



Herpes - Varicela

Dra Gladys Ferrucci
Infectóloga

8º Congreso Argentino de Infectología Pediátrica

Usted esta en la guardia y concurre una madre con su hijo de 18 días de vida, con decaimiento, tendencia al sueño y rechazo del alimento. No refiere alta temperatura, mas bien hipotermia.

Lo encuentra pálido, taquipneico, saturometria 92.

Presenta episodio de convulsión tónico clónica en miembro superior derecho que cede espontáneamente. Mal estado general.

Encuentra en zona lateral y dorsal escasas vesículas de reciente aparición, algunas destechadas.

Es un RNTPAEG, madre 16 años, serologías maternas negativas. EGB negativo. No otros antecedentes.







Usted que hace??

1. Internación y tratamiento con Ampicilina y Gentamicina.
2. Internación y tratamiento con Vancomicina + cefotaxima.
3. Internación y tratamiento con Vancomicina + Cefotaxima+ aciclovyr
4. Internacion y tratamiento con Ampicilina + Gentamicina+ aciclovir.

Usted que hace??

1. Internación y tratamiento con Ampicilina y Gentamicina.
2. Internación y tratamiento con Vancomicina + cefotaxima.
3. Internación y tratamiento con Vancomicina + Cefotaxima+ aciclovyr
4. Internación y tratamiento con Ampicilina + Gentamicina+ aciclovir.





Madre con herpes genital

**Infección intrauterina
5%**

**Infección post natal
10%**

Infección intra parto 85%
Replicación viral en ojos, piel y boca

45% enfermedad boca, piel y ojos
30% encefalitis
25% enfermedad diseminada

**Viremia =
Enfermedad diseminada**

**Diseminación neuronal =
encefalitis**

Factores que influyen la transmisión de herpes virus al neonato

- 121 mujeres con virus en cultivo de genitales externos:
- Riesgo de transmisión neonatal:
 - 57% primo infección.
 - 28% con primer episodio de otro serotipo
 - 2% en recurrencia.

Brown ZA et al JAMA. 2003



Factores que condicionan la transmisión del herpes virus en el embarazo

- Cesárea
- RPM
- Lesiones por electrodos colocados en el RN
- RNPT
- HSV2 y HSV1

Zane A. Brown. NEJM agust. 1997



El resultado de los estudios diagnósticos de ingreso presentan:

- LCR: I/L/SS, células 340, predominio linfomonocitario, hematíes 12, glucorraquia disminuida y proteinorraquia aumentada.
- Recuento de blancos: 4600.
- Las enzimas hepáticas están levemente aumentadas.
- Toma cultivos de sangre y LCR.
- Usted qué solicita para completar el diagnóstico?



1. PCR en LCR para enterovirus.
2. PCR en sangre y en LCR para herpes virus y PCR en LCR y en sangre para enterovirus.
3. IFI para virus respiratorios.
4. PCR en LCR y PCR en sangre para herpes virus.
5. Serología para virus herpes1 y 2.



1. PCR en LCR para enterovirus.
2. PCR en sangre y en LCR para herpes virus y PCR en LCR y en sangre para enterovirus.
3. IFI para virus respiratorios.
4. PCR en LCR y PCR en sangre para herpes virus.
5. Serología para virus herpes1 y 2.



Métodos diagnósticos

Cultivos virales
Efecto citopático viral
Detección de Atg

PCR en sangre

PCR en LCR
S 75 a 100%
E 71 a 100%

PCR puede ser negativa en un primer momento. Correlacionar con el cuadro clínico.

