

## Prevención de varicela con aciclovir oral en contactos susceptibles<sup>#</sup>

Dres. José Marcó del Pont\*, Liliana De Cicco\*, Andrea Gago Cane\*, José M. Vélez Funes y Valeria Mulli\*

### Resumen

**Introducción.** La varicela es una enfermedad viral de alta transmisibilidad que en poblaciones de bajo riesgo tiene curso benigno; en los grupos de alto riesgo, las complicaciones relacionadas con la enfermedad pueden ser graves. Esto nos obliga a adoptar distintos esquemas de profilaxis para su prevención de acuerdo con la situación clínica que se presente.

El objetivo del trabajo fue evaluar la efectividad y tolerabilidad del aciclovir por vía oral indicado después de la exposición, en contactos presuntamente susceptibles de padecer varicela, para prevenir o modificar el curso de la enfermedad.

**Población y métodos.** En 19 niños, se indicó aciclovir a partir del 7º día de su exposición al caso índice.

**Resultados.** En el grupo de pacientes evaluado observamos una efectividad del 84% en la prevención y en los que desarrollaron la enfermedad su presentación fue leve. En el seguimiento alejado, observamos que el grupo de pacientes que había estado expuesto y no desarrolló la enfermedad tenía anticuerpos protectores contra el virus.

**Conclusiones.** De acuerdo con estos resultados, podemos inferir un efecto protector del aciclovir posexposición.

**Palabras clave:** varicela, quimioprofilaxis posexposición, aciclovir.

### Summary

**Introduction.** Varicella is a highly transmissible viral disease; in low-risk populations follows a benign course, but in high risk groups, complications related to the disease can be severe. Thus, we are compelled to adopt different preventing prophylactic schemes for its prevention.

**Objective.** In this clinical trial we evaluated tolerability and effectiveness of acyclovir as a post-exposure prophylaxis in presumably susceptible children.

**Population & methods.** It was directed to a pediatric population starting on the 7<sup>th</sup> day of exposition.

**Results.** In the group of patients evaluated, an effectiveness of 84% in prevention was observed, and in those having the disease, it was mild. In the long term follow-up, the group of exposed patients that did not develop the disease had protective antibodies against the virus.

**Conclusions.** From this results, a protective effect of acyclovir administered post-exposure can be inferred.

**Key words:** varicella, postexposure chemoprophylaxis, acyclovir.

### INTRODUCCIÓN

Actualmente la varicela es la infección exantemática más frecuente en pediatría; la mayoría de los casos ocurren en las primeras décadas de la vida y sólo el 10% de los adultos jóvenes son susceptibles.<sup>1,2</sup> El virus es altamente contagioso, de distribución universal y con una tasa de ataque secundario en convivientes que oscila entre 80 y 90%. En este grupo de pacientes que se contagian, se ha observado que el número de lesiones es un 50% mayor que en el caso índice, así como la presencia de un mayor compromiso del estado general.<sup>1-3</sup>

En una gran proporción de los casos su curso es benigno, aunque la morbimortalidad en pacientes inmunocomprometidos o definidos como poblaciones de mayor riesgo (recién nacidos, embarazadas, pacientes que reciben medicación esteroide y adultos) puede ser mayor.<sup>2-5,14,15</sup>

En los grupos de alto riesgo está indicada la profilaxis posexposición con inmunización pasiva con gammaglobulina específica dentro de las 72 hs, con una eficacia protectora 50 -75%.<sup>5-7</sup> Otra de las alternativas que podemos plantear es el uso de vacuna específica contra varicela dentro de las 48 horas posexposición en los pacientes que pueden recibir una vacuna a virus vivo, con una efectividad protectora del 85-90%.<sup>2,8,9,17</sup>

Estudios recientes plantean el uso del aciclovir por vía oral como otra opción válida para la prevención de la enfermedad, indicándose su administración a partir del 7º día del contacto con el caso índice.<sup>6,10-13</sup>

### OBJETIVO

Evaluar la efectividad y tolerabilidad del aciclovir por vía oral indicado des-

### # Aclaración de

#### intereses:

Para la realización de este trabajo no hubo participación de la empresa farmacéutica.

### \* Sección

Infectología  
Pediátrica.  
Departamento de  
Pediatria.  
Hospital Italiano.  
Buenos Aires.  
Argentina.

delpont@intramed.net.ar.

pués de la exposición en contactos presuntamente susceptibles de padecer varicela, para prevenir o modificar el curso de la enfermedad.

