

Varicela en la Casa Garrahan, 2008-2013. Evaluación de las medidas de profilaxis posexposición

Varicella at "Casa Garrahan", 2008-2013. Assessment of post-exposure prophylaxis measures

Dra. Silvina Ruwinsky^a; Dra. Moira Taicz^a; Dra. M. Guadalupe Pérez^a;
Dra. Andrea Mónaco^a; Dra. Natalia García Escudé^a; Dra. Laura Inda^a;
Lic. Mirta Carbonaro^a y Dra. Rosa Bologna^a

RESUMEN

Introducción. La Casa Garrahan (CG) aloja a niños con patologías complejas de todo el país, atendidos en los hospitales pediátricos de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires. La varicela es una enfermedad muy contagiosa, cuya tasa de ataque alcanza el 90% en susceptibles. En comunidades cerradas, es fundamental implementar medidas de prevención ante brotes.

Objetivos. Describir las características de los niños expuestos a casos de varicela en la CG, las medidas de profilaxis implementadas y su efectividad.

Métodos. Estudio de cohorte prospectivo. Se evaluaron los niños expuestos a varicela en la CG entre 2008 y 2013, sus características demográficas, clínicas y vacunación y/o varicela previa, medidas de profilaxis y tasa de ataque secundaria.

Resultados. N: 107. El 53% (n: 57) eran niñas. La mediana de edad fue 84 meses (RIC: 24-144). El 95% (n: 102) tenían enfermedad de base [oncohematológica: 39% (n: 42); neurológica: 18% (n: 19); cardiopatías congénitas: 9% (n: 10); y posoperatorios: 65 (n: 6)]. Tenían algún grado de inmunosupresión el 50% (n: 54). El 29% (n: 31) referían haber tenido varicela; el 27% (n: 29) referían no haber padecido la enfermedad; y el 41% (n: 44) no recordaban el antecedente. Solo 3% (n: 3) estaban vacunados. Sobre la base del estado inmunológico, edad y antecedentes de varicela previa, se indicó aciclovir como profilaxis en 61% (n: 65); vacuna, en 10% (n: 10); y gammaglobulina, en 1 paciente. No se observaron efectos adversos relacionados con las profilaxis. No se observó ningún caso secundario a los 30 días.

Conclusiones. Las medidas implementadas resultaron efectivas en la prevención de casos secundarios. En niños sanos e inmunocomprometidos, la profilaxis con aciclovir fue efectiva y bien tolerada.

Palabras clave: varicela, profilaxis posexposición, aciclovir.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2015.237>

INTRODUCCIÓN

La infección por virus varicela (VVZ) es una consulta frecuente en pediatría. La tasa de ataque secundaria es superior al 90%. En

pacientes inmunocomprometidos, con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, con enfermedades dermatológicas o en aquellos que reciben tratamientos prolongados con salicilatos, puede producir formas graves con mayor riesgo de morbimortalidad. En estos casos, se recomienda la profilaxis posexposición. Existen diferentes estrategias de profilaxis: la administración de vacuna contra VVZ, gammaglobulina específica o hiperinmune o aciclovir.¹

La medida de elección es la inmunización activa en los pacientes que puedan recibir vacuna. La gammaglobulina se reserva para pacientes inmunocomprometidos. Ha sido reportado el uso de aciclovir posexposición tanto en huéspedes inmunocompetentes² como inmunocomprometidos.^{2,3} Diferentes experiencias de brotes de varicela han sido publicadas; sin embargo, la información en centros de cuidados diurnos y comunidades cerradas en nuestro medio es escasa.^{4,5}

La Casa Garrahan (CG) es una institución en donde se alojan niños que residen a más de 100 kilómetros de la Ciudad de Buenos Aires acompañados de sus madres. Son niños que se atienden en los hospitales de pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan", General de Niños Dr. Pedro de Elizalde y de Niños Ricardo Gutiérrez mientras cumplen tratamientos médicos ambulatorios o son estudiados por enfermedades complejas que no requieren internación. La mayoría de los pacientes tienen importantes

a. Servicio de Control Epidemiológico e Infectología. Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan".

