

# **INFECCIÓN NEONATAL POR VIRUS HERPES SIMPLEX**

**Unitat de Patologia Infecciosa i Immunodeficiències de Pediatria**

**Servei de Neonatologia**

**Servei de Microbiologia**

**Servei d'Obstetrícia i Ginecologia**

**Servei de Farmàcia**

**Servei de Medicina Preventiva**

**Unitat d'Oftalmologia Pediàtrica**

**Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona**

**Julio 2015**

<b>1</b>	<b>TÍTOL DOCUMENT</b>	<b>INFECCIÓ NEONATAL POR VIRUS HERPES SIMPLE</b>		<b>DATA DOCUMENT</b>		<b>JULIOL 2015</b>	
<b>ESTÀNDAD</b>	(a codificar per Direcció de Processos i Qualitat)	<b>CODI</b>	(a codificar per Direcció de Processos i Qualitat)	<b>VERSIÓ 1</b>	<b>JULIOL 2015</b>	<b>PÀGINES</b>	<b>1/16</b>

## INFORMACIÓ DEL DOCUMENT

### AUTORS/ES:

<b>Primer Cognom</b>	<b>Segon Cognom</b>	<b>Nom</b>	<b>Categoria professional</b>	<b>Servei</b>
Vila	Soler	Jorgina	Metgessa resident	Unitat de Patologia Infecciosa i Immunodeficiències Primàries
Frick		Marie Antoinette	Pediatra col.laboradora	Unitat de Patologia Infecciosa i Immunodeficiències Primàries
Suy	Franch	Anna	Facultatiu especialista	Servei d'Obstetrícia i Ginecologia
Caballero	Requero	Estrella	Facultatiu especialista	Servei de Microbiologia
Martín	Begué	Nieves	Facultatiu especialista	Unitat d'oftalmologia pediàtrica
Céspedes	Domínguez	Purificación	Facultatiu especialista	Servei de Neonatologia
Fernández	Polo	Aurora	Farmacèutica especialista	Servei de Farmàcia
Campins	Martí	Magda	Cap de Servei	Servei de Medicina Preventiva
Soler	Palacín	Pere	Facultatiu especialista	Unitat de Patologia Infecciosa i Immunodeficiències Primàries

1	<b>TÍTOL DOCUMENT</b>	<b>INFECCIÓ NEONATAL POR VIRUS HERPES SIMPLE</b>		<b>DATA DOCUMENT</b>		<b>JULIOL 2015</b>	
	<b>ESTÀNDAD</b>	(a codificar per Direcció de Processos i Qualitat)	<b>CODI</b>	(a codificar per Direcció de Processos i Qualitat)	<b>VERSIÓ 1</b>	<b>JULIOL 2015</b>	<b>PÀGINES</b> <b>1/16</b>

### BREU RESUM DEL CONTINGUT:

Este documento contiene un resumen sobre la infección materna por el *virus herpes simplex* y de las consecuencias de su transmisión vertical o postnatal al recién nacido. La infección neonatal tiene una morbimortalidad significativa. Su diagnóstico precoz sigue siendo un reto para los pediatras y neonatólogos dado que son difíciles de reconocer los primeros signos clínicos, a menudo inespecíficos, en los que no siempre hay antecedentes maternos de herpes genital o lesiones herpéticas intraparto. De ello depende que se instaure un tratamiento antiviral temprano lo que está asociado a un mejor pronóstico de estos pacientes.

### GESTIÓ DE LES MODIFICACIONS

**Periodicitat de la revisió:** Cada tres anys o en cas d'aparició de canvis significatius en el maneig de la malaltia.

REVISIÓN	REVISADO POR	FECHA DE REVISIÓN	DESCRIPCIÓN DE LAS MODIFICACIONES	VALIDADO POR	FECHA DE VALIDACIÓN
R1	MAF	Junio 2015	Actualización documento 2008	PSP	Julio 2015

#### 1. JUSTIFICACIÓ.

La infección neonatal por el *virus herpes simplex* (VHS) tiene una elevada morbi-mortalidad. Es por ello que es necesario protocolizar el manejo de los neonatos expuestos a VHS, con el objetivo de reducir la mortalidad de estos pacientes y de mejorar su pronóstico.

1	<b>TÍTOL DOCUMENT</b>	<b>INFECCIÓ NEONATAL POR VIRUS HERPES SIMPLE</b>		<b>DATA DOCUMENT</b>		<b>JULIOL 2015</b>	
	<b>ESTÀNDAD</b>	(a codificar per Direcció de Processos i Qualitat)	<b>CODI</b>	(a codificar per Direcció de Processos i Qualitat)	<b>VERSIÓ 1</b>	<b>JULIOL 2015</b>	<b>PÀGINES</b> 1/16

## 2. OBJECTIU.

Actualizar los conocimientos de la infección materna y neonatal por el VHS y protocolizar el manejo de dichos pacientes para prevenir su transmisión vertical, conseguir un diagnóstico precoz e instaurar de forma temprana el tratamiento antiviral.

## 3. ÀMBIT D'ACTUACIÓ.

Madres y recién nacidos en seguimiento en nuestro centro.

## 4. ACTIVITATS. CONTINGUT DEL PROTOCOL.

### INTRODUCCIÓ

La infección neonatal por el VHS se asocia a una morbi-mortalidad elevada. A menudo los pacientes que sobreviven a la infección quedan con secuelas permanentes. Desde el descubrimiento de la enfermedad en los años 1930 se ha progresado en el conocimiento de la transmisión, la patogenia, las técnicas diagnósticas y las opciones terapéuticas. Aún así, la infección por VHS neonatal sigue siendo un reto para los pediatras y neonatólogos.

### VIROLOGÍA

El VHS pertenece a la familia de los *Herpesviridae*. Está formado por una doble cadena de ADN. Existen dos tipos: VHS-1 y VHS-2. Ambos pueden causar infección en cualquier localización anatómica, pero son más frecuentes las recurrencias orales del VHS-1 y las genitales del VHS-2. La infección por el VHS-1 acontece fundamentalmente a lo largo de la infancia, mientras que la infección por VHS-2 se relaciona con el inicio de las relaciones sexuales. Sin embargo la infección por VHS-1 ha emergido como uno de los principales agentes causales de herpes genital en los países desarrollados. Su único reservorio es el ser humano. Tienen un ciclo de replicación corto (24 horas), capacidad para destruir las células infectadas y de producir infección latente. Las mujeres con un primer episodio de herpes genital tienen un 90% de riesgo de presentar al menos una recurrencia en el primer año de diagnóstico y el

1	<b>TÍTOL DOCUMENT</b>	<b>INFECCIÓ NEONATAL POR VIRUS HERPES SIMPLE</b>		<b>DATA DOCUMENT</b>		<b>JULIOL 2015</b>	
	<b>ESTÀNDAD</b>	(a codificar per Direcció de Processos i Qualitat)	<b>CODI</b>	(a codificar per Direcció de Processos i Qualitat)	<b>VERSIÓ 1</b>	<b>JULIOL 2015</b>	<b>PÀGINES</b> <b>1/16</b>

20% de presentar 10 o más recurrencias a lo largo de su vida. A diferencia de VHS-1, que se excreta normalmente cuando hay lesiones, la excreción de VHS-2 tiene lugar frecuentemente en ausencia de lesiones y suele excretarse de forma intermitente e imprevisible. Por tanto, en la mayor parte de los casos la transmisión de VHS-2 tiene lugar en las reactivaciones subclínicas.

