

# EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

Toma de decisiones clínicas basadas en las mejores pruebas científicas  
[www.evidenciasenpediatria.es](http://www.evidenciasenpediatria.es)

## Artículos valorados críticamente

### La terapia supresiva con aciclovir oral podría ser de beneficio para el desarrollo neurológico en niños que padecieron herpes neonatal

Cuello García CA<sup>1</sup>, Pérez Gaxiola G<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ITESM. Monterrey. Nuevo León (México).

<sup>2</sup>Hospital Pediátrico de Sinaloa. Culiacán. Sinaloa (México).

Correspondencia: Carlos Alberto Cuello García, [carlos.cuello@gmail.com](mailto:carlos.cuello@gmail.com)

---

**Palabras clave en inglés:** herpes simplex; infant, newborn; child development; acyclovir.

**Palabras clave en español:** herpes simplex; lactante, recién nacido; desarrollo infantil; aciclovir.

**Fecha de recepción:** 24 de enero de 2012 • **Fecha de aceptación:** 26 de enero de 2012

**Fecha de publicación del artículo:** 1 de febrero de 2012

---

Evid Pediatr.2012;8:11.

#### CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Cuello García CA, Pérez Gaxiola G. La terapia supresiva con aciclovir oral podría ser de beneficio para el desarrollo neurológico en niños que padecieron herpes neonatal. Evid Pediatr. 2012;8:11.

Para recibir Evidencias en Pediatría en su correo electrónico debe darse de alta en nuestro boletín de novedades en  
<http://www.evidenciasenpediatria.es>

---

Este artículo está disponible en: <http://www.evidenciasenpediatria.es/EnlaceArticulo?ref=2012;8:11>

©2005-12 • ISSN: 1885-7388

# La terapia supresiva con aciclovir oral podría ser de beneficio para el desarrollo neurológico en niños que padecieron herpes neonatal

Cuello García CA<sup>1</sup>, Pérez Gaxiola G<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ITESM. Monterrey. Nuevo León (México).

<sup>2</sup>Hospital Pediátrico de Sinaloa. Culiacán. Sinaloa (México).

Correspondencia: Carlos Alberto Cuello García, carlos.cuello@gmail.com

Referencia bibliográfica: Kimberlin DW, Whitley RJ, Wan W, Powell DA, Storch G, Ahmed A *et al.*; National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group. Oral acyclovir suppression and neurodevelopment after neonatal herpes. *N Engl J Med.* 2011;365:1284-92.

## Resumen

**Conclusiones de los autores del estudio:** los niños que recibieron terapia supresiva con aciclovir oral tuvieron una mejor puntuación en la escala de Bayley al año de edad y menos recurrencias cutáneas.

**Comentario de los revisores:** los niños que recibieron terapia supresiva con aciclovir oral tuvieron una mejor puntuación en la escala de Bayley al año de edad y menos recurrencias cutáneas.

**Palabras clave:** herpes simplex; lactante, recién nacido; desarrollo infantil; aciclovir.

**Oral acyclovir suppression therapy could be of benefit for neurodevelopmental outcomes in children who had neonatal herpes**

## Abstract

**Authors' conclusions:** Children receiving acyclovir therapy had a higher mean Bayley mental-development scores at 12 months, and less cutaneous recurrences than did infants on placebo.

**Reviewers' commentary:** Even though the present randomised trial demonstrates some benefit in neurodevelopmental outcomes in children who had neonatal herpes and received oral suppression therapy with acyclovir, this benefit is marginal, the study presents high possibility of attrition bias, and is underpowered for important outcomes; hence we can only recommend this therapy with caution until more evidence is available.

**Keywords:** herpes simplex; infant, newborn; child development; acyclovir.

## RESUMEN ESTRUCTURADO

**Objetivo:** determinar la eficacia y seguridad del tratamiento supresor con aciclovir después del tratamiento de herpes neonatal.

**Diseño:** dos ensayos clínicos aleatorios, doble ciego, idénticos.

**Emplazamiento:** ambos ensayos se realizaron en hospitales urbanos en EE. UU. En un ensayo participaron 19 instituciones y en el otro 12.

**Población de estudio:** se incluyeron recién nacidos que desarrollaron enfermedad por virus del herpes simple (VHS) en sus primeros 28 días de vida y que pesaran más de 800 g.

En un ensayo entraron los recién nacidos que tuvieran afectación del sistema nervioso central (E-SNC) y en el otro los que tuvieran infección en piel, ojos o boca (E-Otros). Las infecciones fueron confirmadas por cultivo o por reacción en cadena de la polimerasa (RCP).

**Intervención:** después de terminar el tratamiento estándar de aciclovir, 21 días en recién nacidos con infección en SNC o 14 días en los que no, los pacientes fueron aleatorizados para recibir aciclovir oral (300 mg por m<sup>2</sup> de superficie corporal, dividido tres veces al día, durante seis meses) o placebo.

**Medición del resultado:** el resultado primario fue el desarrollo neurológico a los 12 meses de edad, medido con la segunda edición de la escala de Bayley del desarrollo infantil.

Los evaluadores tuvieron cegado al grupo de tratamiento. Los resultados secundarios incluyeron padecer dos o menos recurrencias de lesiones cutáneas, o detección del virus por RCP en líquido cefalorraquídeo. Los resultados terciarios fueron los efectos adversos. Si existía una recaída de la infección se interrumpía el enmascaramiento y se podía iniciar aciclovir oral en ambos grupos.

