

Aciclovir en el tratamiento de la varicela en niños inmunocompetentes

MARISOL CAMACHO Y JUAN ANTONIO LEÓN

Hospital Infantil Virgen del Rocío. Unidad de Enfermedades Infecciosas Pediátricas. Sevilla. España.
marisolcl@supercable.es



Puntos clave

El tratamiento con aciclovir, iniciado en las primeras 24 horas del comienzo del exantema, se limita a reducir a uno los días de fiebre en los casos de niños sanos con varicela.

Los resultados son poco consistentes con respecto al número de días sin nuevas lesiones, el número máximo de lesiones y el alivio del prurito.

El tratamiento con aciclovir no parece mejorar las complicaciones derivadas de la varicela en los niños sanos con esta enfermedad.

Teniendo en cuenta los datos de que disponemos en la actualidad, no se recomienda el amplio uso del aciclovir en los niños inmunocompetentes, en los que la varicela es una enfermedad autolimitada y con pocas complicaciones.

La varicela es una enfermedad de alta prevalencia y muy contagiosa, producida por el virus de la varicela zoster (VVZ)¹. El 90% de los casos se registra en menores de 13 años². La enfermedad se disemina por contacto directo entre personas desde las lesiones cutáneas abiertas o por vía aérea¹ y tiende a ser más intensa con cada nuevo caso dentro de la misma familia³. El período de transmisión comienza uno o 2 días antes de que aparezcan las primeras lesiones y continua durante los primeros 5 o 6 días¹. Su curso en los niños inmunocompetentes suele ser benigno y autolimitado e incluye fiebre, malestar general, picor y lesiones vesiculosas diseminadas que evolucionan a costra. Tiende a ser más grave en neonatos⁴, adultos⁵ e individuos con inmunodeficiencias⁶. Las complicaciones ocurren en el 5-10% de los pacientes e incluyen, principalmente, sobreinfecciones bacterianas cutáneas, ataxia cerebelosa, encefalitis y neumonitis. La mortalidad asociada a varicela se sitúa en menos de 2 fallecimientos por cada 100.000 casos.

Tradicionalmente, el tratamiento de la varicela ha sido sintomático¹. En la actualidad se dispone de inmunoglobulinas, vacunas y fármacos antivirales que pueden acortar el período de estado de la enfermedad. El aciclovir previene la replicación del VVZ^{7,8} y, potencialmente, puede erradicar el virus y aliviar los síntomas más rápidamente. Este fármaco tiene pocos efectos adversos, ya que sólo se absorbe por las células infectadas por el virus⁹. Algunos efectos secundarios comunicados por su uso incluyen: náuseas, vómitos, diarrea y vértigo⁹. El impacto económico de la enfermedad, derivado del absentismo laboral y escolar, la hospitalización, el coste de las visitas médicas, fármacos, etc., es considerable^{10,11}. Algunas autoridades sanitarias abogan por el absentismo escolar hasta 6 días después del comienzo del exantema¹²; otras, recomiendan una vida normal de manera precoz¹³ y, finalmente, la Sociedad Canadiense de Pediatría sugiere que los niños vuelvan a la escolarización tan pronto como se encuentren bien, independientemente del estado de las lesiones cutáneas¹⁴. Por todo esto, sería conveniente y tendría una muy buena acogida una intervención que redujera el período de estado de la enfermedad y/o disminuyera sus complicaciones.

Nos proponemos investigar la evidencia existente en la literatura médica sobre la eficacia del aciclovir en:

- Aliviar los síntomas de la varicela (número de lesiones, prurito y fiebre).
- Disminuir la duración de la enfermedad.
- Examinar las complicaciones de la varicela.
- Examinar los efectos secundarios del aciclovir.

Es por esto que hemos realizado una revisión bibliográfica de artículos publicados en español y en inglés entre 1966 y 2003 en MEDLINE y EMBASE. Se seleccionaron los artículos que reunían los siguientes criterios: ser estudios controlados y aleatorizados, evaluar a niños sanos con varicela, comparar el aciclovir con placebo y evaluar al menos uno de los objetivos mencionados. Se seleccionaron 3 estudios con muy buena calidad metodológica¹⁵⁻¹⁷, según la escala de Jadad¹⁸.

Balfour HH, Kelly JM, Suárez CS, Heussner RC, Englund JA, Crane DD, et al. Acyclovir treatment of varicella in otherwise healthy children. J Pediatr 1990;116:663-9.

