

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

UMAE HOSPITAL DE PEDIATRIA

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

**Vacuna de varicela en niños con VIH-SIDA: seroconversión y
seguridad en pacientes con inmunosupresión moderada y sin
inmunosupresión**

TESIS

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN

PEDIATRÍA

PRESENTA:

DRA. DULCE MARÍA NIETO DOMÍNGUEZ

Tutor: M. en C. Dr. Eric Moisés Flores Ruiz

Cotutor: M. en C. Dr. Guillermo Vázquez Rosales

Colaboradora: Q.F.B. Teresa Álvarez Muñoz



MÉXICO, D.F.

2006



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.

DEDICATORIA

A Dios

Por ser el mejor compañero en mi vida, estando siempre disponible en mis momentos de frustración y de éxito, y por permitirme llegar a donde estoy.

A mis padres: Silvia y Salvador

Por el apoyo incondicional durante estos años de estudio, por su esfuerzo y dedicación para educarme y disciplinarme, por sus palabras de aliento en los días difíciles y la alegría compartida en los buenos momentos.

A mi tutor Dr. Eric Flores

Por su paciencia para guiar la realización de este trabajo y sus correcciones, y ser un ejemplo para mi formación profesional.

Al Dr. Guillermo Vázquez

Por su entusiasta y original propuesta para este trabajo, así como sus sugerencias y correcciones, además de ser un ejemplo a seguir como médico y como ser humano.

AGRADECIMIENTOS

Al personal del laboratorio de virología e inmunología:

Q.F.B. Teresa Álvarez Muñoz

Q.F.B. Otón Rojas Montes

Aux. lab Mario Valle Aguirre

Tec. Lab María de los Remedios Sandoval Yoval

Q.F.B. Beatriz Nieva García

Ya que sin su desinteresada cooperación, no habría sido posible reunir los datos serológicos correspondientes.

Al Dr. Leoncio Peregrino

Por su invaluable cooperación como encargado de la clínica de VIH-SIDA en conjunto con el Dr. Vázquez, esperando que los resultados de este trabajo sean de utilidad para sus pacientes.

A mis compañeros residentes de Infectología

Dra. Mirna Arano, Dra. Gloria Huerta, Dra. Rocío Fontanelli, y Dr. Daniel Pacheco tanto por su interés y cooperación en la toma de muestras como por su apoyo moral durante la realización de este trabajo.

INDICE

Resumen	6
Antecedentes	7
Justificación	12
Planteamiento del problema	13
Objetivos / Hipótesis	14
Material y métodos	15
VARIABLES	16
Descripción general del estudio	21
Resultados	26
Tablas y gráficas	30
Discusión	35
Conclusiones	39
Bibliografía	40
Hoja de consentimiento informado	42
Hoja de recolección de datos	43

RESUMEN ESTRUCTURADO

TESIS: Vacuna de varicela en niños con VIH-SIDA: seroconversión y seguridad en pacientes con inmunosupresión moderada y sin inmunosupresión.

INTRODUCCION: La varicela es una enfermedad frecuente en la infancia que raramente se complica en niños sanos, en huéspedes inmunocomprometidos se incrementa en forma importante el riesgo de complicaciones llegando a ser fatal. Para su prevención se dispone de una vacuna de virus vivos atenuados, segura y eficaz en niños sanos; esta autorizada su aplicación en niños con VIH-SIDA sin inmunosupresión, esta contraindicada en los pacientes que cursan con inmunosupresión severa, no se consideran los pacientes con inmunosupresión moderada

OBJETIVO: Determinar la eficacia y seguridad de la vacuna de varicela en niños con VIH-SIDA e inmunosupresión moderada y compararla con lo observado en pacientes sin inmunosupresión

MATERIAL Y MÉTODOS: estudio cuasi-experimental realizado en el Hospital de Pediatría CMN SXXI, con todos los pacientes susceptibles para varicela de la clínica de VIH-SIDA del servicio de Infectología, con inmunosupresión moderada y sin inmunosupresión, se solicitó consentimiento informado por escrito. Se determinaron niveles de IgG anti-varicela basal, y seis semanas después de cada dosis de vacuna, se consideraron sero-protectores niveles ≥ 250 mUI/ml. Se aplicaron dos dosis de vacuna con un intervalo de 6 semanas, se realizó seguimiento de efectos adversos hasta seis semanas después de la segunda dosis de vacuna.

RESULTADOS: se incluyeron 12 pacientes con inmunosupresión moderada y alcanzó sero-protección en 56% de los casos; el grupo sin inmunosupresión incluyó 13 pacientes con sero-protección en 84%. Los efectos adversos observados: inmunosupresión moderada: fiebre 8.3%, cefalea y dolor local 16%. Sin inmunosupresión: Fiebre 7.6%, cefalea y dolor local 15.3% siendo una frecuencia similar a lo reportado en niños sanos. No hubo ningún caso de enfermedad vacunal ni complicaciones por la vacunación.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES: Encontramos una frecuencia mayor de sero-protección en respuesta a la vacuna de varicela en los niños sin inmunosupresión, inherente a un *mejor* estado inmunológico en un nivel similar a lo observado en niños sanos; en niños con inmunosupresión moderada, la respuesta fue menor pero importante considerando el estado inmunológico y destacamos una frecuencia similar de efectos adversos, así como ningún efecto grave que parezca contraindicar la aplicación de la vacuna. Es importante realizar más estudios ya que la muestra es pequeña, pero los resultados observados nos permiten concluir en este estudio: 1) la sero-protección en niños sin inmunosupresión es similar a la observada en niños sanos 2) la sero-protección en inmunosupresión moderada es importante pero menor a la esperada sin inmunosupresión, por lo que 3) es posible que una tercera dosis de vacuna en estos pacientes mejore el porcentaje de sero-protección, y 4) la vacuna es segura en pacientes con inmunosupresión moderada ya que la frecuencia de efectos adversos es similar a lo esperado en otros grupos.

ANTECEDENTES

La varicela es una enfermedad exantemática altamente contagiosa causada por el virus de Varicela Zoster (VZV) de la familia herpes virus; tiene una presentación estimada de 4 millones de casos por año en Estados Unidos de Norteamérica, causando 10,000 hospitalizaciones y 100 defunciones anuales; en México se reportaron 325,782 casos durante el 2005 según la Dirección General de Epidemiología. Los grupos de mayor riesgo para la presentación de la enfermedad son los preescolares y escolares, ocurriendo un 33% de los casos en niños de 1 a 4 años y 44% de casos entre 5 y 9 años. La tasa de mortalidad posterior a la introducción de la vacuna, en niños inmunocompetentes se reporta de 6.23/100,000 lactantes, de 0.75 en preescolares y escolares, 2.7 entre 15 y 19 años, y de los 30 a 49 años incrementa a 25.2/100,000 casos¹. Para niños inmunocomprometidos y sin tratamiento, la mortalidad llega a ser hasta de 7 a 14% y en adultos puede ser hasta de 50%². Se transmite de persona a persona por contacto directo con mucosas infectadas o por vía aérea mediante secreciones respiratorias. La transmisión a los contactos domiciliarios puede ser hasta de 90% y los casos familiares secundarios pueden tener una enfermedad más severa que el caso índice³. El periodo de incubación va de 10 a 21 días, con promedio de 14, y el de mayor contagiosidad se estima de 1 a 2 días antes de la aparición del exantema y se extiende hasta que todas las vesículas han desaparecido⁴. En el cuadro clínico puede haber pródromos que incluyen fiebre, malestar general, anorexia, y cefalea que aparecen entre 24 y 48 horas antes del exantema el cual inicia en cuero cabelludo, cara o tronco. El exantema consiste en máculas eritematosas pruriginosas que evolucionan a vesículas transparentes que se opacifican y umbilican en 24 a 48 horas. Estas lesiones evolucionan a costras y simultáneamente aparecen nuevas máculas, siendo la característica patognomónica de la varicela la presencia de lesiones en diferentes estadios, presentando en promedio de 300 a 400 lesiones, pero en las formas severas pueden aparecer hasta 1500. Al caer la costra queda una zona hipo o hiperpigmentada, y si se infectó, quedará cicatriz². La enfermedad es autolimitada, el brote de lesiones dura aproximadamente 4 a 5 días⁴. Las complicaciones son raras en pacientes previamente sanos. Las más frecuentes son infecciones bacterianas como celulitis, impétigo o adenitis debido a *Staphylococcus sp*, *Streptococcus pyogenes* reportado hasta en 5%³, o por *Streptococcus B-hemolítico* del

grupo A, causante este último de fascitis necrosante. Se ha reportado ataxia cerebelosa aguda en 1 por cada 4000 casos; encefalitis con una incidencia de 1.7 por cada 100,000 casos con una mortalidad de 5 a 20%; neumonía viral aunque este cuadro es más común en adultos y niños inmunocomprometidos; varicela hemorrágica con 70% de mortalidad; y otras alteraciones menos comunes como hepatitis, artritis, miocarditis, glomerulonefritis, síndrome de Reye⁵ y trombocitopenia leve en 1-2%².

La enfermedad suele ser más severa en adolescentes y adultos, siendo el riesgo de complicaciones y muerte de 10 a 20 veces mayor que en los niños; como reactivación se presenta herpes zoster con lesiones vesiculares distribuidas sobre los dermatomas sensoriales, causando neuralgia postherpética. En adultos también es común la neumonía como complicación.

En pacientes inmunocomprometidos la fase de viremia es más prolongada y por lo tanto es mayor el tiempo de contagiosidad y de diseminación a órganos tales como pulmón, cerebro e hígado, dando mayor riesgo de complicaciones como neumonitis, meningoencefalitis y hepatitis. Así mismo, el exantema es más severo y progresivo caracterizado por erupción continuada de las lesiones y fiebre elevada en la 2ª semana de la enfermedad; también se ha reportado mayor frecuencia de varicela hemorrágica. La varicela crónica o recurrente (herpes zoster diseminado) puede desarrollarse con nuevas lesiones que aparecen durante meses³.

