

Extracto de la «Guía de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica sobre prevención, diagnóstico y tratamiento de la infección neonatal por virus herpes simplex»

Luis M Prieto Tato,*** José Tomás Ramos Amador,*** María Isabel González Tomé,*** Ana Alarcón Allen,* María de la Calle Fernández Miranda,* Ana Goncé Mellgren,* Marie Antoinette Frick,*** Antoni Noguera Julian,*** David Moreno Pérez,*** Fernando Baquero Artigao***

* Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP).

** Red Nacional de Investigación Translacional en Infectología Pediátrica (RITIP).

RESUMEN

La infección herpética neonatal es una entidad muy poco frecuente, pero que se asocia a una alta morbilidad. La mayor parte de los neonatos afectos adquieren la infección por virus herpes simplex en el periodo periparto. Para que ocurra esta transmisión es necesaria la excreción viral genital, con o sin síntomas, alrededor del momento del parto. Existen intervenciones basadas en la evidencia para prevenir la transmisión del virus herpes simplex al recién nacido. La realización de una cesárea en presencia de lesiones herpéticas, y la disminución de la excreción viral administrando en las últimas semanas del embarazo tratamiento antiviral a gestantes con herpes genital activo, son las mejores medidas preventivas de las que se dispone. El diagnóstico y tratamiento precoz del herpes neonatal requiere de un alto índice de sospecha, sobre todo en ausencia de lesiones cutáneas. Se recomienda descartar la infección por herpes neonatal en aquellos recién nacidos con lesiones cutáneo mucosas, afectación del sistema nervioso central o cuadro séptico de origen no aclarado. El pronóstico de los neonatos con enfermedad cutánea en la era del aciclovir a dosis altas es excelente. El tratamiento antiviral disminuye la mortalidad de las formas diseminadas y con afectación exclusiva del sistema nervioso central, pero también mejora el pronóstico neurológico en los casos de enfermedad diseminada. De forma notable, la introducción del tratamiento supresor con aciclovir oral durante los meses siguientes a la infección aguda ha mejorado el pronóstico neurológico en los pacientes con afectación del sistema nervioso central.

Palabras clave: Infección neonatal, virus herpes simplex, prevención de la transmisión materno infantil.

Excerpt from the «Guide of the Spanish Society of Pediatric Infectious Diseases on prevention, diagnosis and treatment of neonatal infection with herpes simplex virus»

ABSTRACT

Neonatal herpes simplex virus infections are rare, but are associated with significant morbidity and mortality. Most newborns acquire herpes simplex virus infection in the peripartum period. For peripartum transmission to occur, women must be shedding the virus in their genital tracts symptomatically or asymptotically around the time of delivery. There are evidence-based interventions in pregnancy to prevent the transmission to the newborn. Caesarean section should be performed in the presence of herpetic lesions, and antiviral prophylaxis in the last weeks of pregnancy is recommended to suppress genital tract herpes simplex virus at the time of delivery. The diagnosis and early treatment of neonatal herpes simplex virus infections require a high index of suspicion, especially in the absence of skin lesions. It is recommended to rule out herpes simplex virus infections in those newborns with mucocutaneous lesions, central nervous system involvement, or septic appearance. The prognosis of newborns with skin, eye, and/or mouth disease in the high-dose acyclovir era is very good. Antiviral treatment not only improves mortality rates in disseminated and central nervous system disease, but also improves the rates of long-term neurodevelopmental impairment in the cases of disseminated disease. Interestingly, a 6-month suppressive course of oral acyclovir following the acute infection has improved the neurodevelopmental prognosis in patients with CNS involvement.

Key words: Neonatal infection, herpes simplex virus, mother-to-child transmission prevention.

Financiamiento: Ninguno. Conflicto de intereses: Ninguno.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en
<http://www.medicgraphic.com/rlip>

INTRODUCCIÓN

La infección herpética neonatal (HN) es una entidad muy infrecuente, pero asocia una importante morbilidad y mortalidad. El diagnóstico de HN requiere un alto índice de sospecha. El tratamiento con aciclovir mejora la morbilidad y mortalidad asociada a la enfermedad.

