

# Tratamiento con aciclovir en varicela en niños inmunocompetentes

MARÍA LUISA NAVARRO, JESÚS SAAVEDRA Y TERESA HERNÁNDEZ-SAMPELAYO

Sección Enfermedades Infecciosas Pediátricas. Departamento de Pediatría. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Hospital Infantil. Madrid. España. mnavarro.hgugm@salud.madrid.org; jsaavedra.hgugm@salud.madrid.org; thernandez.hgugm@salud.madrid.org

La varicela es una enfermedad exantemática, generalmente infantil, de distribución universal y secundaria a la infección primaria por el virus de la varicela zóster (VVZ). Debido a la susceptibilidad universal al virus, y su gran contagiosidad, el número de casos anuales de varicela en cada país se corresponde con la cohorte de niños nacidos cada año. En España, antes de la introducción de las vacunas, se registraban 300.000 casos anuales, con tasas de 500 casos/100.000 habitantes.

Aunque la varicela se considera una enfermedad benigna de la infancia, son bien conocidas sus complicaciones tanto en inmunocomprometidos, como en niños sanos<sup>1</sup>, en los que hay una morbimortalidad asociada de hasta el 5-10%, además de un importante coste sociosanitario, tanto directo, como indirecto<sup>2,3</sup>.

La vacunación sistemática contra la varicela ha reducido drásticamente el número de casos de varicela y sus complicaciones<sup>4,5</sup>, que se siguen describiendo al no utilizarse de forma sistemática y generalizada.

En el momento actual, se ha demostrado la eficacia de aciclovir en el tratamiento de varicela en adultos y pacientes inmunocomprometidos, pero su uso en niños sanos es controvertido a causa de su eficacia limitada, los costes económicos asociados, y la posibilidad de aparición de resistencias<sup>6</sup>. El objetivo del presente artículo es revisar la información bibliográfica disponible, y dar unas recomendaciones precisas respecto al tema.

Tras una revisión exhaustiva de la bibliografía médica, se han seleccionado y se comentan 3 artículos de características muy similares en su metodología<sup>7-9</sup>: realizados en población pediátrica (máxima edad, 16 años), controlados con placebo, y en los que se inicia el tratamiento con aciclovir en las primeras 24 h de inicio del exantema. Por último, se ha elegido un cuarto artículo más reciente que incluye a niños y adultos, sin grupo placebo, y con un subgrupo de tratamiento diferido (entre 24 y 72 h tras el inicio del exantema).

### Puntos clave

- El tratamiento con aciclovir en el niño sano no está indicado de forma sistemática.
- Se podría considerar iniciar tratamiento temprano con aciclovir en ciertas circunstancias, ya que se ha demostrado un beneficio terapéutico discreto en reducir el tiempo de fiebre y el número máximo de lesiones cutáneas. Podrían tratarse casos de varicela secundaria intrafamiliar o adolescentes en los que la morbilidad suele ser mayor.
- Se necesitan estudios de coste-beneficio, así como el análisis del beneficio del tratamiento con aciclovir en niños inmunocompetentes en cuanto a pérdida de días de escuela o de trabajo por parte de los padres.
- El tratamiento con aciclovir en niños inmunocompetentes es bien tolerado, no parece modificar los títulos de anticuerpos seroprotectores en los individuos afectados, ya que genera resistencias virales.
- Si se decide tratar, la pauta óptima de tratamiento de varicela en el niño inmunocompetente es aciclovir oral 20 mg/kg/dosis, dividida en 4 dosis, durante 5 días.

*Klassen TP, Belseck EM, Wiebe N, Artling L. Acyclovir for treating varicella in otherwise healthy children and adolescents: a systematic review of randomised controlled trials. BMC Pediatr. 2002;2:9.*

Artículo de revisión de metaanálisis, en el que los autores extraen de la bibliografía publicada al respecto 3 estudios relevantes en los que se ha seguido una metodología adecuada para obtener resultados. Son estudios controlados con placebo, hechos en Estados Unidos, en los que se evalúa la eficacia del tratamiento ambulatorio con aciclovir en niños inmunocompetentes con varicela. Uno de los artículos aporta gran número de pacientes participantes (n = 724)<sup>9</sup>. Los 3 concluyen afirmando la eficacia del tratamiento con aciclovir en la enfermedad en estos niños. En ninguno de los estudios se observan diferencias significativas entre el grupo tratado y el placebo, respecto al número de complicaciones asociadas a varicela (siendo frecuente la hipertransaminasemia asintomática, y la leucopenia y

trombopenia leves, transitorias), ni en los efectos secundarios asociados al tratamiento con aciclovir.