En los pacientes con infección por Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) puede ocurrir enfermedad diseminada severa hasta en un 30%¹. Se desarrolla herpes zoster hasta en 70% en niños no vacunados y con bajos niveles de linfocitos T CD4⁺ en el momento de la presentación de la varicela, desarrollando el zoster en promedio 1.9 años después del cuadro de varicela⁶, mientras que el riesgo es de sólo 10% si la infección ocurre durante el periodo de reconstitución inmunológica en pacientes previamente vacunados⁷. En el estudio de Gershon en el que describe la evolución natural de varicela en pacientes infectados con VIH, encontró que los pacientes no vacunados que desarrollaron herpes zoster, tenían menos de 15% de células TCD4⁺ en el momento de inicio del cuadro de varicela, además de tener un alto riesgo de reactivación de varicela, con una incidencia de

467 casos por 1000 personas-año de observación. En este mismo estudio, que incluyó 30 niños, se presentó neumonía en un paciente sin llegar a ser de evolución fatal, pero ameritando intubación a pesar de la administración de aciclovir e inmunoglobulina G para varicela. Se infirió que la integridad de los linfocitos T CD8⁺ en pacientes con VIH juega un rol importante en la recuperación de la varicela evitando mayor incidencia de casos severos y/o fatales⁶.

El tratamiento de la infección primaria es de soporte, incluyendo antipiréticos (evitando uso de antipiréticos no esteroideos por mayor riesgo de severidad) y antihistamínicos, control térmico de temperatura y baños secantes para control del prurito. Se debe evitar el uso de aspirina por el riesgo de desarrollar síndrome de Reye. El uso rutinario de aciclovir no se recomienda para niños previamente sanos mayores de 2 años y menores de 12 años ya que la enfermedad suele tener un curso benigno y autolimitado, aunque algunos estudios reportan disminución de la severidad de los síntomas si se usa dentro de las primeras 24 h de inicio del exantema. Se debe usar aciclovir oral para niños en riesgo de enfermedad de mayor severidad, como los mayores de 12 años, pacientes con enfermedades crónicas o con tratamiento crónico con esteroides o aspirina. El aciclovir intravenoso se indica en pacientes inmunocomprometidos iniciándolo en las primeras 24 h de la aparición del exantema, con ajuste de la dosis en caso de disfunción renal. El Foscarnet intravenoso es la alternativa en caso de infección resistente a aciclovir⁴. El famciclovir y valaciclovir se han aprobado también para el tratamiento de pacientes adultos³.

Las medidas de prevención diferentes de la vacunación son difíciles de establecer, ya que la enfermedad es contagiosa desde 48 h antes de la aparición del exantema; en los familiares expuestos no es recomendable el aciclovir profiláctico, ya que incrementa la selección de virus resistentes⁵. También se debe evitar la hospitalización de pacientes con cuadro activo de varicela, a menos que exista una clara indicación de manejo nosocomial, en cuyo caso deberá manejarse con medidas de aislamiento respiratorio, evitar contacto con otros pacientes, y si hubo contacto en estos pacientes se debe administrar aciclovir 7 días después de la exposición (posterior a primera viremia); también se puede administrar la vacuna de varicela dentro de los primeros 3 días de la exposición, o bien

inmunoglobulina para varicela (VZIG) tan pronto como sea posible en los primeros 4 días para prevenir la enfermedad⁴ o bien disminuir su intensidad. En el paciente infectado hospitalizado, además de las precauciones convencionales, se recomiendan precauciones aéreas y de contacto durante 5 días después del inicio del exantema y todo el tiempo que dure la erupción. Los escolares con varicela pueden regresar a la escuela cuando todas las vesículas hayan desaparecido. Las personas susceptibles y con alto riesgo de desarrollar la enfermedad, deben recibir VZIG en las primeras 96 h de la exposición, otra indicación de administración de VZIG es para personal de salud en contacto estrecho con el paciente índice durante más de una hora, niños inmunocomprometidos y embarazadas susceptibles^{3,4}. La forma más efectiva de prevención es la vacunación generalizada.

La vacuna de varicela de virus atenuados (VARIVAX/Merck) fue autorizada en Marzo de 1995, se compone de la cepa Oka de virus vivos atenuados de VZV, aislada en Japón a principios de 1970 a partir del fluido vesicular de un niño previamente sano que cursó con infección natural por varicela y esta muestra fue atenuada mediante propagación secuencial en cultivos de células humanas de pulmón embrionario, células embrionarias de cerdos Guinea y células diploides humanas (WI-38). Posteriormente el virus se hizo pasar por otros cultivos de células diploides humanas (MRC-5) en un total de 31 pasos. La vacuna es un liofilizado que debe reconstituirse, se mantiene a temperatura ambiente durante 30 minutos y contiene más de 1,350 unidades formadoras de colonias de virus Oka VZV por cada dosis de 0.5 ml. Cada 0.5 ml también contienen 12.5 mg de gelatina hidrolizada, cantidades traza de neomicina y suero fetal bovino, 25 mg de sucrosa y componentes residuales de células MRC-5. La vacuna no contiene conservadores. Para mantener su potencia, la vacuna debe mantenerse congelada a una temperatura promedio menor o igual a -15°C . El diluyente se guarda separado ya sea a temperatura ambiente o en refrigerador. Una vez reconstituida, la vacuna se debe usar inmediatamente para minimizar la pérdida de potencia. Se deberá desechar si no se utiliza dentro de los siguientes 30 minutos de haberse reconstituido¹.

Para niños sanos susceptibles, la vacuna se aplica entre 12 meses y 12 años de edad con una dosis única de 0.5ml subcutánea; para aquellos de 13 años y mayores se dan 2 dosis de 0.5ml subcutánea con intervalo de 4 a 8 semanas⁸. La efectividad reportada en este

grupo es de 86% para la enfermedad común y de 100% para prevención de formas severas, otorgando protección inmunitaria durante al menos 11 años y hasta de 20 años según reportes de algunos estudios⁸. Los efectos adversos tras la vacunación suelen ser leves, 20% de los vacunados refieren dolor y enrojecimiento en el sitio de inyección, 3-5% desarrollan un exantema localizado, otro 5% presenta un exantema similar al cuadro de varicela entre los 5 y 26 días después de la vacunación pero de menor intensidad, sólo con 2 a 50 lesiones maculopapulares, no vesiculares, temperatura no mayor de 37.8°C y de corta duración. Se han reportado algunos efectos adversos severos tales como encefalitis, ataxia, eritema multiforme, síndrome de Stevens Johnson, neumonía y herpes zoster con una tasa de 2.8 por cada 100,000 dosis⁸. En cuanto al riesgo de transmisión de la enfermedad a partir de un paciente vacunado, la CDC reporta que la transmisión del virus vacunal desde un paciente inmunocompetente a los contactos susceptibles es poco probable, pero este riesgo en caso de pacientes inmunocomprometidos es más alto y se asocia a la presencia de exantema posterior a la vacunación. A partir de niños inmunocompetentes sólo se han reportado 3 casos después de 30 millones de dosis aplicadas³, en tanto que el único reporte de pacientes inmunocomprometidos inmunizados con vacuna de varicela, ha sido en niños con leucemia, desarrollando la infección por virus vacunal en 17% de los 88 familiares expuestos, presentando exantema moderado en 11 casos con máximo 40 lesiones¹.

En los pacientes con infección por VIH la respuesta ante vacunas de virus vivos atenuados y antígenos inactivados puede disminuir a medida que avanza la infección por VIH, es por ello que las inmunizaciones se deben aplicar teniendo en cuenta su estado inmunológico, habiéndose determinado como contraindicación absoluta el tener una inmunosupresión severa, definida como una cuenta de linfocitos T CD4⁺ y un porcentaje de linfocitos totales según la edad de la siguiente manera: para la edad de 1 a 5 años <500/ μ L (<15%); y para 6 a 12 años <200/ μ L (<15%)⁹. Se ha considerado la aplicación de vacuna de varicela para niños con infección por VIH asintomáticos o moderadamente sintomáticos con una estadificación N1 o A1, o con porcentajes de linfocitos T-CD4⁺ mayor o igual al 25% para la edad: de 1 a 5 años >1000/ μ L y de 6-12 años >500/ μ L^{9,10}. En este aspecto, Levin y colaboradores reportan en su estudio una seroconversión (formación de anticuerpos específicos para varicela) en al menos 60% de los pacientes vacunados, aplicando 2 dosis

de vacuna con intervalo de 12 semanas entre ambas, encontrando como efectos adversos sólo fiebre, eritema en el sitio de infección y en 2 casos de 41 vacunados se presentó exantema maculopapular con menos de 50 lesiones, sugiriendo al final la realización de nuevos estudios que incluyan a pacientes con infección de VIH con mayor compromiso inmunológico¹¹.

Se han informado incrementos transitorios de la Carga Viral (CV) de VIH después de la administración de algunas vacunas, pero el significado clínico de estos incrementos no se conoce, y no ha afectado la supervivencia a largo plazo⁹. Además de que ya se ha reportado que la CV retorna a sus niveles basales en las siguientes 6-8 semanas¹². De manera simultánea, la vacuna de varicela en estos pacientes otorga cierta protección para el desarrollo de herpes zoster, con un riesgo de sólo 10% durante la etapa de reconstitución inmunológica⁷.

Dado que el curso clínico de varicela en pacientes con VIH es severo cuando cursan con inmunosupresión severa, está contraindicada la vacunación en estos casos por el riesgo de efectos adversos graves secundarios al virus vacunal; para los pacientes con inmunosupresión moderada en las recomendaciones de la vacuna de varicela no se considera su aplicación pero tampoco se contraindica. Puesto que las complicaciones del virus salvaje se observan en casos de inmunosupresión severa, y que las complicaciones son mucho menores con el virus vacunal, consideramos mayor el beneficio que el riesgo del uso de la vacuna en este grupo de pacientes.