El herpes genital (HG) puede ser ocasionado por el virus herpes simplex tipo 1 (VHS-1) o tipo 2 (VHS-2). El primer episodio de infección genital se denomina *HG primario*. Cuando se produce un nuevo episodio, pero por el otro tipo, se conoce como primer episodio de *HG no primario*. En el caso de nuevos episodios por el mismo tipo, se conoce como *HG recurrente* (*Cuadro I*). Estos virus pueden transmitirse al neonato de forma vertical.

ETIOPATOGENIA

Herpes genital

El VHS-2 es la causa más frecuente de HG a nivel mundial.^{1,2} El VHS-1 es actualmente la causa más frecuente de nuevos episodios de HG en Estados Unidos.³

En la literatura médica estadounidense se describe un riesgo de adquisición de un primer episodio de HG durante un embarazo de 4%.³ De las embarazadas con historia previa sintomática de HG por VHS-2, 75% tendrá al menos una recurrencia durante el embarazo.⁴ Las mujeres con HG por VHS-1 tienen menor riesgo de recurrencia.

La identificación de los casos de HN es a menudo difícil. Se ha descrito que hasta en 80% de los casos en los que se produce la transmisión materno-infantil no existe historia previa de HG.³ Para la transmisión materno infantil es necesaria la excreción viral genital, con o sin síntomas, alrededor del momento del parto.

Herpes neonatal

El HN es una entidad infrecuente en países desarrollados con tasas de 1.65 a 3.2/100,000 nacidos vivos en países europeos como Holanda o Suiza.⁴ Clásicamente en Estados Unidos, por motivos no bien aclarados, se han descrito cifras mayores de HN con prevalencia de entre 4 y 33/100,000 nacidos vivos.³

El VHS-2 es la causa más frecuente de HN en países en vías de desarrollo.¹ La incidencia del VHS-1 ha aumentado en países desarrollados, observándose en algunos países como Australia o Estados Unidos un predominio de HN por VHS-1.⁵ Los factores de riesgo de HN se recogen en el *cuadro II*.

El riesgo de herpes neonatal es de 55% en el herpes genital primario, de 25% en primer episodio de herpes genital no primario y desciende a 2% en el herpes genital recurrente.⁶

CLÍNICA

La *infección intrauterina* por VHS es una forma grave y poco frecuente (4-5%) de infección neonatal por VHS. Se asocia fundamentalmente a la primoinfección por VHS.

La tríada clásica de afectación cutánea del sistema nervioso central (SNC) y ocular sólo se observa en uno de cada tres casos.⁷ La afectación cutánea casi siempre se presenta al nacimiento mediante lesiones activas o cicatriciales. La mortalidad de esta forma clínica es de hasta 45%. El retraso psicomotor en los supervivientes es frecuente.⁷

La *transmisión perinatal* representa aproximadamente 85% de los casos de HN. Se produce tras la exposición al virus en el tracto genital en el momento del parto. Por último, existe una forma de *transmisión postparto* (10%), que se produce tras el contacto

Cuadro I. Clasificación del tipo de herpes genital en función del resultado del *test* de detección viral de la lesión y de la serología (tipo viral específica).

Test de detección viral (PCR)	Serología (anticuerpos VHS-1)	Serología (anticuerpos VHS-2)	Clasificación de la infección por VHS
Detección VHS-1	Negativo	Negativo	Primer episodio HG primario VHS-1
	Negativo	Positivo	Primer episodio HG no primario por VHS-1
	Positivo	Negativo o positivo	HG recurrente por VHS-1
Detección VHS-2	Negativo	Negativo	Primer episodio HG primario VHS-2
	Positivo	Negativo	Primer episodio HG no primario por VHS-2
	Negativo o positivo	Positivo	HG recurrente por VHS-2

HG = Herpes genital; PCR = Reacción en cadena de la polimerasa; VHS = Virus herpes simplex.

con una persona con una infección activa por VHS, generalmente con lesiones orolabiales.