Correspondencia:
Dra. M. Guadalupe Pérez: guaperez@hotmail.com

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 17-9-2014
Aceptado: 12-1-2015

comorbilidades y tratamientos inmunosupresores. La CG consiste en un único edificio de tres plantas. Cuenta con 46 habitaciones con baño privado para cada grupo familiar, cocina común, sala de estar, de juegos y de computación, biblioteca, lavadero y patios de juegos. Los pacientes y sus madres comparten los ambientes comunes (pasillos, escaleras, cocina y salón comedor) y las actividades recreativas organizadas por la institución. Esta recibe a más de 1200 niños al año derivados de diferentes provincias del país para recibir atención por patologías complejas. Suelen ser niños con comorbilidades o bajo tratamientos inmunosupresores. Por tal motivo, es fundamental, frente a la exposición a enfermedades infectocontagiosas, la prevención y el manejo adecuado.

El objetivo del presente estudio fue describir las características de los niños expuestos a casos de varicela en la CG entre los años 2008 y 2013, las medidas de profilaxis implementadas y su efectividad.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, prospectivo, de cohorte. En forma prospectiva, ante un caso de varicela en la CG, se registraron las características demográficas, clínicas, antecedentes de varicela clínica o vacunación contra VVZ de todos los pacientes expuestos al caso índice en una base de datos del Servicio de Control Epidemiológico e Infectología. Se consideraron expuestos todos los pacientes residentes en la CG antes de las 48 horas de la aparición de la erupción en el caso índice hasta 4-7 días o hasta que todas las lesiones fueran costras. Se registraron todos los niños expuestos a casos de varicela entre el 1/1/2008 y el 31/12/2013. Se elaboró un algoritmo de acuerdo con las recomendaciones internacionales^{2,6} y con estudios publicados^{2,3} sobre el manejo de los contactos con varicela (*Figura 1*). A pesar de que la profilaxis posexposición está propuesta en pacientes inmunocomprometidos sin el antecedente de haber tenido varicela, o inmunización con vacuna VVZ, considerando que las medidas fueron implementadas en una comunidad cerrada de pacientes con contacto diario y estrecho con el hospital, se indicó profilaxis posexposición en todos los pacientes inmunosuprimidos (inmunosupresión primaria o bajo tratamiento inmunosupresor en los últimos 3 meses: corticoides, quimioterapia, inmunomoduladores, etc.) independientemente del antecedente de haber padecido varicela por

el riesgo de reinfección reportado en este grupo.⁷

Se documentó la medida de profilaxis implementada en cada caso por el Servicio de Control Epidemiológico e Infectología del Hospital "Prof. Dr. J. P. Garrahan" y se realizó un seguimiento a los 30 días de la exposición al caso índice.

La evaluación de cada caso se realizó dentro de las primeras 24 h de la aparición de las lesiones compatibles con varicela en el caso índice y se planificó el momento adecuado de las acciones por implementar según el tipo de profilaxis indicada.

Todos los casos de varicela requirieron internación para tratamiento con aciclovir endovenoso por ser huéspedes con riesgo de varicela diseminada. No se restringió el ingreso a la CG de nuevos pacientes.

Con los pacientes que habían sido expuestos y permanecieron en la CG se formó una cohorte. Los niños expuestos ocuparon 2 plantas de la institución y se reservó la tercera planta para los nuevos pacientes susceptibles de contraer varicela que ingresaran a la CG durante los 21 días luego del brote del caso índice o 28 cuando alguno de los contactos recibió gammaglobulina posexposición.