Estudio aleatorizado, doble ciego y controlado, realizado en 102 niños inmunocompetentes de entre 5 y 16 años con varicela, que evalúa la eficacia del aciclovir.

En los pacientes tratados con aciclovir la fiebre desapareció antes que en los que recibieron placebo (1 día frente a 2 días), el tiempo de cicatrización fue más corto (3 días frente a 2 días) y el número total de lesiones fue menor (500 frente a 336). El aciclovir, sin embargo, no parece modificar ni el tiempo de absentismo escolar, ni los días sin nuevas lesiones, ni la duración del picor. En ambos grupos no se encontraron diferencias significativas en cuanto a las complicaciones de la varicela; tampoco se observaron efectos secundarios importantes atribuidos al fármaco. Un año más tarde, las concentraciones de anticuerpos frente al virus de la varicela zoster fue similar en ambos grupos.

Discusión

Los 3 ensayos seleccionados fueron aleatorizados y a doble ciego y evaluaban la eficacia del aciclovir en los niños inmunocompetentes con varicela no hospitalizados. La calidad metodológica, medida por la escala de Jadad, fue de 4 en un ensayo¹⁵ y de 3 en los otros 2^{16,17}. Los 3 estudios recibieron financiación farmacéutica y 2 de ellos, además, financiación de otros organismos externos^{15,16}.

Dos estudios encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al número de días sin nuevas lesiones. Estos días se redujeron en 1,2 (intervalo de confianza [IC] del 95%, -1,5 a -1,0) y 1,1 (IC del 95%, -1,8 a -0,5), respectivamente^{16,17}. El tercer estudio no encontró diferencias significativas (0 días; IC del 95%, -0,5 a 0,5)¹⁵.

Los resultados, en cuanto al número máximo de lesiones, fueron más homogéneos, pero sólo 2 de los 3 estudios mostraron diferencias significativas a favor del aciclovir. El número de días sin fiebre se redujo en los niños tratados con aciclovir en los 3 ensayos -1,1 días (IC del 95%, -1,3 a -0,9), -1,0 (IC del 95%, -1,5 a 0,5) y -1,3 (IC del 95%, -2,0 a -0,6). El tiempo en resolverse el prurito se determinó en 2 estudios: Dunkle et al encontraron 0,8 días de ventaja en los tratados con aciclovir (IC del 95%, -1,0 a -0,7)¹⁶, mientras que Balfour et al no pudieron evidenciarlo (0 días; IC del 95%, -0,6 a 0,6)¹⁵.

Los resultados de este último estudio fueron extraídos de datos no paramétricos y, por tanto, pueden ser menos precisos. Si esto fuera así, el aciclovir podría tener claros beneficios en mejorar el número de nuevas lesiones y el prurito en estos pacientes.

Las complicaciones asociadas a la varicela se agruparon en 3 grupos: cutáneas, del sistema nervioso central y respiratorias. No hubo diferencias significativas entre el grupo tratado con aciclovir con respecto al conjunto de las complicaciones surgidas de la varicela. Los efectos secundarios atribuidos al aciclovir tampoco tuvieron significación estadística.

Estos estudios sugieren que, en los niños sanos, la varicela tratada con aciclovir es menos intensa y tiene un curso más corto.

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

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

Estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado, que evalúa la eficacia del aciclovir en el tratamiento de la varicela en 815 niños inmunocompetentes entre 2 y 12 años de edad. Los pacientes tratados con aciclovir presentaron menos lesiones que los tratados con placebo (294 frente a 347). De los pacientes que recibieron aciclovir, el 95% no presentó nuevas lesiones a partir del tercer día de enfermedad, frente al 20% de los que recibieron placebo, en los que no aparecieron hasta el sexto día. El aciclovir aceleró la curación de las lesiones, disminuyó el picor y el número de lesiones residuales a los 28 días. Los días de fiebre se redujeron a 3-4 días en los pacientes tratados. No hubo diferencias significativas en cuanto al número de complicaciones de la varicela ni en cuanto a los efectos secundarios. El tratamiento con aciclovir no modificó los valores de anticuerpos frente al virus varicela zoster.

