

Artículo original

Aciclovir oral para profilaxis posexposición familiar a varicela

Dres. Gustavo Goldstein*, Alejandro García*, Andrés Aguirre*, Pablo Dieser*, Raúl Gaivironsky*, Norberto Polack*

Resumen:

Objetivo. Determinar si la varicela puede prevenirse por la administración de aciclovir oral durante el período de incubación de la enfermedad.

Población, material y métodos. Se administró aciclovir oral (20 o 40 mg/kg/día) durante cinco días a 26 niños expuestos a la enfermedad por contacto familiar, comenzando nueve días después del inicio clínico de la enfermedad en el hermano considerado como caso índice. La aparición de varicela clínica se comparó con doce pacientes que estuvieron expuestos a la enfermedad por contacto familiar, pero que no recibieron ningún tratamiento y constituyeron el grupo de control. Se evaluó a través de inmunofluorescencia indirecta el porcentaje de pacientes que presentó seroconversión luego de recibir tratamiento con aciclovir.

Resultados. Ninguno de los 26 niños que recibieron aciclovir desarrolló enfermedad clínica, mientras que todos los que no recibieron tratamiento (12 casos) presentaron el exantema característico de la varicela. Del total de pacientes (26) que recibieron aciclovir, independientemente de la dosis administrada, no concurren a control 7 (26,9%). De los 19 pacientes restantes, 17 hicieron seroconversión (89,5% intervalo de confianza 95%; 66,9 a 98,7%), mientras que 2 pacientes (10,5%) no la presentaron. **Conclusiones.** Los resultados obtenidos en este estudio demuestran la efectividad del aciclovir oral para prevenir la aparición de varicela en los niños susceptibles expuestos a esta enfermedad por contacto familiar. Ninguno de los pacientes que en nuestra serie recibió tratamiento profiláctico con aciclovir (independientemente de la dosis administrada) desarrolló varicela clínica, mientras que el 89,5% de ellos (excluyendo los casos perdidos) tuvo evidencia serológica de infección por virus varicela-zóster.

Palabras clave: aciclovir, profilaxis, varicela.

Summary

Objective. To determine whether administration of acyclovir during the incubation period of varicella can prevent the development of disease.

Population, material & methods. Oral acyclovir (20-40 mg/kg/d) was administered during five days to 26 children, nine days after the initial exposure to a household contact with varicella. Development of clinical disease and seroconversion in this group of children were compared to a control group of 12 children exposed to varicella zoster virus who did not receive prophylactic acyclovir. The percentage of patients who presented seroconversion after receiving acyclovir was evaluated by immunofluorescence.

Results. None of the children receiving prophylaxis

developed varicella (0/26) while all the children not receiving prophylaxis developed the disease (12/12). Taking into account all the patients (26) that received acyclovir, independently of the administered dose, 7 were lost (26.9%). Of the remaining 19, 17 presented seroconversion (89.5%, 95% confidence interval 66.9-98.7%) and 2 did not (10.5%).

Conclusion. Prophylactic administration of oral acyclovir prevented development of varicella but did not alter seroconversion rates in susceptible children exposed to household contacts. None of the patients that received prophylactic treatment with acyclovir (independently of the administered dose) developed clinical varicella, while 89.5% of them (excluding lost cases) had serological evidence of varicella-zoster infection.

Key words: acyclovir, prophylaxis, varicella.

INTRODUCCIÓN

La varicela es la infección primaria causada por el virus varicela zóster (VVZ), y ocurre como consecuencia de la exposición de un individuo susceptible al virus.

