

Guía para el abordaje de la mujer embarazada y el recién nacido expuesto o infectado por virus herpes simple. Enfoque prenatal y neonatal

Guidelines to approaching pregnant women and newborns exposed to or infected by herpes simplex virus. Prenatal and neonatal approach

Guia para a abordagem de mulheres grávidas e crianças recém-nascidas expostas e/ou infectadas por vírus simples de herpes. Abordagem pré-natal e neonatal

Catalina Vaz Ferreira¹, Helena Sobrero², Mario Moraes³, Catalina Pirez⁴,
Mónica Pujadas⁵, Federica Badía⁶, Fernanda Blasina⁷, Verónica Fiol⁸

Introducción

La prevalencia de transmisión perinatal de virus herpes simple (VHS) se encuentra estimada en 1/3.200 nacimientos por año, con el VHS-1 como el principal responsable de las infecciones neonatales, que se aísla en el 80% de las lesiones genitales⁽¹⁾. La seroprevalencia de los distintos tipos virales varía según la edad, raza y zona geográfica que se analice. En mujeres embarazadas se estima que el 20%-30% tienen evidencia serológica de infección por VHS-2^(1,2). En la población pediátrica-escolar es mayor la prevalencia de VHS-1. Ambos tipos virales pueden causar enfermedad en el recién nacido, pero es más frecuente el VHS-1.

La importancia del tema radica en su elevada carga de morbimortalidad en la población neonatal con consecuencias devastadoras a nivel del desarrollo neurológico. El enfoque actual en el mundo ha evolucionado a un abordaje basado en los factores de riesgo presentes al nacimiento y

no en la evidencia de síntomas para el inicio de tratamiento empírico con aciclovir en el recién nacido.

La infección se puede adquirir en el útero, intraparto o posnatal. La madre es la fuente de infección para las dos primeras de estas vías de transmisión, y la más frecuente es la intraparto, que representa el 85% de los casos. La transmisión al feto puede ocurrir por vía hematogénica en fase de viremia materna, o ascendente con membranas íntegras. El VHS tiene escasa capacidad teratógena, sin embargo existen casos aislados descritos de defectos después de infección materna en el 1^{er} y 2^o trimestre. Estos raros casos suelen ser muy graves. Las manifestaciones fetales pueden incluir microcefalia, hepatosplenomegalia, restricción del crecimiento intrauterino, y muerte fetal intraútero⁽³⁾.

Con respecto a la adquisición posnatal de la infección por VHS, la madre puede ser una fuente de infección de un sitio no genital, u otros contactos familiares/cuidadores de salud.

1. Asist. Depto. Neonatología. Facultad de Medicina. UDELAR. Servicio Recién Nacidos. Hospital de la Mujer. CHPR.

2. Prof. Adj. Depto. Neonatología. Facultad de Medicina. UDELAR. Servicio Recién Nacidos. Hospital de la Mujer. CHPR.

3. Prof. Agdo. Depto. Neonatología. Facultad de Medicina. UDELAR. Servicio Recién Nacidos. Hospital de la Mujer. CHPR.

4. Prof. Clínica Pediátrica. Facultad de Medicina. UDELAR. Diplomatura Infectología Pediátrica. CHPR.

5. Prof. Agda. Clínica Pediátrica. Diplomatura Infectología Pediátrica. Facultad de Medicina. UDELAR. CHPR.

6. Prof. Adj. Diplomatura Infectología Pediátrica. Clínica Pediátrica. Facultad de Medicina. UDELAR. CHPR.

7. Prof. Servicio Neonatología Hospital de Clínicas Dr. Manuel Quintela.

8. Prof. Adj. Clínica Ginecotocológica A. Facultad de Medicina. UDELAR. Hospital de la Mujer. CHPR.

Depto. Neonatología. Facultad de Medicina. UDELAR. Servicio Recién Nacidos. Hospital de la Mujer. CHPR.

Trabajo inédito.

Declaramos no tener conflicto de interés.

Este trabajo ha sido aprobado unánimemente por el Comité Editorial.

