

**Data d'entrada del protocol al PQA:** 13/05/2022


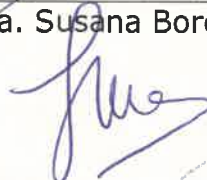


**ID:** G045

**Títol:** **VIRUS HERPES SIMPLE: MANEIG GESTACIONAL I NEONATAL**

**Paraules clau:** VIRUS HERPES SIMPLE, GESTACIO, EMBARAS, NOUNAT

**Versió núm.:** 1  Elaboració  Adaptació  Actualització **Data:** 10/1/22

**COMISSIÓ / COMITÈ / GRUP DE TREBALL (si s'escau):**

| Autors<br>(marcar el coordinador)   | Serveis / Àrea            | Signatures del Director<br>del Servei / Unitat   |
|---|---------------------------|--|
| Dra. Anna Mundó<br>Dra. Obdulia Alejos<br>Dra. Carmen Garrido<br>(coordinadora) | Ginecologia i Obstetrícia | Dra. Elisa Llurba<br>         |
| Dra. Emma Martinez<br>Dra. Ester Lopez<br>Dra. Elisenda Moliner                 | Neonatologia (Pediatria)  | Dra. Susana Boronat<br>     |
| Dra. Anna Feliu   | Farmàcia                  | Dra. M. Antònia Mangués<br> |
| Dra. Núria Rabella  | Microbiologia             | Dr. Ferran Navarro<br>      |

**Àmbit d'aplicació del Protocol/GPC:**

Ambulatori  Hospitalització  Laboratori  Rehabilitació  
 Urgències  Quirúrgic  Diagnòstic per la Imatge

El protocol/guia conté fàrmacs que afecten a pacients ingressats o de dispensació ambulatoria hospitalària?  Sí  No

Data revisió per farmàcia: 5/4/22

Institucionalitzat amb data: 19/05/2022

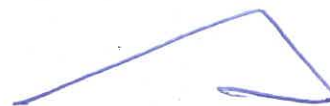
Dra. Xènia Acebes  
Direcció Assistencial



Dr. F. Xavier Borrás  
Direcció Mèdica



Sra. Eugènia Masip  
Direcció Infermera



# **VIRUS HERPES SIMPLE: MANEIG GESTACIONAL I NEONATAL**

**Servei de Ginecologia i Obstetrícia  
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau**

**Juny 2022**

# VIRUS HERPES SIMPLE: MANEIG GESTACIONAL I NEONATAL

## Autors

1. Ginecologia i Obstetrícia: Anna Mundó, Carmen Garrido, Obdulia Alejos
2. Microbiologia: Núria Rabella
3. Neonatologia: Emma Martínez, Esther López, Elisenda Moliner
4. Farmàcia: Anna Feliu

Data d'elaboració del protocol: Juny 2022

## ÍNDEX

|  |    |
|--|----|
| 1. Justificació .....  | 3  |
| 2. Objectiu .....  | 3  |
| 3. Patogènia.....  | 3  |
| 4. Epidemiologia .....   | 4  |
| 5. Definicions .....   | 5  |
| 6. Clínica materna.....  | 5  |
| 7. Vies de transmissió del HSV i factors que influeixen en la transmissió del HSV de la mare al recent nascut..... | 7  |
| 8. Diagnòstic i seguiment de la gestant.....   | 8  |
| 9. Estratègia en la prevenció de la transmissió materno-infantil .....   | 11 |
| 10. Nadó exposat a infecció per HSV .....  | 15 |
| 10.1 Formes clíniques .....  | 15 |
| 10.2 Diagnòstic.....   | 16 |
| 10.3 Pronòstic .....   | 17 |
| 10.4 Maneig .....  | 17 |
| 10.4 Tractament .....  | 18 |
| 11. Indicadors de qualitat assistencial .....  | 20 |
| 12. Bibliografia .....   | 21 |
| 13. ANNEXOS.....   | 22 |

## 1. Justificació

La infecció pel virus herpes simple (HSV) és una infecció freqüent a les dones. La OMS estima que fins a un 11% de les dones entre 15 i 49 anys estan infectades pel HSV-2 i, si no es realitza un correcte maneig durant la gestació i el part, augmenta el risc d'infecció neonatal. La infecció neonatal és poc freqüent, però presenta una elevada morbi-mortalitat i els supervivents poden presentar importants seqüeles. És per aquesta elevada incidència materna i morbi-mortalitat neonatal que considerem necessari crear un protocol multidisciplinari de maneig de la gestant amb sospita/diagnòstic de HSV i nounat exposat a infecció materna, amb l'objectiu de reduir la morbi-mortalitat i millorar-ne el pronòstic dels pacients.

## 2. Objectiu

Actualitzar l'algoritme de maneig de la gestant amb sospita de infecció genital per HSV i nounat exposat a infecció materna per HSV, i protocol·litzar les diferents actuacions a l'HSP per prevenir la transmissió, aconseguir un diagnòstic precoç i fer un correcte tractament tant de la mare com del nounat.

## 3. Patogènia

Els HSV pertanyen a la família *Herpesviridae*. Estan formats per una doble cadena d'ADN. Són dos virus: HSV-1 i HSV-2; tots dos poden causar infecció en qualsevol localització anatòmica, però són més freqüents les recurrències orals del HSV-1 i les genitals del HSV-2. El seu únic reservori és l'ésser humà. Tenen un cicle de replicació curt (24 hores), capacitat per destruir les cèl·lules infectades i de produir infecció latent.

