

11237



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

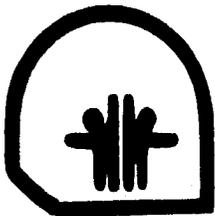
**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACION
SECRETARIA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA**

VARICELA EN NIÑOS INMUNOCOMPROMETIDOS

TRABAJO DE INVESTIGACION

**Q U E P R E S E N T A
DRA. HILDA KOURCHENKO RAAB
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN
P E D I A T R I A M E D I C A**

**DIRECTOR DE TESIS:
DRA. PATRICIA SALTIGERAL SIMENTEL**



INP

MEXICO, D. F.

1996

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

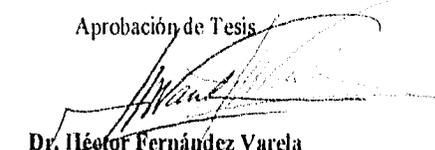
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA.

VARICELA EN NIÑOS INMUNOCOMPROMETIDOS

Aprobación de Tesis

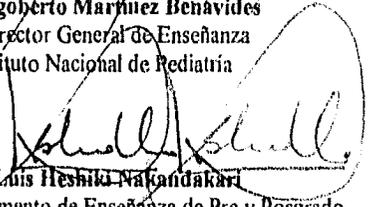


Dr. Héctor Fernández Varela
Director General

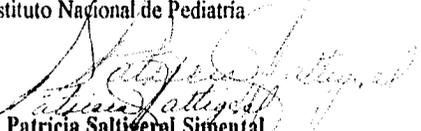
Titular del Curso de Pediatría Médica
Instituto Nacional de Pediatría



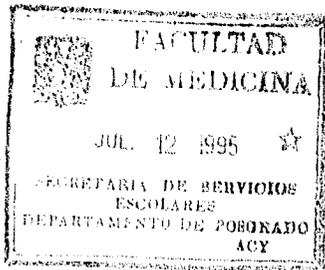
Dr. Rigoberto Martínez Benavides
Subdirector General de Enseñanza
Instituto Nacional de Pediatría



Dr. Luis Heshiki Nakandakari
Jefe del Departamento de Enseñanza de Pre y Posgrado
Instituto Nacional de Pediatría



Dra. Patricia Saltigeral Simental
Médico Adscrito de Infectología
Asesor de Tesis
Instituto Nacional de Pediatría



*A mis padres,
A mis hermanos,
por el apoyo que siempre me han dado
con tanto cariño*

*A la Dra Patricia Saltigeral,
a quien admiro profundamente y agradezco su
ayuda en la realización de este trabajo,
su dedicación a la enseñanza siempre,
y especialmente su cariño y amistad*

*A la Dra Mercedes Macías,
a quien debo la idea de este trabajo
por toda su ayuda en la realización del mismo,
por sus enseñanzas y su amistad*

*A todos mis profesores,
por su enseñanza y muchas veces por su amistad*

*A todos los niños del INP por todo lo que me
enseñaron no sólo en pediatría, por sus ganas de
vivir, su valor para enfrentar las situaciones más
difíciles, su sonrisa que siempre es nuestro mejor
regalo y su cariño.*

*A todos mis compañeros y amigos durante la
residencia.*

*A todos los "cremosos" con los que compartí
tantas largas noches, tantos momentos difíciles,
pero también tantas rizas y momentos de triunfo,
Gracias por su amistad*

INDICE

1. Resumen	3
2. Introducción	4
3. Material y Métodos	6
4. Resultados	10
5. Discusión	21
6. Conclusiones	28
7. Bibliografía	29

RESUMEN

La varicela es una enfermedad altamente contagiosa, con un curso generalmente benigno, causada por el virus varicela-zoster (VZ). En niños inmunocompetentes se presentan complicaciones en el 5.2% de los casos con una mortalidad del 0.12 al 0.4%. Las formas más graves de la varicela y las complicaciones se observan principalmente en pacientes con alteración en la respuesta inmunológica. En los niños con cáncer la varicela es especialmente grave, 32% de los niños con leucemia desarrollan neumonitis por varicela y la mortalidad es del 10%.

El objetivo de este estudio es conocer la evolución y tipo de complicaciones de la varicela en los pacientes inmunocomprometidos en el Instituto Nacional de Pediatría (INP) y evaluar si la linfopenia y/o neutropenia se asocian a una mayor frecuencia de complicaciones.

Se revisaron los expedientes de 83 pacientes inmunocomprometidos con diagnóstico de egreso de varicela, de enero de 1985 a diciembre de 1991. Se analizó el tiempo de duración de la fase vesicular, la duración e intensidad de la fiebre, las biometrías hemáticas, la presencia y tipo de complicaciones, así como su evolución. El análisis estadístico se realizó con las pruebas de χ^2 , χ^2 con corrección de Yates, la prueba exacta de Fisher, la prueba de Kruskal Wallis y la U de Mann Whitney.

De los 83 pacientes estudiados, 6 tuvieron 2 cuadros de varicela, por lo que se analizaron 86 casos. Se encontraron complicaciones en 41.8% de éstos, con una mortalidad del 8.4%. La presencia de una fase vesicular prolongada se observó en los casos con diseminación visceral. La complicación más frecuente fue la neumonía. La linfopenia se asoció a una fase prolongada de formación de nuevas vesículas, mayor intensidad y duración de la fiebre, mayor riesgo de complicaciones y una mortalidad elevada.

