

11237
201
(55)



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE POSTGRADO DEL INSTITUTO MEXICANO
DEL SEGURO SOCIAL

TRATAMIENTO DE LA VARICELA EN EL PACIENTE
INMUNOCOMPROMETIDO CON ACYCLOVIR

EXPERIENCIA EN EL HOSPITAL DE INFECTOLOGIA
DEL CENTRO MEDICO "LA RAZA"

TESIS DE POSTGRADO

PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN PEDIATRIA MEDICA

P R E S E N T A

DR. JOSE LUIS GARCIA AMBRIZ

ASESOR DE TESIS:

DR. FEDERICO RAUL VELAZQUEZ CASTILLO



MEXICO, D. F.

1987

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



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 está 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.

I N D I C E

	Pág.
I. INTRODUCCION	1
II. MATERIAL Y METODOS.....	4
III. RESULTADOS.....	6
IV. ANALISIS DE RESULTADOS.....	9
V. CONCLUSIONES.....	15
VI. CUADROS.....	16
VII. LITERATURA CITADA.....	20

INTRODUCCION

La varicela es una enfermedad generalizada, altamente infectante con una tasa de ataque del 75%, habitualmente benigna con una letalidad menor del 0.6%, que desarrolla un exantema característico y afecta principalmente a niños menores de 10 años. Es causada por el DNA virus de la varicela herpes zoster o virus V-Z, que se asemeja en tamaño y estructura al virus del herpes simple (1,2).

El progreso médico ha alterado la naturaleza relativamente benigna de la relación huésped-parásito de las infecciones por el virus V-Z. Los pacientes inmunocomprometidos por alteraciones hematopoyéticas o enfermedades malignas reticuloendoteliales o aquellos sometidos a terapia citotóxica o corticoesteroides presentan una mayor morbilidad asociada (3).

La varicela grave ocurre frecuentemente en niños que están siendo tratados por enfermedad de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, leucemias, anemia aplásica con trasplante de médula ósea, trasplante renal y otros (4); aproximadamente la tercera parte presenta diseminación visceral, predominantemente neumonía, hepatitis o encefalitis, con una tasa de leta-

lidad que se eleva a cerca del 10% (5,6).

A pesar de los esfuerzos que se han hecho para prevenir la enfermedad en los pacientes de alto riesgo, ésta sigue siendo frecuente sobre todo en nuestro país, al no disponer de inmunoglobulina zóster, ni vacuna específica (7-10). Afortunadamente en la actualidad se cuenta con fármacos antivirales que han probado su utilidad en el tratamiento de pacientes inmunocomprometidos con varicela (11).

El interferón alfa ha demostrado ser un adyuvante terapéutico útil en pacientes de alto riesgo con infección activa sin embargo, si la respuesta inmune celular esta gravemente deprimida, es necesario quimioterapia asociada (12).

El factor de transferencia a su vez, puede favorecer la reactividad celular específica, promoviendo un mecanismo de inmunoprevención que puede evitar la infección (13, 14).

Estudios colaborativos en pacientes inmunocomprometidos, han demostrado que el inicio temprano de terapia con vidarabina inhibe la diseminación cutánea y visceral en pacientes con varicela sin embargo, su uso se ha limitado por dos inconvenientes: su relativa insolubilidad que amerita de grandes volúmenes de líquido para poder administrarse por vía intravenosa y su toxicidad celular debida a que no es un inhibi-

dor selectivo de la replicación viral (15).

Se han observado excelentes resultados en estudios controlados con el empleo de acyclovir para el manejo de la varicela en niños inmunocomprometidos, sobre todo, cuando se ofrece dentro de las primeras 72 horas de aparición del exantema en que logra prevenir la diseminación de la enfermedad disminuyendo su morbilidad (16-18). En estudios comparativos, ha demostrado también ser más efectivo que la vidarabina en el tratamiento de este tipo de pacientes (19, 20), por lo que en la actualidad se le considera como el fármaco de primera elección.

La experiencia del uso de acyclovir para el tratamiento de la varicela en pacientes inmunocomprometidos ha sido informada de estudios realizados en países anglosajones y europeos (21-25), no existiendo hasta ahora información al respecto en nuestro país, por lo que se considera de interés informar la experiencia obtenida en el servicio de Infectología Pediátrica del Hospital de Infectología Centro Médico "La Raza". Siendo éste el objetivo del presente trabajo.