A diferència de HSV-1, que s'excreta normalment quan hi ha lesions, l'excreció de HSV-2 es produeix sovint en absència de lesions i sol excretar-se de forma intermitent i imprevisible. Per tant, en la major part dels casos la transmissió de HSV-2 té lloc a les reactivacions subclíniques.

El virus s'adquireix per inoculació a través de la mucosa oral, genital o conjuntival, o mitjançant el contacte amb les lesions mucocutànies. D'allà infecta les terminals nervioses

sensitives i es transporta retrogradament pels axons sensitius fins al gangli trigemin, en el cas del herpes orolabial, i fins als ganglis lumbosacres, en el cas de l'herpes genital, on queden latents de per vida i poden ocasionar recurrències.

La infecció aguda per HSV es caracteritza per ocasionar destrucció cel·lular, fet que indueix una resposta immunopatològica que dóna lloc a l'afectació mucocutània i visceral. El virus queda latent als ganglis nerviosos sensitius. La reactivació del virus pot ser clínica o subclínica. La latència es pot trencar com a resposta a estímuls com l'estrès, l'augment de prostaglandines, traumatismes, menstruació, febre, llum solar, extraccions dentals, etc.

No totes les persones pateixen recurrències, s'han descrit certes alteracions genètiques que poguessin associar-se a una certa susceptibilitat per a aquestes recidives. Aquestes semblen localitzar-se al cromosoma 21. D'altra banda, la immunitat és fonamental per al seu control. L'aclariment de HSV depèn fonamentalment de la immunitat cel·lular, concretament dels limfòcits T-helper, però sembla que la immunitat humoral també n'afavoreix el control. La infecció prèvia per HSV-1 dificulta la infecció pel HSV-2 (per a dones seropositives per a HSV-1, la probabilitat de primoinfecció per HSV-2 es redueix d'un 3,7% a un 1,7%).

Els anticossos específics es desenvolupen dins de les 12 primeres setmanes i persisteixen indefinidament.

## 4. Epidemiologia

La infecció pel HSV-1 esdevé fonamentalment durant la infància, mentre que la infecció per HSV-2 es relaciona amb l'inici de les relacions sexuals. No obstant això, la infecció per HSV-1 ha emergit com un dels principals agents causals d'herpes genital als països desenvolupats. La seroprevalença a l'adult és de 60-75% per HSV-1 i de 11-30% per HSV-2.

### **Factors de risc de l'herpes genital:**

- a. Sexe femení
- b. Nivell socioeconòmic baix
- c. Coinfeccions genitals
- d. Anys de vida sexual
- e. Nombre de parelles sexuals elevat

Les recurrències són més freqüents durant el primer any després de la infecció primària, quan el responsable de la infecció inicial és el HSV-2 (80-90% per HSV-2 davant del 20% per HSV-1, el primer any). També després d'un primer episodi molt intens i en casos d'infecció a edats precoces.

La transmissió vertical del virus en el moment del part pot produir una infecció neonatal molt greu. La infecció neonatal és poc freqüent i afecta a 1/3200-10.000. No obstant, la infecció en el nadó és greu i causa elevada morbi-mortalitat, amb discapacitat neurològica greu en els que sobreviuen. Implica el 0,2% de les hospitalitzacions en unitats neonatals i el 0,6% de les morts. Els darrers anys no hi ha hagut un increment significatiu de la incidència, fet que implica que ha augmentat el percentatge de dones fèrtils seronegatives i, per tant, la susceptibilitat de presentar una primoinfecció durant la gestació, i per això la prevalença de herpes neonatal s'ha mantingut estable (sent el HSV-2 la causa més prevalent però en augment significatiu d'HSV-1). Cal recalcar que del 5 al 15% dels casos d'infecció neonatal per herpes s'adquireix després del part és per a transmissió comunitària.

## 5. Definicions

El primer episodi d'infecció genital s'anomena **herpes genital primari**, que pot ser per HSV-1 o HSV-2. Quan es produeix un nou episodi per l'altre tipus, es coneix com a **primer episodi de herpes genital no primari**. En el cas de nous episodis pel mateix tipus, es coneix com a **herpes genital recurrent**.

- a) Episodi primari → La pacient té la primera aparició d'una lesió genital per HSV i NO presenta anticossos preexistents de HSV-1 o HSV-2.
- b) Episodi no primari → La pacient presenta la primera aparició d'una lesió genital per HSV, però té anticossos preexistents que són per al tipus de HSV no causant de la lesió genital. L'escenari més comú és en una dona amb anticossos per a HSV-1 i que presenta lesions genitals causades per HSV-2, sense anticossos per a aquest.
- c) Recurrències → La pacient presenta lesions genitals causades pel tipus de HSV en front el que anteriorment presentava anticossos.

## 6. Clínica materna

Els símptomes i els signes clínics de l'herpes genital varien en funció del tipus de HSV, de l'estat d'immunitat i de l'exposició prèvia al virus.

### a. Episodi primari

Acostuma a ser més intens que en pacients amb infecció prèvia. **El 90% de les pacients tenen una fase prodròmica** abans de l'aparició de les lesions (febre, malestar general, mal de cap i miàlgies fins a un 70% de les dones; coïssor, formigueig o picor a la zona anal-genital, flux vaginal anòmal i dolor a les cames, natges o genitals). Aquesta fase prodròmica pot durar entre 2 i 24 hores. Posteriorment a les àrees d'inoculació (vulva, cèrvix, vagina, perineu, uretra...) apareixen **vesícules doloroses** de color vermellós de 0.5-1cm, que poden fusionar-se, i que **progressen a úlceres** (*imatge 1*). Al cap d'uns dies les lesions es transformen en crosta i curen, generalment sense seqüeles. Són freqüents la uretritis i la limfadenopatia inguinal dolorosa bilateral.