Se consideraron criterios de inclusión para recibir quimioprofilaxis con aciclovir los siguientes: 1) haber convivido en la CG con el caso índice de varicela durante el período de contagio de la enfermedad; 2) los pacientes inmunosuprimidos (inmunosupresión primaria o bajo tratamiento inmunosupresor en los últimos 3 meses: corticoides, quimioterapia, inmunomoduladores, etc.) con o sin historia previa de varicela o vacuna contra VVZ; 3) los pacientes inmunocompetentes menores de 1 año sin el antecedente de haber tenido varicela.

Fueron criterios de exclusión para recibir aciclovir como quimioprofilaxis para los pacientes inmunocompetentes los siguientes: 1. haber padecido varicela; 2. haber recibido, al menos, 1 dosis de vacuna contra VVZ dentro de los 5 días de la exposición; 3. los menores de 3 meses si la madre había padecido varicela previamente. En el caso de los inmunocomprometidos, se consideró criterio de exclusión haber recibido gammaglobulina endovenosa por cualquier otra indicación en los últimos 21 días antes del contacto.

Se utilizó aciclovir vía oral a partir del quinto día del contacto durante 7 días en una dosis de 80 mg/kg/día.

La indicación de gammaglobulina se reservó

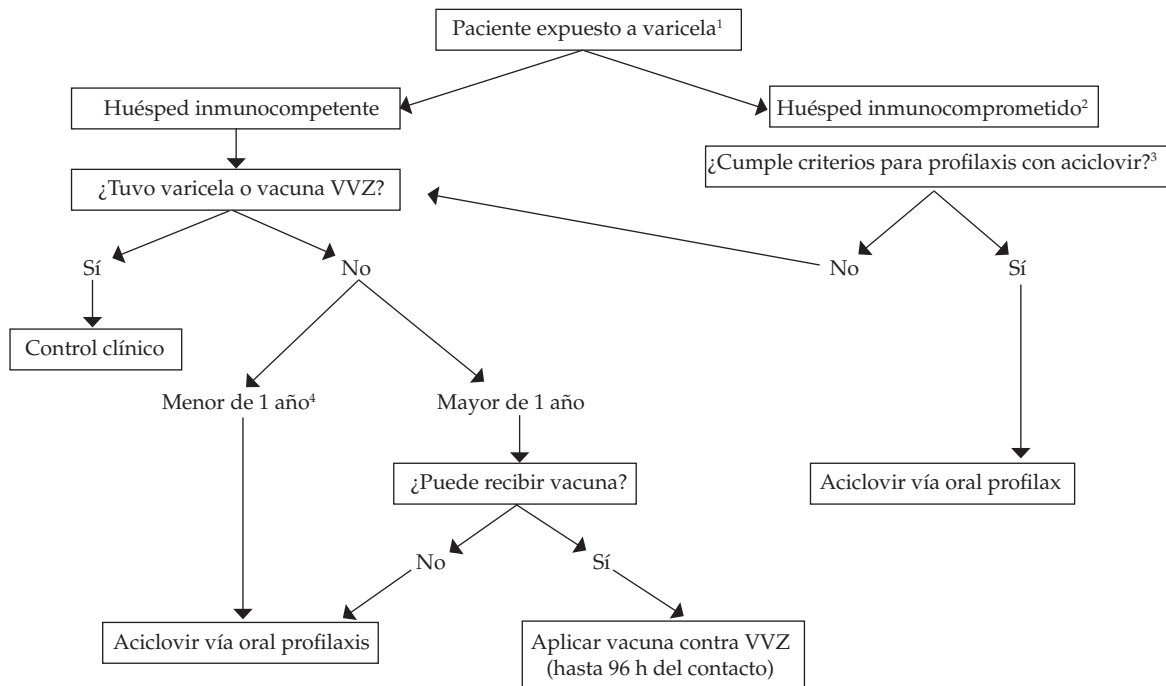
para los pacientes trasplantados de médula ósea, y se consideró el tiempo transcurrido desde el trasplante y la situación clínica actual en forma conjunta con el equipo médico tratante.

