



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y  
NUTRICIÓN "SALVADOR ZUBIRÁN"**

***FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A LAS COMPLICACIONES DE LA  
INFECCION POR EL VIRUS VARICELA ZOSTER EN PACIENTES  
INMUNOCOMPROMETIDOS***

**T E S I S   D E   P O S G R A D O**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO COMO ESPECIALISTA EN

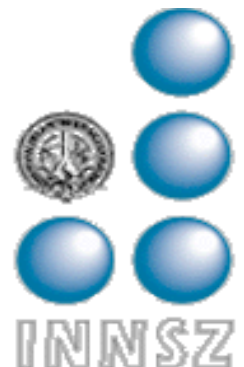
**M E D I C I N A   I N T E R N A**

*PRESENTA*

Dra. Helena Zaldívar Alcántara

**TUTOR: Dr. Carlos Guitérrez Cirlos**

MEXICO, D.F., ENERO 2009





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.

---

**Dr. Luis F. Uscanga Domínguez**  
Director de Enseñanza INCMNSZ

---

**Dr. Alfonso Gulías Herrero**  
Subdirector de Servicios Médicos INCMNSZ

---

**Dr. Carlos Gutiérrez Cirlos**  
Director de tesis y Médico Adscrito al departamento de Medicina Interna INCMNSZ

## **DEDICATORIAS**

**A Luis Antonio**

**A Daniel**

**A mis padres**

**ÍNDICE****PÁGINA**

---

<b>INTRODUCCIÓN</b>	<b>5</b>
<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b>	<b>17</b>
<b>JUSTIFICACIÓN</b>	<b>18</b>
<b>OBJETIVOS</b>	<b>19</b>
<b>MATERIAL Y MÉTODOS</b>	<b>20</b>
<b>RESULTADOS</b>	<b>22</b>
<b>DISCUSIÓN</b>	<b>32</b>
<b>CONCLUSIONES</b>	<b>36</b>
<b>REFERENCIAS</b>	<b>38</b>

---

## **RESUMEN**

### **FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A LAS COMPLICACIONES DE LA INFECCION POR EL VIRUS VARICELA ZOSTER EN PACIENTES INMUNOCOMPROMETIDOS**

#### Introducción

En la población adulta casi el 100% tienen serología positiva para virus de varicela zoster. Éste permanece latente hasta que condiciones del huésped facilitan su reactivación, la cual ocurre en 5-10 de cada 1000 personas mayores de 60 años. En pacientes inmunocomprometidos las manifestaciones clínicas pueden ser más agresivas que en el resto de la población. El tratamiento de la infección por el virus de varicela zoster incluye tratamiento antiviral y de soporte.

#### Justificación

Conocer la incidencia de complicaciones asociadas a la infección primaria por el virus de varicela zoster en población adulta recibiendo tratamiento con inmunosupresores. Identificar las complicaciones que se presentan con mayor frecuencia en los pacientes del Instituto.

#### Objetivo

Identificar los grupos de alto riesgo de complicaciones en relación al tipo de inmunosupresión que reciben, además de la relación con la dosis de estos medicamentos. Identificar los grupos de alto riesgo de complicaciones para poder instaurar tratamientos eficaces y así prevenir complicaciones en pacientes inmunosuprimidos.

#### Métodos

Se trata de un estudio retrospectivo, transversal, observacional. Se analizaron pacientes con el diagnóstico de infección por el virus de varicela zoster quienes estuvieran recibiendo tratamiento con medicamentos inmunosupresores.

#### Resultados

Se encontró un total de 27 pacientes, 74% mujeres. El 46% de los pacientes tenían Lupus Eritematoso Generalizado, el 27% Trasplante Renal y 12% artritis reumatoide. En relación a los medicamentos inmunosupresores el 74% recibía prednisona, en promedio 20 mg/día y el 40% recibía azatioprina. No se encontró relación entre el tipo de inmunosupresor ni la dosis con la presencia de complicaciones. Se presentaron 13 episodios de complicaciones asociadas a la infección por varicela zoster en el grupo evaluado, de las cuales el 38.5% fueron neumonitis, 53.8% afección hepática y 7.7% impetiginización. Únicamente el 3.7% de los pacientes presentaron complicaciones asociadas al tratamiento con aciclovir. Y el 7.4% de ellos presentaron secuelas por impetiginización principalmente.

#### Conclusiones

La frecuencia de complicaciones asociadas a la infección por el virus de varicela zoster en la población del Instituto es elevada (48%), sin embargo no se encontró ninguna muerte asociada a ésta infección. Se debe de interrogar de forma dirigida la presencia de fiebre e investigar la afección de mucosas, ya que se relacionan con una mayor probabilidad de tener complicaciones. Se recomienda realizar una radiografía de tórax y determinar la saturación arterial de oxígeno, ya que un porcentaje elevado de pacientes con afección pulmonar están clínicamente asintomáticos. Se deberá de seguir con la recomendación de la literatura de tratar de eliminar los medicamentos que se puedan durante el cuadro agudo, así como disminuir la dosis de prednisona, dentro de lo posible.

## INTRODUCCIÓN

### Historia de la varicela

En 1875 se demostró que la varicela era una entidad contagiosa al inocular el líquido de las vesículas en voluntarios sanos. En 1892 se demostró que los niños podían desarrollar varicela después de ser expuestos a personas mayores con herpes zoster. En 1943 surgió la hipótesis de que el herpes zoster podía deberse a una reactivación del virus de varicela zoster adquirido previamente. En 1952 se aisló el virus. En 1984 se demostró mediante el uso de patrones de restricción por endonucleasas que los genomas virales de virus aislados de un paciente con varicela quien después desarrollo herpes zoster, eran idénticos. En 1986 se secuenció por completo el DNA del virus de varicela zoster. En 1987, mediante ingeniería genética, se construyó el primer virus de varicela zoster mutado. Finalmente en 1995 se desarrolló la vacuna contra el virus de varicela zoster.

### Biología del virus de Varicela zoster

El virus de la varicella-zoster causa dos entidades clínicas muy distintas.

La infección primaria resulta en varicela, una infección aguda común, extremadamente contagiosa. Se presenta de forma característica en epidemias de niños en escuelas primarias. Se caracteriza por presentar un exantema vesicular generalizado.

Después el virus tiene un periodo de latencia indeterminado en el tejido neuronal. Posteriormente hay una reactivación que se presenta con herpes zoster.

### Virología

El virus de *Varicella-Zoster* pertenece al género *Varicellovirus*, subfamilia *Alfaherpesvirinae*, familia *Herpesviridae*. Es el herpesvirus humano 3. El virus de varicela zoster (VVZ) tiene un diámetro de 150 a 200 nm, con una cubierta lipídica de la membrana celular del huésped y espigas de glucoproteínas, y DNA de doble cadena. La antigenicidad está determinada por la cápside proteica y las glucoproteínas.

## **Inmunidad y el virus de varicela zoster**

Los anticuerpos neutralizantes han demostrado que previenen o atenúan la infección por varicela, pero la inmunidad celular es la responsable de la eliminación final del virus, de evitar la diseminación de la enfermedad y de mantener el virus en estado latente dentro de los ganglios de las raíces dorsales.

La inmunidad mediada por linfocitos T tiene gran importancia ya que mantiene el balance entre el huésped y el virus. La supresión grave y sostenida de la respuesta celular conlleva un aumento en la incidencia de reactivación del virus, viremia y diseminación potencialmente mortal.

El papel de la inmunidad humoral no está del todo claro. La presencia en un huésped de anticuerpos específicos en contra de VVZ puede modificar la enfermedad, pero no la previene. Se pueden demostrar títulos bajos de anticuerpos en personas sanas e inmunosuprimidas durante décadas después de la exposición, pero la respuesta celular está disminuida o ausente en personas mayores o inmunocomprometidos.

Durante la primoinfección de personas sanas o inmunocomprometidas se puede demostrar una inducción de anticuerpos en contra de VVZ de tipo IgG, IgM e IgA. Los títulos de IgG disminuyen, pero persisten detectables durante años, al contrario de los IgA e IgM que son indetectables 12 meses después de la infección.

La respuesta celular al VVZ comienza con la producción de interleucina 1 por macrófagos, los cuales también presentan los antígenos de VVZ a las células T cooperadoras. Éstas proliferan y producen interleucina 2, la cual estimula aún más a las células T cooperadoras y células T supresoras. Éstas últimas liberan interferón gamma y alfa, los cuales tienen un efecto sobre la replicación viral.



## **Manifestaciones clínicas**

Cuando se manifiesta como infección primaria da la entidad llamada varicela; cuando es una reactivación se llama herpes zoster.

La varicela se puede diagnosticar por presentar una infección clínica o serológica.

