

Falla de inmunoglobulina específica varicela zoster en prevenir varicela neonatal: revisión a propósito de un caso clínico

Failure of varicella zoster specific immunoglobulin to prevent neonatal varicella: a review regarding a clinical case

Marlene van Capel¹, Cecilia Piñera² y Giannina Izquierdo^{2,3}

¹Programa de subespecialidad Infectología Pediátrica, Universidad de Chile, Hospital Luis Calvo Mackenna.

²Hospital Exequiel González Cortés, Santiago, Chile.

³Departamento Pediatría y Cirugía Infantil Sede Sur, Universidad de Chile.

No existió financiamiento específico para la realización de este trabajo.

Autores declaran no tener conflicto de interés.

Recibido: 13 de febrero de 2023 / Aceptado: 1 de junio de 2023

Resumen

La varicela neonatal es una patología grave. En Chile recientemente se incorporó la vacuna varicela al programa nacional de inmunizaciones, por lo que es aún esperable que ocurra transmisión vertical. El manejo en el recién nacido incluye inmunoglobulina específica para virus varicela zoster cuando la madre inicia una varicela periparto. Presentamos el caso clínico de un neonato que cursó con una varicela grave pese a haber recibido profilaxis con inmunoglobulina específica. Se realizó una revisión de la literatura sobre varicela neonatal para sugerir recomendaciones de manejo. El uso de inmunoglobulina específica para virus varicela zoster, como profilaxis a un recién nacido expuesto, disminuye el riesgo de varicela neonatal pero no lo elimina.

Palabras clave: varicela congénita; varicela neonatal; inmunoglobulina varicela zoster; profilaxis varicela.

Abstract

Neonatal chickenpox is a serious pathology. In Chile, the varicella vaccine was recently incorporated into the national immunization program, so vertical transmission is still expected. Newborn management includes specific immunoglobulin for varicella zoster virus when the mother initiates peripartum chickenpox. We present a case of a newborn who has severe chickenpox despite having received prophylaxis with immunoglobulin, and a review of the literature on neonatal chickenpox was carried out to suggest management recommendations. The use of specific immunoglobulin for varicella zoster virus as prophylaxis in an exposed newborn reduces the risk of neonatal chickenpox but does not eliminate it.

Keywords: congenital varicella; neonatal varicella; varicella zoster immunoglobulin; varicella prophylaxis.

Introducción

La infección por el virus varicela zoster (VVZ) en el embarazo puede causar complicaciones graves, tanto en la madre como en el feto y recién nacido (RN). La madre puede transmitir la infección por vía vertical en tres momentos: in útero por vía transplacentaria, en el parto por contacto con lesiones, o postnatal por transmisión aérea o de contacto. La vía de contagio determina en gran parte la severidad de la infección, siendo la transplacentaria la de peor pronóstico¹. El estado

inmune materno también juega un rol en la gravedad, dado el tiempo necesario para que la madre desarrolle anticuerpos y los traspase al neonato vía transplacentaria o por la lactancia materna². Dependiendo de estos dos factores pueden ocurrir distintos cuadros clínicos en el feto o RN que incluyen muerte intrauterina, varicela congénita, varicela neonatal o herpes zóster en el lactante³.

Para el manejo de la varicela neonatal se utilizan distintos esquemas de profilaxis y/o tratamiento que incluyen inmunoglobulina específica anti-VVZ (IgG-VVZ) y aciclovir⁴.

Correspondencia a:

Marlene van Capel Naser
marlevancapel@yahoo.es

Presentamos el caso clínico de varicela en un RN que recibió IgG-VVZ post-exposición y se revisa la literatura médica realizando una propuesta de manejo.

Caso clínico

Recién nacido de término de 38 semanas, nacido por parto vaginal, grande para la edad gestacional, peso 4.368 g y Apgar 8-9. Su madre era primípara de 18 años de edad con un embarazo controlado, serologías para VIH, Chagas y VDRL negativos durante la gestación y embarazo sin patologías. Tres días antes del parto inició lesiones cutáneas vesiculares por las que consultó, sin establecerse etiología hasta su ingreso a parto en que se diagnosticó clínicamente una varicela.

Dada la exposición perinatal del RN se realizó profilaxis con IgG-VVZ (Varitect®) 1 ml/kg intravenosa (IV), de acuerdo a las indicaciones del fabricante, a las 9 h de vida. La madre se mantuvo internada siete días por varicela complicada. El RN fue dado de alta a los tres días de vida, asintomático, y con indicación a los familiares de consultar precozmente en caso de aparición de lesiones cutáneas. Se suspendió la lactancia materna por condiciones de la madre y mientras estuviese con lesiones activas.

A los 10 días de vida el RN inició lesiones papulo-eritematosas en tronco, sin fiebre. La madre consultó ese día en servicio de urgencia. Las lesiones impresionaron no vesiculares, planteándose el diagnóstico de sudaminitis, indicándose medidas generales y control en caso necesario. Por persistencia de las lesiones, la madre volvió a consultar al día siguiente, donde se describieron lesiones papulares en tronco y extremidades, algunas de ellas vesiculares pequeñas; se planteó el diagnóstico de dermatitis alérgica y se indicaron corticoesteroides tópicos. Ese mismo día evolucionó en malas condiciones generales, hipoactivo, con rechazo alimentario y apremio respiratorio, por lo que la madre consultó en Urgencias de un hospital pediátrico, donde se objetivó temperatura de 37,8°C axilar, FC 161 lpm y PA 100/49 mmHg. El paciente se encontraba grave, pálido, con cianosis perioral, llene capilar enlentecido, con múltiples pápulas y vesículas en tronco y extremidades (Figura 1) y estertores bilaterales a la auscultación pulmonar. Se manejó con fluidos IV e intubación para soporte ventilatorio. Se inició antimicrobianos en forma empírica (cefotaxima y ampicilina), además de aciclovir 60 mg/kg/día IV, fraccionado en tres dosis. Una vez estabilizado se trasladó a la Unidad de Paciente Crítico Pediátrico donde requirió aminas vasoactivas y evolucionó con un *distress* respiratorio agudo con PaO₂/FiO₂ 70, PaCO₂ > 90 mmHg y pH 7,0. La radiografía de tórax mostró infiltrados pulmonares bilaterales (Figura 2). Dentro de los exámenes de laboratorio destacaron una