El registro de datos y la elaboración del manuscrito sobre los resultados epidemiológicos del presente estudio se realizaron garantizando los principios éticos de la investigación en salud. La evaluación infectológica y las medidas de profilaxis posexposición implementadas durante el período de observación se realizaron sobre la base del consenso con el equipo tratante, estudios publicados y recomendaciones vigentes. No se realizaron intervenciones terapéuticas experimentales. Se publicaron los resultados epidemiológicos reservando la identidad de los pacientes.

RESULTADOS

Durante los años analizados, se presentaron 4 casos no relacionados de varicela en niños residentes en la CG: en junio de 2008, noviembre de 2009, octubre de 2010 y septiembre de 2013. Se registraron un total de 107 pacientes expuestos a los 4 casos presentados (Tabla 1). El 53% (n: 57) eran niñas. La mediana de edad de los niños expuestos fue 84 meses (RIC: 24-144). El 95% (n: 102) tenían alguna enfermedad de base. Las comorbilidades más frecuentes fueron oncohematológica: 39% (n: 42); neurológica: 18% (n: 19); cardiopatías congénitas: 9% (n: 10); y posquirúrgicos: 6,5 (n: 6). Tenían algún grado de inmunosupresión el 50% (n: 54) de los niños expuestos. Estaban bajo tratamiento quimioterápico el 41% (n: 44); corticoideo, el

FIGURA 1. Algoritmo sobre el manejo del paciente expuesto a varicela en una comunidad cerrada



¹ Contacto domiciliario: residencia en el mismo lugar; compañeros de juegos: contacto cara a cara, al menos, por 5 minutos antes de las 48 horas de la aparición de la erupción hasta 4-7 días o hasta que todas las lesiones sean costras.¹

² La indicación de gammaglobulina se reservó para los pacientes trasplantados de médula ósea, y se consideró el tiempo transcurrido desde el trasplante y la situación clínica actual en forma conjunta con el equipo médico tratante.

³ Fueron criterios de inclusión para recibir aciclovir en huéspedes inmunocomprometidos los siguientes: 1) haber convivido en la CG con el caso índice de varicela durante el período de contagio de la enfermedad; 2) inmunosupresión primaria o bajo tratamiento inmunosupresor en los últimos 3 meses (corticoides, quimioterapia, inmunomoduladores, etc.) con o sin historia previa de varicela o vacuna contra VVZ.

Criterio de exclusión para recibir aciclovir para los pacientes inmunocomprometidos: haber recibido gammaglobulina endovenosa por cualquier otra indicación en los últimos 21 días antes del contacto.

⁴ En menores de 3 meses con madres con antecedentes de varicela, no se administró profilaxis posexposición.

8,4% (n: 9); y un paciente había recibido agentes biológicos inmunomoduladores.

El antecedente de haber tenido varicela se consideró según el interrogatorio a los padres. Recordaban haber tenido varicela el 29% (n: 31) de los pacientes expuestos. El 27% (n: 29) referían no haber padecido la enfermedad y el 41% (n: 44) no recordaban el antecedente.

Entre los niños expuestos, solo 3% (n: 3) había recibido vacuna contra VVZ.

La profilaxis posexposición se consideró según el algoritmo de la *Figura 1*. La profilaxis se indicó de acuerdo con la edad, antecedentes, enfermedad de base, el tipo de tratamiento recibido y el estado inmunológico de los pacientes analizados.

Se indicó aciclovir en el 64% de los pacientes expuestos (n: 65); la mayoría correspondió a huéspedes inmunocomprometidos.

Solo 9% (n: 10) de los pacientes recibieron vacuna VVZ posexposición.

En 1 de los 4 pacientes trasplantados de médula ósea expuestos, debido a que recibía gammaglobulina mensual, no fue necesario realizar profilaxis posexposición. Considerando, en forma conjunta con el equipo médico tratante, el tiempo transcurrido desde el trasplante y la situación clínica individual, se administró gammaglobulina en 1 y aciclovir en los 2 casos restantes.

