

VARICELA CONGÉNITA Y NEONATAL. DOCUMENTO RESUMIDO.

Albañil Ballesteros MR, Romero García A. Grupo de Patología Infecciosa de la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria (AEPap). Varicela congénita y neonatal. Documento Resumido. Septiembre 2014 [Disponible en: <http://www.aepap.org/grupos/grupo-de-patologia-infecciosa/documentos-del-gpi>].

FRECUENCIA Y EPIDEMIOLOGÍA

- Agente responsable: virus varicela zoster (VVZ).
- Reservorio: personas.
- Transmisión: respiratoria y contacto directo con líquido de las vesículas o lesiones de zoster cutáneas y fómites¹.
- Periodo de contagio: al menos 2 días antes del inicio del exantema hasta que las lesiones están en costra, alrededor del 5º día.
- Periodo de incubación: 14-16 días (10 a 21), más corto en inmunodeprimidos² y hasta de 28 días en personas que han recibido inmunoglobulina¹.
- Cuadro clínico²:
 - primoinfección: cuadro clásico de varicela.
 - herpes zóster²: se produce por la reactivación del virus que permanece latente tras la primoinfección.
- La infección confiere inmunidad pero se han descrito reinfecciones³.
- Epidemiología: En poblaciones sin vacunación la primoinfección se produce en los primeros años de vida y la mayoría de las mujeres en edad fértil son inmunes. En zonas tropicales hay un mayor número de adultos susceptibles².
En España la prevalencia de anticuerpos antivariela zoster es entre 92,8%⁴ y 96,1%⁵.
- La gravedad de la enfermedad aumenta en adultos, así como en embarazadas (fundamentalmente por complicaciones respiratorias) y aún más si son fumadoras y presentan más de 100 lesiones cutáneas⁶.

Varicela en embarazadas

Se registra una incidencia de primoinfección en embarazadas entre 0,7-3 por 1000 embarazos⁷.

Riesgo de infección para el feto

El riesgo para el feto y las manifestaciones clínicas varían en función del momento del embarazo en que se produce la infección materna⁸ pudiendo producirse:

1. Síndrome de varicela fetal (SVF).
2. Varicela fetal asintomática.
3. Varicela perinatal.
 - Varicela neonatal precoz.
 - Varicela neonatal tardía.
4. Varicela neonatal adquirida.

1. SÍNDROME DE VARICELA FETAL

Es el conjunto de malformaciones fetales producido por la transmisión de varicela materna.

En la tabla 1 se puede ver la incidencia de SVF según el momento del embarazo en el que la madre padeció varicela.

Momento de la infección	Incidencia de SVF		
	Ref ⁹	Ref ^{*10}	Ref ¹¹
Todo el embarazo	0,7%	0,65 %	0,7%
Primeras 20 sem	0,91%		
Primeras 13 semanas		0,4%	0,78%
13-20 semanas		2%	1,52%
Tras 20 semanas	0	0	0
Tras 28 semanas	0	0	0
Entre 21 y 28 semanas	9 casos aislados comunicados en toda la literatura		
		*97 mujeres recibieron gamma	

Tabla 1. Incidencia de SVF (síndrome de varicela fetal) según el momento de la gestación en que se produce la infección en la gestante.

No se observaron casos de SVF en los hijos de 366 mujeres que presentaron herpes zoster¹⁰.

Contacto de embarazada con virus vacunal.

La vacuna está contraindicada durante todo el embarazo y se debe desaconsejar el mismo hasta 1 mes después de su administración. Sin embargo se han registrado 944 mujeres que recibieron vacuna en el embarazo ó 3 meses antes del inicio del mismo y no se ha registrado en ellas ningún caso de SVF¹².

Clínica

Puede producirse muerte fetal, retraso del crecimiento intrauterino, bajo peso y posible prematuridad. El 30% de los niños afectados mueren en los primeros meses³. Las lesiones afectan a:

- Piel: es el órgano más frecuentemente afectado (72-76%), con lesiones cicatriciales, deprimidas, hiper o hipopigmentadas y con distribución según dermatomas¹.
- Sistema nervioso (48-62%): existe afinidad del virus por el sistema nervioso central (SNC), periférico y autonómico. A nivel del SNC puede producirse pencefalia, disgenesia, atrofia cortical, microcefalia, convulsiones y retraso mental⁸. La disfunción del sistema nervioso autónomo puede producir vejiga neurógena, reflujo vésico-ureteral, hidronefrosis, dilatación esofágica y reflujo gastroesofágico (que conduce a neumonía por aspiración)¹ y atresia intestinal. También se han descrito parálisis laríngea, síndrome de Ramsay-Hunt y parálisis diafragmática que puede resultar en insuficiencia respiratoria.
- Ojos (44-53%): con microftalmia, corioretinitis, catarata, síndrome de Horner, ptosis, nistagmus, anisocoria y atrofia óptica¹.
- Alteraciones musculares (19-24%) y esqueléticas (44-72%) con hipoplasia de músculos y huesos y ausencia o malformación de dedos¹ que podrían ser secundarias a la denervación de los miembros⁸.
- Retraso del crecimiento intrauterino (22%) y bajo peso.