JUSTIFICACIÓN

La administración de la vacuna de varicela está aprobada por la ACIP (Advisory Committee on Immunization Practices) para niños con inmunodeficiencia que tengan un porcentaje de células T-CD4⁺ mayor de 25%. En este estudio se propuso la vacunación para pacientes con inmunosupresión moderada que cuenten con un porcentaje de células T-CD4⁺ entre 15 y 24%, especialmente porque no se ha definido en la literatura los criterios para vacunación en estos pacientes, sólo se cuenta con las contraindicaciones absolutas en pacientes con inmunosupresión severa y la indicación clara para aquellos sin inmunocompromiso; consideramos que la aplicación de la vacuna ofrece protección para la presentación de la enfermedad, y que existe un riesgo mínimo de que se desarrolle un cuadro de varicela post vacunal, que de cualquier manera se esperaría menos intensa que con la infección con el virus salvaje, la cual tiene mayor riesgo de avanzar a formas severas de la enfermedad. Este estudio se realizó en el Hospital de Pediatría CMN SXXI que es un centro de 3er nivel que brinda atención a pacientes con VIH-SIDA, en cuya clínica de VIH se analiza el estado inmunológico y estadio de la infección de cada paciente para la aplicación de la vacuna ya que consideramos que la vacunación representa mayor beneficio que el riesgo de contraer la infección por el virus salvaje.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Está aprobada la aplicación de vacuna de varicela para niños con infección con VIH-SIDA sin inmunosupresión, es decir, que cuenten con un porcentaje de linfocitos T CD4 mayor de 25% para la edad, sin embargo no existe en la literatura una recomendación para aquellos niños con infección por VIH-SIDA con inmunosupresión moderada, y siendo una población susceptible con gran morbimortalidad por la infección natural, se propone también en ellos la vacunación contra varicela, surgiendo la pregunta:

¿La seroconversión y seguridad tras la aplicación de la vacuna de varicela en niños con infección con VIH-SIDA e inmunosupresión moderada son similares a la presentada por aquellos que no cursan con inmunosupresión?

OBJETIVO

GENERAL:

Determinar el porcentaje de seroconversión y la seguridad de la vacuna de varicela en niños con infección por VIH-SIDA sin inmunosupresión y con inmunosupresión moderada.

ESPECÍFICO:

1. Determinar el porcentaje de seroconversión posterior a 2 dosis de vacuna de varicela en niños con infección por VIH sin inmunosupresión y con inmunosupresión moderada.
2. Describir los efectos adversos secundarios a la administración de vacuna de varicela en niños con infección por VIH sin inmunosupresión y con inmunosupresión moderada.

HIPÓTESIS

GENERAL:

Se espera que ambos grupos de pacientes desarrollen una respuesta de formación de anticuerpos en cantidad suficiente para alcanzar niveles de protección y de acuerdo a reportes de estudios previos, los efectos adversos serán de poca importancia.

ESPECIFICA

1. Posterior a 2 dosis de vacuna de varicela, se alcanzará seroconversión en 60% de los pacientes con infección por VIH sin inmunosupresión y con inmunosupresión moderada.
2. Los efectos adversos secundarios serán similares en pacientes con infección por VIH sin inmunosupresión y con inmunosupresión moderada.

MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO DE ESTUDIO

Es un estudio cuasi experimental

SITIO DE REALIZACIÓN

Clínica de VIH-SIDA y Laboratorio de Virología del Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI

UNIVERSO DE ESTUDIO

Pacientes con diagnóstico de VIH-SIDA susceptibles para varicela, que acudieron a su cita programada en la Consulta Externa del servicio de Infectología y que reunieron las siguientes características:

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes mayores de 12 meses
- Sin inmunocompromiso, con porcentaje T-CD4⁺ mayor de 25% o número absoluto mayor de 1000 células/mm³ para niños entre 1-5 años, o mayor de 501 células/mm³ después de los 5 años, se integraron al grupo A
- Pacientes con inmunosupresión moderada con T-CD4⁺ entre 15 y 25% o número absoluto entre 500 a 999 células/mm³ en niños de 1 a 5 años y 200 a 499 células en mayores de 5 años, formaron el grupo B
- Sin antecedente clínico ni por exploración física de haber padecido varicela
- Padres que aceptaron la vacunación del paciente

CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN

- Cursar con inmunosupresión severa, con CD4⁺ <15% o en cuenta total de acuerdo a la edad
- Pacientes recibiendo quimioterapia o esteroides sistémicos.
- Que a la exploración física presentaron cicatrices o al interrogatorio se encontraron datos indicativos de haber padecido previamente un cuadro de varicela
- Pacientes con antecedente de infección por varicela

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Vacunación incompleta
- Tener determinación basal positiva de IgG sérica específica para virus varicela zoster (VVZ-IgG)
- Información clínica incompleta en el seguimiento

VARIABLES DE ESTUDIO

* Variables independientes

- **Vacuna de varicela**

Definición conceptual: Producto biológico que contiene virus vivos atenuados de la cepa Oka, para inducir inmunidad activa frente a la enfermedad de varicela y sus formas graves.

Definición operacional: aplicación de vacuna de varicela, dosis de 0.5 ml subcutánea en deltoides izquierdo, aplicada en dos dosis con diferencia 6 semanas.

Escala: nominal

Categoría: vacunado.

- **Estado inmunológico de la enfermedad**

Definición conceptual: clasificación de la infección por VIH-SIDA según el porcentaje de células sanguíneas T CD4⁺ para la edad, expresando el nivel de inmunocompromiso con números 1, 2, 3 de menor a mayor deterioro de la función inmune (ver tabla 1)¹³

Definición operacional: 1) sin inmunocompromiso, 2) inmunosupresión moderada

Escala: dicotómica nominal

Categoría: sin inmunosupresión o con inmunosupresión moderada

Tabla 1. Categorías inmunológicas según el recuento de T CD4⁺ en niños con infección por VIH.

Categorías	< 12 meses		1 –5 años		6 – 12 años	
	No/mm ³	%	No/mm ³	%	No/mm ³	%
1) Sin inmunocompromiso	>1500	> 25	> 1000	> 25	> 500	> 25
2) Inmunosupresión mod	750-1,499	15-24	500-999	15-24	200-499	15-24
3) Inmunosupresión severa	< 750	< 15	< 500	< 15	< 200	< 15

*** Variables dependientes:**

- **Porcentaje de Seroconversión**

Definición conceptual: porcentaje de niños que forman anticuerpos en respuesta a un estímulo antigénico.

Definición operacional: porcentaje de niños que incrementen sus niveles de VVZ-IgG con respecto a la determinación basal.

Escala: cuantitativa continua para recolección , nominal dicotómica para análisis.

Categoría: seroconversión positiva o negativa.

- **Porcentaje de seroprotección**

Definición conceptual: porcentaje de pacientes que forman anticuerpos en respuesta a un estímulo antigénico con un nivel de títulos suficiente que evite la presentación de la enfermedad.

Definición operacional: porcentaje de pacientes que alcancen niveles de VVZ-IgG \geq 250 mUI/ml con técnica de ELISA.

Escala: Cuantitativa continua para recolección, nominal dicotómica para análisis.

Categoría: seroprotección positiva o negativa.

- **Efectos adversos temporalmente asociados a la vacuna:**

Definición conceptual: presentación de signos o síntomas anómalos o no deseados posterior a la administración de un fármaco o aplicación de un producto biológico a un paciente, que puede causar desde escasa molestia hasta eventos graves que amenazan la vida del mismo.

Definición operacional: se consideraron efectos adversos asociados a la administración de la vacuna la presencia de dolor o eritema en sitio de aplicación, exantema maculopapular o vesicular, fiebre, cefalea, neumonía, encefalitis (se consideran en apartados), cuando se hubieran presentado cualquiera de estos en los 40 días posteriores a la administración de la vacuna.

Escala: nominal dicotómica.

Categoría: con o sin efectos adversos temporalmente asociados a la vacuna.

* **SISTÉMICOS:**

- **Fiebre**

Definición conceptual: temperatura corporal medida con termómetro de mercurio durante 5 minutos a nivel axilar, siendo de 38°C sostenido durante una hora, o tres picos igual o mayor de 38.3°C incluso menor de una hora de duración.

Definición operacional: se consideró fiebre la temperatura axilar de 38°C mantenida durante una hora, o cualquier pico de 38.3°C o mayor, sin importar el tiempo de duración.

Escala: cuantitativa continua para la recolección, nominal dicotómica para el análisis.

Categoría: con o sin fiebre.

- **Infección postvacunal**

Definición conceptual: erupción cutánea que puede tener diversas lesiones ya sea sólo regiones eritematosas de bordes irregulares con incremento de temperatura local, máculas, pápulas o vesículas, usualmente acompañadas de prurito.

Definición operacional: se consideró infección postvacunal a la presencia de cualquier número de lesiones cutáneas ya sean máculas, pápulas o vesículas con aparición en los 40 días posteriores a la aplicación de la vacuna.

Escala: nominal dicotómica.

Categoría: con o sin infección postvacunal

- **Cefalea**

Definición conceptual: Dolor o molestia intracraneal bien localizada o difusa.

Definición operacional: se consideró presencia de cefalea si el paciente lo expresó como tal o bien si se encontró con irritabilidad, y señalaba o tocaba frecuentemente su cabeza como probable foco de molestia.

Escala: nominal dicotómica.

Categoría: con o sin cefalea.

