

Herpes neonatal en los neonatos prematuros: un problema especial

El estudio de O'Riordan et al¹ de este número de *Pediatrics* nos llama la atención sobre el problema especial de las infecciones por el virus del herpes simple (VHS) en los neonatos prematuros. Conocemos la nebulosa y compleja naturaleza del herpes neonatal gracias al excepcional trabajo de Whitley, Arvin, Prober, Kimberlin, Nahmias, Corey, Brown y otras autoridades. Su investigación ha determinado el papel de la transmisión maternoinfantil en la mayoría de los casos². Este trabajo ha demostrado que la mayoría de las madres de los neonatos infectados carecen de antecedentes conocidos de herpes genital, aunque pueden tener historia de otras enfermedades de transmisión sexual y que la inmunidad materna a las infecciones por el VHS aporta cierta inmunidad, específica de tipo, al recién nacido^{3,4}. Han demostrado la importancia de la cesárea para disminuir, pero no eliminar, el riesgo de transmisión maternoinfantil^{5,6}. Estos investigadores desarrollaron el sistema de clasificación que distingue entre la enfermedad aparentemente limitada a las pueras de entrada, la piel, el ojo y la boca (POB), de las formas más graves de encefalitis e infección diseminada⁷. Han documentado la naturaleza agresiva de la infección por el VHS del neonato y demostrado la importancia del rápido y temprano tratamiento antivírico para disminuir la morbilidad y la mortalidad⁷⁻¹⁰. Han aumentado nuestro conocimiento de la infección neonatal por el VHS y han guiado nuestro pensamiento sobre cuándo considerar el diagnóstico y cómo abordar el tratamiento del neonato con herpes neonatal, demostrado o de sospecha. Aunque estudios anteriores del herpes neonatal han incluido a recién nacidos prematuros, la revisión retrospectiva de O'Riordan et al parece ser exclusiva de esta singular población. Comparados con los neonatos a término sanos que suelen desarrollar signos clínicos de herpes neonatal tras el alta de la unidad neonatal, los prematuros, especialmente los de menos de 32 semanas de gestación, padecen habitualmente alteraciones médicas complejas que pueden enmascarar los signos sutiles de infección por el VHS. El estudio de O'Riordan et al demuestra que, como los neonatos de mayor edad, los prematuros con infección neonatal por el VHS habían nacido a menudo de mujeres sin antecedente de herpes genital ni evidencia de lesiones genitales de aspecto herpético en el

momento del parto. De forma similar, menos de la mitad de los neonatos, pretérmino o a término, con herpes neonatal demostrado, presentaron las lesiones cutáneas vesiculosa características de las infecciones por el VHS. Otros hallazgos menos patognomónicos del herpes neonatal, como la letargia, la hipotensión, la inestabilidad de la temperatura y el aumento de los valores de aspartato aminotransferasa (AST), fueron encontrados de forma inconstante en los neonatos pretérmino infectados por el VHS. Sin embargo, dos hallazgos, la dificultad respiratoria y la trombocitopenia, se encontraron en el 100% y el 73%, respectivamente, de los neonatos prematuros infectados. Como la dificultad respiratoria debida a causas no infecciosas es habitual en los neonatos pretérmino enfermos, no es probable que la dificultad respiratoria aislada despierte una fuerte sospecha de herpes neonatal, especialmente cuando se considera que sólo hubo 12 casos de infección neonatal por VHS comprobada en 4.440 neonatos pretérmino del Johns Hopkins Hospital durante un período de 15 años. La sospecha de infección por el VHS puede provenir de una historia materna de herpes genital o infecciones de transmisión sexual y una serie de hallazgos, que pueden consistir en dificultad respiratoria, especialmente el deterioro del estado respiratorio, combinada con uno o más de los siguientes hallazgos: trombocitopenia, valores elevados de AST, lesiones cutáneas vesiculosa o convulsiones. El diagnóstico clínico de infecciones por el VHS es muy poco fiable, y las pruebas de laboratorio son cruciales para establecer el diagnóstico. En el estudio de O'Riordan el cultivo de las secreciones endotraqueales, oro y nasofaríngeas obtuvo el máximo rendimiento; sin embargo, las muestras de otros puntos fueron positivas en algunos pacientes. Esta observación, y hallazgos similares de otros estudios, indican que, al considerar el diagnóstico de herpes neonatal, la norma debe consistir en análisis de varios lugares. Los puntos diana a cultivar o realizar una reacción en cadena de la polimerasa (PCR) suelen estar dictados por los hallazgos clínicos. Cuando existen lesiones, deben ser cultivadas; se debe cultivar las secreciones endotraqueales o faríngeas de los neonatos con dificultad respiratoria; se debe cultivar la sangre o realizar una determinación de PCR en los que muestran evidencia de infección diseminada y