leucocitosis leve de 16.200 céls/mm³, trombocitopenia de 110.000 céls/mm³, PCR baja con una máxima de 12,5 mg/l, valor normal (VN) < 5) y transaminasas elevadas con GOT de 129 U/l. El citoquímico de LCR fue normal y los hemocultivos y cultivo de LCR negativos. La reacción de polimerasa en cadena (RPC) de VVZ en sangre y secreción endotraqueal fueron ambas positivas. Se realizó una ecocardiografía que fue sugerente de miocarditis, con CK-Mb de 76 U/l (VN < 25 U/l) y troponina de 0,17 ug/l (VN < 0,04 ug/l).



Figura 1. Lesiones cutáneas vesiculares monomorfas.

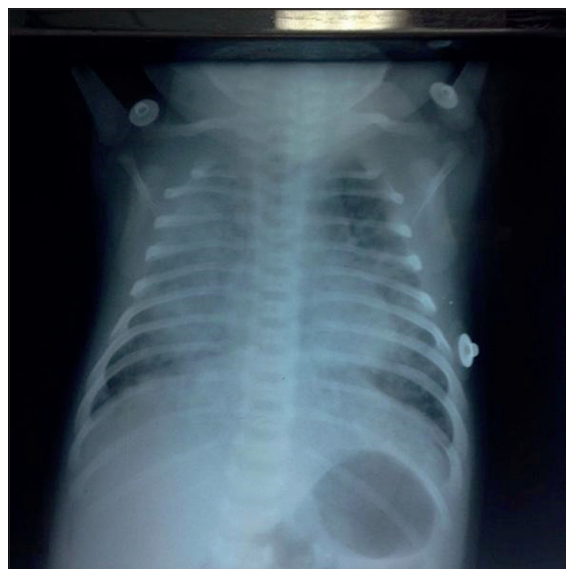


Figura 2. Radiografía de tórax al ingreso con infiltrados pulmonares bilaterales.

Evolucionó grave los primeros siete días, requiriendo apoyo ventilatorio por cinco días. Las lesiones fueron monomorfas hasta la etapa de costra (Figura 3). Recibió 10 días de aciclovir IV y se suspendieron los antibacterianos con cultivos negativos. Fue dado de alta con los diagnósticos de varicela neonatal complicada con miocarditis, hepatitis, neumonía varicelosa y sepsis viral. Durante el seguimiento ambulatorio, a los 12 meses de vida, persistían lesiones hipopigmentadas secuelares en tronco y extremidades, con un adecuado incremento ponderal y desarrollo psicomotor.

Discusión

La varicela es una enfermedad de vigilancia epidemiológica en Chile. Desde el año 2006 se notifican los casos de varicela, brotes y fallecidos a través de 21 centros centinelas; sin embargo, no existe información específica de transmisión vertical^{4,5}.

En los últimos años, las tasas de varicela en el país se han mantenido en aproximadamente 19 casos por 10.000 habitantes, concentrándose en 73% bajo los 9 años (3% bajo 1 año). El rango de edad entre 15 y 19 años da cuenta de 5% y los mayores de 20 años corresponden a 11% de los casos⁶, siendo estos dos últimos grupos donde se encuentran las mujeres en edad fértil.

En los países en que se ha implementado la vacunación universal de varicela, se ha observado una disminución de su incidencia en alrededor de 90% con una dosis y 98% con dos dosis, así como también de la mortalidad en 98%^{7,8}, con un impacto positivo en todas las edades. La incidencia de herpes zóster también ha disminuido en 78% en los vacunados, y, en forma global en 72%^{9,10}. La vacuna varicela también ha demostrado disminuir la transmisión vertical. Es el caso de Australia, en que antes de la vacunación universal tenía una incidencia de varicela congénita de 0,8:100.000 RN por año y de varicela neonatal de 5,8:100.000 RN por año¹¹. En 1995, se inició la vacunación de varicela a los 18 meses de edad, y actualmente se administra una segunda dosis en la adolescencia. Desde 2009 a 2020, la incidencia de varicela congénita fue 0,07 por 100.000 nacidos vivos, con una disminución respecto a la era pre-vacuna de 91,5% y en varicela neonatal, de 0,49 por 100.000 nacidos vivos, con una disminución de 91,3%; este impacto se observa aun con al menos 41% de madres extranjeras, procedentes de países sin vacunación para varicela¹².

Chile incorporó la vacuna varicela en el programa nacional de inmunizaciones (PNI) en julio de 2020 a los 18 meses de edad y desde enero de 2022, una segunda dosis a los 36 meses de edad¹³. Es esperable que observemos progresivamente una disminución de varicela en todas las edades, incluyendo la transmisión vertical. En nuestro



Figura 3. Lesiones de varicela neonatal en evolución.

caso clínico, la madre no tenía vacuna varicela, ni tampoco antecedente de la enfermedad. Dada nuestra realidad de mujeres en edad fértil aún vulnerables, debe indagarse el antecedente de varicela antes del embarazo mediante historia clínica o serología y, en caso de susceptibilidad, ofrecer la vacuna a la madre previo a la gestación, ya que al ser una vacuna viva atenuada está contraindicada durante el embarazo¹⁴.

