

Infecciones por virus Herpes simple 1 y 2

Zarife Daoud^a, José T. Ramos Amador^a, Beatriz Morillo Gutiérrez^b, Eulalia Muñoz Hiraldo^c

- a. Pediatra. Hospital Clínico San Carlos. Servicio Madrileño de Salud, Área 7. Madrid.
- b. Pediatra. Hospital Viamed Santa Ángela de la Cruz. Sevilla.
- c. Pediatra. Centro de Salud Dr. Castroviejo, Madrid.

Fecha de actualización: 17/12/2018

Guía_ABE_ Infecciones por virus Herpes simplex 1 y 2 (v.2/2018)

Cita sugerida: Daoud Z., Ramos Amador JT Morillo Gutiérrez B., Muñoz Hiraldo E.. Infecciones por virus Herpes simplex 1 y 2 (v.2/2018). Guía_ABE. Infecciones en Pediatría. Guía rápida para la selección del tratamiento antimicrobiano empírico [en línea] [actualizado el 15/03/2018; consultado el dd/mm/aaaa]. Disponible en <http://www.guia-abe.es/>

Introducción

Los virus Herpes simplex 1 y 2 (VHS-1, VHS-2) son virus ADN, de doble cadena, neurotropos, con una alta seroprevalencia que se incrementa con la edad. Tienen como único reservorio el hombre y se transmiten principalmente a través del contacto estrecho con secreciones orales (VHS-1) o genitales (VHS-2) entre un huésped susceptible y una persona infectada con o sin lesiones visibles.

Tras la primoinfección, los virus Herpes simplex 1 y 2 permanecen en estado de latencia de por vida, pudiendo reactivarse posteriormente gracias a su capacidad de cronificarse en los ganglios sensitivos. El sitio donde permanece latente el **VHS-1** es el ganglio trigeminal, mientras que el **VHS-2** tiene tropismo por los ganglios sensitivos sacros, si bien pueden afectar cualquier ganglio sensitivo, según el sitio de la infección primaria. Durante dicho periodo de latencia puede reactivarse de modo asintomático y, ocasionalmente, con síntomas clínicos, que pueden ser graves, sobre todo en pacientes inmunodeprimidos. Estas reactivaciones son la consecuencia del transporte axonal anterógrado a la mucosa innervada, con replicación viral subsiguiente al epitelio y eliminación del virus. La frecuencia y gravedad de las reactivaciones depende de muchos factores, incluidos la inmunodeficiencia, traumatismos, estrés, infecciones intercurrentes, cambios hormonales o la exposición a la luz solar. Habitualmente, la reactivación es precedida de síntomas prodrómicos.

En la infancia son mucho más comunes las infecciones por **VHS-1** que por VHS-2. La infección por **VHS-2** aparece habitualmente con el inicio de relaciones sexuales; la excepción es el herpes neonatal, producido con más frecuencia por VHS-2. Las primoinfecciones tienen una expresividad clínica variable, habitualmente más floridas que las reactivaciones, aunque suelen ser asintomáticas. En niños en edad escolar, adolescentes y adultos, la primoinfección puede cursar como faringitis indistinguible clínicamente de otras etiologías.

Los niños de 1 a 4 años de edad tienen mayor incidencia de primoinfección por **VHS-1** sintomática, manifestándose en forma de gingivostomatitis herpética, presentando de forma súbita, y tras un periodo de incubación de 6-8 días, fiebre, irritabilidad, enantema ulceroso que afecta las encías y la mucosa oral y lesiones vesiculares periorales dolorosas, que en ocasiones pueden extenderse a los labios y mejillas, territorio correspondiente al dermatoma trigeminal, sialorrea, adenopatías submandibulares y anorexia intensa, que puede dar lugar a la deshidratación o pérdida de peso importante. En estos casos la duración de los síntomas se extiende entre 10-14 días.

