
179. Penders J, Stobberingh EE, van den Brandt PA, Thijs C. The role of the intestinal microbiota in the development of atopic disorders. *Allergy*. 2007;62(11):1223–36.
180. Donnet-Hughes A, Perez PF, Doré J, Leclerc M, Levenez F, Benyacoub J, et al. Potential role of the intestinal microbiota of the mother in neonatal immune education. *Proc Nutr Soc*. 2010;69(3):407–15.
181. Aagaard K, Ma J, Antony KM, Ganu R, Petrosino J, Versalovic J. The placenta harbors a unique microbiome. *Sci Transl Med*. 2014;6(237):237-265.
182. Perez PF, Doré J, Leclerc M, Levenez F, Benyacoub J, Serrant P, et al. Bacterial imprinting of the neonatal immune system: lessons from maternal cells? *Pediatrics*. 2007;119(3): e724-32.
183. Ardisson AN, de la Cruz DM, Davis-Richardson AG, Rechcigl KT, Li N, Drew JC, et al. Meconium microbiome analysis identifies bacteria correlated with premature birth. *PLoS One*. 2014;9(3): e90784.
184. Weng M, Walker WA. The role of gut microbiota in programming the immune phenotype. *J Dev Orig Health Dis*. 2013;4(3):203–14.

185. Schwartz S, Friedberg I, Ivanov IV, Davidson LA, Goldsby JS, Dahl DB, et al. A metagenomic study of diet-dependent interaction between gut microbiota and host in infants reveals differences in immune response. *Genome Biol.* 2012;13(4): r32.
186. Chichlowski M, De Lartigue G, German JB, Raybould HE, Mills DA. Bifidobacteria isolated from infants and cultured on human milk oligosaccharides affect intestinal epithelial function. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;55(3):321–7.
187. Karlsson MR, Kahu H, Hanson LA, Telemo E, Dahlgren UI. Neonatal colonization of rats induces immunological tolerance to bacterial antigens. *Eur J Immunol.* 1999;29(1):109–18.
188. Sudo N, Sawamura S, Tanaka K, Aiba Y, Kubo C, Koga Y. The requirement of intestinal bacterial flora for the development of an IgE production system fully susceptible to oral tolerance induction. *J Immunol.* 1997;159(4):1739–45.
189. Torow N, Hornef MW. The neonatal window of opportunity: Setting the stage for life-long host-microbial interaction and immune homeostasis. *J Immunol.* 2017;198(2):557–63.
190. Rautava S, Walker WA. Academy of Breastfeeding Medicine founder’s lecture 2008: breastfeeding--an extrauterine link between mother and child. *Breastfeed Med.* 2009;4(1):3–10.
191. Zeissig S, Blumberg RS. Life at the beginning: perturbation of the microbiota by antibiotics in early life and its role in health and disease. *Nat Immunol.* 2014;15(4):307–10.
192. An D, Oh SF, Olszak T, Neves JF, Avci FY, Erturk-Hasdemir D, et al. Sphingolipids from a symbiotic microbe regulate homeostasis of host intestinal natural killer T cells. *Cell.* 2014;156(1–2):123–33.