Definiciones

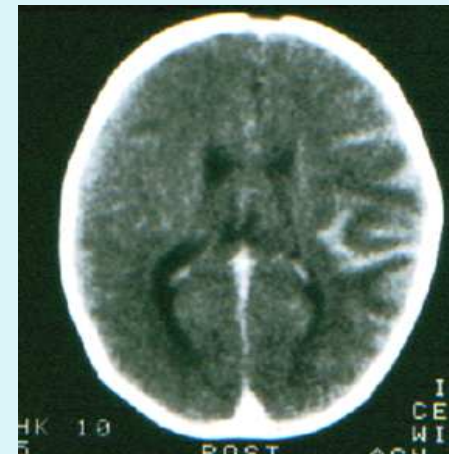


- Enfermedad de piel, ojos y boca (POB):
- Lesiones vesiculares localizadas, compromiso ocular y lesiones ulceradas en boca, paladar, lengua y
- Ausencia de compromiso de SNC
- Y uno o mas de los siguientes puntos:
- Aislamiento de HSV en cultivos virales de las vesículas con mas de 12 a 24 hs de nacimiento ($> 90\%$)
- Positiva PCR en sangre o plasma ($> 85\%$)
- Detección de HSV por Atc FD en lesiones de piel ($<$ sensible que el cultivo viral)

HSV compromiso SNC



- Conjunto de hallazgos clínicos, laboratorio y imágenes:
- PCR + en LCR o
- Evidencia clínica de compromiso neurológico y
- Una o ambas de las siguientes:
- Aislamiento de HSV en cultivos virales de las vesículas con mas de 12 a 24 hs de nacimiento (> 90%)
- Positiva PCR en sangre o plasma (> 85%)



Enfermedad diseminada

- Signos clínicos de compromiso multiorgánico (hepatitis, sepsis, neumonía, CID, trombocitopenia)
- Y uno o mas de los siguientes:
- Aislamiento de HSV en cultivos virales de las vesículas con mas de 12 a 24 hs de nacimiento ($> 90\%$)
- Positiva PCR en sangre o plasma (100%)
- Positiva PCR en LCR ($> 90\%$)
- Detección de HSV por Atc FD en lesiones de piel ($<$ sensible que el cultivo viral)



- El paciente presenta PCR positivo en LCR.
- Usted medica con Aciclovyr a qué dosis?



1. Aciclovyr a 10 mg/kg/dosis cada 6 hs iv. Por 10 días.
2. Aciclovyr a 20 mg/kg/día cada 6 hs iv. Por 10 días.
3. Aciclovyr a 20 mg/kg/dosis cada 8 hs iv, por un mínimo de 3 semanas.
4. Aciclovyr a 8 mg /kg/día cada 12 hs iv por 14 días.
5. No medica y espera considerando que puede ser un falso positivo.



1. Aciclovyr a 10mg/kg/dosis cada 6 hs iv. Por 10 días.
2. Aciclovyr a 20 mg/kg/día cada 6 hs iv. Por 10 días.
3. Aciclovyr a 20 mg/kg/dosis cada 8 hs iv, por un mínimo de 3 semanas.
4. Aciclovyr a 8 mg /kg/día cada 12 hs iv por 14 días.
5. No medica y espera considerando que puede ser un falso positivo.





	% mortalidad		% morbilidad
enfermedad	Sin tratamiento	Con ACV	ACV
Piel- ojo- boca	0	0	0-2
meningoencefalitis	50	6	70
Enfermedad diseminada	85	30	20

Corey and Wald (CASG), NEJM, 2009

Dosis de Aciclovyr

Pediatrics. 2001 Aug;108(2):230-8.

Safety and efficacy of high-dose intravenous acyclovir in the management of neonatal herpes simplex virus infections. Kimberlin DW and co. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group.

Pediatrics. 2001 Aug;108(2):223-9.

Natural history of neonatal herpes simplex virus infections in the acyclovir era.

Kimberlin DW¹, and co. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group.