En el huésped inmunocompetente que entra en contacto por primera vez con VVZ existe un periodo de 15 días de incubación, después aparecen las vesículas, las cuales duran de 2 a 5 días, y se convierten en costras. Durante éste periodo puede haber fiebre, que usualmente dura de 3 a 4 días. La fase de costra es la última en aparecer. Finalmente existe una resolución del cuadro que puede tardar de una a dos semanas. Durante éstas fases el huésped es contagioso 48 hrs antes de que aparezcan las primeras vesículas, y hasta 5 días después de esto. El virus de varicela zoster se transmite a través de contacto directo con el líquido de las vesículas o por transmisión aérea. El virus infecta al nuevo huésped a través de la conjuntiva o mucosa del tracto aéreo superior.

Un huésped susceptible puede contagiarse de varicela por contacto con lesiones por varicela o herpes zoster.

## **Epidemiología**

El 90% de los niños menores de 13 años tienen serología positiva, y casi el 100% de los adultos tienen serología positiva.

Después de la infección primaria con el virus de Varicella-zoster, éste permanece latente en los ganglios de las raíces dorsales (torácico 50 a 80% y geniculado 70%) y del nervio trigémino (65-90%). Puede permanecer ahí y no dar ninguna manifestación, hasta que condiciones del huésped, entre ellas inmunosupresión, facilitan que se reactive y se manifieste como herpes zoster. Puede haber reactivaciones subclínicas con o sin viremia, tanto en pacientes inmunocomprometidos como en inmunocompetentes.

En adultos mayores de 60 años la tasa de reactivación es de 5 a 10 por cada 1000 personas. De ellos, el 4% tendrá un segundo cuadro de reactivación.

## **Varicela en huéspedes inmunocomprometidos**

La respuesta inmune celular es la responsable de contener el virus, lo cual explica sus manifestaciones más graves en pacientes inmunocomprometidos o de mayor edad.

Está ampliamente descrita la presentación de varicela en pacientes con diversos estados de inmunocompromiso. Tales como enfermedades linfoproliferativas, tumores sólidos, post TMO y aquellos que están recibiendo un esquema de quimioterapia con análogos de purinas. En éstos pacientes existe un 30% que tienen afección visceral (pulmones, hígado, SNC) durante el brote de varicela.

Entre los pacientes con TMO el 30% tienen infección por VVZ en el primer año, de los cuales hasta el 45% tienen diseminación visceral.

Existen múltiples reportes de casos o de series de casos de complicaciones de varicela en pacientes que recibían tratamiento con medicamentos inmunosupresores.

En un estudio de complicaciones en pacientes con trasplante renal en España, se encontró una incidencia de 1% de infección por varicela zoster (n=8), con una edad promedio de 38 años. Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron fiebre y exantema. Cinco de los ocho pacientes desarrollaron complicaciones: neumonía (n=2), hepatitis (n=1), microangiopatía trombótica (n=1) y falla orgánica múltiple (n=1). En todos los pacientes se redujo la dosis de inmunosupresores que recibían, y se administró aciclovir intravenoso, a 6 de los pacientes se le administró también inmunoglobulina de varicela zoster. En éste estudio se encontró que la coinfección con el virus de hepatitis B o C aumentaba el riesgo de presentar complicaciones, y aumentaba la morbilidad.

Una serie de casos de Grecia comprende a 4 pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal recibiendo tratamiento con prednisona y azatioprina. Ninguno de los pacientes presentó complicaciones asociadas a varicela. En todos los casos se disminuyó la dosis de esteroides y se suspendió la azatioprina. En el 75% administró aciclovir intravenoso. Todos tuvieron una resolución satisfactoria.

En Francia se reportó el caso de un paciente de 28 años de edad con asma, que recibió un ciclo corto de prednisona por una exacerbación. El paciente presentó exantema, fiebre,

dolor abdominal y crisis convulsivas, después desarrolló hepatitis y falla hepática fulminante con coagulación vascular diseminada. Se inició tratamiento con aciclovir intravenoso, sin embargo, falleció al 4º día. En la autopsia se encontró necrosis coagulativa en el hígado.

En un estudio en el Reino Unido, de 673 pacientes con artritis inflamatoria (81.8% con artritis reumatoide), que recibían tratamiento con metotrexate, se reportó sólo un caso de infección por varicela zoster, que desarrollo falla orgánica multiple y falleció.

En Tokio, Japón, se reportó el caso de una paciente de 55 años con artritis reumatoide que desarrolló fiebre y disnea. Se realizó una radiografía de tórax que mostró un infiltrado micronodular. Se dió tratamiento con aciclovir intravenoso, con resolución de los síntomas, así como desaparición de los infiltrados en la radiografía de tórax.

Hay reporte de un caso de un paciente con artritis reumatoide que recibió tratamiento con infliximab, que tuvo infección por varicela zoster, recibió tratamiento con aciclovir intravenoso, sin complicaciones.

En el 2003 se publicó el reporte de un caso del Reino Unido, de una paciente de 25 años con lupus eritematoso generalizado, con historia de actividad renal, actualmente sin datos de actividad de lupus, en tratamiento con prednisona 15 mg/día y azatioprina 125 mg/día. Presentó dolor lumbar y 48 hrs después exantema. Recibió tratamiento con aciclovir vía oral y después intravenoso. Presentó como complicaciones: rabdomiolisis, encefalitis y neumonitis, y falleció 4 días después por falla orgánica multiple. En ese centro hospitalario se encontró que el 2.7% de los paciente con LEG (n=331) eran seronegativos para VVZ.

### **Manifestaciones clínicas en pacientes inmunocomprometidos**

En seguida mencionare las variedades de manifestaciones clínicas que se han descrito en pacientes inmunocomprometidos dividida por órganos y sistemas.

## Piel

En pacientes inmunocomprometidos presentan mas lesiones, en general tres veces más que en pacientes inmunocompetentes. Pueden tener lesiones con base hemorrágica, que se denomina varicela bulosa o varicela hemorrágica.

Las fase de las costras tarda hasta 3 veces mas en desaparecer.

Las lesiones se impetiginizan con mayor facilidad, especialmente en pacientes neutropénicos, lo cual los puede llevar a choque tóxico por streptococcus.

Puede presentarse como *Púrpura fulminans* o *Fascitis necrotizante asociada a varicela* y uso de AINEs.

## Sistema Nervioso Central (SNC)

Es el segundo sitio mas frecuente de afección. Se estima una incidencia de complicaciones neurológicas en 1 a 3 por cada 10 000 casos. Las complicaciones que se presentan con mayor frecuencia son ataxia cerebelos y encefalitis. Otras complicaciones menos frecuentes incluyen angiopatía, mielitis transversa, meningitis aséptica y síndrome de Guillain-Barré.

### 1. Ataxia cerebelar aguda

Ésta entidad ocurre en 1/4000 casos. La patofisiología incluye mecanismos de infección directa en el cerebelo y desmielinización mediada inmunologicamente. Se presenta de una a tres semanas después del exantema. Los datos clínicos son ataxia, vómito, disartria, fiebre, vértigo y temblor. El estudio de líquido cefalorraquídeo muestra hiperproteíorraquia y linfocitosis. Cuando se llega a presentar en pacientes inmunocompetentes el cuadro resuelve de forma espontánea en una a tres semanas, sin embargo, en pacientes inmunocomprometidos el cuadro puede prolongarse mas. No existe evidencia de que el tratamiento antiviral altere el curso de la enfermedad, aunque es recomendable administrarlo.

## 2. Encefalitis

Es la complicación más grave en el SNC. Tiene una incidencia de 1 a 2 por 10000 casos. Los estudios histopatológicos han encontrado datos de desmielinización postinfecciosa, aunque otros han demostrado daño citopático directo por el virus. Se presenta con cefalea, disminución en el estado de alerta, vómito, fiebre y crisis convulsivas, aproximadamente una semana después del exantema. Dura en promedio 2 semanas, o hasta que el paciente muere.

El estudio del líquido cefalorraquídeo muestra una presión de apertura aumentada, linfocitosis leve a moderada, elevación moderada de proteínas, con glucosa normal. El electroencefalograma muestra ondas lentas compatibles con encefalopatía difusa. Los estudios de imagen pueden demostrar edema o áreas hipointensas compatibles con desmielinización. Aun con tratamiento antiviral la mortalidad es del 5 al 20%, y el 15% que sobrevive tiene secuelas neurológicas, la más frecuente siendo crisis convulsivas. No existen estudios que demuestren la eficacia del tratamiento con aciclovir intravenoso, pero se recomienda administrarlo en todos los pacientes con encefalitis por varicela.

## 3. Angiopatía de SNC

Se presenta de forma progresiva desde 24 hrs después de que aparece el exantema hasta meses después del mismo. Se presenta con infartos lacunares principalmente en ganglios basales y en la cápsula interna. Tiene una mortalidad elevada.

## Pulmón

Se presenta como neumonía, en promedio de 3 a 5 días después del inicio del cuadro. En un estudio en España de 21 pacientes, de los cuales el 19% tenían inmunocompromiso, se encontró que el 95% tuvieron fiebre, 66% disnea, 23% hipoxemia. En otro estudio que no

incluía pacientes con inmunocompromiso se encontró que el 100% tuvieron fiebre, 90% tos, 72% disnea, 22% hemoptisis.