MATERIAL Y METODOS

Se revisaron los expedientes de los pacientes que ingresaron al Departamento de Infectología Pediátrica del Hospital de Infectología del Centro Médico "LA RAZA", con diagnóstico clínico de varicela, quienes era además portadores de inmunodeficiencia celular adquirida o inducida; y que recibieron tratamiento con acyclovir. El periodo de estudio fue de Octubre de 1985 a Diciembre de 1986.

Se consideró paciente con inmunodeficiencia celular, aquellos portadores de alteraciones hematopoyéticas o enfermedades malignas reticuloendoteliales y aquellos sometidos a terapia citotóxica o corticoesteroides.

Se analizarón: edad, sexo, enfermedad condicionante de inmunodeficiencia celular, tiempo de evolución del padecimiento de fondo y tratamiento recibido, tiempo de evolución del exantema de varicela previo al inicio del acyclovir, número de brotes, tiempo de encostrado de las lesiones a partir del inicio del tratamiento con acyclovir, efectos secundarios al medicamento y respuesta al tratamiento. La respuesta se consideró como curación, cuando existió remisión completa de las lesiones cutáneas y ausencia de complicaciones sistémicas secundarias al proceso infeccioso; fracaso, a la persistencia o progresión de las lesiones cutáneas con evidencia de

diseminación visceral durante el curso del tratamiento; recaída, a la reaparición de nuevas lesiones cutáneas posterior al término del esquema de tratamiento; no valorable, a los fallecimientos no atribuibles al proceso infeccioso evaluado.

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 11 pacientes; la varicela predominó en el grupo de escolares y preescolares, con rango de edad de 2 a 16 años y un promedio de 9 años de edad. Existió predominio del sexo femenino con una relación de 10 pacientes femeninos por un paciente masculino (cuadros I y II).

La leucemia linfoblástica aguda, fué el padecimiento condicionante de inmunodeficiencia más frecuente, observándose en este grupo de pacientes 6 casos (54.54%), seguido por el lupus eritematoso sistémico con cuatro casos (36.36%), además con un caso de linfocitosis eritrocitaria maligna (9.1%) (cuadro III).

El tiempo de evolución de éstos padecimientos fue variable; en caso de la leucemia linfoblástica aguda el rango es de 20 días a 6 años con un promedio de 3 años, en el lupus eritematoso sistémico se observó un rango de 15 días a 2 años con un promedio de 7 meses. (cuadro I).

Previo al inicio de la varicela, los pacientes con leucemia linfoblástica aguda, se encontraban recibiendo tratamiento citotóxico, que incluía algunas de las siguientes drogas: vincristina, prednisona, 6 mercaptopurina, metrotexate,

además de ciclofosfamida y radioterapia en algunos de ellos; los pacientes de lupus eritematoso sistémico se encontraban bajo tratamiento con prednisona y el paciente con linfocitosis eritrocitaria maligna recibía un esquema similar al de los pacientes leucémicos. (cuadro I).

Los primeros siete pacientes recibieron acyclovir endovenoso a razón de 5 mg/kg/dosis c/8 horas, durante cinco días; los siguientes tres pacientes (Nº. 8 al 10) recibieron acyclovir endovenoso a razón de 500 mg/M² S.C./dosis c/8 horas durante siete días, a excepción del paciente Nº 8 que lo recibió únicamente durante cinco días; y el último paciente (Nº 11) recibió acyclovir por vía oral a razón de 500 mg/M²S.C. dosis c/6 horas durante siete días (cuadro 1).

El tratamiento con acyclovir se inició dentro de las primeras 72 horas de aparición del exantema en nueve pacientes (81.81%) y solo en dos pacientes después de éste periodo; estos fueron los pacientes Nos. 8 y 9; el paciente Nº 8 lo recibió al inicio del tercer brote de exantema y el paciente Nº 9 al inicio del segundo, ambos casos dentro de las primeras 24 horas de inicio de dichos brotes (cuadro IV); por lo que prácticamente todos los pacientes recibieron acyclovir dentro de las primeras 72 horas de inicio de algún brote.

Siete de los once pacientes presentaron un solo brote exantemático y los cuatro pacientes restantes (Nos. 3, 5, 8 y 9) dos o más brotes (cuadro 1). Los pacientes Nos. 3 y 5 mostraron un segundo brote durante el curso del tratamiento con acyclovir y los pacientes Nos. 8 y 9 los presentaron previos al inicio del mismo; ninguno de ellos lo presentó al término del tratamiento.