en la mayoría de los casos se debe examinar mediante PCR el líquido cefalorraquídeo, independientemente de los hallazgos clínicos específicos. Esta evaluación puede realizarse incluso tras instaurar el aciclovir intravenoso, ya que es posible detectar el VHS mediante cultivo o PCR varios días después del inicio del tratamiento. Como en los recién nacidos descritos en el informe de O'Riordan, cuando se sospecha herpes neonatal, el tratamiento nunca debe retrasarse a la espera de los resultados del cultivo o la PCR. Dados los malos resultados de los neonatos prematuros descritos en el informe de O'Riordan, este punto es especialmente crucial, incluso cuando nos enfrentemos a la compleja toma de decisión de la miríada de razones por las que el neonato prematuro podría presentar alguno de estos síntomas.

El informe de O'Riordan et al ilustra de forma particularmente espectacular la naturaleza de la infección neonatal por VHS, con nueve fallecimientos de los 12 neonatos infectados y dos de los tres supervivientes con secuelas neurológicas conocidas. Los neonatos prematuros, especialmente los de menos de 25 semanas de gestación, pueden ser vulnerables a causa de la mayor inmadurez de su sistema inmunitario y la menor posibilidad de adquirir anticuerpos maternos protectores frente al VHS. El mal resultado publicado por O'Riordan se produjo pese a la soberbia asistencia efectuada en el Johns Hopkins Hospital y apunta a la necesidad de pruebas diagnósticas más rápidas, tratamiento antivírico más eficaz y, especialmente, desarrollo de vacunas eficaces para prevenir las infecciones por el VHS^{11,12}.

LAWRENCE R. STANBERRY, MD, PhD

Department of Pediatrics and the Sealy Center for Vaccine Development, University of Texas Medical Branch, Galveston, Texas, Estados Unidos.

BIBLIOGRAFÍA

- O'Riordan DP, Golden WC, Aucott SW. Herpes simplex virus infections in premature infants. *Pediatrics*. 2006;118(6). Disponible en: www.pediatrics.org/cgi/content/full/118/6/e1612
- Nahmias AJ, Josey WE, Naib ZM. Neonatal herpes simplex infection: role of genital infection in mother as the source of virus in the newborn. *JAMA*. 1967;199:164-8.
- Yeager AS, Arvin AM. Reasons for the absence of a history of recurrent genital infections in mothers of neonates infected with herpes simplex virus. *Pediatrics*. 1984;73:188-93.
- Sullender WM, Yasukawa LL, Schwartz M, et al. Type-specific antibodies to herpes simplex virus type 2 (HSV-2) glycoprotein G in pregnant women, infants exposed to maternal HSV-2 infection at delivery, and infants with neonatal herpes. *J Infect Dis*. 1988;157:164-71.
- Nahmias AJ, Visintine AM, Josey WE. Cesarean section and genital herpes. *N Engl J Med*. 1977;296:1359-67.
- 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;289:203-9.
- Whitley RJ, Nahmias AJ, Visintine AM, Fleming CL, Alford CA. The natural history of herpes simplex virus infection of mother and newborn. *Pediatrics*. 1980;66:489-94.
- Whitley RJ, Nahmias AJ, Soong SJ, Galasso GG, Fleming CL, Alford CA. Vidarabine therapy of neonatal herpes simplex virus infection. *Pediatrics*. 1980;66:495-501.
- Kimberlin DW, Lin CY, Jacobs RF, et al. Natural history of neonatal herpes simplex virus infections in the acyclovir era. *Pediatrics*. 2001;108:223-9.
- Kimberlin DW, Lin CY, Jacobs RF, et al. Safety and efficacy of high-dose intravenous acyclovir in the management of neonatal herpes simplex virus infections. *Pediatrics*. 2001;108:230-8.
- Stanberry LR, Cunningham AL, Mindel A, et al. Prospects for control of herpes simplex virus disease through immunization. *Clin Infect Dis*. 2000;30:549-66.
- Stanberry LR, Spruance SL, Cunningham AL, et al. Glycoprotein-D-adjuvant vaccine to prevent genital herpes. *N Engl J Med*. 2002;347:1652-61.