

## Retos en el diagnóstico y el tratamiento de la encefalitis neonatal por el virus del herpes simple

Durante los últimos 30 años, la investigación ha transformado nuestro enfoque del diagnóstico y el tratamiento de la encefalitis neonatal por el virus del herpes simple (VHS)<sup>1</sup>. Sin embargo, el diagnóstico temprano de la encefalitis por el VHS y su tratamiento a largo plazo siguen constituyendo un reto para los profesionales, principalmente por la escasez de síntomas clínicos y de anomalías de laboratorio presentes al inicio de la enfermedad<sup>1-5</sup>. Fonseca-Aten et al<sup>6</sup> presentan, en este número de *PEDIATRICS*, el caso de una lactante que desarrolló una encefalitis sintomática por el VHS durante la administración oral diaria de aciclovir (ACV) para “suprimir” la enfermedad. Los elementos de este caso plantean temas peculiares del VHS que pueden ayudar a los profesionales pediátricos en el diagnóstico a tiempo y el tratamiento eficaz de la encefalitis neonatal por el VHS<sup>1,5,7-10</sup>.

Las infecciones neonatales por el VHS suelen clasificarse en 1 de 3 síndromes: piel-ojo-boca, diseminada y sistema nervioso central (SNC). Sin embargo, estos patrones de enfermedad no son tajantes, y la encefalitis se debe a menudo a la extensión de la enfermedad piel-ojo-boca o de la enfermedad diseminada. La encefalitis por el VHS afecta a la corteza cerebral o, con menor frecuencia, al tronco cerebral<sup>1</sup>. La replicación del VHS en la corteza de los recién nacidos puede ser clínicamente silente<sup>1-5</sup>, ya que la función cortical no es necesaria para la mayor parte de las actividades del recién nacido. Puede ser difícil diagnosticar la infección por el VHS del SNC a través del examen del líquido cefalorraquídeo (LCR) porque las meninges pueden no estar significativamente inflamadas. Esto es particularmente cierto en las fases iniciales de la enfermedad, cuando el tratamiento puede ejercer el máximo impacto para reducir la morbilidad neurológica a largo plazo<sup>1,5,7</sup>. También es problemática la reactivación del VHS en el SNC, que provoca la lisis del parénquima cerebral, ya que puede ser asintomática en el recién nacido, y evidenciarse la afección neurológica a los 6-12 meses de edad<sup>1,11</sup>.

La lactante del caso presentado por Fonseca-Aten et al<sup>6</sup> fue diagnosticada de encefalitis tras presentar convulsiones a los 3 meses de edad. Ningún estudio ha definido con claridad el período en el que la enfermedad piel-ojo-boca puede diseminarse hasta afectar al cerebro, aunque la evidencia indica que el contagio de este órgano se establece durante la infección aguda, antes de la respuesta inmunitaria específica al VHS, con una persistencia de la replicación o la reactivación posterior en algunos lactantes<sup>1,12</sup>. Se desconoce si el cerebro de la lactante del caso presentado por Fonseca-Aten<sup>6</sup> estaba infectado por VHS antes de los 3 meses de edad, aunque ello parece probable a la luz de los hallazgos radiológicos y de laboratorio.

El diagnóstico de encefalitis por el VHS en los neonatos, así como en los niños y los adultos, se ha facilitado en gran medida al disponer de determinaciones que amplifican el ADN viral hasta valores detectables mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR)<sup>8,13-16</sup>. No obstante, la PCR no siempre puede diagnosticar la encefalitis por el VHS en los primeros días de la enfermedad, tal como indican los resultados negativos de las muestras de LCR de personas diagnosticadas, con anterioridad o prospectivamente, de enfermedad por el VHS del SNC<sup>8,14,15</sup>. La PCR del LCR de los lactantes tiene una sensibilidad cercana al 70% en la infección temprana<sup>8</sup>. El estudio de muestras adicionales de LCR, tomadas poco después de la aparición de los síntomas, indica que el ADN del VHS puede detectarse finalmente en casi el 100% de las personas con encefalitis por el VHS<sup>13-15</sup>. Los resultados falsamente negativos de la PCR del VHS al inicio de la enfermedad pueden deberse a la insuficiente liberación de ácidos nucleicos del VHS desde el cerebro al LCR, o a las limitaciones técnicas de la determinación. Por ello, la mayoría de los expertos recomienda la evaluación seriada mediante PCR del LCR de los lactantes durante la primera semana de enfermedad cuando se sospeche una encefalitis por el VHS<sup>1,8,14,15</sup>.