Las infecciones genitales también suelen ser subclínicas, sólo entre el 10-25% de las personas con anticuerpos VHS-2 saben que han tenido herpes genital. La eliminación genital asintomática del virus tiende a disminuir con el tiempo desde la primoinfección.

Tanto el VHS-1 como el VHS-2 pueden causar herpes orolabial como genital, pero si la primoinfección orolabial es causada por el VHS-2 o la primoinfección genital es causada por el VHS-1, las recurrencias son menos frecuentes así como su transmisibilidad. La infección previa por VHS-1 reduce el riesgo de contraer VHS-2 en un 50% de los casos, a su vez la primoinfección genital por VHS-2 es más leve en personas con anticuerpos para VHS-1.

El VHS puede infectar la piel fuera de la zona perioral y genital, en particular si existe solución de continuidad; un ejemplo es la infección de la falange distal de los dedos conocido como panadizo herpético, que se debe en general a la autoinoculación viral tras una primoinfección. La queratoconjuntivitis herpética es una de las principales causas de amaurosis en países desarrollados, puede ser uni o bilateral y se caracteriza por una conjuntivitis folicular típica asociada a dolor, fotofobia, lagrimeo, quemosis y edema periorbitario. Si la infección progresa pueden aparecer úlceras corneales serpinginosas o dendríticas, patognomónicas de esta enfermedad.

La mayor gravedad de las infecciones herpéticas ocurre en herpes neonatal, encefalitis herpética e infecciones diseminadas, y sobre todo en niños con inmunodeficiencias celulares, aunque la inmunidad humoral también juega un papel importante en su control.

La necesidad de ingreso hospitalario es excepcional en niños sanos, salvo en cuadros de gingivostomatitis muy dolorosa con intolerancia digestiva o dificultad para tomar líquidos y alimentos. Igualmente, el ingreso es necesario en casos de encefalitis, herpes neonatal, y todas aquellas situaciones que requieran tratamiento antivírico IV.

Puntos clave:

- Los virus causantes de la gingivostomatitis habitualmente son VHS-1. El herpes neonatal es producido en el 75% de los casos por VHS-2 y en el 25% restante por VHS-1.
- El diagnóstico suele ser clínico, por lo que en la práctica, el uso de métodos microbiológicos para el diagnóstico etiológico de las infecciones herpéticas es muy escaso en el niño inmunocompetente con gingivostomatitis, infecciones leves o recurrencias. En cambio en el niño con infecciones graves o inmunodeprimido suelen ser necesarios el ingreso hospitalario y la práctica de pruebas complementarias, incluyendo cultivo, inmunohistoquímica o PCR.
- En la mayoría de los casos de gingivostomatitis el tratamiento inicial será sólo sintomático, considerándose la terapia antiviral oral o IV en casos con importante afectación de mucosa oral o del estado general. En inmunodeprimidos está siempre indicado el tratamiento antiviral sistémico y, habitualmente, el ingreso hospitalario.
- Proponemos un esquema de tratamiento basado en el tipo de infección, la extensión de la misma y la condición clínica del paciente, lo que también determina el ámbito donde se va a llevar a cabo el tratamiento, atención primaria u hospital.
- El aciclovir es el fármaco de elección, cuyo inicio precoz (primeras 48 horas) puede reducir la duración de la sintomatología y acortar el tiempo de eliminación del virus de 5-10 días a 1-4 días. En adolescentes, puede optarse por comprimidos de su prodroga, el valaciclovir (500-1000 mg cada 12 horas), o bien famciclovir (autorizado en España para mayores de 18 años) como prodroga del penciclovir, que mejoran la biodisponibilidad del aciclovir y permiten intervalos de administración más largos.
- La profilaxis con aciclovir puede ser efectiva en pacientes con recurrencias de herpes labial, genital y ocular.