Fins al 25% de les dones desenvolupen lesions extragenitals, probablement per autoinoculació, a les natges, engonals, cuixes i amb menys freqüència, ulls o dits. La durada mitjana d'excreció viral és de 12 dies a la malaltia primària i de 7 dies a la no primària.



*Imatge 1. Lesions herpètiques*

b. Episodi no primari. Els símptomes locals i sistèmics són menys greus i es resolen amb més rapidesa que a les infeccions primàries.

### c. Recurrències

Hi ha una gran variabilitat en quant al nombre de brots, la gravetat i el curs natural de les recurrències. Les manifestacions cutànies **solen aparèixer a la mateixa zona de la infecció inicial**, amb una extensió menor (10% de la inicial), sovint unilateral. De vegades, **són inespecífiques i amb prou feines perceptibles**, com fissures i esquerdes, cosa que provoca errors diagnòstics. Fins i tot de vegades no arriben a produir-se lesions, cosa que dificulta el diagnòstic de recurrència. Els símptomes sistèmics són poc freqüents i de menor gravetat. Les recurrències de l'herpes genital són una mica més freqüents durant l'embaràs, però tenen una evolució i una durada similars. Els dies d'excreció viral durant la recurrència són de 2 a 5 dies.



## 7. Vies de transmissió del HSV i factors que influeixen en la transmissió del HSV de la mare al recent nascut

La infecció es pot produir en 3 moments diferents: intrauterina (5%), perinatal (85%) i postnatal (10%). En termes generals, podem concloure que **la transmissió vertical es produeix durant el part** pel contacte directe del nounat amb zones d'eliminació viral (cèrvix, vagina, vulva i zona perianal).

**La situació de més risc per a la infecció neonatal és quan la gestant presenta un episodi primari adquirit a prop del moment del part (40-44%),** seguit dels casos d'episodi no primari (24-31%) i finalment de les recurrències (1.3-3%). Les diferències són degudes a la presència d'anticossos en les formes recurrents, i que l'excreció del virus és més gran en els casos primaris o no primaris. Això explica que les dones que presenten un episodi primari o no primari durant els primers mesos d'embaràs presenten unes taxes d'infecció similars a les recurrents.

És important destacar que una proporció important de nounats amb infecció per HSV adquirida en el període neonatal són fills de gestants que mai no van presentar lesions d'herpes genital, ja que és possible presentar excreció viral sense presència de lesions cutànies.

**La lactància materna no està contraindicada tret que hi hagi lesions herpètiques a la zona de l'aurèola.**

### **Factors de risc la transmissió neonatal:**

- a) Categoria de la infecció herpètica genital: Major risc si primer episodi de herpes genital (primari o no primari) que si és un herpes genital recurrent.
- b) Estatus immunitari matern davant de l'herpes: Major risc en infeccions primàries, on no hi ha immunitat preexistent, sobretot si es produeix en les darreres 6 setmanes de gestació.
- c) Tipus de part: la cesària ha demostrat ser protectora, encara que no al 100%.
- d) Mesures invasives durant el part augmenten la transmissió vertical.

- e) Durada del trencament de membranes amniòtiques: el risc augmenta amb un trencament superior a 4 hores.
- f) Tipus de virus herpes: el HSV-2 presenta més risc per presentar excreció intermitent fins i tot en absència de lesions, a diferència del HSV-1, que requereix lesions cutànies.
- g) Detecció de virus herpes.

## 8. Diagnòstic i seguiment de la gestant

### **Consideracions importants:**

- És molt important **recollir una bona mostra**. La sensibilitat del cultiu al nostre centre és pràcticament del 100% si es recull i es processa adequadament.
- L'aparició de lesions en dones amb un **antecedent d'herpes genital confirmat** és un **diagnòstic clínic**, no cal realitzar test de laboratori.
- **No fer cultius seriat**s per identificar gestants amb excreció asimptomàtica de l'HSV
- Davant del diagnòstic de HSV, cal realitzar el **despistatge per a altres malalties de transmissió sexual**.

Les proves que s'han de realitzar per al diagnòstic de la infecció són:

#### 1) Cultiu virològic de lesions genitals:

- ✓ Es recull amb un escovilló amb mitjà de transport específic per virus (Sol·licitud SAP: Sol·licitud – Laboratori – Lab Micro – Mostra – Frotis vulvar – Virus-Infecció mucocutània. Motiu de petició: Gestant sospita herpes genital (Veure annex 1)).
- ✓ Per recollir la mostra s'han de trencar les vesícules, si són presents, i agafar una mostra del líquid que contenen amb un escovilló o, quan les lesions estan ulcerades, mitjançant frotis directe.
- ✓ Trucar al laboratori per informar que s'envia la mostra (Extensió Laboratori microbiologia: 1761 o Adjunt Virologia: 7292). Enviar ràpidament a laboratori per mantenir la mostra a 4°C (no congelar).
- ✓ La sensibilitat del cultiu en lesions actives primàries és elevada (90-100%), però disminueix en lesions recurrents, lesions en fase crosta o en pacients tractades (40%). La negativitat del cultiu no exclou infecció genital per herpes pel fet que l'excreció del virus és intermitent.
- ✓ En aproximadament 18h es disposarà del resultat del cultiu.