INTRODUCCION

La varicela es una enfermedad con un curso generalmente benigno, altamente contagiosa, causada por el virus varicela-zoster (VZ), capaz de afectar a todos los seres humanos. Su presentación en pacientes inmunocompetentes varía desde las formas leves con escasas lesiones, hasta las graves con múltiples lesiones y/o afección a diferentes órganos (1,2,3).

En 1935 Bullowa y Wishik reportaron en una serie de 2534 niños inmunocompetentes con varicela, la presencia de complicaciones en el 5.2% de los casos. Las más frecuentes fueron otitis media, abscesos cutáneos, neumonía, linfadenitis, celulitis, erisipela y encefalitis. El 0.5% de los pacientes cursó con septicemia. Las infecciones bacterianas secundarias fueron las responsables de la mayoría de las complicaciones y el organismo que se aisló más frecuentemente fue el estreptococo beta hemolítico del grupo A. La mortalidad en esta serie fue del 0.4% (4).

En 1962 Gordon reporta una mortalidad del 0.12% (5). Desde entonces se describen otras complicaciones como varicela hemorrágica, fascitis necrosante, síndrome de Reye, meningitis aséptica, mielitis transversa, ataxia, síndrome de Guillain-Barré, queratitis, uveítis, miocarditis, púrpura de Henoch-Schönlein, hepatitis y malformaciones congénitas, entre otras. La diseminación visceral de la varicela y su mortalidad son mayores en niños pequeños, mujeres embarazadas y adultos (6).

Las formas más graves de la varicela, como la hemorrágica, y las complicaciones, se observan principalmente en los pacientes con alteraciones en la respuesta inmunológica (6).

Durante la década de los 50's y en los 60's se observó un incremento en la diseminación visceral de la varicela y en su mortalidad en pacientes con cáncer, artritis reumatoide, asma y patologías renales, como el síndrome nefrótico, los cuales recibían esteroides u otros medicamentos inmunosupresores. En la década de los 80's se agregaron a esta lista los pacientes con trasplantes, y por consiguiente tratamiento inmunosupresor (7,8,9,10,11).

La gravedad de la varicela en pacientes tratados con corticoesteroides fue estudiada inicialmente por Cheatham et al en 1956. Poco después Haggerty y Eley reportaron 12 muertes en niños con varicela que recibían esteroides por diversos motivos. No obstante, Finkel en 1961 en una serie de 44 niños con varicela tratados con esteroides por diversas patologías incluyendo cáncer, concluyó que la enfermedad de base era la responsable de las formas graves de la varicela, más que el hecho de recibir esteroides, ya que todas las defunciones en su serie ocurrieron en niños con padecimientos hemato-oncológicos (12).

A pesar de lo anterior, recientemente se han publicado casos de varicela con complicaciones graves e incluso fatales, en niños con asma que reciben esteroides por cualquier vía: intramuscular, intravenosa, oral e incluso en aerosol. Sin embargo, la controversia continúa, ya que los casos reportados son insuficientes para establecer una relación causal, y la probabilidad de que un niño asmático desarrolle un caso fatal de varicela es muy baja (13,14).

En los niños con cáncer la varicela es especialmente grave, ya que a las alteraciones en la respuesta inmune inherentes a éste, se agregan las de los medicamentos inmunosupresores y citotóxicos. Prehnd calculó que el riesgo relativo de morir por varicela en niños con leucemia es 5000 veces mayor que en niños inmunocompetentes (6). Feldman describió que sin tratamiento, 32% de los niños con leucemia desarrollan pneumonitis por varicela con una mortalidad del 10%. Así mismo, describió que los niños con neoplasias no hematológicas tienen un riesgo del 19% de desarrollar neumonitis, y ninguno de estos pacientes falleció. La frecuencia de diseminación visceral fue mayor en los pacientes con linfopenia absoluta, es decir menos de 500 linfocitos totales y la mortalidad fue dos veces mayor en los pacientes con menos de 300 linfocitos totales (8,15).

El objetivo de este estudio, es conocer la evolución y tipo de complicaciones de la varicela en los pacientes inmunocomprometidos en el INP, y evaluar si la linfopenia y/o neutropenia se asocian a una mayor frecuencia de complicaciones.

MATERIAL Y METODOS

Se revisaron los expedientes de todos los pacientes inmunocomprometidos hospitalizados en el INP de la Ciudad de México, con diagnóstico de egreso de varicela de enero de 1985 a diciembre de 1991. Se incluyeron 83 pacientes entre un mes y 18 años de edad con cualquier tipo de neoplasia maligna, desnutrición de III grado y otros padecimientos como nefropatías y padecimientos inmunológicos que estuvieran en tratamiento con medicamentos inmunosupresores como esteroides y drogas citotóxicas. Todos los pacientes con cáncer que se incluyeron se encontraban recibiendo quimioterapia, se excluyó a aquellos pacientes en remisión y sin quimioterapia de mantenimiento.

En todos los casos se analizó el tiempo de duración de la fase vesicular, la duración e intensidad de la fiebre tomando en cuenta el pico máximo de ésta, las biometrías hemáticas, especialmente la cuenta absoluta de linfocitos y neutrófilos, la presencia, tipo de complicaciones, el tiempo de presentación y evolución de las mismas.