Fecha recibido: 31 marzo 2021

Fecha aprobado: 20 abril 2021

doi: 10.31134/AP.92.2.7

El riesgo de infección del recién nacido varía según el estatus serológico materno: es de 60%-80% en el caso de primoinfección, 25% en primer episodio de infección no primaria y 2%-3% en reactivación^(1,4). Por este motivo, en la evaluación inicial de un recién nacido expuesto, es fundamental contar con la paraclínica materna que nos permita catalogar según el estatus serológico materno si la madre cursa un episodio de primoinfección, un primer episodio de infección no primaria o un caso de reactivación viral.

Los factores de riesgo que aumentan la probabilidad de transmisión de VHS al recién nacido de una madre con VHS genital activo en el momento del parto incluyen⁽⁴⁻⁶⁾:

1. Tipo de infección materna (primaria versus recurrente).
2. Estado de anticuerpos maternos.
3. Duración de la rotura de membranas (mayor de 6 horas).
4. Integridad de las barreras mucocutáneas.
5. Modo de parto (cesárea versus parto vaginal).

La infección neonatal por VHS se clasifica según su extensión en una de tres categorías, con diferente morbilidad asociada:

1. Enfermedad diseminada, cuando involucra múltiples órganos que incluyen, entre otros, el pulmón, el hígado, las glándulas suprarrenales, el cerebro y la piel.
2. Infección del sistema nervioso central (SNC), afecta al cerebro y también puede mostrar lesiones en la piel o la boca.
3. Infección de la piel, ojos y boca, una vez descartado la afectación sistémica y del SNC.

La infección diseminada puede manifestarse como hepatitis severa, coagulopatía intravascular diseminada, neumonitis y afectación del SNC (observada en 60% a 75% de los casos). La edad media de presentación es de alrededor de 11 días. Más del 40% de la enfermedad por VHS diseminada no desarrolla hallazgos en la piel durante el curso de la enfermedad, lo que puede retrasar el diagnóstico.

La enfermedad neonatal por VHS en el SNC puede presentarse como convulsiones (focales o generalizadas), letargo, mala alimentación, irritabilidad o aumento de la irritabilidad, temblores, inestabilidad de la temperatura y fontanela abultada. La edad media de presentación es de alrededor de 16 días. Aproximadamente el 60%-70% de los recién nacidos con enfermedad del SNC también tendrán manifestaciones en la piel en algún momento del curso de la enfermedad. La mortalidad generalmente se debe a la devastadora destrucción del

cerebro y la atrofia asociada, que causa disfunción neurológica y autonómica.

La enfermedad de la piel, los ojos y la boca tiene los mejores resultados, prácticamente sin mortalidad y con la morbilidad asociada únicamente con las recidivas cutáneas, pero sin secuelas neurológicas. La edad media de presentación es de alrededor de 12 días, pero puede aparecer dentro de las primeras 6 semanas de vida. Si no se trata, es probable que progrese a una enfermedad diseminada o del SNC.

El objetivo de este documento es proveer al clínico un protocolo de evaluación de embarazadas con lesiones sospechosas herpéticas, valoración paraclínica, prevención y tratamiento, así como guiar en el abordaje clínico paraclínico y terapéutico de los recién nacidos expuestos a VHS o diagnosticados con infección por VHS. Como objetivo secundario, alertar a los profesionales de la salud sobre una patología subdiagnosticada con elevado impacto en la morbilidad infantil.

Recomendaciones para el abordaje de embarazadas con lesiones sospechosas herpéticas durante el embarazo y el nacimiento. Estrategias de prevención

Los antecedentes de herpes de la mujer deben evaluarse al principio del embarazo, tanto herpes genital como orofacial⁽³⁾. Es importante que los profesionales que realizan el control del embarazo incluyan en la anamnesis al momento de la captación del embarazo este dato, de forma de poder asesorar a la mujer, y tomar las medidas de prevención necesarias.

Esto permite clasificar dos grandes grupos de mujeres:

1. con antecedentes de herpes recurrente, genital u orofacial, y
2. sin antecedentes de herpes.

1. En los casos de embarazadas con antecedentes de herpes genital recurrente, es importante informar sobre los riesgos de transmisión del VHS al recién nacido en el momento del parto.