A la citada lactante se le diagnosticó una infección por el VHS a los 19 días de edad. Su estado de salud era bueno, excepto por la presencia de una lesión vesicular en el tórax, en cuyo cultivo creció un VHS tipo 2. La punción lumbar (PL) a los 19 días de vida fue traumática. Sin embargo, el 54% de los 31 leucocitos/ l en el LCR eran neutrófilos, cifra mayor que en la sangre periférica. Las determinaciones por PCR no están normalizadas y, lo que es más importante, las variaciones en el manejo de la muestra y en los métodos de laboratorio pueden modificar la sensibilidad de la determinación. En este caso es relevante que las muestras con hematíes hemolizados u otros inhibidores de la PCR pueden ser falsamente negativas. El aumento de los neutrófilos en el LCR de esta lactante indica inflamación y puede sugerir la presencia de VHS, ya que se han observado cambios incluso sutiles de los valores del LCR en lactantes con enfermedad del SNC por el VHS<sup>1-3,10</sup>. Dadas las dificultades intrínsecas de la interpretación de la PL traumática, muchos expertos recomiendan repetirla, además de la PL seriada, para evaluar la encefalitis por el VHS tanto del lactante<sup>1,10</sup> como del adulto<sup>14,15</sup>.

Las recurrencias desde la latencia de la enfermedad por el VHS del SNC se observan en la mayoría de los lactantes tras una encefalitis aguda y en el 6% tras una infección aguda piel-ojo-boca por el VHS<sup>1-3,5</sup>. El mal resultado neurológico de estos lactantes ha desembocado en la recomendación de realizarles evaluaciones a largo plazo por parte de especialistas cualificados<sup>1</sup>.

TABLA 1. "Dogma" común e información basada en la evidencia sobre el VHS

No hay evidencia, o la evidencia niega:	Lo apoya:
ACV oral suprime las recurrencias en el SNC El VHS genital provoca síntomas	No se han completado estudios de supresión de las recurrencias en el SNC por ACV La mayoría de las infecciones orales y genitales por el VHS son asintomáticas o pasan inadvertidas
La PCR del VHS en el LCR puede "descartar" la encefalitis por el VHS	La sensibilidad de la PCR respecto al VHS en el diagnóstico de encefalitis es aproximadamente del 70% al principio de la enfermedad en los adultos y los lactantes
El VHS de las lesiones recurrentes puede diseminarse a otros tejidos	Tras la infección aguda, la inmunidad suele limitar la "diseminación" del VHS a otros puntos, quizá excepto al tejido nervioso
Se puede utilizar una PL traumática para evaluar la enfermedad del SNC por el VHS	La pleocitosis en el LCR puede ser escasa o nula en la enfermedad temprana del SNC; la presencia de neutrófilos y proteína puede constituir un signo de ello
La encefalitis por el VHS se asocia con fiebre y síntomas sistémicos	Se ha documentado fiebre en aproximadamente el 60% de los casos; se alcanzan mejores resultados neurológicos cuando la enfermedad se diagnostica en lactantes asintomáticos

VHS: virus del herpes simple; ACV: aciclovir; SNC: sistema nervioso central; LCR: líquido cefalorraquídeo; PCR: reacción en cadena de la polimerasa; PL: punción lumbar.