***LOCALES:**

- **Eritema en sitio de aplicación**

Definición conceptual: enrojecimiento o inflamación de la piel o las membranas mucosas como resultado de la dilatación y congestión de los capilares superficiales.

Definición operacional: formación de zona de enrojecimiento en el sitio de aplicación de la vacuna.

Escala: cuantitativa continua para la recolección, nominal dicotómica para el análisis.

Categoría: con o sin eritema en el sitio de aplicación.

- **Dolor en sitio de aplicación**

Definición conceptual: sensación desagradable causada por una estimulación nociva en las terminales nerviosas sensoriales.

Definición operacional: molestia o irritabilidad expresada por el paciente de manera espontánea en el sitio de aplicación de la vacuna o al tocar este punto.

Escala: nominal dicotómica

Categoría: con o sin dolor en sitio de aplicación de la vacuna.

*** Variables demográficas:**

- **Edad**

Definición conceptual: escala de medición en relación al tiempo desde el nacimiento hasta el momento actual

Definición operacional: de 1 a 16 años

Escala: cuantitativa continua

Categoría: años.

- **Género**

Definición conceptual: sexo determinado genotípicamente por los cromosomas XX o XY y que fenotípicamente dan características de femenino o masculino respectivamente.

Definición operacional: masculino o femenino.

Escala: nominal dicotómica.

Categoría: masculino o femenino.

- **Peso**

Definición conceptual: atracción ejercida sobre un cuerpo por la fuerza de gravedad de la Tierra.

Definición operacional: cantidad en kilogramos determinada por báscula.

Escala: cuantitativa continua.

Categoría: kilogramos.

- **Talla**

Definición conceptual: estatura o medida de cabeza a pies.

Definición operacional: cantidad en centímetros medida con infantómetro

Escala: cuantitativa continua

Categoría: centímetros.

- **Estadio clínico de la enfermedad**

Definición conceptual: asociación de tipo de síntomas para clasificar en cuadros de menor a mayor severidad la evolución de la infección por VIH, así como la respuesta al tratamiento.

Definición operacional: clasificación clínica en categoría Asintomático (N), síntomas leves (A), moderados (B) o graves (C) (ver cuadro 1)¹³.

Escala: cuantitativa continua

Categoría: N, A, B o C.

Cuadro 1. Categoría clínica en niños con infección por VIH

N: asintomática.

Niños que no tienen signos ni síntomas de infección por VIH, o que presentan solamente una condición enlistada en la categoría A.

A: síntomas leves.

Niños con 2 o más de las siguientes condiciones, pero ninguna de las enlistadas en las categorías B o C. Linfadenopatía (más 0.5 cm en más de 2 sitios, bilateral= un sitio), hepatomegalia, esplenomegalia, dermatitis, parotiditis, infecciones recurrentes o persistentes de vías respiratorias altas, sinusitis y otitis media.

B: síntomas moderados.

Niños que tienen síntomas, que no se encuentran en las categorías A ni C, atribuidos a la infección por VIH: anemia $<8\text{gr/dl}$, neutropenia $< 1000/\text{mm}^3$ o trombocitopenia $< 100,000/\text{mm}^3$ persistente por más de 30 días, meningitis bacteriana, neumonía o sepsis, candidiasis orofaríngea que persiste por más de 2 meses en niños mayores de 6 meses, cardiomegalia, infección por citomegalovirus antes del mes de vida, diarrea recurrente o crónica, hepatitis, estomatitis por herpes simple recurrente, bronquitis por virus sincicial respiratorio, neumonitis, esofagitis con inicio antes del mes de edad, herpes zoster que involucra más de un dermatoma, mínimo 2 episodios; leiomiomasarcoma, neumonía intersticial o hiperplasia linfoidea pulmonar, nefropatía, fiebre por más de un mes, nocardiosis, toxoplasmosis de inicio antes del mes de edad o varicela diseminada (complicada).

C: síntomas graves.

Infecciones bacterianas graves múltiples o recurrentes en 2 años: sepsis, neumonía, meningitis, osteomielitis y abscesos; candidiasis esofágica pulmonar, coccidioidomicosis diseminada, criptococosis extrapulmonar, enfermedad por CMV que inicia después del mes de vida diferente de bazo, hígado y ganglios linfáticos; encefalopatía concurrente, infección por virus herpes simple (VHS) con úlceras mucocutáneas que persisten por más de un mes o con bronquitis, neumonitis o esofagitis en niños mayores de un mes; histoplasmosis diseminada, sarcoma de Kaposi, linfoma primario de cerebro, linfoma de Burkitt, inmunoblástico, de células grandes, B o de fenotipo desconocido, enfermedad diseminada o extrapulmonar de *Mycobacterium tuberculosis*; otras micobacterias diseminadas, neumonía por *Pneumocystis jiroveci*, leucoencefalopatía multifocal

progresiva, septicemia recurrente por *Salmonella no typhi*, toxoplasmosis cerebral en mayores de un mes de vida y síndrome de desgaste.

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO Y PROCEDIMIENTOS

Se incluyeron en el estudio pacientes de la Clínica de VIH-SIDA del servicio de Infectología del CMN SXXI. Se evaluaron tanto por el investigador como por los médicos adscritos al servicio de Infectología, interrogando de manera dirigida sobre el antecedente de haber padecido la enfermedad de varicela y se buscó intencionadamente en la exploración física alguna cicatriz de varicela. En caso de tener esta última, el paciente se consideró inmune al padecimiento y no fue candidato para administración de vacuna, en caso de no tener cicatrices se consideró positivo el antecedente cuando se refirió haber cursado con un cuadro compatible al interrogatorio (lesiones en diferentes estadios incluyendo la presencia de vesículas y costras de distribución centripeta).

En caso de reunir los criterios de inclusión y de que el familiar o tutor del paciente aceptara la vacunación, se le solicitó firmar la carta de consentimiento informado. Se revisó la última determinación de carga viral y cuantificación de linfocitos T CD4⁺ con citómetro de flujo. En caso de no cursar con inmunopresión severa se determinó si correspondía al grupo de inmunosupresión moderada o sin inmunocompromiso, se tomó muestra sérica basal para IgG específica contra varicela (VVZ-IgG) y se realizó la primera aplicación de la vacuna de varicela, una dosis de 0.5 ml subcutánea en el deltoides izquierdo.

Se realizó la determinación de VVZ-IgG con la prueba de ELISA específica para varicela del laboratorio Euroimmun (Seekamp 31 Lübeck Alemania); se excluyeron del estudio a los pacientes que tuvieron un reporte basal positivo de VVZ-IgG; si la muestra sérica basal era negativa para varicela, el paciente continuó el protocolo y en su siguiente cita de seguimiento 6 semanas después de la primera dosis, se tomó la segunda muestra de sangre para cuantificación de VVZ-IgG; se consideró seroconversión cuando se alcanzó >250 mUI/ml. En esta cita se aplicó la segunda dosis de vacuna de varicela, de acuerdo a las recomendaciones de la ACIP para pacientes inmunocomprometidos y se citó después de 6 semanas para tomar la tercera muestra sanguínea para determinación de

VVZ-IgG, cuyos títulos de anticuerpos se contrastaron con la primera determinación. De manera complementaria en ambas citas se tomó también muestra de CV y T CD4⁺ para vigilar posibles incrementos transitorios de CV y decremento de cuenta de T CD4⁺ posterior a la vacunación, ya que se ha reportado que esta situación revierte espontáneamente en 8 semanas, sin interferir en el control de la enfermedad.

Se explicó a los padres en el momento de presentar la carta de consentimiento informado, sobre los posibles efectos adversos que se podrían presentar posterior a la vacunación, se les proporcionó el número telefónico de los investigadores para comunicarse en caso de cualquier duda o eventualidad, además de que en cada cita de seguimiento se investigó sobre los efectos adversos en tiempo, duración e intensidad posterior a la aplicación de la vacuna, si ameritó acudir a servicios de Urgencias, o si se administró en su domicilio algún medicamento sintomático; esto se interrogó para la presencia de fiebre, cefalea, exantema, eritema y/o dolor en sitio de aplicación, y si hubo además alguna otra molestia diferente a las descritas. Se solicitó a los padres su número telefónico para que el investigador continuara la monitorización a distancia si el caso lo ameritaba. Si algún paciente hubiera desarrollado enfermedad postvacunal, se iniciaría manejo con aciclovir intravenoso a 10 mg x Kg cada 8h por 7 días en caso de gravedad; en enfermedad no grave se administraría a 20mg x kg por dosis en 5 dosis vía oral durante 7 días; aunque el contagio a partir del virus vacunal es muy raro (3 x 30 millones de dosis) se investigó susceptibilidad en los contactos, en caso de encontrarlos se hubiera manejado aciclovir oral a las dosis previas durante 5 días iniciando el día 7 post-exposición. Si un solo caso hubiese evolucionado a alguna forma grave de la enfermedad como neumonía, hepatitis, encefalitis u otra complicación, se habría suspendido el estudio por razones de seguridad para el resto de los pacientes. El día de ingreso al estudio, al presentar la carta de consentimiento informado, también se interrogó a los padres o adultos responsables del paciente si éstos ya padecieron varicela, en caso de ser susceptible, se explicó la recomendación de vacunarse para disminuir el riesgo de transmisión de la enfermedad con el virus vacunal aunque sólo se han reportado 3 casos de transmisión a familiares tras 14 millones de dosis aplicadas. Para los hermanos del paciente si también tenían la infección por VIH se siguió el mismo protocolo para inclusión a este estudio, y si eran sanos, se dió la opción de administrar la vacuna.