La PCR representa una altra eina de detecció viral. Aquesta té una alta sensibilitat però també pot presentar falsos positius. NO es realitzarà de forma rutinària al nostre centre. Es farà individualitzant cada cas.

2) Diagnòstic serològic:

- ✓ Actualment no es realitzen serologies de HSV tipus viral específic a l'Hospital per el poc rendiment diagnòstic de la prova (en el moment del diagnòstic de les lesions és molt probable que la pacient ja presenti anticossos positius per HSV).
- ✓ De manera pilot i amb l'objectiu de realitzar un anàlisi posterior per determinar si les serologies ens aporten informació addicional en quant a la classificació de la infecció, **recollirem serologies a tota gestant en treball de part que presenti lesions actives suggestives de HSV i que NO tingui un antecedent confirmat de herpes genital.**
- ✓ Per cursar serologies es recollirà una mostra sanguínia de la gestant en un tub de serologies ( Sol·licitud SAP: Sol·licitud – Laboratori – Lab Micro – Serologies altres. Motiu de petició: Gestant sospita herpes genital).
- ✓ Les serologies maternes NO tenen cap utilitat per l'estudi diagnòstic d'un fetus amb restricció de creixement intrauterí (RCIU), o amb l'aparició de marcadors ecogràfics d'infecció congènita, ni per l'estudi d'un òbit fetal.

En resum, l'aproximació diagnòstica davant de sospita d'infecció per HSV genital durant la gestació dependrà de la presentació clínica:

|  |  |
|--|--|
| Antecedent de HSV genital confirmat pel laboratori                               | No es requereixen test de laboratori           |
| No antecedent de HSV genital o sospita de antecedent de HSV genital no confirmat | Cultiu lesions (bona recollida i processament) |

3) DNA-HSV a líquid amniòtic (PCR):

- ✓ Els casos d'afectació intrauterina per HSV-1 i HSV-2 són molt infreqüents donat que la primoinfecció que cursa amb virèmia i, per tant, amb possibilitat de transmissió vertical per via hematògena és poc habitual (<5% de les infeccions herpètiques primàries).

- ✓ En aquests casos, hi ha descrit major risc d'avortament i de part preterme depenent de si la primoinfecció materna s'ha produït en el primer o el segon trimestre de la gestació. A més a més, en els casos de primoinfecció en els que es produeix transmissió vertical trobarem fins en 2/3 dels casos afectació del SNC al seguiment ecogràfic (microcefàlia amb perímetre cranial < -3DS, ventriculomegalia, porencefàlia, calcificacions intracranials, infarts de tipus hemorràgic, hidranencefalia, etc.). Aquests fetus també poden presentar altres alteracions ecogràfiques com són la microftàlmia, RCIU i hidrops.
- ✓ Davant la presència d'un cas de primoinfecció materna durant la gestació amb diagnòstic d'alteracions ecogràfiques compatibles amb afectació per HSV, es realitzarà amniocentesi per a completar l'estudi d'infeccions congènites. La mostra de líquid amniòtic s'enviarà al laboratori de microbiologia per a estudi d'infeccions congènites més freqüents (CMV, toxoplasma i parvovirus B19) i es contactarà amb la Dra. Núria Rabella o Dra. Carla Berengua per a informar-li de l'excepcionalitat del cas i per a que en cas de que les PCR per a aquestes infeccions congènites siguin negatives es cursi la PCR per a HSV.
- ✓ NO hi ha indicació de realitzar una amniocentesi en casos de primoinfecció herpètica durant la gestació. Només valorar en casos de primoinfeccions maternes greus (molta virèmia i absència d'anticossos) passades 6 setmanes de la infecció. Fes farà una valoració individualitzada de cada cas.

## SEGUIMENT

En cas de ser visitada a urgències, sol·licitar visita a la Unitat d'Alt Risc Obstètric (Dra. Garrido) **entre 3 i 7 dies posteriors al diagnòstic**, per valorar la evolució clínica, l'adherència al tractament, revisar resultats dels cultius i fer un assessorament de cara a la gestació i al part.

## 9. Estratègia en la prevenció de la transmissió materno-infantil

El principal objectiu del maneig d'herpes genital durant la gestació és la prevenció de la transmissió vertical al moment del part. La realització **d'una cesària en presència de lesions herpètiques a l'inici del part** i la **realització de pauta supressora antiviral a partir de les 36 SG i fins al dia del part**, per evitar l'excreció viral i l'aparició de lesions al moment del part, són les millors mesures profilàctiques de què es disposa. Tot i així, cap de les dues intervencions elimina del tot el risc herpes neonatal.

### A) TRACTAMENT ANTIVIRAL

**L'aciclovir** és el tractament antiviral d'elecció a la gestació, ja que és el que presenta més experiència d'ús en gestació (Categoria B3). Aquest representa un tractament segur en tots els trimestres de la gestació i redueix el temps i la severitat dels símptomes, a més de disminuir el temps d'excreció viral. El valaciclovir és una alternativa terapèutica (Categoria B3) per a episodi agut i pauta supressora, però és una opció menys econòmica i amb menys dades d'eficàcia i seguretat en gestació. Aquest representarà una alternativa terapèutica sobretot en cas de baixa adherència al tractament.

Es considera que el benefici del tractament supera el risc de l'exposició a aciclovir o valaciclovir durant l'embaràs. No obstant això, altres factors de risc poden estar presents en casos individuals que poden augmentar de manera independent el risc de resultats adversos de l'embaràs.

