

# Uso de profilaxis con aciclovir en contactos de varicela

Dr. José Luis Castañeda Narváez

Médico Pediatra Infectólogo adscrito al Departamento de Infectología, Instituto Nacional de Pediatría

Dr. Iván Felipe Gutiérrez Tobar

Médico Pediatra, Universidad El Bosque, Bogotá Colombia. Residente del Servicio de Infectología, Instituto Nacional de Pediatría

Dr. Jorge Gutiérrez Bolaños

Médico Pediatra, Universidad Nacional, Bogotá Colombia.

La varicela es una entidad clínica a la que con bastante frecuencia nos enfrentamos como pediatras e infectólogos. Resulta de la infección primaria del virus de la varicela zóster (VZV), uno de los 8 herpes- que producen infección en humanos. Se caracteriza por tener una muy alta tasa de ataque, incluso superior al 90% en contactos secundarios intrafamiliares, y cuyo contagio se da por vía respiratoria y por contacto con lesiones activas.<sup>1</sup>

El periodo de incubación varía de 10 a 21 días, siendo contagioso 2 días antes del exantema y 5 a 7 días después, cuando las lesiones se encuentran en fase costrosa. Se describe desde el punto de vista fisiopatológico una primera viremia, aproximadamente 5 días después de la infección, relacionada con la diseminación del virus al sistema reticuloendotelial, seguida por una segunda viremia, de mayor intensidad, aproximadamente al noveno día, con diseminación a piel y con aparición de las lesiones características de la varicela.<sup>1-3</sup>

Aunque la mayoría de las veces la varicela presenta un curso autolimitado, hasta un 5 a 10% de los pacientes puede cursar con complicaciones asociadas a la misma, siendo más frecuentes en pediatría las infecciones en piel (45%), seguidas del compromiso neurológico (18%), neumonía (1 a 8%) y otras de presentación menos frecuente.<sup>3</sup>

Se debe destacar que aunque las complicaciones se presentan con mayor frecuencia en pacientes con inmunodeficiencias o con algún factor de riesgo de base, se describen reportes, como el publicado por el MMWR en abril de 2013, en donde menciona que de las 100 muertes relacio-

nadas con varicela de 2002 a 2007, el 89% no tenía ningún factor de riesgo aparente.<sup>4</sup> Lo que plantea la importancia de la implementación de estrategias de prevención, no sólo en aquellos pacientes con factores de riesgo.

En la actualidad se cuenta con varias alternativas para la prevención de la varicela, siendo destacado el uso de la vacuna, una vacuna viva atenuada, la cepa Oka, desarrollada en Japón, la cual de acuerdo a las recomendaciones actuales se debe aplicar idealmente a toda persona mayor de un año que no presente ninguna contraindicación. Aunque de forma inicial la vacuna se aplicó en una dosis única, dada las cifras de protección variables entre 76 y 85% y la presencia de casos de varicela en población vacunada, para 2006 el CDC actualizó sus recomendaciones e indicó, independientemente de la edad, 2 dosis de varicela, alcanzando así cifras de protección cercanas al 98%. La vacuna es una excelente herramienta para prevención de la enfermedad, inclusive si se aplica en un lapso de 3 a 5 días luego de a la exposición,<sup>1-3,5</sup> desafortunadamente en algunas regiones no se encuentra disponible para su aplicación de rutina.

De igual forma se describe la utilidad del uso de la inmunoglobulina específica para varicela, en caso de no contar o estar contraindicada la vacuna. Se indica en la actualidad especialmente en personas inmunosuprimidas, en mujeres embarazadas, en casos de varicela materna 5 días antes o 2 días después del parto, prematuros hospitalizados > de 28 semanas si la madre no tiene evidencia de inmunidad o en todo contacto de pretérmino < de 28 semanas, independiente de la estado de inmunidad

de la madre frente a varicela. La recomendación inicial consideraba su administración en las primeras 96 horas posteriores al contacto; sin embargo, desde 2011 la FDA y el CDC (2012) recomiendan su administración lo más rápido después del contacto y hasta 10 días posterior al mismo.<sup>5,6</sup> Aunque este método representa una muy buena alternativa para la prevención postexposición en personas susceptibles, la inmunoglobulina específica no se encuentra disponible de forma rutinaria, lo que dificulta su uso en la práctica clínica diaria.

Por último, es fundamental mencionar el uso de aciclovir como medida postexposición en población no candidata a recibir la vacuna o sin disponibilidad de la misma o de la inmunoglobulina específica comentada anteriormente.

El primer estudio en documentar una posible eficacia del uso de aciclovir profiláctico fue publicado en *Pediatrics* en 1993, por el Dr. Yoshizo Asano en la ciudad de Toyokawa Japón, en donde comparó un grupo de 25 niños expuestos en el ámbito familiar a varicela administrando aciclovir (40 a 80 mg/kg/día 4 veces al día) 7 a 9 días después de la exposición frente a otro grupo de 25 expuestos a quienes se administró placebo. Se reportó que sólo 16% del grupo tratado presentó varicela y sólo un 4% fiebre en comparación al grupo que recibió placebo en el cual el 100% de los expuestos desarrollaron varicela y un 68% presentó fiebre.<sup>7</sup>