En un estudio de 607 pacientes se encontró que los datos clínicos que predicen el desarrollo de neumonía son: exantema extenso, fiebre durante mas de una semana, edad mayor de 34 años.

Se recomienda realizar radiografía de tórax a todos los pacientes adultos que tengan infección por virus de varicela zoster. En la radiografía de tórax se observa una infiltración intersticial o nodular.

Existen reportes de casos de derrame pleural en pacientes inmunocomprometidos en los que se aísla el virus de varicela zoster.

En un estudio de 33 pacientes que recibían esteroides a dosis mayores de 30 mg al día, durante más de 3 semanas, y que desarrollaron neumonitis se encontró infección por el virus de varicela zoster en uno de ellos.

En un estudio en una unidad de terapia intensiva en Grecia se encontró la duración del exantema y de los síntomas respiratorios antes de buscar tratamiento médico tenía relación directa con la probabilidad de complicaciones, ventilación mecánica invasiva y mortalidad.

Los datos que predicen una neumonía grave en pacientes sin inmunocompromiso son un Kirby ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ) <150, tabaquismo, embarazo y enfermedad pulmonar crónica preexistente.

En la época previa al tratamiento antiviral la mortalidad era mayor del 30%, pero después del uso de tratamiento antiviral la mortalidad es menor del 10%. En mujeres embarazadas en el 2º o 3er trimestre hay una elevada mortalidad a pesar del tratamiento antiviral.

No existen estudios clínicos controlados que evalúen la eficacia de aciclovir intravenoso para el tratamiento de neumonitis por varicela, sin embargo, la experiencia clínica abundante apoya el uso de este tratamiento. En pacientes no inmunocomprometidos se recomienda el uso de esteroides en caso de insuficiencia respiratoria.

## Hígado

Se presenta usualmente de forma asintomática, con elevación de las transaminasas. Por medio de tomografía axial computada de abdomen se observan lesiones redondas, pequeñas, hipodensas en bazo e hígado, que corresponden a áreas de necrosis focal.

En aproximadamente 6 semanas hay normalización de la cifra de transaminasas, y en 3 semanas ya no se observan lesiones por TAC.

La infección por varicela zoster es una causa de falla hepática fulminante.

La presencia de dolor abdominal antes de la presentación del exantema conlleva una elevada mortalidad.

## Hematológico

La manifestación mas frecuente de éste sistema en pacientes inmunocomprometidos es la coagulación intravascular diseminada, ya que la infección por VVZ condiciona una deficiencia adquirida de la proteína S de la coagulación, por lo tanto interfiriendo con la fibrinólisis.

## **Varicela y el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH)/ Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA)**

En pacientes con VIH la presentación de varicela difiere aun de la de otros pacientes inmunocomprometidos por otras causas (quimioterapia, enfermedades linfoproliferativas, etc).

En niños con VIH la infección por varicela es casi igual, aunque presentan con mayor frecuencia sobreinfección bacteriana de las costras.

En adultos con VIH la infección por varicela condiciona mayor morbilidad y mortalidad, principalmente por encefalitis y hepatitis.

En éstos pacientes se presentan infecciones crónicas: *Varicella crónica*. Con la aparición de nuevas lesiones de forma continua.

En pacientes con SIDA existe una tasa de incidencia de 30 a 50 por cada 1000 pacientes. El 20 a 30% responden de forma adecuada a aciclovir vía oral. Pero se presenta con mayor frecuencia resistencia a éste fármaco, por lo que es necesario iniciar tratamiento con foscarnet.

La afección visceral es rara en ésta población, pero su presentación conlleva mayor mortalidad.

Se presenta con mayor frecuencia complicaciones oftálmicas como retinitis y necrosis aguda de la retina.

La encefalitis crónica progresiva se presenta en ésta población, con una alta mortalidad. No se ha demostrado tratamiento efectivo de ésta entidad, aunque de forma anecdótica se ha reportado la utilidad del altas dosis de aciclovir intravenoso.

## **Tratamiento**

El tratamiento antiviral se basa es el uso de virustáticos, que interfieren con la timidine-cinasa viral o con la DNA polimerasa. Aquellos que dependen de la fosforilación por la timidine-cinasa son aciclovir y valaciclovir. Aquellos que no dependen de la fosforilación por la timidine-cinasa afectan la DNA polimerasa viral, entre ellos esta el foscarnet.

El aciclovir es el fármaco antiviral más utilizado en infecciones por VVZ. La dosis es de 5 a 10 mg/kg intravenoso cada 8 hrs.

Al ser administrado es fosforilado por la timidine-cinasa viral, y convertido en monofosfato de aciclovir, y después, mediante otras cinanas de las células infectadas, es convertido en su forma activa: trifosfato de aciclovir. Éste compite con el trifosfato de deoxiguanosina como sustrato de la DNA polimerasa viral, y así se introduce al DNA viral, dando como resultado terminación de la cadena.

El tratamiento de la varicela en niños no se recomienda, ya que tiene un curso benigno. No existen estudios clínicos controlados que demuestren la efectividad del tratamiento



con aciclovir, sin embargo en pacientes que presenten complicaciones de varicela o aquellos con inmunocompromiso se recomienda administrarlo de forma intravenosa.

En base en un estudio en el que se compararon varios esquemas de tratamiento con antivirales se recomienda iniciar el tratamiento con aciclovir dentro de las primeras 72 hrs después de la aparición de las vesículas en pacientes inmunocomprometidos, o aquellos que tengan complicaciones asociadas. En un estudio realizado en la Universidad de California (UCLA, EUA) en una población de adultos sanos con neumonía por varicela se encontró que el iniciar el tratamiento de forma temprana (menos de 36 horas desde el inicio de los síntomas) redujo de forma significativa el tiempo de estancia hospitalaria, así como, disminuyó el tiempo en el hubo mejoría clínica (fiebre, hipoxemia, taquipnea).

Existen reportes de casos de pacientes con varicela que recibían tratamiento con prednisona y azatioprina, en los que hubo mejoría sin necesidad de tratamiento con aciclovir. Sin embargo, son casos anecdóticos, y no hay estudios clínicos controlados que apoyen ésta postura.

En relación al manejo de los medicamentos inmunosupresores durante el cuadro de infección por varicela zoster no hay recomendaciones generalizadas. En un reporte de casos de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, que recibían tratamiento con prednisona y azatioprina, se disminuyó la dosis de esteroides y se suspendió la azatioprina, además de administrar aciclovir intravenoso a todos. No hubo secuelas ni mortalidad en éste grupo de pacientes.

En un grupo de pacientes con trasplante renal se redujo la dosis de inmunosupresión y se administró aciclovir intravenoso a todos los pacientes (n=8), y se administró inmunoglobulina de varicela zoster a 6 de ellos. Hubo una mortalidad de 12.5% en éste grupo de pacientes.

## **Prevención**

Se debe de administrar tratamiento de prevención en pacientes inmunocomprometidos, que no hayan sido expuestos previamente al virus de varicela zoster.

Se debe administrar inmunoglobulina de varicela zoster dentro de las primeras 96 hrs después de la exposición. La dosis es de 125 U/kg de peso (máximo 625 U).

En caso de no contar con la inmunoglobulina específica se puede utilizar inmunoglobulina hiperinmune.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La primoinfección por el virus de varicela zoster es una enfermedad frecuente y tiene un curso benigno en la primera década de la vida, sin embargo, sus complicaciones se presentan con mayor frecuencia en población adulta, especialmente en aquellos que tienen alguna inmunosupresión. En general las complicaciones son poco reconocidas, pero hay que saber buscarlas de forma intencionada, establecer el diagnóstico e iniciar el tratamiento de forma oportuna para reducir la morbilidad y mortalidad en éste grupo de paciente.

## **JUSTIFICACIÓN**

Conocer la incidencia de complicaciones asociadas a la infección primaria por el virus de varicela zoster en población adulta recibiendo tratamiento con inmunosupresores. Identificar las complicaciones que se presentan con mayor frecuencia en los pacientes del Instituto.

## **OBJETIVOS**

Identificar los grupos de alto riesgo de complicaciones en relación al tipo de inmunosupresión que reciben, además de la relación con la dosis de estos medicamentos.

Identificar los grupos de alto riesgo de complicaciones para poder instaurar tratamientos eficaces y así prevenir complicaciones en pacientes inmunosuprimidos.

### **Hipótesis nula**

El riesgo de complicaciones de varicela en pacientes que reciben tratamiento con medicamentos inmunosupresores no tiene relación con el tipo de medicamentos, el número de fármacos o la dosis.

### **Hipótesis alterna**

El riesgo de complicaciones de varicela en pacientes que reciben tratamiento con medicamentos inmunosupresores depende del tipo de medicamentos, el número de fármacos y la dosis.

## **METODOLOGÍA**

Se realizó una búsqueda retrolectiva por medio del Departamento del Archivo del Instituto para realizar un estudio descriptivo de la población del Instituto.

Se realizó una búsqueda de “varicela” (Clave 052) en la Base de Datos de la Lista de Egresos Individuales por Diagnóstico Principal desde 1999 hasta 2006. Se obtuvieron 70 registros en ese intervalo de tiempo.