DETERMINACION IgG ANTIVARICELA POR TECNICA DE ELISA

A los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión, se les tomó una muestra de sangre por punción venosa ya sea del pliegue del brazo o dorso de la mano, extrayendo aproximadamente 5ml en tubo seco, mismo que se entregó al servicio de virología, donde se realizó centrifugado y extracción del plasma, separándolo en microtubos de ensayo y se congeló a -70° hasta el día de procesamiento. La prueba se realiza colocando 100 μ l del suero problema en las celdillas cubiertas de antígeno, se deja incubar a temperatura ambiente por 30 minutos, se lavan las celdillas 3 veces con 300 a 400 μ l del buffer de lavado proporcionado en el kit, dejando el buffer durante 30 a 60 segundos en cada celdilla, posteriormente se agregan 100 μ l de la enzima conjugada anti-IgG en cada celdilla, se deja incubar 30 minutos a temperatura ambiente y se vuelve a lavar 3 veces, posteriormente se agregan 100 μ l de sustrato de cromógeno en cada celdilla, se incuban 15 minutos más y se agregan 100 μ l de solución de ácido sulfúrico para detener la reacción y finalmente se realiza la medición cuantitativa a partir de una curva estándar, extrapolando punto a punto el valor de extinción proporcionado por el laboratorio. Euroimmun recomienda interpretar los resultados como positivos si la determinación de IgG es mayor o igual a 250 mUI/ml. Este procedimiento se repitió 6 semanas después de la 1ª y 2ª dosis de vacuna de varicela.

DETERMINACIÓN DE CARGA VIRAL

Se utilizó la prueba ultrasensible HIV Monitor 1.5 de COBAS AMPLICOR para la que se requieren 500 μ l de plasma humano, se centrifuga durante una hora, se retira el sobrenadante. Se añaden 600 μ l de solución de trabajo del Buffer de lisis; después se agregan 12.5 μ l de controles negativo, positivo bajo y positivo alto en tubos correspondientes para cada muestra y se incuban a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añaden 600 μ l de isopropanol a cada tubo y se centrifuga durante 15 minutos, se retira el sobrenadante. Se agregan 1000 μ l de etanol al 70% y se centrifuga por 5 minutos, se retira el sobrenadante y se añade a cada tubo 100 μ l del diluyente HIV-1 DIL proporcionado por el equipo y mezclar. Añadir 50 μ l de cada muestra y control procesado a su correspondiente tubo en el A-ring y éste se coloca en la zona de post-PCR

en el aparato de lectura de inmunoluminiscencia. Se reporta el número de copias de RNA del VIH por ml, así como en Log 10.

TAMAÑO DE MUESTRA

Considerando una eficacia de la vacuna para seroconversión en estos pacientes de al menos 60%, con α unilateral de 0.05 y β de 0.20 y una confianza de 0.80 el tamaño de muestra es de 9 pacientes en cada uno de los grupos evaluados, de cualquier manera se incluyeron a todos los pacientes de la clínica de VIH-SIDA susceptibles para varicela, esperando un aproximado de 30 del total de 45 pacientes.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó descripción de los hallazgos con medidas de resumen para variables cualitativas y cuantitativas.

Frecuencias simples y porcentajes para determinar los pacientes que seroconvirtieron y presentaron efectos adversos después de la aplicación de la vacuna.

Diferencia de medianas para comparación de proporciones en cuanto a seguridad y eficacia en ambos grupos, o bien prueba exacta de Fisher si no se contaba con más de 5 unidades por casilla.

Se realizó análisis con estratificación pronóstica con las variables de desenlace considerando tiempo de evolución de la enfermedad/diagnóstico, carga viral, cuenta de CD4 y tipo de tratamiento en forma independiente.

FACTIBILIDAD

Recursos humanos: se requirió del tesista que planteó al padre o tutor la importancia de la vacunación para varicela en el paciente inmunocomprometido, le explicó riesgos-beneficios y proporcionó la carta de consentimiento informado; asimismo el tesista tomó las muestras séricas para determinación de serología y carga viral y realizó la aplicación de la vacuna; se requirió también de personal del servicio de virología para procesar las muestras, todo ello disponible y factible.

Recursos físicos y materiales: se necesitaron jeringas y tubos para tomar las muestras, refrigerador para guardarlas, antígenos para determinación de serología; computadora para procesamiento de datos y análisis estadístico.

ASPECTOS ÉTICOS.

La aplicación de la vacuna de varicela está aceptada por la ACIP para pacientes con infección por VIH sin inmunosupresión. Consideramos que también los pacientes con inmunosupresión moderada pueden tener seroconversión y que su inmunización implica mayores beneficios que riesgos. Se explicó esta situación a los padres y en todos los casos se proporcionó hoja de consentimiento informado, solicitando que si observaban cualquiera de los efectos adversos considerados, acudieran a esta unidad para revisión médica mencionando el antecedente y fecha de vacunación de varicela. Si se hubiera presentado algún caso de enfermedad postvacunal severa, o alguna complicación como neumonía, encefalitis o hepatitis, se suspendería el estudio por razones de seguridad. Aunque sólo se han reportado 3 casos de transmisión de la enfermedad a los familiares posterior a vacunación en pacientes inmunocompetentes por 14 millones de dosis administradas en 4 años, se comentó a los adultos que no hubieran padecido previamente la enfermedad y que tuvieran contacto con el paciente, que era recomendable que ellos también fueran inmunizados para evitar este riesgo de transmisión; si los hermanos del paciente también tenían infección por VIH, se aplicó el mismo protocolo para inclusión en el estudio, y si eran pacientes sanos, se expuso la opción de ser vacunados en su clínica o bien permitir el contacto con el paciente ya que podían desarrollar inmunidad con el virus vacunal, sin riesgo de severidad ni complicaciones.

RESULTADOS

Se incluyeron 27 pacientes, se eliminaron 2 por contar con determinación positiva de IgG para VVZ. De los 25 restantes, 15 eran varones (60%) y 10 mujeres (40%), la mediana de edad fue 4 años 5 meses (1-16 años). La mediana de peso fue de 15.5kg (9-76). La población se dividió en 2 grupos de acuerdo a su estado inmunológico: el grupo A correspondió a pacientes sin inmunosupresión que incluyó 13 pacientes (52%), 6 mujeres (46%) y 7 hombres (54%) con mediana de edad 4 años 5 meses; el grupo B con inmunosupresión moderada con 12 pacientes (48%), 4 mujeres (33.3%) y 8 hombres (66.6%) con mediana de edad 4 años 2 meses; las características demográficas por grupo se muestran en la **Tabla 1**.

SEROCONVERSIÓN Y SEROPROTECCIÓN

En el grupo A se observó seroconversión en 91% de los pacientes y seroprotección en el 16% posterior a la primera dosis. Después de la segunda dosis el 84% de los pacientes presentaron anticuerpos por encima del nivel de seroprotección, un paciente presentó seroconversión sin llegar al nivel de seroprotección y sólo un paciente no tuvo respuesta a la vacuna. **Tabla 2**

En el grupo B se encontró seroconversión en 90% de los pacientes después de la primera dosis, pero de ellos sólo 27% alcanzaron seroprotección; después de la segunda dosis, la seroconversión permaneció en 90% pero los niveles de seroprotección sólo fueron alcanzados por el 54%. Un paciente no mostró respuesta a la vacuna. **Tabla 2**

No se encontraron diferencias significativas entre los grupos A y B en el porcentaje de pacientes que presentaron seroprotección o seroconversión posterior a la primera dosis, sin embargo posterior a la segunda dosis el porcentaje de pacientes seroprotectidos fue significativamente mayor en el grupo A ($p < 0.05$).

NIVELES DE ANTICUERPOS CONTRA VVZ

En el grupo A la determinación basal de VVZ-IgG tuvo una mediana de 50 mUI/dl (40-70). Seis semanas después de la primera dosis de vacuna, la mediana aumentó a 190 mUI/dl (60 - 550). Posterior a la 2ª dosis, la mediana de anticuerpos específicos fue de 1590 mUI/dl (20-3760). Al comparar la mediana de VVZ-IgG entre la basal y después de la primera dosis se encontró una diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.003$), lo mismo que entre la basal y los niveles después de la segunda dosis ($p=0.005$). **Tabla 3**

En el grupo B, la determinación basal de VVZ-IgG tuvo una mediana de 55 mUI/dl (30-180). Seis semanas posterior a la primera dosis de vacuna, la mediana aumentó a 200 mUI/dl (60-2080). Después de la 2ª dosis de vacuna, los niveles de anticuerpos tuvieron una mediana de 1180 mUI/dl (60-4000). Al comparar el aumento de inmunoglobulinas entre la muestra basal y seis semanas después de la 1ª dosis, se encontró una diferencia significativa ($p = 0.003$) así como al comparar la muestra basal con la muestra posterior a la segunda dosis ($p = 0.006$). No existió diferencia significativa entre los niveles de anticuerpos de la 1ª y 2ª dosis ($p= 0.15$). **Tabla 3**

Al comparar los niveles de anticuerpos entre el grupo A y B en el momento basal y a las seis semanas después de la primera y segunda dosis de vacuna no se encontraron diferencias significativas.

CORRELACION ENTRE EL PORCENTAJE DE CÉLULAS CD4+ Y LOS NIVELES DE ANTICUERPOS ESPECÍFICOS.