## POBLACIÓN, MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio abierto, intervencionista, no controlado, longitudinal, donde se evaluaron prospectivamente 19 pacientes pediátricos seguidos por sus médicos de cabecera del Departamento de Pediatría del Hospital Italiano de Buenos Aires, desde el mes de junio de 1995 a abril de 1996, que eran convivientes asumidos como susceptibles de padecer varicela. Se definió a la varicela como el cuadro clínico caracterizado por un exantema vesicular generalizado de evolución centrífuga, con fiebre o sin ella y algunos síntomas de compromiso sistémico como prurito y compromiso de mucosas. Se catalogó la enfermedad como leve de acuerdo con un número de vesículas menor de 50; moderada, entre 50 y 250, y grave, mayor de 250.

Se asumió como pacientes susceptibles a aquellos que, por interrogatorio del familiar directo responsable, no habían padecido la enfermedad.<sup>1,2, 7,9</sup>

*Criterios de inclusión:* contacto directo con varicela, no haber padecido la enfermedad, no haber recibido gammaglobulina o vacuna antivariola en los últimos 6 meses, condición clínica estable, aceptación por parte del familiar responsable.

A todos los contactos expuestos se les indicó aciclovir a una dosis entre 60 a 80 mg/kg/día (dosis máxima 3,2 g) cada 6 horas por vía oral durante 7 días, comenzando la administración al 7º día posexposición. Se tomó como día 1 al de aparición de las primeras lesiones en el caso índice.

Con respecto a la tolerabilidad, se evaluó ante la presencia de vómitos, rechazo de la medicación por parte del paciente, exantema, malestar general.

Los pacientes se controlaron clínicamente durante un período de 4 a 6 semanas después de la exposición, para determinar la presencia de enfermedad o efectos de intolerancia relacionados con la medicación.

Transcurridos 6 meses en promedio (5 a 8 meses), se realizó un nuevo control interrogando si habían padecido la enfermedad y se realizó serología para varicela (por inmunofluorescencia indirecta [IFI] Laboratorios Bion) a los niños que no la habían cursado.

Se tomó como título positivo de la serología efectuada a un nivel de corte  $>1/16$  y como negativos, títulos  $<1/16$ . Todas las muestras se procesaron en el Laboratorio de Virología del Hospital Italiano.

*Consentimiento informado:* en todos los casos hubo información previa a los padres o a la persona a cargo del niño y todos aceptaron participar del estudio.

Se debe aclarar que cuando se realizó este estudio no contábamos en nuestro país con la vacuna contra varicela.

## RESULTADOS

La población estaba compuesta por 11 mujeres y 8 varones con una mediana de edad de 2,5 años (rango de 10 días hasta 16 años). Todos tenían su médico de cabecera.

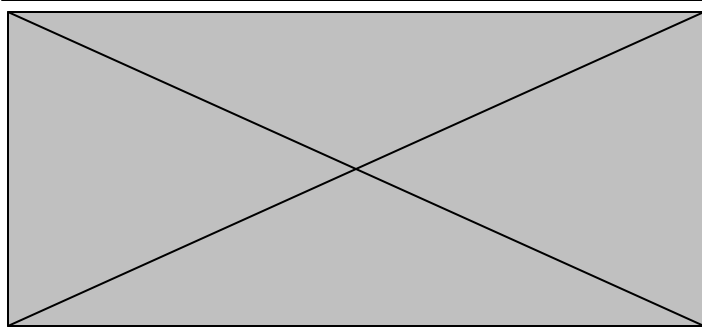
*Los contactos:* en 16 de ellos (84,2%) el caso índice fue un contacto estrecho (conviviente familiar) y en los tres restantes, un compañero de la guardería.

*Tipos de huéspedes:* 7 niños (37%) de los 19 eran pacientes que presentaban alguna patología de base como: 1 paciente con trasplante hepático, 1 con leucemia linfoblástica aguda, 1 con enfermedad fibroquística del páncreas, 1 con esferocitosis, 1 con progeria, 1 con diabetes, 1 con parálisis cerebral y 12 niños catalogados como huéspedes normales sin antecedentes de importancia a destacar.

Todos aceptaron recibir la medicación (19 pacientes) y durante su administración no se observaron efectos adversos que requirieran su suspensión.

En el seguimiento inmediato (véase Gráfico 1) sólo 3 pacientes (16%) presentaron enfermedad clínica catalogada como leve (15 a 20 lesiones en piel y se encontraban en

GRÁFICO 1. Distribución esquemática de la evolución de los pacientes



buen estado general) mientras que los 16 pacientes restantes (84%) no presentaron evidencias clínicas de enfermedad. Entre los pacientes que cursaron la enfermedad, 2 eran huéspedes normales y uno había recibido un trasplante hepático; a este último se le indicó el tratamiento correspondiente con aciclovir por vía oral y no debió ser internado; su evolución fue favorable.