Atendiendo al diseño del estudio de los protocolos realizados por el National Institute of Allergy and Infectious Diseases' Collaborative Antiviral Study Group (CASG), en nuestro centro se realizan PL seriadas durante el tratamiento con ACV de los lactantes con encefalitis para documentar la eficacia del control de la replicación del VHS y la disminución del ADN de este virus en el LCR detectado mediante PCR<sup>16</sup>. Además, inmediatamente antes de finalizar el tratamiento con ACV se realiza una PL para documentar los parámetros del LCR y compararlos con los obtenidos durante la monitorización tras el tratamiento<sup>9</sup>. Para evaluar las recurrencias del VHS en el SNC de los lactantes, la mayoría de los expertos recomienda evaluar el LCR en el momento de las recurrencias cutáneas del VHS. Las recurrencias cutáneas frecuentes se asociaron con un mal resultado neurológico en el 29% de los lactantes tras la enfermedad piel-ojo-boca por VHS tipo 2<sup>5</sup>, lo que indica que éstas pueden constituir un marcador del mal control inmunológico de la replicación del VHS. En nuestro centro se evalúan también los parámetros del LCR al cabo de 1-2 y 4-6 semanas tras la finalización del tratamiento intravenoso con ACV para detectar las recurrencias subclínicas de la encefalitis por el VHS, además de en las recurrencias cutáneas o los síntomas sugerentes de enfermedad del SNC durante al menos 6 meses de edad. Si los parámetros del LCR indican un aumento de la inflamación respecto al final del tratamiento, se administra una tanda intravenosa de ACV a grandes dosis.

La lactante del caso presentado por Fonseca-Aten<sup>6</sup> mostró una recurrencia cutánea del VHS en el asiento de la lesión inicial 5 días después de finalizar la tanda inicial de ACV intravenoso, sin síntomas neurológicos o constitucionales. En ese momento, el LCR mostró una leve pleocitosis con hiperproteínorragia (15 leucocitos/ l, con un 3% de neutrófilos, 71% de linfocitos, 26% de monocitos, 2 hematíes/ l, 97 mg/dl de proteínas y 40 mg/dl de glucosa). Se administró de nuevo ACV al recién nacido, hasta que 4 días después la PCR de ADN del VHS en el LCR fue negativa. Como se ha indicado con anterioridad, los valores levemente anormales del LCR pueden ser característicos de una enfermedad latente del SNC por el VHS<sup>1-3</sup>. Por ello, es posible que la PCR en el LCR de esta lactante fuera negativa, dada la relativa insensibilidad de la determinación en la enfermedad leve<sup>1,8,14,15</sup>.

Por tanto, se prescribió ACV oral (300 mg/m<sup>2</sup>/dosis 3 veces al día) a la lactante con la esperanza de suprimir las recurrencias del VHS. No obstante, a los 3 meses de edad, presentó convulsiones con unos parámetros del LCR claramente anormales (1.415 leucocitos/ l, con un 46% de neutrófilos, 27% de linfocitos, 27% de monocitos, 97 hematíes/ l, 131 mg/dl de proteína y 47 mg/dl de glucosa) y se detectó ADN del VHS. Las anomalías observadas en ese momento en la resonancia magnética (RM) y la tomografía computarizada craneal indicaron que la enfermedad llevaba cierto tiempo de evolución. Posteriormente, la enfermedad cerebral de la lactante pareció progresar porque la RM a los 12 meses de edad reveló una pérdida generalizada de volumen cortical y una encefalomalacia macroquística de la mayor parte de los lóbulos temporal y parietal.

Aunque los datos en apoyo de la supresión por el ACV de la enfermedad por el VHS genital son abundantes<sup>17</sup>, Fonseca-Aten<sup>6</sup> y otros autores<sup>10</sup> advierten que, como demuestra este caso, no es adecuado suponer que el ACV oral suprime la enfermedad del SNC por el VHS en los lactantes. Durante las últimas 2 décadas, quizás influidos por el éxito del ACV y sus profármacos en la supresión de las recurrencias genitales, algunos profesionales han utilizado de forma crónica ACV oral con el objetivo de suprimir las recurrencias en el SNC de los lactantes. Sin embargo, los estudios realizados con el fin de evaluar la eficacia de la administración oral crónica de ACV para suprimir las recurrencias en el SNC no se completaron. Estos estudios se están realizando, bajo la dirección del CASG, en lactantes tras una enfermedad piel-ojo-boca o tras una encefalitis.