La teràpia antivírica tòpica no ha demostrat beneficis, però es pot oferir **Paracetamol i Lidocaïna 2% gel** per alleugeriment simptomàtic.

| Indicació   | Tractament  |
|---|---|
| Herpes genital primari/primer episodi d'herpes genital no primari durant la gestació  | 1a elecció: <u>Aciclovir VO 400 mg/8 h 7-10 d</u><br>Valaciclovir VO 1 g /12 h 7-10 d   |
| Infecció recurrent durant la gestació   | 1a elecció: <u>Aciclovir VO 400 mg /8 h 5 d</u><br>Valaciclovir VO 500 mg/12 h 3 d<br><br>*Tot i que en general el tractament no és necessari.              |
| Infecció severa   | <u>Aciclovir EV 5-10 mg/kg /8 h de 2 a 7 d seguit de tractament via oral fins a completar 10 dies (Aciclovir VO 400 mg /8 h o Valaciclovir VO 1 g/12 h)</u> |
| Pauta supressora:<br><br>Si lesió d'herpes genital durant la gestació (primoinfecció/primer episodi herpes genital no primari o recurrència durant la gestació) | 1a elecció: <u>Aciclovir VO 400 mg/8 h</u><br>o Valaciclovir VO 500 mg/12 h<br><br><b>Profilaxis a partir de les 36 SG,<br/>i fins el dia del part.</b>     |
| Primoinfecció materna en el moment del part i no acceptació de cesària  | 1a elecció: <u>Aciclovir VO 400 mg/8 h</u><br>Valaciclovir VO 500 mg/12 h   |

## B) PROCEDIMENTS INVASIUS DURANT LA GESTACIÓ

- ✓ No està contraindicat fer un procediment invasiu transabdominal (amniocentesi, biòpsia corial o cordocentesi) en presència de lesions genitals actives.
- ✓ Es recomana demorar procediments invasius transcervicals (biòpsia corial, cerclatge cervical) fins a la resolució de les lesions genitals.

## C) MANEIG INTRAPART

- ✓ Preguntar a totes les dones amb antecedent de herpes genital si presenten símptomes prodròmics, i examinar si presenten lesions al moment d'arribada a Sala de parts.
- ✓ Si presenten lesions actives, fer cultiu i demanar serologies (veure apartat de diagnòstic). Aquesta informació serà molt útil de cara al maneig per part de neonatologia.

- ✓ **Indicació de cesària:**
  - **Si lesions o símptomes prodròmics (dolor vulvar, cremor) en el moment de l'inici del treball de part/RPM.** S'ha de realitzar tan aviat com sigui possible.
  - **Primoinfecció/primer episodi de herpes genital no primari durant les 6 setmanes prèvies al part.**
- ✓ No és indicació de cesària la presència de lesions a l'esquena, la cuixa o la zona glútia.
- ✓ **En casos de herpes recurrent** la cesària només està indicada si la pacient presenta un brot en el moment del part (símptomes prodròmics). Un episodi d'herpes en qualsevol altre moment de la gestació no és indicatiu de fer una cesària.
- ✓ **En cas de recomanació de cesària però NO acceptació per part de la gestant o part vaginal imminent o inevitable:**
  - Informar correctament a la pacient del risc neonatal (transmissió vertical de > 40%). Signar CI de denegació de cesària.
  - Evitar procediments invasius (monitorització de FCF invasiva, pH calota).
  - Evitar una amniorrèxis prolongada.
  - En cas de RPM iniciar un maneig actiu (no es recomana realitzar conducta expectant 12h).
  - Administrar Aciclovir EV (10 mg/kg cada 8h) durant el part (iniciar tan aviat com sigui possible).
- ✓ **En dones sense lesions en el moment del part no hi ha prou evidència per canviar els procediments obstètrics habituals.** No obstant, ja que podria existir un petit risc de secreció viral asimptomàtica, cal limitar la realització de Ph de calota, la monitorització interna i intentar evitar el part instrumentat.

#### **D) RPM PRETERME**

Actualment no hi ha consens en quina edat gestacional els riscos de la prematuritat superen els de la infecció per HSV, i caldrà individualitzar conjuntament amb l'equip de Neonatologia la decisió de finalitzar la gestació vs. fer un maneig expectant fins a la setmana 34. Les conseqüències de la prematuritat dependran de l'edat gestacional, i el risc d'infecció intraúter dependrà del tipus d'infecció materna (primària, primer episodi no primari, infecció recurrent).

En termes generals, podem definir el maneig de la següent manera:

- ✓ RPM preterme i herpes genital recurrent: El risc de transmissió neonatal és molt baix. Abans de les 34SG es pot administrar tractament amb aciclovir VO i posteriorment el maneig de la gestació pot ser el mateix que el de tota gestant amb RPM preterme. Si persisteixen les lesions en el moment d'indicar la finalització, es realitzarà una cesària electiva.
- ✓ RPM preterme i primoinfecció o primer episodi de HG no primari:
  - Abans de les 32 setmanes, els riscos associats a prematuritat són alts i semblen ser superiors al risc d'infecció amb maneig expectant amb tractament amb aciclovir EV (10 mg/kg cada 8 h durant 10 dies).
  - A partir de les 32 SG, es plantejarà fer una cesària electiva immediata prèvia maduració pulmonar fetal si < 34,6 SG. Es realitzarà tractament amb aciclovir ev. (10 mg/kg cada 8h) fins el moment de la cesària.