La varicela habitualmente tiene un curso benigno; sin embargo, en Chile se hospitalizan anualmente de 600 a 1.200 pacientes, falleciendo entre tres y nueve. La complicación más frecuente es la sobreinfección de piel y tejidos blandos, seguida por la infección bacteriana invasora. De menor incidencia son las manifestaciones neurológicas (meningoencefalitis, cerebelitis, convulsiones, mielitis transversa, Guillain Barré, ataxia cerebelosa), herpes zóster, neumonía, artritis reactiva, miocarditis, hepatitis, trombocitopenia y varicela hemorrágica¹⁵⁻¹⁷. Las complicaciones son más frecuentes en niños bajo los dos años y mayores de 12 años, mujeres embarazadas, pacientes con enfermedad cutánea o pulmonar crónica, inmunodeficiencia celular, incluyendo VIH, usuarios de corticoesteroides y otros fármacos inmunosupresores^{4,18}.

Luego del ingreso del VVZ, éste se replica en los ganglios linfáticos faríngeos, produciendo una primera viremia subclínica que a los siete días alcanza el sistema

reticuloendotelial, seguido de una segunda viremia, desde los siete a 21 días (prolongada hasta 28 días en inmunocomprometidos o al recibir IgG-VVZ), momento en que se inician las manifestaciones clínicas. El virus regresa a la mucosa respiratoria al final del periodo de incubación, permitiendo el contagio desde dos días antes del inicio del exantema hasta que todas las lesiones estén en etapa de costra. El diagnóstico es clínico, aunque los pacientes inmunocomprometidos o vacunados suelen presentar un exantema menos característico, pudiendo apoyarse el diagnóstico con RPC de lesiones¹⁹. El virus se mantiene latente en los ganglios nerviosos sensitivos, pudiendo reactivarse en forma de herpes zóster según el compromiso de inmunidad celular, transmitiéndose por contacto y por vía aérea en inmunocomprometidos²⁰. El cuadro de herpes zóster materno no representa riesgo para el feto debido a la ausencia de viremia y a la transferencia transplacentaria de anticuerpos^{21,22}.

La transmisión vertical de varicela puede darse en tres momentos: intrauterina por paso viral transplacentario durante la viremia materna, en el canal del parto por contacto con sangre o lesiones, y postnatal por contacto o transmisión respiratoria^{4,18}. Si la transmisión es intra-

uterina, dependiendo del momento en que la madre se infecta y del tiempo que transcurre entre infección y parto, pueden ocurrir tres cuadros clínicos diferentes en el feto o RN: varicela congénita, herpes zóster en el lactante o varicela neonatal (Figura 4).

- Si la madre presenta varicela las primeras 20 semanas de gestación, el feto tiene probabilidad de 0,5 a 2% de presentar varicela congénita. El mayor riesgo ocurre entre las 13 y las 20 semanas²³, habiendo casos excepcionales hasta las 28 semanas²⁴. Las manifestaciones clínicas incluyen cicatrices cutáneas en dermatomas (72%), defectos neurológicos como microcefalia, atrofia cortical, convulsiones, disfunción autonómica con vejiga neurogénica (48-62%), hidronefrosis, dilatación esofágica, coriorretinitis y cataratas (44-52%) e hipoplasia de extremidades (46-72%)¹. También se ha descrito restricción del crecimiento intrauterino y mortalidad intrauterina cercana a 30%²⁵.
- La varicela materna desde las 21 semanas y hasta los seis días antes del parto se asocia a mayor gravedad para la madre, principalmente neumonía, dada la inmunodeficiencia celular propia del embarazo. Junto a la transmisión viral, hay paso de anticuerpos, pudiendo el feto presentar una varicela intrauterina o varicela leve a moderada en los primeros cinco días de vida (período de incubación acortado por infección transplacentaria). El riesgo para el feto es menor a 1%, manifestándose en ocasiones como herpes zóster en el primer o segundo año de vida¹.
- La madre que inicia varicela cinco a siete días antes y hasta dos a cinco días después del parto puede transmitir al hijo el VVZ por vía hematogena, no alcanzando a transferir anticuerpos. Sin profilaxis, 20-50% de los RN puede presentar una varicela neonatal; iniciando lesiones cutáneas a los 5 a 14 días de vida, luego de un período de incubación acortado. De 1 a 3% evoluciona a varicela neonatal con compromiso visceral grave que incluye neumonía, encefalitis, hepatitis, miocarditis y nefritis (Figura 5)^{25,26}. La forma grave ha disminuido gracias a la terapia farmacológica y cuidados intensivos²⁷. Es difícil predecir la evolución que tendrá el RN, dado que no hay correlación entre el estudio por RPC en líquido amniótico preparto y/o IgM neonatal con la gravedad del RN²⁶. Cuando la transmisión ocurre en el canal de parto, o postnatal, mediante transmisión respiratoria o por contacto, hay menor riesgo de gravedad que por vía transplacentaria, debido a una menor carga viral y a una mayor efectividad de la inmunidad celular neonatal²².

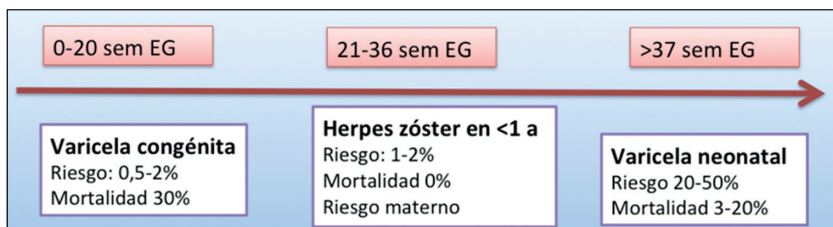


Figura 4. Varicela en el embarazo según edad gestacional y riesgos para el feto-RN.

