

Oftalmia neonatal causada por Virus Herpes Simple tipo I

Neonatal ophthalmia caused by Herpes Simplex Virus type I

María Pía Buzzetti^a, Vanina Silva^a, Álvaro Dendi^a, Gabriela Vidal^a, Helena Sobrero^a

^aServicio de Recién Nacidos, Centro Hospitalario Pereira Rossell. Facultad de Medicina, Universidad de la República. Montevideo, Uruguay.

Recibido: 02 de noviembre de 2021; Aceptado: 13 de agosto de 2022

¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

La oftalmia neonatal es una conjuntivitis con múltiples etiologías. Afecta hasta un 12% de los recién nacidos. Su tratamiento y pronóstico depende de la etiología de la misma.

¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

Este trabajo ilustra la importancia de considerar los Herpes Simplex Virus como causa de oftalmia neonatal dadas las potenciales complicaciones asociadas. Un diagnóstico y tratamiento oportunos son claves en el pronóstico.

Resumen

Las conjuntivitis y oftalmias neonatales poseen diversas etiologías, entre ellas las virales. Dentro de éstas, debido a la potencial gravedad, destaca la provocada por el Virus Herpes Simple, tanto serotipo 1 como 2. Se trata de una entidad rara, poco frecuente, pero con una alta tasa de morbimortalidad de no mediar diagnóstico y tratamiento oportuno. **Objetivo:** Describir un caso de oftalmia neonatal a Herpes Virus tipo I, sus características clínicas y diagnóstico. **Caso Clínico:** Neonato de 8 días de vida, sin antecedentes a destacar, que presenta edema y eritema de párpados, acompañado de secreción ocular bilateral. Por medio de técnica PCR se diagnosticó infección por Herpes Virus tipo I, sin elementos de enfermedad diseminada ni afección del sistema nervioso central. Recibió tratamiento completo con Aciclovir intravenoso con mejoría clínica completa. **Conclusiones:** El Virus Herpes Simple debe considerarse como diagnóstico diferencial en la conjuntivitis neonatal. El diagnóstico y tratamiento temprano y oportuno es de vital importancia.

Abstract

There are different etiologies of neonatal ophthalmia such as viral ones. Among them, the Herpes simplex virus, both type I and II, is particularly relevant due to its potential severity. It is a rare, infrequent entity, but with a high rate of morbidity and mortality without appropriate diagnosis and management. **Objective:** To describe a case of neonatal ophthalmia caused by Herpes Virus type I, its clinical characteristics, and correct diagnosis. **Clinical Case:** 8-days old newborn, with no notable

Palabras clave:

Neonato;
Oftalmia;
Infección;
Virus Herpes Simple;
Aciclovir

Keywords:

Newborn;
Eye Infection;
Herpes Simplex Virus;
Acyclovir

history, presenting edema and erythema of eyelids, accompanied by bilateral ocular discharge. Herpes Virus type I infection was diagnosed by PCR, without evidence of disseminated disease or central nervous system involvement. He received full treatment with intravenous Acyclovir with complete clinical improvement. **Conclusions:** Herpes Simplex Virus should always be considered as a differential diagnosis in all neonatal ophthalmia. Early and timely diagnosis and treatment are of vital importance.