Las manifestaciones clínicas de la varicela son lo suficientemente características como para permitir un diagnóstico clínico preciso (16). Las lesiones cambian rápidamente de máculas, a pápulas y después a vesículas y costras, generalmente se acompañan de prurito, que puede ser intenso. La lesión característica es una vesícula superficial rodeada por un halo eritematoso, y lesiones en diferentes estadios de evolución. Se pueden encontrar en cara, cuero cabelludo, membranas mucosas, cuello, tronco y extremidades, incluso en palmas y plantas, pero con predominio en tronco (15,16).

La neutropenia se definió, como una cuenta total de neutrófilos menor de 1000 y la linfopenia, como una cuenta total de linfocitos menor de 500 (15).

La neumonía se diagnosticó por la aparición radiológica de infiltrados nodulares bilaterales o intersticiales en ambos campos pulmonares durante el curso de la varicela (Fig 1 y 2).

La hepatitis por varicela se definió como la elevación en las transaminasas y fosfatasa alcalina asociadas a dolor abdominal, ictericia y hepatomegalia.

Se consideró el diagnóstico de encefalitis en base a la presencia de cefalea y/u otros síntomas de afección al sistema nervioso central, y un citoquímico de líquido cefalorraquídeo (LCR) con pleocitosis. Se excluyeron los LCR con presencia de células malignas, o cultivos bacterianos positivos y/o coagulación positiva.

El diagnóstico de impétigo se realizó por la presencia de lesiones eritematosas, con costras mieliséricas y secreción purulenta. La varicela hemorrágica se diagnosticó por la presencia de lesiones sangrantes y/o vesículas de contenido hemático.

ANALISIS ESTADISTICO

Para las variables cualitativas se realizó las pruebas de χ^2 y la χ^2 con corrección de Yates, así como la prueba exacta de Fisher. Se utilizaron la prueba de Kruskal Wallis y la U de Mann Whitney para las variables cuantitativas independientes.

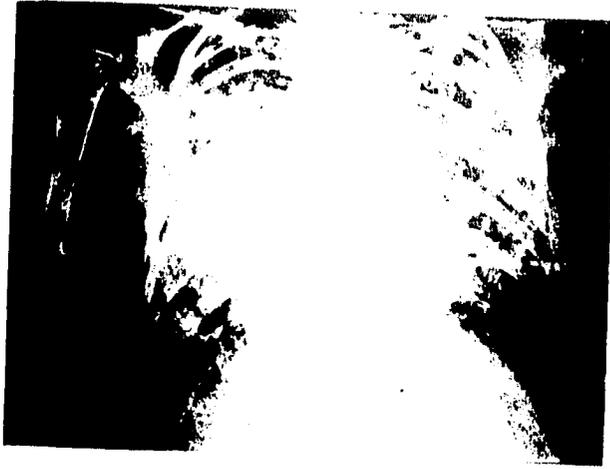


Fig 1.



Fig 2.

RESULTADOS

De los 83 pacientes seis tuvieron dos cuadros de varicela, por lo que el número total de casos que se analizaron fue de 86. De los pacientes estudiados 56 correspondieron al sexo masculino y 27 al sexo femenino, con una razón por sexo de 2:1. La media de la edad fue de 96 meses con rango de 6 a 204 meses.

De los casos que se incluyeron, 67 (77.9%) ocurrieron en pacientes con neoplasias malignas, 37 (43%) en pacientes con leucemia, 14 (16.3%) en pacientes con tumores sólidos, 10 (11.6%) en pacientes con linfomas y 6 (7%) en pacientes con anemia aplásica (Fig 3). De los 19 (22.1%) casos restantes, 6 (7%) se presentaron en pacientes desnutridos de III grado, 10 (11.6%) en pacientes que recibían esteroides o medicamentos citotóxicos por diversas patologías, como dermatomiositis, artritis reumatoide juvenil (ARJ), lupus eritematoso sistémico (LES), púrpura trombocitopénica autoinmune, anemia hemolítica autoinmune, esferocitosis, glomerulonefritis postestreptocócica y síndrome nefrótico, 2 pacientes (2.3%) tuvieron síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) y uno era receptor de trasplante renal.

De los 86 casos que se incluyeron para el análisis, 36 (41.8%) presentaron complicaciones, 6 pacientes tuvieron más de una, por lo que se estudiaron 42 complicaciones en total (Fig 4).

Todas las complicaciones ocurrieron en el grupo de pacientes inmunosuprimidos con cáncer o anemia aplásica, excepto dos casos, un paciente con SIDA y uno con glomerulonefritis postinfecciosa.

Hubo 7 defunciones en los 83 pacientes, la que representa una mortalidad de 8.4% (Fig 5).

La complicación más frecuente fue la neumonía, que se presentó en 21 (72%) casos, seguida por celulitis e impétigo en 10 (34.4%) y varicela hemorrágica en 8 (27.5%), otras complicaciones que se encontraron fueron hepatitis y encefalitis (Fig 6)

DIAGNOSTICO DE LOS PACIENTES INMUNOSUPRIMIDOS CON VARICELA

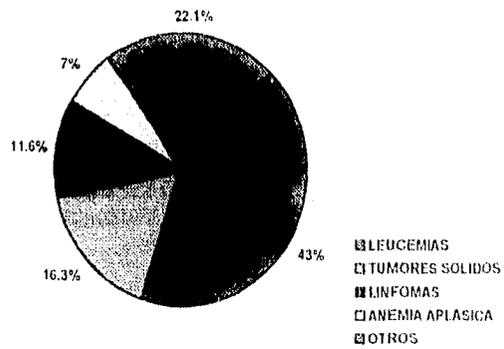


Fig 3.