El tiempo de encostrado mostró un rango de cuatro a ocho días con un promedio de seis días (cuadro 1).

En ninguno de los pacientes que recibieron acyclovir se observaron alteraciones clínicas o de laboratorio atribuibles al uso del medicamento.

La respuesta al tratamiento con acyclovir cumplió el criterio de curación en diez pacientes (90.9%), observándose una defunción que no se puede atribuir directamente a la varicela (paciente N^o. 3), la cual presentaba como padecimiento de fondo leucemia linfoblástica aguda de corta evolución que se encontraba en recaída y que desde su ingreso cursó con neumonía refractaria al tratamiento habitual, habiéndose confirmado en el estudio histopatológico postmortem, que la etiología de la misma fué *Aspergillus* sp.

ANALISIS DE RESULTADOS

Del grupo de pacientes revisados se confirma la mayor frecuencia de presentación de la varicela en los escolares y preescolares, como ya previamente se había mencionado (1,2). No hay una explicación evidente de por que predominó la enfermedad en el sexo femenino.

En esta serie corta de pacientes, los padecimientos de fondo fueron fundamentalmente: leucemia linfoblástica aguda y lupus eritematoso sistémico, para lo cual los pacientes recibían terapia citotóxica o esteroidea; siendo por ambas situaciones muy probable que se encontraran con respuesta inmune celular deprimida.

No se observó relación entre el tiempo de evolución del padecimiento de fondo y la mayor frecuencia o gravedad de la varicela, pero los pacientes con leucemia linfoblástica aguda en recaída (Nº 3 y 8) y el paciente con linfocitosis eritrocitaria maligna, que continuaba con actividad neoplásica, sí mostraron cuadros de varicela con más de un brote exantemático; por lo que podríamos considerar que en relación al padecimiento condicionante de la inmunosupresión, parece ser más importante el estado reciente de actividad del mismo más que su tiempo de evolución, como factor que pudiese favore-

cer el desarrollo de una varicela grave. Estas observaciones han sido informadas por Weller, Feldam y otros autores (3-6).

En este grupo de pacientes se utilizaron diferentes esquemas de tratamiento con acyclovir; en los primeros siete pacientes se utilizó la dosis recomendada inicialmente de 5mg/kg/dosis c/8 horas duante cinco días por vía endovenosa, la cual fue posteriormente incrementada a 500 mgs/M² S.C./dosis c/8 horas por vía endovenosa durante siete días, en base a los reportes informados que indicaban una mejor respuesta al tratamiento, sin presentación de alteraciones secundarias (19, 22, 24). En un paciente se ensayó el uso de acyclovir por vía oral (500 mgs/M² S.C./dosis c/6 horas durante siete días), la cual recientemente ha sido utilizada por otros autores, informándose de respuesta clínica favorable en pacientes inmunocomprometidos con infecciones por el virus V-Z (25, 30).

La efectividad del acyclovir radica en la peculiaridad de su mecanismo de acción. El acyclovir o acycloguanosina, es un derivado de la guanina (9-2- hidroxietoximeti guanina): para llegar a ser activo, requiere de fosforilación que es realizada por la timidinoquinasa viral y no por las enzimas de las células del huésped, siendo activo solamente contra los virus que poseen éste tipo de enzimas, como son los virus

del grupo Herpes. El acyclovir inhibe la DNA polimerasa viral que es fundamental para su replicación y es inactivo sobre las alfa polimerasas de las células del huésped, lo cual explica su escasa toxicidad (26, 30). En ésta serie de pacientes no se observaron efectos colaterales secundarios al uso de acyclovir, lo cual confirma que es un antiviral prácticamente sin efectos tóxicos.

En estudios comparativos, se ha observado que el inicio temprano del acyclovir mejora la respuesta clínica al tratamiento de la varicela; se ha considerado como límite adecuado la aplicación del medicamento dentro de las primeras 72 horas de inicio del exantema, ya que después de este periodo el acyclovir parece modificar poco o nada la evolución natural de la varicela (21, 22).