A continuación se describen las tres formas clínicas de HN asociadas a la infección perinatal y postnatal por VHS. Esta clasificación tiene implicaciones en el tratamiento y cada una de las formas clínicas de diferente pronóstico:⁸⁻¹⁰

- *Enfermedad cutáneo-ocular-oral*: representa aproximadamente 45% de las formas clínicas. Aparece habitualmente entre los días 10 y 12 de vida. En más de 80% de los casos se observarán lesiones cutáneas, generalmente vesiculosa, o bien en forma de úlceras. Pueden existir lesiones orales (úlceras) y oculares (conjuntivitis, blefaroconjuntivitis, queratitis). El pronóstico es excelente si se inicia precozmente tratamiento con aciclovir intravenoso, que evita el desarrollo de formas diseminadas o la progresión al SNC.
- *Enfermedad localizada en SNC*: representa aproximadamente una tercera parte de las formas clínicas. Su presentación es más tardía, generalmente entre los días 16 y 19 de vida. Las manifestaciones clínicas son con frecuencia inespecíficas e incluyen irritabilidad, letargia, rechazo de la ingesta, hipotermia o fiebre. En ocasiones, se observa fontanela abombada y/o crisis convulsivas focales o generalizadas.

Hasta 35% de los casos no muestran lesiones cutáneas.

- *Enfermedad diseminada*: representa aproximadamente 25% de las formas clínicas. Se define por la afectación de diversos órganos como la piel, los ojos, el hígado, los pulmones, el SNC o las glándulas suprarrenales. Clínicamente, el neonato muestra, por lo regular entre los 10 y 12 días de vida, un cuadro séptico con neumonía y/o hepatitis. El cuadro puede progresar a insuficiencia respiratoria grave, fallo hepático o coagulación intravascular diseminada, que son los factores responsables de la mortalidad. En 60-75% de los pacientes hay además afectación del SNC. La presencia de un exantema vesicular sólo se observa en 60% de los casos en el curso de la enfermedad.

DIAGNÓSTICO

Los signos clínicos iniciales del HN pueden ser sutiles e inespecíficos. El diagnóstico y tratamiento precoz del HN requiere de un alto índice de sospecha, sobre todo en ausencia de lesiones cutáneas. Ante la sospecha de HN debe realizarse estudio virológico completo al recién nacido (*Cuadro III*).

Cuadro II. Factores de riesgo de herpes neonatal.

Factor de riesgo	Comentario
Categoría de la infección herpética genital	<ul style="list-style-type: none"> • Mayor riesgo si es un primer episodio de HG (primario o no primario) que si es un HG recurrente • El riesgo de HN es de 55% en HG primario, de 25% en primer episodio de HG no primario y desciende a 2% en HG recurrente
Estatus inmunitario materno frente al herpes	<ul style="list-style-type: none"> • Mayor riesgo en infecciones primarias donde no hay inmunidad preexistente, sobre todo si se produce en las últimas seis semanas de la gestación por menor tiempo para la producción y paso transplacentario de anticuerpos maternos protectores
Tipo de parto	<ul style="list-style-type: none"> • La cesárea ha demostrado ser protectora, aunque la transmisión es posible incluso si ésta se realiza antes de la rotura de membranas
Medidas invasivas durante el parto	<ul style="list-style-type: none"> • Las técnicas invasivas de monitorización fetal pueden favorecer la transmisión
Duración de la rotura de membranas	<ul style="list-style-type: none"> • El riesgo de transmisión aumenta a partir de las cuatro horas de amniorexis • La cesárea parece disminuir el riesgo de transmisión, incluso si se realiza más allá de este intervalo
Tipo de virus herpes	<ul style="list-style-type: none"> • El VHS-1 se excreta normalmente cuando hay lesiones genitales • La excreción de VHS-2 puede ser intermitente e incluso en ausencia de lesiones, por lo que muchas veces se produce transmisión en infecciones subclínicas
Detección de virus herpes	<ul style="list-style-type: none"> • Se realiza mediante PCR de frotis de las mucosas vaginales o bien de las lesiones si las hubiere.

HG = Herpes genital; HN = Herpes neonatal; PCR = Reacción en cadena de la polimerasa; VHS = Virus herpes simplex.