## **PATOGENIA**

El virus se adquiere por inoculación a través de la mucosa oral, genital o conjuntival o a través del contacto con las lesiones mucocutáneas. De allí infecta las terminales nerviosas sensitivas y se transporta retrógradamente por los axones sensitivos hasta el ganglio trigémino, en el caso del herpes orolabial, y hasta los ganglios lumbosacros, en el caso del herpes genital, donde quedan latentes de por vida pudiendo ocasionar recurrencias. La infección aguda por VHS se caracteriza por ocasionar destrucción celular, lo que induce una respuesta inmunopatológica que da lugar a la afectación mucocutánea y visceral. La infección recurrente puede ser clínica o subclínica. La latencia puede romperse como respuesta a estímulos tales como el estrés, el aumento de prostaglandinas, traumatismos, menstruación, fiebre, la luz solar, extracciones dentales, etc. No todas las personas sufren recurrencias, se han descrito ciertas alteraciones genéticas que pudieran asociarse a una cierta susceptibilidad para dichas recidivas. Éstas parecen localizarse en el cromosoma 21. Por otro lado, la inmunidad es fundamental para su control. El aclaramiento de VHS depende fundamentalmente de la inmunidad celular, concretamente de los linfocitos T helper, pero parece que la inmunidad humoral también favorece su control. La infección previa por VHS-1 dificulta la infección por el VHS-2 (para mujeres seropositivas para VHS-1, la probabilidad de primoinfección por VHS-2 se reduce de un 3.7% a un 1.7%).

## **EPIDEMIOLOGÍA**

Los VHS presentan una distribución mundial, sin estacionalidad concreta. El herpes genital es la tercera enfermedad de transmisión sexual por orden de

1	<b>TÍTOL DOCUMENT</b>	<b>INFECCIÓN NEONATAL POR VIRUS HERPES SIMPLE</b>		<b>DATA DOCUMENT</b>		<b>JULIOL 2015</b>	
	<b>ESTÀNDAD</b>	(a codificar per Direcció de Processos i Qualitat)	<b>CODI</b>	(a codificar per Direcció de Processos i Qualitat)	<b>VERSIÓ 1</b>	<b>JULIOL 2015</b>	<b>PÀGINES</b> <b>1/16</b>

frecuencia y la primera causa de úlceras anogenitales. La incidencia anual estimada de primeros episodios de herpes genital es de entre 750.000 a 1.650.000 casos al año. La prevalencia estimada a nivel mundial de la enfermedad crónica recurrente sintomática es de 90 millones de personas.

En España la prevalencia de la infección por VHS-2 en la población general es de 5-10% y aumenta hasta un 25-40% cuando sólo se tienen en cuenta las personas atendidas en clínicas de transmisión sexual. En las últimas décadas ha habido un aumento de la incidencia del herpes genital causado por el VHS-1, debido probablemente a los cambios en el comportamiento sexual de los adultos jóvenes (hasta un 25-55% de las lesiones genitales). En una serie australiana reciente VHS-1 incluso superó al VHS-2 como agente causal del herpes genital (67% vs 37%).

En Cataluña en el CEEIS-CAT se declararon 2670 casos de herpes genital en 2013 que representa una tasa de 36,8 casos por 100.000 habitantes. Asimismo objetivó un aumento significativo de casos de 2007 a 2013.

Se calcula una incidencia de herpes neonatal de entre 1/3.000 y 1/20.000 nacimientos. La probabilidad de que una gestante adquiriera el virus es del 3,7%, y de éstas dos tercios presentarán una primoinfección asintomática. Es por ello que entre un 60-80% de las gestantes que tienen un hijo infectado por el VHS han tenido un herpes genital asintomático en el momento del parto, y ni ellas ni su pareja sexual tienen historia previa de herpes conocido.

## **DEFINICIONES**

Primer episodio de herpes genital primario: adquisición del VHS-1 o VHS-2 en un individuo sin contacto previo con ninguno de los dos virus y por tanto sin anticuerpos formados frente a ninguno de ellos. Suele tener un periodo de incubación de entre 2 y 20 días y la excreción del virus por el tracto genital puede persistir hasta 3 meses.

1	<b>TÍTOL DOCUMENT</b>	<b>INFECCIÓN NEONATAL POR VIRUS HERPES SIMPLE</b>		<b>DATA DOCUMENT</b>		<b>JULIOL 2015</b>	
	<b>ESTÀNDAD</b>	(a codificar per Direcció de Processos i Qualitat)	<b>CODI</b>	(a codificar per Direcció de Processos i Qualitat)	<b>VERSIÓ 1</b>	<b>JULIOL 2015</b>	<b>PÀGINES</b> <b>1/16</b>

Primer episodio de herpes genital no primario: adquisición del VHS-2 en un individuo con anticuerpos frente al VHS-1 o viceversa. Estos virus comparten algunos antígenos y generan en el huésped anticuerpos heterólogos que pueden neutralizar los dos tipos de virus. La clínica suele ser leve y la excreción del virus por el tracto genital menos prolongada.

Reactivación: detección en las lesiones genitales de uno de los dos tipos de virus por el cual el individuo tiene anticuerpos preformados. Las recurrencias son más frecuentes en el VHS-2 que en el VHS-1 (4:1 recurrencias en el primer año). Estas reactivaciones pueden ser poco sintomáticas o asintomáticas.

Transmisor sintomático: presencia de lesiones características de herpes y detección del VHS-1 o VHS-2 en las lesiones.

Transmisor asintomático: detección del VHS-1 o VHS-2 en secreciones genitales en ausencia de lesiones genitales clínicamente aparentes.

## VÍAS DE TRANSMISIÓN

Existen seis factores conocidos que influyen en la transmisión de VHS de la madre al recién nacido:

- 1) Tipo de infección materna:
  - a) Primer episodio de herpes genital primario (57% de riesgo de transmisión al recién nacido).
  - b) Primer episodio de herpes genital no primario (25% de riesgo de transmisión al recién nacido).
  - c) Reactivación (2% de riesgo de transmisión al recién nacido).
- 2) Presencia de anticuerpos maternos (más riesgo de transmisión si la primoinfección se produce al final de la gestación por menor paso transplacentario de anticuerpos).
- 3) Duración de bolsa rota: aumenta el riesgo por encima de 4-6 horas.
- 4) Integridad de las barreras cutáneomucosas: la monitorización fetal invasiva o el uso de otras técnicas invasivas aumentan el riesgo de infección.