Suponiendo que la familia de la paciente de Fonseca-Aten<sup>6</sup> administró el ACV oral, este caso demuestra lo que muchos temían: las concentraciones de ACV en el cerebro tras la administración de la suspensión oral pueden no ser adecuadas para suprimir la encefalitis por VHS. La absorción oral de ACV es mala y variable, oscila entre el 10 y el 20%<sup>18</sup>, y sólo cerca del 50% de la concentración sérica pasa al cerebro<sup>18</sup>. Las relativamente elevadas dosis orales utilizadas en los estudios GASC (300 mg/m<sup>2</sup> administrados 2 o 3 veces al día) parecen seguras, aunque se observó neutropenia (temporal en 10 de 12 lactantes) en el 46% de los casos<sup>8</sup>. La media  $\pm$  desviación estándar de la concentración plasmática máxima de ACV tras la administración 3 veces al día fue de  $1,95 \pm 0,75$  g/ml, mientras que la concentración valle fue de  $1,09 \pm 0,63$ <sup>8</sup>. La concentración me-

dia de ACV que inhibe en cultivo al 50% ( $CI_{50}$ ) de los VHS tipo 2, la causa más frecuente de enfermedad neonatal, es de 0,10 g/ml<sup>17</sup>. La concentración cerebral prevista de ACV, 5-10 veces mayor que la  $CI_{50}$  para el VHS tipo 2, sugiere que el ACV oral puede ser adecuado para tratar el VHS. Sin embargo, esta lógica parece dudosa porque la dosis intravenosa "elevada" de ACV (20 mg/kg cada 8 h) produjo unas concentraciones plasmáticas 10-20 veces mayores que el ACV oral, y esta dosis fue significativamente más eficaz que las dosis intravenosas menores en el tratamiento de la encefalitis neonatal por el VHS<sup>19</sup>.

A menudo se ha conseguido la supresión del VHS genital con dosis de ACV inferiores a las necesarias para un tratamiento eficaz<sup>17</sup>. Estas observaciones forman parte del fundamento de los estudios que evaluaron si el ACV oral puede suprimir la enfermedad del SNC. Cinco informes anecdóticos describieron el empleo "supresor" de ACV oral, incluidos 3 "fracasos"<sup>20</sup> con el caso de Fonseca-Aten<sup>6</sup>, y 2 "éxitos"<sup>11</sup>. Así, cuando el GASC está realizando ensayos controlados para evaluar si el ACV oral puede suprimir la replicación del VHS en el SNC, los expertos no recomiendan, por el momento, la administración crónica oral de este fármaco para intentar suprimir las recurrencias en el SNC<sup>1,10</sup>.

El VHS neonatal, además de plantear dificultades diagnósticas y terapéuticas a los profesionales pediátricos, es una enfermedad preocupante para las familias afectadas, por su amenaza para la vida o la grave morbilidad que puede ser exacerbada por las recurrencias del VHS, y por los abundantes errores de concepto sobre las infecciones por el VHS (tabla 1). La escasa familiarización con los datos que demuestran la prevalencia de las infecciones genitales por el VHS<sup>1</sup>, la falta de síntomas de la mayoría de ellas<sup>1</sup>, la escasez o la ausencia de síntomas de la encefalitis neonatal temprana por el VHS<sup>1-3,7</sup> y la poca sensibilidad de la PCR del ADN del VHS en el diagnóstico de la enfermedad temprana del SNC<sup>8</sup> parecen constituir la raíz del progresivo retraso<sup>9</sup> del diagnóstico de la encefalitis neonatal por el VHS por parte de los profesionales.