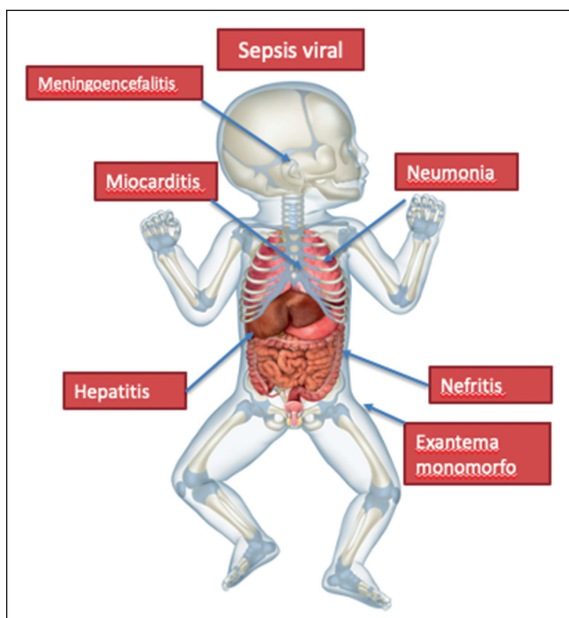


Figura 5. Órganos afectados en varicela neonatal multivisceral.

En nuestro paciente, la madre inició su cuadro de varicela tres días antes del parto y el RN desarrolló a los 10 días de vida una varicela neonatal grave con miocarditis, neumonía y hepatitis.

Manejo del RN post-exposición

Las recomendaciones actuales de manejo del RN varían dependiendo del momento del embarazo en que ocurre la varicela materna, la edad gestacional del niño y sus comorbilidades, e incluyen manejo general, uso de aciclovir y/o inmunoglobulina, incluyendo IgG específica para VVZ (IgG-VVZ) o inmunoglobulina G IV (IGIV).

Manejo general

Aislamiento

Si la varicela materna se inicia antes de siete días o tres días después del parto, las guías clínicas coinciden en que no es necesario aislar al RN. En este escenario, es recomendable el uso materno de mascarilla N95 y evitar el contacto del RN con las lesiones maternas, si ella aún presenta lesiones activas.

Respecto a varicela materna que se presenta cinco días preparto hasta dos días postparto, las recomendaciones difieren: las de la Academia Americana de Pediatría (AAP) y del Reino Unido indican separar la madre del RN mientras esta se encuentre con lesiones activas, aunque haya recibido profilaxis con IgG-VVZ. En Chile la recomendación actual es el aislamiento conjunto de la madre con el RN^{5,28} (Tabla 1).

Basándose en la fisiopatología y que no hay forma de determinar con exactitud si el RN está infectado, recomendamos que la madre mantenga aislamiento de contacto y aéreo mientras presente lesiones activas y el neonato se mantenga asintomático.

En caso de herpes zóster materno, se recomienda mantener las lesiones cubiertas, sin aislar al RN. Si la madre se encuentra internada, debe mantener aislamiento aéreo y

de contacto mientras presente vesículas, así como también los contactos desde el día 7 a 21 post-exposición (28 días en caso de inmunocompromiso o recibir IgG-VVZ).

Lactancia materna

La conducta respecto a la lactancia materna es controversial²⁹. Hay reporte de al menos un caso de contagio postnatal de la madre a su hijo de 16 días en que se detectó VVZ en leche materna³⁰, sin embargo, no está bien establecido el mecanismo por el cual ocurrió la transmisión de la enfermedad. En nuestro caso clínico se suspendió la lactancia materna. Las guías internacionales no hacen mención a este punto, por lo que acorde con la recomendación de aislamiento aéreo y contacto, sugerimos alimentación con leche materna extraída mientras la madre presenta lesiones activas y el niño se mantenga asintomático.

IgG intravenosa

IgG-IVZ

Es producida desde 1978 con el nombre de VZIG® y desde el año 2006 se cuenta con IgG humana de pacientes convalecientes de herpes zóster o con altos títulos de anticuerpos anti-varicela. Desde 1984, los Centros de Control de Enfermedades (CDC) la incluye en las guías de tratamiento. La primera experiencia de uso de IgG-VVZ fue publicada por Müller en 1989, al administrarla sin antivirales a 281 niños expuestos a VVZ in útero, entre ellos 176 con exposición siete días antes a siete días postparto: 60% presentó exantema, 8% varicela grave, sin mortalidad asociada²⁷. Actualmente existe dos IgG-VVZ de administración IM e IV.

VARIZIG® (Cangene Corporation, Winnipeg, Canadá)

Tabla 1. Manejo de RN expuesto a varicela materna perinatal en Reino Unido, E.U.A y Chile

Recomendaciones	UK ^{36,37}	AAP ⁴	Chile ^{5,28,44}
Inicio de varicela materna respecto al parto	-7 a +7 días	-5 a +2 días	-5 a +2 días
Aislamiento binomio madre/hijo	Mientras la madre presenta lesiones activas.	Mientras la madre presenta lesiones activas	Aislamiento conjunto del binomio madre-hijo
Lactancia materna	Sin referencia.	Sin referencia	Sin referencia
Profilaxis IgG-VVZ	Primeros 10 (idealmente primeros 7) días de vida.	Primeros 10 (idealmente primeros 4) días de vida	Primeras 96 h de vida
Profilaxis aciclovir	Considerar si la madre inicia varicela -4 a +2 días respecto al parto. Aciclovir IV 30 mg/kg/día cada 8 h por 7-10 días desde el 7º día de exantema materno, además de IG-VVZ	Sin referencia	Sin referencia
Tratamiento aciclovir	60 mg/kg/día IV cada 8 h por 7 a 21 días	60 mg/kg/día IV cada 8 h por 14 a 21 días	30 mg/kg/día IV cada 8 h por 7 a 10 días