1	TÍTOL DOCUMENT			INFECCIÓ NEONATAL POR VIRUS HERPES SIMPLE		DATA DOCUMENT		JULIOL 2015	
ESTÀNDAD	(a codificar per Direcció de Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció de Processos i Qualitat)	VERSIÓ 1	JULIOL 2015	PÀGINES	1/16		

- 5) Tipo de parto: el riesgo de transmisión es mayor por parto vaginal que por cesárea.
- 6) Tipo de herpes: el VHS-1 tiene mayor transmisibilidad que el VHS-2.

La infección por VHS puede ser adquirida por el recién nacido en tres momentos diferentes:

- Intrauterina (5%): adquisición transplacentaria (más frecuentemente por VHS-2, pero también se ha descrito por VHS-1) o retrógrada por ruptura de membranas o con membranas íntegras.
- Perinatal (85%): por el contacto del recién nacido con el canal del parto infectado sea sintomático o asintomático. La mayoría de las infecciones neonatales (70%) tienen lugar en madres con infección asintomática durante el parto por lo que no se realiza ningún tipo de medida preventiva.
- Postnatal (10%): contacto del recién nacido con lesiones de VHS, a menudo un herpes labial, de familiares y/o personal sanitario. Es por tanto importante educar sobre las medidas de higiene y contacto para disminuir su transmisión.

## CLÍNICA

Se debe diferenciar entre la infección congénita adquirida intraútero y la infección neonatal adquirida por vía perinatal o postnatal.

- (a) Infección congénita: su adquisición es intraútero. Las gestantes con más riesgo son aquellas que antes de las 20 semanas presentan una infección diseminada con viremia. El riesgo de transmisión es más elevado en el caso de las primoinfecciones y un 90% están causadas por VHS-2. La infección fetal produciría aborto, muerte fetal o malformaciones congénitas (lesiones cutáneas como vesículas, úlceras o cicatrices, lesiones oftálmicas como coriorretinitis, microftalmía y cataratas, y afectación del SNC como calcificaciones intracraneales,

1	TÍTOL DOCUMENT	INFECCIÓ NEONATAL POR VIRUS HERPES SIMPLE		DATA DOCUMENT		JULIOL 2015	
ESTÀNDAD	(a codificar per Direcció de Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció de Processos i Qualitat)	VERSIÓ 1	JULIOL 2015	PÀGINES	1/16

encefalomalacia, microcefalia o hidroanencefalia). La triada característica (afectación cutánea, ocular y cerebral) sólo ocurre en menos de un tercio de los casos por lo que se requiere un alto índice de sospecha para llegar al diagnóstico. La mortalidad perinatal aproximada en estos casos es del 50%.

(b) Infección neonatal: su adquisición es perinatal o postnatal. El pronóstico de la infección neonatal por VHS-2 es peor que en el resto de los casos. Se clasifica en tres categorías (aunque existe cierta superposición entre ellas) que tienen valor pronóstico y terapéutico:

a. *Enfermedad cutánea-ocular-oral (SEM disease- skin, eye, mouth) (45%)*: suele presentarse en las **dos primeras semanas de vida** aunque está descrito hasta las seis semanas de vida. Ésta es la forma menos grave, con mejor pronóstico y buena respuesta al tratamiento antiviral sistémico. Si no se trata precozmente entre un 50-60% de los casos desarrollan una enfermedad diseminada y hasta un 75% afectación del SNC. Se manifiesta por lesiones cutáneas (vesículas coalescentes sobre una base eritematosa), lesiones orales (úlceras bucales, linguales y en paladar) y oculares (conjuntivitis, blefaroconjuntivitis, queratitis, y menos frecuentemente, iridociclitis y necrosis retiniana aguda (NRA)). La NRA es la complicación ocular más grave y se caracteriza por una retinitis vaso-oclusiva fulminante que evoluciona sin tratamiento al desprendimiento de retina y como consecuencia a ceguera, y suele presentarse asociada a encefalitis. La NRA se debe sospechar ante todo caso de vitritis neonatal. Los niños con afectación cutánea a menudo tienen recurrencias de herpes cutáneo durante la infancia.

b. *Enfermedad localizada en SNC o meningoencefalitis (30%)*: las manifestaciones clínicas suelen manifestarse más tardíamente **entre la segunda y la tercera semana de vida**, e incluso hasta la sexta semana de vida. La diseminación ocurre retrógradamente

1	TÍTOL DOCUMENT	INFECCIÓ NEONATAL POR VIRUS HERPES SIMPLE		DATA DOCUMENT		JULIOL 2015	
ESTÀNDAD	(a codificar per Direcció de Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció de Processos i Qualitat)	VERSIÓ 1	JULIOL 2015	PÀGINES	1/16

a través de la nasofaringe y los nervios olfatorios hasta el cerebro o vía hematógica en neonatos con enfermedad diseminada. La afectación del SNC puede ocurrir con o sin afectación cutánea-ocular-oral y con o sin enfermedad diseminada. Se manifiesta en forma de crisis comiciales que pueden ser focales o generalizadas, letargia, irritabilidad, rechazo de la alimentación, apnea, temblor, fontanela abombada, opsoclonus, signos piramidales, pérdida del reflejo de succión, fiebre (suele estar presente en el 44% de estos casos y ser la única manifestación clínica) o hipotermia, y en un 60-70% de los casos lesiones cutáneas (en ausencia de lesiones cutáneas puede ser indistinguible clínicamente de otras causas de meningitis o sepsis neonatal, por lo que se recomienda siempre su estudio en casos de meningitis aséptica). Entre un 20-25% de los casos tienen una diseminación a órganos internos como pulmón, hígado y otros. El análisis del LCR muestra una pleocitosis mononuclear, hiperproteinorraquia con glucosa normal o ligeramente disminuida. Es frecuente el hallazgo de alteraciones electroencefálicas con enlentecimiento focales o generalizadas (es muy precoz y sensible). La neuroimagen puede mostrar edema cerebral parenquimatoso, hemorragia o lesiones destructivas a nivel temporal, frontal, parietal y/o de tronco cerebral. La mortalidad suele ser secundaria a las graves lesiones neurológicas. El tratamiento antiviral aumenta la supervivencia hasta un 95% (50% sin tratamiento) pero no disminuye el riesgo de secuelas neurológicas (dos tercios de los pacientes). La infección por VHS-2 está relacionada con mayor mortalidad en estos casos (15%) y peor pronóstico neurológico a diferencia del VHS-1.

- c. *Enfermedad diseminada (25%)*: suele iniciarse en la **segunda semana de vida**. Se manifiesta inicialmente como un cuadro de

1	TÍTOL DOCUMENT			INFECCIÓ NEONATAL POR VIRUS HERPES SIMPLE		DATA DOCUMENT		JULIOL 2015	
ESTÀNDAD	(a codificar per Direcció de Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció de Processos i Qualitat)	VERSIÓ 1	JULIOL 2015	PÀGINES	1/16		

sepsis, disregulación térmica, apnea, irritabilidad, letargia, distrés respiratorio, distensión abdominal y ascitis. Progresa a fallo hepático, coagulación intravascular diseminada, insuficiencia respiratoria por neumonitis, enterocolitis necrotizante y meningoencefalitis. Puede afectar a múltiples órganos: pulmón, hígado, glándulas suprarrenales, mucosa oral, piel (60%), ojos y/o SNC (60-75% de los casos por vía hematógena). La mortalidad es superior al 80% sin tratamiento reduciéndose a un 30% con tratamiento antiviral. Un 20% de los que sobreviven presentan secuelas neurológicas graves.