Es una enfermedad contagiosa frecuente en la infancia y su tasa de ataque es mayor después de la exposición por contacto familiar; habitualmente estos casos son más graves que los iniciales.¹

A pesar de que usualmente es una enfermedad autolimitada, es capaz de generar morbilidad y mortalidad en individuos normales. Las posibles complicaciones que pueden requerir hospitalización, incluyen: infección bacteriana secundaria de las lesiones cutáneas (1 a 4%), síndrome de Reye (3 a 4 por 100.000 casos, generalmente en asociación con tratamiento con salicilatos), ataxia aguda y meningoencefalitis (aproximadamente 1 por 4.000 y 1 por 40.000 casos, respectivamente) y, raramente, neumonía varicelosa. El porcentaje estimado de mortalidad para esta enfermedad es de 1 por 50.000 casos.

Para prevenir o modificar la enfermedad en los contactos familiares, se han utilizado la inmunoglobulina zóster^{2,3} o la vacuna antivarielosa a virus vivo,^{4,6} las

* Servicio de Neonatología e Internación Pediátrica SENIP. Hospital Francés.

Correspondencia:

Dr. Gustavo Goldstein.
Servicio de Neonatología e Internación Pediátrica, SENIP. Hospital Francés. La Rioja 951. Ciudad de Buenos Aires.

Aclaración de intereses:

El laboratorio Lazar colaboró con la provisión del ACV para el tratamiento de los pacientes.

cuales resultan efectivas cuando se administran en las 72 horas siguientes a la exposición a la enfermedad.

Recientemente, varios trabajos han documentado que el aciclovir (ACV) por vía oral es un tratamiento seguro y efectivo al ser utilizado en niños previamente sanos con varicela para reducir la duración y la gravedad de la enfermedad, cuando su administración se inicia en las primeras 24 horas de la aparición del exantema.⁷⁻¹⁰

También se acepta que el efecto del ACV es iniciado por la timidina quinasa viral y que la segunda viremia (de mayor magnitud) se observa en los cinco días previos al comienzo clínico de la varicela. En este período, la viremia es más alta y el número de células infectadas es mayor, lo cual sugiere la mayor magnitud de diseminación sanguínea del VVZ; es probable que el ACV oral inhiba la replicación del VVZ y como consecuencia de ello prevenga o reduzca su diseminación sanguínea antes del desarrollo de la enfermedad. El ACV inhibe la síntesis del ADN viral; su acción depende de la interacción en dos proteínas virales distintas. Por un mecanismo denominado "inactivación suicida", el ACV produce la inactivación irreversible de la ADN polimerasa viral.¹¹ Por lo tanto, el ACV administrado por vía oral podría ser efectivo para prevenir o modificar la enfermedad en los niños cuando se utiliza en el período de incubación tardío, luego de la exposición por contacto familiar. Esto sería de utilidad fundamentalmente entre las 72 horas luego de la invasión del virus y el comienzo de la enfermedad, ya que en este período no existe ningún procedimiento efectivo para prevenir la enfermedad en los individuos susceptibles.

Existen algunos estudios en los que, luego de la exposición a varicela por contacto familiar, el uso profiláctico de ACV por vía oral administrado a los niños susceptibles al comienzo de la viremia secundaria en el período de incubación tardío previno la aparición de la enfermedad clínica.¹²⁻¹⁶ Esto podría ser especialmente útil para bloquear el contagio en situaciones como la aparición de casos en salas de internación pediátrica.

Nuestro trabajo pretende ser una comunicación adicional, teniendo en cuenta que no existen estudios en tal sentido publicados en nuestro medio, y comprobar si este fármaco

es igualmente efectivo para prevenir la varicela cuando se lo utiliza a una dosis más baja.

Los objetivos del presente ensayo clínico fueron los siguientes:

- 1) Establecer la efectividad del ACV para prevenir la aparición de varicela en los contactos familiares de los casos índices, cuando este medicamento se administra a una dosis de 40 mg/kg/día o 20 mg/kg/día.
- 2) Evaluar el porcentaje de pacientes que recibieron ACV que presentan evidencia serológica de seroconversión de VVZ.

POBLACIÓN, MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un ensayo clínico, aleatorizado, longitudinal, prospectivo, abierto y comparativo de tres muestras independientes.