En esta serie de pacientes, el acyclovir se administró generalmente dentro de las primeras 72 horas de inicio del brote primario de varicela (81,81%), o bien dentro de las primeras 72 horas de algún brote secundario (18,185%); en todos los casos, existió involución de las lesiones con un promedio de encostrado de las mismas a los seis días de tratamiento, no observándose en ningún caso recaídas. Diez de los once pacientes estudiados cumplieron el criterio de curación previamente anotado y solamente se presentó una defunción que no fue atribuible a la infección por la virus V-Z.

En este grupo de pacientes parecería ser que la presentación clínica de la varicela hubiese sido de tipo benigno; sin embargo apreciamos que dos pacientes (Nº. 8 y 9) estaban presentando brotes subsecuentes previos al inicio de acyclovir, los cuales fueron controlados posterior a la administración del medicamento; dos pacientes más (Nos. 3 y 5) presentaron un segundo brote durante el curso del tratamiento que pudo ser controlado, no repitiéndose nuevos brotes. Consideramos que la aparente benignidad del cuadro clínico de varicela en este grupo de pacientes estudiados fue debida a que el acyclovir modificó la historia natural de la varicela, no permitiendo mayor diseminación de la misma y favoreciendo una evolución clínica similar a la que se observa en los pacientes inmunocompetentes.

Los resultados obtenidos en esta serie de pacientes muestran una respuesta favorable al tratamiento con acyclovir en los pacientes inmunocomprometidos con varicela, siendo similares a los informados por Balfour, Shulman, Novelli y otros autores (18-25). Debe señalarse que los resultados obtenidos parecen ser aparentemente independientes de la dosis y vía de administración utilizada; los tres esquemas empleados parecen ser adecuados, como ya se ha informado en la literatura (18-25); no podemos hacer conclusiones definitivas a este respecto, debido al escaso número de pacientes incluidos en cada uno de los esquemas del tratamiento. Es evidente que

se requiere de estudios prospectivos que aclaren cual es el esquema de tratamiento más conveniente para éste tipo de pacientes.

En el momento actual el tratamiento con acyclovir oral surge como una alternativa terapéutica que requiere ser evaluada, ya que ofrece la ventaja de poder manejar a estos pacientes en forma extrahospitalaria. Sabemos que la concentración de este tipo de pacientes inmunocomprometidos en servicios especializados dedicados a su atención establece "nidos" de población que se encuentra en alto riesgo de adquirir la infección, por lo que un brote de varicela en estas condiciones produce una crisis que ocasiona incremento en la morbilidad hospitalaria.

Leclair y otros investigadores (28, 29) han documentado que los brotes dentro de un hospital son debidos además del contacto con lesiones infectantes, a la transmisión aérea del núcleo de las gotitas de flügge, lo cual explica una amplia diseminación y difícil control de no tomarse las medidas adecuadas; por tal motivo se plantea la conveniencia de que estos pacientes puedan ser manejados extrahospitalariamente, evitando todos los riesgos inherentes a la hospitalización y tratamiento endovenoso del acyclovir, por lo que se ha sugerido como más conveniente el tratamiento con acyclovir oral en forma extrahospitalaria.

En la actualidad se esta realizando un estudio comparativo que evalúa la utilidad del acyclovir oral con el endovenoso en el tratamiento del paciente inmunocomprometidos en el Servicio de Infectología Pediátrica del Centro Médico "LA RAZA".

CONCLUSIONES

Como conclusiones del presente estudio podemos señalar: que el acyclovir es útil en el tratamiento de la varicela en pacientes inmunocomprometidos, sobre todo cuando se utiliza durante las primeras 72 horas de inicio del brote exantemático, quedando pendiente de aclararse estudios prospectivos, cual será el esquema de tratamiento más adecuado, debiéndose evaluar convenientemente la utilidad del acyclovir oral. Así mismo, podemos señalar que a pesar del uso de dosis elevadas del medicamento (500 mgs/M² S.C./dosis c/8 horas), no se observaron efectos tóxicos secundarios al mismo, todo lo cual apoya que el acyclovir es actualmente el medicamento de elección en el tratamiento de la varicela en los pacientes inmunocomprometidos.