Según el interrogatorio realizado a los padres, el 53% (n: 28) de los niños inmunocompetentes expuestos se consideraron inmunes por el antecedente de vacunación contra VVZ o por la referencia materna de haber tenido la enfermedad. Todos los pacientes fueron controlados durante los 30 días posteriores a la exposición del caso índice por el Servicio de Control Epidemiológico e Infectología del Hospital Prof. Dr. J. P. Garrahan.

No se observaron efectos adversos relacionados con la administración de aciclovir, gammaglobulina o vacuna VVZ.

No se observó aparición de ningún caso secundario de varicela en los pacientes expuestos analizados.

DISCUSIÓN

El agente etiológico de la varicela es el VVZ: un virus ADN encapsulado, de alta transmisibilidad.⁸ Se trasmite a través de las lesiones cutáneas y secreciones respiratorias desde 48 h antes de que aparezcan las primeras vesículas y hasta 4-7 días del inicio de la erupción o hasta que todas las lesiones sean costras.⁹

La incidencia global en Latinoamérica de varicela en menores de 15 años reportada en un metaanálisis es de 42,9 casos cada 1000 individuos por año; los menores de 5 años son los más afectados.¹⁰ Estudios epidemiológicos sugieren

Tabla 1. Características demográficas y tipo de enfermedad de base de los niños expuestos a los diferentes casos de varicela (n: 107)

Característica	N (%)
Pacientes expuestos al caso 1. Junio de 2008	24
Pacientes expuestos al caso 2. Noviembre de 2009	29
Pacientes expuestos al caso 3. Octubre de 2010	25
Pacientes expuestos al caso 4. Septiembre de 2013	29
Sexo masculino	50 (47)
Mediana de edad en meses (RIC)	84 (24-144)
Sin enfermedad de base	5 (5)
Enfermedad de base	
Hematooncológicos*	42 (39)
Enfermedad neurológica	19 (18)
Enfermedad autoinmunes	3 (3)
Trasplantados de órgano sólido	5 (5)
Cardiópatas	10 (9)
Posquirúrgicos	6 (6)
Síndrome genético	4 (4)
Enfermedad pulmonar crónica	4 (4)
Trasplantados de médula ósea	4 (4)
Otros**	5 (5)

* Leucemia linfoblástica aguda, n: 20 pacientes (48%).

** Otros: enfermedad metabólica (1), insuficiencia renal (1), hemangioma (1), epidermolísis ampollar (2).

que la transmisión es más probable durante los estadios tempranos de la enfermedad, desde 48 h antes de la aparición del exantema. La tasa de ataque en convivientes oscila entre el 80 y el 90%,¹¹ lo que representa un problema en las comunidades cerradas, especialmente en las que se encuentran pacientes susceptibles y con riesgo de enfermedad diseminada.

Antes de que los antivirales estuviesen disponibles, la tasa de mortalidad por varicela era del 7% en pacientes con cáncer y el 32% sufría de varicela diseminada con compromiso visceral.^{12,13} En pacientes con alto riesgo de presentar formas graves de la enfermedad, se plantea la necesidad de realizar profilaxis posexposición. Asimismo, en instituciones cerradas, útiles en la atención ambulatoria de pacientes complejos, como la CG, a fin de evitar brotes y el cierre de unidades, la adecuada implementación de medidas de profilaxis posexposición resulta fundamental. Se describen tres medidas con impacto en la disminución de la posibilidad de enfermedad en un contacto con varicela: la inmunización activa o pasiva y la utilización de antivirales.

La inmunización activa de los pacientes de riesgo sin contraindicaciones de recibir la vacuna contra VVZ y ante brotes en poblaciones cerradas está recomendada en las Normas Nacionales de Vacunación del Ministerio de Salud antes del 5º día posexposición.¹⁴ Esta es una estrategia útil cuando se trata de un huésped inmunocompetente y mayor de 1 año.¹⁵ La eficacia de la vacuna para evitar el contagio es cercana al 90% cuando se administra dentro de las 72 h del contacto y tiene eficacia como medida preventiva hasta 5 días

posexposición.¹⁶ En el trabajo presentado, se pudo indicar vacuna contra varicela solo en el 10% de los pacientes expuestos, dado que, en su mayoría, eran niños con comorbilidades y/o tratamiento inmunosupresor.