Se incluyeron en el presente estudio los contactos familiares (hermanos de 6 meses a 10 años de edad) de casos de varicela atendidos en la guardia del Servicio de Neonatología e Internación Pediátrica, SENIP, del Hospital Francés entre el 1 de octubre de 1999 y el 30 de septiembre de 2001.

En todos los casos se obtuvo el consentimiento informado de los padres del niño, luego de explicarles el protocolo.

Se incluyeron niños de ambos sexos, sin antecedentes de varicela, en buen estado de salud, sin patología de base.

Se excluyeron del estudio los niños en los que no se obtuvo consentimiento informado del familiar del paciente, los inmunosuprimidos por: a) uso de terapia con corticosteroides por cualquier vía durante 7 días en el mes anterior de ingresar al ensayo clínico, b) sospecha clínica o conocida de SIDA (según definición del CDC), c) terapia inmunosupresora debida a trasplantes de órganos de cualquier tipo, los niños con contraindicaciones para el uso de ACV (como antecedentes de intolerancia anterior al ACV con náuseas, diarrea, erupción o cefalea y/o insuficiencia renal),¹¹ los que hubiesen usado previamente el medicamento en estudio, los que hubiesen recibido anteriormente vacuna antivariélica, los que presentaban alguna intercurrentia infecciosa y aquellos que hubieran ingresado a algún otro protocolo en los últimos 30 días.

Se retiraron del estudio los niños que abandonaron el tratamiento o lo cumplieron de manera irregular, aquellos que abando-

naron el seguimiento establecido y los niños en los cuales apareció un exantema vesiculoso antes de los 12 días después de la aparición del brote en el caso índice de varicela asistido por nosotros.

La asignación al grupo de tratamiento con ACV fue abierta, con la previa aceptación del familiar responsable.

Los niños que recibieron ACV se dividieron en dos grupos (20 y 40 mg/kg/día respectivamente) en forma intercalada, según el momento de su incorporación al estudio. En ambos casos, el ACV se administró por vía oral durante cinco días consecutivos, comenzando nueve días después del inicio clínico de la enfermedad en el hermano considerado como caso índice, y la dosis total diaria se dividió en cuatro tomas (cada 6 horas).

Los sujetos del grupo control no recibieron ACV.

Todos los niños fueron evaluados clínicamente por alguno de los realizadores de este trabajo a los 14, 21 y 28 días del contacto con el caso índice o en otro momento si los familiares notaran fiebre o exantema.

Se obtuvieron muestras de sangre de todos los niños que recibieron ACV una semana después de completar el tratamiento. Se investigó la presencia de anticuerpos IgM e IgG anti-VVZ y si la IgM era negativa, se tomó una nueva muestra sanguínea tres semanas después para repetir la determinación de la IgG anti-VVZ (muestras pareadas), para detectar seroconversión.

Los anticuerpos contra VVZ se determinaron mediante el método de inmunofluorescencia indirecta, considerándose para su positividad como título de corte para los anticuerpos IgG una dilución de 1/32, y para los anticuerpos IgM, diluciones iguales o mayores a 1/10 (en este caso se realizó un pretratamiento al suero para eliminar las IgG y factores reumatoideos presentes que pudieran interferir).

Para el procesamiento y análisis estadístico, los datos se volcaron en una base de datos (tipo Excel) y luego se analizaron con un microprocesador Pentium 233 y el paquete estadístico: EPIINFO VERSIÓN 6.00.

Para la comparación de los grupos se empleó la prueba de Fisher. Se estimaron intervalos de confianza del 95% y se estableció un nivel de significación igual a 0,05.