se presenta en vial de 125 UI para uso IM. La dosis es un vial cada 10 kg de peso, máximo 5 ampollas (625 UI), en el menor de 2 kg se utiliza la mitad de un vial (62,5 UI). La efectividad de VARIZIG® fue documentada por Duchon y cols.³¹ al administrarla a RN expuestos a VVZ in útero en los primeros 10 días postparto (80% las primeras 96 h postparto, promedio 2,2 días): de los 26 RN expuestos a varicela materna entre los cinco días preparto y dos días postparto, siete RN (30%) presentaron varicela, tres de ellos graves con más de 100 lesiones, de los cuales uno se asoció a encefalitis y otro a neumonía, sin casos fatales. En 28% de los RN se administró además profilaxis con aciclovir, la mitad durante uno a dos días mientras iniciaban IgG-VVZ y la otra mitad durante cuatro a nueve días, no especificando el día de inicio de la profilaxis. Los tres neonatos con varicela grave no recibieron antiviral. Estos resultados fueron mejores a los sin intervención, en que se describió enfermedad por varicela en 20-50% y mortalidad de 3-20%. Además se administró VARIZIG® a 65 RN pretérminos (RNPT) con exposición postnatal, sin que ninguno de ellos desarrollara varicela. VARIZIG está contraindicada en pacientes con alergia o trombocitopenia grave en dosis previas, y debe ser administrada con precaución en pacientes con deficiencia de IgA y trastornos de coagulación. Dentro de los efectos adversos se encuentran: dolor o eritema en sitio de inoculación, cefalea, síntomas gastrointestinales, respiratorios y anafilaxia. Debe transcurrir al menos tres meses antes de inocular vacunas vivas para no disminuir su inmunogenicidad. No hay estudios de su uso en mujeres embarazadas.

VARITEC® (Laboratorio Madaus Cerafarm, España) se presenta en vial de 25 UI para uso IV, la dosis es 1 ml/kg, con escasos reportes de su uso. El RN descrito en el caso clínico recibió VARITEC 1 ml/kg IV a las 9 h de vida. Actualmente, no se encuentra disponible en Chile.

IGIV

En caso de no contar con IgG-VVZ, es posible utilizar IGIV obtenida a partir de plasma de donantes con una concentración de anticuerpos variable, según la seroprevalencia de varicela de la población. La dosis es 400 mg/kg por una vez.

A pesar del uso adecuado de IgG-VVZ, se describen casos graves²⁻³⁴, algunos incluso con desenlace fatal, sugiriendo que probablemente el uso de IgG no evita completamente la infección, sino que tendría principalmente el rol de disminuir la gravedad. Cabe destacar que en los casos comunicados hubo una demora en el inicio del tratamiento antiviral efectivo, dado que comúnmente se desestima la posibilidad de una varicela neonatal por la administración oportuna de profilaxis con IgG-VVZ, como ocurrió en el caso descrito, en que el diagnóstico se realizó a la tercera consulta, ya con un cuadro grave.

En 1986, Bakshi³² describió cuatro casos de madres que enfermaron de varicela dos a cuatro días preparto. Se administró IgG-VVZ a los RN a las horas de vida, pese a lo cual uno de los RN falleció por neumonía varicelatoso y los otros tres enfermaron a los 10 días de vida. Un caso presentó un exantema extenso, otro caso neumonía y el tercer caso una neumonía asociada a hepatitis. Los tres neonatos recibieron tratamiento con antiviral y evolucionaron satisfactoriamente. Holland³³ describió otra experiencia de tres casos en que las madres iniciaron varicela uno a cuatro días antes del parto; los RN recibieron IgG-VVZ entre una a 22 h postparto, pese a lo cual evolucionaron con neumonía entre el octavo y el décimo día de vida. Iniciaron tratamiento con aciclovir uno a tres días después, sin embargo, los tres niños fallecieron. Considerando esta evolución, los autores plantean que ante la exposición periparto, sería recomendable mantener al neonato en observación directa hasta completar el período de incubación. King³⁴ comunicó el caso de un RN cuya madre presentó varicela a los dos días postparto, el mismo día el niño recibió IgG-VVZ a pesar de lo cual desarrolló al noveno día de vida una varicela grave con neumonía varicelatoso fatal; el tratamiento con aciclovir IV había comenzado el quinto día de enfermedad.

Los CDC y la Academia Americana de Pediatría (AAP) recomiendan administrar IgG-VVZ al RN los primeros 10 días post-exposición, idealmente en las primeras 96 h; el riesgo de varicela aumenta al transcurrir los días, sin embargo, en este período se mantiene el impacto en atenuar la enfermedad. Las indicaciones de administración a RN hijo de madre con varicela y en RNPT son similares a las vigentes en Chile^{4,35}. El Reino Unido^{36,37} indica IgG-VVZ los primeros 10 días (idealmente dentro de los primeros siete días), al RN cuya madre presentó varicela en el rango desde siete días preparto hasta siete días postparto (Tabla 1).

La recomendación chilena vigente⁵ es administrar precozmente IgG-VVZ (o en su ausencia IGIV y posteriormente al estar disponible administrar IgG-VVZ) al RN de madre con varicela desde cinco días antes del parto a dos días postparto. También a contactos susceptibles de alto riesgo como son mujeres embarazadas en cualquier edad gestacional, inmunocomprometidos, RNPT mayor de 28 semanas hijo de madre seronegativa o < 28 semanas o 1.000 g, independiente del estado serológico materno.

En Chile, actualmente está disponible VZIG-GCC®, IgG-VVZ de administración IM de Green Cross Corporation®. Debe solicitarse al Departamento de Epidemiología de SEREMI de Salud, mediante el “Formulario de solicitud de IG anti-varicela para contactos de riesgo” (correo electrónico: epidemiologiarm@redsalud.gob.cl).

Antivirales

Aciclovir o valaciclovir: tratamiento

El tratamiento con aciclovir disminuye la evolución a varicela grave, iniciándose en las primeras 24 y hasta 72 h desde inicio del exantema³⁸. Ante la sospecha clínica de varicela en un RN se debe iniciar tratamiento con aciclovir IV⁵.