Las mujeres deben ser informadas de que deben alertar al equipo de salud en caso de presentar lesiones activas o síntomas prodrómicos al momento del nacimiento. También es importante el examen genital durante el inicio del trabajo de parto, para descartar lesiones genitales activas. Aunque en el contexto de la enfermedad materna recurrente la incidencia de enfermedad neonatal es baja, el riesgo de herpes neonatal es mayor en los casos de recién nacidos por parto (7,7%) en comparación con los que nacieron por cesárea (1,2%), por lo que en caso de lesiones genitales sugestivas de herpes o síntomas

prodrómicos se debe ofrecer una cesárea⁽⁷⁾. Sin embargo, la cesárea no previene por completo la transmisión vertical al recién nacido, ya que existen casos de transmisión vertical en casos de cesárea realizada antes de la rotura de membranas.

2. En los casos de mujeres sin antecedentes de herpes recurrente conocido, la aparición de lesiones compatibles con herpes durante el embarazo debe inicialmente considerarse una primoinfección por herpes.

Ante la constatación de lesiones genitales, de ser posible, se recomienda realizar estudio de PCR para ADN de VHS de las lesiones, de forma de confirmar la infección. En caso de primoinfección en tercer trimestre, puede solicitarse la detección de anticuerpos (IgG para VHS-1 y VHS-2).

En esos casos, es si es posible realizar la correlación entre el tipo viral y el estado serológico, se puede clasificar la infección materna en tres categorías:

1. Primoinfección: PCR de lesión genital positivo para VHS-1 o VHS-2 serología (IgG) negativa para ambos virus.
2. Primer episodio de infección no primaria: PCR de lesión genital positivo para VHS-1 con serología negativa para VHS-1 pero positiva para VHS- 2 o viceversa.
3. Infección recurrente: PCR de lesión genital positivo para VHS-1 o VHS-2 con serología materna positiva para el mismo virus.

Si el planteo es de una primoinfección por VHS o de un primer episodio de infección no primaria, se sugiere realizar tratamiento antiviral por vía oral a la mujer para reducir la duración y la gravedad de los síntomas, así como para reducir la duración de la diseminación viral. El tratamiento recomendado es aciclovir vía oral, 400mg/8h o valaciclovir vía oral, 1g /12h durante 7-10 días en el momento del diagnóstico clínico en cualquier trimestre de la gestación. En pacientes que tienen una enfermedad grave, el tratamiento oral se puede extender por más de 10 días si las lesiones no han cicatrizado. El aciclovir se puede administrar por vía intravenosa a mujeres embarazadas con infección genital grave por VHS o con infecciones herpéticas diseminadas.

Si estos episodios ocurren en el tercer trimestre, se puede considerar continuar la terapia antiviral hasta el nacimiento.

Resumen de estrategias para evitar la transmisión periparto de VHS

Las estrategias que han demostrado reducir el riesgo de transmisión perinatal se basan en evitar el contacto del

recién nacido durante el pasaje por el canal de parto con lesiones genitales activas y son las siguientes^(1,3,7,8):

1. A toda mujer con lesiones genitales activas presumiblemente herpéticas al momento del parto o síntomas prodrómicos, el Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia recomienda la realización de cesárea electiva de preferencia con membranas íntegras. Este procedimiento reduce el riesgo de transmisión, aunque no lo elimina completamente.
2. En caso de rotura prematura de membranas antes del término, donde es preferible prolongar el embarazo, se recomienda el uso de antivirales supresores hasta el parto.
3. En mujeres con herpes genital u orales recurrentes se recomienda terapia supresiva viral con aciclovir o valaciclovir oral desde la semana 36 de embarazo para reducir las lesiones genitales activas al momento del parto y la tasa de detección de ADN viral por PCR, lo que consecuentemente reduce la tasa de cesáreas. Esta práctica reduce, pero no elimina el riesgo de transmisión perinatal⁽⁹⁾.
4. Si la primoinfección materna ocurre en el tercer trimestre, especialmente en las 6 semanas previas al nacimiento, se recomienda realizar una cesárea, independientemente de que las lesiones estén activas o no al momento del nacimiento⁽⁷⁾.