Al observar el comportamiento de los porcentajes de linfocitos CD4+ en relación a la vacuna en ambos grupos, no se encontraron variaciones significativas durante los diferentes momentos del seguimiento. En el grupo A la mediana fue de 32, 32.5 y 33% en el momento basal, después de la 1ª y 2ª dosis respectivamente; en el grupo B fue de 19.5, 26.5 y 26% en los mismos momentos. En el grupo A se encontró una correlación positiva moderada (0.43) entre la cuantificación basal de CD4+ y la concentración final de anticuerpos. En el grupo B esta correlación fue negativa. **Ver graficas 1 y 2.**

EFFECTOS ADVERSOS

En el grupo A 3 pacientes (23%) presentaron algún efecto adverso: se presentó fiebre (1) no cuantificada de poca intensidad después de la 2ª dosis de vacuna; dolor local (1) de moderada intensidad con la 1ª dosis, no requirió administración de medicamentos; cefalea (1) de moderada intensidad sin otros síntomas acompañantes durante 3 días tras aplicación de 1ª dosis, manejada con paracetamol 10 mg/kg/dosis con remisión de la sintomatología. También en el grupo B 23% presentaron algún efecto adverso: dolor local moderado (1) con la 1ª dosis de vacuna, no requirió manejo de medicamentos; cefalea (1) con la 1ª dosis, remitió con una dosis de paracetamol; fiebre (1) no cuantificada leve tras la 1ª dosis, manejada con paracetamol dosis única, con mejoría. Este mismo paciente

presentó el día de la 2ª dosis, evacuaciones disminuidas de consistencia durante un día, que remiten sin tratamiento específico, sólo rehidratación.

CARGA VIRAL Y FORMACIÓN DE ANTICUERPOS

La relación de la Carga Viral (CV) basal con respecto a la respuesta de anticuerpos fue la siguiente: en el grupo A se encontró que la mediana de VVZ-IgG en los pacientes con CV indetectable fue de 2740 mUI/dl (780-3020) en tanto en aquellos con CV detectable (Md 1,340 copias/ml) la mediana de VVZ-IgG fue de 1400 mUI/dl (20-3760). En el grupo B encontramos que la mediana de VVZ-IgG en los pacientes con CV indetectable fue de 1,440 mUI/dl(150-4000), mientras que en aquellos con CV detectable (Md 2,400 copias/ml) la mediana de VVZ-IgG fue 230 mUI/dl(60-1620). El porcentaje de T CD4 fue similar en ambos subgrupos. **Tabla 4.**

Al tratar de analizar la relación del estadio clínico con la concentración final de VVZ-IgG, la muestra por subgrupos es muy escasa, pero no parece sugerir ninguna tendencia en la respuesta serológica.

CARGA VIRAL EN RESPUESTA A LA VACUNACIÓN

Al analizar el comportamiento de la carga viral en relación a la aplicación de la vacuna, en el grupo A encontramos: la CV incrementó en 4 (30%) pacientes, en 1 de ellos el incremento fue menor de 50 copias/ml; en el resto no mostró modificaciones e incluso disminuyó. En el grupo B sólo 2 (16%) pacientes mostraron incremento, uno de ellos menor de 50 copias/ml. **Tabla 5**

TABLA 1: Características demográficas y estado inmunológico de 25 pacientes previo al inicio de inmunización para VVZ.

	GRUPO A n=13	GRUPO B n=12
Edad	Md 4a5m (15m-8 ^a)	Md 4a 2m (22m-16 ^a)
Género hombre:mujer	1.1 : 1	2 : 1
Estado nutricional Normal	46%	33.3%
Clasificación de la enfermedad en el momento del diagnóstico		
	1	2
A1	1	1
A2	1	3
A3	1	-
B1	2	3
B2	1	1
B3	1	-
C2	5	2
C3		
CD4	Md 32% (25 – 58)	Md 19.5% (9 – 24)
Carga Viral No detectable	6 (46%)	4 (33%)
Carga viral copias/ml	Md 1340 (73 - 60,000)	Md 2410 (52 – 4'940,000)

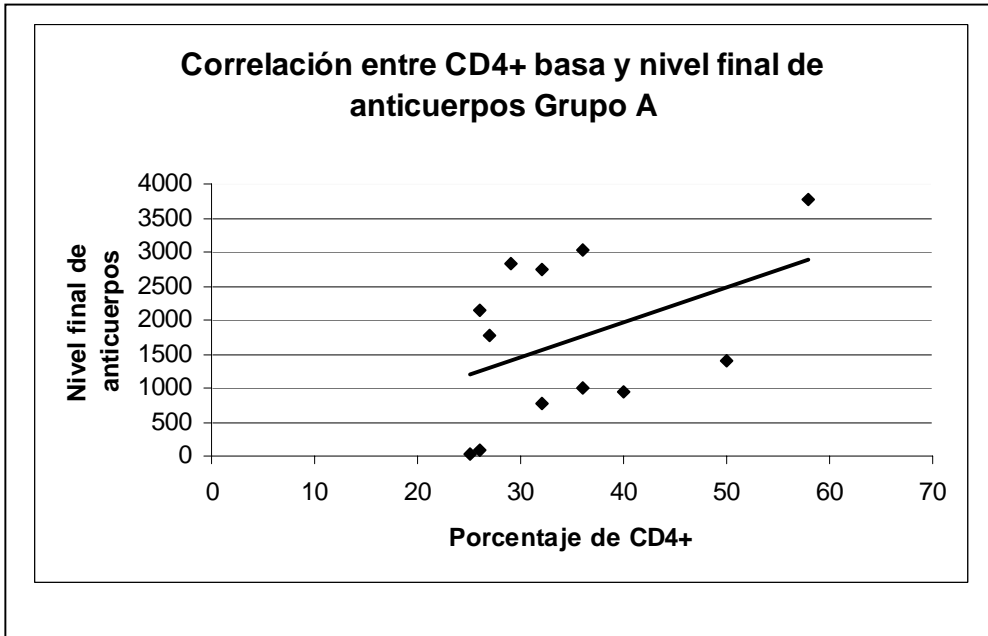
Tabla 2. Porcentajes de seroconversión y seroprotección en un grupo de 25 pacientes infectados por VIH con diferentes niveles de inmunosupresión, que recibieron 2 dosis de vacuna contra VVZ.

	1 ^a dosis de vacuna		2 ^a dosis de vacuna	
	Grupo A	Grupo B	Grupo A	Grupo B
Seroconversión	91%	90%	91%	90%
Seroprotección	16%	27%	84% *	54%*
Sin respuesta	9%	10%	9%	10%

Grupo A sin inmunosupresión; Grupo B con inmunosupresión moderada

p < 0.05

Grafica 1



Gráfica 2

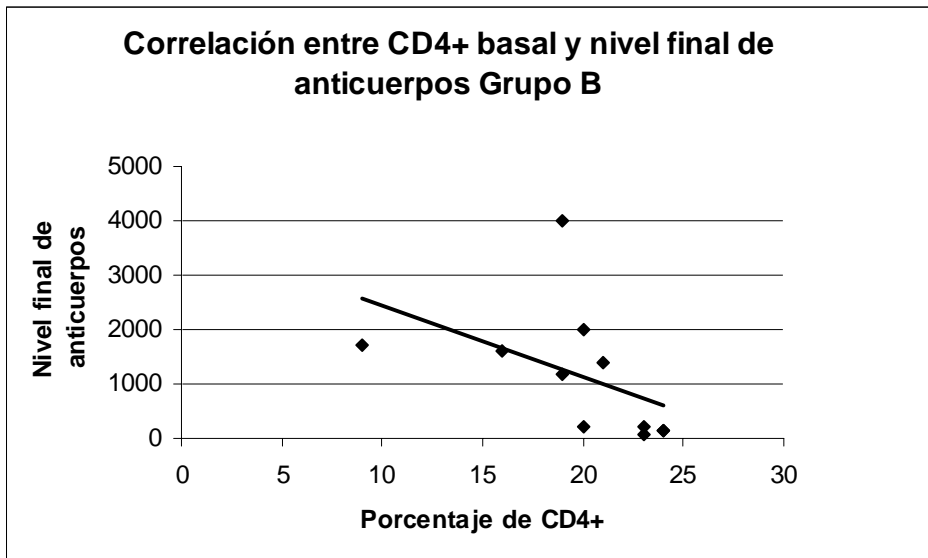


Tabla 3. Determinación cuantitativa de inmunoglobulinas específicas para VVZ en 25 pacientes con infección por VIH con diferentes niveles de inmunosupresión antes y después de la inmunización.

GRUPO A					GRUPO B				
Pac. #	Estadio	IgG basal mUI/dl	VVZ-IgG1 mUI/dl	VVZ-IgG2 mUI/dl	Pac. #	Estadio	IgG basal MUI/dl	VVZ-IgG1 mUI/dl	VVZ-IgG2 MUI/dl
1	A2	70	210	1400	1	B3	60		1400
2	B3	50	300	2140	2	C3	40	220	1180
3	C3	40	550	1780	3	A3	80	110	230
4	C3	40	200	940	4	A2	50	220	1700
5	C2	40		2820	5	A3	30	70	4000
6	B2	60	190	780	6	A1	50	2080	160
7	C3	40	190	3760	7	B2	90	1400	2000
8	C3	50	160	1000	8	A3	180	200	1620
9	B2	60	120		9	C3	70	300	
10	A3	60	230	3020	10	B2	50	60	150
11	C3	40	160	2740	11	B2	40	70	60
12	A1	70	60	20	12	A1	60	160	220
13	B1	50	60	90					
Mediana		50	190	1590	Mediana		55	200	1180
Límites		40-70	60-550	20-3760	Límites		30-180	60-2080	60-4000

Grupo A sin inmunosupresión

Grupo B con inmunosupresión moderada

Tabla 4. Carga viral y T CD4 basales, estadio clínico y formación final de VVZ-IgG.

GRUPO A					GRUPO B				
CVb C/ml	T CD4 basal %	Estadio clínico	VVZ-IgG final mUI/dl	Mediana VVZ-IgG final mUI/dl	CV b C/ml	T CD4 basal %	Estadio clínico	VVZ-IgG final mUI/dl	Mediana VVZ.IgG Final mUI/dl
60,000	36	C3	1000	1455	4'940,000	16	A3	1620	613
43,000	27	C3	1780		930,000	20	A3	230	
6410	26	B3	2140		126,000	24	B2	150	
1340	26	B1	90		2400	21	B3	1400	
1160	58	C3	3760		503	19	C3		
230	50	A2	1400		342	23	B2	60	
73	25	A1	20		218	23	A1	220	
No detect	40	C3	940		50	20	B2	2000	
No detect	29	C2	2820	2747	No detect	19	A3	4000	1806
No detect	32	B2	780		No detect	9	A2	1700	
No detect	32	B2			No detect	19	C3	1180	
No detect	36	A3	3020		No detect	24	B2	150	
No detect	32	C3	2740						
No detect									

Tabla 5 Carga viral basal y seis semanas posterior a cada dosis de vacuna.