El diagnóstico de laboratorio se basa fundamentalmente en la identificación del VHS mediante PCR. La PCR es de elección en LCR por su mayor sensibilidad frente al cultivo.¹¹ La PCR frente VHS en sangre tiene buena sensibilidad y se recomienda en la evaluación diagnóstica del niño con sospecha de HN en cualquiera de sus formas de presentación.¹² Debe realizarse una punción lumbar en todo neonato con sospecha de HN, incluso si se presume afectación cutánea aislada. En todo recién nacido con HN debe efectuarse estudio de neuroimagen, siendo la resonancia magnética (RM) la técnica de elección.

Cuadro III. Diagnóstico y evaluación de la infección neonatal por VHS.

1. Estudios virológicos en el recién nacido con sospecha de infección por VHS
 - Muestras de superficie (conjuntiva, boca, nasofaringe y recto) para PCR con o sin cultivo viral
 - Frotis o raspado de lesiones cutáneas o mucosas para PCR con o sin cultivo viral
 - PCR VHS en LCR
 - PCR VHS en sangre
2. Estudios de afectación orgánica en el recién nacido con infección confirmada por VHS
 - Analítica: hemograma, coagulación, gasometría y bioquímica con transaminasas, bilirrubina total y directa, iones, urea y creatinina
 - Análisis citoquímico del LCR
 - Examen oftalmológico
 - Neuroimagen
 - Electroencefalograma (si hay sospecha de afectación del SNC)
 - Ecografía abdominal (si hay clínica gastrointestinal o en caso de hepatitis o fallo hepático)
 - Radiografía de tórax (si hay clínica respiratoria)
 - Ecocardiografía (si hay sospecha de disfunción miocárdica)
 - Radiografía de abdomen (si hay clínica gastrointestinal)

LCR = Líquido cefalorraquídeo; PCR = Reacción en cadena de la polimerasa; SNC = Sistema nervioso central; VHS = Virus herpes simplex.

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

Tratamiento de la infección aguda

El inicio precoz de aciclovir mejora la morbilidad y mortalidad asociada a la enfermedad.⁹ El aciclovir intravenoso (20 mg/kg cada ocho horas) es el antiviral de elección en todas las formas de enfermedad (*Cuadro IV*).¹³ El tratamiento debe extenderse a 14 días en la forma cutáneo-ocular-oral y a 21 días en las formas diseminadas y del SNC.³

Tras el tratamiento de la enfermedad aguda, se recomienda un tratamiento supresor con aciclovir en todas las formas clínicas (300 mg/m²/dosis vía oral cada ocho horas) y durante un mínimo de seis meses.¹⁴

El tratamiento antiviral ha conseguido evitar no sólo la progresión de la enfermedad cutánea, motivo por el cual el pronóstico neurológico de estos pacientes es actualmente excelente, sino que ha mejorado también de forma significativa el pronóstico neurológico en los casos de enfermedad diseminada.³ De forma notable, la introducción del tratamiento supresor ha mejorado el pronóstico neurológico en los pacientes con afectación del SNC.¹⁴

Tratamiento de la infección por VHS en el embarazo y actuación en el neonato expuesto.