En el seguimiento alejado de los pacientes, 2 (1 con parálisis cerebral y 1 huésped normal) cursaron una enfermedad catalogada como leve ante una nueva exposición.

En 10 pacientes que pudieron continuar su seguimiento y que no presentaron evidencias de enfermedad a 6 meses de haber recibido la medicación (ACV), se realizó el dosaje en plasma de anticuerpos IgG para varicela, constatándose que 7 (70%) presentaban títulos positivos por IFI superiores a  $>1/16$  (Tabla 1).

A cuatro pacientes no se les pudo realizar la serología correspondiente porque se perdieron durante el seguimiento.

Cuando comparamos los grupos de huéspedes sin antecedentes o con algún antecedente de base, se enfermaron 2/12 (16,6%) y 1/7 (14,2%) respectivamente, en donde el riesgo de infección no mostró diferencias y en ambos grupos que presentaron la enfermedad la evolución resultó favorable.

## CONCLUSIONES

- Todos los pacientes toleraron la medicación instituida, sin necesidad de suspenderla en ninguno de ellos.
- El aciclovir por vía oral administrado en el período posexposición previno la enfermedad en un porcentaje importante (84%) o la atenuó.

- Pese a no tener serología previa, un 70% de pacientes en el seguimiento alejado presentaron niveles de anticuerpos contra varicela (+) sin evidencias de haber padecido la enfermedad.

## DISCUSIÓN

Por debilidad del diseño, no se realizó serología previa a los pacientes antes de entrar al estudio para determinar su situación inmunológica, pero debido a su edad (mediana de 2,5 años), se tomó como un dato válido al interrogatorio sobre si habían cursado la enfermedad para determinar su grado de susceptibilidad. El valor predictivo negativo del interrogatorio a esta edad es aceptable. Por otra parte, a menor edad, menor era la posibilidad de haber estado expuestos, lo que otorga mayor validez al interrogatorio.<sup>1,2,5,7</sup> Como grupo control tomamos los datos históricos del riesgo de padecer la enfermedad ante una exposición (80 al 90%).<sup>16</sup>

Es importante destacar que la mayoría de los contactos eran intrafamiliares, lo que aumenta en forma significativa el riesgo de contraer la enfermedad.

Como medicación antiviral se utilizó aciclovir, un derivado de la guanina que inhibe la replicación del virus basada en la fosforilación y activación selectiva por una timidina quinasa codificada por el virus y su inhibición selectiva de la ADN polimerasa viral. Es un fármaco seguro y ya fue utilizado en distintos tipos de pacientes con resultados satisfactorios. Se indicó al 7º día de la exposición con la idea de que su acción terapéutica se produjera al final de la primera viremia y el comienzo de la segunda del período de incubación.<sup>17</sup> Con respecto a la tolerabilidad de la medicación, fue buena y no detectamos efectos adversos relacionados con ella.

En el seguimiento temprano observamos que en los pacientes en contacto estrecho hubo un porcentaje importante que no presentó evidencias clínicas de enfermedad (efectividad del 84%), cuando en la literatura el 90% de los contactos susceptibles presentarán la enfermedad. Por otra parte, en los pacientes que la cursaron la varicela se catalogó como leve, por lo que consideramos que el aciclovir fue un elemento protector y que posiblemente en

TABLA 1. Dosaje en plasma de anticuerpos IgG por inmunofluorescencia indirecta (IFI) a los 6 meses

Número de pacientes	Serología IFI
1	$> 1/16$
2	$> 1/32$
1	$> 1/128$
2	$> 1/256$
1	$> 1/512$
3	Negativa $< 1/16$

aquellos que sí enfermaron la atenuó, debido a que en la mayoría de los casos secundarios la enfermedad tiene un comportamiento más agresivo.<sup>1,2</sup>

En el seguimiento alejado, dos pacientes que no habían padecido la enfermedad se enfermaron ante una nueva exposición; en estos casos el curso fue leve. Pensamos que luego de la primera exposición no desarrollaron anticuerpos y permanecieron susceptibles.

En el resto de los pacientes en seguimiento alejado que no padecieron la enfermedad y se pudo realizar serología, se obtuvieron resultados positivos en el 70%, por lo que podemos interpretar que estuvieron expuestos al virus, presentaron una enfermedad subclínica y quedaron protegidos ante una nueva exposición al virus.<sup>6</sup>

Aquellos pacientes que presentaron serología negativa se beneficiarán con la administración de vacuna contra la varicela, que les conferirá la inmunidad específica correspondiente y por un tiempo prolongado.