193. Marra F, Marra CA, Richardson K, Lynd LD, Kozyrskyj A, Patrick DM, et al. Antibiotic use in children is associated with increased risk of asthma. *Pediatrics*. 2009;123(3):1003–10.
194. Giongo A, Gano KA, Crabb DB, Mukherjee N, Novelo LL, Casella G, et al. Toward defining the autoimmune microbiome for type 1 diabetes. *ISME J*. 2011;5(1):82–91.
195. Zhou Y, Shan G, Sodergren E, Weinstock G, Walker WA, Gregory KE. Longitudinal analysis of the premature infant intestinal microbiome prior to necrotizing enterocolitis: a case-control study. *PLoS One*. 2015;10(3): e0118632.
196. Nanthakumar N, Meng D, Goldstein AM, Zhu W, Lu L, Uauy R, et al. The mechanism of excessive intestinal inflammation in necrotizing enterocolitis: an immature innate immune response. *PLoS One*. 2011;6(3): e17776.
197. Gregory KE, Samuel BS, Houghteling P, Shan G, Ausubel FM, Sadreyev RI, et al. Influence of maternal breast milk ingestion on acquisition of the intestinal microbiome in preterm infants. *Microbiome*. 2016;4(1):68.
198. Cantey JB, Wozniak PS, Sánchez PJ. Prospective surveillance of antibiotic use in the neonatal intensive care unit: results from the SCOUT study: Results from the SCOUT study. *Pediatr Infect Dis J*. 2015;34(3):267–72.
199. Clark RH, Bloom BT, Spitzer AR, Gerstmann DR. Empiric use of ampicillin and cefotaxime, compared with ampicillin and gentamicin, for neonates at risk for sepsis is associated with an increased risk of neonatal death. *Pediatrics*. 2006;117(1):67–74.
200. Cordero L, Ayers LW. Duration of empiric antibiotics for suspected early-onset sepsis in extremely low birth weight infants. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2003;24(9):662–6.

201. McLaurin KK, Hall CB, Jackson EA, Owens OV, Mahadevia PJ. Persistence of morbidity and cost differences between late-preterm and term infants during the first year of life. *Pediatrics*. 2009;123(2):653–9.
202. Soilly AL, Lejeune C, Quantin C, Bejean S, Gouyon JB. Economic analysis of the costs associated with prematurity from a literature review. *Public Health*. 2014;128(1):43–62.
203. Petrou S, Gray A. Economic evaluation alongside randomised controlled trials: design, conduct, analysis, and reporting. *BMJ*. 2011;342(apr07 2): d1548.
204. Tommiska V, Tuominen R, Fellman V. Economic costs of care in extremely low birthweight infants during the first 2 years of life. *Pediatr Crit Care Med*. 2003;4(2):157–63.
205. Registro de Atención Especializada - RAE-CMBD. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Disponible en: <https://www.consalud.es/uploads/s1/11/74/01/3/costes-procesos-hospitalarios-2017-sns.pdf>.
206. Weinstein MC, Skinner JA. Comparative effectiveness and health care spending--implications for reform. *N Engl J Med*. 2010;362(5):460–5.
207. Richardson DK, Zupancic JA, Escobar GJ, Ogino M, Pursley DM, Mugford M. A critical review of cost reduction in neonatal intensive care. I. The structure of costs. *J Perinatol*. 2001;21(2):107–15.
208. Rite Gracia S, Fernández Lorenzo JR, Echániz Urcelay I, Botet Mussons F, Herranz Carrillo G, Moreno Hernando J, et al. Niveles asistenciales y recomendaciones de mínimos para la atención neonatal. *An Pediatr (Barc)*. 2013;79(1):51. e1-51. e11.

209. Rotbart HA, McCracken GH Jr, Whitley RJ, Modlin JF, Cascino M, Shah S, et al. Clinical significance of enteroviruses in serious summer febrile illnesses of children. *Pediatr Infect Dis J.* 1999;18(10):869–74.
210. Dagan R, Hall CB, Powell KR, Menegus MA. Epidemiology and laboratory diagnosis of infection with viral and bacterial pathogens in infants hospitalized for suspected sepsis. *J Pediatr.* 1989;115(3):351–6.
211. 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: Neonatal Enterovirus Sepsis in Kuwait. *J Med Virol.* 2013;85(7):1280–5.
212. Lv X-Q, Qian L-H, Wu T, Yuan T-M. Enterovirus infection in febrile neonates: A hospital-based prospective cohort study: Neonatal enterovirus infection. *J Paediatr Child Health.* 2016;52(8):837–41.
213. Baergen RN. *Manual of pathology of the human placenta: Second edition.* 2a ed. Nueva York, NY, USA: Springer; 2011.
214. Hollier LM, Grissom H. Human herpes viruses in pregnancy: cytomegalovirus, Epstein-Barr virus, and varicella zoster virus. *Clin Perinatol.* 2005;32(3):671–96.
215. Slatter TL, Hung NG, Clow WM, Royds JA, Devenish CJ, Hung NA. A clinicopathological study of episomal papillomavirus infection of the human placenta and pregnancy complications. *Mod Pathol.* 2015;28(10):1369–82.
216. Batcup G, Holt P, Hambling MH, Gerlis LM, Glass MR. Placental and fetal pathology in Coxsackie virus A9 infection: a case report. *Histopathology.* 1985;9(11):1227–35.