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico correcto de estas infecciones es esencial puesto que la instauración precoz de un tratamiento correcto disminuye de forma significativa la mortalidad.

- (a) CLÍNICO: el diagnóstico clínico es un reto dado que las manifestaciones iniciales suelen ser sutiles e inespecíficas. La infección neonatal por VHS puede mimetizar infecciones bacterianas u otras infecciones virales como es la infección por enterovirus. Aquéllos neonatos (en especial durante las 2 primeras semanas de vida) que presenten signos de sepsis, sin mejoría clínica tras 48 horas de antibioterapia y elevación de transaminasas, distrés respiratorio, vesículas cutáneas, fiebre, letargia, afectación neurológica o apneas, se debe valorar la posibilidad de infección por herpes neonatal, a pesar de que no exista historia materna de infección por herpes genital previa ni durante el parto y que el parto haya sido por cesárea. El diagnóstico e inicio de tratamiento empírico antiviral precoz es esencial para la supervivencia de estos pacientes. De hecho actualmente se discute la inclusión del aciclovir empírico en todos los neonatos menores de 21 días de vida afectados de fiebre sin foco, y sobretodo en aquéllos con signos sugestivos y pleocitosis en el LCR.

1	<b>TÍTOL DOCUMENT</b>	<b>INFECCIÓN NEONATAL POR VIRUS HERPES SIMPLE</b>		<b>DATA DOCUMENT</b>		<b>JULIOL 2015</b>	
<b>ESTÀNDAD</b>	(a codificar per Direcció de Processos i Qualitat)	<b>CODI</b>	(a codificar per Direcció de Processos i Qualitat)	<b>VERSIÓ 1</b>	<b>JULIOL 2015</b>	<b>PÀGINES</b>	<b>1/16</b>

- (b) **MICROBIOLÓGICO:** todas las sospechas clínicas de infección por VHS deben confirmarse mediante pruebas virológicas. Hasta hace un tiempo la prueba de elección era el aislamiento viral por cultivo pero ésta técnica está siendo sustituida por técnicas de amplificación de ácidos nucleicos (reacción en cadena de la polimerasa o PCR). Esta última puede realizarse en frotis de lesiones cutáneas o de mucosas, en sangre (si positiva confirma la infección diseminada) y en LCR (si positiva confirma la afectación del SNC, aunque se podrían obtener resultados falsos negativos en fases iniciales de la enfermedad o en muestras obtenidas tras varios días de tratamiento antiviral, tiene una sensibilidad superior al 95% y una especificidad del 100%). La carga viral elevada en sangre se ha correlacionado con mayor mortalidad sin embargo la carga viral en sangre o LCR elevadas no se han relacionado con peor pronóstico neurológico. Los métodos serológicos de diagnóstico tienen un papel limitado en el diagnóstico de la infección neonatal por VHS por el paso transplacentario de las IgGs maternas, por lo que no están indicadas en el diagnóstico.
- (c) **ANÁLISIS BIOQUÍMICO DE LCR:** el LCR de un paciente con afectación del SNC por VHS presenta una pleocitosis mononuclear (en algún caso podría haber un predominio de neutrófilos o un recuento celular normal), glucosa normal o moderadamente disminuida e hiperproteinorraquia.
- (d) **ELECTROENCEFALOGRAMA:** en la infección neonatal por VHS el patrón paroxístico puede objetivarse en cualquier localización cerebral y puede ser focal o multifocal. El EEG es más sensible y precoz que la neuroimagen para detectar alteraciones del SNC. Debe realizarse en todo neonato con sospecha de afectación del SNC, especialmente aquéllos que presentan convulsiones o que tienen un LCR patológico.
- (e) **PRUEBAS DE NEUROIMAGEN:** éstas pueden ser normales al inicio del cuadro, por lo que no lo descartan inicialmente y a medida que avanza la enfermedad aparece edema cerebral, hemorragias o lesiones

1	TÍTOL DOCUMENT	INFECCIÓ NEONATAL POR VIRUS HERPES SIMPLE		DATA DOCUMENT		JULIOL 2015	
ESTÀNDAD	(a codificar per Direcció de Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció de Processos i Qualitat)	VERSIÓ 1	JULIOL 2015	PÀGINES	1/16

destruïves que poden afectar qualsevol zona cerebral com el lòbul temporal, frontal, parietal o el tronco cerebral. La resonància magnètica és superior a la tomografia computaritzada per al estudi de les lesions cerebrals. Les seqüeles neurològiques se correlacionen bé amb les lesions observades en la resonància magnètica.

(f) FONDO DE OJO Y EXPLORACIÓN OFTALMOLÓGICA: si afectación ocular.

Por tanto la evaluación inicial de un neonato con sospecha de infección herpética debe incluir las siguientes exploraciones complementarias:

- Anàlisi general incluint hemograma i bioquímica (funció renal i hepàtica).
- PCR a VHS 1-2 de frotis de lesions cutànies i de mucoses suggestives, i de frotis de la superfície del neonat cutàneo i de mucoses (cursar amb un únic escobilló seguint l'ordre conjuntiu, mucosa oral, nasofaringe i recte).
- PCR a VHS 1-2 en sang.
- Bioquímica i PCR a VHS 1-2 en LCR.
- Altres exploracions complementaries segons la clínica: fons d'ocul i exploració oftalmològica, EEG, prova de neuroimatge.

## TRATAMIENTO

Se recomienda iniciar precozmente el tratamiento antivírico de forma empírica en neonatos con sospecha clínica de infección por VHS. Los pacientes sintomáticos, aquéllos con resultados virológicos positivos y aquéllos con resultados negativos pero con sospecha clínica elevada deberán recibir un tratamiento completo para VHS (ver algoritmo).

El fármaco de elección en todas las formas de herpes neonatal es el **aciclovir** a dosis altas de 60mg/kg/día repartido en 3 dosis por vía intravenosa. Dicha dosis debe ajustarse en los casos de disfunción renal.

1	<b>TÍTOL DOCUMENT</b>	<b>INFECCIÓ NEONATAL POR VIRUS HERPES SIMPLE</b>		<b>DATA DOCUMENT</b>		<b>JULIOL 2015</b>	
	<b>ESTÀNDAD</b>	(a codificar per Direcció de Processos i Qualitat)	<b>CODI</b>	(a codificar per Direcció de Processos i Qualitat)	<b>VERSIÓ 1</b>	<b>JULIOL 2015</b>	<b>PÀGINES</b> <b>1/16</b>

A pesar de haberse descrito resistencias a aciclovir, especialmente de VHS-2, hoy en día no se recomienda iniciar tratamiento empírico con otros fármacos en nuestro medio.