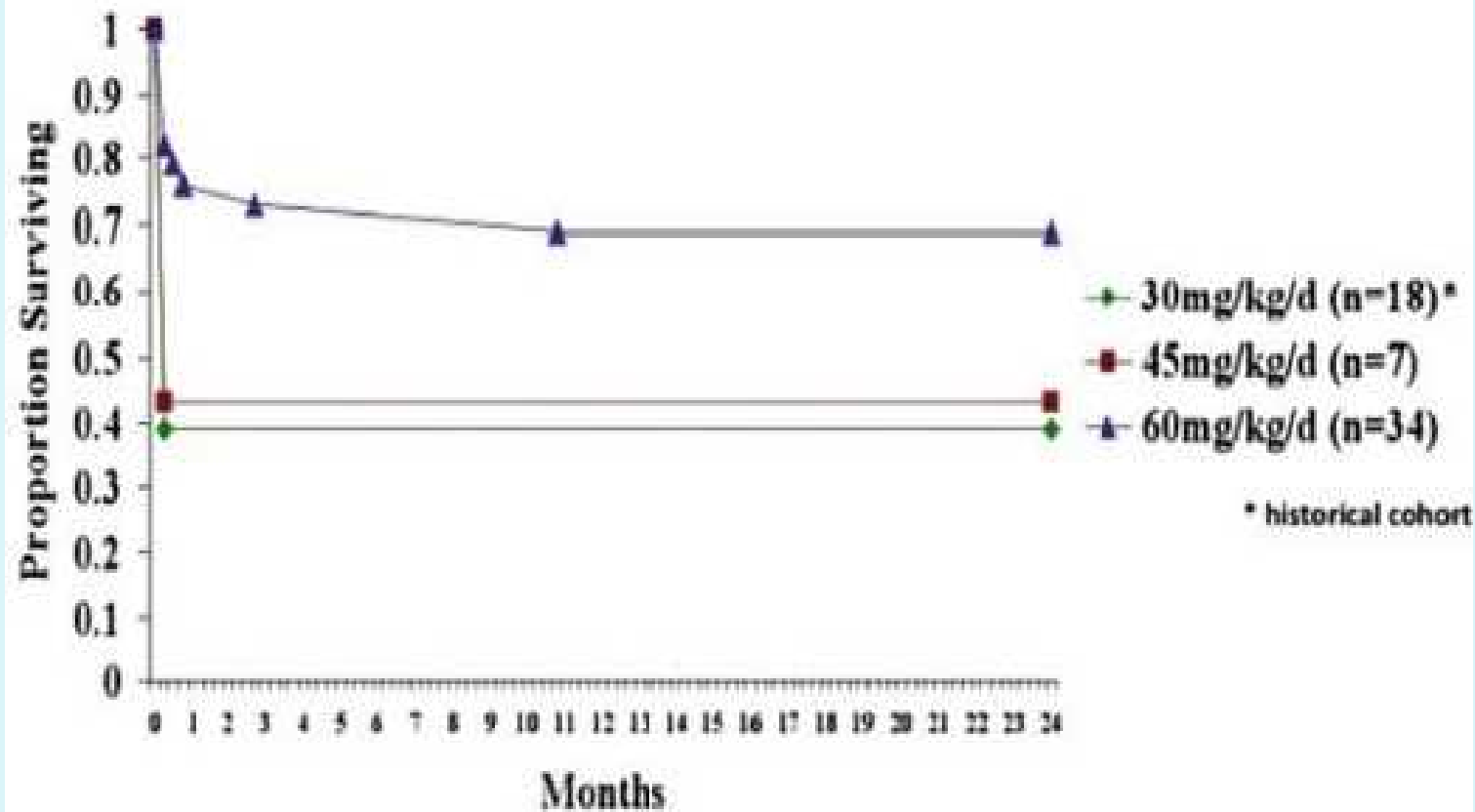


- Niños ≤ 28 días de vida, con enfermedad confirmada para herpes virus.
- SNC 28, E. Diseminada 41 ; POB 10
- Compara dosis standar de aciclovyr (30 mg/kg/dia) con alta dosis (60mg/kg/dia) por 21 días.
- La mortalidad fue reducida en **un año** en 29% ED y 4% SNC
- Con alta dosis de aciclovyr 85% de ED y 31% SNC tenían desarrollo normal a los 12 meses de seguimiento.
- Disminuyó además la progresión a ED en la enfermedad POB.
- No tuvo importante disminución la cantidad de virus: SD 5 dias y AD 5 dias.
- Efecto a tener en cuenta: neutropenia.