Microorganismos causales y formas clínicas habituales		
	VHS-1	VHS-2
Primoinfección	Gingivostomatitis. Herpes mucocutáneo (facial). Herpes genital	Infección neonatal : mucocutánea (ojos, piel, boca), diseminada, meningoencefalitis Herpes genital
	Queratoconjuntivitis Infección diseminada y/o del SNC en inmunocompetentes o inmunocomprometidos	
Recidivas (reactivación)	Herpes mucocutáneo recurrente (facial)	Herpes mucocutáneo recurrente (genital)
	Queratoconjuntivitis Infección diseminada y/o del SNC en inmunocomprometidos	

Diagnóstico de infección por VHS
<p>1. Clínico: lesiones características</p> <p>2. Etiológico:</p> <ul style="list-style-type: none"> - No necesarios habitualmente, sólo en situaciones especiales¹ - Cultivo orofaríngeo para virus² - Inmunofluorescencia directa³ - PCR⁴ - Test de Tzanck⁵ - Serología

Indicaciones de ingreso hospitalario
<ul style="list-style-type: none"> - Neonatos⁶ - Encefalitis - Niños inmunocomprometidos - Intolerancia a líquidos/medicación oral - Mala respuesta al tratamiento empírico oral inicial en 48 a 72 horas

Tratamiento farmacológico empírico según la edad y formas clínicas				
Edad	Formas clínicas		Tratamiento ambulatorio	Tratamiento hospitalario
0-4 semanas	Herpes neonatal		Terapia supresora 300mg/m ² /dosis vía oral/8h y durante un mínimo de 6 meses ⁶ .	Aciclovir, vía IV, 60 mg/kg/día, en 3 dosis, durante 2-3 semanas ⁷
1-6 meses	Recurrencia de herpes neonatal		Terapia supresora 300mg/m ² /dosis vía oral/8h y durante un mínimo de 6 meses ⁶ . En caso de recurrencias, valorar según las manifestaciones clínicas.	
	Herpes mucocutáneo ⁸		Valoración individual ⁹ Aciclovir, VO, 60 mg/kg/día, en 4 dosis, durante 5-7 días ¹⁰	Valoración individual ¹¹ Aciclovir ¹² , vía IV, 15-30 mg/kg/día, en 3 dosis, durante 2-3 días; seguido de VO (60 mg/kg/día, en 4 dosis), hasta completar 5-7 días
	Gingivostomatitis ⁸			
6 meses a 14 años	Herpes orolabial, facial ⁸		Habitualmente no indicado ¹³	
	Gingivostomatitis ⁸		Valoración individual ⁹ Aciclovir, VO, 60 mg/kg/día, en 4 dosis, durante 5-7 días	Valoración individual ¹¹ Aciclovir, vía IV, 15-30 mg/kg/día, en 3 dosis, durante 2-3 días; seguido de VO (60 mg/kg/día, en 4 dosis), hasta completar 5-7 días
	Herpes genital (adolescentes) ⁸		Valoración individual ¹⁴ Aciclovir, VO, 60 mg/kg/día, en 4 dosis, durante 5-10 días Alternativa ¹⁵ : valaciclovir, famciclovir, VO, durante 5 días	
	Cualquier edad¹⁶	Niños inmunocomprometidos	Infección mucocutánea limitada	No indicado
Otras formas			Aciclovir, IV, 30-60 mg/kg/día, en 3 dosis, durante 2-3 semanas ¹⁸	
Infección diseminada/grave				
Meningoencefalitis				
Queratoconjuntivitis		El tratamiento de elección es trifluridina tópica al 1 o al 2%. En queratitis herpética superficial y estromal o profunda, habitualmente se asocia aciclovir oral ¹⁹		