**COMPLICACIONES EN PACIENTES INMUNOSUPRIMIDOS
CON VARICELA**

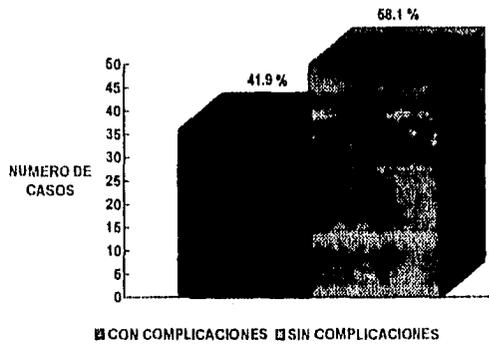


Fig 4.

**MORTALIDAD EN LOS PACIENTES INMUNOSUPRIMIDOS
CON VARICELA**

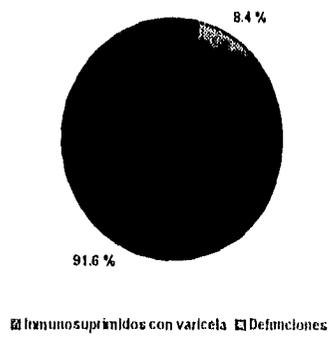
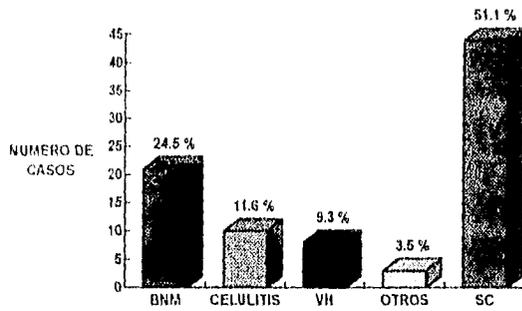


Fig 5.

**CASOS DE PACIENTES INMUNOSUPRIMIDOS
CON VARICELA Y COMPLICACIONES**



BNM = bronconeumonía, VH = varicela hemorrágica, SC = sin complicaciones

Fig 6.

Al analizar la probable asociación entre el tipo de complicación y la patologías de base se encontró que los pacientes con anemia aplásica presentaron con mayor frecuencia que los demás neumonía ($p=0.004$) y varicela hemorrágica ($p=0.007$)

La mayoría de las complicaciones y defunciones ocurrieron en pacientes con leucemia, no obstante esto no fue estadísticamente significativo ($p=0.36$ y $p=0.37$ respectivamente)

Al analizar las edades de los pacientes en cada grupo de diagnósticos, se encontró una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.0013$), siendo menores los pacientes desnutridos de III grado y los niños con SIDA, y mayores los pacientes con anemia aplásica y con padecimientos inmunológicos como LES y ARJ.

Los pacientes que presentaron complicaciones tenían menor edad, que los que no se complicaron ($p=0.0037$), con una media de 64.05 meses (límites entre 10 y 92 meses)

Al analizar las características clínicas de la varicela, se encontró una diferencia altamente significativa ($p=0.0000$) en la intensidad de la fiebre en las diferentes complicaciones, ya que los pacientes con neumonía cursaron con fiebre más elevada, con una media de 39.2°C , y la intensidad de ésta fue menor en los pacientes con celulitis o impétigo.

No se encontró diferencia en la intensidad de la fiebre en los pacientes que cursaron con neutropenia y/o linfopenia, al compararlos con los pacientes con cuentas normales de linfocitos y neutrófilos (Tabla 1).

Hubo diferencia significativa ($p=0.013$) en la duración de la fiebre en los pacientes con linfopenia (Tabla 1) con una media de 6.8 días (máxima 25 y mínimo 2), al compararlos con los pacientes con linfocitos totales dentro de límites normales, en los que la duración de la fiebre tuvo una media de 4.3 días (máximo 11 y mínimo 2).

Así mismo, hay diferencia ($p=0.051$) en la duración de la fiebre en los pacientes con neutropenia (Tabla 1) con una media de 6.8 días (máximo 25 y mínimo 2) contra los pacientes con cuenta de neutrófilos normal, media de 4.64 días (máximo 11 y mínimo 1). También se encontró una diferencia significativa ($p=0.036$) con una duración mayor de la fiebre en los pacientes con complicaciones con una media de 7.22 días (máximo 25 y mínimo 2).

Con respecto a la duración de la fase vesicular, ésta fue más prolongada en los pacientes con complicaciones, siendo mayor en los que cursaron con celulitis o impétigo, con una media de 15.8 días (máximo 30 y mínimo 4), y menor en los pacientes con varicela hemorrágica, con una media de 8.5 días (máximo 17, mínimo 2).

Así mismo, se encontró diferencia significativa ($p=0.0068$) en la duración de las vesículas en niños con linfopenia (Tabla 1). Al compararlos con niños con cuentas normales de linfocitos totales, la duración de las vesículas fue mayor en los primeros, con una media de 12.3 días (máximo 30, mínimo 10), y menor en los segundos, con una media de 9.3 días.