**Resultados principales:** solo a 28 de los 45 niños del ensayo E-SNC se les realizó la evaluación neurológica a los 12 meses. Después del ajuste estadístico, los que recibieron aciclovir tuvieron un puntaje más alto en la escala de Bayley (88,24 frente a 68,12,  $p = 0,046$ ). No hubo diferencias en la escala en los niños del ensayo E-Otros. Al analizar los datos de ambos ensayos, 16 de 39 niños que recibieron aciclovir tuvieron recurrencias cutáneas (41%), en comparación con 23 de 35 niños en los grupos placebo (65%). Hubo una tendencia no significativa a desarrollar neutropenia en los que recibieron aciclovir.

**Conclusión:** los niños que recibieron aciclovir tuvieron una mejor puntuación en la escala de Bayley al año de edad, y menos recurrencias cutáneas.

**Conflicto de intereses:** el aciclovir fue provisto por GlaxoSmithKline, y el placebo por Alpharma USPD y Pharm Ops. Los autores son explícitos en mencionar que estas compañías no tuvieron ningún rol en el diseño o la conducción de los ensayos, en la recolección o análisis de la información, en la preparación del manuscrito o en la decisión de publicar. Ambos protocolos fueron registrados.

**Fuentes de financiación:** Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas.

## COMENTARIO CRÍTICO

**Justificación:** la enfermedad neonatal por herpes simple puede presentarse: 1) de forma diseminada, donde un 30% de los pacientes morirá y un 20% quedará con secuelas neurológicas; 2) neurológica, donde un 6% morirá y un 70% presentará una secuela del neurodesarrollo; y 3) presentación en piel, ojos y boca, que es la más benigna de las presentaciones y las secuelas son extremadamente raras, aunque pueden presentar recaídas de las lesiones durante toda la vida<sup>1,2</sup>. Dada la falta de evidencia de alta calidad que dirija el manejo de esta condición en el recién nacido, se justifican estos ensayos clínicos aleatorios<sup>3</sup>.

**Validez o rigor científico:** se trata de un ensayo aleatorio y doble ciego sobre el uso de la terapia oral con aciclovir durante seis meses en pacientes con herpes simple neonatal. Es un estudio bien llevado, con adecuada generación de secuencia aleatoria y ocultación de la misma. La selección de pacientes y el desenlace son medidos de forma apropiada y ciega. Existe un alto número de pacientes que no fueron eva-

luados mediante la escala Bayley del neurodesarrollo (sesgo de desgaste) pues solo en 28 de los 45 iniciales se evaluó este desenlace. Los grupos al inicio no fueron semejantes, por lo que fue necesario el ajuste estadístico de los resultados. El ensayo fue públicamente registrado en una base de datos.

**Importancia clínica:** el desenlace principal es cualquier anomalía en el neurodesarrollo evaluado mediante la escala de Bayley en aquellos participantes con enfermedad neurológica. La diferencia entre los grupos se evaluó como variable continua con una diferencia de medias estadísticamente significativa (media de 88,24 frente a 68,12 en los grupos intervención y placebo, respectivamente;  $p = 0,046$ ). De forma dicotómica (presencia o no de cualquier anomalía en el neurodesarrollo), 5 de 16 (31%) pacientes en el grupo aciclovir frente a 8 de 12 (66,7%) en el grupo placebo presentaron alguna anomalía; esto, mediante un análisis por intención de tratar, ofrece un resultado marginal, con tendencia a disminuir el riesgo de anomalías en el neurodesarrollo (riesgo relativo [RR]: 0,46; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0,20 a 1,07). Para las recurrencias cutáneas el RR fue de 0,62 (IC 95%: 0,4 a 0,98) en el total de pacientes. Los efectos adversos se reportaron más en el grupo aciclovir, en concreto la neutropenia.

**Aplicabilidad en la práctica clínica:** la terapia con aciclovir oral durante seis meses en pacientes con herpes neonatal podría ser utilizada con cautela. El presente estudio provee de evidencia de moderada calidad y con resultados marginales, los cuales se deben probablemente al bajo poder del estudio para los desenlaces evaluados (presencia de anomalías en el neurodesarrollo). Con estos resultados, la aplicación clínica debe ser individual, tomando en cuenta el beneficio marginal de la terapia con aciclovir oral contra sus posibles efectos adversos. Aunque ensayos clínicos como el presente son difíciles de llevar a cabo, aún se requieren estudios con mayor poder estadístico y menos sesgo de desgaste.

**Conflicto de intereses de los autores del comentario:** no existe.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Kimberlin DW, Lin CY, Jacobs RF, Powell DA, Corey L, Gruber WC et al. Safety and efficacy of high-dose intravenous acyclovir in the management of neonatal herpes simplex virus infections. *Pediatrics*. 2001;108:230-8.
2. Kimberlin DW, Lin CY, Jacobs RF, Powell DA, Frenkel LM, Gruber WC et al. Natural history of neonatal herpes simplex virus infections in the acyclovir era. *Pediatrics*. 2001;108:223-9.
3. Jones CA, Walker KS, Badawi N. Antiviral agents for treatment of herpes simplex virus infection in neonates. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 3. Art. No.: CD004206. DOI: 10.1002/14651858.CD004206.pub2.