Introducción

La oftalmia neonatal es una forma de conjuntivitis que se presenta en los primeros 28 días de vida. Tiene una incidencia de 1,6-12% de los recién nacidos vivos. Entre sus causas se describen: química, bacteriana, viral y por obstrucción del lagrimal; con diferencias en la presentación clínica, tratamiento y pronóstico. La transmisión puede ser de tres tipos, ascendente cuando existe rotura prematura de membranas ovulares, hematógena o durante el pasaje por el canal de parto, siendo este último el más frecuente¹. El diagnóstico es clínico y se basa en la presencia de hiperemia conjuntival y secreción ocular². En la tabla 1 se muestran las etiologías más frecuentes, sus características clínicas y su tratamiento. El pronóstico varía en función del agente etiológico implicado². La infección por el virus herpes simple (HSV) es causada tanto por el serotipo 1 (HSV-1) como por el 2 (HSV-2). Es una infección poco frecuente pero asociada a una alta tasa de morbilidad y mortalidad neonatal. La presentación de la enfermedad predice los resultados y se clasifica en 3 categorías: enfermedad diseminada; enfermedad del sistema nervioso central (SNC); y enfermedad de la piel, ojos y boca (SEM/skin eye mouth)^{3,4}. El reconocimiento precoz y el tratamiento temprano de la enfermedad neonatal por HSV no solo se asocia con mejores resultados, sino que también puede prevenir la progresión a enfermedad diseminada, que tiene una alta mortalidad a pesar del tratamiento⁵. La enfermedad SEM tiene el mejor resultado y muy baja mortalidad, sin embargo, tiene una morbilidad sustancial asociada a las recurrencias⁴.

El objetivo de esta publicación es describir un caso de Oftalmia a HSV-1 de presentación en la etapa neonatal, sus características clínicas y secuencia diagnóstica.

Esta publicación cuenta con el consentimiento informado de los padres y aprobación del Comité de Ética institucional.

Caso Clínico

Madre de 21 años, primigesta, sin antecedentes mórbidos. Embarazo de control precoz, complicado con amenaza de parto pretérmino a las 31 semanas, por lo que recibió corticoides antenatales completos.

Presentó estado hipertensivo del embarazo con Síndrome preeclampsia-eclampsia y colestasis gravídica en el tercer trimestre tratada con ácido Ursodesoxicólico. Rutinas infecciosas del embarazo sin elementos a destacar, sin antecedentes de infección por HSV, previo o durante el embarazo. Inicio espontáneo de trabajo de parto, finalización de la gestación mediante cesárea a causa de estado fetal inestable. Recién nacido de sexo masculino, peso al nacer 3.000 g, buena adaptación a la vida extrauterina, alta conjunta a domicilio a los 4 días de vida con alimentación por pecho exclusivo. A los 8 días de vida consultó en emergencia pediátrica por edema de párpados y secreción ocular bilateral de 48 horas de evolución, al examen físico destacaba importante edema palpebral bilateral que imposibilitaba visualizar conjuntiva; rubor, calor local y secreción ocular purulenta (figura 1), sin lesiones en piel. Temperatura al ingreso de 36,7 °C, examen físico sin otros elementos a destacar. Con diagnóstico de oftalmia neonatal se hospitalizó y se solicitó cultivo de secreción ocular, reacción en cadena polimerasa (PCR) para Chlamydia, Gonococo y HSV tipo 1 y 2. Se inició tratamiento con una dosis de Cefotaxima 100 mg/kg intravenoso, Azitromicina 20 mg/kg/día y Tobramicina oftálmica cada 6 horas. A las 24 horas se recibió resultado positivo para HSV-1 por lo que se inició tratamiento con Aciclovir a 20 mg/kg/dosis intravenosa cada 8 horas, suspendiendo tratamiento antibiótico. Durante la evolución se mantuvo asintomático desde el punto de vista neurológico y sin lesiones de piel, franca mejoría de la secreción ocular y edema palpebral luego de instaurado el tratamiento. Los exámenes de hemograma, perfil hepático, azoemia y creatinemia fueron normales (tabla 2). El análisis del líquido cefalorraquídeo mostró un estudio citoquímico normal, PCR para HSV negativo, multiplex y cultivo negativos. No se reiteró estudio de líquido cefalorraquídeo. Las PCR en sangre, nasofaringe y recto fueron negativas para Herpes Virus. A las 72 horas se realizó estudio de fondo de ojo, constatando úlcera de córnea epitelial bilateral, agregando al tratamiento aciclovir tópico y lágrimas artificiales. Completó 14 días de Aciclovir intravenoso, con un fondo de ojo de control normal, sin úlcera de córnea. A los 22 días de vida se dió su alta con tratamiento supresivo con Aciclovir 60mg/kg/día oral, control con pediatra y oftalmólogo ambulatorio.