Dosificación del aciclovir			
Edad	Vía oral ²⁰	Vía IV ²¹	
Periodo neonatal		60 mg/kg/día, en 3 dosis	
Después del periodo neonatal	60 mg/kg/día, en 4 dosis (máximo 200mg/dosis, 3200mg/día ²²)	Formas mucocutáneas no graves (inmunocompetentes o inmunocomprometidos)	15-30 mg/kg/día, en 3 dosis
		Formas graves, diseminadas	30-60 mg/kg/día, en 3 dosis

Referencias bibliográficas

- Amir J, Liora H, Smetana Z, et al. Treatment of herpes simplex gingivostomatitis with aciclovir in children: a randomised double blind placebo controlled study. *BMJ*. 1997;314:1800-3. Disponible en www.bmj.com/cgi/content/full/314/7097/1800
- Grose C, Wiedeman J. Generic acyclovir vs famciclovir and valacyclovir. *Pediatr Infect Dis J*. 1998;17:265-6.
- Keating MR. Antiviral agents for non-human immunodeficiency virus infection. *Mayo Clin Proc*. 1999;74:1266-83.
- Kimberlin DW, Lin CY, Jacobs RF, et al. Safety and efficacy of high-dose intravenous acyclovir in the management of neonatal herpes simplex virus infections. *Pediatrics*. 2001;108:230-8. Disponible en <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/content/full/108/2/230>
- Baquero Artigao F, Prieto Tato LM, Ramos Amador JT, Alarcón Allen A, de la Calle M, Frick MA, et al. Guía de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica sobre prevención, diagnóstico y tratamiento de la infección neonatal por virus herpes simplex. *Anales de Pediatría*. julio de 2018;89(1):64.e1-64.e10.
- Muñoz Almagro C, González Cuevas A, Cambra FJ, y cols. Diagnóstico rápido de la meningoencefalitis herpética mediante PCR. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2002;20:110-2. Disponible en http://db.doyma.es/cgi-bin/wdbcgi.exe/doyma/mrevista.indice_atrasados?pident_revista=28
- Tuset M, Martín-Conde T, Miró JM, y cols. Características de los fármacos antivirales. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2003;21:433-58. Disponible en http://db.doyma.es/cgi-bin/wdbcgi.exe/doyma/mrevista.indice_atrasados?pident_revista=28
- Arvin A, Campadelli-Fiume G, Mocarski E, et al., editors. *Human Herpesviruses: Biology, Therapy, and Immunoprophylaxis*. Cambridge: Cambridge University Press; 2007.
- Tronstein E, Johnston C, Huang M-L, Selke S, Magaret A, Warren T, Corey L, Wald A: Genital shedding of herpes simplex virus among symptomatic and asymptomatic persons with HSV-2 infection. *JAMA* 2011;305:1441-49.
- Muñoz Hiraldo E., Morillo Gutiérrez B. Grupo de Patología Infecciosa de AEPap. Infecciones por virus Herpes Simple. Noviembre 2017. [Disponible en <https://www.aepap.org/grupos/grupo-de-patologia-infecciosa/biblioteca/infeccionespor-virus-herpes-simple-gpi-2017>]
- Prober C. Herpes Simplex Virus. En: Long S. *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*. 4th edition. Elsevier. 2012. pp. 1026-35.
- Van Wagoner NJ, Hook EW 3rd. Herpes diagnostic tests and their use. *Curr Infect Dis Rep*. 2012;14:175-84.
- Bradley H, Markowitz L, Gibson T y McQuillan G. Seroprevalence of Herpes Simplex Virus Types 1 and 2—United States, 1999–2010 *J Infect Dis*. (2014) 209 (3): 325-33.

- LeGoff J, Péré H, Bélec L. Diagnosis of genital herpes simplex virus infection in the clinical laboratory. *Virology*. 2014; 11:83.
- González Tomé M. Infecciones por virus del herpes simple 1 y 2. En: Moro M., Málaga S., Madero L., Cruz. *Tratado de Pediatría*. 11ª ed. Madrid: Ed. Panamericana; 2014. pp. 885-91.
- Ramos Amador Infecciones víricas graves: Herpes, CMV, Ebstein Barr, varicela-zoster. En Casado J, Serrano A. *Urgencias Pediátricas Graves. Síntomas Guía. Técnicas y Cuidados Intensivos*. Editorial Ergón, Madrid 2014, 3ª edición 2014; páginas 789-93.