Además los neonatos con afectación corneal (queratitis) deben recibir tratamiento tópico con aciclovir pomada oftálmica 3% (Zovirax oftálmico®) o con ganciclovir gel oftálmico 0.15% (Virgan®) 1 aplicación cada 5 horas durante 10 días, además se debe asociar eritromicina pomada oftálmica 1 aplicación cada 8 horas y colirio ciclopléjico 0.5% (fórmula magistral) durante 5 días. Si presentaran una blefaroconjuntivitis o una conjuntivitis el tratamiento sería aciclovir pomada oftálmica o ganciclovir gel oftálmico 1 aplicación cada 8 horas durante 7 días. En el caso de iridociclitis se deberían asociar corticoides tópicos. Ante una NRA, puede ser necesario la administración de ganciclovir intravítreo.

La duración del tratamiento con aciclovir intravenoso dependerá de la categoría clínica de la infección:

- *Enfermedad cutánea-ocular-oral sin afectación del SNC:* 14 días.
- *Enfermedad diseminada y/o con afectación del SNC:* un mínimo de 21 días. Se debe repetir la punción lumbar antes de suspender el tratamiento, si el LCR persiste patológico (bioquímica y/o PCR a VHS positiva) se deberá continuar con el tratamiento intravenoso realizando controles de LCR semanales hasta su normalización. La persistencia de la PCR a VHS positiva en LCR más allá de 21 días se relaciona con un peor pronóstico neurológico.

Se ha demostrado que el tratamiento antiviral mejora la supervivencia y el pronóstico de estos pacientes, especialmente si se inicia de forma precoz (reduce la mortalidad de un 80% a un 30% en la enfermedad diseminada y de un 50% a un 5% en las formas con afectación de SNC). Asimismo se ha demostrado que previene la progresión a enfermedad diseminada o la

1	<b>TÍTOL DOCUMENT</b>	<b>INFECCIÓ NEONATAL POR VIRUS HERPES SIMPLE</b>		<b>DATA DOCUMENT</b>		<b>JULIOL 2015</b>	
	<b>ESTÀNDAD</b>	(a codificar per Direcció de Processos i Qualitat)	<b>CODI</b>	(a codificar per Direcció de Processos i Qualitat)	<b>VERSIÓ 1</b>	<b>JULIOL 2015</b>	<b>PÀGINES</b> <b>1/16</b>

afectación neurológica de la enfermedad cutánea-ocular-oral. No mejora el pronóstico neurológico de los pacientes con afectación del SNC.

El tratamiento sistémico con aciclovir es normalmente bien tolerado en neonatos. Los efectos secundarios son raros e incluyen: úlceras en las zonas de extravasación periférica, insuficiencia renal por su cristalización en los túbulos renales, convulsiones en especial cuando la dosis no se ajusta a la función renal y neutropenia reversible dosis-dependiente en un 20% de los casos (se debe realizar un hemograma bisemanal durante el tratamiento, si el recuento de neutrófilos desciende por debajo de  $500/\text{mm}^3$  y esto no se explica por otra causa, se debe reducir la dosis del aciclovir o administrar factor estimulante de colonias de granulocito).

Tras finalizar el tratamiento intravenoso se recomienda mantener el aciclovir oral como tratamiento supresivo en todas las formas de herpes neonatal durante 6 meses (900mg/m<sup>2</sup>/día repartido en 3 dosis) para prevenir su recurrencia. En la enfermedad cutáneo-ocular-oral se reducen las recidivas cutáneas y en la enfermedad con afectación del SNC mejora el pronóstico neurológico. Los efectos adversos de esta medida profiláctica descritos son la neutropenia reversible dosis-dependiente y la posible emergencia de VHS mutantes resistentes a aciclovir.

## **PRONÓSTICO**

El pronóstico depende de la forma clínica de la infección. A pesar de un tratamiento correcto, están descritas las recurrencias cutáneo-mucosas, oculares y de SNC.

- Enfermedad diseminada: la tasa de mortalidad al año del diagnóstico es de un 30% con tratamiento (80% sin tratamiento). El riesgo de mortalidad aumenta en aquellos pacientes que presentan con letargia, hepatitis grave, insuficiencia hepática aguda, coma en el momento del diagnóstico, coagulación intravascular diseminada, prematuridad y

1	TÍTOL DOCUMENT			INFECCIÓ NEONATAL POR VIRUS HERPES SIMPLE		DATA DOCUMENT		JULIOL 2015	
ESTÀNDAD	(a codificar per Direcció de Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció de Processos i Qualitat)	VERSIÓ 1	JULIOL 2015	PÀGINES	1/16		

neumonitis. Aproximadamente un 80% de los supervivientes tendrán un desarrollo neurológico normal. El riesgo de secuelas neurológicas aumenta en aquéllos pacientes que presentan convulsiones previamente o al inicio del tratamiento antiviral.

- Enfermedad localizada en SNC: la tasa de mortalidad al año del diagnóstico es de un 5% con tratamiento (50% sin tratamiento). Se asocian a mayor mortalidad la prematuridad, las convulsiones y el coma en el momento del diagnóstico. Aproximadamente un 30% de los supervivientes tendrán un desarrollo neurológico normal. El riesgo de secuelas neurológicas aumenta en aquéllos casos que presenten convulsiones previamente o al inicio del tratamiento antiviral.
- Enfermedad cutáneo-ocular-oral: la mortalidad es rara en estos pacientes. Menos de un 2% presenta alteraciones en el desarrollo neurológico. Más o igual de 3 recurrencias cutáneas antes de los 6 meses de vida se ha asociado a un peor pronóstico neurológico.

## MANEJO DEL NEONATO EXPUESTO

1.- Neonato sintomático: si el paciente presenta clínica compatible con infección por VHS se debe iniciar el tratamiento antivírico con aciclovir intravenoso precozmente realizando el estudio etiológico pertinente.

2.- Neonato asintomático hijo de madre sin lesiones activas durante el parto pero con antecedentes de infección herpética: dado que el riesgo de transmisión es bajo se recomienda control clínico estricto de estos pacientes sin realizar estudios complementarios ni realizar tratamiento preventivo. Si apareciera clínica sugestiva se deberá realizar estudio e inicio de tratamiento.