CUADRO Nº 1
 PACIENTES INMUNOCOMPROMETIDOS INGRESADOS CON DIAGNOSTICO CLINICO DE VARICELA, TRATA-
 DOS CON ACYCLOVIR EN EL DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA DEL HOSPITAL DE INFECTOLOGIA DEL -
 CENTRO MEDICO "LA RAZA" OCT. 85 - DIC. 86

No. de pac.	E d a d	S e x o	Causa de In- munosupresión	T. de Evol.	M a n e j o	Inic. del Acycl.	No. de Brot.	T. de En- cost.	Respuesta
1	5a	F	L.E.S.	3m	Prd.	24 horas	1	5días	curación
2	8a	F	L.L.A.	18m	VC, MT, Prd.	72 "	1	6 "	"
3	11a	F	L.L.A.	Rec.10m	ADR.VC _{MP} Prd.MT	72 "	2	0	Defunción
4	16a	F	L.E.S.	2a	Prd.	72 "	1	4	Curación
5	2a	F	Lh.Er.Ml.	1a	CF,ADR.MT,MP,Prd	72 "	2	8	"
6	2a	F	L.L.A.	3a	VC,Prd.MT,MP,Rd	24 "	1	6	"
7	11a	F	L.E.S.	15a	Prd.	72 "	1	5	"
8	15a	F	L.L.A.	Rec 6a	VC,Prd.MT,MP,Rd	12 días	3	5	"
9	7a	M	L.L.A.	3a	VC,Prd.MT,MP,Rd.	5 "	2	6	"
10	13a	F	L.E.S.	1m	Prd.	72 horas	1	6	"
11	11a	F	L.L.A.	20d	VC. Prd.	24 "	1	7	"

a=años, d=días, m=meses, F=femenino, M=masculino

L.E.S.= lupus eritematoso sistémico, Lh.Er.Ml= linfocitosis eritrocitaria maligna,

L.L.A.= leucemia linfoblástica aguda,

Rec = recaída

ADR = adriamicina, CF = ciclofosfamida, MP = 6-mercaptipurina, MT = metrotexate

Prd = prednisona, Rd.= radiación, VC = vincristina

Grupos por edad y sexo, de los pacientes con inmunodeficiencia celular ingresados al Departamento de Pediatría de Infectología del Centro Médico "La Raza" Oct-85-Dic.86
con varicela

CUADRO N° II

GRUPOS DE EDAD	S E X O		TOTAL
	MASC.	FEM.	
0-4	0	2	2
5-8	1	2	3
9-12	0	3	3
13-16	0	3	3
TOTAL	1	10	11

Causas de inmunodeficiencia celular de los
pacientes ingresados al Departamento de Pe-
diatría del Hospital de Infectología Cen-
tro Médico "La Raza". Oct. 85 - Dic. 86
con Varicela

CUADRO N° III

DIAGNOSTICO	No. DE CASOS	%
LEUCEMIA LINF.	6	54.54
LUPUS ERIT. SIST.	4	36.36
LINFOHISTIOCIT.	1	9.1
TOTALES	11	100%

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

Tiempo de inicio del tratamiento con acyclovir en
relación con la aparición del exantema de varicela
en pacientes inmunocomprometidos Departamento de
Pediatria Hosp. Infect. CMR Oct. 85-Dic.86

CUADRO N° IV

TIEMPO (HORAS)	N° DE CASOS	%	% ACUMULADO
24	3	27.27	27.27
48	0	0	27.27
72	6	54.54	81.81
+de 72	2	18.18	100%

LITERATURA CITADA

1. Kumate J. Varicela -herpes zoster en: Kumate J y Gutiérrez G. Manual de Infectología. pp 255-65, 10a ed. 1984, Ed. Francisco Méndez Cervantes. México, D.F.
2. Muench H, Nasaim C, Niku S, et al. Seroepidemiology of varicella. J. Infect. Dis. 1985; 153: 153-5.
3. Weller T.H. Varicela and Herpes zoater. Changin concepts of - the natural history, control, and importance of a notso-be--ning Virus (First of two parts). N Engl J M. 1983: 303: - - 1452-8
4. Weller T H, Varicella and herpes zoster, Changing conn a not-so-benign virus (second of two parts). N Engl J med. 1983; 309: 1434-40.
5. Feldam S, Hughen WT, Daniel CB. Varicela in children with cancer: seventy seven cases, Pediatrics 1975; 56: 388-97.
6. Dolin R. Reichman RC Mazur MH, et al. Herpes zoster vari-cella infections in immunosuppressed patients. Ann Intern Med 1978; 89: 375-88.
7. Orenstein WA. Heymann DL, Ellis RJ, et al. Prophylaxis of varicella in high risk children: Dose-responde effect of zoster inmune globulin. J. Pediatrics 1981; 98: 368-75.