217. Feist H, Turowski G, Hussein K, Blöcker T, Heim A. Massive perivillous fibrin deposition of an Enterovirus A-infected placenta associated with stillbirth: A case report. *Pediatr Dev Pathol.* 2019;22(2):142–5.
218. Bryant PA, Tingay D, Dargaville PA, Starr M, Curtis N. Neonatal coxsackie B virus infection- a treatable disease? *Eur J Pediatr.* 2004;163(4–5):223–8.
219. Cheeseman SH. Fatal neonatal pneumonia caused by Echovirus type 9. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1977;131(10):1169.
220. Reyes MP, Zalenski D, Smith F, Wilson FM, Lerner AM. Coxsackievirus-positive cervixes in women with febrile illnesses during the third trimester in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1986;155(1):159–61.
221. Boyd MT, Jordan SW, Davis LE. Fatal pneumonitis from congenital echovirus type 6 infection. *Pediatr Infect Dis J.* 1987;6(12):1138–9.
222. Soudée S, Schuffenecker I, Aberchih J, Josset L, Lina B, Baud O, et al. Infections néonatales à entérovirus en France en 2012. *Arch Pediatr.* 2014;21(9):984–9.
223. Chiesa C, Panero A, Osborn JF, Simonetti AF, Pacifico L. Diagnosis of neonatal sepsis: A clinical and laboratory challenge. *Clin Chem.* 2004;50(2):279–87.
224. Mulford WS, Buller RS, Arens MQ, Storch GA. Correlation of cerebrospinal fluid (CSF) cell counts and elevated CSF protein levels with enterovirus reverse transcription-PCR results in pediatric and adult patients. *J Clin Microbiol.* 2004;42(9):4199–203.
225. Nicholson F, Meetoo G, Aiyar S, Banatvala JE, Muir P. Detection of enterovirus RNA in clinical samples by nested polymerase chain reaction for rapid diagnosis of enterovirus infection. *J Virol Methods.* 1994;48(2–3):155–66.

226. Ashwell MJ, Smith DW, Phillips PA, Rouse IL. Viral meningitis due to echovirus types 6 and 9: epidemiological data from Western Australia. *Epidemiol Infect.* 1996;117(3):507–12.
227. Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, Kaufman BA, Roos KL, Scheld WM, et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis.* 2004;39(9):1267–84.
228. Hagen A, Eichinger A, Meyer-Buehn M, Schober T, Huebner J. Comparison of antibiotic and acyclovir usage before and after the implementation of an on-site FilmArray meningitis/encephalitis panel in an academic tertiary pediatric hospital: a retrospective observational study. *BMC Pediatr.* 2020;20(1):56.
229. March B, Eastwood K, Wright IM, Tilbrook L, Durrheim DN. Epidemiology of enteroviral meningoencephalitis in neonates and young infants: Enteroviral meningoencephalitis. *J Paediatr Child Health.* 2014;50(3):216–20.
230. 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(3):489–96.
231. Blaschke AJ, Holmberg KM, Daly JA, Leber AL, Dien Bard J, Korgenski EK, et al. Retrospective evaluation of infants aged 1 to 60 days with residual cerebrospinal fluid (CSF) tested using the FilmArray Meningitis/Encephalitis (ME) panel. *J Clin Microbiol.* 2018 Jun 25;56(7):e00277-18.
232. Archimbaud C, Chambon M, Bailly JL, Petit I, Henquell C, Mirand A, et al. Impact of rapid enterovirus molecular diagnosis on the management of infants, children, and adults with aseptic meningitis: Enterovirus Meningitis and Management. *J Med Virol.* 2009;81(1):42–8.
233. Nagington J, Gandy G, Walker J, Gray JJ. Use of normal immunoglobulin in an echovirus 11 outbreak in a special-care baby unit. *Lancet.* 1983;2(8347):443–6.