Estudio multicéntrico, aleatorizado, controlado y doble ciego (aciclovir frente a placebo), realizado en 62 adolescentes inmunocompetentes de entre 13 y 18 años con varicela. Se hallaron diferencias significativas en el tiempo que dejan de aparecer nuevas lesiones, en los días de número máximo de lesiones y en la desaparición de la fiebre, así como en el número de lesiones residuales a los 28 días. Los efectos secundarios fueron similares en ambos grupos. Aparecieron complicaciones en 2 pacientes que recibían placebo. Dado que la varicela es más intensa en adolescentes, estos pacientes serían los más beneficiados del tratamiento con aciclovir, sobre todo los casos secundarios que son susceptibles de tratamiento en las primeras 24 horas de aparición del exantema. La tabla 1 es un resumen de los 3 estudios.

Tabla 1. Diferencias relevantes entre los 3 estudios.

| Estudio | N.º de participantes | Edad (años) | Dosis | Resultados |
|-----------------------------|---------------------------------|-------------|--|---|
| Balfour et al ¹⁵ | 102 (50 casos y 52 controles) | 5-16 | 5-7 a 20 mg/ kg/ dosis, 7-12 a 15 mg/ kg/ dosis, 12-16 a 10 mg/ kg/ dosis, 4 dosis 5-7 días | Acorta el tiempo de cicatrización de las lesiones, disminuye el número total de lesiones, disminuye el tiempo de fiebre, no disminuye picor, no disminuye el tiempo sin nuevas lesiones, no disminuye el tiempo de absentismo escolar |
| Dunkle et al ¹⁶ | 815 (408 casos y 407 controles) | 2-12 | 20 mg/ kg/ dosis, 4 dosis 5 días | Acorta el tiempo de cicatrización de las lesiones, disminuye el número total de lesiones, disminuye el tiempo de fiebre, disminuye el picor, disminuye el tiempo sin nuevas lesiones, disminuye el número de lesiones residuales a 28 días |
| Balfour et al ¹⁷ | 62 (31 casos y 31 controles) | 13-18 | 800 mg/ dosis, 4 dosis 5 días | Acorta el tiempo de cicatrización de las lesiones, no disminuye el número total de lesiones, disminuye el tiempo de fiebre, disminuye el picor, disminuye el tiempo sin nuevas lesiones, disminuye el número de lesiones residuales a 28 días |

Esto se demuestra por la reducción del período de fiebre a un día. Los resultados no son consistentes con respecto al número de días sin nuevas lesiones, ni en el número máximo de lesiones ni en el número de días en resolverse el prurito. No hubo diferencias clínicamente importantes entre el aciclovir y el placebo con respecto a las complicaciones asociadas a la varicela o respecto a los efectos adversos del aciclovir.

Aunque la calidad de los estudios es buena, hay que tomar precauciones en su interpretación, ya que son estudios subvencionados por la industria farmacéutica en los que algunos de sus autores pertenecen a casas comerciales. En este sentido, se ha podido demostrar que los estudios llevados a cabo bajo estas circunstancias tienen más probabilidad de sesgar los resultados^{19,20}.

En la actualidad, la importancia del aciclovir en el tratamiento de los niños sanos con varicela sigue siendo controvertida, ya que el beneficio clínico del tratamiento es muy discreto para una enfermedad que, por otro lado, es autolimitada y con pocas complicaciones. Además, el beneficio demostrado es mayor cuanto más precozmente se administre el aciclovir²¹ (el beneficio máximo se obtiene en las primeras 24 horas de comienzo del exantema). Es evidente que en la práctica clínica diaria esto es difícil de llevar a cabo. Por último, mientras no existan estudios consistentes de coste-beneficio no parece que los beneficios del tratamiento justifiquen el coste adicional de la medicación y las visitas médicas²²⁻²⁴. Si el tratamiento con aciclovir no altera de manera significativa la tasa de complicaciones de la varicela, en-

tonces la tasa de hospitalización y el coste asociado tampoco varían²⁰. Sólo un estudio midió el impacto del aciclovir sobre la escolarización¹⁵. Este estudio no encontró diferencias de días perdidos de colegio entre ambos grupos.

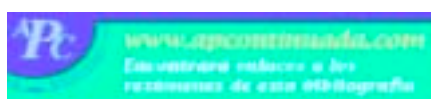
Existen cuestiones aún por resolver antes de indicar el uso sistemático de aciclovir en niños sanos con varicela, práctica que pudiera no ser necesaria debido al impacto que la vacuna de la varicela pudiera tener, en caso de su recomendación universal, en la prevalencia de la enfermedad:

- Análisis serios de coste-beneficio.
- Existen pocos datos disponibles sobre el impacto del aciclovir

en la pérdida de días de colegio o de trabajo. Debe evaluarse y documentarse si una de las ventajas más importantes del aciclovir es la pérdida de menos días de actividad diaria.