3.- Neonato asintomático hijo de madre con infección herpética recurrente y con lesiones herpéticas genitales durante el parto (independientemente del tipo de parto): el riesgo de transmisión al recién nacido es del 2%. En estos casos se debe realizar una **PCR a VHS-1 y VHS-2 de frotis de piel, mucosas y**

1	TÍTOL DOCUMENT	INFECCIÓ NEONATAL POR VIRUS HERPES SIMPLE		DATA DOCUMENT		JULIOL 2015	
ESTÀNDAD	(a codificar per Direcció de Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció de Processos i Qualitat)	VERSIÓ 1	JULIOL 2015	PÀGINES	1/16

**sangre a partir de las 24 horas de vida** (de este modo se reduce el riesgo de persistencia de los restos de VHS en secreciones maternas en la superficie del recién nacido). Si las PCR's son negativas y el recién nacido se mantiene asintomático a las 48 horas de vida puede ser dado de alta sin iniciar tratamiento antivírico, pero debe controlarse de forma estrecha durante las primeras 6 semanas de vida y se le deben explicar a la familia los posibles signos de alarma para que consulten si aparecen. Si las PCR's a VHS fuesen positivas se debería completar el estudio con **analítica general incluyendo hemograma y bioquímica, estudio bioquímico de LCR y PCR a VHS-1 y VHS-2 en LCR** e iniciar tratamiento intravenoso con aciclovir a 60mg/kg/día (repartido en 3 dosis). Si el paciente no presenta sintomatología y tiene una analítica normal y una PCR a VHS en LCR/sangre negativas, el tratamiento se podrá discontinuar a los 10 días. Si en cambio aparece sintomatología, existe una alteración analítica y/o la PCR a VHS en LCR/sangre son positiva deberá completarse un total de 14-21 días de tratamiento dependiendo de si la infección es localizada (14 días) o con afectación del SNC/diseminada (mínimo de 21 días). No se recomienda el uso de profilaxis universal en estos pacientes hasta la espera de los resultados salvo en los recién nacidos de alto riesgo como son los *pacientes prematuros* (<37 semanas), los pacientes con *barrera cutánea no íntegra* (monitorización invasiva fetal durante el parto o laceración cutánea) o aquéllos con *ruptura de membranas mayor de 4-6 horas*. Estos pacientes podrían recibir una profilaxis con aciclovir a 60mg/kg/día (repartido en 3 dosis) previo al estudio diagnóstico completo (**analítica general incluyendo hemograma y bioquímica, estudio bioquímico de LCR y PCR a VHS-1/VHS-2 de frotis de piel, mucosas, sangre y LCR**). Si el estudio es negativo y el paciente se mantiene asintomático la profilaxis podría suspenderse a los 3-5 días.

4.- Neonatos asintomáticos hijos de madre sin historia previa de infección herpética y con lesiones genitales durante el parto (independientemente del tipo de parto): cabe destacar que podría tratarse de una recurrencia dado que

1	TÍTOL DOCUMENT			INFECCIÓN NEONATAL POR VIRUS HERPES SIMPLE		DATA DOCUMENT		JULIOL 2015	
ESTÀNDAD	(a codificar per Direcció de Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció de Processos i Qualitat)	VERSIÓ 1	JULIOL 2015	PÀGINES	1/16		

en algunos casos la primoinfección puede ser asintomática. En este caso se realizará serología materna para confirmar de que se trata de una primoinfección para establecer el riesgo neonatal, se realizará estudio completo del recién nacido (**hemograma y bioquímica, estudio bioquímico de LCR, PCR a VHS-1/VHS-2 de frotis de piel, mucosas, sangre y LCR a partir de las 24 horas de vida**) y se iniciará tratamiento con aciclovir iv hasta la espera de los resultados. Si las serologías maternas confirman de que se trata de una primoinfección o un primer episodio no primario, la PCR a VHS en sangre y el LCR es negativa y la analítica es normal se recomienda tratamiento empírico con aciclovir intravenoso durante 10 días para evitar la progresión a enfermedad. Si las serologías maternas confirman una primoinfección o un primer episodio no primario pero existe una alteración analítica o la PCR a VHS es positiva en sangre o LCR se deberá mantener el tratamiento intravenoso durante 14-21 días dependiendo del tipo de infección. Si se confirmara de que se trata de una recurrencia se seguirán las recomendaciones expuestas en el apartado anterior.

## **AISLAMIENTO**

En neonatos con infección por VHS demostrada se deben mantener medidas de aislamiento de contacto si presentan lesiones mucocutáneas. En aquellos neonatos expuestos a VHS durante el parto sin infección demostrada se deben mantener medidas de aislamiento de contacto mientras dure el periodo de incubación. En el caso de que el personal sanitario que atiende en la unidad neonatal presente una lesión herpética pequeña y en una zona fácil de tapar con un apósito se recomienda higiene de manos estricta y medidas de contacto, pudiendo seguir en su puesto de trabajo. De lo contrario, dicho personal sanitario debe abstenerse de trabajar en la unidad neonatal hasta que el proceso esté curado. En el caso de los padres y familiares, se pueden aplicar las mismas recomendaciones tanto a nivel hospitalario como en su domicilio. Se debe tapar la lesión con un apósito y ser estricto con la higiene de manos. Se recomienda no besar al recién nacido o acariciarlo con la nariz en el caso

1	<b>TÍTOL DOCUMENT</b>	<b>INFECCIÓ NEONATAL POR VIRUS HERPES SIMPLE</b>		<b>DATA DOCUMENT</b>		<b>JULIOL 2015</b>	
	<b>ESTÀNDAD</b>	(a codificar per Direcció de Processos i Qualitat)	<b>CODI</b>	(a codificar per Direcció de Processos i Qualitat)	<b>VERSIÓ 1</b>	<b>JULIOL 2015</b>	<b>PÀGINES</b> <b>1/16</b>

del herpes orolabial. Se debe mantener la lactancia materna a no ser que la madre tenga lesiones herpéticas activas a nivel del pezón.

## PREVENCIÓN

Para prevenir la infección del recién nacido se debe diagnosticar y tratar a las gestantes infectadas. Es por ello que en la evaluación prenatal se debe interrogar a las gestantes y a sus parejas sobre la presencia actual o previa de signos o síntomas sugestivos de infección herpética genital. Se diferencian dos actitudes en función del tipo de infección en la gestante:

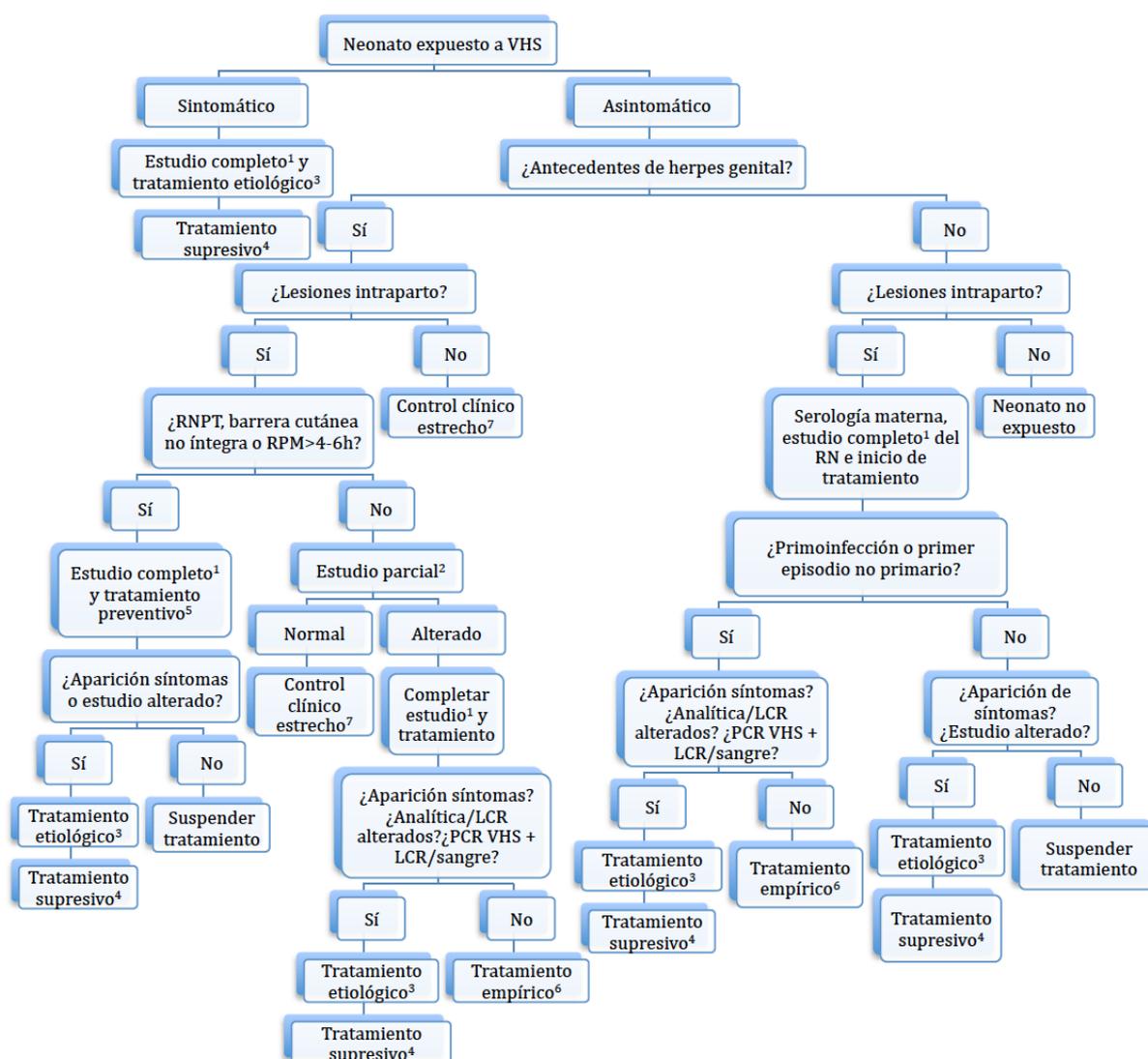
- (a) Primoinfección: el tratamiento se debe realizar con aciclovir oral 400mg cada 8 horas o valaciclovir oral 1g cada 12 horas durante 7-10 días. En las gestantes se recomienda recibir a partir de la semana 36 hasta el parto terapia supresora con aciclovir oral 400mg cada 8 horas o valaciclovir a 500mg cada 12 horas para evitar un episodio en el momento del parto y disminuir la necesidad de cesárea. Se realizará una cesárea electiva si se diagnostica de primoinfección herpética en el momento del parto (independientemente del tiempo de ruptura de membranas) y en aquellas gestantes que han presentado una primoinfección las 6 semanas previas al parto. Si se trata de una primoinfección en el primer o segundo trimestre de la gestación o de recurrencias, deben realizarse cultivos vaginales periódicos y si éstos fuesen negativos, se permitiría el parto vaginal.
- (b) Recidiva: se debe valorar el tratamiento al inicio del cuadro con aciclovir oral a 400mg cada 8 horas durante 5 días o valaciclovir oral a 500mg cada 12 horas durante 3 días. En las gestantes se recomienda recibir a partir de la semana 36 hasta el parto terapia supresora con aciclovir oral 400mg cada 8 horas o valaciclovir a 500mg cada 12 horas para evitar un episodio en el momento del parto. Se realizará cesárea electiva sólo en el caso de que la gestante presente lesiones o síntomas prodrómicos durante el parto (independientemente del tiempo de

1	TÍTOL DOCUMENT			INFECCIÓ NEONATAL POR VIRUS HERPES SIMPLE		DATA DOCUMENT		JULIOL 2015	
ESTÀNDAD	(a codificar per Direcció de Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció de Processos i Qualitat)	VERSIÓ 1	JULIOL 2015	PÀGINES	1/16		

amniorrexis), pero no está indicada si la gestante ha presentado lesiones herpéticas en cualquier otro momento de la gestación.

A pesar del uso de la terapia supresora con aciclovir, no se evita completamente la infección neonatal.

## 5. ALGORITME.



<sup>1</sup>Estudio completo: PCR a VHS1-2 de frotis cutáneo, mucosas y sangre > 24 horas de vida, analítica general, bioquímica de LCR, PCR a VHS1-2 en LCR.

<b>1</b>	<b>TÍTOL DOCUMENT</b>	<b>INFECCIÓ NEONATAL POR VIRUS HERPES SIMPLE</b>		<b>DATA DOCUMENT</b>		<b>JULIOL 2015</b>	
<b>ESTÀNDAD</b>	(a codificar per Direcció de Processos i Qualitat)	<b>CODI</b>	(a codificar per Direcció de Processos i Qualitat)	<b>VERSIÓ 1</b>	<b>JULIOL 2015</b>	<b>PÀGINES</b>	<b>1/16</b>

<sup>2</sup>Estudio parcial: PCR a VHS1-2 de frotis cutáneo, mucosas y sangre > 24 horas de vida.

<sup>3</sup>Tratamiento etiológico: Aciclovir intravenoso 60mg/kg/día repartido en 3 dosis durante 14 días si se trata de enfermedad cutáneo-ocular-oral sin afectación del SNC y un mínimo de 21 días si enfermedad localizada en LCR y/o enfermedad diseminada.

<sup>4</sup>Tratamiento supresivo: Aciclovir oral 900mg/m2/día repartido en 3 dosis durante 6 meses.

<sup>5</sup>Tratamiento preventivo: Aciclovir intravenoso 60mg/kg/día repartido en 3 dosis hasta la llegada de los resultados de las pruebas complementarias realizadas.

<sup>6</sup>Tratamiento empírico: Aciclovir intravenoso a 60mg/kg/día repartido en 3 dosis durante 10 días con el objetivo de reducir el riesgo de progresión de infección a enfermedad.

<sup>7</sup>Control clínico estrecho: se le debe explicar los posibles signos de alarma a la familia para que consulten si aparecen dentro de las 6 primeras semanas de vida.

## **6. BIBLIOGRAFIA.**

1. Straface G, Selmin A, Zanardo V, et al. Herpes Simplex Virus Infection in Pregnancy. Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology, vol. 2012, Article ID 385697, 6 pages, 2012. doi:10.1155/2012/385697.
2. Pinninti Swetha G, Kimberlin David W. Maternal and Neonatal Herpes Simplex Virus Infections. American Journal of Perinatology, vol. 30, 2 (2013), 113-120.
3. Kimberlin David W, Baley Jill. Guidance on Management of Asymptomatic Neonates Born to Women With Active Genital Herpes Lesions. Pediatrics, vol. 131, 2 (2013); e635-e645.
4. Cherpes Thomas L, Matthews Dean B, Maryak Samantha A. Neonatal Herpes Simplex Virus Infection. Clinical Obstetrics and Gynecology, vol. 55, 4 (2012), 938-944.
5. Enright A, Prober C. Neonatal herpes infection: diagnosis, treatment and prevention. Semin Neonatol 2002;7:283-91.
6. Frenkel L, MD. Challenges in the Diagnosis and Management of Neonatal Herpes Simplex Virus Encephalitis. Pediatrics 2005;115:795-7.