En tots els casos, en cas de maneig conservador, es valorarà de forma individualitzada la teràpia supressora VO fins al moment del part. Si > 6 setmanes des de la primoinfecció fins al moment del part, es podrà optar per un part vaginal.



## 10. Nadó exposat a infecció per HSV

### 10.1 Formes clíniques

#### A) MALALTIA CUTÀNIA-OCULAR-ORAL

- ✓ Representa el 45% del total dels casos.
- ✓ Sol aparèixer a la 2 primeres setmanes de vida (10-12 dies).
- ✓ En més del 80% dels casos s'observaran lesions cutànies, generalment vesiculosos, o en forma d'úlceres. Poden existir lesions orals (úlceres) i oculars (conjuntivitis, blefaroconjuntivitis, queratitis i, menys freqüentment, iridociclitis i necrosi aguda de la retina (NAR).
- ✓ La NAR és la complicació ocular més greu i es caracteritza per una retinitis got-oclusiva fulminant que evoluciona sense tractament al despreniment de retina i com a conseqüència de la ceguesa, i sol presentar-se associada a encefalitis. La NAR s'ha de sospitar sobretot de vitritis neonatal. Els nens amb afectació cutània tenen sovint recurrències d'herpes cutani durant la infància.

#### B) MALALTIA LOCALITZADA A SNC O MENINGOENCEFALITIS

- ✓ Representa el 30% dels casos.
- ✓ Les manifestacions clíniques solen manifestar-se més tardanament entre la segona i la tercera setmana de vida (16-19 dies de vida).
- ✓ La disseminació ocorre retrògradament o via hematògena. L'afectació del SNC pot ocórrer amb o sense afectació cutània-ocular-oral i amb o sense malaltia disseminada. Fins a un 35% dels casos no presenten lesions cutànies.
- ✓ Les manifestacions clíniques són sovint inespecífiques i inclouen irritabilitat, letargia, rebuig de la ingesta, hipotèrmia o febre. De vegades s'observa fontanel·la bombada i/o crisis convulsives focals o generalitzades.
- ✓ És freqüent la troballa d'alteracions en l'electroencefalograma focals o generalitzades (és molt precoç i sensible). La neuroimatge mostra les lesions necro-hemorràgiques en fases mes evolucionades però la RM cranial pot suggerir l'afectació de forma precoç.

#### C) MALALTIA DISSEMINADA

- ✓ Únicament representa el 25% dels casos.
- ✓ Sol iniciar-se a la segona setmana de vida.
- ✓ Es manifesta inicialment com un quadre de sèpsia, desregulació tèrmica, apnea, irritabilitat, letargia, distret respiratori, distensió abdominal i ascites. Progressa a fallada

hepàtica, coagulació intravascular disseminada, insuficiència respiratòria per pneumonitis, enterocolitis necrotitzant i meningoencefalitis. Pot afectar múltiples òrgans: pulmó, fetge, glàndules suprarenals, mucosa oral, pell (60%), ulls i/o SNC (60-75% dels casos per via hematògena).

## 10.2 Diagnòstic

El diagnòstic requereix un alt índex de sospita, per tenir manifestacions poc específiques, per la qual cosa es recomana descartar la infecció en nounats amb lesions cutani-mucoses, afectació del SNC o quadre sèptic d'origen no aclarit.

Davant sospita o tots aquests quadres s'ha de fer un estudi virològic complet, que inclou:

1. Cultiu virològic +/- PCR HSV en mostres de superfície: conjuntiva, boca i nasofaringe.
2. Frotis o raspat de lesions cutànies o mucoses per a cultiu virològic +/- PCR.
3. PCR per a HSV en LCR sempre en nadons amb clínica suggestiva. La PCR a LCR té sensibilitat disminuïda els 3 primers dies d'infecció, per la qual cosa podria comportar un fals negatiu. És per això que, davant d'un nadó simptomàtic amb una PCR negativa, la prova ha de repetir-se a la setmana d'evolució, havent mantingut el tractament antiviral.
4. Si el nadó es simptomàtic o altres mostres han resultat positives es realitzarà PCR per a HSV a la sang. La PCR per HSV a la sang té bona sensibilitat i es recomana en l'avaluació diagnòstica del nen amb sospita de HN en qualsevol de les seves formes de presentació.

Si es sospita la infecció neonatal, cal ampliar l'estudi i afegir a les proves complementàries:

1. Analítica amb hemograma, coagulació, gasometria i bioquímica amb transaminases, bilirubina total i directa, ions, urea i creatinina.
2. Anàlisi amb citoquímica de LCR. Sol mostrar pleocitosi de predomini limfocític, amb proteïnorràquia i hipoglucoorràquia moderades. L'aparició d'hematies no és característica.
3. Examen oftalmològic
4. Neuroimatge inicialment neurosonografia i posteriorment es pot valorar en funció de la clínica i tipus de infecció ressonància.
5. Electroencefalograma
6. Ecografia abdominal si hi ha clínica gastrointestinal o afectació hepàtica analítica
7. Radiografia de tòrax només si hi ha clínica respiratòria