Aciclovir: profilaxis

Se puede plantear el uso aciclovir como profilaxis al iniciar la 2° viremia, es decir, desde el séptimo día del contacto. Huang y cols. evaluaron IGIV 500 mg/kg con o sin aciclovir al 7° día por 5 días en 14 RN hijos de madre con varicela, entre los 7 días preparto a 5 días postparto: dos de los cuatro RN que recibieron IGIV desarrollaron varicela, a diferencia de ninguno de los 10 RN que recibieron IGIV junto con aciclovir³⁹. El mejor momento para iniciar la profilaxis es el día 7 post-exposición, como fue demostrado al comparar la administración de aciclovir por 7 días desde el día 1 o 7 a un grupo de pacientes sanos, observándose menor incidencia y gravedad en el segundo grupo (77 vs 21%)⁴⁰. El caso clínico descrito no recibió profilaxis con aciclovir por no estar actualmente indicado en Chile. Es importante considerar que esta profilaxis puede interferir con la respuesta del hospedero y determinar protección

incompleta a futuro, por lo que se recomienda de igual manera vacuna varicela⁵.

El Reino Unido, ante la situación de mayor riesgo de varicela para el RN (varicela materna 4 días preparto a 2 días postparto) indica, además de IgG-VVZ, aciclovir IV 30 mg/kg/día cada 8 h desde el día 7 del inicio del exantema materno, durante 7 días. Si el RN desarrolla varicela, recomienda tratar con aciclovir IV 60 mg/kg/día cada 8 h por 7 a 21 días, buscando además condiciones como inmunocompromiso, enfermedad metabólica o resistencia viral^{36,37}. En el RN cuya madre inicia varicela 3 a 28 días postparto recomiendan profilaxis con aciclovir vía oral 80 mg/kg/día cada 6 h desde el día 7 post-inicio de exantema materno por 7 a 10 días; si el RN inicia la enfermedad, tratamiento con aciclovir IV. Por último, si la madre presentó varicela 20 a 6 días antes del parto recomiendan IgG-VVZ al RN en las primeras 96 h, si hay vesículas al nacer o aparecen posteriormente, la indicación es tratar con aciclovir²².

Considerando el caso clínico descrito y datos publicados de RN expuestos a varicela materna periparto de evolución grave a pesar de administración de IgG-VVZ, sugerimos realizar profilaxis con IgG-VVZ lo más precozmente posible y aciclovir IV 30 mg/kg/día desde el séptimo día de inicio del exantema materno por 7 días. En caso de iniciar lesiones a pesar de esta profilaxis, se debe tratar con aciclovir IV 60 mg/kg/día por al menos 7 días, según evolución clínica (Figura 6). Podría ser discutible

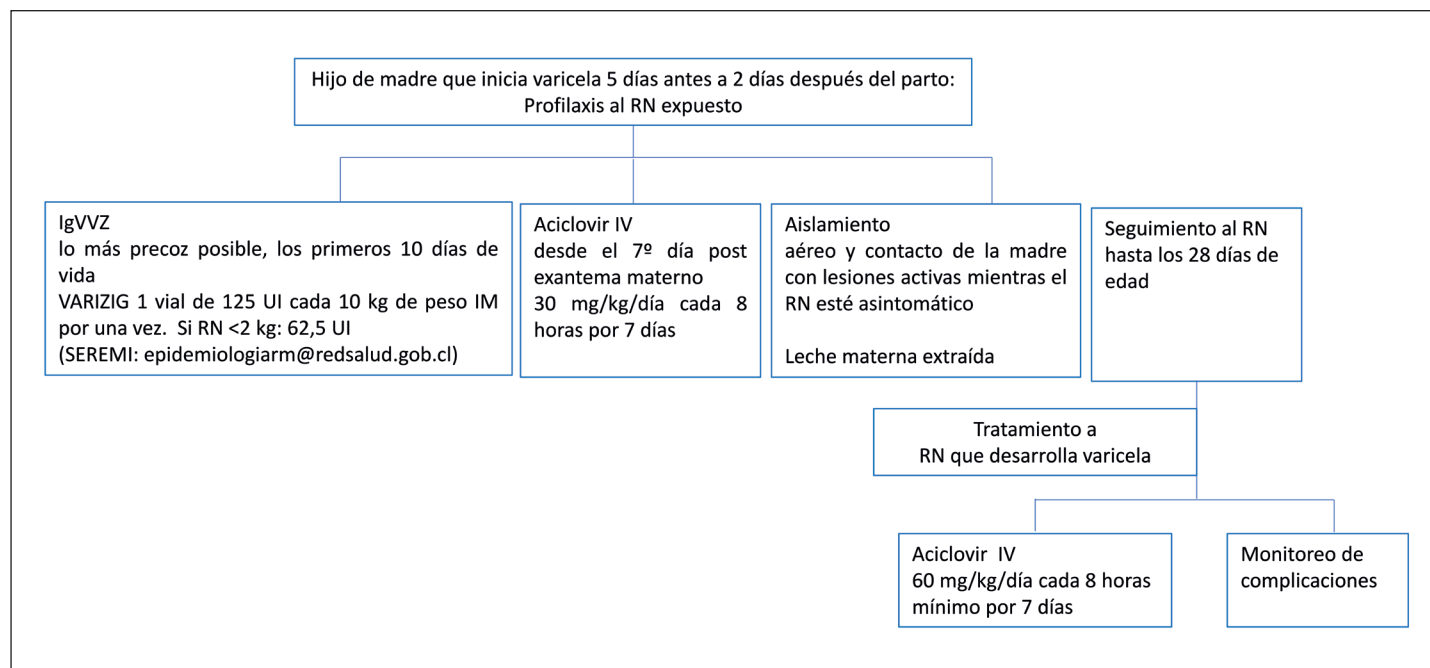


Figura 6. Algoritmo de manejo de RN expuesto a varicela materna perinatal.

utilizar aciclovir vía oral al séptimo día post-exposición en el RN. La administración oral de aciclovir, dada su baja biodisponibilidad, no tiene suficiente evidencia de su eficacia en el RN.