RESULTADOS

Se enrolaron en el estudio 41 pacientes. Quince (36,6%) recibieron ACV a 20 mg/kg/día (Edad: 6 m-7 a, \bar{x} : 3,30). Once casos (26,8%) recibieron ACV a 40 mg/kg/día (Edad: 6 m-10 a, \bar{x} : 2,77). Doce pacientes (29,3%) no recibieron ningún tratamiento y funcionaron como grupo testigo (Edad: 1 a-10 a, \bar{x} : 5,16). Tres niños (7,3%) se retiraron del estudio: en uno de ellos apareció el brote a los siete días del contacto y no llegó a recibir el ACV, otro recibió vacuna antivariola, la cual le fue aplicada al tercer día del contacto por indicación de su pediatra de cabecera y otro niño no recibió el ACV de forma adecuada y no volvió a asistir a ningún control.

Resultados referidos al exantema variceloso

Ninguno de los 26 niños que recibieron ACV desarrolló enfermedad clínica, mientras que todos los que no recibieron tratamiento (12 niños) presentaron la erupción característica de la varicela. No hubo diferencias entre los grupos que recibieron diferentes dosis de ACV (Tabla 1).

Resultados referidos a la seroconversión

Recibieron tratamiento con ACV a 40 mg/kg/día 11 niños. Cuatro no concurren a control (36,6%). De los 7 niños restantes, 5 (71,4% - IC 95%: 29,0 - 96,3%) tuvieron seroconversión positiva y 2 (18,2% - IC 95%: 3,7 - 71,0%), seroconversión negativa.

Recibieron tratamiento con ACV a 20 mg/kg/día, 15 niños. Tres niños no concurren a control (20%). Los 12 restantes (80%) tuvieron seroconversión positiva. La proyección de seroconversiones con esta dosis, según los datos disponibles (12/12 casos), es de 100%, con un intervalo de 95% de confianza de 73,5 a 100%.

Si se tiene en cuenta el total de pacientes (26 casos) que recibieron ACV, independientemente de la dosis administrada, se perdie-

TABLA 1: Aparición del exantema variceloso.

Tratamiento (Aciclovir)	Exantema (n)	Sin exantema (n)	Total de pacientes
ACV	0	26	26
Sin tratamiento	12	0	12

Prueba de Fisher p= 0,000000
ACV= aciclovir

ron 7 (26,9%). De los 19 restantes, 17 presentaron seroconversión (89,5%) y no la presentaron 2 pacientes (10,5%). La proyección de seroconversiones con ACV (independientemente de la dosis administrada) según datos disponibles (17/19 casos) es de 89,5%, con un intervalo de 95% de confianza de 66,9 a 98,7%.

Comparamos las proyecciones del número de pacientes que no enfermarían usando la peor proyección (es decir, computando los casos perdidos en contra), teniendo en cuenta los porcentajes de seroconversiones logrados en los grupos que recibieron tratamiento con ACV.

CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos en este estudio, tienden a demostrar la efectividad del ACV oral para prevenir la aparición de varicela en los niños susceptibles por contacto familiar de pacientes con esta enfermedad, cuando este fármaco se administra durante cinco días, comenzando nueve días después del inicio clínico de la enfermedad en el hermano considerado como caso índice. También observamos un elevado porcentaje de seroconversión frente al VVZ en los pacientes que recibieron ACV y no desarrollaron varicela clínica.

DISCUSIÓN

La comparación entre porcentaje de cuadros clínicos de varicela aparecidos en pacientes con tratamiento con ACV y otros sin tratamiento, así como la comparación entre el porcentaje de pacientes susceptibles que podrían enfermar en niños con tratamiento con ACV y otros sin tratamiento arrojaron diferencias significativas. Estos resultados preliminares apoyan la hipótesis de que el tratamiento preventivo con ACV se asocia con una disminución significativa del porcentaje de cuadros clínicos varicelosos.

La comparación entre porcentaje de seroconversiones logrados con 20 mg/kg/día o 40 mg/kg/día de ACV no mostró diferencias. Estos resultados apoyarían la hipótesis de que no existe relación entre la dosis del medicamento y el porcentaje de seroconversiones.