<b>1</b>	<b>TÍTOL DOCUMENT</b>	<b>INFECCIÓ NEONATAL POR VIRUS HERPES SIMPLE</b>		<b>DATA DOCUMENT</b>		<b>JULIOL 2015</b>	
<b>ESTÀNDAD</b>	(a codificar per Direcció de Processos i Qualitat)	<b>CODI</b>	(a codificar per Direcció de Processos i Qualitat)	<b>VERSIÓ 1</b>	<b>JULIOL 2015</b>	<b>PÀGINES</b>	<b>1/16</b>

7. Freij BJ. Management of neonatal herpes simplex virus infections. Indian J Pediatr 2004;71:921-6.
8. Gimeno C, Péez JL. Diagnóstico de las infecciones del sistema nervioso central por virus Herpes simplex. Protocolo de la SEIMC.
9. American Academy of Pediatrics. Herpes Simplex. En: Pickering LK, ed. Red Book: 2003 Report of the Committee on Infectious Diseases. 26<sup>th</sup> ed. EIK Grove Village.
10. Kimberlin DW, Chin-Yu L, PhD, 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.
11. Kimberlin DW, Chin-Yu L, PhD, Jacobs RF et al. Natural History of Neonatal Herpes Simplex Virus Infections in the Acyclovir Era. Pediatrics 2001; 108: 223-9.
12. Kimberlin D, Powell D, MD, Gruber W et al. Administration of oral acyclovir suppressive therapy after neonatal herpes simplex virus disease limited to the skin, eyes and mouth: results of a Phase I/II trial. Pediatr Infect Dis J 1996;15:247-54.
13. ACOG Practice Bulletin. Management of herpes in pregnancy. International Journal of Gynecology and Obstetrics 2000;68:165-74.
14. Prober CG, Corey L, Brown ZA, Hensleigh PA et al. The management of pregnancies complicated by genital infections with herpes simplex virus. Clinical Infectious Diseases 1992;15:1031-8.
15. Neonatal herpes simplex virus infection: Clinical features and diagnosis. Uptodate. Last update Sep 2014.
16. Neonatal herpes simplex virus infection: Management and prevention. Update. Last update Sep 2014.
17. Vigilància epidemiològica de les infeccions de transmissió sexual a Catalunya. Actualització 30 de juny de 2014. Centre d'estudis epidemiològics sobre les infeccions de transmissió sexual i sida de Catalunya.

<b>1</b>	<b>TÍTOL DOCUMENT</b>	<b>INFECCIÓ NEONATAL POR VIRUS HERPES SIMPLE</b>		<b>DATA DOCUMENT</b>		<b>JULIOL 2015</b>	
<b>ESTÀNDAD</b>	(a codificar per Direcció de Processos i Qualitat)	<b>CODI</b>	(a codificar per Direcció de Processos i Qualitat)	<b>VERSIÓ 1</b>	<b>JULIOL 2015</b>	<b>PÀGINES</b>	<b>1/16</b>

18. The mortality of Neonatal Herpes Simplex Virus Infection. E. López-Medina. J.B. Cantey. P.J. Sánchez. J Pediatr 2015. Article in press.
19. Herpes Simplex Virus DNAemia Preceding Neonatal Disease. J. B. Cantey. A.M. Klein. P.J. Sánchez. J Pediatr 2015; 166:1308-9.
20. Plasma and Cerebrospinal Fluid Herpes Simplex Levels at Diagnosis and Outcome of Neonatal Infection. J Pediatr 2015; 166:827-33.
21. Acyclovir dosing in the neonatal period and beyond. Kimberlin DW. J Paediatr Infect Dis 2013;2:179-82.
22. Fifteen minute consultation: Managing neonatal and childhood herpes encephalitis. K.L. Doare, E. Menson, D. Patel, et al. Arch Dis Child Educ Pract Ed 2015;100:58-63.
23. Maternal and Neonatal HSV Infections. L. Corey. A. Wald. N Engl J Med. 2009. 361(14): 1376-1385.
24. Oral Acyclovir Suppression and Neurodevelopment after Neonatal Herpes. D. Kimberlin, R.J. Whitley, W. Wan et al. N Engl J Med. 365(14):1284-92.
25. Herpes simplex virus infection in neonates and young infants with sepsis. S. Amel Jamehdar, G. Mammouri, MR. Sharifi Hoseini, et al. Iran Red Crescent Med J. 2014. 16(2):e14310.
26. Clinical and laboratory characteristics of disseminated herpes simplex virus infection in neonates. D. Kotzbauer, G. Frank, W. Dong, et al. Hosp Pediatr. 2014. 4 (3):167-71.
27. Prevention and management of neonatal herpes simplex infections. U.D. Allen, JL. Robinson. Paediatr Child Health. 2014. 19(4):201-206.
28. Clinical and neuroimaging findings in neonatal herpes simplex virus infection. M. Bajaj. S. Mody. G. Natarajan. J Pediatr. 2014. 165 (2):404-407.
29. Plasma and cerebrospinal fluid herpes simplex virus levels at diagnosis and outcome of neonatal infection. AJ. Melvin, KM. Mohan, JT. Schiffer, et al. J Pediatr. 2015. 166(4):827-33.
30. Acute retinal necrosis secondary to herpes simplex virus type 2 in neonates. VD. Venincasa, A. Emanuelli, T. Leng et al. Ophtakmic Surg Lasers Imaging Retina. 2015. 46 (4):499-501.

<b>1</b>	<b>TÍTOL DOCUMENT</b>	<b>INFECCIÓ NEONATAL POR VIRUS HERPES SIMPLE</b>		<b>DATA DOCUMENT</b>		<b>JULIOL 2015</b>	
<b>ESTÀNDAD</b>	(a codificar per Direcció de Processos i Qualitat)	<b>CODI</b>	(a codificar per Direcció de Processos i Qualitat)	<b>VERSIÓ 1</b>	<b>JULIOL 2015</b>	<b>PÀGINES</b>	<b>1/16</b>

31. Population-based surveillance of neonatal herpes simplex virus infection in Australia, 1997-2011. CA. Jones, C. Raynes-Greenow, D. Isaacs, et al. Clin Infect Dis 2014 15;59(4):525-31.
32. Herpes simplex virus infection in young infants during 2 decades of empiric acyclovir therapy. SS. Long, TE. Pool, J. Vodzak, et al. Pediatr Infect Dis J. 2011;30:556-61.
33. Delayed acyclovir therapy in neonates with herpes simplex virus infection is associated with an increased odds of death compared with early therapy. SS. Long. Evid Based Med. 2103;18:e20.