### **Criterios de Inclusión**

1. Infección primaria por el virus de varicela zoster
2. Estar en tratamiento con medicamentos inmunosupresores

### **Criterios de Exclusión**

1. Herpes Zoster
2. Infección por el virus de inmunodeficiencia humana
3. Diabetes Mellitus
4. Enfermedades linfoproliferativas
5. Neoplasias sólidas
6. Tratamiento con quimioterapia

Se obtuvieron 27 pacientes que cumplieran con los criterios de inclusión, y cuyos expedientes hayan estado disponibles para revisión.

### **Estadística**

Se realizó análisis de la serie de casos con el programa de estadística SPSS.

Se uso estadística descriptiva (promedio, mediana, moda, rango, mínimo, máximo, DE) para las variables paramétricas.

Se realizó la prueba de Chi<sup>2</sup> y razón de momios para las variables no paramétricas.

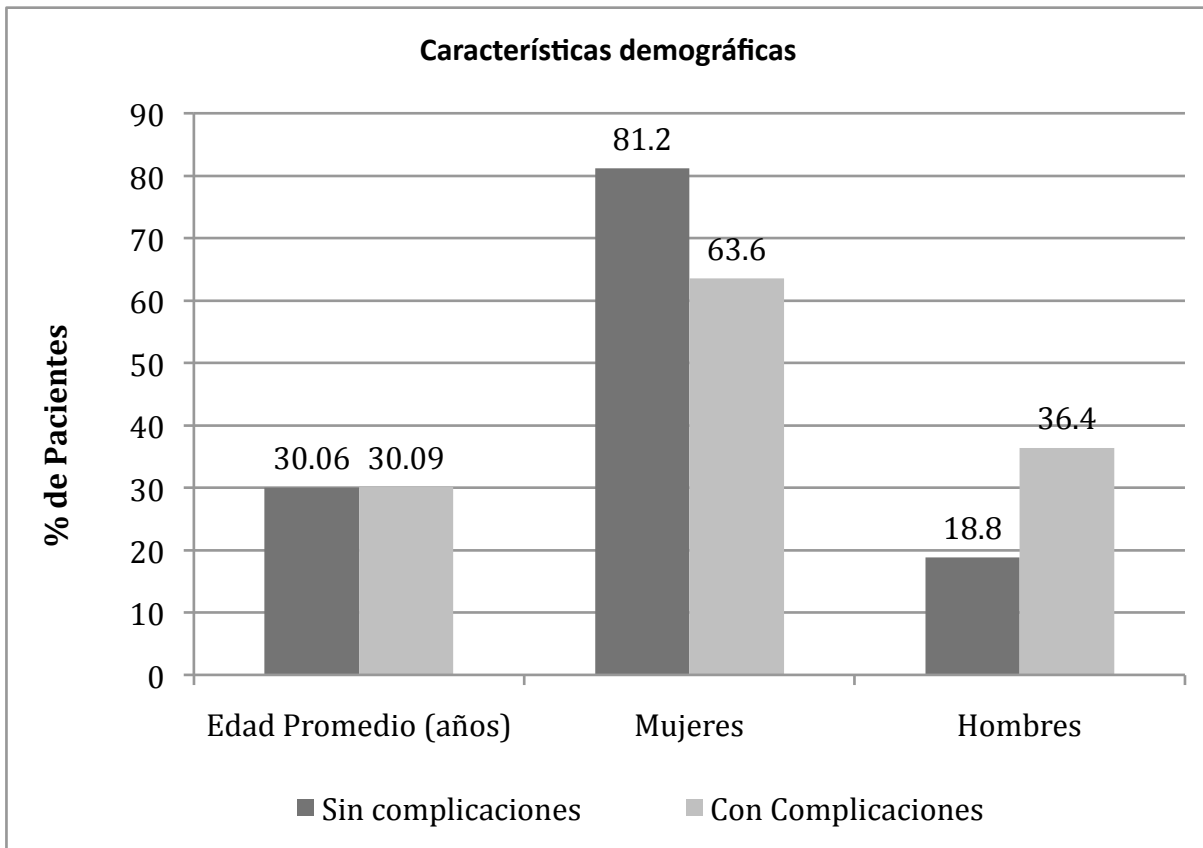
### Variables a Medir

Edad	Cuantitativa	Discreta
Sexo	Cualitativa	Dicotómica
Enfermedad de Base	Cualitativa	Nominal
Medicamentos inmunosupresores	Cualitativa	Nominal
Dosis de medicamentos inmunosupresores	Cuantitativa	Discreta
Número de Medicamentos inmunosupresores	Cuantitativa	Ordinal
Leucocitos	Cuantitativa	Discreta
Linfocitos	Cuantitativa	Discreta
Bilirrubinas totales	Cuantitativa	Discreta
ALT	Cuantitativa	Discreta
AST	Cuantitativa	Discreta
Glucosa Sérica	Cuantitativa	Discreta
Días de tratamiento intravenoso	Cuantitativa	Discreta
Días de tratamiento ambulatorio	Cuantitativa	Discreta
Días de Hospitalización	Cuantitativa	Discreta
Presencia de complicaciones	Cualitativa	Nominal

## RESULTADOS

### Características Demográficas

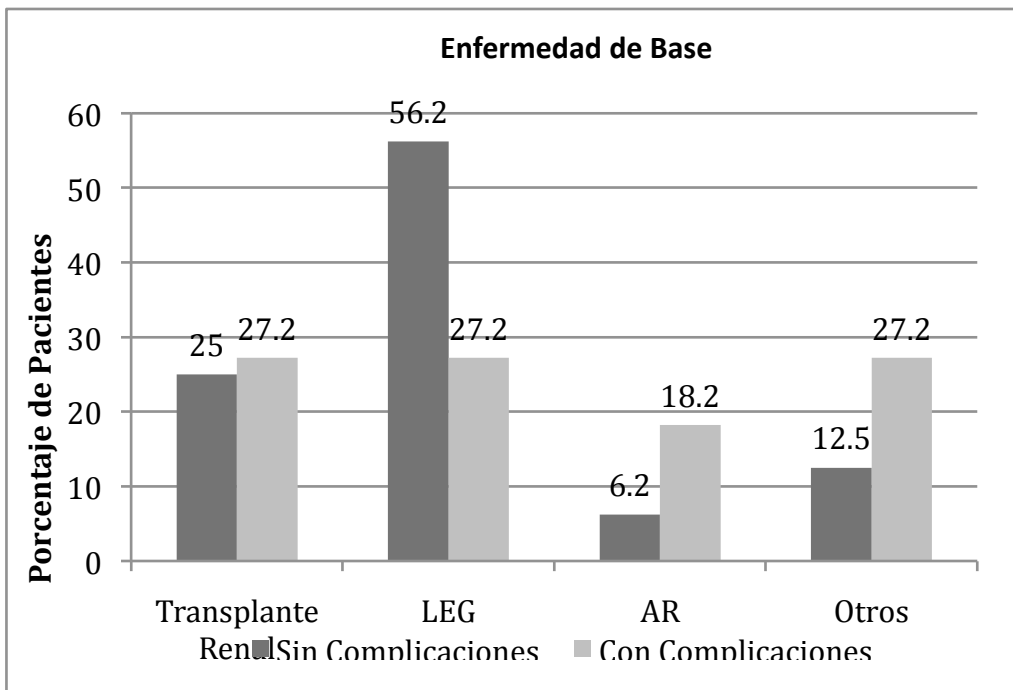
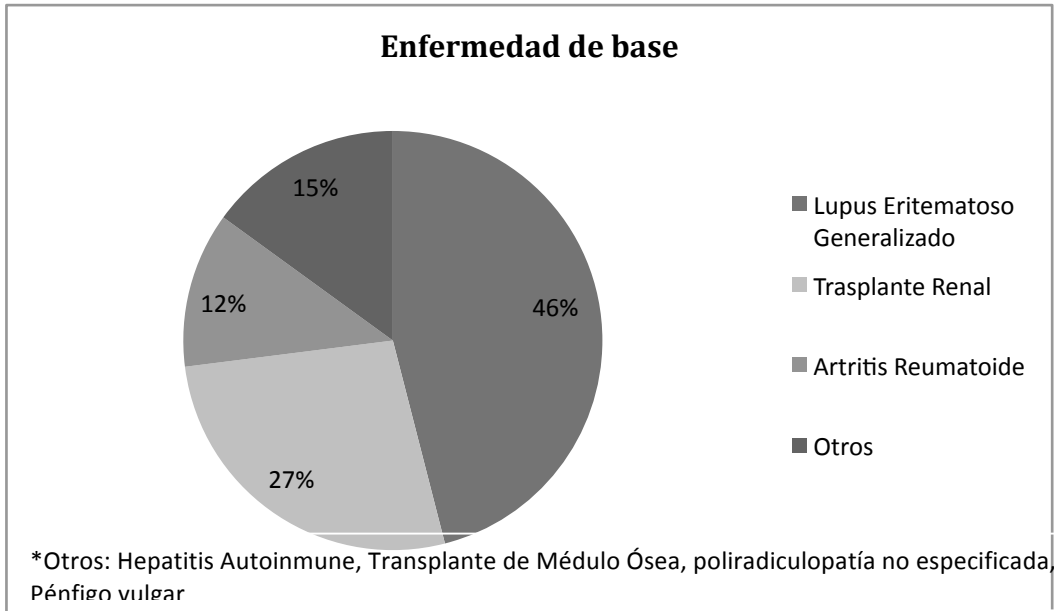
Se revisaron los resultados de la serie de 27 casos, con edad promedio de 30 años (rango 15 a 65 años), de los cuales el 74% eran mujeres.