No hay elementos empíricos ni teóricos provenientes de la literatura que demuestren que el efecto terapéutico del ACV depende de la dosis empleada, y los hallazgos realizados en esta investigación apoyan esta línea de pensamiento; por lo tanto, se justifica com-

par globalmente los resultados obtenidos en pacientes tratados con ACV (sin tomar en cuenta la dosis) y pacientes no tratados.

La menor dosis requerida para obtener el mismo efecto, según se observa en los resultados de nuestro trabajo, implicaría una considerable reducción en el costo del tratamiento a administrar.

Al comparar el porcentaje de eventos en el grupo sin tratamiento (Grupo 4) y en el grupo combinado (Grupo 3) se estima que el número de pacientes necesario de tratar es de 1,5. O sea que, con este procedimiento, asumiendo la peor de las proyecciones para el empleo de ACV, habría que tratar 3 pacientes para que se beneficiaran 2, evitando la aparición de varicela con el uso de ACV.

El momento de inicio de la medicación es crítico, ya que ésta es inefectiva para prevenir la varicela clínica si se administra tempranamente en el período de incubación de la enfermedad (dentro de los siete días posteriores al contacto).¹³

El tratamiento con ACV oral para prevenir varicela clínica en niños susceptibles, contactos de casos índice, sería especialmente útil para los pacientes que consultan entre los tres y los nueve días posteriores a la exposición a la enfermedad, teniendo en cuenta que en este período no son eficaces la vacuna antivarielosa a virus vivo ni la inmunoglobulina específica anti-VVZ (que sólo puede administrarse por vía intravenosa, lo que requiere la internación del paciente, es de altísimo costo y no excluye la aplicación posterior de vacuna antivarielosa). Este tratamiento también sería de gran utilidad en niños menores de un año, en quienes no se administra la vacuna antivarielosa.

Ninguno de los pacientes que en nuestra serie recibió tratamiento profiláctico con ACV (independientemente de la dosis administrada) desarrolló varicela clínica, mientras que el 89,5% de ellos (excluyendo los casos perdidos) tuvo evidencia serológica de infección por VVZ. Esto indica que el tratamiento profiláctico con ACV en niños susceptibles expuestos a la enfermedad, no sólo prevendría la aparición de varicela clínica, sino que permitiría en un elevado porcentaje de ellos adquirir inmunidad frente al VVZ. Esto se debería a que, presumiblemente, el ACV inhibe la replicación de VVZ, pero no completamente, lo cual permite la formación de anticuerpos, de duración desconocida, un

hecho que estamos evaluando.

Dos pacientes que recibieron tratamiento con ACV en forma adecuada (10,5%), no presentaron seroconversión para VVZ. Esto podría deberse a que estos niños no se infectaron con VVZ aun a pesar de su exposición intrafamiliar, o a que en ellos el ACV inhibió completamente la replicación del virus. En estos pacientes se indicó vacuna antivariela. Para evitar una infección futura con VVZ es necesario evaluar la inmunidad al virus en los casos en los que los niños expuestos no presentaron signos clínicos de varicela después del tratamiento. A pesar de esto, si la exposición es suficiente, sería esperable que la infección por VVZ y la seroconversión de IgG anti-VVZ ocurriera en los niños susceptibles.

La evolución de la inmunidad a largo plazo y la efectividad del tratamiento en niños inmunocomprometidos son dos situaciones que todavía deben ser evaluadas y que estamos investigando actualmente.

Asumimos como debilidades de nuestro estudio el criterio utilizado de considerar como susceptibles a la enfermedad a los individuos que no la habían padecido previamente de acuerdo con la anamnesis, sin serología previa (esto se debió a que la demora del método podría haber retrasado el eventual inicio de la medicación y a la resistencia de los padres a la extracción de sangre en los niños para un uso experimental, rechazo que registramos al comienzo del trabajo y que modificó esta parte del método) y el hecho de contar con un número limitado de pacientes (debido fundamentalmente al elevado porcentaje de niños con antecedente de haber recibido previamente la vacuna antivariela dentro de la población asistida en nuestro hospital), por lo cual sería interesante corroborar los resultados obtenidos con estudios que involucren un mayor número de casos.