En resumen, este caso ofrece una sustancial información al profesional pediátrico: la PCR del VHS en el LCR puede ser negativa al inicio de la encefalitis y la PL repetida está indicada para el diagnóstico de la encefalitis por el VHS; el LCR puede ser normal o levemente anormal en la encefalitis por el VHS, no hay suficiente evidencia para evaluar si el ACV oral "suprime" las recurrencias del VHS en el SNC y la mayoría de los expertos no recomienda este empleo oral de ACV, excepto en la participación en un ensayo clínico. Este informe también aclara la necesidad de llevar a cabo mayores investigaciones para definir la estrategia terapéutica a largo plazo de los lactantes con VHS neonatal. Los estudios deben evaluar la utilidad y la óptima frecuencia para el diagnóstico de la PL seriada y la PCR en plasma, la sensibilidad de la PCR en el LCR frente a los parámetros celulares y químicos en la predicción del resultado neurológico, y la eficacia de la administración crónica de ACV y sus profármacos (que alcanzan mayores valores en el cerebro) para suprimir la enfermedad del SNC.

LISA M. FRENKEL, MD  
Departments of Pediatrics and Laboratory Medicine.  
University of Washington and Children's Hospital.  
Seattle, WA.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Arvin AM, Whitley RJ. En: Herpes simplex virus infections. Remington JS, Klein JO, editors. Infectious diseases of the fetus and newborn infant. 5th ed. Philadelphia: Saunders; 2001; p. 425-46.
2. 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.
3. Whitley RJ, Yeager A, Kartus P, et al. Neonatal herpes simplex virus infection: follow-up evaluation of vidarabine therapy. *Pediatrics*. 1983;72:778-85.
4. Corey L, Whitley RJ, Stone EF, Mohan K. Difference between herpes simplex virus type 1 and type 2 neonatal encephalitis in neurological outcome. *Lancet*. 1988;1:1-4.
5. Whitley R, Arvin A, Prober C, et al. Predictors of morbidity and mortality in neonates with herpes simplex virus infections. The National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group. *N Engl J Med*. 1991;324:450-4.
6. Fonseca-Aten M, Messina AF, Jafri HS, Sánchez PJ. Herpes simplex virus encephalitis during suppressive therapy with acyclovir in a premature infant. *Pediatrics*. 2004.
7. Whitley RJ, Corey L, Arvin A, et al. Changing presentation of herpes simplex virus infection in neonates. *J Infect Dis*. 1988;158:109-16.
8. Kimberlin DW, Lakanan FD, Arvin AM, 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;174:1162-7.
9. 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.
10. Gutierrez K, Arvin AM. Long term antiviral suppression after treatment for neonatal herpes infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2003;22:371-2.
11. Gutman LT, Wilfert CM, Eppes S. Herpes simplex virus encephalitis in children: analysis of cerebrospinal fluid and progressive neurodevelopmental deterioration. *J Infect Dis*. 1986;154:415-21.
12. Kohl S. A hypothesis on the pathophysiology of neonatal herpes simplex virus encephalitis: clinical recurrence after asymptomatic primary infection. *Pediatr Infect Dis J*. 1990;9:307-8.
13. Aurelius E, Johansson B, Skoldenberg B, Staland A, Forsgren M. Rapid diagnosis of herpes simplex encephalitis by nested polymerase chain reaction assay of cerebrospinal fluid. *Lancet*. 1991;337:189-92.
14. Studahl M, Bergström T, Hagberg L. Acute viral encephalitis in adults-a prospective study. *Scand J Infect Dis*. 1998;30:215-20.
15. Weil AA, Glaser CA, Amad Z, Forghani B. Patients with suspected herpes simplex encephalitis: rethinking an initial negative polymerase chain reaction result. *Clin Infect Dis*. 2002;34:1154-7.
16. Diamond C, Mohan K, Hobson A, Frenkel L, Corey L. Viremia in neonatal herpes simplex virus infections. *Pediatr Infect Dis J*. 1999;18:487-9.
17. Whitley RJ, Gnann JW Jr. Acyclovir: a decade later. *N Engl J Med*. 1992;327:782-9.
18. Thomson PDR, Montvale MJ. Physician's Desk References. Zovirax: 1643-7.
19. 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.
20. Mandyla H, Anagnostakis D, Koutsovit P, Siahianidou T, Youroukos S. Late recurrence of herpes simplex virus meningoencephalitis in two infants. *Eur J Pediatr*. 2001;160:732-5.