

**HOSPITAL DEL NIÑO DOCTOR JOSÉ RENÁN ESQUIVEL
DEPARTAMENTO DE MEDICINA. SERVICIO DE INFECTOLOGÍA
PROTOCOLO DE ATENCIÓN DE HERPES CONGÉNITO**

1. AUTOR
2. REVISORES
3. DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES
4. JUSTIFICACIÓN
5. ALCANCE
6. PROPÓSITO
7. OBJETIVO GENERAL
8. OBJETIVOS ESPECÍFICOS
9. NOMBRE DE LA ENFERMEDAD
10. DEFINICIÓN
11. EPIDEMIOLOGÍA
12. MANIFESTACIONES CLÍNICAS
13. DIAGNÓSTICO
14. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL
15. TRATAMIENTO
16. EVOLUCIÓN Y PRONÓSTICO
17. SEGUIMIENTO
18. PREVENCIÓN
19. REFERENCIAS

| | | | |
|---|---|--|----------------|
|  | HOSPITAL DEL NIÑO DOCTOR JOSÉ RENÁN ESQUIVEL Departamento de Medicina | CÓDIGO: PR-19-16 | Página 2 de 11 |
| | Título Protocolo de Atención de Herpes Congénito | Edición: Mayo 2020 | |
| | Elaborado: Dra. Ximena Norero Servicio de Infectología | Revisión N°: 0 | |
| | Aprobado: : Dr. Francisco Lagrutta Jefe de Departamento de Docencia | Revisado: Dr. Xavier Sáez-Llorens, Jefe de Servicio de Infectología | |

1. AUTOR:

Dra. Ximena Norero, Servicio de Infectología Hospital del Niño: Dr. José Renán Esquivel

2. REVISORES:

Dra. Elizabeth Castaño, Dra. Dora Estripeaut, Dra. Jackeline Levy, Servicio de Infectología, Oficina de Calidad y Seguridad del Paciente.

3. DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES:

El autor y los revisores que contribuyeron en la elaboración y revisión de este documento declaran que no existen conflictos de intereses que puedan influir en el contenido.

4. JUSTIFICACIÓN

La infección por Virus Herpes Simplex (VHS) en neonatos con lleva una alta morbi-mortalidad y secuelas importantes a largo plazo. En los últimos años esta infección ha presentado un aumento en su incidencia: El VHS tipo 2 infecta alrededor del 30% de mujeres mayores de 30 años de edad en Colombia, Costa Rica, México y Panamá. Desafortunadamente, la identificación de recién nacidos en riesgo es difícil, porque entre el 60 y 80% de los recién nacidos infectados, son hijos de madres asintomáticas al momento del parto y/o sin antecedentes de infección por VHS.

5. ALCANCE

La población de este protocolo incluye todo los recién nacidos con sospecha o diagnóstico de infección congénita por el virus herpes.

Los usuarios potenciales del protocolo de atención son todos aquellos profesionales de la salud que intervienen en la atención de los recién nacidos con sospecha o diagnóstico confirmado de infección por virus herpes.

6. PROPÓSITO

Elaborar e implementar un protocolo de atención que nos permita atender de una manera uniforme e integral a todos los recién nacidos con sospecha o diagnóstico confirmado de infección congénita por virus herpes que se atienden en el Hospital del Niño Dr. José Renán Esquivel.

| | | | |
|---|---|--|----------------|
|  | HOSPITAL DEL NIÑO DOCTOR JOSÉ RENÁN ESQUIVEL Departamento de Medicina | CÓDIGO: PR-19-16 | Página 3 de 11 |
| | Título Protocolo de Atención de Herpes Congénito | Edición: Mayo 2020 | |
| | Elaborado: Dra. Ximena Norero Servicio de Infectología | Revisión N°: 0 | |
| | Aprobado: : Dr. Francisco Lagrutta Jefe de Departamento de Docencia | Revisado: Dr. Xavier Sáez-Llorens, Jefe de Servicio de Infectología | |

7. OBJETIVO GENERAL

Establecer un protocolo de diagnóstico y tratamiento de la infección por virus herpes en el recién nacido.

8. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a. Capacitar al personal médico en el adecuado diagnóstico y manejo de la enfermedad.
- b. Elevar la calidad de la atención médica de los recién nacidos.
- c. Ofrecer información actualizada para optimizar la orientación clínica-terapéutica de la enfermedad

9. NOMBRE DE LA ENFERMEDAD

P35.2 Infección congénita por virus del herpes simple

10. DEFINICIÓN

La infección por virus herpes en el recién nacido por transmisión vertical del virus del herpes simple de la madre al recién nacido, confirmada por aislamiento o detección del virus en muestras de lesiones en piel, hisopado de mucosas, suero o LCR en el recién nacido, con o sin presencia de síntomas asociados.

11. EPIDEMIOLOGÍA

La infección por VHS del neonato es una enfermedad rara con una tasa estimada de aproximadamente 1 en 3,200 nacimientos vivos.

En los Estados Unidos, estudios recientes reportan una tasa nacional de 9,6 casos de herpes virus neonatal por 100,000 nacimientos vivos.

Se ha reportado una seroprevalencia entre 20% y 30% en embarazadas. Dos tercios de las mujeres que adquieren la infección por VHS genital durante el embarazo son asintomáticas o tienen síntomas no específicos.

En España, las infecciones genitales por VHS han aumentado en los últimos años. El VHS-2 ha sido tradicionalmente el más aislado en muestras genitales, tendencia que se sigue manteniendo en la actualidad. La seroprevalencia de la infección por VHS-2 en adultos es del 5-10%.

El primer episodio de infección genital se denomina herpes genital primario, que puede ser por VHS-1 o VHS-2. Cuando se produce un nuevo episodio por el otro tipo, se conoce como primer episodio de herpes genital no primario. En el caso de nuevos episodios por el mismo tipo, se conoce como recurrente.

| | | | |
|---|---|--|----------------|
|  | HOSPITAL DEL NIÑO DOCTOR JOSÉ RENÁN ESQUIVEL Departamento de Medicina | CÓDIGO: PR-19-16 | Página 4 de 11 |
| | Título Protocolo de Atención de Herpes Congénito | Edición: Mayo 2020 | |
| | Elaborado: Dra. Ximena Norero Servicio de Infectología | Revisión N°: 0 | |
| | Aprobado: : Dr. Francisco Lagrutta Jefe de Departamento de Docencia | Revisado: Dr. Xavier Sáez-Llorens, Jefe de Servicio de Infectología | |

Estos virus pueden transmitirse al neonato de forma vertical. La infección herpética neonatal (herpes neonatal [HN]) es muy infrecuente, pero debe ser debidamente reconocida y tratada precozmente.

Entre las mujeres con historia de herpes genital adquirido antes del embarazo, 75% tienen al menos una recurrencia durante el embarazo y el 14% tienen síntomas o lesiones prodrómicas al momento del parto. La infección por VHS primaria en el último trimestre del embarazo tiene una tasa de transmisión de 30-50%.

El VHS tipo 2 infecta alrededor del 30% de mujeres mayores de 30 años de edad en Colombia, Costa Rica, México y Panamá. Desafortunadamente, la identificación de recién nacidos en riesgo es difícil, porque entre el 60 y 80% de los recién nacidos infectados, son hijos de madres asintomáticas al momento del parto y/o sin antecedentes de infección por VHS.

| | | | |
|---|---|--|----------------|
|  | HOSPITAL DEL NIÑO DOCTOR JOSÉ RENÁN ESQUIVEL Departamento de Medicina | CÓDIGO: PR-19-16 | Página 5 de 11 |
| | Título Protocolo de Atención de Herpes Congénito | Edición: Mayo 2020 | |
| | Elaborado: Dra. Ximena Norero Servicio de Infectología | Revisión N°: 0 | |
| | Aprobado: : Dr. Francisco Lagrutta Jefe de Departamento de Docencia | Revisado: Dr. Xavier Sáez-Llorens, Jefe de Servicio de Infectología | |