- Existen pocos datos sobre la dosis óptima de aciclovir en este contexto. Si dosis pequeñas fueran igualmente de eficaces disminuiría el coste y mejoraría el cumplimiento.
- Se necesitan datos sobre la identificación y el tratamiento de niños inmunocompetentes con riesgo de enfermedades serias, como enfermedad respiratoria crónica o la exposición a contacto intrafamiliar.
- En la actualidad existen nuevos agentes antivirales con mejor biodisponibilidad, que necesitan ser evaluados y estudiados en la población pediátrica (valaciclovir y famciclovir).

Bibliografía



- Importante
- Muy importante

- Ensayo clínico controlado
- Epidemiología
- Metaanálisis

1. Whitney RJ. Virus varicela-zoster. En: Mandell, Bennett, Dolin, editors. Principles and practice of infectious diseases. 5th ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana, 2002; p. 1931-8.
2. ● Preblud SR, Orestein WA, Bart KJ. Varicella: clinical manifestations, epidemiology and health impact in children. *Pediatr Infect Dis J* 1984;3:505-9.
3. Ross AH. Modifications of chickenpox in family contacts by administration of gamma globulin. *N Engl J Med* 1962;267:369-76.
4. Meyers JD. Congenital varicella in term infants; risk reconsidered. *J Infect Dis* 1974;129:215-7.
5. Preblud SR. Age-specific risks of varicella complications. *Pediatrics* 1981;68:14-7.
6. Feldman SF, Hughes WT, Daniel CB. Varicella in children with cancer: seventy-seven cases. *Pediatrics* 1975;56:388-97.
7. Laskin OL. Acyclovir: pharmacology and clinical experience. *Arch Intern Med* 1984;144:1241-6.
8. Arvin AM. Oral therapy with acyclovir in infants and children. *Pediatr Infect Dis J* 1987;6:56-8.
9. Croze SM, Stoikides CA. Oral acyclovir in immunocompetent patients with varicella. *Ann Pharmacother* 1994;28:208-9.
10. Preblud SR. Complications and cost. *Pediatrics* 1985;78(Suppl):728-35.
11. Galil K, Brown C, Lin F, Seward J. Hospitalizations for varicella in the United States, 1988 to 1999. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:931-5.
12. ● Centers for Disease Control and Prevention. Infectious diseases information: varicella-zoster virus. CDC: National Center for Infectious Diseases, 2001. Disponible en: http://www.cdc.gov/ncidod/diseases/list_varicel.htm
13. ● Moore DA, Hopkins RS. Assessment of a school exclusion policy during a chickenpox outbreak. *Am J Epidemiol* 1991;133:1161-7.
14. ● Canadian Pediatric Society (CPS). School and daycare exclusion policies for chickenpox: a rational approach. Infectious Diseases Immunization Committee, Canadian Paediatric Society. *Pediatr Child Health* 1999;4:287-8.
15. ●● Balfour HH, Kelly JM, Suárez CS, Heussner RC, Englund JA, Crane DD, et al. Acyclovir treatment of varicella in otherwise healthy children. *J Pediatr* 1990;116:633-9.
16. ●● Dunkle LM, Arvin AM, Whitley RJ, Rotbart HA, Feder HM, Feldman S, et al. A controlled trial of acyclovir for chickenpox in normal children. *N Engl J Med* 1991;325:1539-44.
17. ●● Balfour HH, Rotbart HA, Feldman S, Dunkle LM, Feder HM, Prober CG, et al. Acyclovir treatment of varicella in otherwise healthy adolescents. *J Pediatr* 1992;120:627-33.
18. ●● Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJM, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomised clinical trials: is blinding necessary. *Control Clin Trials* 1996;17:1-12.
19. ● Barnes DE, Vero LA. Why review articles on the health effects of passive smoking reach different conclusions. *JAMA* 1998;279:1566-70.
20. Cho MK, Vero LA. The quality of drug studies published in symposium proceedings. *Ann Intern Med* 1986;124:485-9.
21. ● Balfour HH, 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.
22. Mouzard A. Traitement par antiviral de la varicelle du Nourrisson et de l'enfant: les arguments contre. *Med Mal Infect* 1998;28:832-6.
23. ● McKendrick MW. Acyclovir for childhood. Cost is unjustified. *BMJ* 1995;310:108-9.
24. ● Balfour HH. No reason not to treat. *BMJ* 1995;310:109-10.