## Enfermedad de Base

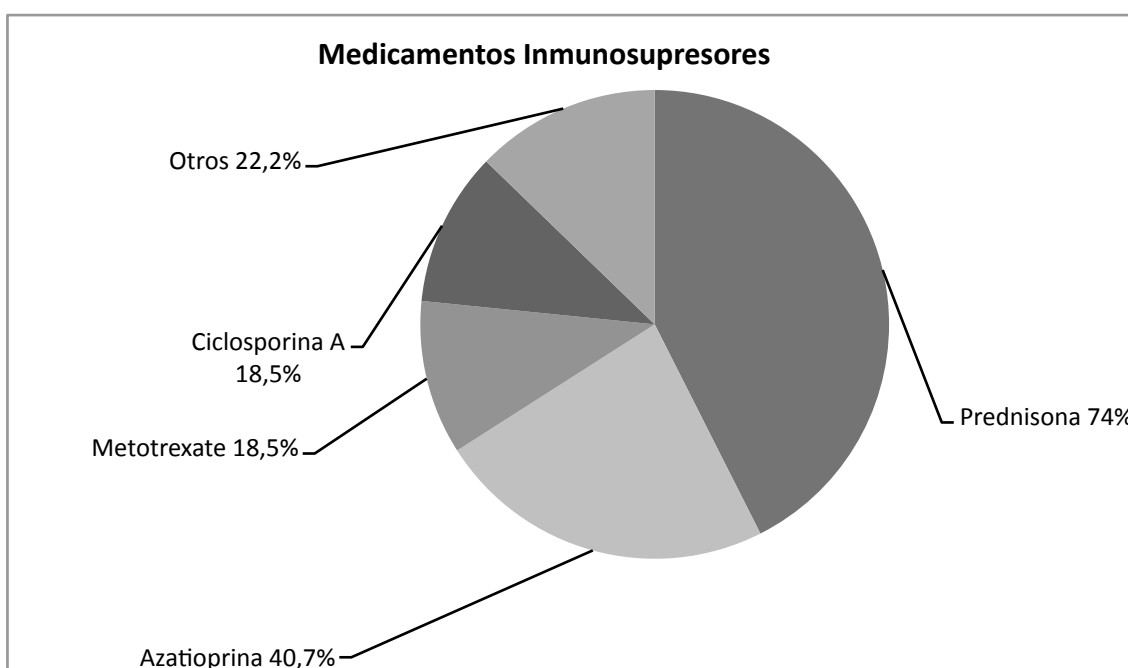
La distribución por enfermedades de base de todo el grupo se muestra en la siguiente figura.



Al realizar el análisis de las enfermedades de base, se encontró que ninguna de ellas se relaciona con un riesgo aumentado de presentar complicaciones ( $\chi^2$  p0.530). Figura 2.

### Medicamentos inmunosupresores

Todos los pacientes reciben medicamentos inmunosupresores por su enfermedad de base, en la siguiente figura se muestra el porcentaje de pacientes que recibían los diversos medicamentos.



#### 1. Prednisona

La dosis promedio que recibían los pacientes era de 21 mg/día (rango 5-100mg/día). El 53% de los pacientes recibían menos de 10 mg al día.

#### 2. Azatioprina

La dosis promedio que recibían los pacientes era de 77 mg/día (rango 25-150 mg/día). El 36% de los pacientes recibían dosis menores de 50 mg al día.

### 3. Metotrexate

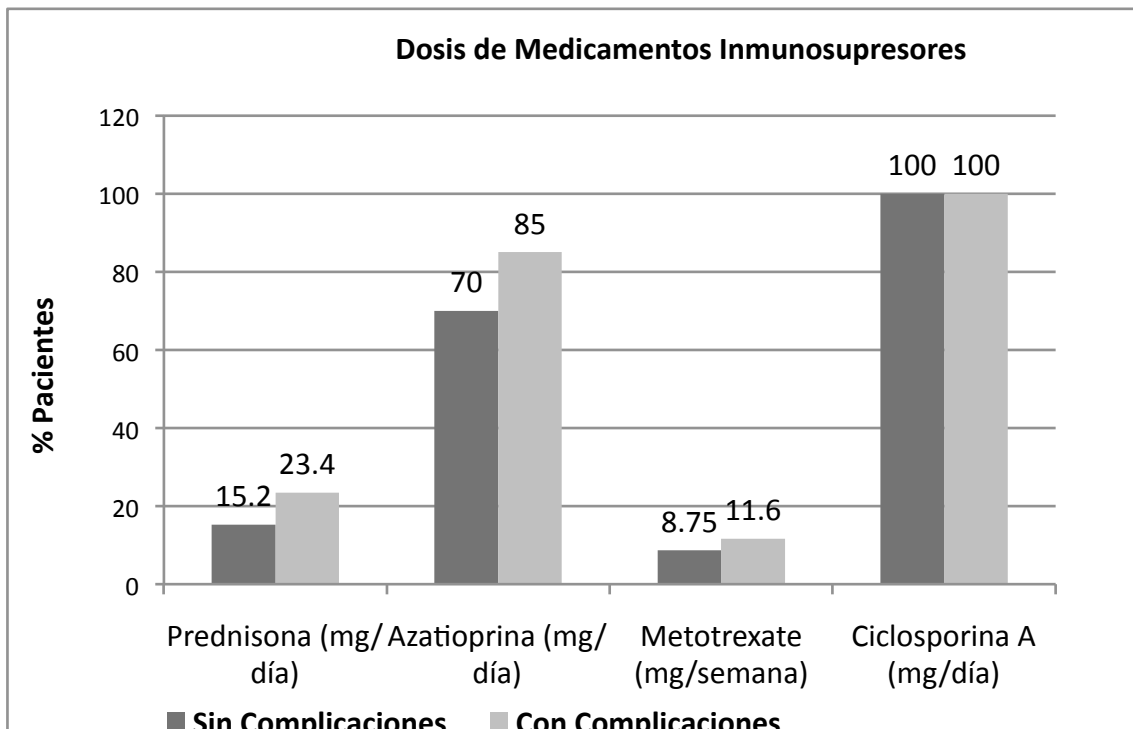
La dosis promedio era de 10 mg/semana (2.5-15 mg/semana). El 50% de los pacientes recibían menos de 10 mg/semana.

### 4. Ciclosporina A

La dosis promedio era de 100 mg/día, con un rango de 50 -150 mg/día. El 80% de los pacientes recibían menos de 100 mg/día.

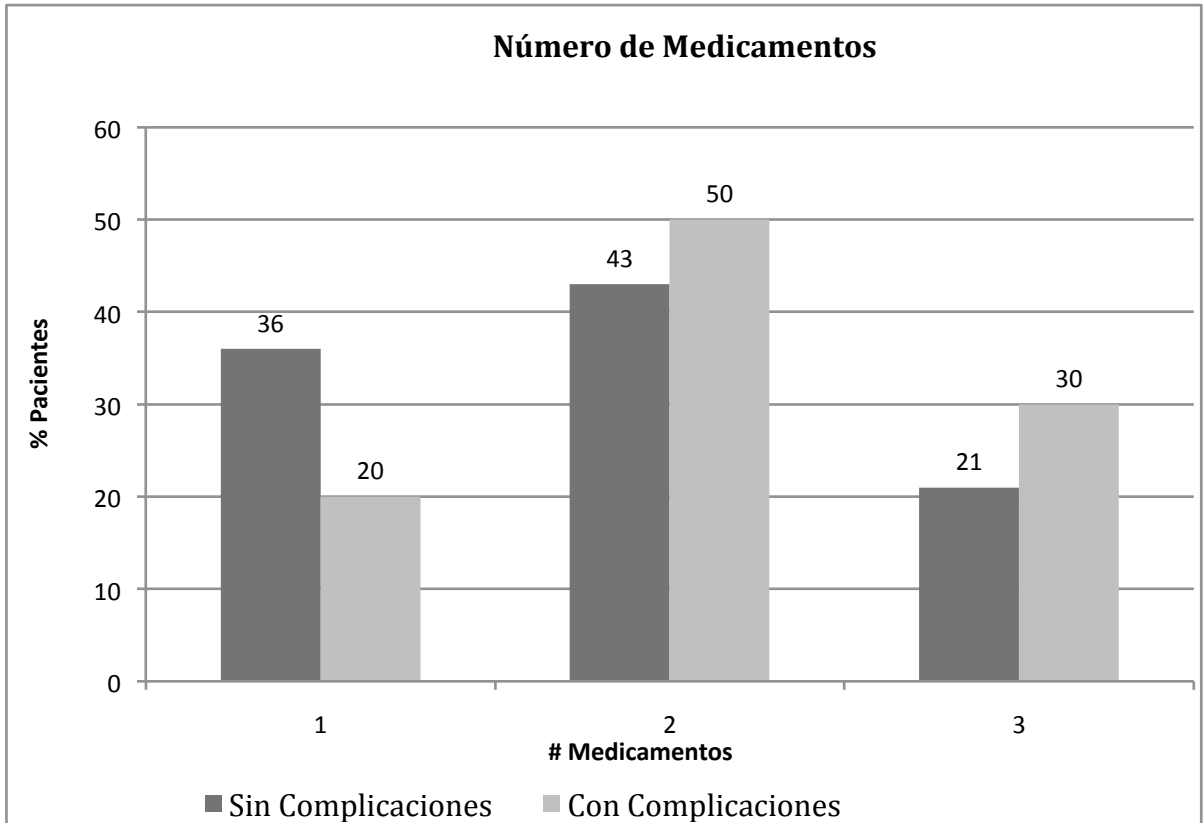
5. Entre los otros medicamentos que recibían los pacientes está Cloroquina (n=2), Leflunomida (n=1), Mofetil Micofenolato (n=1) y Tacrolimus (n=1).