Respecto a la mujer embarazada susceptible (sin vacuna previa o con nivel de anticuerpos VVZ menor a 100 mIU/ml) contacto de varicela, la AAP indica IgG-VVZ los primeros 7 a 10 días post-exposición. En población italiana el uso de IgG-VVZ en la mujer embarazada en los primeros 4 días post-exposición disminuyó de 72 a 42% la varicela clínica en la madre⁴¹. Aciclovir en el embarazo es un fármaco categoría B por FDA; CDC indica considerar aciclovir oral ó valaciclovir para tratar a la mujer embarazada con varicela durante el segundo o tercer trimestre de gestación y aciclovir IV en varicela grave⁴. El Reino Unido recomienda en la mujer embarazada susceptible en cualquier edad gestacional profilaxis con aciclovir oral 800 mg cada 6 h o valaciclovir 1 g cada 6 h, desde el día 7 a 14 post-exposición. En mujeres con contraindicación de aciclovir, por ejemplo insuficiencia renal, se recomienda profilaxis con IgG-VVZ. Los contactos susceptibles de la gestante deben recibir vacuna varicela dentro de los 96 h post-exposición.

Conclusiones

En Chile la población en edad fértil aún puede ser susceptible de presentar varicela, por lo que es importante incentivar la vacunación antes del embarazo y evitar su exposición en caso de mujeres gestantes susceptibles.

El mayor riesgo de varicela neonatal grave se presenta en madres con inicio de lesiones de varicela cinco días preparto a dos días postparto. La administración de IgG-VVZ precoz al RN disminuye el riesgo y gravedad de varicela neonatal pero no lo elimina, por lo que se recomienda profilaxis al RN con aciclovir IV 30 mg/kg/día desde el séptimo día de inicio del exantema materno por 7 días, manteniendo una alta sospecha diagnóstica hasta los 28 días de vida.

El RN con antecedente de varicela materna perinatal puede presentar un exantema atípico o monomorfo que debe considerarse altamente sospechoso de varicela neonatal. Debe indicarse la hospitalización del RN para monitoreo y tratamiento con aciclovir IV, e idealmente confirmación diagnóstica con RPC de VVZ de lesiones.

Todo paciente que curse con varicela en el primer mes de vida, independiente del momento del contagio, debe ser tratado con aciclovir IV.

Referencias bibliográficas

- 1.- Cobelli Kett J. Perinatal varicella. *Pediatr Rev* 2013; 34: 49-51. <https://doi.org/10.1542/pir.34-1-49>.
- 2.- Blumental S, Lepage P. Management of varicella in neonates and infants. *BMJ Paediatr Open* 2019; 3: e000433. <https://doi.org/10.1136/bmjpo-2019-000433>.
- 3.- Sauerbrei A, Wutzler P. Herpes simplex and varicella-zoster virus infections during pregnancy: current concepts of prevention, diagnosis and therapy. Part 2: Varicella-zoster virus infections. *Med Microbiol Immunol* 2007; 196: 95-102. <https://doi.org/10.1007/s00430-006-0032-z>.
- 4.- American Academy of Pediatrics. Kimberlin DW; Brady MT, Jackson MA, Long SS, eds. *Red Book: 2018 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 31st ed. Itasca, IL. AAP; 2018: Varicella-Zoster Virus Infections. Pag: 869-82.
- 5.- Sistema de Vigilancia Centinela de Varicela. Circular N B51 N16 del 28 abril de 2006. Departamento de Epidemiología, División Planificación Sanitaria. Ministerio de Salud de Chile. Disponible en: https://www.hhha.cl/transparencia/en/normas/varicela_inmunoglobulina.pdf
- 6.- Boletín epidemiológico trimestral varicela semana 1-52 año 2019, departamento de epidemiología, Ministerio de salud de Chile. https://epi.minsal.cl/wp-content/uploads/2020/01/bet_varicela_año_2019.pdf.
- 7.- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Decline in annual incidence of varicella-selected states, 1990-2001. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2003; 52: 884-5.
- 8.- Lopez A S, Zhang J, Marin M. Epidemiology of varicella during the 2-dose varicella vaccination program - United States, 2005-2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016; 65: 902-5. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6534a4>.
- 9.- Weinmann S, Naleway A, Koppolu P, Baxter R, Belongia E, Hambidge S, et al. Incidence of herpes zoster among children: 2003-2014. *Pediatrics* 2019; 144: e20182917. <https://doi.org/10.1542/peds.2018-2917>.
- 10.- Gershon A. Varicella vaccine: what have you done for me lately? *Pediatrics* 2019; 144: e20183561. <https://doi.org/10.1542/peds.2018-3561>.
- 11.- Forrest J, Mego S, Burgess M. Congenital and neonatal varicella in Australia *Paediatr Child Health* 2000; 36: 108-13. <https://doi.org/10.1046/j.1440-1754.2000.00474.x>.
- 12.- Walker J, Teutsch S, Morris A, Eslick G D, Hassan Al Imam M, Khan A, et al. Active prospective national surveillance for congenital and neonatal varicella in Australia shows potential prevention opportunities. *Vaccine X* 2023; 13: 100278. <https://doi.org/10.1016/j.jvax.2023.100278>.
- 13.- Lineamientos técnico operativos vacunación contra varicela, exenta n° 125, 26 de enero de 2022, Minsal Chile. Disponible en: <https://www.bcn.cl/leychile/navegar?i=1172319>.
- 14.- Leung J, Reid H D, Morgan J, Kadyk H, Havener G M, Marin M. Notes from the Field: Congenital varicella syndrome case-Illinois, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2022; 71: 390-2. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7110a5>.
- 15.- Abarca K, Hirsch T, Potin M, Perret C, Zamorano J, González C, et al. Complicaciones en niños con varicela en cuatro hospitales de Santiago- Chile: Espectro clínico y estimación de costos directos. *Rev Med Chile* 2001; 129(4). <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872001000400008>
- 16.- Torres J P, De la Maza V, Castro M, Conca N, Izquierdo G, Suau T, et al. Caracterización clínica y económica de hospitalización por varicela en niños en la Región Metropolitana y Región de Valparaíso, Chile 2017. *Value in Health* 2017; 20(9), A929. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2017.08.2901>.
- 17.- Torres J P, De la Maza V, Izquierdo G, Contardo V, Conca N, Ducasse K, et al. Caracterización clínica y de costos de la hospitalización asociada a varicela en niños de la Región Metropolitana y de Valparaíso, Chile. *Rev Chilena Infectol* 2021; 38: 647-654. <https://doi.org/10.4067/s0716-10182021000500647>.