234. Pasic S, Jankovic B, Abinun M, Kanjuh B. Intravenous immunoglobulin prophylaxis in an echovirus 6 and echovirus 4 nursery outbreak. *Pediatr Infect Dis J.* 1997;16(7):718–20.
235. Wreghitt TG, Sutehall GM, King A, Gandy GM. Fatal echovirus 7 infection during an outbreak in a special care baby unit. *J Infect.* 1989;19(3):229–36.
236. Galama JMD, Gielen M, Weemaes CMR. Enterovirus antibody titers after IVIG replacement in agammaglobulinemic children. *Clin Microbiol Infect.* 2000;6(11):630–2.
237. Wildenbeest JG, van den Broek PJ, Benschop KSM, Koen G, Wierenga PC, Vossen ACTM, et al. Pleconaril revisited: clinical course of chronic enteroviral meningoencephalitis after treatment correlates with in vitro susceptibility. *Antivir Ther.* 2012;17(3):459–66.
238. Corless CE, Guiver M, Borrow R, Edwards-Jones V, Fox AJ, Kaczmarek EB, et al. Development and evaluation of a “real-time” RT-PCR for the detection of enterovirus and parechovirus RNA in CSF and throat swab samples. *J Med Virol.* 2002;67(4):555–62.
239. Lafolie J, Labbé A, L’Honneur AS, Madhi F, Pereira B, Decobert M, et al. Assessment of blood enterovirus PCR testing in paediatric populations with fever without source, sepsis-like disease, or suspected meningitis: a prospective, multicentre, observational cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2018;18(12):1385–96.
240. Nolte FS, Rogers BB, Tang Y-W, Oberste MS, Robinson CC, Kehl KS, et al. Evaluation of a rapid and completely automated real-time reverse transcriptase PCR assay for diagnosis of enteroviral meningitis. *J Clin Microbiol.* 2011;49(2):528–33.
241. Aronson PL, Lyons TW, Cruz AT, Freedman SB, Okada PJ, Fleming AH, et al. Impact of enteroviral polymerase chain reaction testing on length of stay for infants 60 days old or younger. *J Pediatr.* 2017; 189:169-174.e2.

242. Noordhoek GT, Weel JFL, Poelstra E, Hooghiemstra M, Brandenburg AH. Clinical validation of a new real-time PCR assay for detection of enteroviruses and parechoviruses, and implications for diagnostic procedures. *J Clin Virol.* 2008;41(2):75–80.
243. Chang L-Y, Huang L-M, Gau SS-F, Wu Y-Y, Hsia S-H, Fan T-Y, et al. Neurodevelopment and cognition in children after enterovirus 71 infection. *N Engl J Med.* 2007;356(12):1226–34.
244. Verboon-Maciolek MA, Groenendaal F, Cowan F, Govaert P, van Loon AM, de Vries LS. White matter damage in neonatal Enterovirus meningoencephalitis. *Neurology.* 2008;71(7):536–536.
245. Mukhopadhyay S, Eichenwald EC, Puopolo KM. Neonatal early-onset sepsis evaluations among well-appearing infants: projected impact of changes in CDC GBS guidelines. *J Perinatol.* 2013;33(3):198–205.
246. Kuzniewicz MW, Walsh EM, Li S, Fischer A, Escobar GJ. Development and implementation of an early-onset sepsis calculator to guide antibiotic management in late preterm and term neonates. *Jt Comm J Qual Patient Saf.* 2016;42(5):232–9.
247. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Obstetric Practice. ACOG Committee Opinion No. 485: Prevention of early-onset group B streptococcal disease in newborns. *Obstet Gynecol.* 2011;117(4):1019–27.
248. Örtqvist AK, Lundholm C, Kieler H, Ludvigsson JF, Fall T, Ye W, et al. Antibiotics in fetal and early life and subsequent childhood asthma: nationwide population based study with sibling analysis. *BMJ.* 2014;349(v28 3): g6979.
249. Sun W, Svendsen ER, Karmaus WJJ, Kuehr J, Forster J. Early-life antibiotic use is associated with wheezing among children with high atopic risk: a prospective European study. *J Asthma.* 2015;52(7):647–52.