En un estudio, en el que se realizó seguimiento inmunológico a largo plazo (30 meses después) a los pacientes, se observó que todos los niños tratados presentaban inmunidad humoral y/o celular contra el VVZ, siendo la de éstos comparable con la inmunidad adquirida naturalmente por los niños del grupo control que padecieron la enfermedad. De este modo, estos niños estarían protegidos en exposiciones posteriores a la varicela.¹⁵ Posteriormente, en un informe adicional en el que se midió el título de

anticuerpos contra VVZ en niños que tuvieron inicialmente seroconversión a VVZ luego de la profilaxis con ACV oral (luego de un período de observación que osciló entre 33 y 50 meses), se observó que en todos ellos persistían títulos positivos y ninguno había desarrollado la enfermedad clínica.¹⁷ ■

BIBLIOGRAFÍA:

1. Ross AH. Modification of chickenpox in family contacts by administration of gamma globulin. *N Engl J Med* 1962; 267:369-76.
2. Brunell PA, Ross A, Miller LH, Kuo B. Prevention of varicella by zoster immune globulin. *N Engl J Med* 1969; 280:1191-4.
3. Gershon A, Steinberg S, Brunell P. Zoster immune globulin: a further assessment. *N Engl J Med* 1974; 290:243-5.
4. Asano Y, Nakayama H, Yazaki T, et al. Protection against varicella in family contacts by immediate inoculation with live varicella vaccine. *Pediatrics* 1977; 59:3-7.
5. Weibel RE, Neff BJ, Kuter BJ, et al. Live attenuated varicella virus vaccine. *N Engl J Med* 1984; 310:1410-5.
6. Gentile A, Marcó del Pont J, Martínez Iriart E, et al. Efectividad de la vacuna anti-varicela zóster como profilaxis posexposición. *Arch. argent. pediatr* 2002; 100:25-30.
7. Balfour HH, Rotbart HA, Feldman S, et al. Acyclovir treatment of varicella in otherwise healthy adolescents. *J Pediatr* 1992; 120:627-33.
8. Dunkle LM, Arvin AM, Whitley RJ, et al. A controlled trial of acyclovir for chickenpox in normal children. *N Engl J Med* 1991; 325:1539-44.
9. American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases. The use of oral acyclovir in otherwise healthy children with varicella. *Pediatrics* 1993; 91:674-6.
10. Manfredi R, Chiodo F. Acyclovir therapy for immunocompetent children with chickenpox. *Clin Infect Dis* 1997; 24:1261-2.
11. Goodman Gilman A. *The pharmacological basis of therapeutics*. 10ª ed New York: Mc Grawhill, 2001: 1317-18.
12. Asano Y, Yoshikawa T, Suga S, et al. Postexposure prophylaxis of varicella in family contacts by oral acyclovir. *Pediatrics* 1993; 92:219-22.
13. Suga S, Yoshikawa T, Qzaki T, Asano Y. Effect of oral acyclovir against primary and secondary viremia in incubation period of varicella. *Arch Dis Child* 1993; 69:639-43.
14. Huang YC, Lin TY, Chiu CH. Acyclovir prophylaxis of varicella after household exposure. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14:152-4.
15. Lin TY, Huang YC, Ning HC, Hsueh C. Oral acyclovir prophylaxis of varicella after intimate contact. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16:1162-5.
16. Suga S, Yoshikawa T, Yazaki T, Ozaki T, Asano Y. Dose-dependent effects of oral acyclovir in the incubation period of varicella. *Acta Paediatr* 1996; 85:1418-21.
17. Yoshikawa T, Suga S, Kozawa T, et al. Persistence of protective immunity after postexposure prophylaxis of varicella with oral acyclovir in the family setting. *Arch Dis Child* 1998; 78:61-3.