La duración de la fase vesicular fue mayor en los pacientes con complicaciones con una media de 12.05 días. No se encontró diferencia en la duración de las vesículas en los niños con neutropenia, contra los niños sin neutropenia.

Al analizar el tiempo de inicio de las complicaciones, se encontró diferencia significativa ($p=0.014$) en el tiempo de aparición de cada una de ellas, presentándose en forma más temprana la varicela hemorrágica, con una media de 2.8 días (máximo 7, mínimo 1), y en forma más tardía la celulitis y el impétigo, con una media de 9.5 días (máximo 26, mínimo 3).

Además se encontró diferencia significativa ($p=0.02$) en el tiempo de presentación de las complicaciones en los pacientes con linfopenia, al compararlos con los pacientes sin ésta, ya que las complicaciones se presentaron en forma más temprana en estos últimos (media 5.22 días, máximo 12, mínimo 1) y en forma más tardía, en los pacientes con linfopenia con una media de 7.3 días (máximo 16, mínimo 2) (Tabla 4)

De los 86 casos estudiados, 66 (76.7%) recibieron tratamiento con ribavirina o aciclovir. 52 casos, que corresponden al 78.7% de todos los que tuvieron tratamiento, recibieron aciclovir y los otros 14 (21.3%) ribavirina (Fig 7).

Se dividió a los pacientes que recibieron tratamiento en dos grupos, el primero formado por los que recibieron tratamiento en las primeras 48 hrs desde el inicio de la sintomatología, y el segundo grupo, por los pacientes que recibieron tratamiento después de 48 hrs. No se encontró una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.17$) en la presencia de complicaciones al comparar ambos grupos, y el número de defunciones no fue mayor en el grupo que inició tratamiento después de 48 hrs ($p=0.06$).

SEVERIDAD DE LA VARICELA Y TIPO DE INMUNOSUPRESION

	Enfermedad subyacente	Linfopenia	Neutropenia
Fase de vesículas Duración (días)	NS	> (p 0.006)	NS
Fiebre Intensidad (°C) Duración (días)	NS NS	NS > (p 0.01)	NS > (p 0.05)
Complicaciones Presencia Tiempo* Tipo	NS NS AA:BNM (p 0.04) AA: VII (p 0.007)	> (p 0.01) > (p 0.02) NS	NS NS NS

* Tiempo para el desarrollo de complicaciones

NS = no significativo, > = mayor, AA = anemia aplásica, VII = varicela hemorrágica, BNM = bronconeumonía

TABLA 1.

**TRATAMIENTO EN PACIENTES INMUNOSUPRIMIDOS
CON VARICELA**

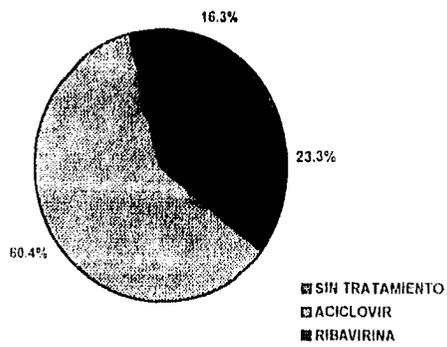


Fig 7.

DISCUSION

La varicela puede ser una enfermedad grave en pacientes inmunocomprometidos con una mortalidad y morbilidad elevadas. Los resultados de este trabajo permiten caracterizar la evolución de la varicela en niños inmunosuprimidos en el Instituto Nacional de Pediatría.

Se ha descrito en la literatura que la evolución clínica de estos pacientes puede ser tórpida con formación de nuevas vesículas hasta por 2 semanas (16). En este estudio se encontró, que la duración de la fase vesicular puede ser incluso mayor de lo reportado previamente, con formación de nuevas vesículas hasta por 4 semanas, principalmente en los niños que cursan con complicaciones y/o linfopenia.

La intensidad y duración de la fiebre es mayor a lo descrito en niños inmunocompetentes, no obstante esto parece estar en relación más bien al tipo de complicaciones, ya que los niños con neumonía cursaron con fiebre más intensa y prolongada.

Se ha descrito, que los niños inmunosuprimidos pueden presentar recurrencia de la varicela (15), la cual se corroboró en este estudio. Seis niños presentaron dos cuadros de varicela, que corresponde a un índice de recurrencia de 7.2%, muy similar al 8% referido en la literatura. Al parecer, los niños que presentan recurrencias no desarrollan anticuerpos contra el virus varicela-zoster, y las recurrencias sólo dejan de ocurrir cuando se han desarrollado anticuerpos (17).

En esta serie se encontraron complicaciones en 36 casos (41.8%) y una mortalidad del 8.4%, lo cual es muy semejante a lo descrito por Feldman (8,15).

Al igual que lo descrito en la literatura, una fase vesicular prolongada se asoció a la presencia de diseminación visceral. Es interesante mencionar, que de todos los casos de varicela que se reportan anualmente en Estados Unidos, solamente el 0.1% ocurre en pacientes inmunocomprometidos (6).

Feldman describió, que los niños con leucemia tienen mayor riesgo de presentar neumonía y de fallecer (8). En este estudio la enfermedad de base no se asoció a la presencia o no de complicaciones (Tabla 1).