Factores de riesgo

Tabla 1. Factores de riesgo

| Factor de riesgo | Comentario |
|------------------------------------|--|
| infección herpética genital | <ul style="list-style-type: none"> - Mayor riesgo si primer episodio de herpes genital primario que si es un herpes genital recurrente. - El riesgo de herpes neonatal es del 55% en herpes genital primario , del 25% en primer episodio de herpes genital no primario, y desciende al 2% en herpes genital recurrente. |
| Estatus inmunitario materno | - Mayor riesgo en infecciones primarias, donde no existe inmunidad preexistente; sobre todo si se produce en las últimas 6 semanas de la gestación, por menor tiempo para la producción y paso transplacentario de anticuerpos maternos protectores. |
| Tipo de parto | - La cesárea ha demostrado ser protectora, aunque la transmisión es posible incluso si esta se realiza antes de la rotura de membranas |
| Medidas invasivas durante el parto | - 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 4h de amniorrexis -La cesárea parece disminuir el riesgo de transmisión incluso si se realiza más allá de este intervalo de tiempo |
| 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 |

| | | | |
|---|---|--|----------------|
|  | HOSPITAL DEL NIÑO DOCTOR JOSÉ RENÁN ESQUIVEL Departamento de Medicina | CÓDIGO: PR-19-16 | Página 6 de 11 |
| | Título Protocolo de Atención de Herpes Congénito | Edición: Mayo 2020 | |
| | Elaborado: Dra. Ximena Norero Servicio de Infectología | Revisión N°: 0 | |
| | Aprobado: : Dr. Francisco Lagrutta Jefe de Departamento de Docencia | Revisado: Dr. Xavier Sáez-Llorens, Jefe de Servicio de Infectología | |

12. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas clínicos asociados con la infección por herpes neonatal son a menudo inespecíficos, pueden pasar desapercibidos o incluso ser atribuidos a otro proceso como la sepsis bacteriana. La infección por HSV neonatal se divide en tres grupos clínicos:

- Infección en piel y mucosas (SEM): Piel, ojos y boca.
- Sistema Nervioso Central: Encefalitis con o sin SEM.
- Enfermedad diseminada: Infección en múltiples sistemas y órganos que pueden incluir hepatitis, neumonitis y coagulación intravascular diseminada.

Tabla 2. Presentación clínica de Infección por Virus Herpes en Neonatos

| CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS | ENFERMEDAD DISEMINADA | SNC | SEM (Enfermedad Mucocutánea) |
|--|--|--|--------------------------------|
| Vía de Contagio | Periparto-Postparto | Periparto-Postparto | Periparto-Postparto |
| Frecuencia | 25% | 30% | 45% |
| Sitio de afección | SNC, hígado, pulmón, adrenal, piel, ojo, mucosas | SNC con o sin SEM | Piel, ojos, vesículas cutáneas |
| Presentación clínica | Encefalitis, falla hepática, falla respiratoria, CID | Convulsiones, letargia, irritabilidad, pobre ingesta, rash, fiebre | Rash vesicular |
| Mortalidad | 29% | 4% | -- |
| Neuro-desarrollo normal luego de 1 año del tratamiento | 83% | 31% | 100% |

a. Enfermedad mucocutánea

Las lesiones cutáneas pueden verse en todos los tipos y la enfermedad diseminada puede ocurrir con o sin la presencia de infección al SNC. El período de incubación de la infección del herpes neonatal es de 4 a 21 días después del parto. Los bebés normalmente muestran signos entre los días 6 y 21 de vida, un 30 a 40% de los niños se presentan sintomáticos dentro de la primera semana de vida.