Safety and efficacy of high-dose intravenous acyclovir in the management of neonatal herpes simplex virus infections. Kimberlin D. et al. Pediatrics 2001

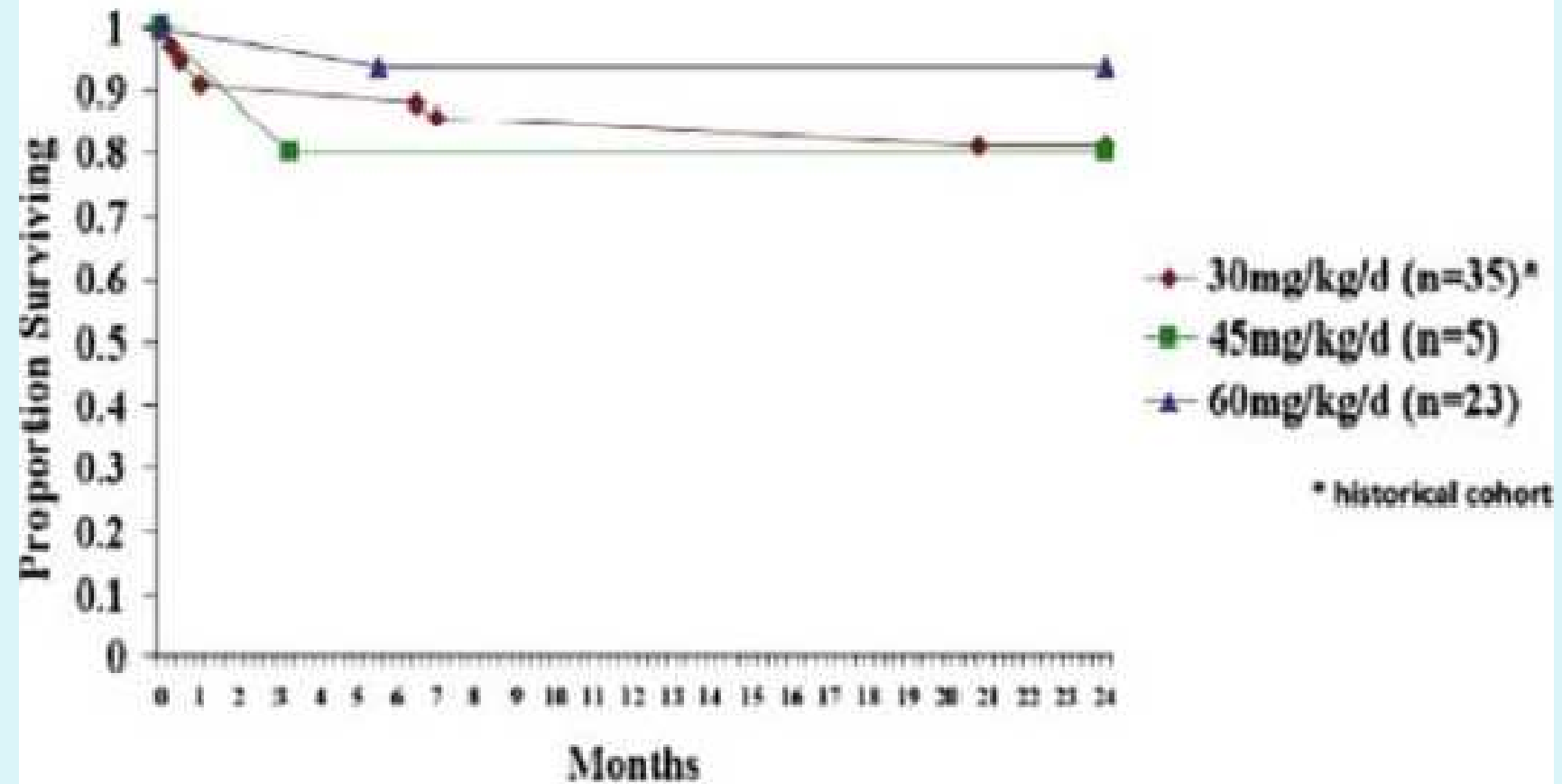


Mortality Among Infants with Disseminated Disease



Pediatrics 2001;108:230-238

Mortality Among Infants with CNS Disease



Pediatrics 2001;108:230-238

Duración del tratamiento

- Con enfermedad POB: 14 días.
- Con enfermedad diseminada: 21 días
- Con compromiso del SNC: 21 días, y según el resultado de PCR en LCR de ser positiva , continuar hasta que sea negativa.
- No esta recomendada la medición de PCR en sangre como seguimiento de tratamiento. **Plasma and CSF herpes simplex virus levels at diagnosis and outcome of neonatal infection.** Ann J. Melvin and co. J Pediatr. 2015 April ; 166(4): 827–833.



Cuándo administra el Aciclovyr?

1. Luego de tomar las muestras para cultivo y PCR.
2. Espero a recibir resultado de PCR.
3. No hay diferencia en cuando indicarlo, lo importante es la dosis más alta.



Cuándo administra el Aciclovyr?

1. Luego de tomar las muestras para cultivo y PCR.
2. Espero a recibir resultado de PCR.
3. No hay diferencia en cuando indicarlo, lo importante es la dosis más alta.

- **Delayed Acyclovir Therapy and Death Among Neonates With Herpes Simplex Virus Infection.** Samir S. Shah, Paul L. Aronson, Zeinab Mohamad, Scott A. Lorch. Pediatrics 2011.
- Estudio multicéntrico : 1086 neonatos, ≤ 28 días, 2003 al 2009, herpes virus enfermedad. Administración de ACV al día de ingreso o entre el 1 y 7 días.
- Demorar la administración mas de un día aumento la mortalidad.
- OR 2,63 (IC 95%) comparado con más temprana administración.
- Estudios comparativos en medicación empírica y ante neonato o lactante de menos de 6 semanas con alta sospecha de HSV medicar empíricamente con Aciclovyr precozmente mejoró la morbilidad neurológica, con menores secuelas al año de seguimiento.