Tabla 1. Características clínicas y tratamiento según etiología. Adaptado de referencia bibliográfica número 9

	Química	Bacteriana			Viral
Agente etiológico	Nitrato de plata	<i>N. Gonorrhoeae</i>	<i>C. trachomatis</i>	Otras*	VHS 1 y 2
Inicio de sintomatología	< 24 horas	2-7 días	5-14 días	5-14 días	6-14 días
Presentación clínica	+ Hiperemia conjuntival leve +Epifora	+ Secreción serohemática/purulenta abundante + Edema palpebral y quemosis + Membranas conjuntivales + Queratitis grave, ulceración y perforación corneal	+ Secreción mucopurulenta + Edema palpebral y quemosis	+ Secreción mucopurulenta	+ Edema palpebral + Hiperemia conjuntival + Secreción serohemática/mucopurulenta + Dendritas corneales/ulcera en escudo + Necrosis retiniana aguda + Lesiones de piel y/o boca (80%)
Complicaciones	No	Neumonitis, Otitis, meningitis, sepsis	Neumonitis, rinitis, artritis, estomatitis	Sepsis	Progresión de la enfermedad a infección con compromiso del sistema nervioso central o enfermedad diseminada.
Tratamiento	Autolimitada	+ Localizada: Cefotaxima IV 100 mg/kg dosis única o Ceftriaxona intramuscular (IM) o IV 25-50 mg/kg dosis única (dosis máxima 125 mg) +Sistémica: Cefotaxima IV 100 mg/kg/día en 2 dosis por 7 días, si meningitis por 10-14 días.	Azitromicina VO 20 mg/kg/día cada 24 horas por 3 días.	+ Gram positivas: Eritromicina pomada ocular 3 veces al día durante 7 días. +Gram negativas: Tobramicina pomada ocular 3 veces al día durante 7 días.	Aciclovir IV 60 mg/kg/día en 3 dosis durante 14 a 21 días. Si afectación corneal tratamiento tópico con aciclovir pomada ocular.

**Staphylococcus* spp., *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* no tipable, *Streptococcus mitis*, *Streptococcus* del grupo A y B, *Neisseria cinérea*, *Corynebacterium* spp., *Moraxella catarrhalis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*.

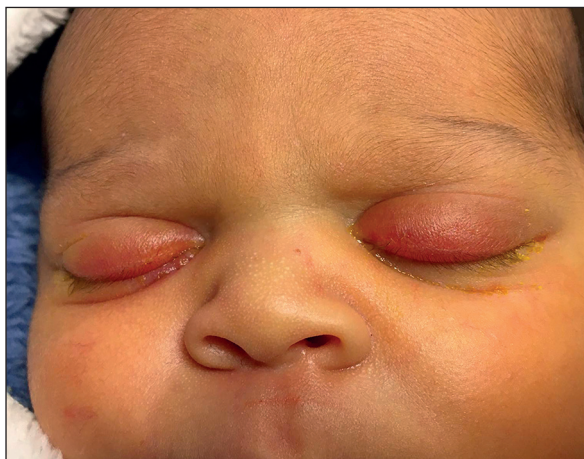


Figura 1. Paciente portador de oftalmia Herpética al momento del ingreso.