Es interesante comentar los resultados obtenidos cuando comparamos los grupos catalogados como huéspedes sin antecedentes o con el antecedente de alguna patología de base: en el riesgo de infección no hubo diferencias (16,6% y 14,2%), como tampoco en la efectividad de la profilaxis (83,3% y 85,7%), lo que determinaría la utilidad del aciclovir en los pacientes con algún factor de riesgo.

Con estos resultados obtenidos, podemos inferir un efecto útil y protector del aciclovir en aquellos pacientes que por distintos y diversos motivos no pueden acceder a la gammaglobulina específica (costo, disponibilidad), que por su estado clínico (inmunocompromiso) no pueden recibir la vacuna correspondiente a virus vivo, o cuando se llega tarde a la consulta y ya transcurrió el tiempo prudencial para realizar la inmunoprofilaxis activa o pasiva posexposición (dentro de las 72 hs).<sup>16</sup>

Es importante tener en cuenta también la necesidad de utilizar esta forma de profilaxis sólo para situaciones especiales, porque su uso en forma indiscriminada podría seleccionar cepas resistentes, por lo que podríamos perder un recurso útil y eficaz para el tratamiento de los pacientes de alto riesgo.

Será necesario el desarrollo de un estudio controlado con un mayor número de pacientes que nos permita aseverar estos resultados. ■

## BIBLIOGRAFÍA

1. Arvin A. Virus varicela zoster. Tratado de Pediatría Nelson. 15ª ed. México: McGraw-Hill Interamericana, 1997:1423.
2. Sociedad Argentina de Pediatría. Comité Nacional de Infectología. Libro Azul de Infectología Pediátrica. Buenos Aires: SAP, 2000:506-514.
3. American Academy of Pediatrics. Comité de Enfermedades Infecciosas. Red Book. Enfermedades infecciosas en pediatría. 24ª ed. Buenos Aires: Panamericana, 1999:624-638.
4. Feldman S. Varicella zoster virus infections in immunocompromised infants and children. New York: Mc Graw Hill, 1992: 641-654.
5. Millers E, et al. Consequences of varicella and herpes zoster in pregnancy: A prospective study of 1739 cases. Lancet 1994; 18:343(8912):1548-1551.
6. Kumagai T, et al. Varicella-zoster virus-specific cellular immunity in subjects given acyclovir after household chickenpox exposure. J Infect Dis 1999; 180 (3):834-837.
7. Rivas F, et al. Brote de varicela en una sala de espera de un consultorio de oncohematología. 32º Congreso Argentina de Pediatría. Septiembre 2000. Abstract 208.
8. Marcó del Pont J, et al. ¿Es efectiva la vacuna contra varicela en la prevención de la enfermedad posexposición? 3º Congreso Argentino de Infectología Pediátrica. Rosario, Argentina. Abstract G94. Junio 1999.
9. Asociación Española de Pediatría. Manual de Vacunas en Pediatría. 2ª ed. latinoam. Asociación Española de Pediatría:[s.l.], 2000:236-246.
10. Suga S, et al. Effect of oral acyclovir against primary and secondary viraemia in incubation period of varicella. Arch Dis Child 1993; 69:639-643.
11. Yoshizo A, et al. Postexposure prophylaxis of varicella in family contacts by oral acyclovir. Pediatrics 1993; 92(2):219-222.
12. Goldstein SL, et al. Acyclovir prophylaxis of varicella in children with renal disease receiving steroids. Pediatr Nephrol 2000; 14(4):305-8.
13. Marcó del Pont J, et al. Uso de aciclovir en contactos presuntamente susceptibles de varicela. 2º Congreso Argentino de Infectología Pediátrica. Mayo 1996. Abstract B5.
14. Jackson M, et al. Complications of varicella requiring hospitalization. Pediatr Infect Dis J 1992; 11, 6: 441-445.
15. Rowland, P. et al. Progressive varicella presenting with pain and minimal skin involvement in children with acute lymphoblastic leukemia. J Clin Oncol 1995; 13(7):1697-1703.
16. Gentile A, Marcó del Pont J, et al. Efectividad de la vacuna anti-varicela zoster como profilaxis posexposición. Arch. argent. pediatr 2002; 100(1): 25-30.
17. Whitley R. Varicela. En: Mandell GL, Douglas R, Bennett JE. Principles and Practice of Infectious Diseases. 5ª ed. Londres: Churchill Livingstone, 2000:1580-1586.