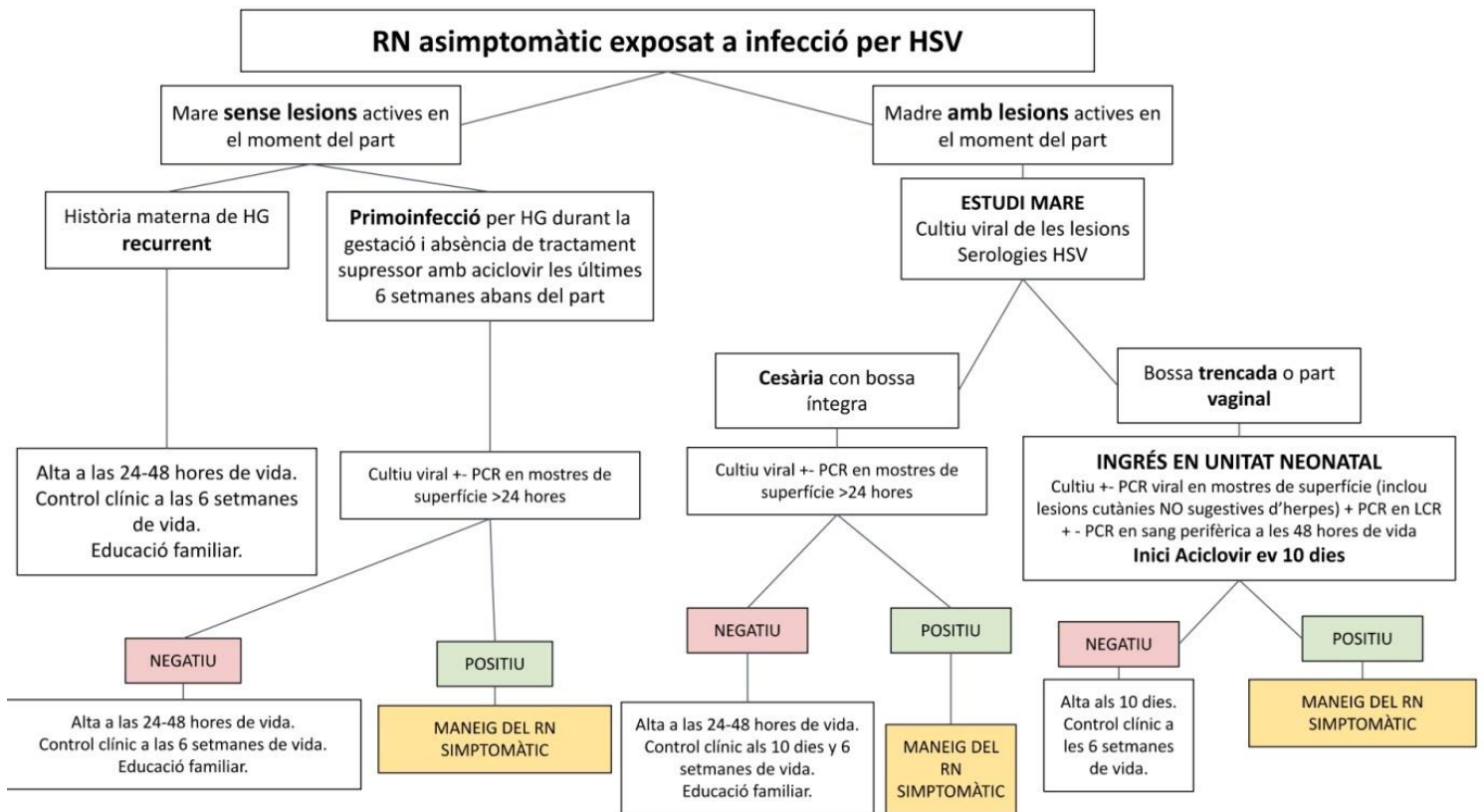
### 10.3 Pronòstic

El pronòstic depèn de la forma clínica de la infecció. Tot i un tractament correcte, estan descrites les recurrències cutani-mucoses, oculars i de SNC:

- ✓ Malaltia disseminada: la taxa de mortalitat a l'any del diagnòstic és d'un 30% amb tractament i un 20% dels supervivents tindran un desenvolupament neurològic anormal.
- ✓ Malaltia localitzada a SNC: la letalitat es del 5% amb tractament. La mortalitat s'associa a prematuritat, les convulsions i el coma en el moment del diagnòstic. El 70% presenta seqüeles neurològiques
- ✓ Malaltia cutani-ocular-oral: la mortalitat és baixa. El 2% presenta alteracions en el desenvolupament neurològic. Més o igual de tres recurrències cutànies abans dels 6 mesos de vida s'ha associat a un pitjor pronòstic neurològic.

### 10.4 Maneig

- ✓ Nounat simptomàtic: diagnòstic etiològic i tractament precoç. El tractament amb aciclovir serà de 15 dies si l'afectació es mucocutània i de 21 dies si l'afectació es disseminada o neurològica.
- ✓ Nounat asimptomàtic fill de mare sense lesions en el moment del part però història prèvia d'herpes genital: En aquests casos ens trobem un baix risc de transmissió. El maneig varia en funció del tipus d'herpes genital que presenti la mare (Veure algoritme).
- ✓ Nounats asimptomàtic fill de mare amb lesions en el moment del part hagi tingut o no història prèvia d'herpes genital: (Veure algoritme).



## 10.4 Tractament

El tractament implica mesures de suport i tractament supressor antiviral. **L'aciclovir** és el tractament d'elecció en totes les formes d'infecció neonatal ja que millora la supervivència i les seqüeles, principalment neurològiques, sobretot si el tractament s'inicia de manera precoç. La mortalitat amb tractament es redueix de 50-85% a 4-29%.