*Balfour HH Jr, Kelly JM, Suarez CS, Heussner RC, Englund JA, Crane DD, et al. Acyclovir treatment of varicella in otherwise healthy children. J Pediatr. 1990;116:633-9.*

Se analiza a 102 niños entre 5 y 16 años, provenientes de un mismo centro (50 tratados y 52 placebo). La dosis de aciclovir: 10-20 mg/kg/dosis cada 6 h (a partir de estudios farmacocinéticos, se administró una dosis menor en los niños mayores), durante 5-7 días, según la respuesta. Los autores concluyen que el grupo de aciclovir presenta una evolución más favorable de:

- Desaparición antes de la fiebre (mediana: 1 frente a 2 días;  $p = 0,001$ ).
- Cicatrización temprana de las lesiones (2 frente a 3 días;  $p = 0,002$ ).
- Número total de lesiones (336 frente a 500;  $p = 0,02$ ).

El título de anticuerpos antivariela detectados fue menor en el grupo tratado con aciclovir a las 4 semanas de iniciar el estudio, pero no hubo diferencias significativas al año de seguimiento.

No hubo diferencias significativas en: número de días de aparición de nuevas lesiones, duración del prurito y transmisión intrafamiliar de la infección.

Dentro del grupo placebo, los niños de 12-16 años presentaron un número de lesiones mayor que el grupo de 7-12 años. Igualmente, los niños con varicela secundaria intrafamiliar tardaron más tiempo en resolver las lesiones cutáneas, y el tratamiento con aciclovir también se demostró beneficioso en estos niños. Ambas situaciones indican una enfermedad más grave en este grupo de pacientes.

*Dunkle LM, Arvin AM, Whitley RJ, Rotbart HA, Feder HM Jr, Feldman S, et al. A controlled trial of acyclovir for chickenpox in normal children. N Engl J Med. 1991;325:1539-44.*

Estudio multicéntrico en el que se evaluó a 724 niños (367 tratados y 357 placebo) entre 2 y 12 años. La dosis de aciclovir fue siempre 20 mg/kg/dosis administrada cada 6 h durante 5 días. Los autores concluyen que el grupo de aciclovir presenta una evolución más favorable por:

- Menor número total de lesiones (294 frente a 437;  $p < 0,001$ ).
- Más rápida resolución de las lesiones cutáneas y de la cicatrización ( $p < 0,001$ ).
- Menor número de lesiones residuales a los 20 días del inicio del estudio (13 frente a 33;  $p < 0,001$ ).
- Mayor rapidez en la resolución del prurito y de la fiebre ( $p < 0,001$ ).

— Resolución acelerada de los síntomas constitucionales (1,29 frente a 2,18 días;  $p < 0,001$ ).

La evolución clínica parece algo menos favorable en varones, niños más mayores (6-12 frente a 2-5 años) y en casos secundarios intrafamiliares. No obstante, comentan que globalmente hubo un efecto positivo del tratamiento con aciclovir. El día 28 del estudio no hubo diferencia en los títulos de anticuerpos en los grupos.

*Balfour HH Jr, Rotbart HA, Feldman S, Dunkle LM, Feder HM Jr, Prober CG, et al. Acyclovir treatment of varicella in otherwise healthy adolescents. The Collaborative Acyclovir Varicella Study Group. J Pediatr. 1992;120:627-33.*

Estudio realizado en 62 adolescentes (31 tratados y 31 placebo) de entre 13 y 18 años, a los que se administró 800 mg de aciclovir cada 6 h o placebo durante 5 días. Los autores concluyen que el grupo de aciclovir presenta una evolución más favorable de:

- El inicio de la desaparición de lesiones (2,7 frente a 3,2 días;  $p < 0,001$ ).
- Tiempo de fiebre ( $p = 0,045$ ).
- Número de lesiones hipopigmentadas a los 18 días (22,7 frente a 92,7;  $p = 0,018$ ).

No hubo diferencias significativas en el número máximo de lesiones.

En este estudio, se realizó un subanálisis de ambos grupos dentro de la varicela secundaria intrafamiliar (34 niños) y también fue favorable la administración de aciclovir en la evolución clínica. Los títulos de anticuerpos a los 28 días fueron similares. Finalmente, se comparó el grupo placebo de este estudio con el grupo placebo del estudio previo de Dunkle et al<sup>9</sup>, y se observó una evolución clínica desfavorable de los adolescentes comparado con los niños  $< 13$  años.