En la siguiente gráfica se muestra la dosis promedio de cada medicamento que recibían los pacientes.



## Número de medicamentos

Los pacientes recibían un promedio de 1.9 medicamentos inmunosupresores (Rango de 1 a 3 medicamentos). El 48% recibían dos medicamentos inmunosupresores.



## Cuadro clínico

El promedio de días que transcurrieron entre el inicio de los síntomas y que los pacientes acudieron al Instituto fue de 3.8 días (Rango 1 a 10 días).

El total de los pacientes tenían manifestaciones cutáneas. La afección de mucosas se presentó en el 25.9% de ellos, principalmente en mucosa oral y conjuntiva (n=1). El 3.7% presentó impetiginización de las lesiones.

El 55% presentó de forma inicial fiebre.

Las manifestaciones pulmonares se presentaron en 14.8% de los pacientes con tos, disnea y dolor torácico.

Únicamente un paciente presentó dolor abdominal, localizado en hipocondrio derecho, y se relacionó con la presencia de complicación hepática.

En 11.1% de los pacientes hubo datos neurológicos: cefalea, crisis convulsivas y alteración en el estado de alerta.

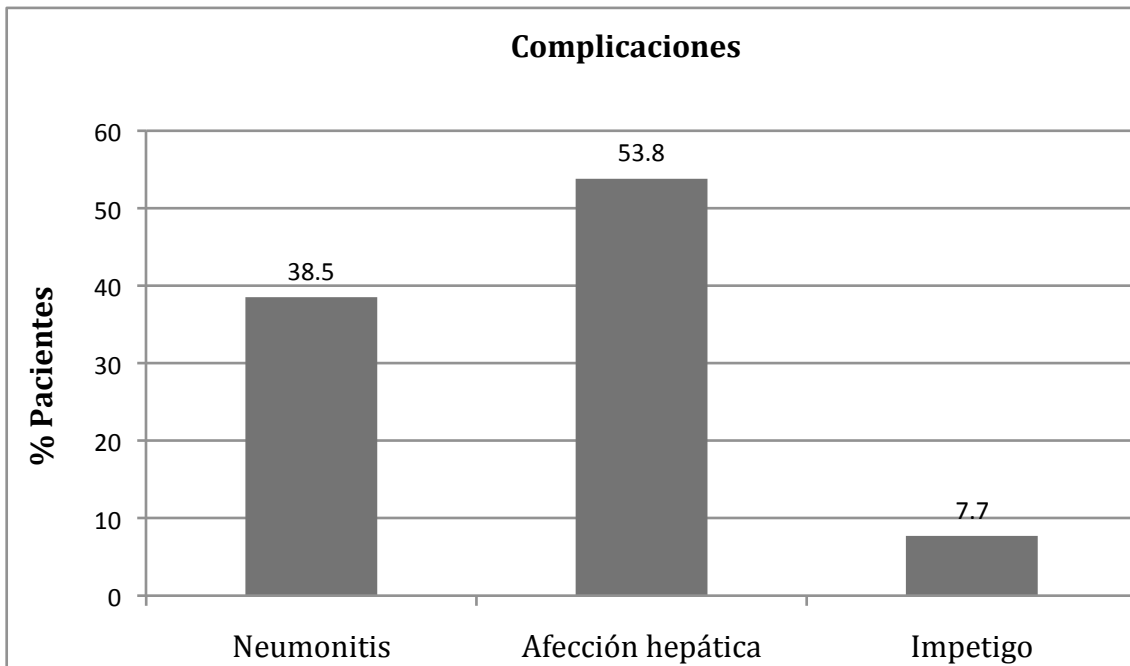
### Estudios de Laboratorio

	Promedio	Mínimo	Máximo	DE
Hemoglobina (mg/dL)	13,2	7,40	17,7	2,69
Plaquetas (1000 cel/mm <sup>3</sup> )	222	200	621	140
Leucocitos (cel/mm <sup>3</sup> )	6200	1900	16000	3,06
Linfocitos (cel/mm <sup>3</sup> )	828	194	1900	472
Glucosa (mg/dL)	117	110	401	66
Creatinina (mg/dL)	3,77	0,40	42	9,97
Bilirrubinas totales (mg/dL)	0,86	0,20	2,70	0,75
ALT (UI/dL)	50	11	165,00	37
AST (UI/dL)	56,8	12	174,00	40
Fosfatasa Alcalina (UI/dL)	102,	43	365,00	78
Albúmina (g/dL)	3,6	1,4	7,10	1,2

## COMPLICACIONES

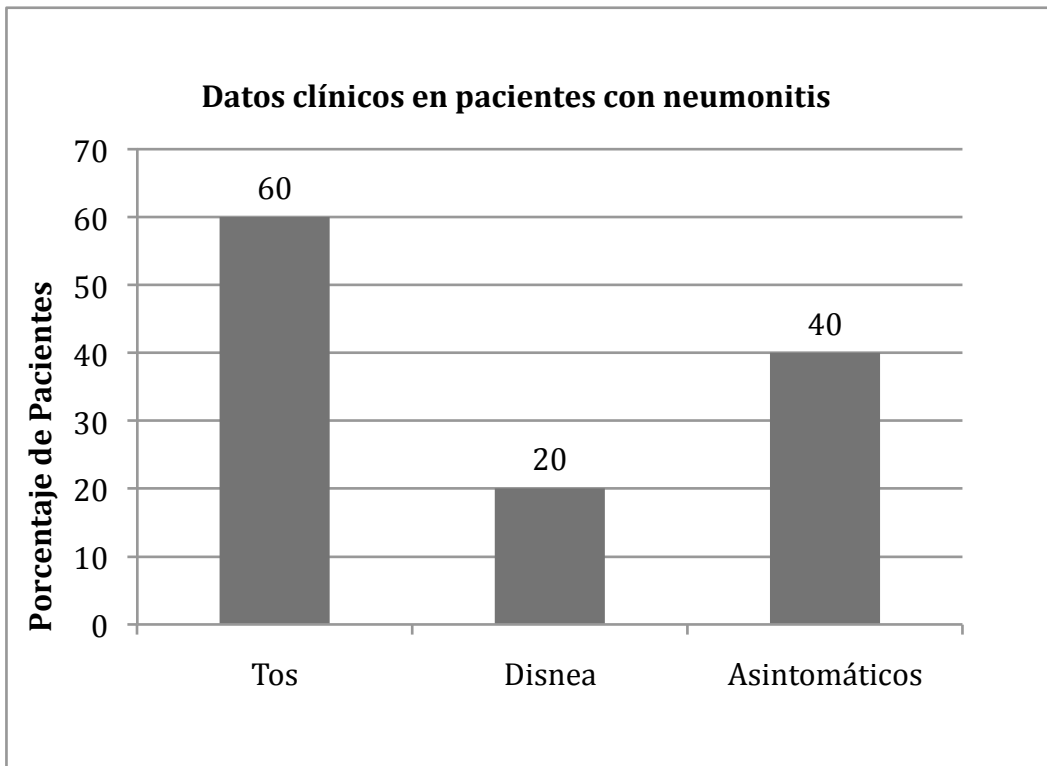
Se presentaron 13 complicaciones asociadas a la infección por varicela zoster el grupo evaluado. En el 3.7% se presentaron 2 complicaciones de forma simultánea, y en el porcentaje restante solo se presentó una complicación por paciente.

Del total de las complicaciones se muestra la distribución en la siguiente figura.



### 1. Neumonitis

El 18.5% de los pacientes presentaron neumonitis, de los cuales el 60% tenían datos clínicos y todos presentaron alteraciones en la radiografía de tórax.