8. Hanngren K, Felkaveden L, Grandien M, et al. Zoster immunoglobulina in varicella prophylaxis. *Scand J. Infect Dis* 1983; 15: 327-34.
9. Gerhon AA. Live attenuated varicella-zoster vaccina. *Rev Infecte Dis* 1980; 2: 393-457.
10. Brunell PA, Shehab Z, Geiser C. et al. Administratacion of live varicella vaccine to children with leukemia. *Lancet* 1982; 2: 1869-73.
11. Nicholson KG. Antiviral therapy varicella-zoster virus infections, herpes labialis and mucocutaneous herpes, and Cytomegalovirus infections. *Lancet* 1984; 22: 677-82.
12. Arvin AY, Kushner Jd, Feldman S. et al. Human leucocyte interferon for the treatment of varicella in children with cancer. *N Engl J Med* 1982; 356: 761-5.
13. Steale RW. Transfer factor and cellular reactivity to varicella-zoster antigen in childhood leukemia. *Cell Immunol* 1980; 50: 253-9.
14. Steale RW. Myers WS. Vincent MV. Transfer factor for the prevention of varicella-zoster infection in chilhood leukemia. *N Engl J Med* 1980; 303: 355-9.
15. Whitley R, Hilty M. Haynes R. et al. Vidarabine therapy of varicella in immunosuppressed patients. *J Pediatr* 1982 101: 125-31.

16. Selby PJ, Fowles BL, Jameson B, et al. Parenteral acyclovir therapy for herpesvirus infections in man *Lancet* 1979; 2: 1267-70.
17. Prober ES, Kirk LE, Keeney RE. Acyclovir therapy for chickenpox in immunosuppressed children- A collaborative Study. *J pediatr* 1982; 181: 622-5.
18. Balfour HH Jr. Intravenous acyclovir therapy for varicella in immunocompromised children. *J pediatr* 1984; 19: 13-6.
19. Shulman St. Acyclovir treatment of disseminate varicella in childhood malignant neoplasms. *Am J Dis Child* 1985; 139: 137-40.
20. Snapp DH, Danoliker FS, Meyers JS, Treatment of varicella-zoster virus infection in severely immunocompromised patients. A randomized comparison of acyclovir and vidarabina. *N Engl J Med* 1986; 314: 208-12.
21. Peyramond, D et al. Varicella zoster virus infections in immunocompromised children. Acyclovir therapy and controls *Arch. Fr. Pediatr.*, 1983; 40: 95-99.
22. From the Canadian Paediatric society. Acyclovir for intravenous use. *Can. Med. Assoc. J.*, 1984; 131-9: 1045-1046.
23. Dan M., Michaeli D. and Iegman- Igra Y. Intravenous acyclovir for treatment immunocompromised patients. *Isr. J. Med. ci.*, 1985; 21-1: 27-31.

24. Joel D. Meyers, James C. Wade, David H. Shepp, and Barbara Newton. Acyclovir treatment of varicella-Zoster virus infection in the compromised host. *Transplantation*, 1984; 37-6: 571-4.
25. Novelli VW, Marshall WC, Yed J, et al. High-dose oral acyclovir for children at risk of disseminated herpes virus infections. *J. Infect Dis* 1985; 151: 372.
26. Dry J. Acyclovir, *Rev Prat* 1984; 34: 1227-32.
27. Myron J. Levin, M.D., John A. Zaia, M.D., Brenda J. Hershey, R.N. L. Craig Davis, M. SC Gayle V. Robinson, R.N. Topical Acyclovir Treatment of Herpes-Zoster in Immunocompromised Patients. *J. AM. Acad. Derm.* 1985; 13: 590-5.
28. Leclair JM, Zaia JA, Levin MJ, et al. Airborne transmission of chickenpox in a hospital. *N Engl J. Med.* 1980; 302: 450-3.
29. Gustafson TL, Lavelly CS, Browner ER Jr. et al. An outbreak of airborne nosocomial varicella. *Pediatrics* 1982; 70: 550-6.
30. Crumpscher CS, Sepnippel LE, Zais JA, et al. Growth inhibition by acycloguanosine of herpesviruses isolated from human infections. *Antimicrob Agents Chemother* 1979; 15: 642-5.
31. Novelli VM, Marshall WS, Yeo J, et al. Acyclovir perorally in immunocompromised children with varicella-zoster infections. *J Infect Dis* 1984; 149: 478.