Aunque la mayoría de las complicaciones ocurrieron en pacientes con leucemia, así como también la mayoría de las defunciones (4 de 7), al comparar este grupo con el formado por los niños con otras patologías de base esto no fue estadísticamente significativo. No obstante, al hacer el análisis estadístico comparando el tipo de complicación y la patología de base, sí se encontró relación entre los dos. Los pacientes con anemia aplásica fueron los que tuvieron un riesgo mayor de cursar con neumonía y varicela hemorrágica.

La linfopenia se asoció a una fase prolongada de formación de nuevas vesículas, mayor intensidad y duración de la fiebre, mayor riesgo de presentar complicaciones y una mortalidad elevada.

En estudios previos se reporta, que los pacientes con linfopenia menor de 500 linfocitos por milímetro cúbico tienen un riesgo mayor de cursar con diseminación visceral. Al parecer, es la inmunidad celular mediada por linocitos T, más que la inmunidad humoral, la que se encuentra especialmente alterada. Se han reportado niveles séricos de inmunoglobulinas normales o elevados al inicio de la enfermedad, así como anticuerpos contra el virus VZ durante la convalecencia (15).

Algunos estudios han demostrado un incremento en los linfocitos T y B circulantes, así como en los niveles séricos de inmunoglobulinas IgG e IgM en pacientes con leucemia, al terminar su quimioterapia. En base a estos datos, y debido a que en los niños con linfopenia la morbilidad y mortalidad por varicela incrementa, se ha sugerido descontinuar la quimioterapia, con excepción de los esteroides, en el momento de un contacto con varicela (15).

Sin embargo en otros estudios, no se ha observado disminución del riesgo de diseminación visceral al suspender la quimioterapia, durante el periodo de incubación de la varicela (8). Cuando se utilizan esteroides como parte del tratamiento inmunosupresor, estos deben continuarse sin reducir la dosis, ya que los niños incapaces de producir esteroides endógenos pueden tener mayor dificultad para combatir la infección, a menos que su suplemento exógeno de esteroides se mantenga (15,16).

Debido a que la varicela en niños inmunocomprometidos cursa con una incidencia elevada de complicaciones, se han utilizado varios tratamientos experimentales. En el primer estudio terapéutico se utilizó citosin arabinósido, no obstante éste se abandonó debido a su baja índice terapéutico (índice de efectividad-toxicidad) (18).

El tratamiento eficaz contra la varicela se inició en la segunda mitad de la década de los 70's con el interferón y el adenin arabinósido (vidarabina). En niños con cáncer tratados con interferón, se ha demostrado una reducción del periodo de formación de nuevas vesículas y disminución de la morbilidad y mortalidad por varicela, pero se utiliza principalmente en forma experimental y no ha sido aprobado su uso contra varicela por la FDA (19).

El primer antiviral efectivo en el tratamiento de varicela en niños inmunocomprometidos fue la vidarabina. En estudios controlados utilizando vidarabina contra placebo se demostró disminución en el tiempo de formación de nuevas vesículas, así como disminución en la frecuencia de complicaciones, especialmente cuando el tratamiento se inicia en las primeras 72 hrs de la aparición de la infección (20,21).

El uso rutinario de este medicamento se ha visto afectado por su toxicidad. En adultos con cáncer se ha reportado depresión de la médula ósea a dosis de más de 20mg/kg/d, así como cuadros graves de diarrea (18).

En niños el principal problema ha sido su neurotoxicidad. Feldman reportó neurotoxicidad importante en 16% de los pacientes tratados con vidarabina, en 3 casos el daño neurológico fue irreversible (8). Shepp reportó neurotoxicidad reversible en el 36% de los casos tratados con vidarabina, la cual fue más grave y se desarrolló más rápidamente en pacientes con función renal alterada (22).

Los estudios iniciales sobre vidarabina y aciclovir controlados con placebo, sugieren que ambos medicamentos eran igualmente efectivos en el tratamiento de la varicela en niños inmunocomprometidos (8).

La administración temprana de aciclovir se asoció con una recuperación rápida. Los niños tratados antes del tercer día se recuperaron sin complicaciones, a diferencia de los niños que recibieron aciclovir 5 días después de la aparición de las vesículas. Estos últimos cursaron con complicaciones que incluyeron la muerte, lo cual sugirió, que una vez que la diseminación visceral ocurre el aciclovir ya no es útil (23).

Estudios posteriores han demostrado que el aciclovir es superior a la vidarabina en el tratamiento de la varicela. Se ha comprobado, que es significativamente superior en disminuir la duración de la fase vesicular de la infección, el tiempo en que los cultivos de las lesiones son positivos, la duración de la fiebre y la presencia de complicaciones. Así mismo, modifica la evolución del exantema, disminuyendo la presencia de pústulas (22).

En contraste con lo anterior, Probe no encontró diferencia en la duración de la fase vesicular, ni en la velocidad de desaparición de las lesiones cutáneas al comparar pacientes tratados con aciclovir y vidarabina, no obstante refiere una disminución en la aparición de neumonitis de 45 a 0% en pacientes tratados con aciclovir vs vidarabina (24).