b. Enfermedad diseminada

Para la infección diseminada el tiempo observado para su manifestación es alrededor de los 10 a 12 días de vida, la infección al SNC a los 16 a 19 días de vida y para la infección mucocutánea entre los 10 a 12 días de vida. Los signos son a menudo compatibles con los de la sepsis bacteriana u otras infecciones virales e incluyen fiebre, irritabilidad, letargo, falta de apetito (hiporexia), dificultad respiratoria y cianosis. A medida que la infección progresa, podemos ver datos de coagulopatía intravascular diseminada (CID), hepatitis, neumonitis y convulsiones.

| | | | |
|---|---|--|----------------|
|  | HOSPITAL DEL NIÑO DOCTOR JOSÉ RENÁN ESQUIVEL Departamento de Medicina | CÓDIGO: PR-19-16 | Página 7 de 11 |
| | Título Protocolo de Atención de Herpes Congénito | Edición: Mayo 2020 | |
| | Elaborado: Dra. Ximena Norero Servicio de Infectología | Revisión N°: 0 | |
| | Aprobado: : Dr. Francisco Lagrutta Jefe de Departamento de Docencia | Revisado: Dr. Xavier Sáez-Llorens, Jefe de Servicio de Infectología | |

Dado que estos signos pueden ser confundidos inicialmente con aquellos asociados con la infección bacteriana, el tratamiento a menudo se retrasa hasta que se produce la progresión del proceso de la enfermedad, lo que lleva a un aumento dramático de la mortalidad y la morbilidad.

c. Afección SNC

Los neonatos con enfermedad del SNC se presentan con síntomas agudos de meningitis, incluyendo una fontanela abombada, irritabilidad, movimientos anormales y convulsiones. Las convulsiones generalizadas o localizadas son el síntoma más común asociado con la encefalitis herpética. Aunque el diagnóstico puede confundirse fácilmente, la infección diseminada por herpes puede a menudo ser distinguible de la infección bacteriana por la presencia de lesiones vesiculares, hepatitis neonatal de etiología desconocida, y coagulación intravascular diseminada.

13. DIAGNÓSTICO:

Una vez que se sospeche de una infección por VHS, se recomienda una investigación completa para detectar la presencia del virus e iniciar el tratamiento con terapia antiviral.

Las recomendaciones actuales de diagnóstico en neonatos con sospecha de infección por VHS incluyen:

1. Aislamiento viral (conjuntiva, nasofaringe, boca, ano): Método diagnóstico definitivo de infección por VHS.
2. Reacción en cadena de la polimerasa (PCR) por VHS en líquido cefalorraquídeo (LCR), suero, mucosas o lesiones vesiculares en piel.
3. Serología (no recomendada en neonatos por la posible transferencia de anticuerpos maternos al recién nacido).

La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) es una técnica de amplificación génica rápida, que detecta la presencia de pequeñas cantidades de ADN viral. Se puede realizar en muestras de la sangre, líquido cefalorraquídeo, y lesiones mucocutáneas. La PCR ha demostrado ser muy sensible en el diagnóstico de la infección de herpes, incluso más fiable que el cultivo viral para las infecciones del SNC y mucocutáneas

El obtener una prueba de PCR positiva es altamente predictivo de infección, un resultado negativo no elimina la posibilidad de la enfermedad y por lo tanto, si la sospecha de infección por VHS sigue siendo elevada, la terapia antiviral debe ser iniciada o continuada. (Ver algoritmo de diagnóstico y manejo del RN asintomático)

| | | | |
|---|---|--|----------------|
|  | HOSPITAL DEL NIÑO DOCTOR JOSÉ RENÁN ESQUIVEL Departamento de Medicina | CÓDIGO: PR-19-16 | Página 8 de 11 |
| | Título Protocolo de Atención de Herpes Congénito | Edición: Mayo 2020 | |
| | Elaborado: Dra. Ximena Norero Servicio de Infectología | Revisión N°: 0 | |
| | Aprobado: : Dr. Francisco Lagrutta Jefe de Departamento de Docencia | Revisado: Dr. Xavier Sáez-Llorens, Jefe de Servicio de Infectología | |