Tabla 2. Resumen de los exámenes de valoración realizados

Hemograma	Función renal	Perfil hepático	Ionograma
Hb 14,3 g/dL	Creatininemia 0,47 mg/dl	Bilirrubina total 10 mg/dL	Na+ 140 mEq/L
Hcto 42%	Azoemia 0,06 g/L	Bilirrubina directa 0,52 mg/dL	K+ 4,8 mEq/L
GB 16.900		Bilirrubina indirecta 10,1 mg/dL	Cl- 107 mEq/L
Plaquetas 533.000		GOT 32 UI/ml GPT 10 UI/ml	Ca2+ 1,1 mmol/L
		FA 206 U/L	
		GGT 61 U/L LDH 881 U/L	

Discusión

La oftalmia neonatal es una infección de la conjuntiva, generalmente papilar y aguda, que se inicia durante los primeros 28 días de vida. Su pronóstico variará en función del agente etiológico implicado y la precocidad del tratamiento instaurado⁵.

Existen 3 etiologías principales de oftalmia; bacteriana (con predominio de *N. gonorrhoeae* y *C. trachomatis*), viral (con predominio de adenovirus, HVS-1 y 2) y química. Hay tres mecanismos de transmisión; intraútero, en el período periparto y posnatal^{1,3,6,9}. Nuestro paciente presentó un cuadro florido de conjuntivitis por lo que se realizó una extensa valoración etiológica y se inició tratamiento con antibiototerapia para cubrir los microorganismos más frecuentemente involucrados. Las características clínicas, tratamiento y pronóstico variará en base a la etiología (tabla 1). Luego de la valoración mencionada, se realizó diagnóstico de oftalmia por HSV-1.

La infección por VHS en el recién nacido es poco prevalente. Se estima que la tasa global de VHS neonatal, basada en la seroprevalencia, es de 10 por cada 100.000 nacidos vivos⁸. Mahant et al. reportaron una incidencia de infección neonatal por VHS de 4,6 por 10.000 nacimientos, observando un aumento de 3,4 por 10.000 nacimientos en 2009 a 5,3 por 10.000 nacimientos en 2015.

Dentro de los factores de riesgo para herpes neonatal se reconocen los siguientes: parto vaginal (versus parto por cesárea), instrumentación invasiva en el parto, e infección por HSV-1 (versus HSV-2)^{1,3}. En nuestro caso clínico no se reconocen factores de riesgo ostensibles.

HSV-1 y HSV-2 son virus envueltos, ADN doble hebra^{1,3}. El ser humano es su único reservorio natural⁷. El espectro de la enfermedad causada por el VHS incluye: infecciones primarias y recurrentes de las membranas mucosas (por ejemplo, gingivoestomatitis, herpes labial e infecciones genitales) en el adulto inmunocompetente, infecciones viscerales y encefalitis en huéspedes inmunocomprometidos e infección herpética neonatal⁷. Las diferentes manifestaciones parecen estar relacionadas con las características del huésped y la edad de adquisición de la infección⁷. El período de incubación de la infección primaria varía de 1 a 28 días. Los VHS son infecciosos durante la diseminación asintomática y durante los 5 a 10 días que tardan en curarse las lesiones de las membranas mucosas⁷. Luego de la infección primaria establecen latencia de por vida en los ganglios neurales sensoriales pudiendo causar enfermedad recurrente y episodios de viremia asintomáticos^{1,6}. Si bien el HSV-2 ha sido históricamente el serotipo predominante como causa de herpes genital y neonatal, el HSV-1 ha aumentado

francamente su incidencia, y es el más frecuentemente aislado en la actualidad, como es el caso de este paciente^{1,3}. La mayoría de las infecciones genitales causadas por HSV-1 y 2 en adultos inmunocompetentes son asintomáticas o pueden presentar lesiones, las cuales por su topografía pueden ser difíciles de visualizar^{3,6}. Esto concuerda con el hecho de que entre el 60% y el 80% de las mujeres que han transmitido verticalmente el VHS a sus bebés no informan antecedentes de herpes genital, como en el presente caso¹. Entre las mujeres con antecedentes de herpes genital, el 75% tiene al menos una recurrencia durante el embarazo y el 14% presentará síntomas o lesiones prodrómicas en el momento del parto^{1,3}. Las tasas de transmisión después de la exposición aumentan de 2% en infecciones recurrentes a 60% y 25% en infecciones primarias y no primarias, respectivamente^{1,3,4,6}. Esto es debido a la falta de anticuerpos adquiridos por vía transplacentaria en el recién nacido de mujeres con infección primaria^{1,3}. El hecho de que la mayoría de las pacientes no refiera antecedentes de infección herpética plantea la interrogante de la necesidad de un screening en el periparto, que nos permita detectar la presencia de viremia en ese momento, similar a lo que se plantea actualmente con las pacientes que presentan lesiones activas o historia previa de infección herpética, a fin de identificar más recién nacidos con alto riesgo de desarrollar una infección por HSV⁸.