En pacientes expuestos en los que la vacuna contra VVZ está contraindicada o en aquellos casos en los que han transcurrido más de 5 días posexposición, se considera el uso de aciclovir o valaciclovir a partir del séptimo día del contacto y durante 7 días consecutivos como alternativa a la gammaglobulina.^{1,17} La administración del aciclovir durante la viremia secundaria (7-9 días del contacto con el caso índice) es efectiva para disminuir la diseminación hematogena del virus.¹ Hay datos limitados disponibles sobre el aciclovir como profilaxis en niños sanos que respaldan su indicación.

En un estudio abierto no controlado realizado por Marcó del Pont y col.,² se administró aciclovir como profilaxis a 19 pacientes susceptibles, expuestos a casos de varicela intrafamiliares o en guardería. El estudio incluyó a 7 niños con enfermedad de base (1 leucemia linfoblástica aguda y 1 trasplantado hepático). La medida implementada evitó la enfermedad en el 84% de los pacientes o la atenuó. En nuestro estudio, el lugar de exposición fue un ámbito diferente. La exposición ocurrió en una institución cerrada, donde, a pesar de cumplir la definición de contacto, el tiempo y tipo de exposición probablemente haya sido menor al del estudio previamente mencionado. La categorización de los pacientes como "presuntamente susceptibles" fue por interrogatorio en ambos estudios.

Tabla 2. Conducta posexposición a varicela según el tipo de huésped y la evidencia de inmunidad previa (por clínica o vacunación)

Antecedente y profilaxis indicada	Inmunocompetentes n (%)	Inmunocomprometidos n (%)
Total	53 (50)	54 (50)
Antecedente de varicela		
Referían haber tenido varicela	25 (23)	6 (6)*
Referían no haber tenido la enfermedad	19 (18)	10 (9)
No sabían	6 (6)	38 (35)
Previamente vacunados	3 (3)	-
Conducta		
Aciclovir	15 (14)	50 (47)
Vacuna	10 (9)	-
Conducta expectante	28 (26)	3 (3)
Gammaglobulina	-	1 (1)

* 6 pacientes inmunocomprometidos con antecedente de varicela: 2 pacientes trasplantados de médula ósea (1 recibió gammaglobulina, y otro que recibía gammaglobulina mensual no recibió quimioprofilaxis); 2 pacientes con tumores sólidos sin tratamiento quimioterápico en los últimos 3 meses, en los que se mantuvo conducta expectante; y 2 pacientes con antecedente inmediato de haber recibido tratamiento mieloablativo, a quienes se les indicó aciclovir.

La utilización de aciclovir como profilaxis posexposición fue efectiva en ambas series.

Un estudio realizado en Japón³ evaluó la efectividad de la profilaxis con aciclovir ante el contacto intrahospitalario con casos de varicela y de herpes zóster. Se evaluaron 174 niños expuestos; dentro de ellos, 79 inmunocomprometidos. Se administró aciclovir tanto a inmunocomprometidos con o sin historia de varicela previa como a huéspedes inmunocompetentes sin vacuna específica ni enfermedad previa. Este trabajo reportó una alta efectividad del aciclovir para evitar la aparición de casos secundarios.