Grupo A copias/ml				Grupo B copias/ml			
Pac #	Basal	1ª dosis	2ª dosis	Pac #	Basal	1ª dosis	2ª dosis
1	230	2760	4330	1	2410		2540
2	6410	6410	4900	2	No detect	No detectable	No detectable
3	43,300	101,000	63,800	3	932,000	200,000	166,000
4	No detect	No detectable	No detectable	4	No detect	No detectable	No detectable
5	No detect	No detectable	No detectable	5	No detect	No detectable	No detectable
6	No detect	No detectable	No detectable	6	No detect	No detectable	No detectable
7	1160	78	2270	7	52	335	340
8	60,000	67,000	11,300	8	4'940,000	1210	78
9	No detect	No detectable	No detectable	9	503		
10	No detect	No detectable	No detectable	10	126,000	105,000	68,700
11	No detect	No detectable	No detectable	11	342	No detectable	No detectable
12	73	No detectable	No detectable	12	218	69,000	260
13	1340	53	No detectable				

DISCUSIÓN

La infección por el virus de varicela en sujetos con algún grado de compromiso en su inmunidad, puede ser una enfermedad potencialmente fatal¹. A pesar de ello, el uso de medidas de prevención como la inmunidad activa mediante la aplicación de vacunas no es garantía de protección, ya que es probable que no todos los individuos respondan a un esquema estandarizado de inmunización. Los pacientes con infección por VIH tienen diversos grados de inmunosupresión y se ha demostrado que su habilidad para responder a estímulos vacunales es diversa y no solo depende del número de células TCD4+ ⁶.

El presente estudio refuerza la evidencia que los pacientes infectados con VIH, que tienen un número adecuado de células CD4+, responden con niveles de seroprotección en un porcentaje similar a niños sanos¹¹, si bien requieren de dos dosis de vacuna, ya que con una sola dosis produce un nivel de seroprotección en solo 16%. Es de llamar la atención que estos pacientes mantienen una concentración de anticuerpos asociada al número total de células T CD4+ en sangre periférica en el momento de iniciar la inmunización y por lo tanto, quizá esto influya en el tiempo durante el cual el paciente permanezca protegido para a la infección por varicela o bien sea un indicador de la necesidad de revacunaciones posteriores.

Por otra parte los pacientes con inmunosupresión moderada tienen una respuesta inmunológica menor ya que desarrollan anticuerpos en niveles de seroprotección en solo 54%, aunque el nivel de seroconversión fue similar a los pacientes no inmunosuprimidos (90%). Esto concuerda con lo reportado en diversos estudios en cuanto a que al avanzar la severidad de la enfermedad se altera la función de las células presentadoras de antígenos y de subpoblaciones de linfocitos T CD4+ que ayudan a las células B y T en la

respuesta inmunológica¹⁴ y por lo tanto el grado de respuesta dependerá probablemente del porcentaje de linfocitos T CD4+. Otros tipos de vacuna como la inactivada contra Virus de hepatitis A, ha demostrado la producción de un nivel similar de seroprotección en niños con infección por VIH, ya valorada en niños con diversos grados de inmunosupresión¹⁵.

Llama la atención la aparente respuesta paradójica de un mayor porcentaje de seroprotección (25%) en el grupo de niños con inmunosupresión moderada al inicio del esquema, sin embargo puede ser explicado por una respuesta superior en el número de células reclutadas para la respuesta inmune específica como lo refiere Vázquez y García en un estudio de respuesta humoral y celular a la vacuna de hepatitis A en niños infectados por VIH¹⁵ (información no publicada aún). En este estudio se demostró que puede existir una mayor capacidad de activación de los linfocitos ante un estímulo antigénico, que trata de compensar la reducción del número absoluto de células T CD4+.

Al contrario de los pacientes sin inmunosupresión, la relación entre las células T CD4+ y el nivel de anticuerpos en los pacientes con inmunosupresión moderada fue inversa, de manera que pacientes con un menor porcentaje de T CD4+ mostraron un mayor nivel final de anticuerpos.

En general el mayor incremento en la producción de anticuerpos se registró posterior a la segunda dosis en los pacientes que tuvieron respuesta en ambos grupos, lo que sugiere el efecto de refuerzo de la segunda dosis de vacuna y esto abre la posibilidad de que una tercera dosis de vacuna permita superar el punto de corte para los pacientes que no lo alcanzaron. Sin embargo también debe considerarse que la mejor respuesta se presenta en aquellos pacientes que cuentan con mayores niveles de T CD4+ por lo que podría ser conveniente esperar a que con el tratamiento antirretroviral se incremente la cuenta de T CD4+ y entonces aplicar el esquema de inmunización contra varicela.

Otro aspecto importante en este estudio fue que la carga viral que se tiene al momento de vacunar tiene gran influencia sobre la capacidad de desarrollar inmunoglobulinas específicas, ya que en ambos grupos los pacientes con carga viral indetectable desarrollaron un nivel de VZV-IgG mayor que aquellos con elevado nivel de copias, esto coincide con lo reportado por Levin¹¹. Una cuenta baja de carga viral coincide con un mejor control de la enfermedad y también mayor número de linfocitos T CD4+, incluso tiene mayor importancia, puesto que tanto en el grupo A o B, teniendo aproximadamente el mismo porcentaje de TCD4+ se alcanzó un mayor nivel de anticuerpos antivariola en aquellos pacientes con carga viral indetectable, lo que refuerza la recomendación de vacunar analizando el mejor momento inmunológico en la evolución de la enfermedad, y a la vez confirma lo reportado en la literatura en cuanto a que con al menos 15% de T CD4+ puede haber seroconversión efectiva⁶, inclusive en un paciente del grupo B que contó con cuenta basal de 9%, y cuyo porcentaje incrementó progresivamente a 14 y final de 44%, logró seroconversión adecuada, aunque coincide con tener carga viral no detectable.

Aunque en forma controversial se ha descrito un incremento de la carga viral asociado a la aplicación de vacunas en este tipo de pacientes, generalmente es de forma transitoria y durante las primeras semanas posteriores a la aplicación de la vacuna⁹. En nuestro estudio hubo un aumento transitorio en la carga viral, con disminución de la misma seis semanas después de la 2ª dosis, sin embargo estos cambios no fueron estadísticamente significativos ni hubo diferencias entre ambos grupos.

En nuestro estudio se evaluó también el estado nutricional: una tercera parte del grupo con inmunosupresión moderada fue normal en este rubro (33%), sin embargo esto no parece haber ejercido influencia en la capacidad de respuesta, pues en el grupo sin inmunosupresión sólo un 46% se encontró dentro de rango normal y al analizar el estado

nutricional de ambos grupos con correlación de Yates se obtuvo una p no significativa (0.80), lo que permite afirmar que nutricionalmente ambos grupos fueron similares.

La aplicación de la vacuna no causó efectos adversos de importancia, aunque la muestra en el estudio es pequeña, la frecuencia observada no fue mayor que la esperada en niños inmunocompetentes: se presentó cefalea, dolor en sitio de aplicación y fiebre no cuantificada, cada síntoma se presentó en un niño diferente y fue en ambos grupos; se reportaron de leve intensidad y sin requerir atención hospitalaria de urgencia. Para el grupo A cada síntoma tuvo una frecuencia de presentación de 7.6%, y en el grupo B fue de 8.3% siendo menor este porcentaje que la frecuencia reportada en niños inmunocompetentes⁸ en quienes se ha reportado temperatura mayor de 37.8°C en 10% y mayor de 38.9°C en 15%, cefalea y dolor local 20%; el estudio realizado por Levin¹¹ con niños infectados por VIH y sin inmunosupresión reporta una incidencia parecida a nuestro estudio (dolor local 7%, cefalea 5%, fiebre 20%); aunque se requiere realizar estudios que incluyan una mayor población, se puede concluir que la administración de la vacuna es segura incluso para los pacientes con inmunosupresión moderada.

Los resultados de este estudio coinciden con lo reportado por Levin y Gershon¹⁶: sí se puede ofrecer la inmunización contra varicela a los pacientes con infección por VIH e inmunosupresión moderada, cuya administración tiene pocos efectos adversos de mínima relevancia, ya que contando con al menos 15% de linfocitos T CD4+ muestran capacidad de seroconversión. El reporte de Levin alcanza un 79% de seroconversión, sin embargo su población contaba también con un porcentaje de media de CD4+ mayor que la de nuestra población. En ese estudio al igual que nosotros se propone que para mejorar el porcentaje

de pacientes con seroprotección es posible que requieran 3 dosis de vacuna. Estos resultados pueden aclarar las recomendaciones de inmunización para este tipo de pacientes, aunque estamos concientes de la reducida muestra incluida en este estudio, por lo que es recomendable realizar estudios con un mayor número de pacientes para generalizar una recomendación en este aspecto.