Actualmente el aciclovir parece ser el antiviral de elección en el tratamiento de varicela en pacientes inmunocomprometidos. La dosis es de 10 mg/kg/dosis cada 8 hrs o 1500 mg/m²/día en tres dosis, durante 7 a 10 días, o hasta 2 días después de que cese la aparición de nuevas vesículas. Debido al riesgo de diseminación visceral, se recomienda iniciar aciclovir intravenoso tan pronto sea posible. Como se mencionó anteriormente, una vez que la infección se ha diseminado es probable, que a pesar del aciclovir a dosis adecuadas, aparezcan complicaciones graves incluyendo la muerte (16,25,26)

Los efectos secundarios del aciclovir incluyen irritación local cuando se extravasa de la vena, elevación transitoria de enzimas hepáticas, disminución en la función renal y neurotoxicidad, caracterizada por confusión, estupor y temblores. Estos efectos secundarios son transitorios y desaparecen al disminuir la dosis o suspender el tratamiento, o se pueden prevenir. Hasta el momento su principal efecto secundario es la cristalización en los túbulos renales, afectando la función renal. Este problema se puede evitar, ajustando la dosis en base a la depuración de creatinina, en pacientes con daño renal previo, y monitorizando el nivel de creatinina sérica cada tercer día mientras el paciente se encuentre recibiendo aciclovir intravenoso (16).

Uno de los principales inconvenientes de la terapia con aciclovir es la baja biodisponibilidad de la preparación oral. Se absorbe aproximadamente el 15% de la dosis, por lo que se requieren dosis muy elevadas para tratar infecciones por el virus varicela zoster, a diferencia de lo que ocurre con las infecciones por herpes simple tipo 1, que es aproximadamente 10 veces más sensible al aciclovir que el virus de la varicela (16).

En el futuro un problema importante puede ser la aparición de cepas resistentes al aciclovir, lo cual es raro, pero se ha reportado especialmente en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida, que reciben tratamiento con aciclovir oral por tiempo prolongado (27).

El dilema de la aparición de resistencia al aciclovir justifica la investigación de nuevos antivirales con actividad in vitro contra el virus varicela-zoster, como el Bvaralú, el penciclovir y otros (25).

En este estudio 66 de los 86 casos recibieron tratamiento con aciclovir (78.7%) o ribavirina (21.3%). La mayoría (51.5%), recibió tratamiento más de 48 hrs después del inicio de la sintomatología.

No hubo diferencia significativa en la presencia de complicaciones, ni en el número de defunciones en los pacientes que recibieron o no tratamiento. Así como tampoco se encontraron diferencias en el grupo que recibió aciclovir, al compararlo con el grupo de pacientes que recibió ribavirina. No obstante, no es posible hacer conclusiones de estos resultados, ya que se trata de un estudio retrospectivo y no es posible comparar los grupos.

Existen dos métodos para prevenir la varicela: la administración pasiva de anticuerpos y la vacuna con virus vivos atenuados. El plasma con anticuerpos específicos contra el virus varicela zoster también es útil, previniendo o modificando la varicela en niños inmunocomprometidos, sin embargo en la actualidad su uso prácticamente se ha abandonado, debido al riesgo inherente a la transfusión de sangre y sus derivados, de adquirir otros virus, entre los que se encuentra el virus de la inmunodeficiencia humana (28).

La administración pasiva de anticuerpos se realiza actualmente en forma de gammaglobulina específica contra varicela zoster. La limitación de la inmunización pasiva es la necesidad de reconocer en forma temprana la exposición al virus, y muchas veces ésta pasa desapercibida. Un segundo problema es el catabolismo rápido de la inmunoglobulina, por lo que los pacientes requieren administración de ésta para cada exposición subsecuente, cuando ocurre más de 4 semanas después de la administración del biológico (25).

Se ha reportado una incidencia de neumonitis en 11-15% de los niños inmunosuprimidos con varicela que reciben inmunización pasiva, y algunos autores no han observado una disminución significativa en la incidencia de varicela, a pesar de su uso (8)

En 1974 investigadores japoneses desarrollaron una vacuna de virus atenuados con la cepa Oka (29). Esta vacuna ha sido estudiada extensamente en Europa y Estados Unidos, tanto en adultos y niños sanos, como en inmunocomprometidos. La mejor respuesta inmune a la vacuna ocurre en niños sanos. En niños en tratamiento con quimioterapia se observa seroconversión sólo en 80 a 85% de los casos después de la primera dosis de vacuna, sin embargo con una segunda dosis el índice de seroconversión aumenta al 90-98%. Aproximadamente el 50% de los niños inmunodeficientes vacunados presentan reacciones secundarias en las primeras 6 semanas. Los principales son cefalea, fiebre, neutropenia, trombocitopenia, exantema viral y síntomas respiratorios altos. Aproximadamente 20% de los niños con varicela secundaria a la vacuna requieren tratamiento con aciclovir, pero en todos los casos la infección se resuelve rápidamente. Se ha reportado transmisión de virus vacunal a contactos cercanos (15%), pero en éstos la infección siempre es leve. Después de la administración de la vacuna, el índice de ataque en niños con exposición a varicela disminuye de un 80 - 90% ha solamente el 15%, y cuando desarrollan varicela es modificada y menos grave. A diferencia de lo reportado anteriormente, estudios recientes demuestran persistencia de anticuerpos en 92% de los vacunados hasta 8 a 10 años después de la administración del biológico (30,31,32).

CONCLUSIONES

1. La severidad de la varicela y la frecuencia de complicaciones son mayores en niños inmunocomprometidos.
2. La complicación más frecuente de varicela en niños inmunocomprometidos es la neumonía.
3. La severidad de la varicela y la frecuencia de complicaciones son mayores en niños con linfopenia.