- 18.- Whitley R J. Cap 136: Chickenpox and shingles. Mandell, Douglas, and Bennett's eds. Principles and practice of infectious diseases. 9th ed. 2020. Ed Elsevier.
- 19.- Virología clínica, Luis Fidel Avendaño, Marcela Ferres, Vivian Luchsinger, Eugenio Spencer. Ed Mediterráneo. Segunda edición, 2011.
- 20.- Heininger U, Seward JF. Varicella. *Lancet* 2006; 368: 1365-76. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)69561-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69561-5).
- 21.- Sauerbrei A, Wutzler P. Neonatal varicella. *J Perinatol* 2001; 21: 545-9. <https://doi.org/10.1038/sj.jp.7210599>.
- 22.- Blumental S, Lepage P. Management of varicella in neonates and infants. *BMJ Paediatr Open* 2019; 3 (1): e000433. <https://doi.org/10.1136/bmjpo-2019-000433>.
- 23.- Koren G. Risk of varicella infection during late pregnancy. *Can Fam Physician* 2003; 49: 1445-6.
- 24.- Tan M P, Koren G. Chickenpox in pregnancy: revisited. *Reprod Toxicol* 2006; 21: 410-20. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2005.04.011>.
- 25.- Sauerbrei A, Wutzler P. Herpes simplex and varicella-zoster virus infections during pregnancy: current concepts of prevention, diagnosis and therapy. Part 2: Varicella-zoster virus infections. *Med Microbiol Immunol* 2007 Jun; 196: 95-102. <https://doi.org/10.1007/s00430-006-0032-z>.
- 26.- Smith C K, Arvin A M. Varicella in the fetus and newborn. *Semin Fetal Neonatal Med* 2009; 14: 209-17. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2008.11.008>.
- 27.- Miller E, Cradock-Watson J E, Ridehalgh M K. Outcome in newborn babies given anti-varicella-zoster immunoglobulin after perinatal maternal infection with varicella-zoster virus. *Lancet* 1989; 2: 371-3. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(89\)90547-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(89)90547-3).
- 28.- Cofré J. Varicela: Consultas frecuentes acerca de su tratamiento y el manejo de los contactos. *Rev Chilena Infect* 2008; 25: 390-4. <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182008000500014>.
- 29.- Lamounier J A, Moulin Z S, Xavier C C. Recommendations for breastfeeding during maternal infections. *J Pediatr (Rio J)* 2004; 80 (5 Suppl): S181-8. <https://doi.org/10.2223/1252>.
- 30.- Yoshida M, Yamagami N, Tezuka T, Hondo R. Case report: detection of varicella-zoster virus DNA in maternal breast milk. *J Med Virol* 1992; 38: 108-10. <https://doi.org/10.1002/jmv.1890380207>.
- 31.- Duchon J M, Levin M J, Gershon A A. Safety and varicella outcomes in utero-exposed newborns and preterm infants treated with Varicella Zoster Immune Globulin (VARIZIG): A subgroup analysis of an expanded-access program. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2020; 9: 449-53. <https://doi.org/10.1093/jpids/piz070>.
- 32.- Bakshi S S, Miller T C, Kaplan M, Hammerschlag M R, Prince A, Gershon A A. Failure of varicella-zoster immunoglobulin in modification of severe congenital varicella. *Pediatr Infect Dis* 1986; 5: 699-702. <https://doi.org/10.1097/00006454-198611000-00020>.
- 33.- Holland P, Isaacs D, Moxon ER. Fatal neonatal varicella infection. *Lancet* 1986; 2: 1156. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(86\)90556-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(86)90556-8).
- 34.- King S M, Gorenssek M, Ford-Jones E L, Read S E. Fatal varicella-zoster infection in a newborn treated with varicella-zoster immunoglobulin. *Pediatr Infect Dis* 1986; 5: 588-9. <https://doi.org/10.1097/00006454-198609000-00020>.
- 35.- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Updated recommendations for use of VariZIG-- United States, 2013. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2013; 62: 574-6.
- 36.- UK Health Security Agency. Guidelines on post exposure prophylaxis (PEP) for varicella or shingles. (January 2023). Disponible en: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1134812/UKHSA-guidelines-on-VZ-post-exposure-prophylaxis-january-2023.pdf
- 37.- Public Health England. Guidance on issuing varicella zoster immunoglobulin (VZIG). Version number 3.0, August 2017. Disponible en: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1071582/Withdrawn-VZIG_issuing_guidance.pdf
- 38.- Singalavanija S, Limpongsanurak W, Horpoapan S, Ratisawadi V. Neonatal varicella: a report of 26 cases. *J Med Assoc Thai* 1999; 82: 957-62.
- 39.- Huang Y C, Lin T Y, Lin Y J, Lien R I, Chou Y H. Prophylaxis of intravenous immunoglobulin and acyclovir in perinatal varicella. *Eur J Pediatr* 2001; 160: 91-4. <https://doi.org/10.1007/s004310000640>.
- 40.- 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. <https://doi.org/10.1136/adc.69.6.639>.
- 41.- Trotta M, Borchi B, Niccolai A, Venturini E, Giaché S, Sterrantino G, et al. Epidemiology, management and outcome of varicella in pregnancy: a 20-year experience at the Tuscany Reference Centre for Infectious Diseases in Pregnancy. *Infection* 2018; 46: 693-9 <https://doi.org/10.1007/s15010-018-1150-4>.