El VHS neonatal se puede adquirir intraútero (forma de presentación congénita) (5%), en el período periparto (85%) o en el período posnatal (10%)^{1,3,6,9}. Para los dos últimos períodos de adquisición, la extensión de la enfermedad se puede clasificar en las siguientes categorías: enfermedad que afecta exclusivamente piel, boca y ojos (SEM por skin-eye-mouth), enfermedad del sistema nervioso central (SNC) y enfermedad diseminada. Cada categoría puede, o no, incluir a la otra y manifestarse en concomitancia. Esta clasificación es predictiva de morbilidad y mortalidad³. Las tasas de prevalencia son 25%, 30% y 45%, respectivamente^{1,6}. Según esta clasificación nuestro recién nacido se puede categorizar en enfermedad SEM, por tener únicamente afectación de las conjuntivas y habiéndose descartado mayor extensión lesional mediante evaluación específica.

En la enfermedad SEM, la infección se limita a la piel, ojos y/o boca. Los síntomas habitualmente se presentan de forma precoz, a los 10-12 días de vida y el 80% de estos pacientes tiene una erupción vesicular en el examen físico, ausentes en nuestro paciente^{3,9}. La enfermedad ocular por VHS puede clasificarse como primaria o recurrente y también como blefaritis, conjuntivitis, queratitis epitelial, queratitis estromal, iridociclitis o retinitis basada en el tejido inflamado⁷. La conjuntivitis a Herpes Virus se encuentra asociada con

opacificación corneal y pérdida visual⁸. La presentación clínica puede ser unilateral o bilateral¹⁰.

El diagnóstico correcto de la infección herpética es primordial, ya que la instauración precoz de un tratamiento adecuado disminuye de forma significativa la morbimortalidad. La piedra angular del diagnóstico es la detección virológica. El diagnóstico microbiológico definitivo exige el crecimiento del virus en un cultivo tisular (gold standard) o la detección del ácido nucleico vírico mediante reacción en cadena polimerasa en tiempo real, (RT-PCR), como fue el caso de nuestro paciente, en el cual la muestra ocular resultó positiva¹¹.

El procedimiento diagnóstico no es simple, sobre todo en vista a la estratificación, ya que se deben obtener diversas muestras de distintos sectores del organismo como son; nasofaringe, mucosa yugal, conjuntival, recto, lesiones de piel si las hubiera, sangre y líquido cefalorraquídeo (LCR)¹². La punción lumbar debe realizarse en todo neonato con sospecha de infección herpética, incluso si se presume afectación cutánea aislada¹².

La viremia puede existir en cualquiera de las tres formas de infección (diseminada, SNC o cutánea-ocular-oral). Por lo tanto, una PCR o cultivo positivo en sangre no permite clasificar el tipo de infección, pero sí confirmar la misma.

La afectación del sistema nervioso central se confirma mediante PCR positiva en LCR. La misma posee una sensibilidad superior al 95% y una especificidad del 100%². El análisis de LCR muestra pleocitosis de predominio mononuclear, proteinorraquia e hipogluorraquia moderadas¹³.

Los métodos serológicos de diagnóstico tienen un papel limitado en el diagnóstico de la infección neonatal por VHS por el paso transplacentario de las inmunoglobulinas maternas, motivo por el cual no están indicadas en el diagnóstico².