Una revisión recientemente publicada que analiza la efectividad de las distintas medidas de profilaxis posexposición en pacientes inmunocomprometidos plantea la escasez de estudios aleatorizados, controlados y adecuadamente diseñados que permitan realizar una recomendación basada en evidencia de calidad para esta población.¹⁸

En la serie presentada, el uso de aciclovir en los pacientes inmunocompetentes se reservó para aquellos que por edad no podían recibir la vacuna y no tenían historia de varicela. Un estudio realizado por Goldstein et al. demostró igual tasa de seroconversión con IgG varicela en pacientes expuestos que recibieron aciclovir posexposición respecto a aquellos que no recibieron profilaxis y presentaron enfermedad clínica.¹⁹ La quimioprofilaxis con aciclovir no se recomienda rutinariamente en este grupo debido al riesgo de generar resistencia a los antivirales.^{20,21}

Coincidentemente con otras series en las que se utilizó aciclovir en forma prolongada (hasta un año),²² en el estudio presentado, no se observaron efectos adversos relacionados con la administración del antiviral.

La inmunoglobulina específica contra VVZ ha demostrado modificar el curso clínico de la varicela y evitar o hacer más leve la enfermedad. Su efecto es máximo cuando se aplica antes de las 96 h del contacto, pero ha demostrado eficacia hasta 10 días luego de la exposición.^{23,24} El elevado costo de la gammaglobulina específica y su disponibilidad limitada restringen su uso como profilaxis secundaria para los pacientes inmunocomprometidos que presenten mayor riesgo de complicaciones graves.

La principal debilidad de nuestro estudio es haber categorizado como susceptibles a los niños expuestos solo mediante interrogatorio y sin confirmación serológica. Por el predominio de los pacientes inmunocomprometidos, se

priorizó la implementación precoz de las medidas de profilaxis necesarias para evitar casos secundarios y, de esta forma, asegurar la continuidad del normal funcionamiento de la CG. Además, por tratarse de un estudio epidemiológico observacional, los pacientes no fueron aleatorizados para recibir una determinada profilaxis posexposición, por lo que no es posible comparar las medidas implementadas en los diferentes grupos de pacientes (inmunocompetentes e inmunocomprometidos).

El trabajo presentado constituye el registro de años de vigilancia y control epidemiológico de una institución cerrada con predominio de pacientes inmunocomprometidos y con enfermedades subyacentes. Si bien se ha observado, en nuestra serie, la efectividad de las medidas implementadas, se requieren estudios adecuadamente diseñados que permitan medir su eficacia tanto en huéspedes inmunocompetentes como inmunocomprometidos.

CONCLUSIONES

Las medidas implementadas como profilaxis posexposición resultaron efectivas en la prevención de casos secundarios. La profilaxis con aciclovir posexposición fue efectiva y bien tolerada tanto en niños inmunocomprometidos como en huéspedes inmunocompetentes. ■

REFERENCIAS

1. American Academy of Pediatrics. Infecciones por varicella-zoster. En: Pickering LK, ed. *Red Book: 2012 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 29th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2012. Págs. 774-89.
2. Marcó del Pont J, De Cicco L, Gago Cane A, Vélez Funes JM, et al. Prevención de varicela con aciclovir oral en contactos susceptibles. *Arch Argent Pediatr* 2002;100(6):482-5.
3. Shinjoh M, Takahashi T. Varicella zoster exposure on paediatric wards between 2000 and 2007: safe and effective post-exposure prophylaxis with oral aciclovir. *J Hosp Infect* 2009;72(2):163-8.
4. Galil K, Lee B, Strine T, Carraher C, et al. Outbreak of varicella at a day-care center despite vaccination. *N Engl J Med* 2002;347(24):1909-15.
5. Daskalaki I, Thermitus R, Perella D, Viner K, et al. Varicella outbreak in a daycare: challenges and opportunities for preventing varicella outbreaks in this setting. *Pediatr Infect Dis J* 2014;33(4):420-2.
6. American Academy of Pediatrics. Varicella-Zoster Infections. En: Pickering LK, ed. *Red Book: 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 27th ed. Elk Grove Village IL: American Academy of Pediatrics; 2006. Págs. 711-24.
7. Weinstock DM, Boeckh M, Boulad F, Eagan JA, et al. Postexposure prophylaxis against varicella-zoster virus infection among recipients of hematopoietic stem cell transplant: unresolved issues. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004;25(7):603-8.
8. Whitley RJ. Varicella-Zoster Virus. En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 7th ed. Philadelphia: Churchill