Abreviaturas:

ADN: ácido desoxirribonucleico. **IV:** vía intravenosa. **LCR:** líquido cefalorraquídeo. **m²:** medida de superficie corporal. **PCR:** reacción en cadena de la polimerasa. **PrCR:** proteína C reactiva. **SNC:** sistema nervioso central. **VHS-1:** virus Herpes simple tipo 1. **VHS-2:** virus Herpes simple tipo 2. **VO:** vía oral.

Notas aclaratorias:

¹ A valorar de forma individual. En general en medio hospitalario. En inmunodeprimidos siempre indicadas pruebas complementarias microbiológicas para el diagnóstico etiológico.

² Alta rentabilidad diagnóstica. Los resultados tardan habitualmente entre 4-7 días. Las muestras obtenidas mediante aspirado o torunda deben colocarse en 1-2 ml de medio de transporte viral hasta que puedan ser inoculadas en medios de cultivo específicos.

³ Se puede realizar en lesiones mucocutáneas. La muestra obtenida con torunda de las lesiones se extiende sobre porta, sobre el que se coloca el anticuerpo monoclonal específico. Tiene elevada sensibilidad y especificidad, permitiendo un diagnóstico rápido y puede distinguir entre VHS-1 y VHS-2.

⁴ Su aplicación más importante es en el diagnóstico de la encefalitis. Alta rentabilidad diagnóstica en LCR, hoy considerada el *gold-standard*. Actualmente permite distinguir entre VHS-1 y VHS-2, pues amplifica una región común de ambos virus. Tiene una sensibilidad y especificidad mayor del 90%. No disponible en la mayoría de los centros hospitalarios. El resultado puede obtenerse en las primeras 24 horas.

⁵ El test de Tzanck es un examen directo donde se observa el efecto citopático característico de los VHS (células gigantes multinucleadas e inclusiones intracelulares eosinofílicas), se realiza tomando una muestra de las lesiones activas. Es poco sensible y tiene como inconveniente que no distingue entre infecciones del VHS-1, VHS-2 y varicela-zóster, sólo tiene valor si es positivo y necesita personal experto para su preparación e interpretación.

⁶ La incidencia de recurrencias es muy alta después del cese del tratamiento del cuadro inicial. En el Grupo de Trabajo de Infección Neonatal por virus Herpes Simplex de la SEIP se recomienda profilaxis durante al menos 6 meses tras el tratamiento de herpes neonatal y actualizar la dosis en función de la ganancia ponderal, así como monitorizar, semanalmente durante las 2 primeras semanas y mensualmente después, el recuento de neutrófilos; se recomienda suspender temporalmente el tratamiento supresor con neutropenias inferiores a 500 células/mm³.

⁷ El ingreso está indicado incluso en las formas mucocutáneas localizadas. En las formas diseminadas, las dosis altas de aciclovir (60 mg/kg/día, IV) y prolongadas (3 semanas) se acompañan de menor morbimortalidad, respecto a controles históricos tratados durante 2 semanas a 30 mg/kg/día. No obstante, producen mayores efectos secundarios, sobre todo neutropenia. En herpes neonatal mucocutáneo no diseminado, pueden ser suficientes 2 semanas de tratamiento. En caso de queratitis y/o conjuntivitis, debe añadirse también tratamiento tópico (solución de idoxuridina al 0,1% o gel de ganciclovir al 0,15%). En presencia de lesiones mucocutáneas, deberán mantenerse medidas de aislamiento de contacto durante el ingreso.