*Balfour Jr HH, Edelman CK, Anderson RS, Reed NV, Sliwken RM, Marmor LH, et al. Controlled trial of acyclovir for chickenpox evaluating time of initiation and duration of therapy and viral resistance. Pediatr Infect Dis J. 2001;20:919-26.*

Estudio multicéntrico, aleatorizado (se incluyó exclusivamente a niños con una evolución del exantema  $> 24$  h), doble ciego, controlado (comparado no con placebo, sino con uno de los grupos de tratamiento) en 177 individuos. Se evalúa la efectividad del tratamiento con aciclovir según el momento de inicio de éste, en relación con el tiempo de evolución de la enfermedad e inicio del exantema: 24 h de inicio del exantema de varicela (grupo A) frente a 24-48 h (grupo B1) frente a 48-

72 h (grupo B2, grupo control). Se analizan 3 cohortes de individuos inmunocompetentes según la edad: niños (2-12 años; n = 53), adolescentes (13-18 años; n = 27) y adultos (> 18 años; n = 97). Asimismo, el grupo A se dividió en 2 subgrupos, según la duración del tratamiento: 5 días (grupo A2) frente a 7 días (grupo A1). El resto de individuos recibieron 5 días de tratamiento, y se completaron 2 días más con placebo. La dosis administrada de aciclovir fue de 20 mg/kg/dosis cada 6 h, y la dosis máxima fue de 3.200 mg. Los autores concluyen que:

— Dentro del grupo A (tratamiento temprano) no hay diferencias significativas entre la duración de 5 o 7 días de tratamiento con aciclovir.

— La evolución clínica fue más favorable en el grupo tratado de forma temprana (grupo A) frente al grupo de tratamiento diferido (grupo B):

a) Menos lesiones en niños y adolescentes (aunque no significativo).

b) Menor tiempo para alcanzar el máximo número de lesiones.

c) Menos lesiones residuales (excepto en adultos).

— Igualmente, el grupo B1 presentó una evolución clínica más favorable que el B2 en la duración de la aparición de nuevas lesiones y en el número de lesiones residuales ( $p < 0,05$ ).

Tanto adultos como adolescentes tuvieron más lesiones que los niños, aunque no se estandarizó por superficie corporal. No hubo diferencias en cuanto a efectos adversos. No se hizo referencia a las complicaciones.

#### Análisis viral

Se realizó cultivo de las lesiones cutáneas y se observó una disminución significativa del número de días, con posible diseminación del virus en el grupo A frente a B1 (3,8 frente al 4,6;  $p = 0,006$ ). No se detectó aparición de resistencia del virus frente a aciclovir al finalizar el tratamiento, si bien no se estudió lo que sucede en el virus latente.

## Discusión

Según los estudios expuestos aquí, parece obvio que el tratamiento temprano, especialmente en las primeras 24 h de exantema<sup>10</sup>, acelera discretamente la curación de la enfermedad, tal como se ha descrito en adultos<sup>11</sup>. Hay algunos aspectos a tener en cuenta, que condicionan la recomendación del tratamiento con aciclovir en niños sanos con varicela, y que son:

— El beneficio clínico del tratamiento es discreto en una enfermedad normalmente autolimitada. Según la revisión realizada por Klassen et al<sup>12,13</sup> de los 3 primeros artículos expuestos, la reducción global del número de días de aparición de nuevas lesiones no fue significativo ( $-0,8$  días; intervalo de confianza [IC] del 95%,  $-1,6$  a  $0,02$ ). Sin embargo, en 2 de los estudios sí hubo significación estadística en disminuir el tiempo de aparición de nuevas lesiones en 1,2 días (IC del 95%,  $-1,5$  a  $1,0$ ) y 1,1 días (IC del 95%,  $-1,8$  a  $0,5$ ) respectivamente<sup>7,9</sup>; mientras que en el tercer estudio las

diferencias no fueron significativas<sup>8</sup>. Respecto al número máximo de lesiones, globalmente hubo una disminución significativa en el grupo de aciclovir de  $-76$  (IC del 95%,  $-145$  a  $-8$ ), aunque en un estudio no alcanzó diferencias<sup>7</sup>. Por otro lado, se observa una disminución de los días de fiebre en los 3 estudios en el grupo de aciclovir, que globalmente fue de  $-1,1$  días (IC del 95%,  $-1,3$  a  $-0,9$ ). La disminución de días de prurito globalmente no fue significativa (en un estudio no se comenta):  $-0,5$  días (IC del 95%,  $-0,6$  a  $0,6$ ).