Y después del tratamiento de 21 días, tratamiento supresor?

- Oral Acyclovir Suppression and Neurodevelopment after Neonatal Herpes. D. Kimberlin. NEJM365;14 october 2011.
- 74 neonatos= 45 SNC y 29 POB
- Neurodesarrollo: Bayley Scales of Infant development, se realizó en 28 de 45 con SNC a los 12 meses de edad.
- Después del ajuste con covariables, para el 62% de los niños que comenzaron la terapia supresora al final de los 21 días de iv, y tenían compromiso del SNC, hay una disminución del daño cerebral con la terapia supresora por 6 meses oral, mejor neurodesarrollo 69% vs 30% de los que recibieron placebo. Además del grupo con POB disminuyó las recurrencias.
- La dosis es de 300 mg/ m² /dosis tres veces por dia por 6 meses. Control estricto de neutrófilos cada 15 días.



Qué hacer con el neonato nacido por parto vaginal o cesárea asintomático y su madre con lesiones genitales herpéticas

- Antecedentes de herpes genital recurrente: transmisión es 2%.
- A las 24 hs de vida: tomar cultivos para virus (conjuntiva, nasof, boca, ano) PCR en sangre.
- No comenzar ACV si esta asintomático.
- Resultados negativos: pautas de alarma. Control es mínimo 6 semanas.
- Resultado positivo: tomar laboratorio, LCR, hepatograma, PCR en sangre y LCR. Si hay compromiso de lab o LCR, iniciar con ACV, según días de total de tratamiento.

Qué hacer con el neonato nacido por parto vaginal o cesárea asintomático y su madre con lesiones genitales herpéticas

- Primer episodio de herpes genital: a las 24 hs de vida tomar cultivos virales (conjuntiva, NF, boca y ano). PCR en sangre, LCR citoquímico y PCR. Hepatograma.
- Inmediata evaluación y tratamiento antes de las 24 hs en:
- RPM ≥ 4 a 6 hs.
- RNPT ≤ 37 semanas.
- Iniciar ACV.
- Decidir tiempo de tratamiento si existe o no compromiso de SNC o alteración de enfermedad diseminada.