## 2. Afección hepática

El 25.9% tuvieron elevación de las transaminasas, en promedio 3 veces por arriba del valor superior normal. En el seguimiento todas las pruebas de laboratorio regresaron a la normalidad en un máximo de un mes después del inicio del tratamiento antiviral.

## 3. Complicaciones en SNC

Al inicio del cuadro 11.11% de los pacientes presentaron síntomas neurológicos (cefalea, alteración en el estado de alerta y crisis convulsivas).

Por medio de análisis de líquido cefalorraquídeo y estudios de imagen de SNC no se documentó ningún caso de encefalitis, meningitis aséptica u otra complicación del SNC.

#### **4. Complicaciones en piel**

La impetiginización de las lesiones se presentó en 3.7% de los pacientes, con la presencia de secuelas (cicatrices atróficas).

#### **5. Complicaciones asociadas al tratamiento**

Hubo deterioro de la función renal asociado al uso de aciclovir en 3.7% de los pacientes. Ningún paciente presentó reacción alérgica al tratamiento.

#### **6. Otras complicaciones**

El 3.7% presentó fibrilación auricular de respuesta ventricular rápida que requirió cardioversión farmacológica.

#### **SECUELAS**

Se presentaron en el 7.4% de los pacientes: secuelas en piel por impetiginización y fibrilación auricular.

#### **MORTALIDAD**

Durante el periodo evaluado solo hubo una muerte, no asociada directamente con la infección por varicela (paciente con LEG, hemorragia pulmonar y neumonía intrahospitalaria).



## **TRATAMIENTO**

Todos los pacientes recibieron tratamiento con aciclovir intravenoso. En promedio los pacientes recibieron 8.1 días de tratamiento intravenoso (rango 1 a 20 días).

El 52% recibieron una dosis de 500 mg cada 8 hrs (1500 mg al día), el 32% recibió una dosis menor.

El 48.1% recibió, además del tratamiento intravenoso, tratamiento con aciclovir vía oral después de ser dados de alta, durante un promedio de 7.6 días (Rango 5 a 15 días). El 50% de los pacientes recibieron más de 10 días de tratamiento vía oral.

## **HOSPITALIZACION**

Los pacientes fueron hospitalizados para el tratamiento de la infección de varicela, solo un paciente ya se encontraba hospitalizado por otra causa.

En promedio la estancia hospitalaria fue de 9.5 días (rango 1 a 30 días). La mayor parte de los pacientes estuvo hospitalizado durante 7 días.

## DISCUSIÓN

En la literatura se describen casos de pacientes con diferentes tipos de inmunocompromiso y las complicaciones que se presentan en relación con la infección por el virus de varicela zoster. Se considera que el tomar medicamentos inmunosupresores confiere mayor riesgo de presentar complicaciones asociadas a la varicela. Sin embargo, no hay estudios que evalúen la relación con el tipo de medicamentos o la dosis. Asimismo, no se encontraron estudios que describan las características de la infección por varicela en un grupo de pacientes inmunocomprometidos. La mayor parte de los estudios que evalúan los factores de riesgo para presentar neumonitis no incluyen a pacientes inmunocomprometidos, y aquellos que si los incluyen tienen un número reducido de éstos pacientes.

En ésta serie de casos no se encontró diferencia en cuando a la incidencia de complicaciones en relación con la edad (mayor de 40 años), lo cual difiere con lo reportado en otras series, en las que los pacientes mayores de 34 años tienen peor pronóstico. Hubo una tendencia, no significativa, hacia mayor riesgo de presentar neumonitis. Está se puede deber a que los dos grupos eran muy similares en cuanto a la edad de los pacientes, ya que no se incluye población pediátrica ni hay un subgrupo significativo de pacientes mayores de 60 años. Lo que estaría relacionado con las enfermedades de base de los pacientes, ya que se presentan en personas más jóvenes.

En la literatura se reporta como factor de riesgo el sexo femenino, lo cual va en relación con el mal pronóstico de las pacientes embarazadas que tienen varicela. En esta serie no hubo diferencia en cuanto al sexo, aunque si es notable la mayor proporción de mujeres en el grupo general. Esto está en relación con el hecho de que las enfermedades autoinmunes, como el lupus eritematoso generalizado (LEG) y la artritis reumatoide (AR), se presentan con mayor frecuencia en mujeres que en hombres.

La presencia de fiebre al inicio de los síntomas es el factor predictivo más fuerte para la presencia de complicaciones  $p 0.02$  (RM 7.5 IC95% 1.19-47), lo cual coincide con las publicaciones de otras

series de casos. Un hallazgo interesante es que la presencia de afección de mucosas muestra una tendencia hacia la asociación con complicaciones. Esta tendencia probablemente se haría más evidente al aumentar la muestra de estudio.

Se ha reportado que el intervalo de tiempo entre el inicio de los síntomas y el inicio de terapia médica tiene relación con la gravedad del cuadro, sin embargo, en ésta serie no se encontró ésta asociación. El 50% de los pacientes sin complicaciones y el 37% de los que si tuvieron complicaciones buscaron tratamiento médico después de 72 hrs de inicio del cuadro. La recomendación en la literatura es que se inicie el tratamiento con aciclovir en las primeras 36 a 72 hrs desde el inicio del cuadro.

En cuanto a la presentación clínica llama la atención el porcentaje de pacientes asintomáticos que tuvieron datos radiológicos de neumonía por varicela (40% de los pacientes). No se encontraron datos similares en la literatura, aunque la recomendación general es que a todos los pacientes adultos que tengan varicela se les debe realizar una radiografía de tórax.

Es difícil evaluar la presencia de neumonía grave (definida por la presencia de hipoxemia), ya que no contamos con los datos necesarios de todos los pacientes, además de que el 60% de los pacientes con neumonía recibía tratamiento con prednisona (dosis promedio 40 mg/día).

Como era de esperarse, la enfermedad más común en la serie fue LEG. Por lo tanto se hizo un análisis de éste subgrupo, tratando de identificar factores de riesgo para complicaciones. Se analizó si la actividad de la enfermedad en el momento de la infección influía en el pronóstico, tomando como base que a los pacientes con mayor actividad tienen mayor número de medicamentos y/o mayor dosis de los mismos. Sin embargo, no se encontró relación con la incidencia de complicaciones.

Se analizó de forma independiente la presencia de linfopenia, definida como una cifra total de linfocitos menor de  $1000 \text{ cel/mm}^3$ , como dato de actividad de LEG, sin embargo, tampoco hubo relación con la presencia de complicaciones.

Se encontró que al comparar el LEG con las otras enfermedades, ésta confería menor riesgo de tener neumonitis  $p 0.03$  (RM 0.66 IC95% 0.46-0.95). La explicación más factible para éste hallazgo es que el tratamiento de la neumonitis, como se describe en la literatura, incluye esteroides; y en ésta serie el 100% de los pacientes con LEG recibían prednisona al inicio del padecimiento, y probablemente a todos se aumentó la dosis al ser hospitalizados, para cubrir sus requerimientos de estrés.

En relación a la artritis reumatoide se encontró una tendencia a tener asociación con la presencia de afección hepática, lo cual podría explicarse por el uso de metotrexate en éste grupo de pacientes, aunque de forma individual el uso de metotrexate no se asoció con la presencia de hepatitis.

En relación a los medicamentos inmunosupresores se analizó si había relación entre el tipo de medicamentos y la presencia de complicaciones.

Se encontró que el uso de ciclosporina A confiere un riesgo aumentado de presentar neumonitis  $p 0.03$  (RM 15 IC95% 1.49-150). De forma contraria se encontró que el uso de azatioprina disminuía el riesgo de presentar neumonitis  $p 0.05$  (RM 0.68 IC95% 0.49-0.95).

Una hipótesis principal de éste trabajo es que las dosis mayores de medicamentos inmunosupresores conferían mayor riesgo de complicaciones, por lo que se analizaron subgrupos de la población, divididos por la dosis de prednisona (>10 mg/día o >20 mg/día) o azatioprina (>50 mg/día o >100 mg/día) que tomaban. Se encontró una tendencia de asociación entre dosis mayores de 100mg/día de azatioprina y la presencia de hepatitis. Sin embargo, no se encontró asociación con mayor dosis de prednisona.

También se encontró una discreta asociación entre el uso de metotrexate y la neumonitis, sin embargo, no se analizó el tiempo de uso del metotrexate, ni la presencia previa de complicaciones pulmonares (p.ej. fibrosis) asociadas al uso de éste, ya que en la literatura se reporta a la existencia de enfermedad pulmonar crónica como un factor de riesgo para desarrollar neumonitis.

El uso de dos o más medicamentos no se asoció con la presencia de complicaciones.

En cuanto a las complicaciones asociadas al tratamiento con aciclovir, en la literatura se reporta que el 10-15% de los pacientes tienen deterioro de la función renal. Sin embargo, en ésta serie solo se encontró deterioro de la función renal en el 3.7% de los pacientes. Lo cual puede explicarse por la vigilancia estrecha de la función renal en pacientes hospitalizados y la hidratación vigorosa.