— No se ha demostrado una disminución del número de complicaciones, lo que podría estar en relación con la poca frecuencia de éstas.

— El tratamiento con aciclovir podría suponer un coste económico importante en niños cuya enfermedad generalmente es autolimitada.

— Hay la posibilidad de la inducción de resistencias con el tratamiento, aunque parece improbable, dado que la resistencia del virus de la varicela frente a aciclovir se ha documentado fundamentalmente tras tratamientos prolongados y en pacientes inmunocomprometidos<sup>9,10</sup>.

— Tampoco parece que disminuya el grado de diseminación del virus intrafamiliar, aunque podría haber una aclaración más rápida del virus (un día) de las lesiones cutáneas<sup>10</sup>.

Podemos concluir que, en la actualidad, no hay datos que sustenten la indicación universal del tratamiento con aciclovir en niños sanos con varicela. Lo ideal sería poder identificar y tratar de forma temprana a los individuos que más podrían beneficiarse del tratamiento con aciclovir: los niños mayores de 12 años, adultos<sup>7,8,10</sup> y casos secundarios intrafamiliares<sup>8,9</sup>, por ser los que tienen más riesgo de tener varicelas complicadas. No obstante, es evidente que la universalización de la vacuna probablemente será la forma más efectiva y eficiente para controlar esta enfermedad.

## Bibliografía

1. Gil A, San-Martin M, Carrasco P, Gonzalez A. Epidemiology of severe varicella-zoster virus infection in Spain. *Vaccine*. 2004;22:3947-51.
2. Diez Domingo J, Ridao M, Latour J, Ballester A, Morant A. A cost benefit analysis of routine varicella vaccination in Spain. *Vaccine*. 1999;17:1306-11.
3. Diez-Domingo J, Aristegui J, Calbo F, Gonzalez-Hachero J, Moraga F, Pena Guitian J, et al. Epidemiology and economic impact of varicella in immunocompetent children in Spain. A nation-wide study. *Vaccine*. 2003;21:3236-9.
4. Seward JF, Watson BM, Peterson CL, Mascola L, Pelosi JW, Zhang JX, et al. Varicella disease after introduction of varicella vaccine in the United States, 1995-2000. *JAMA*. 2002;287:606-11.
5. Nguyen HQ, Jumaan AO, Seward JF. Decline in mortality due to varicella after implementation of varicella vaccination in the United States. *N Engl J Med*. 2005;352:450-8.
6. Levin MJ, Dahl KM, Weinberg A, Giller R, Patel A, Krause PR. Development of resistance to acyclovir during chronic infection with the Oka vaccine strain of varicella-zoster virus, in an immunosuppressed child. *J Infect Dis*. 2003;188:954-9.
7. Balfour HH Jr, Rotbart HA, Feldman S, Dunkle LM, Feder HM Jr, Prober CG, et al. Acyclovir treatment of varicella in otherwise healthy adolescents. The Collaborative Acyclovir Varicella Study Group. *J Pediatr*. 1992;120:627-33.
8. Balfour HH Jr, Kelly JM, Suarez CS, Heussner RC, Englund JA, Crane DD, et al. Acyclovir treatment of varicella in otherwise healthy children. *J Pediatr*. 1990;116:633-9.
9. Dunkle LM, Arvin AM, Whitley RJ, Rotbart HA, Feder HM Jr, Feldman S, et al. A controlled trial of acyclovir for chickenpox in normal children. *N Engl J Med*. 1991;325:1539-44.
10. Balfour HH Jr, Edelman CK, Anderson RS, Reed NV, Slivken RM, Marmor LH, et al. Controlled trial of acyclovir for chickenpox evaluating time of initiation and duration of therapy and viral resistance. *Pediatr Infect Dis J*. 2001;20:919-26.
11. Wallace MR, Bowler WA, Murray NB, Brodine SK, Oldfield EC 3rd. Treatment of adult varicella with oral acyclovir. A randomized, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*. 1992;117:358-63.
12. Klassen TP, Belseck EM, Wiebe N, Hartling L. Acyclovir for treating varicella in otherwise healthy children and adolescents: a systematic review of randomised controlled trials. *BMC Pediatr*. 2002;2:9.
13. Klassen TP, Hartling L, Wiebe N, Belseck EM. Acyclovir for treating varicella in otherwise healthy children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005(4):CD002980.