Abordaje del recién nacido expuesto a VHS (tabla 1)

Escenario de alto riesgo

- **Si PCR en sangre, LCR y mucosas es negativa, no se probó infección.** Mantener tratamiento i-v por 10 días en caso de primoinfección materna para prevenir que la exposición progrese a enfermedad. En caso de reactivación se podrá suspender aciclovir con la PCR negativa.
- **Si PCR es positiva en LCR, sangre o mucosas, la infección está probada.** Se mantendrá tratamiento con aciclovir 60 mg/kg/día en 3 dosis i/v por 14 días si presenta enfermedad piel-ojo-boca o por 21 días si enfermedad SNC o diseminada.

Escenario de bajo riesgo

- **Si PCR en sangre y mucosas es negativa, no se probó infección.** Educar a la familia en detección precoz de signos de alarma. No inicia aciclovir salvo que la rotura de membranas sea mayor de 6 horas o el recién nacido menor de 37 semanas.
- **Si PCR en sangre o mucosas es positiva, la infección está probada.** Obtener PCR para VHS y citológico en LCR. Iniciar aciclovir 60 mg/kg/día en 3

Tabla 1. Recién nacido expuesto: asintomático, nacido por parto o cesárea, **madre con lesiones genitales activas al momento del parto.**

<p>Obtener PCR para VHS de lesiones genitales y serología para VHS-1 y VHS-2</p> <p>¿Historia materna previa de lesiones genitales?</p>	
<p>No</p> <p>Escenario 1</p> <p>Alto riesgo</p> <p>Obtener del RN a las 24 h de vida:</p> <ul style="list-style-type: none"> - PCR en sangre - PCR de mucosas yugal, nasofaríngea o conjuntiva. - PCR de LCR y citoquímico - ALT sérica <p>Iniciar aciclovir i-v 60 mg/kg/día dividido en 3 dosis.</p>	<p>Sí</p> <p>Escenario 2</p> <p>Bajo riesgo</p> <p>Obtener del RN a las 24 h de vida:</p> <ul style="list-style-type: none"> - PCR de superficies mucosas - PCR en sangre <p>Si RN se mantiene asintomático no iniciar aciclovir.</p>

dosis i-v por 14 días si presenta enfermedad piel-ojo-boca o por 21 días si enfermedad SNC o diseminada.

No es necesario separar al recién nacido de la madre en casos de lesiones genitales herpéticas. Se instruirá en el lavado de manos y en evitar contacto entre lesiones, sus manos y el recién nacido, ya sean genitales o de otras áreas. La lactancia materna no se debe interrumpir, aun en casos donde la madre recibe terapia con valaciclovir, ya que este no alcanza concentraciones importantes en leche materna^(9,10).

Enfermedad probada por VHS en recién nacidos

El diagnóstico de infección por VHS neonatal requiere la obtención de muestras de diferentes sitios para la realización de PCR:

1. Exudado de conjuntiva, mucosa nasofaríngea y recto en misma tórula y en ese orden.
2. Muestra del contenido de las vesículas.
3. Muestra de LCR y de sangre.

Consideraciones de la PCR para VHS

La PCR en LCR puede ser negativa si la extracción fue en etapas precoces de la infección, si hay proteínas o sangre que funcionan como inhibidores. Sensibilidad de 75%-100%. Especificidad 96%-100%.

PCR en sangre: utilidad para el diagnóstico, no para el seguimiento, puede permanecer positiva hasta 120 días de vida.

La valoración paraclínica en el paciente en que se confirma la infección por herpes implica hemograma

con recuento plaquetario, función hepática, función renal, fondo de ojo. En los casos en que se confirme infección del SNC deberá pedirse EEG y RM de preferencia luego de los 7 días de inicio del cuadro.

Una vez confirmada la infección, se iniciará tratamiento a altas dosis con aciclovir i/v (60 mg/kg/día en 3 dosis).

La duración del tratamiento será de 14 o 21 días, según se trate de enfermedad localizada en piel-ojos-boca o diseminada/SNC respectivamente. Dosis altas de aciclovir i/v han demostrado que reducen la mortalidad y mejoran los resultados neurológicos a largo plazo entre los sobrevivientes^(6,11).