- Alteraciones gástricas (15-20%), génitourinarias (12%), cardiovasculares (8%) y de otros órganos (13%) con calcificaciones principalmente en el hígado y el abdomen debido a necrosis focal. También se ha descrito hidrops fetal¹³.
- Retraso en el desarrollo en el 12%.
- Puede haber alteraciones analíticas como trombocitopenia, eritroblastosis y elevación de enzimas hepáticas⁸.

Diagnóstico^{3, 8, 14, 15, 16, 17}

En la tabla 2 se resumen los métodos diagnósticos en cada paciente.

Diagnóstico en gestante	
Clínico	De elección
Cultivo viral	
PCR	
Diagnóstico fetal	
Clínica en gestante	
Ecografía	<ul style="list-style-type: none"> • Tras 5 semanas de enfermedad materna • Pueden no aparecer todas las alteraciones
PCR en LA	<ul style="list-style-type: none"> • Alta sensibilidad y baja especificidad para SVF • Contraindicada en presencia de lesiones cutáneas maternas • No antes de 18 semanas • Tras 5-6 semanas tras infección materna • Posibles falsos positivos • Si cifra indetectable: bajo riesgo de infección
Ecografía + PCR	De elección
IgM	Sensibilidad muy baja
RNM	Alteraciones oculares y SNC
Diagnóstico en recién nacido	
Clínico	siempre
Serología	IgG específica > 7 ^o mes IgM al nacimiento (baja sensibilidad, en < 30 %)

Tabla 2. Métodos diagnósticos en cada paciente. SVF: síndrome de varicela fetal; PCR: reacción en cadena de la polimerasa; LA: líquido amniótico.

En niños normales al nacimiento no hay evidencia de alteraciones o riesgo neurológico posterior pero hay que asegurar que no existan lesiones no detectadas¹⁶.

Diagnóstico diferencial del SVF

Debe establecerse con infecciones congénitas causadas por Coxsackie B, herpes virus tipo 2, rubeola, citomegalovirus, toxoplasma gondii³ y el síndrome MIDAS (microftalmia, aplasia cutánea y esclerocórnea)^{7, 17}.

Prevención del SVF

Actitud en embarazadas que refieren contacto de riesgo:

1. Valorar susceptibilidad:

- Si hay antecedente de varicela clínica pasada no hay riesgo.
- Si no hay antecedente clínico de varicela hay que conocer su estado inmune determinando IgG y si la serología es negativa, existe riesgo de contagio¹⁵ y debe administrarse profilaxis¹⁸.

2. La **profilaxis**. Se realiza con inmunoglobulina anti VVZ administrada en las primeras 72-96 horas tras exposición de riesgo (hasta 10 días según la guía NICE y CDC)¹⁴. La dosis es 125-150 UI /cada 10 Kg de peso⁸, máximo 625 UI³ ó 1 mg/Kg de peso IV (que parece alcanzar niveles antes). Puede prolongar el tiempo de incubación³. Puede producir edema angioneurótico o shock anafiláctico en un 0,1%^{3, 6}.

En España no existe gammaglobulina específica anti VVZ y podría solicitarse a través de Medicamentos Extranjeros. En caso de no disponibilidad en el plazo adecuado se puede administrar inmunoglobulina inespecífica (400 mg/kg.)^{1, 16}.

Tratamiento en gestantes enfermas

Indicación en embarazadas con afectación respiratoria o en fases tardías de embarazo. Según la guía NICE¹⁴ está indicado más allá de 20 semanas y se puede considerar antes de las 20.

El tratamiento es Aciclovir oral (800 mg, 5 veces al día) o Valaciclovir (1 gramo, 3 veces al día) ambos durante 7 días. En varicelas complicadas la administración es i.v. (10–15 mg/ cada 8 horas, 5–10 días) y debe iniciarse entre 24–72 horas del inicio del exantema.

Existe riesgo teórico de teratogénesis en el primer trimestre aunque no se ha registrado mayor incidencia de malformaciones en neonatos.

Es importante mantener el aislamiento de la embarazada, que ha presentado una exposición de riesgo, respecto a otras embarazadas.