250. Wegienka G, Zoratti E, Johnson CC. The role of the early-life environment in the development of allergic disease. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2015;35(1):1–17.
251. Arrieta M-C, Finlay B. The intestinal microbiota and allergic asthma. *J Infect*. 2014;69 Suppl 1: S53-5.
252. Alm B, Erdes L, Möllborg P, Pettersson R, Norvenius SG, Aberg N, et al. Neonatal antibiotic treatment is a risk factor for early wheezing. *Pediatrics*. 2008;121(4):697–702.
253. Russell SL, Gold MJ, Hartmann M, Willing BP, Thorson L, Wlodarska M, et al. Early life antibiotic-driven changes in microbiota enhance susceptibility to allergic asthma. *EMBO Rep*. 2012;13(5):440–7.
254. Hviid A, Svanström H, Frisch M. Antibiotic use and inflammatory bowel diseases in childhood. *Gut*. 2011;60(1):49–54.
255. Kronman MP, Zaoutis TE, Haynes K, Feng R, Coffin SE. Antibiotic exposure and IBD development among children: a population-based cohort study. *Pediatrics*. 2012;130(4): e794-803.
256. Shaw SY, Blanchard JF, Bernstein CN. Association between the use of antibiotics in the first year of life and pediatric inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(12):2687–92.
257. Ajslev TA, Andersen CS, Gamborg M, Sørensen TIA, Jess T. Childhood overweight after establishment of the gut microbiota: the role of delivery mode, pre-pregnancy weight and early administration of antibiotics. *Int J Obes (Lond)*. 2011;35(4):522–9.
258. Bailey LC, Forrest CB, Zhang P, Richards TM, Livshits A, DeRusso PA. Association of antibiotics in infancy with early childhood obesity. *JAMA Pediatr*. 2014;168(11):1063–9.

259. Murphy R, Stewart AW, Braithwaite I, Beasley R, Hancox RJ, Mitchell EA, et al. Antibiotic treatment during infancy and increased body mass index in boys: an international cross-sectional study. *Int J Obes (Lond)*. 2014;38(8):1115–9.
260. Gensollen T, Iyer SS, Kasper DL, Blumberg RS. How colonization by microbiota in early life shapes the immune system. *Science*. 2016;352(6285):539–44.
261. Olin A, Henckel E, Chen Y, Lakshmikanth T, Pou C, Mikes J, et al. Stereotypic immune system development in newborn children. *Cell*. 2018;174(5):1277-1292.e14.
262. Esaiassen E, Fjalstad JW, Juvet LK, van den Anker JN, Klingenberg C. Antibiotic exposure in neonates and early adverse outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2017;72(7):1858–70.
263. Bowlby J ME. *Aplicaciones clínicas de una teoría del apego*. 1a ed. la Ciudad Condal, España: Ediciones Paidós; 1989.
264. Wilkinson RB, Scherl FB. Psychological health, maternal attachment and attachment style in breast- and formula-feeding mothers: a preliminary study. *J Reprod Infant Psychol*. 2006;24(1):5–19.
265. Gong CL, Dasgupta-Tsinikas S, Zangwill KM, Bolaris M, Hay JW. Early onset sepsis calculator-based management of newborns exposed to maternal intrapartum fever: a cost benefit analysis. *J Perinatol*. 2019;39(4):571–80.
266. Escobar GJ, Puopolo KM, Wi S, Turk BJ, Kuzniewicz MW, Walsh EM, et al. Stratification of risk of early-onset sepsis in newborns \geq 34 weeks' gestation. *Pediatrics*. 2014;133(1):30–6.

267. Beavers JB, Bai S, Perry J, Simpson J, Peeples S. Implementation and evaluation of the early-onset sepsis risk calculator in a high-risk university nursery. *Clin Pediatr (Phila)*. 2018;57(9):1080–5.
268. Gievers LL, Sedler J, Phillipi CA, Dukhovny D, Geddes J, Graven P, et al. Implementation of the sepsis risk score for chorioamnionitis-exposed newborns. *J Perinatol*. 2018;38(11):1581–7.
269. Mukherjee A, Davidson L, Anguava L, Duffy DA, Kennea N. NICE neonatal early onset sepsis guidance: greater consistency, but more investigations, and greater length of stay. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2015;100(3): F248-9.
270. Liu L, Johnson HL, Cousens S, Perin J, Scott S, Lawn JE, et al. Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *Lancet*. 2012;379(9832):2151–61.
271. Baskin MN, O'Rourke EJ, Fleisher GR. Outpatient treatment of febrile infants 28 to 89 days of age with intramuscular administration of ceftriaxone. *J Pediatr*. 1992;120(1):22–7.
272. Powell KR. Evaluation and management of febrile infants younger than 60 days of age. *Pediatr Infect Dis J*. 1990;9(3):153–7.
273. Gomez B, Mintegi S, Bressan S, Da Dalt L, Gervaix A, Lacroix L, et al. Validation of the “step-by-step” approach in the management of young febrile infants. *Pediatrics*. 2016;138(2): e20154381.
274. Izumita R, Aizawa Y, Habuka R, Watanabe K, Otsuka T, Kitamura N, et al. Novel scoring system for differentiating parechovirus-A3 and enterovirus infection in neonates and young infants. *J Clin Virol*. 2020;124(104256):104256.

11 FIGURAS

Figura 1. Activación de la respuesta Inmune Humoral y Celular, pág. 22.

Figura 2. Árbol filogenético de la familia Picornaviridae, pág. 68.

Figura 3. Estructura de los picornavirus, pág. 70.

Figura 4. Organización del genoma de los EV y procesamiento de la Poliproteína, pág. 71.

Figura 5. Ciclo replicativo de los EV, pág. 72.

Figura 6. Patogenia de la infección por enterovirus, pág. 74.

Figura 7. Dictamen del comité de ética de investigación médica del hospital de la Santa Creu i Sant Pau, pág. 116.

Figura 8. Casuística Hospital de Sant Pau: N.º de nacimientos. Relación de Ingresos UCIN. Diagnósticos de SN, pág. 119.

Figura 9. Evolución de los Grupos de Sepsis Neonatal según el periodo de tiempo analizado. SB: sepsis bacteriana; SC: sepsis clínica; EV: infección por EV, pág. 121.

Figura 10. Detección de EV en las muestras analizadas en los RN con sepsis bacteriana infección por EV: resultados expresados en porcentaje de muestras para EV positivas, pág. 135.

Figura 11. Resultados de la detección de EV en muestras de ANF, LCR y heces: número de RN con detección de EV respecto al tipo de muestra analizada, pág. 135.

Figura 12. Días de Tratamiento antibiótico en los RN afectos de sepsis bacteriana (SB) e infección por EV (EV), pág. 136.

Figura 13. Porcentaje del tipo de antibiótico utilizado en los RN afectos de sepsis bacteriana (SB) e infección por EV (EV): NO, no tratamiento ATB; A+G, Ampicilina + Gentamicina; C+A, Cefotaxima + Ampicilina; C+V, Cefotaxima + Vancomicina, pág. 137.

Figura 14. Evolución en el periodo de estudio de la Sepsis Bacteriana y la infección por EV, pág. 139.

Figura 15. Etiología bacteriana: porcentaje de bacterias aisladas en los RN con sepsis bacteriana, pág. 140.

Figura 16. Evolución en el tiempo de los principales patógenos implicados en la sepsis neonatal en el grupo de RN con sepsis bacteriana, pág. 140.

Figura 17. Etiología de la sepsis expresado en porcentajes según el momento de aparición de la sepsis bacteriana, pág. 141.

Figura 18. Distribución de los tipos de EV aislados en los RN con infección por EV. NI: tipos no identificados, pág. 142.

Figura 19. Evolución de la Infección Neonatal por EV durante el periodo de estudio expresada en número de casos, pág. 142.

Figura 20. Distribución anual en número de casos de los tipos de EV aislados en las infecciones neonatales por EV, pág. 143.

Figura 21. Distribución Estacional de la sepsis bacteriana (SB) y la Infección por EV (EV) en los RN estudiados expresado en número de casos, pág. 144.

Figura 22. Distribución mensual en los RN de la sepsis bacteriana y la Infección NN por EV expresada en número de casos, pág. 144.

Figura 23. Precisión del Modelo Predictivos. Área Bajo la Curva (AUC-ROC), pág. 149.

Figura 24. Ejemplo 1. Probabilidad a favor de Infección Neonatal por EV, pág. 150.

Figura 25. Ejemplo 2. Probabilidad en contra de Infección Neonatal por EV, pág. 151.

12 TABLAS

Tabla 1. Clasificación actual del género Enterovirus, pág.69.

Tabla 2. Características Perinatales de los RN afectos de sepsis bacteriana e infección por EV: número de RN y porcentaje en cada grupo de estudio, pág.122.

231

Tabla 3. Características de los RN afectos de sepsis bacteriana e infección por EV: número de RN y porcentaje en cada grupo de estudio para las variables cualitativas y media e intervalo de confianza para las variables cuantitativas, pág. 123.

Tabla 4. Características Epidemiológicas de los RN afectos de sepsis bacteriana e infección por EV: número de RN y porcentaje en cada grupo de estudio para las variables cualitativas y media e intervalo de confianza para las variables cuantitativas, pág. 124.

Tabla 5. Formas Clínicas de Presentación de los RN afectos de sepsis bacteriana e infección por EV: número de RN y porcentaje en cada grupo de estudio, pág. 125.

Tabla 6. Presentación Clínica de los RN afectos de sepsis bacteriana e infección por EV: número de RN y porcentaje en cada grupo de estudio para las variables cualitativas y media e intervalo de confianza para las variables cuantitativas, pág.126.

Tabla 7. Disfunción orgánica en los RN afectos de sepsis bacteriana e infección por EV: número de RN y porcentaje en cada grupo de estudio, pág. 129.

Tabla 8. Parámetros Hematológicos de los RN afectos de sepsis bacteriana e infección por EV: número de RN y porcentaje en cada grupo de estudio para las variables cualitativas y media e intervalo de confianza para las variables cuantitativas, pág. 130.

Tabla 9. Parámetros bioquímicos de los RN afectos de sepsis bacteriana e infección por EV: número de RN y porcentaje en cada grupo de estudio para las variables cualitativas y media e intervalo de confianza para las variables cuantitativas, pág. 131.

Tabla 10. Diferencias en las características de LCR de los RN afectos de sepsis bacteriana e infección por EV: media e intervalo de confianza. Se observan 2 valores en cada casilla. El primer valor corresponde a los resultados obtenidos mediante el análisis de Chi cuadrado para muestras con distribución paramétrica mientras que el segundo valor corresponde al análisis realizado mediante el Test de Kruskal Wallis para muestras no siguen una distribución normal, 132.

Tabla 11. Lesión neurológica asociada de los RN afectos de sepsis bacteriana e infección por EV: número de RN y porcentaje en cada grupo de estudio, pág. 133.

Tabla 12. Tratamiento recibido por los RN afectos de sepsis bacteriana e infección por EV: número de RN y porcentaje en cada grupo de estudio para las variables cualitativas y media e intervalo de confianza para las variables cuantitativas. ATB, antibioterapia; IGIV, Inmunoglobulina endovenosa; NPT, nutrición parenteral total, pág. 138.

Tabla 13. Evolución de los pacientes en los RN afectos de sepsis bacteriana e infección por EV, pág. 139.

Tabla 14. Regresión logística binaria: asociación con 11 variables que predicen el riesgo de presentar sepsis bacteriana versus infección por EV, pág. 146.

Tabla 15. Valores de Precisión del Modelo Predictivo para los diferentes Puntos Corte. S=Sensibilidad; E=Especificidad; PCS=Precisión; VPP=valor predictivo positivo; VPN=valor predictivo negativo; CCD=Concordancia; IC=intervalo de confianza, pág. 148.