⁸ No hay evidencias para recomendar sistemáticamente terapia supresora en caso de recurrencias, ya que se desconoce el valor de la profilaxis secundaria para prevenir la recurrencia pasado el período neonatal. A valorar individualmente. En Muñoz Hiraldo E., Morillo Gutiérrez B. Grupo de Patología Infecciosa de AEPap. Infecciones por virus Herpes Simple. Noviembre 2017. [Disponible en <https://www.aepap.org/grupos/grupo-de-patologia-infecciosa/biblioteca/infeccionespor-virus-herpes-simple-gpi-2017> se puede consultar tabla detallada con sugerencias de dosis y posología supresora según manifestaciones.

⁹ En general no indicado. A valorar en cuadros de gingivostomatitis muy sintomáticos. El tratamiento con aciclovir oral en las primeras 48-72 horas puede reducir sustancialmente la duración de la sintomatología y acorta el tiempo de eliminación del virus de 5-10 días a 1-4 días.

¹⁰ Aunque en ficha técnica se indica que Aciclovir se administra 5 veces al día a intervalos de aproximadamente 4 horas, omitiendo la dosis nocturna. No obstante, esta posología no es práctica en pediatría por lo que se recomienda cada/6 para facilitar cumplimentación

¹¹ La necesidad de ingreso hospitalario es excepcional en niños sanos, salvo cuadros de gingivostomatitis muy floridos con intolerancia digestiva o dificultades para tomar líquidos y alimentos.

¹² Las dosis son más bajas pasado el período neonatal.

¹³ Niños previamente sanos y con clínica leve. El aciclovir tópico no ha demostrado eficacia en el tratamiento del herpes orolabial. El aciclovir oral tiene un mínimo efecto incluso cuando se administra de manera inmediata. En

personas seleccionadas con herpes recidivantes frecuentes, la terapia supresora con aciclovir oral puede ser efectiva en la prevención de recurrencias.

¹⁴ El tratamiento reduce la duración de la sintomatología y el tiempo de eliminación. La terapia oral es igual de efectiva que la IV.

¹⁵ En adolescentes puede utilizarse también el valaciclovir (pro-droga del aciclovir) a dosis de 500 mg-1 g cada 12 horas o el famciclovir (pro-droga del penciclovir) a dosis de 250 mg cada 8 horas. Ambas tienen mejor biodisponibilidad que el aciclovir. Duración del tratamiento 5 días.

¹⁶ Pasado el periodo neonatal.

¹⁷ Es posible iniciar el tratamiento parenteral y pasar a la vía oral si la evolución es favorable. Duración del tratamiento al menos hasta 2-3 días después del fin de la sintomatología.

¹⁸ La dosis estándar es de 30 mg/kg/día; sin embargo, algunos autores recomiendan dosis altas (hasta 60 mg/kg/día) en niños de hasta 12 años con formas graves. Si se emplean dosis altas es necesario monitorizar el recuento de neutrófilos. Duración del tratamiento a individualizar según la evolución.

¹⁹ El aciclovir tópico solo no ha demostrado ser efectivo en el tratamiento de la queratoconjuntivitis herpética. En niños seleccionados con múltiples recurrencias, el aciclovir oral profiláctico (60-80 mg/kg/día, en 4 dosis) puede reducir las recurrencias de queratitis herpética.

²⁰ Aciclovir, VO. Presentaciones comerciales disponibles: Zovirax®, Virherpes®: suspensión oral, 80 mg/ml. Aciclovir® EFG: comprimidos de 200 y 800 mg.

²¹ El aciclovir IV debe administrarse en infusión lenta durante una hora, para evitar el riesgo de cristaluria y daño tubular renal.

²² Se refleja la variabilidad de la dosis, ya que la dosis máxima varía según indicaciones. Para herpes simple se suele recomendar un máximo de 200mg por dosis. Sin embargo, para el tratamiento de otras infecciones, como herpes zoster, puede alcanzar los 3200mg/día.