Tratamiento en neonatos

Los neonatos con evidencia de infección o afectación neuro u oftalmológica: parecen beneficiarse de tratamiento con aciclovir^{1, 3}.

2. VARICELA FETAL ASINTOMÁTICA

No presenta secuelas. Se podría manifestar postnatalmente en forma de **herpes zóster posnatal precoz** en niños menores de dos años sin antecedente de primoinfección por varicela. ^{1,3, 8}.

3. VARICELA PERINATAL

3.1. **Varicela Neonatal Precoz:** se produce cuando la varicela materna ocurre entre el día 21º y 5º preparto y la varicela neonatal se inicia en los 5 primeros días de vida. Se infecta el 34% de los recién nacidos. La clínica es leve porque han podido pasar anticuerpos maternos al recién nacido. No hay mortalidad.

3.2. **Varicela Neonatal Tardía:** se produce cuando el rash materno ocurre entre los 5 días previos al parto y las 48 horas posteriores. La varicela neonatal se inicia entre el 5º y 15º día de vida. Se infecta del 17 al 30% de los recién nacidos. La clínica es grave con afectación visceral (pulmonar, cerebral, hepática, hemorragias cutáneas, etc.) y un 30% de los casos desarrollarán una varicela fulminante.

4. VARICELA NEONATAL ADQUIRIDA

Si la varicela materna aparece a partir del 3º día posparto es poco probable que el feto haya estado expuesto a la viremia materna, por lo que si aparece infección en el recién nacido su mecanismo de contagio es postnatal y la clínica suele ser leve y de aparición tardía (pasados los 15 primeros días de vida)¹⁹.

Frecuencia y epidemiología

La baja incidencia en el embarazo y la baja tasa de transmisión (17- 30% al final del embarazo) hacen que la incidencia de varicela neonatal sea muy baja, estimándose una incidencia en países de nuestro entorno de 0,16 casos /100.000 nacidos vivos²⁰.

Diagnóstico

En la varicela neonatal, el diagnóstico es clínico: clínica compatible en la gestante u otro contacto y en el neonato. Si se requiere confirmación por el laboratorio pueden emplearse métodos directos como cultivo y/o PCR a partir de lesiones vesiculares (útil en LCR) o métodos indirectos como la serología.

La PCR es una prueba muy sensible y específica que detecta VVZ en un frotis o raspado de vesículas o lesiones costrosas, en biopsia y en líquido cefalorraquídeo.

Las pruebas serológicas pueden ayudar en casos confusos. Los anticuerpos IgM pueden ser detectados en los tres días siguientes a que aparezcan los síntomas ^{2, 15, 19}.

Clínica

El cuadro clínico de varicela neonatal es variable, desde una enfermedad leve a una infección diseminada. En los casos leves, las lesiones se curan en 7 a 10 días. Sin embargo, la enfermedad diseminada puede cursar con neumonía, hepatitis y meningoencefalitis¹.

El rash por varicela neonatal puede ser atípico, por lo que hay que vigilar la aparición de cualquier tipo de exantema en un niño con riesgo de varicela perinatal.

Hay que realizar el diagnóstico diferencial con la infección diseminada por VHS tipo 1 y tipo 2¹⁹.

Prevención

Siempre que la continuación del embarazo no represente ningún riesgo adicional para la madre o el feto, debe evitarse un parto programado hasta 7 días después de la aparición de la erupción materna, para permitir la transferencia pasiva de anticuerpos¹⁴.

Inmunoglobulina específica antivari-cela-zoster (IGVVZ)

La profilaxis con Gammaglobulina está indicada en:

- Los recién nacidos cuyas madres tienen signos y síntomas de varicela desde 5 días antes del parto hasta 2 días después (según la guía NICE 2015 se acepta desde 7 días antes hasta 7 días después del parto)^{14, 19}.
- RN prematuros nacidos de ≥ 28 semanas de gestación hospitalizados tras contacto con un caso de varicela (contacto superior a 20 minutos), cuyas madres no tienen evidencia de inmunidad a la varicela¹⁹.
- RN prematuros hospitalizados nacidos con < 28 semanas de gestación o peso ≤ 1.000 g al nacer, independientemente de las pruebas de inmunidad a la varicela de sus madres, tras contacto con un caso de varicela¹⁹.

Si un paciente de riesgo tiene un nuevo contacto, pasadas 3 semanas de haber recibido una dosis de IGCVZ, se debería considerar administrar una nueva dosis²¹.

La dosis de IGCVZ recomendada es de 125 UI / 10 kg de peso corporal, hasta un máximo de 625 UI, vía intramuscular. La dosis mínima es de 62,5 UI para pacientes con un peso ≤ 2.0 kg y 125 UI para los pacientes que pesen 2,1 a 10,0 kg¹⁹.

La IGCVZ debe administrarse lo antes posible después de la exposición al VVZ y dentro de los 10 días postexposición²¹.

Debido a que la IGCVZ podría prolongar el período de incubación por ≥ 1 semana, cualquier paciente que recibe la IGCVZ deberá ser vigilado estrechamente para detectar signos y síntomas de la varicela durante 28 días después de la exposición²¹.

En caso de no disponer de IGCVZ dentro de las 96 horas postexposición, se podría utilizar gammaglobulina intravenosa no específica (IVIG) (500 mg/kg- 1g/kg)^{19, 22}.

Tratamiento

Si el RN desarrolla la enfermedad se debe iniciar tratamiento lo antes posible con **Aciclovir** 10-20 mg/kg/dosis iv cada 8 horas durante 7-10 días¹⁹.

El tratamiento de los niños que desarrollan varicela a pesar de la IGCVZ con aciclovir intravenoso debe continuarse al menos durante 7 días y hasta 48 horas después de que hayan aparecido las últimas lesiones¹.

LACTANCIA MATERNA Y VARICELA

Las mujeres con varicela pueden amamantar si lo desean y están lo suficientemente bien como para hacerlo. Si hay lesiones de varicela activas cercanas al pezón, deben extraerse la leche de la mama afectada hasta que las lesiones hayan cicatrizado. La leche materna extraída puede ser utilizada para alimentar al recién nacido que esté recibiendo tratamiento con IGWZ y / o Aciclovir ¹⁴.

Si la varicela materna se produce entre 5º día preparto y 2º día postparto, y no presenta lesiones en la mama, puede extraerse la leche para dársela a su hijo hasta que sea posible alimentarlo directamente del pecho.

Si la varicela materna se produce durante la lactancia, después de 48 horas siguientes al parto, no es necesario aislar al niño. Si la madre no presenta lesiones en la mama puede continuar con la lactancia.

Las mujeres que se vacunen pueden amamantar, la vacunación no contraindica la lactancia²¹.

VACUNACION EN EL NIÑO QUE PRESENTÓ VARICELA PRECOZ

1. Niños que han padecido la varicela antes de cumplir 1 año:

- Los lactantes de más de 6 meses de edad que sufren una varicela clínicamente clara, probablemente desarrollarán una inmunidad completa y duradera. Pueden ser considerados inmunes y, por tanto, omitir en ellos la vacunación.
- Los lactantes que padecen la varicela con una edad inferior a 6 meses y los menores de 1 año en los que la enfermedad sea leve o muy leve, de tal modo que su diagnóstico dé lugar a dudas, deberán vacunarse a la edad indicada con carácter general, sin tener en cuenta el antecedente citado.

2. Los niños que, a la edad de la vacunación estándar, refieren el antecedente de varicela clínicamente muy leve y con poca seguridad diagnóstica deben ser vacunados según la pauta normal de 2 dosis ²³.

Resumen de actuación ante varicela peri y neonatal

Situación embarazada/neonato		Actitud a seguir		
Momento de Varicela en embarazada	Enfermedad en el neonato	En embarazada	Prevención en neonato	Tto en neonato
Entre 21 ^o día preparto y 5 ^o día preparto	Varicela Neonatal Precoz	Aciclovir iv si enfermedad grave.	Aislamiento respiratorio y de contacto del recién nacido.	Si clínica Aciclovir iv.
Entre 5 ^o día preparto y 2 ^o día postparto	Varicela Neonatal Tardía	Aislar a la madre del recién nacido hasta que las lesiones maternas de varicela no sean activas. Aciclovir iv si enfermedad severa.	Aislamiento respiratorio y de contacto del RN en la Unidad de Neonatología. Administrar IGVVZ o IVIG.	Si clínica Aciclovir iv.
Después del 2 ^o día postparto		Aciclovir iv si enfermedad severa.	Aislamiento respiratorio y de contacto del recién nacido si precisara ingreso.	Si clínica Aciclovir iv.
	Varicela Neonatal Adquirida			Valorar Aciclovir vo.

Tabla 3: Resumen de actuación ante varicela peri y neonatal.

BIBLIOGRAFÍA

1. Smith CK, Arvin AM. Varicella in the fetus and newborn. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2009;14:209-17.
2. American Academy of Pediatrics. Varicella-Zoster infections. In: *Red Book: 2012 Report of the Committee on Infectious Diseases*, 29th ed, Pickering, LK (Eds), American Academy of Pediatrics, Elk Grove Village, IL 2012. p.774.
3. Lamont R, Sobel J, Carrington D, Mazaki-Tovi S, Kusanovic J, Vaisbuch E, Romero R. Varicella-zoster virus (chickenpox) infection in pregnancy. *BJOG.* 2011;118:1155–62.

4. González-Escalada A, García-García L, Viguera-Ester P, Marín-García P, García J, Gil-de-Miguel A, Gil-Prieto R. Seroprevalence of antibodies against measles, rubella, mumps, varicella-zoster, and B. Pertussis in young adults of Madrid, Spain. *HumVaccinImmunother.* 2013;9:1918-25.
5. Plans P, Costa J, Espuñes J, Plasència A, SallerasL. Prevalence of varicella-zoster antibodies in pregnant women in Catalonia (Spain). Rationale for varicella vaccination of women of childbearing age. *BJOG.* 2007;114:1122-7.
6. Shrim A, Koren G, Yudin MH, Farine D. Maternal Fetal Medicine Committee. Management of varicella infection (chickenpox) in pregnancy. *JObstetGynaecol Can.* 2012;34:287-92.
7. Sauerbrei A. Review of varicella-zoster virus infections in pregnant women and neonates. *Health 2* 2010;2:143-152.
8. Mandelbrot L. Fetal varicella - diagnosis, management, and outcome. *PrenatDiagn.* 2012;32:511-8.
9. Tan MP, Koren G. *Reproductive Toxicology* 2006;21:410–420.
10. Enders G, Miller E, Cradock-Watson J, Bolley I, Ridehalgh M. Consequences of varicella and herpes zoster in pregnancy: prospective study of 1739 cases. *Lancet.* 1994;343(8912):1548-51.
11. Koren G. Risk of varicella infection during late pregnancy. *Can Fam Physician* 2003;49:1445–6.
12. Marin M, Willis ED, Marko A, Rasmussen SA, Bialek SR, Dana A. Closure of Varicella-Zoster Virus Containing Vaccines Pregnancy Registry - United States, 2013. *MMWR.* 2014;63(33);732-3. [Disponible en: http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6333a4.htm?s_cid=mm6333a4_w]
13. Bialas KM, Swamy GK, PermarSR. Perinatal Cytomegalovirus and Varicella Zoster Virus Infections. *Epidemiology, Prevention, and Treatment ClinPerinatol.* 2015;42: 61-75.
14. Chickenpox in Pregnancy. Royal college of Obstetricians &Gynaecologists. 2015. [Disponible en https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg_13.pdf]
15. Sampedro Martínez A, Aliaga Martínez L, Mazuelas Teatino P, Rodríguez-GrangerJ. Diagnóstico de infección congénita. *EnfermInfeccMicrobiolClin.* 2011;29(Supl 5):15-20.



16. PROTOCOLO: Infecciones TORCH y PV B19 en la gestación. GUIAS CLÍNICAS MEDICINA MATERNO-FETAL SERVICIO DE OBSTETRICIA – ICGON –Unidad Clínica de Infecciones Perinatales, Servicio de Medicina Maternofetal. InstitutClínic de Ginecologia, Obstetrícia i Neonatologia, HOSPITAL CLÍNIC BARCELONA. [Disponible en http://www.medicinafetalbarcelona.org/clinica/images/protocolos/patologia_materna_obstetrica/infecciones%20torch%20y%20pvb19.pdf]
17. Sauerbrei, A. and Wutzler, P. The congenital varicella syndrome. *Journal of Perinatology*. 2000;20:548-54.
18. Cohen A, Moschopoulos P, Stiehm RE, Koren G. Congenital varicella syndrome: the evidence for secondary prevention with varicella-zoster immune globulin. *CMAJ* 2011;183:204-8.
19. Sánchez Gómez de Orgaz MC, Sánchez Luna M. Infecciones intrauterinas. *An Pediatr Contin*. 2014;12(4):157-64.
20. Pandolfi E, Chiaradia G, Moncada M, Rava L, Tozzi AE. Prevention of congenital rubella and congenital varicella in Europe. *Euro Surveill*. 2009;14:16-20.
21. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Morbidity and Mortality Weekly Report. Updated recommendations for Use of VariZIG-United States, 2013. [Disponible en: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6228a4.htm> (último acceso el 9 de Abril de 2015)].
22. Young T E, Mangum B. Neofax® Manual de Drogas Neonatológicas. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2006.
23. Manual de vacunas en línea de la AEP. [Internet]. [Disponible en: <http://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-41#sit-partic> (Actualizado marzo 2015)].