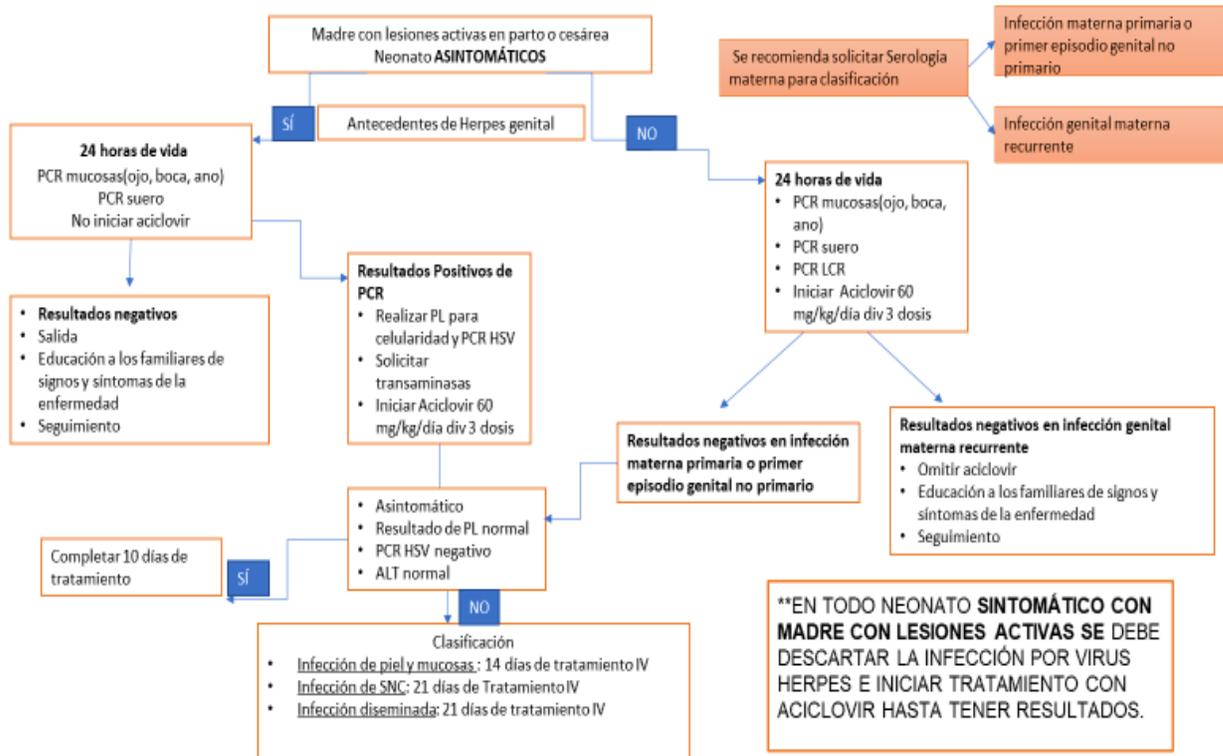


Fig. 1 Algoritmo de manejo del recién nacido asintomático con factores de riesgo para infección por virus herpes

14. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

- Otras infecciones congénitas como sífilis, toxoplasmosis congénita, citomegalovirus congénito.
- Sepsis neonatal bacteriana
- Meningitis bacteriana o viral
- Lesiones vesiculares en piel del recién nacido

| | | | |
|---|---|--|----------------|
|  | HOSPITAL DEL NIÑO DOCTOR JOSÉ RENÁN ESQUIVEL Departamento de Medicina | CÓDIGO: PR-19-16 | Página 9 de 11 |
| | Título Protocolo de Atención de Herpes Congénito | Edición: Mayo 2020 | |
| | Elaborado: Dra. Ximena Norero Servicio de Infectología | Revisión N°: 0 | |
| | Aprobado: : Dr. Francisco Lagrutta Jefe de Departamento de Docencia | Revisado: Dr. Xavier Sáez-Llorens, Jefe de Servicio de Infectología | |

15. TRATAMIENTO:

El pronóstico de la infección se relaciona básicamente con la clasificación de la enfermedad y el inicio temprano del tratamiento.

En neonatos se recomienda el uso de Aciclovir intravenoso en dosis de es 60 mg/kg por día por vía intravenosa dividido cada ocho horas. Con una duración de 14 días en casos de enfermedad mucocutáneas y 21 días en enfermedad diseminada y SNC.

En caso de queratitis y/o conjuntivitis, debe añadirse también tratamiento tópico (solución de idoxuridina al 0,1% o gel de ganciclovir al 0,15%). En presencia de lesiones mucocutáneas, deberán mantenerse medidas de aislamiento de contacto.

- **Tratamiento supresor. Tratamiento de las recurrencias**

Se recomienda un tratamiento supresor con aciclovir en todas las formas clínicas (300mg/m²/dosis vía oral/8h) y durante un mínimo de 6 meses. Deberá actualizarse la dosis de acuerdo con el crecimiento del paciente y monitorizar, tras las primeras 2 semanas del inicio y mensualmente después, el recuento de neutrófilos. Se recomienda suspender temporalmente el tratamiento supresor con neutropenias inferiores a 500 células/mm³.

16 .PRONÓSTICO

La tasa de mortalidad causada por el herpes neonatal es de aproximadamente 0,8 muertes/100.000 nacidos vivos. Esta mortalidad se ha reducido notablemente tras la introducción del tratamiento antiviral .El tratamiento antiviral evita la progresión de la enfermedad cutánea, motivo por el cual el pronóstico neurológico de estos pacientes es actualmente excelente y mejora también de forma significativa el pronóstico neurológico en los casos de enfermedad diseminada. La introducción del tratamiento supresor ha mejorado el pronóstico neurológico en los pacientes con afectación del SNC.

| | | | |
|---|---|--|-------------------------------|
|  | HOSPITAL DEL NIÑO DOCTOR JOSÉ RENÁN ESQUIVEL Departamento de Medicina | CÓDIGO: PR-19-16 | Página 10 de 11 |
| | Título Protocolo de Atención de Herpes Congénito | Edición: Mayo 2020 | |
| | Elaborado: Dra. Ximena Norero Servicio de Infectología | Revisión N°: 0 | |
| | Aprobado: : Dr. Francisco Lagrutta Jefe de Departamento de Docencia | Revisado: Dr. Xavier Sáez-Llorens, Jefe de Servicio de Infectología | |

Tabla 3. Factores de mal pronósticos de la infección neonatal por VHS

| |
|---|
| - La enfermedad localizada en SNC y la enfermedad diseminada. |
| - El reconocimiento tardío del cuadro y la instauración tardía del tratamiento (su retraso se relaciona con la progresión de enfermedad cutáneo-ocular-oral a diseminada y mayor mortalidad). |
| - La carga viral plasmática se relaciona con la mortalidad, pero no con el pronóstico neurológico. |
| - La persistencia de una PCR positiva para VHS en LCR tras 3 semanas de tratamiento antiviral de la enfermedad del SNC. |
| - No recibir tratamiento supresor se asocia a un mayor número de recurrencias cutáneas y a peor pronóstico neurológico en pacientes con enfermedad de SNC. |
| - No parece haber relación entre el tipo de virus y el pronóstico. |

17. SEGUIMIENTO

El seguimiento de estos pacientes debe ser multidisciplinario, para evaluar las secuelas (Neurología, oftalmología, otorrinolaringología, infectología)

- Neurológicas (retraso del desarrollo psicomotor, microcefalia, paresia, espasticidad, epilepsia, dificultades en el aprendizaje).
- Oculares (ceguera cortical, cicatrices corneales y coriorretinianas, atrofia óptica, cataratas, necrosis retiniana aguda, así como alteraciones oculomotoras).
- Auditivas (sordera neurosensorial).
- Es importante tener en cuenta la encefalitis autoinmune que se ha observado en los casos de afección de SNC por el VHS.

18. PREVENCIÓN

- Estrategias para disminuir la infección intratuterina por medio de la identificación de las madres de alto riesgo e iniciar tratamiento
- Nacimiento por cesárea en los casos de herpes genital activo en la madre
- En el caso de transmisión postnatal, evitar contacto cercano con el recién nacido de padres o familiares con lesiones herpéticas activas
- Precauciones de contacto con los recién nacidos hijos de madre con herpes genital activo al momento del parto
- Cubrir lesiones en piel de los casos de recurrencia para evitar el posible contagio

| | | | |
|---|---|--|-------------------------------|
|  | HOSPITAL DEL NIÑO DOCTOR JOSÉ RENÁN ESQUIVEL Departamento de Medicina | CÓDIGO: PR-19-16 | Página 11 de 11 |
| | Título Protocolo de Atención de Herpes Congénito | Edición: Mayo 2020 | |
| | Elaborado: Dra. Ximena Norero Servicio de Infectología | Revisión N°: 0 | |
| | Aprobado: : Dr. Francisco Lagrutta Jefe de Departamento de Docencia | Revisado: Dr. Xavier Sáez-Llorens, Jefe de Servicio de Infectología | |

19. REFERENCIAS

1. Kimberlin DW, Lin CY, Jacobs RF et al. *Natural history of neonatal herpes simplex virus infections in the acyclovir era*. Pediatrics, 2001;**108**(2):223-9.doi: 10.1542/peds.108.2.223.
2. Flagg EW, Weinstock H. *Incidence of neonatal herpes simplex virus infections in the United States, 2006*. Pediatrics, 2011;**127**(1):e1-8. doi: 10.1542/peds.2010-0134
3. Koren A, Tasher D, Stein M, Yossepowitch O, Somekh E, *Neonatal herpes simplex virus infections in Israel*. Pediatr Infect Dis J, 2013;**32**(2):120-3. doi: 10.1097/INF.0b013e3182717f0b.
4. Long SS, Pool TE, Vodzak J, Daskalaki I, Gould JM. *Herpes simplex virus infection in young infants during 2 decades of empiric acyclovir therapy*. Pediatr Infect Dis J, 2011; **30**(7): 556-61. doi: 10.1097/INF.0b013e31820e3398.
5. Shah SS, Aronson PL, Mohamad Z, Lorch SC. *Delayed acyclovir therapy and death among neonates with herpes simplex virus infection*. Pediatrics, 2011;**128**(6):1153-60. doi: 10.1542/peds.2011-0177
- 6.Kohl S. *The diagnosis and treatment of neonatal herpes simplex virus infection*. Pediatr Ann, 2002;**31**(11):726-32. doi: 10.3928/0090-4481-20021101-09.
7. Caviness AC; Demmler WGJ, Swint JM, Cantor SB., *Cost-effectiveness analysis of herpes simplex virus testing and treatment strategies in febrile neonates*. Arch Pediatr Adolesc Med, 2008; **162**(7): 665-74. doi: 10.1001/archpedi.162.7.665
8. Pinninti SG ,Kimberlin DW. *Management of neonatal herpes simplex virus infection and exposure*. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2014; **99**(3): F240-4. doi: 10.1136/archdischild-2013-303762
9. Prieto LM. Guía de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica sobre prevención, diagnóstico y tratamiento de la infección neonatal por virus herpes simplex. *An Pediatr (Barc)*. 2018; **89**(1):64 e1-64e10