Estudios para el mismo año, teniendo en cuenta la fisiopatología de la enfermedad (los diferentes estadios de la viremia) evaluaron la profilaxis postexposición con aciclovir administrado en los primeros 7 días postexposición vs. administrado entre el 6° al 10° día. Los resultados demostraron que el manejo con aciclovir es efectivo sólo si se administra entre 7 a 10 días postexposición lo cual va de la mano con la segunda viremia, reportando una tasa de ataque del 91% en el primer grupo vs. 27% en el segundo grupo.<sup>8</sup>

Este hallazgo posiblemente tiene con ver con el hecho de que aciclovir actúa mediante la timidina quinasa, una enzima inducida por el virus, la cual se ha demostrado que es más abundante y activa durante la segunda viremia, particularmente 3 a 5 días antes de la aparición del exantema (lo que coincide con la segunda viremia).<sup>8</sup> De igual forma se reporta una menor eficacia iniciado más de 11

días después de la exposición (momento para el cual la segunda viremia ya se ha resuelto).<sup>9</sup>

Aunque para el momento no existían reportes de experiencia en pacientes hospitalizados que incluyeran pacientes de alto riesgo, para 2011 el Dr. Shinjoh publicó su experiencia en el *Journal of Hospital Infection*. Durante el período comprendido entre 2000 a 2007 se reportaron 22 casos de varicela en pacientes pediátricos hospitalizados, con 174 contactos cercanos, de los cuales el 94% recibió profilaxis, mientras que el 6% no lo hizo. El 48% de aquellos que recibieron profilaxis eran inmunosuprimidos. Al final del estudio se encontró una tasa de ataque del 18% en aquellos que no recibieron profilaxis en comparación al 2.1% en el grupo que recibió aciclovir ( $p=0.042$ ). Este estudio es el primero en sugerir la utilidad de aciclovir como estrategia postexposición en pacientes hospitalizados, inclusive en inmunosuprimidos.<sup>10</sup>

Varias de las series publicadas a la fecha reportan tasas similares de seroconversión entre pacientes tratados con aciclovir, vs. aquellos no tratados, lo que sugiere una inmunidad y memoria (protección duradera frente a varicela) similar entre los dos grupos.<sup>7,8,10-12</sup>

Nuestra experiencia en el Instituto Nacional de Pediatría (INP) durante los últimos años, (dada la dificultad para disponibilidad de inmunoglobulina específica) con el uso de aciclovir ha sido similar, con una disminución considerable de las complicaciones y de la severidad de la enfermedad con su uso como medida postexposición en todo paciente hospitalizado.

En conclusión, las recomendaciones actuales respaldan con suficiente evidencia el uso de la vacuna e inmunoglobulina cuando están disponibles y se encuentran indicadas; sin embargo, en caso de no disponer de estas herramientas, y aunque no existen experimentos clínicos aleatorizados, y la evidencia se respalda sólo en estudios descriptivos, el uso de aciclovir, como ha sido demostrado en algunos países como Japón, e inclusive como sugiere la experiencia en el INP, ha demostrado desenlaces favorables en población inmunocompetente, e incluso en pacientes hospitalizados, resaltando que su mayor efectividad se logra al administrarse durante la segunda viremia, fase en la que se expresa en mayor medida la enzima timidina quinasa, usada por aciclovir para ejercer su acción.

## Referencias

1. Heininger U, Seward JF. Varicella. *Lancet*. 2006;368:1365–76.
2. Gershon AA. Feigin and Cherry. Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 2013. p. 2021–33.
3. Saldaña NG, Torres ANT BD. Varicela. In: Fraga Ja de L, editor *Infectología Clínica Pediátrica*. Octava edi. 2012. p. 395–420.
4. Report MW. Varicella Death of an Unvaccinated , Previously Healthy Adolescent — Ohio , 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2013;62(14):2011–2.
5. American Academy of Pediatrics. Varicella-Zoster Infections. In: Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, Long SS, eds *Red Book®: 2012 REPORT OF THE COMMITTEE ON INFECTIOUS DISEASES American Academy of Pediatrics*. 2012. p. 774–89.
6. Report MW. Updated Recommendations for Use of VariZIG — United States , 2013. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2013;62(28):2012–4.
7. Yoshizo Asano , Tetsushi Yoshikawa , Sadao Suga , Ikuko Kobayashi , Toshihiko Nakashima , Takehiko Yazaki , Takao Ozaki , Akira Yamada JI. Postexposure Prophylaxis of Varicella in Family Contact by Oral Acyclovir. *Pediatrics*. 1993;92:219.
8. Suga S, Yoshikawa T, Ozaki T, Asano Y. Effect of oral acyclovir against primary and secondary viraemia in incubation period of varicella. *Arch Dis Child*. 1993;69:639–43.
9. Fisher JPH, Bate J, Hambleton S. Preventing varicella in children with malignancies: what is the evidence? *Curr Opin Infect Dis [Internet]*. 2011 Jun [cited 2015 Jan 2];24(3):203–11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21455062>
10. 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 [Internet]*. Elsevier Ltd; 2009 Jun [cited 2015 Jan 2];72(2):163–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19282055>
11. Lin TY, Huang YC, Ning HC HC. Oral acyclovir prophylaxis of varicella after intimate contact. *Pediatr Infect Dis J*. 1997;16(12):1161–5.
12. Yoshikawa T, Suga S, Kozawa T, Kawaguchi S, Asano Y. Persistence of protective immunity after postexposure prophylaxis of varicella with oral aciclovir in the family setting. *Arch Dis Child [Internet]*. 1998 Jan 1;78(1):61–3. Available from: <http://adc.bmj.com/cgi/doi/10.1136/adc.78.1.61>