- Livingstone; 2010. Págs.1963-9.
9. Sociedad Argentina de Pediatría. Comité Nacional de Infectología. Varicela Zoster. En: *Libro Azul de Infectología Pediátrica*. 4^o ed. Buenos Aires: SAP; 2012. Págs. 418-25.
 10. Bardach A, Cafferata ML, Klein K, Cormick G, et al. Incidence and use of resources for chickenpox and herpes zoster in Latin America and the Caribbean—a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J* 2012;31(12):1263-8.
 11. Marco del Pont J. Varicela: nuevas conductas frente a una enfermedad común en pediatría. *Arch Argent Pediatr* 2004;102(1):5-7.
 12. Rodríguez Brieschke MT, Sarkis C, Rodríguez T, González F, et al. Varicela en el niño inmunocomprometido en la era del aciclovir. *Arch Argent Pediatr* 2004;102(1):8-12.
 13. Feldman S, Lott L. Varicella in children with cancer: Impact of antiviral therapy and prophylaxis. *Pediatrics* 1987;80(4):465-72.
 14. Argentina. Ministerio de Salud de la Nación. Recomendaciones sobre control de la varicela para equipos de salud. Buenos Aires, 2011. [Acceso: 12 de enero de 2015]. Disponible en: <http://www.msal.gov.ar/images/stories/epidemiologia/inmunizaciones/equipos-de-salud/recomendaciones-varicela-es-2011.pdf>.
 15. Marin M, Güris D, Chaves SS, Schmid S, et al. Prevention of Varicella. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; 2007. [Acceso: 12 de enero de 2015]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5604a1.htm>.
 16. Macartney K, McIntyre P. Vacunas para la profilaxis posterior a la exposición contra la varicela en niños y adultos (Revisión Cochrane traducida). Oxford: La Biblioteca Cochrane Plus; 2008. [Acceso: 12 de enero de 2015]. Disponible en: <http://www.update-software.com/http://www.update-software.com/BCP/BCPGetDocument.asp?DocumentID=CD001833>.
 17. Asano Y, Yoshikawa T, Suga S, Kobayashi I, et al. Postexposure prophylaxis of varicella in family contacts by oral acyclovir. *Pediatrics* 1993;92(2):219-22.
 18. Fisher JP, Bate J, Hambleton S. Preventing varicella in children with malignancies: what is the evidence? *Curr Opin Infect Dis* 2011;24(3):203-11.
 19. Goldstein G, García A, Aguirre A, Dieser P, et al. Aciclovir oral para profilaxis posexposición familiar a varicela. *Arch Argent Pediatr* 2004;102(1):13-7.
 20. Andrei G, De Clercq E, Snoeck R. In vitro selection of drug-resistant varicella-zoster virus (VZV) mutants (OKA strain): differences between acyclovir and penciclovir? *Antiviral Res* 2004;61(3):181-7.
 21. Van Velzen M, Van de Vijver DA, Van Loenen FB, Osterhaus AD, et al. Acyclovir prophylaxis predisposes to antiviral-resistant recurrent herpetic keratitis. *J Infect Dis* 2013;208(9):1359-65.
 22. Boeckh M, Kim HW, Flowers ME, Meyers JD, et al. Long-term acyclovir for prevention of varicella zoster virus disease after allogeneic hematopoietic cell transplantation—a randomized double-blind placebo-controlled study. *Blood* 2006;107(5):1800-5.
 23. Artico M. Passive immunization against varicella in children receiving cancer chemotherapy. *Pediatrics* 1988;82(6):953-4.
 24. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). FDA approval of an extended period for administering VariZIG for postexposure prophylaxis of varicella. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2012;61(12):212.