En los recién nacidos con PCR positiva para VHS en LCR se deberá repetir la PL con PCR para VHS cercana a los 21 días de tratamiento. Si el resultado es negativo se discontinuará el tratamiento a los 21 días, mientras que si el resultado es positivo se extenderá 7 días más (28 días total) y se repetirá la PL en día 28. **Siempre para suspender tratamiento deberá contarse con PCR para VHS negativa en LCR**^(1,12).

Se recomienda continuar con terapia supresiva antiviral con aciclovir a dosis de 300 mg/m²/dosis administradas tres veces al día vía oral por 6 meses. Con este plan de tratamiento se han observado mejores resultados en el neurodesarrollo a largo plazo y una menor tasa de recurrencia^(6,9,12).

El aciclovir es altamente efectivo contra el VHS, con un buen perfil de seguridad y buena distribución por todos los tejidos del cuerpo. Alcanza niveles en LCR aproximadamente del 50% de los niveles séricos⁽¹¹⁾. Aunque raro, se ha reportado resistencia a aciclovir, y el foscarnet es de segunda línea.

Se deberá controlar niveles de neutrófilos en sangre a las 2 y 4 semanas de iniciado el tratamiento dado el efecto mielosupresor del aciclovir. Si el recuento absoluto de neutrófilos cae por debajo de 500 células/mm³ se considerará factor estimulante de colonias de granulocitos antes que suspender terapia antiviral^(6,10).

Referencias bibliográficas

1. **James S, Kimberlin D.** Neonatal herpes simplex virus infection: epidemiology and treatment. *Clin Perinatol* 2015; 42(1):47-59.
2. **Martin R, Fanaroff A, Walsh M, Fanaroff M.** Neonatal: perinatal medicine. diseases of the fetus and infant. 10 ed. Philadelphia, PA: Elsevier, 2014.
3. **Money D, Steben M.** No. 208 guidelines for the management of herpes simplex virus in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can* 2017; 39(8):e199-e205.
4. **Kimberlin D, Baley J.** Guidance on management of asymptomatic neonates born to women with active genital herpes lesions. *Pediatrics* 2013; 131(2):e635-46.
5. **Khan A, Morris S, Bhutta Z.** Neonatal and perinatal infections. *Pediatr Clin North Am* 2017; 64(4):785-98.
6. **Wilson , Nizet V, Maldonado I, Remington J, Klein J.** Remington and Klein's infectious diseases of the fetus and newborn infant. 8 ed. Philadelphia, PA: Elsevier-Saunders, 2016.
7. **American College of Obstetricians and Gynecologists.** Management of genital herpes in pregnancy: ACOG Practice Bulletin Number 220. *Obstet Gynecol* 2020; 135(5):e193-e202.
8. **Harris J, Holmes A.** Neonatal herpes simplex viral infections and acyclovir: an update. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2017; 22(2):88-93.
9. **Hollier L, Workowski K.** Treatment of sexually transmitted infections in women. *Infect Dis Clin North Am* 2008; 22(4):665-91.
10. **Poole C, Kimberlin D.** Antiviral drugs in newborn and children. *Pediatr Clin North Am* 2017; 64(6):1403-15.
11. **Kimberlin D, Whitley R, Wan W, Powell D, Storch G, Ahmed A, et al.** Oral acyclovir suppression and neurodevelopment after neonatal herpes. *N Engl J Med* 2011; 365(14):1284-92.
12. **Demmler G.** Neonatal herpes simplex virus infection: clinical features and diagnosis. En: Post T, ed. UpToDate. Waltham, MA. UpToDate, 2021. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/neonatal-herpes-simplex-virus-infection-clinical-features-and-diagnosis>. [Consulta: 15 mayo 2020].

Correspondencia: Dra. Catalina Vaz Ferreira.
Correo electrónico: catalinavazferreira@gmail.com

Todos los autores declaran haber colaborado en forma significativa
Catalina Vaz Ferreira ORCID 0000-0002-9724-7047, Helena Sobrero ORCID 0000-0002-6142-0717,
Mario Moraes ORCID 0000-0002-5174-2405, Catalina Pirez ORCID 0000-0002-6165-0678,
Mónica Pujadas ORCID 0000-0002-6396-5163, Federica Badía ORCID 0000-0003-1434-6048,
Fernanda Blasina ORCID 0000-0001-6697-5570, Verónica Fiol ORCID 0000-0002-4808-9302