De ser únicamente positivas las muestras de piel o conjuntivas, se confirma diagnóstico de infección cutánea-ocular-oral a VHS, como en este caso de una conjuntivitis herpética.

Con el diagnóstico positivo, se debe siempre evaluar la extensión lesional del virus mediante hemograma, función renal, funcional y enzimograma hepático y neuroimagen. No hubo afectación de otros parénquimas ni respuesta inflamatoria en este caso, encontrándose todos los resultados dentro de parámetros normales.

Las infecciones herpéticas que comprometan los ojos deben complementarse con estudio de fondo de ojo, en búsqueda de queratitis, uveítis y úlcera de córnea. En el caso presentado se encontraron úlceras corneales, que revirtieron a los 14 días, del tratamiento instaurado. El tratamiento del VHS incluye las medi-

das de soporte vital de cualquier proceso infeccioso en el recién nacido, el manejo de sus potenciales complicaciones y el tratamiento antiviral. En este caso, dada la estabilidad clínica, el niño ingresó a una Unidad de Cuidados Intermedios, donde recibió vigilancia estricta y monitorización continua de su evolución y tratamiento. La sospecha clínica es suficiente para iniciar el tratamiento y no se debe esperar al resultado confirmatorio, ya que el tratamiento precoz mejora la morbimortalidad asociada a la enfermedad: 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 del SNC². Asimismo, se ha demostrado que previene la progresión a enfermedad diseminada o a la afectación neurológica de la enfermedad cutánea-ocular-oral².

El fármaco de elección en todas las formas de herpes neonatal es el Aciclovir^{2,7,11,14}. Este fármaco es un análogo de los nucleósidos que inhibe selectivamente la replicación del VHS¹⁴.

La dosis recomendada es de 20 mg/kg/dosis cada ocho horas por vía intravenosa. La duración del tratamiento es de 14 días para la enfermedad cutánea-ocular-oral y 21 días para las formas diseminadas y con afectación del sistema nervioso central^{2,7,11,14}. En estos últimos casos el tratamiento puede extenderse si el resultado del líquido cefalorraquídeo continúa siendo positivo. Se debe realizar en estos pacientes punción lumbar de control a los 21 días. En caso de que continúe positivo, el tratamiento se extiende por una semana y se repite nuevamente la punción. Así sucesivamente hasta obtener un resultado negativo⁷. La persistencia de la PCR a VHS positiva en LCR más allá de 21 días se relaciona con un peor pronóstico neurológico^{3,6}. En la enfermedad de tipo SEM, donde hay afectación de la conjuntiva ocular, se debe realizar tratamiento tópico más allá del tratamiento intravenoso. El mismo se realiza con Aciclovir al 3%, aplicándose cada 6 a 8 horas^{10,15}.

En todas las formas clínicas, tras el tratamiento de la enfermedad aguda, se recomienda un tratamiento supresor con Aciclovir a dosis de 300 mg/m²/dosis por vía oral cada ocho horas, por al menos seis meses^{2,7,11,13,14}. Hay evidencia para afirmar que la terapia supresiva mejora considerablemente el neurodesarrollo de estos niños y en la enfermedad cutánea-ocular-oral se reducen las recidivas cutáneas^{2,3,7,16}. Es necesario el control con hemograma a las 2 y 4 semanas y mensualmente, dado el riesgo de neutropenia reversible que son dosis dependiente^{2,3}.

Conclusiones

A pesar de su baja incidencia en neonatos, el VHS se encuentra en la categoría de los virus potencialmen-

te más graves, pudiendo generar efectos neurológicos devastadores. La oftalmia neonatal es una enfermedad infecciosa frecuente en el período perinatal. Tratamiento mediante, posee un pronóstico excelente. Es primordial incluir siempre en el algoritmo diagnóstico de este tipo de infecciones la realización de PCR VHS. El inicio precoz y oportuno del tratamiento antiviral no solo se asocia a mejores resultados, sino que previene la progresión a enfermedad grave, la cual tiene una alta morbilidad.