En la literatura no hay recomendación en cuanto a la duración del tratamiento antiviral. En éste estudio no se encontró que el tener complicaciones se asociara con una hospitalización más prolongada. Lo cual puede implicar que el tratamiento de pacientes sin complicaciones está siendo más prolongado de debido; o que el tiempo de resolución de las complicaciones, una vez que se inicia el tratamiento antiviral, es relativamente corto. Se ha descrito que los niveles de transaminasas tardan hasta 6 semanas en regresar a lo normal, y en nuestra serie se encontró que el tiempo máximo fue de 4 semanas. Al ser dados de alta ningún paciente tenía datos clínicos de afección pulmonar.

## CONCLUSIONES

En el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición tenemos una extensa población de pacientes que reciben medicamentos inmunosupresores por diversas enfermedades, por lo que el conocer el comportamiento de ésta población, así como de los factores de riesgo de las complicaciones en relación con la infección por el virus de varicela zoster es de sumo interés

La frecuencia de complicaciones asociadas a la infección por el virus de varicela zoster en la población del Instituto es elevada (48%), sin embargo no se encontró ninguna muerte asociada a ésta infección.

Se debe de interrogar de forma dirigida la presencia de fiebre e investigar la afección de mucosas, ya que se relacionan con una mayor probabilidad de tener complicaciones. Se recomienda realizar una radiografía de tórax y determinar la saturación arterial de oxígeno, ya que un porcentaje elevado de pacientes con afección pulmonar están clínicamente asintomáticos.

Aunque no se encontró relación entre la presencia de complicaciones con la dosis de los medicamentos o la combinación de varios medicamentos inmunosupresores, se deberá de seguir con la recomendación de la literatura de tratar de eliminar los medicamentos que se puedan durante el cuadro agudo, así como disminuir la dosis de prednisona, dentro de lo posible.

Se deberá evaluar el tiempo necesario de tratamiento antiviral intravenoso en pacientes sin complicaciones. Se podría tomar como referencia el momento en que todas las lesiones estén en fase de costra. Asimismo, en pacientes con complicaciones, se deberá de realizar evaluaciones clínicas y bioquímicas, para determinar la longitud del tratamiento. No se deberá basar en estudios radiológicos, ya que la resolución clínica no corresponde en tiempo a la resolución de las alteraciones radiológicas.

Sería interesante conocer la prevalencia de seronegatividad a varicela zoster en la población de pacientes que reciben medicamentos inmunosupresores del Instituto, ya que es importante recalcar que no pueden recibir la vacuna para varicela, y deben de seguir recomendaciones generales, como evitar contacto con niños con varicela, o acudir después de tener un contacto cercano para la administración de inmunoglobulina intravenosa.

En ésta serie no hubo casos de administración de inmunoglobulina intravenosa, principalmente por que los pacientes ya acudían después de la ventana terapéutica para ésta, y es difícil en muchos casos precisar el momento del contagio. Ésta es una razón más por la que se debería de educar a la población que fuese seronegativa.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Aleman LC, García AM, et al. Varicella pneumonia in the adult. A review of 25 cases. *Rev Clin Esp.* 1997; 197(10):690-692
2. Agusti C, Rañó A, et al. Pulmonary Infiltrates in Patients Receiving Long-term Glucocorticoid Treatment: Etiology, Prognostic Factors, and Associated Inflammatory Response. *Chest* 2003; 123: 488-498
3. David DS, Tegtmeier BR, et al. Visceral varicella-zoster after bone marrow transplantation: report of a case series and review of the literature. *Am J Gastroenterol.* 1998;93(5):810-3.
4. De la Peña L, et al. Varicella pneumonia in the adult: study of 22 cases. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2000;18(10):493-5.
5. Douglas MJ, Gordon C, Osman H, et al. Case Report: Lupus and Zoster. *The Lancet* 2003; 362:616
6. El-Daher N, Magnussen R, Betts RF. Varicella pneumonitis: clinical presentation and experience with acyclovir treatment in immunocompetent adults. *Int J Infect Dis.* 1998;2(3):147-51
7. Frangides CY, Pneumatikos I. Varicella-zoster virus pneumonia in adults: report of 14 cases and review of the literature. *Eur J Intern Med.* 2004;15(6):364-370.
8. Gnann JW Jr. Varicella-zoster virus: atypical presentations and unusual complications. *J Infect Dis.* 2002. 15;186 Suppl 1:S91-8.
9. Gnann JW Jr., Whitley RJ. Herpes Zoster. *N Engl J Med* 2002; 347:340-346
10. Gogos CA, Bassaris HP, Vagenakis AG. Varicella pneumonia in adults. A review of pulmonary manifestations, risk factors and treatment. *Respiration.* 1992;59(6):339-43.
11. Gregorakos L, Myrianthefs P et al. Severity of illness and outcome in adult patients with primary varicella pneumonia. *Respiration.* 2002;69(4):330-4



12. Haake DA, et al. Early treatment with acyclovir for varicella pneumonia in otherwise healthy adults: retrospective controlled study and review. *Rev Infect Dis.* 1990;12(5):788-98.
13. Heininger U, Seward JF. Varicella. *The Lancet* 2006. 368:1365-1376
14. Hyvernath H, Roger PM, et al. Fatal varicella hepatitis in an asthmatic adult after short-term corticosteroid treatment. *Eur J Intern Med.* 2005 ;16(5):361-2.
15. Jones AM, Thomas N, Wilkins EG. Outcome of varicella pneumonitis in immunocompetent adults requiring treatment in a high dependency unit. *J Infect.* 2001;43(2):135-9
16. Kinder AJ, Hassell AB, et al. The treatment of inflammatory arthritis with methotrexate in clinical practice: treatment duration and incidence of adverse drug reactions. *Rheumatology (Oxford).* 2005 ;44(1):61-6.
17. Liesegang TJ. Varicella Zoster Viral Disease. *Mayo Clin Proc.* 1999; 74:983-998.
18. Mori M, Imamura Y, et al. Cytology of pleural effusion associated with disseminated infection caused by varicella-zoster virus in an immunocompromised patient. A case report. *Acta Cytol.* 2003 ;47(3):480-4.
19. Mouzas IA, Greenstein AJ, et al. Management of varicella infection during the course of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 1997 ;92(9):1534-7.
20. Muraoka H, Tokeshi S, et al. Two cases of adult varicella accompanied by hepatic dysfunction. *Kansenshogaku Zasshi.* 1998;72(4):418-23 (Abstract)
21. Nakamura M, et al. Pneumonia caused by varicella-zoster virus in a patient with rheumatoid arthritis. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi.* 1996;34(5):610-5 (abstract)
22. Nilsson A, Ortqvist A. Severe varicella pneumonia in adults in Stockholm County 1980-1989. *Scand J Infect Dis.* 1996;28(2):121-3
23. Paytubi C, et al. Varicella pneumonia in the adult. Study of 9 cases. *An Med Interna.* 2001; 18(6):312-316
24. Pereyra A. Pulmonary complications of pregnancy. *Clin Chest Med* 2004; 25(2):299-310

25. Pishvaian AC, Bahrain M, Lewis JH Fatal varicella-zoster hepatitis presenting with severe abdominal pain: a case report and review of the literature. *Dig Dis Sci*. 2006 Jul;51(7):1221-5.
26. Pugh RN, Omar RI, Hossain MM. Varicella infection and pneumonia among adults. *Int J Infect Dis*. 1998 ;2(4):205-10.
27. Rajan P, Rivers J. Varicella zoster virus. Recent advances in management. *Canadian Fam Phy*. 2001. 47: 2299.
28. Rodriguez-Moreno A, Sanchez-Fructuoso AI, et al. Varicella infection in adult renal allograft recipients: experience at one center. *Transplant Proc*. 2006;38(8):2416-8.
29. Ruehm SG, Trojan A, et al. CT appearances of hepatic involvement in systemic varicella-zoster. *Br J Radiol*. 1998 ;71(852):1317-9.
30. Shepp DH, Dandliker PS, Meyers JD. Treatment of varicella-zoster virus infection in severely immunocompromised patients. A randomized comparison of acyclovir and vidarabine. *N Engl J Med* 1986; 314: 208-212
31. Troya GJ, Espinosa MJ, Moreno B. Varicella pneumonia in adult population: review of 21 cases. *Rev Clin Esp*. 2006; 206(11): 566-9
32. Tying SK. Natural history of varicella zoster virus. *Semin Dermatol*. 1992 Sep;11(3):211-7.
33. Venkatesh SK, Lo LL. CT appearance of Varicella Zoster lesions in liver and spleen in an immunocompetent patient. *J Clin Virol*. 2006 ;36(4):303-5.
34. Vinzio S, Lioure B, Goichot B. Varicella in immunocompromised patients. *The Lancet* 2006; **368**:2208
35. Vonkeman H, ten Napel C, Rasker H. Disseminated primary varicella infection during infliximab treatment. *J Rheumatol*. 2004 Dec;31(12):2517-8.
36. Weber DJ. Immunization of immunocompromised persons. *Immunol Allergy Clin North Am* 2003; 23(4): 555-588.