BIBLIOGRAFIA

1. Drwal-Klem LA, O'Donovan CA. Varicella in pediatric patients. *Ann Pharmacother* 1993; 27: 938-49.
2. Guess HA, Broughton DD, Melton LJ, Kurkland LT. Population based studies of varicella complications. *Pediatrics* 1986; 78(suppl): 723-7.
3. Weller TH. Varicella and herpes zoster. A perspective overview. *J Infect Dis* 1992; 166(Suppl 1): 1-6.
4. Bullowa JGM, Wishik SM. Complications of varicella. I. Their occurrence among 2534 patients. *Am J Dis Child* 1935; 9:23-32.
5. Gordon JE. Chickenpox. An epidemiological review. *Am J Med Sci* 1962; 224: 132.
6. Preblud SR. Varicella: Complications and costs. *Pediatrics* 1986; 78(suppl): 728-35.
7. Weller TH. Varicella and herpes zoster. Changing concepts of the natural history, control, and importance of a not so benign virus. *N Engl J Med* 1983; 309: 143-9.
8. Feldman S, Lott L. Varicella in children with cancer. Impact of antiviral therapy and prophylaxis. *Pediatrics* 1987; 80: 465-72.
9. Feldhoff CM, Balfour HH, Najarian JS. Varicella in children with renal transplants. *J Pediatr* 1981; 98: 23-31.
10. McGregor RS, et al. Varicella in pediatric orthotopic liver transplant recipients. *Pediatrics* 1989; 83: 256-61.
11. Lynfield R, Herrin JT, Rubin RH. Varicella in pediatric renal transplant recipients. *Pediatrics* 1992; 90: 216-20.
12. Finkel KC. Mortality from varicella in children receiving adrenocorticosteroids and adrenocorticotropin. *Pediatrics* 1961; 28: 436-41.

ESTA COPIA ES UN
LIBRO DE LA BIBLIOTECA

13. Clogg DK. Varicella in children receiving steroids for asthma. Risks and management. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11: 419-20.
14. Schell DH. Risks of chickenpox in asthmatic children receiving inhalation steroids and therapeutic recommendations. *Pediatr Infect Dis J* 1993; 12: 174-5.
15. Feldman S, Hughes WT. Varicella in children with cancer: Seventy-seven cases. *Pediatrics* 1975; 56: 388-96.
16. Balfour HH. Varicella-Zoster Virus infections in immunocompromised hosts: A review of the natural history and management. *Am J Med* 1988; 85(suppl 2A): 68-73.
17. Nyerges G, Meszner S. Treatment of chickenpox in immunocompromised children. *Am J Med* 1988; 85 (Suppl 2A): 94-5.
18. Whitley RJ. Therapeutic approaches to varicella-zoster virus infections. *JID* 1992; 166(suppl 1): 51-7.
19. Arvin AM, Kushner JH, Feldman S, et al. Human leucocyte interferon for the treatment of varicella in children with cancer. *N Engl J Med* 1982; 306: 761-5.
20. Whitley R, Hilty M, Haynes R, et al. Vidarabine therapy of varicella in immunosuppressed patients. *J Pediatr* 1982; 101: 125-131.
21. Whitley RJ, Soong SJ, Dolin R, et al. Early vidarabine therapy to control the complications of herpes zoster in immunosuppressed patients. *N Engl J Med* 1982; 307: 971-5.
22. Shepp DH, Dandliker PS, Meyers JD. Treatment of varicella-zoster virus infection in severely immunocompromised patients: A randomized comparison of acyclovir and vidarabine. *N Engl J Med* 1986; 314: 208-12.
23. Balfour HH. Intravenous acyclovir therapy for varicella in immunocompromised children. *J Pediatr* 1984; 104: 134-8.
24. Probe DG, Kirk LE, Keeney RE. Acyclovir therapy of chickenpox in immunosuppressed children: A collaborative study. *J Pediatr* 1982; 101: 622-5.

25. Balfour HH. Varicella-zoster virus infections in the immunocompromised host. Natural history and treatment. *Scand J Infect* 1991, Suppl 78: 69-74.
26. Weller TW. Varicella and herpes zoster. Changing concepts of the natural history, control, and importance of a not-so-benign virus. (Second of two parts). *N Engl J Med* 1983, 309: 1434-40.
27. Jacobson MA, Berger TG, Fikrig S, et al. Acyclovir-resistant varicella zoster infection after chronic oral acyclovir therapy in patients with the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Ann Intern Med* 1990; 112: 1887-191.
28. Balfour HH, Groth KE, McCullough J, et al. Prevention or modification of varicella using zoster immune plasma. *Am J Dis Child* 1977, 131: 693-9.
29. Takahashi M, Otsuka T, Okuno Y. Live vaccine used to prevent the spread of varicella in children in hospital. *Lancet* 1974, 2: 1288-90.
30. Gershon AA, LaRussa P, Hardy I, et al. Varicella vaccine. The american experience. *JID* 1992; 166 (Suppl 1): 63-8.
31. Arbeter AM, Granowetter L, Starr SE, et al. Immunization of children with acute lymphoblastic leukemia with live attenuated varicella vaccine without complete suspension of chemotherapy. *Pediatrics* 1990; 85: 338-44.
32. Gershon AA, Steinberg SP. Persistence of immunity to varicella in children with leukemia immunized with live attenuated varicella vaccine. *N Engl J Med* 1989, 320: 892-7.