Responsabilidades Éticas

Protección de personas y animales: Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación hu-

mana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos: Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado: Los autores han obtenido el consentimiento informado de los padres (tutores) de la paciente y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

- James S, Kimberlin D. Neonatal Herpes Simplex Virus Infection. *Clin Perinatol*. 2015;42(1):47-59.
- Vila J, Frick M, Suy A, et al. Infección Neonatal Por Virus Herpes Simplex. *Unitat de Patologia Infecciosa i Immunodeficiències de Pediatria*. Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona 2015;1-24. [online] Available at <https://www.upiip.com/sites/upiip.com/files/HERPES%20NN_0.pdf> [Accessed 31 October 2020]
- Pinninti S, Kimberlin D. Neonatal herpes simplex virus infections. *Semin Perinatol*. 2018;42(3):168-75.
- Mahant S, Hall M, Schondelmeyer A, et al. Neonatal Herpes Simplex Virus Infection Among Medicaid-Enrolled Children: 2009-2015. *Pediatrics*. 2019;143(4):e20183233.
- Martín-Begué N, Frick MA, Alarcón S, et al. Conjuntivitis neonatal. *Acta Estrabológica*. 2017;XLVI(2):159-64.
- Wang A, Wohrley J, Rosebush J. Herpes Simplex Virus in the Neonate. *Ann Pediatr*. 2017;46(2):e42-e46.
- Liesegang T. Herpes Simplex Virus Epidemiology and Ocular Importance. *Cornea*, 2001; 20(1):1-13.
- Kimberlin D, Baley J. Guidance on Management of Asymptomatic Neonates Born to Women With Active Genital Herpes Lesions. *Pediatrics*. 2013;131(2):e635-e646.
- Matos R, Pires J, Cortesão D. Management of Neonatal Herpes Simplex Infection: A Rare Case of Blepharconjunctivitis and Concurrent Epithelial and Stromal Keratitis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2018;26:625-7.
- Weisenthal R, Daly M, de Freitas D, et al. External Disease And Cornea. *Infectious Diseases of the External Eye: Basic Concepts and Viral Infections*. San Francisco: American Academy of Ophthalmology. 2019;9:246-73. <<https://www.aao.org/course/herpes-simplex-virus-diagnosis-management-copy>. [Accessed 31 October 2020].
- Gleason C, Juul S. Avery. Infecciones víricas del feto y del recién nacido *Enfermedades del recién nacido*. 10ª ed. Barcelona: Elsevier 2019;482-91.
- Kabani N, Kimberlin D. Neonatal Herpes Simplex Virus Infection. *NeoReviews*. 2018;19(2):e89-e96.
- Baquero F, Prieto L, Ramos J, et al. Guía de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica sobre prevención, diagnóstico y tratamiento de la infección neonatal por virus herpes simplex. *An Pediatr (Barc)*. 2018;89(1):64.e1-64.e10.
- Cloherly J, Eichenwald E, Hansen A, et al. Infecciones víricas. *Manual De Neonatología*. 8ª Ed. Barcelona: Wolters Kluwer 2017;622-8.
- Muñoz E, Morillo B. Infecciones Por Virus Herpes Simple. *Grupo de patología infecciosa. AEP Asociación Española de Pediatría* [online] 2017;1-33. Available at: <<https://www.aepap.org/grupos/grupo-de-patologia-infecciosa/biblioteca/infecciones-por-virus-herpes-simple-gpi-2017>> [Accessed 31 October 2020].
- Kimberlin D, Whitley R, Wan W, et al. Oral Acyclovir Suppression and Neurodevelopment after Neonatal Herpes. *N Engl J Med*. 2011;365(14):1284-92.