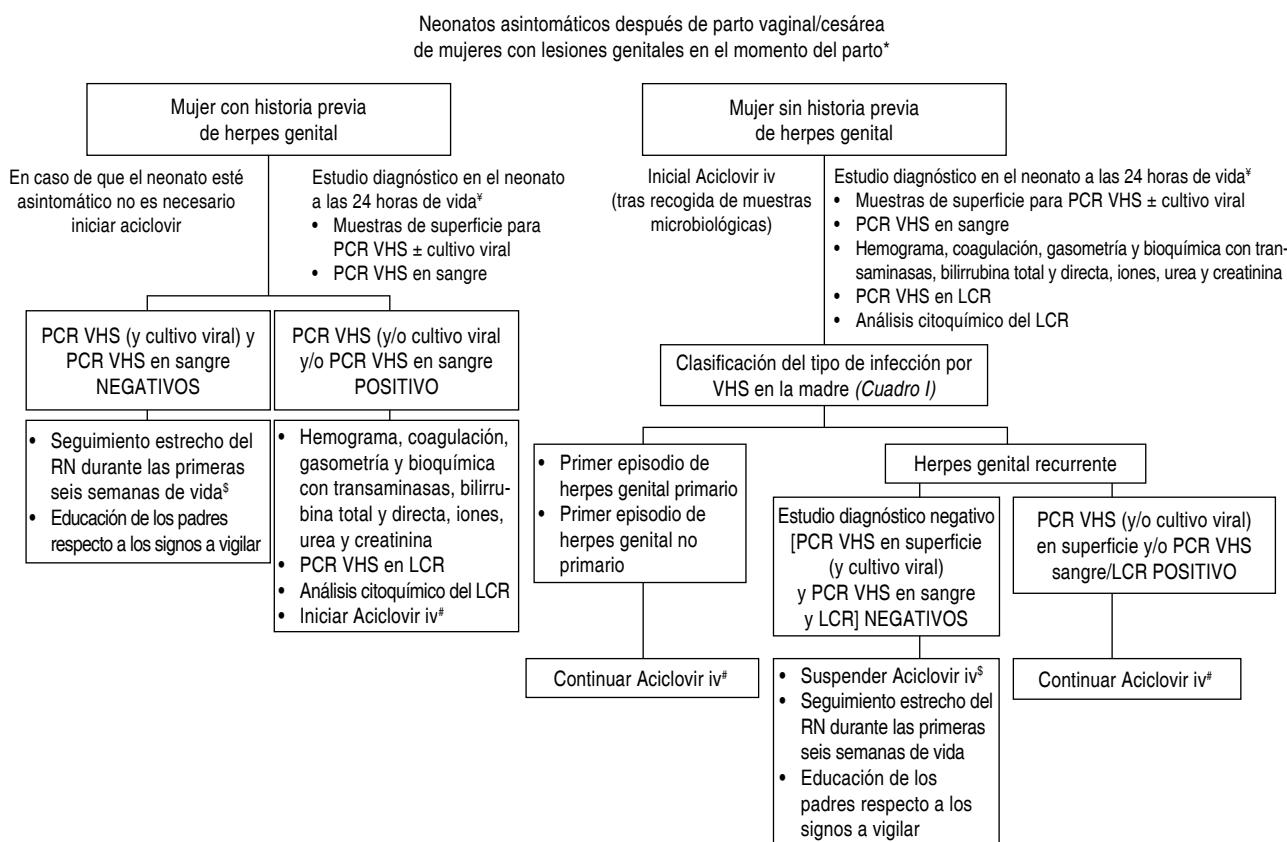
Estrategias en la prevención de la transmisión materno-infantil

El principal objetivo del tratamiento del HG en la gestación es la prevención de la transmisión materno-infantil. Administrar tratamiento antiviral para disminuir la excreción viral en gestantes con HG activo en las últimas semanas del embarazo es la mejor medida preventiva de la que se dispone antes de la realización de una cesárea en presencia de lesiones herpéticas.^{6,15}

Cuadro IV. Mortalidad al año de vida según el tipo de presentación clínica de la infección neonatal por VHS.

Presentación clínica	Mortalidad en era previa al tratamiento antiviral (%)	Mortalidad con el tratamiento con aciclovir a dosis bajas (%)	Mortalidad con el tratamiento con aciclovir a dosis altas (%)
Enfermedad diseminada	85	61	29
Enfermedad localizada en SNC	50	14	4
Enfermedad cutáneo-ocular-oral	-	0	0

SNC = sistema nervioso central; VHS = virus herpes simplex.



[†] Las recomendaciones de la duración del tratamiento con Aciclovir iv. se describen en el Apartado 5. En el caso de que el paciente se encuentre asintomático con PCR VHS en sangre y LCR negativas y con estudio citoquímico en LCR normal y ALT con un valor menor de dos veces el límite alto de la normalidad, puede suspenderse el aciclovir iv. tras 10 días de tratamiento (**Tratamiento preventivo**).

* Previamente a la aplicación de este algoritmo, hay que asegurarse junto con el microbiólogo de la disponibilidad de las técnicas y que los tiempos de respuesta son adecuados. [†] El estudio diagnóstico y el tratamiento se realizarán previamente en caso de que el recién nacido presente signos de infección por VHS. Algunos expertos recomiendan la realización de tomas de muestra y el inicio de tratamiento de forma inmediata tras el parto en caso de rotura prolongada de membranas y en el caso de recién nacidos prematuros. [§] Si el recién nacido se encuentra asintomático y la PCR es negativa, puede valorarse el alta hospitalaria a las 48 horas si hay condiciones adecuadas para una vigilancia domiciliaria y de acceso inmediato al hospital.

Figura 1. Protocolo de actuación en el hijo de madre que presenta lesiones herpéticas genitales en el momento del parto.

En la *figura 1* se describen los posibles escenarios y el protocolo a seguir con respecto al hijo de madre que presenta lesiones genitales herpéticas en el momento del parto.¹⁶

REFERENCIAS

1. Looker KJ, Magaret AS, Turner KM, Vickerman P, Gottlieb SL, Newman LM. Global estimates of prevalent and incident herpes simplex type 2 infections in 2012. *PLoS ONE*. 2015; 10 (1): e114989.
2. Gnann JW Jr., Whitley RJ. Genital herpes. *N Engl J Med*. 2016; 375: 666-674.
3. James SH, Kimberlin DW. Neonatal herpes simplex virus infection. *Infect Dis Clin North Am*. 2015; 29 (3): 391-400.
4. Pinninti SG, Kimberlin DW. Management of neonatal herpes simplex virus infection and exposure. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2014; 99 (3): F240-244.
5. Jones CA, Raynes-Greenow C, Isaacs D; Neonatal HSV Study Investigators and Contributors to the Australian Paediatric Surveillance Unit. Population-based surveillance of neonatal herpes simplex virus infection in Australia, 1997-2011. *Clin Infect Dis*. 2014; 59 (4): 525-531.
6. Brown ZA, Wald A, Morrow RA, Selke S, Zeh J, Corey L. Effect of serologic status and cesarean delivery on transmission rates of herpes simplex virus from mother to infant. *JAMA*. 2003; 289 (2): 203-209.
7. Marquez L, Levy ML, Munoz FM, Palazzi DL. A report of three cases and review of intrauterine herpes simplex virus infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2011; 30 (2): 153-157.

8. Whitley R, Arvin A, Prober C, Corey L, Burchett S, Plotkin S et al. Predictors of morbidity and mortality in neonates with herpes simplex virus infections. *N Engl J Med.* 1991; 324: 450-454.
9. Kimberlin DW, Lin CY, Jacobs RF, Frenkel LM, Gruber WC, Rathore M et al. Natural history of neonatal herpes simplex virus infections in the acyclovir era. *Pediatrics.* 2001; 108 (2): 223-229.
10. Whitley RJ, Nahmias AJ, Visintine AM, Fleming CL, Alford CA. The natural history of herpes simplex virus infection of mother and newborn. *Pediatrics.* 1980; 66 (4): 489-494.
11. Kimberlin DW, Lakeman FD, Arvin AM, Prober CG, Corey L, Powell DA et al. Application of the polymerase chain reaction to the diagnosis and management of neonatal herpes simplex virus disease. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group. *J Infect Dis.* 1996; 174 (6): 1162.
12. Cantey JB, Mejías A, Wallihan R, Doern C, Brock E, Salamon D et al. Use of blood polymerase chain reaction testing for diagnosis of herpes simplex virus infection. *J Pediatr.* 2012; 161 (2): 357-361.
13. Kimberlin DW, Lin CY, Jacobs RF, Powell DA, Corey L, Gruber WC et al. Safety and efficacy of high-dose intravenous acyclovir in the management of neonatal herpes simplex virus infections. *Pediatrics.* 2001; 108 (2): 230-238.
14. Kimberlin DW, Whitley RJ, Wan W, Powell DA, Storch G, Ahmed A et al. Oral acyclovir suppression and neurodevelopment after neonatal herpes. *N Engl J Med.* 2011; 365: 1284-1292.
15. Hollier LM, Wendel GD. Third trimester antiviral prophylaxis for preventing maternal genital herpes simplex virus (HSV) recurrences and neonatal infection. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008; 1: CD004946.
16. Kimberlin DW, Baley J, Committee of infectious diseases, Committee of fetus and newborn. Guidance on management of asymptomatic neonates born to women with active genital herpes lesions. *Pediatrics.* 2013; 131 (2): e635-646.

*Correspondencia:***Luis Manuel Prieto**

E-mail: Imprieto.hugf@salud.madrid.org