Guidance on Management of Asymptomatic Neonates Born to Women With Active Genital Herpes Lesions. PEDIATRICS Volume 131, Number 2, February 2013



Para tener en cuenta

- HSV neonatal:
- 59% no tienen fiebre. Algunos tienen hipotermia.
- 45 % pueden no tener exantema vesicular al momento del diagnóstico.
- 59% con HSV neurológico no tienen convulsiones.
- La mayoría de las madres no refieren síntomas previos.
- Pensar en HSV neonatal en las 6 primeras semanas de vida.



Usted recibe un RN con lesiones en ambos miembros inferiores



Antecedentes maternos

- Refiere haber tenido exantema generalizado, con vesículas en la semana 15, muy pruriginoso. Consultó al Obstetra y le indico Benadryl asumiendo el cuadro como una reacción alérgica.
- No tuvo fiebre en ese momento.
- Al consultarle a su madre, ella le dijo que lo único que había tenido de niña fue es



Qué puede llegar a tener el niño?

1. Algún problema de la piel?
2. Algún problema hereditario?
3. Algún problema infeccioso, pensando que las vesículas pueden ser de Varicela?
4. Algún problema tóxico?



Qué puede llegar a tener el niño?

1. Algún problema de la piel?
2. Algún problema hereditario?
3. Algún problema infeccioso, pensando que las vesículas pueden ser de Varicela?
4. Algún problema tóxico?



Alteraciones por varicela	
Lesiones en piel	70%
Hipoplasia ósea y muscular de miembros	46% a 72%
Anormalidades neurológicas	48 a 62%
Alteraciones oftalmológicas	44 a 52%
Alteraciones GI, cardiovasculares musculares	7 a 24%



Embriopatía por Varicela

N Engl J Med. 1947;236(15):534

1739 mujeres embarazadas con varicela: malformaciones ocurrieron en el 0.4% antes de 12S. Aumentó a 2% entre 13S y 20S.

Enders G. et col Lancet. 1994

Estudio prospectivo 362 mujeres (347 con varicela y 15 con Zoster) una sola tuvo su hijo con embriopatía.(0,4%)

Obstet Gynecol. 2002;100(2):260



- Le consultan una madre que presenta Varicela el día posterior al parto, que hacer con el recién nacido?



Usted qué le indica?

1. Aciclovyr IV 20mg/kg/día por 7 días?
2. Aciclovyr a 30 mg/kg/día vía oral por 14 días?
3. IGVZ dentro de las 72 a 96 hs?
4. Nada .



Usted que le indica?

1. Aciclovyr IV 20mg/kg/día por 7 días?
2. Aciclovyr a 30 mg/kg/día vía oral por 14 días?
- 3. IGVZ dentro de las 72 a 96 hs?**
4. Nada .



Madre con Varicela



7 días antes y 7 días después del parto.
Especialmente 5 días antes del parto y
2 días después del parto.



Se infecta el 17 a 30% de los RN
Mortalidad 30 % y con tratamiento 7%
Grave afectación visceral



Inmunoglobulina específica anti varicela-zoster

- Los RN cuyas madres tienen signos y síntomas de la varicela desde 5 días antes del parto hasta 2 días después (según la guía NICE 2015 se acepta desde 7 días antes hasta 7 días después del parto).
- RN prematuros nacidos de ≥ 28 semanas de gestación hospitalizados tras contacto con un caso de varicela (contacto superior a 20 minutos), cuyas madres no tienen evidencia de inmunidad a la varicela.
- RNPT hospitalizados < 28 SG o < 1000 gramos independientemente de las pruebas de inmunidad a la varicela de sus madres, tras contacto con un caso de varicela.
- Dosis: IGVVZ 125 UI/10Kg de peso corporal IM
- Dosis mínima 62.5 UI para < 2000 gr



Muchas gracias