Les indicacions són:

- Infecció viral provada per cultiu víric
- Sospita clínica d'infecció per Herpes neonatal
- Tractament preventiu en nounat asimptomàtic fill de mare amb lesions actives en el moment del part i gestació finalitzada per part via vaginal o amb bossa no íntegra

El fàrmac d'elecció en totes les formes d'herpes neonatal és l'aciclovir a dosis de 60 mg/kg/dia repartit en 3 dosis per via intravenosa. La durada del tractament amb aciclovir intravenós dependrà de la categoria clínica de la infecció; serà de 14 dies a la malaltia cutània-ocular-oral sense afectació del SNC i d'un mínim de 21 dies en malaltia disseminada i del SNC. Als 21 dies s'haurà de repetir la PCR a LCR, i si és positiva, continuar tractament fins a la seva negativització. En aquest punt, cal valorar la possibilitat d'augmentar la dosi d'aciclovir o bé sospitar una possible resistència.

Després de completar el tractament s'ha de continuar l'aciclovir oral com a **tractament supressiu en totes les formes d'herpes neonatal durant un mínim de 6 mesos a dosis de 300 mg/m2/dia repartit en 3 dosis**) per prevenir-ne la recurrència.

$$\text{Superfície corporal} = \text{Pes (Kg)} \times \text{Talla (cm)} / 3600$$

Cal fer monitorització del recompte de neutròfils a les dues setmanes de l'inici del tractament i després mensualment. La resposta clínica al tractament es valora mitjançant la milloria clínica i el monitoratge de la càrrega viral plasmàtica i en LCR en cas d'afectació disseminada i neurològica.

En cas de no disposar d'Aciclovir ev. es pot substituir per Ganciclovir ev. a dosis de 60 mg/kg/12 hores.

Si es demostra **resistència a Aciclovir**, poden elevar-se les dosis d'aquest fins o bé utilitzar **Foscarnet** a dosis de 60 mg/Kg/12 hores com a fàrmac de segona línia. Durant el tractament es recomana monitorització de la funció renal i recompte de neutròfils setmanalment.

## 11. Indicadors de qualitat assistencial

- % de cesàries per lesions herpètiques actives al moment del part
- Taxa de nens amb infecció VHS/Nº de dones amb lesions genitals herpètiques
- Taxa de nens amb infecció VHS de dones que no s'ha aplicat correctament el protocol.

## 12. Bibliografia

1. Baquero Artigao, F., Prieto Tato, L. M., Ramos Amador, J. T., Alarcón Allen, A., de la Calle, M., Frick, M. A., Goncé Mellgren, A., González Tomé, M. I., Moreno Pérez, D., & Noguera Julian, A. (2018). The Spanish Society of Paediatric Infectious Diseases guidelines on the prevention, diagnosis and treatment of neonatal herpes simplex infections. *Anales de Pediatría*, 89(1), 64.e1-64.e10.
2. Kimberlin, D. W., & Baley, J. (2013). Guidance on management of asymptomatic neonates born to women with active genital herpes lesions. *Pediatrics*, 131(2).
3. Pinninti, S. G., & Kimberlin, D. W. (2018). Neonatal herpes simplex virus infections. In *Seminars in Perinatology* (Vol. 42, Issue 3, pp. 168–175). W.B. Saunders.
4. Allen, U. D., Robinson, J. L., Bitnun, A., & McDonald, J. (n.d.). *Prevention and management of neonatal herpes simplex virus infections Epidemiology Principal author(s)*.
5. Foley BS FRCP FRCOG, E. M. (2014). *Management of Genital Herpes in Pregnancy Guideline development group*.
6. American College of Obstetricians and Gynecologists 409 12th Street SW, Washington, DC 20024-2188 Management of genital herpes in pregnancy. ACOG Practice Bulletin No. 220. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2020;135:e193–202.
7. Management of Pregnant Women with Presumptive Exposure to *Listeria monocytogenes*, The American College of Obstetricians and Gynecologists, December 2014.
8. Albrecht MA. Epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis of genital herpes simplex virus infection [Internet]. UpToDate. 2021 [citado 13 diciembre 2021]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-clinical-manifestations-and-diagnosis-of-genital-herpes-simplex-virus-infection>
9. Riley LE. Genital herpes simplex virus infection and pregnancy [Internet]. UpToDate. 2021 [citado 13 diciembre 2021]. Disponible en: [https://www.uptodate.com/contents/genital-herpes-simplex-virus-infection-and-pregnancy?search=genital%20herpes&source=search\\_result&selectedTitle=3~105&usage\\_type=default&display\\_rank=3](https://www.uptodate.com/contents/genital-herpes-simplex-virus-infection-and-pregnancy?search=genital%20herpes&source=search_result&selectedTitle=3~105&usage_type=default&display_rank=3)
10. UK teratology information service. USE OF ACICLOVIR IN PREGNANCY. Issue: May 2020, Version: 3). Disponible a: <https://www.medicinesinpregnancy.org/bumps/monographs/USE-OF-ACICLOVIR-IN-PREGNANCY/>
11. Therapeutic Goods Administration (TGA). Prescribing medicines in pregnancy data base. Disponible a: <https://www.tga.gov.au/prescribing-medicines-pregnancy-database>

## 13. ANNEXOS

### Petició cultiu cel·lular

Foto 1: Escovilló amb medi de transport específic per virus.



Foto 2 i 3: Sol·licitud SAP.

Passos:

Sol·licitud – Laboratori – Lab Micro – Mostra – Frotis vulvar – Virus-Infecció mucocutània.

Motiu de petició: Gestant amb sospita d'herpes genital.