CONCLUSIONES

1. La seroprotección en pacientes infectados por VIH sin inmunosupresión es similar a la reportada en pacientes sanos (85% vs 76-90%)
2. La seroprotección observada en pacientes infectados por VIH y con inmunosupresión moderada (54%) es menor que la reportada en pacientes infectados por VIH sin inmunosupresión y en sujetos sanos.
3. La frecuencia de efectos adversos no es mayor que la reportada en niños sanos y es similar a la de estudios en niños infectados por VIH sin inmunosupresión, siendo eventos con adecuada tolerancia, por lo que la aplicación de la vacuna es segura para ambos grupos de pacientes, sin embargo la muestra incluida en este estudio es pequeña por lo que deben realizarse estudios con una mayor población con estas características.
4. La Carga Viral en el momento de la vacunación influye en la producción de anticuerpos específicos contra varicela (VVZ-IgG), logrando niveles mayores de anticuerpos cuando la carga viral es indetectable al momento de la primera dosis de vacuna.
5. La cuenta de T CD4⁺ al momento de la primera dosis de vacuna también participa (aunque con menor influencia que la carga viral) sobre la capacidad de desarrollar VVZ-IgG pues al tener mayor cantidad de T CD4⁺ existe mayor posibilidad de lograr niveles de seroprotección.
6. Es posible que se requiera una 3^a dosis de vacuna de varicela en pacientes infectados por VIH con inmunosupresión moderada para mejorar el efecto de refuerzo y la frecuencia de seroprotección.

BIBLIOGRAFÍA

1. CDC. Prevention of varicella: recomedations of the Advisory Committee on Immunization Practices(ACIP). MMWR 1996;45(RR-11):1-36.
2. Myers M, Stanberry L. Virus de la varicela zoster. En: Behrman R, Klierman y Jenson H. Nelson Tratado de Pediatría. 16ª edición. México: Interamericana McGraw-Hill, 2001;Vol I:1067-72.
3. American Academy of Pediatrics. Varicela-zoster (infecciones). En: Pickering LK, ed 2000 Red Book: Report of the Comité on Infectious Diseases. 25th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics;2000:797-816.
4. English R. Varicella. Pediatr in Rev 2003;24:372-78.
5. Ramírez R. Varicela. En: Miranda G, Solórzano F y Games J. Guía práctica para el diagnóstico y tratamiento de enfermedades infecciosas. 2ª edición. México: Méndez Editores, 2004;44-52.
6. Gershon A, Mervish N, La Russa P, Steinberg S, Hwa S et al. Varicella-Zoster Virus infection in children with underlying Human Immunodeficiency Virus infection. J Infect Dis 1997;176:1496-500.
7. Tangsinmankong N, Kamchaisatian J, Emmanuel P. Varicella zoster as a manifestation of immune restoration disease in HIV-infected children. J Allergy Clin Immunol 2004;113:742-46.
8. American Academy of Pediatrics, Committee on infectious Diseases Varicella Vaccine Update. Pediatrics 2000;105:136-41.
9. Weber D, Rutala W. Immunization of immunocompromised persons. Immunol Allergy Clin N Am 2003;23:605-34.
10. CDC. Prevention of varicella updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 1999;48(RR06):1-5.
11. Levin M, Gershon A, Weinberg A et al. Immunization of HIV-infected children with varicella vaccine. J Pediatr 2001;139:305-10.
12. Obaro S, Pugatch D, Luzuriaga K. Immunogenicity and efficacy of childhood vaccines in HIV-1-infected children. Lancet Infect Dis 2004;4:510-18.

13. Vázquez J, Solórzano F, Alvarez M, Sánchez G y Miranda M. Infección por virus de inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) en pacientes pediátricos de México. *Rev Invest Clin* 2004;56(2):153-68.
14. Nielsen A, Bodsworth N, Watts N. Response to Hepatitis A vaccination in Human Immunodeficiency Virus infected and uninfected homosexual men. *JID* 1997; 176:1064-7.
15. García J. Respuesta inmune a la vacuna inactivada de Hepatitis A en niños infectados con el virus de inmunodeficiencia humana tipo 1. Tesis de Maestría en Ciencias Médicas, Facultad de Ciencias .Médicas y Biológicas "Dr. Ignacio Chavez". Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo. 2005.
16. Levin M, Gershon A, Weinberg A, Song L, Fertin T, Nowak B et al. Administration of live varicella vaccine to HIV-infected children with current or past significant depression of CD4⁺ T Cells. *JID* 2006;194:247-55.



**UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE PEDIATRÍA CENTRO MÉDICO SIGLO XXI
HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**

Yo, _____ he sido informado sobre la realización del estudio "Vacuna de varicela en niños con VIH-SIDA: seroconversión y seguridad en pacientes con inmunosupresión moderada y sin inmunosupresión" que se está realizando en esta unidad.

Me fue explicado que la varicela es una enfermedad común de la infancia, que se manifiesta con la presencia de lesiones que evolucionan desde ronchas hasta vesículas y costras y que suele ser benigna, sin embargo tiene en algunas ocasiones una presentación severa que abarca desde una infección grave de la piel, neumonía y puede incluso causar la muerte. También se me informó que existe una vacuna para varicela que brinda hasta un 95% de efectividad para proteger contra formas severas de la enfermedad y de 80 a 90% de protección para la presentación en general. En caso de presentar un cuadro de varicela posterior a la vacunación, éste es más leve, con menos de 50 lesiones en la piel, poca fiebre y con más rápida recuperación que la forma natural, y que brinda una protección inmunológica de al menos 14 años. Muy raramente se han presentado efectos adversos leves tras la administración de la vacuna y éstos incluyen comezón en donde se aplicó la vacuna (1 de cada 5 casos), y fiebre (1 de cada 10 aplicaciones); asimismo se han reportado efectos severos pero éstos han sido muy raros (sólo 2 de cada 100,000 dosis), y que fueron crisis convulsivas y neumonía.

Igualmente se me explicó que está aprobada su aplicación también en pacientes con diagnóstico de VIH-SIDA cuando tienen suficientes células de defensa de acuerdo a su edad y etapa de tratamiento. En el caso de pacientes que tengan una cantidad moderada de células de defensa y que se encuentren asintomáticos, existe un pequeño riesgo de que se presente un cuadro de varicela posterior a la vacunación, sin embargo la evolución asociada en este caso siempre es más leve que la enfermedad causada por el virus salvaje, por lo que vacunar a estos pacientes representa mayor beneficio que el riesgo de la enfermedad natural que en estos niños tiene alta probabilidad de evolucionar a las formas severas ya descritas.

Posterior a la aplicación se deberá vigilar la presencia de síntomas que sugerirían reacción postvacunal, tales como dificultad para respirar, sensación de falta de aire o de opresión en el pecho o muy rápidos latidos del corazón, en cuyo caso acudiría a esta misma unidad para revisión de mi niño, comentando el antecedente de vacunación. Si se presenta fiebre mayor de 38°C tomada con termómetro, dolor de cabeza, ronchas o vesículas o algún otro síntoma en los 40 días posteriores a la aplicación de la vacuna, me comunicaré con los investigadores a los teléfonos proporcionados al final de esta carta de consentimiento. Si se presenta algún evento grave como neumonía, encefalitis o hepatitis, se suspenderá el estudio y será informado inmediatamente. También me indicaron que si yo o algún otro adulto no ha padecido varicela, se recomienda la vacunación si hemos de estar en contacto con el paciente, para reducir el riesgo de transmisión de la enfermedad por la vacuna, aunque sólo se han reportado 3 casos en 30 millones de dosis aplicadas.

Entiendo que estos efectos son muy raros y comprendo que es mayor el beneficio que ofrece la vacuna en comparación con los riesgos, y por ello, estoy de acuerdo en que a mi hijo _____ se le aplique la vacuna para varicela siendo incluido en este estudio en el que se tomará una muestra de sangre basal previo a la vacunación, y se repetirá el muestreo 4 semanas después de la administración de la(s) dosis de la vacuna de Varicela. También me explicaron que mi hijo puede abandonar el estudio en cualquier momento sin que ello represente detrimento en la calidad de atención otorgada en este Hospital.

Nombre y firma del padre, madre o tutor del paciente.

Fecha

Nombre y firma de testigo

Nombre y firma de testigo

Responsables del estudio:

Dra. Dulce María Nieto Domínguez R4PM 04455 10075907 Hospital de Pediatría CMN SXXI.

Dr. Eric Flores Ruiz Jefe de Servicio de Infectología Pediátrica 5627 6970 extensión 22463

**VACUNA DE VARICELA EN NIÑOS CON VIH-SIDA: SEROCONVERSIÓN Y SEGURIDAD EN
PACIENTES CON INMUNOSUPRESIÓN MODERADA Y SIN INMUNOSUPRESIÓN**

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Nombre _____ Filiación _____
 Edad _____ Peso 1ª cita _____ 2a _____ 3a _____ Talla _____
 Fecha de ingreso: (/ /) Teléfono del familiar: _____

Estadio de la enfermedad _____
 Forma de adquisición de la infección _____
 Fecha de diagnóstico _____

Fecha de aplicación de 1ª dosis de vacuna de varicela _____
 Fecha de aplicación de 2ª dosis de vacuna de varicela _____

Linfocitos T CD4⁺	
Basal	
4-6 semanas después de 1ª dosis de vacuna	
4-6 semanas después de 2ª dosis de vacuna	

Carga viral	
Basal	
4-6 semanas después de 1ª dosis de vacuna	
4-6 semanas después de 2ª dosis de vacuna	

Inmunoglobulina G vs varicela	
Basal	
4-6 semanas después de 1ª dosis de vacuna	
4-6 semanas después de 2ª dosis de vacuna	

Efectos adversos:	No	Si	Duración/intensidad	Días después de vacuna
Fiebre				
Cefalea				
Exantema			# vesículas: Localización*	
Eritema en sitio aplicación				
Dolor en sitio de aplicación				
Otro síntoma especificar:				

Manejo para cada efecto adverso presentado:

Medicamento	Si	No	Dosis administrada/resultado	Tiempo de administración
Paracetamol				
Aciclovir				
Ig G contra varicela				

* Localización de vesículas en enfermedad postvacunal:

Ameritó acudir al servicio de urgencias en hospital o consultorio:

Tratamiento antiviral que recibe el paciente: