

Complicaciones de la varicela en el paciente oncológico y en el trasplante de órganos

L. Sierrasesumaga Ariznavarreta

Departamento de Pediatría. Clínica Universitaria de Navarra. Pamplona. España.

La varicela en el inmunodeprimido adquiere una forma clínica de mayor gravedad, conocida como varicela progresiva. La gravedad de la infección se relaciona con la extensión de la diseminación visceral y ésta, a su vez, se relaciona con el grado de inmunosupresión y/o linfopenia en el momento del contagio. En trabajos previos al desarrollo de los tratamientos antivirales actuales se ha descrito una tasa de mortalidad del 7% en niños oncológicos. En la mayoría de los casos, la muerte es consecuencia del desarrollo de un cuadro de neumonitis viral o secundaria a un cuadro de sepsis fulminante por sobreinfección bacteriana. La incidencia de neumonitis en los afectados de leucemia es del 32%, con una mortalidad del 10%. En los tumores sólidos, en tratamiento, la tasa de neumonitis es del 19%, siendo la mortalidad poco frecuente. El cuadro es más grave en pacientes sometidos a trasplante de médula ósea, en quienes la tasa de diseminación visceral alcanza incluso el 50%, con una mortalidad del 28%. En los trasplantes de órganos sólidos se ha descrito una mortalidad del 5%. El desarrollo secundario de herpes zóster es la complicación más habitual de la varicela. La administración de quimioterapia y/o radioterapia disparan los mecanismos de desarrollo del herpes zóster. La incidencia global de herpes zóster es del 22 al 38% en pacientes con enfermedad de Hodgkin, del 10% en los pacientes con leucemia y el 5% en pacientes con tumores sólidos; en trasplantados con órganos tiene una incidencia del 10%. La mortalidad en los no tratados adecuadamente es del 33%, si bien con tratamiento antiviral es menor del 5%.

Palabras clave:

Varicela. Herpes zóster. Complicaciones. Neumonitis.

INTRODUCCIÓN

A lo largo de las últimas tres décadas estamos asistiendo a un progresivo incremento en el número de pacientes pe-

diátricos inmunocomprometidos como consecuencia de una alteración inmunitaria primaria o secundaria o bien por la utilización de fármacos que deprimen uno o más componentes del sistema inmunológico. En un sentido amplio, un huésped inmunodeprimido es aquel que presenta una alteración en su inmunidad celular, humoral o en la capacidad de fagocitosis, que conllevan un elevado riesgo de padecer una complicación infecciosa o, en último término, una alteración oportunista de tipo linfoproliferativa o maligna. Los pacientes pueden también estar inmunocomprometidos si presentan alteraciones en las barreras naturales mucocutáneas, permitiendo el paso de microorganismos y originando infecciones locales y/o sistémicas¹.

Hasta el inicio de los años 1980, el concepto de "huésped inmunodeprimido" se restringía en gran parte a pacientes afectados de inmunodeficiencias congénitas o a aquellos que presentaban alteraciones inmunitarias por cáncer o su tratamiento, insuficiencia de médula ósea o terapéutica con inmunosupresores. El advenimiento del sida ha otorgado al término "huésped inmunodeprimido" un nuevo significado y una mayor relevancia. En nuestro medio, la incidencia aproximada de pacientes inmunodeprimidos es entre 20 y 30 casos/100.000 habitantes menores de 15 años y año².

Aunque los agentes infecciosos capaces de iniciar un proceso patológico en el paciente inmunodeprimido son muy diversos, existe una cierta correlación entre el tipo de alteración inmunitaria subyacente y el tipo de agente patógeno infeccioso. Esto es consecuencia de la respuesta inmunitaria específica que presenta el organismo del huésped frente a un patógeno determinado³.

Los defectos de la inmunidad celular favorecen infecciones por bacterias, hongos, virus y protozoos. Los pa-

Correspondencia: Dr. L. Sierrasesumaga Ariznavarreta.
Departamento de Pediatría.
Clínica Universitaria de Navarra. Universidad de Navarra.
Avda. Pío XII, 36.
31008 Pamplona. España.
Correo electrónico: lsierra@unav.es

tógenos predominantes son los microorganismos intracelulares (sobreviven dentro de macrófagos) e incluyen micobacterias (*Mycobacterium tuberculosis* y atípicas), *Legionella*, *Nocardia asteroides*, especies de *Salmonella*, *Coccidioides immitis*, *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, virus de la varicela-zóster (VVZ), virus del herpes simple (VHS), citomegalovirus (CMV), virus de Epstein-Barr (VEB), *Pneumocystis carinii*, *Toxoplasma gondii*, *Cryptosporidium* y *Strongyloides stercoralis*.

La disfunción inmunitaria celular puede ser bien primaria (enfermedad por inmunodeficiencia combinada grave, síndrome de Wiskott-Aldrich, ataxia telangiectasia y ciertas deficiencias enzimáticas de la vía de la purina) o secundaria a un proceso patológico como son las enfermedades malignas, o bien ser consecuencia yatrogénica del propio abordaje terapéutico. La enfermedad de Hodgkin y los linfomas no hodgkinianos conllevan alteraciones en la inmunidad celular no sólo cuando está activa la afección maligna, sino, en algunos casos, en períodos de remisión. En niños afectados de leucemia linfoblástica aguda es bien conocida su susceptibilidad a infecciones por *P. carinii* y por VVZ².

Los corticoides han sido los fármacos que con mayor frecuencia se han relacionado con alteraciones en la inmunidad celular, considerándose su administración de alto riesgo para infecciones virales, micobacterianas y parasitarias. En la actualidad se consideran de mayor riesgo y potencia inmunosupresora los citostáticos empleados en los tratamientos antitumorales, cuya administración terapéutica conlleva una profunda linfopenia y neutropenia y los inmunosupresores (ciclosporina, azatioprina, tacrolimus, sirolimus, mofetil micofenolato) utilizados para evitar el rechazo del órgano donado en programas de trasplante y que actúan inhibiendo la función de los linfocitos T y B, entre otras acciones¹.

Diversas infecciones pueden deteriorar la inmunidad celular de manera directa (infectando componentes celulares esenciales como linfocitos T o macrófagos) o bien afectando otros mecanismos inmunorreguladores. La infección viral más importante relacionada con un deterioro de la inmunidad celular es la causada por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1). Otras infecciones virales que conllevan defectos de la inmunidad celular son las causadas por CMV, VEB, virus respiratorio sincitial (VRS), hepatitis B y virus influenza¹.

Finalmente, alteraciones no infecciosas que se han relacionado con una inmunidad celular anormal son malnutrición proteico-energética, uremia, diabetes mellitus, sarcoidosis y fibrosis quística.

Esta revisión está centrada en las complicaciones de la varicela en el paciente inmunodeprimido por causa tumoral o bien en el que es sometido a trasplante de médula ósea o de otros órganos sólidos. Otras posibilidades de inmunodepresión, como el sida o las inmunodeficien-

cias congénitas, se revisan en otros apartados de la presente monografía.

La infección primaria por el VVZ provoca una respuesta inmunitaria humoral (anticuerpos IgM, IgG e IgA frente a proteínas virales) y celular (proliferación de linfocitos T VVZ específicos CD4+ y CD8+)⁴. Los anticuerpos específicos frente a VVZ comienzan a detectarse entre el final del período de incubación y los primeros 3 días desde el brote del exantema, y alcanzan un pico entre 4 y 8 semanas después permaneciendo elevados durante 6 a 8 meses, para disminuir a un tercio su nivel en fechas posteriores. Aunque estos anticuerpos presentan una actividad neutralizante frente al VVZ, bien directamente, bien en presencia de complemento, el efecto de la inmunidad humoral activa sobre la progresión de la enfermedad es limitado⁵. Los pacientes afectados de agammaglobulinemia congénita no presentan un riesgo incrementado de complicaciones por varicela. La administración de gammaglobulinas inespecíficas por vía intravenosa no mejora la evolución clínica de la enfermedad ni ejerce un control sobre la replicación viral. Solamente la administración de gammaglobulinas específicas antivariela-zóster (IGVZ) en fases muy iniciales del contagio (primeras 96 h desde el contacto inicial) es capaz de inhibir la replicación viral y, así, modificar favorablemente el curso clínico de la enfermedad. La inmunidad humoral no parece tener ningún efecto sobre el proceso de reactivación latente en forma de herpes zóster.

La infección primaria induce una respuesta inmunitaria celular consistente en la proliferación de linfocitos T CD4+ y CD8+ VVZ específicos frente a las glucoproteínas de superficie viral. Estas células T liberan citocinas tipo Th1, entre las que se incluyen interleucina 2 e interferón gamma (IFN- γ), las cuales ejercen un efecto antiviral directo, controlando la replicación viral. Una vez concluida la replicación primaria y establecido el período de latencia, los linfocitos T de memoria generados desempeñan una función muy importante en el mantenimiento de la inmunidad específica⁶.

La inmunidad celular cumple un papel crucial en la aparición del herpes zóster. Cuando el control de la inmunidad celular desciende se rompe el equilibrio entre el huésped y el virus, que caracteriza al estado de latencia, permitiendo el brote del herpes zóster.

Pacientes inmunodeprimidos, afectados de linfopenia y/o con pobres repuestas de la inmunidad celular frente al VVZ presentan un riesgo muy elevado de cursar formas de varicela persistentes o progresivas de carácter grave o incluso fatal.

CUADRO CLÍNICO EN EL PACIENTE INMUNODEPRIMIDO

La varicela en el paciente inmunodeprimido adquiere una forma clínica de mayor gravedad conocida como varicela progresiva⁷. La intensidad de la infección se rela-

ción con la extensión de la diseminación visceral y ésta a su vez se relaciona con el grado de inmunodepresión y/o linfopenia, en el momento del contagio. En trabajos preliminares previos al desarrollo de los tratamientos antivirales actuales se ha descrito una tasa de mortalidad de un 7% en niños afectados de cáncer⁸. En la mayoría de casos la muerte es consecuencia del desarrollo de un cuadro de neumonitis viral o secundaria a un cuadro de sepsis fulminante por sobreinfección bacteriana. La incidencia de neumonitis en niños afectados de leucemia es del 32% con una mortalidad del 10%. En tumores sólidos la tasa de neumonitis es del 19%, siendo la mortalidad poco frecuente. El cuadro es más grave en pacientes sometidos a trasplante de médula ósea, en los que la tasa de diseminación visceral llega hasta el 50% de los afectados con una mortalidad del 28%⁹. En trasplantes de órganos sólidos se ha descrito una mortalidad del 5%¹⁰.

En el paciente inmunodeprimido, sobre todo en los afectados de leucemia, el período de incubación es más corto, los síntomas son significativamente más intensos respecto a la varicela del sujeto inmunocompetente, en particular si no se administra un tratamiento temprano. En el 20-50% la fiebre es más elevada y persistente; el exantema en vez de brotar durante 2 a 4 días, brota de forma persistente durante 1 o 2 semanas, presentando habitualmente un mayor número de lesiones (más de 500); las lesiones cutáneas son más profundas y con mayor frecuencia tienden a presentar una base hemorrágica, denominándose varicela hemorrágica cuando este fenómeno se generaliza. Esta forma de varicela no implica necesariamente un peor pronóstico. La diseminación visceral sintomática por falta de control en la replicación viral es frecuente en forma de neumonitis, meningoencefalitis, hepatitis, coagulopatía, secreción inadecuada de hormona antidiurética (ADH), carditis y/o artritis, y se acompaña de un peor pronóstico¹¹.

La duración del riesgo de padecer una infección grave tras tratamiento inmunosupresor no está bien establecido. En la serie de Feldman y Lott⁸, en la que se recogen 74 casos de varicela tras haber finalizado los tratamientos antitumorales, no se observó ningún caso de evolución fatal o con diseminación visceral. En pacientes sometidos a trasplante de médula ósea, la infección por VVZ es de carácter tardío apareciendo a partir del día 100 del período postrasplante. Suele manifestarse habitualmente entre el 25 y el 40% de los casos en forma de herpes zóster. Sin un tratamiento adecuado, el 23% tienden a diseminarse y hasta el 13% muestran afectación visceral. Antes de la aplicación de los modernos antivirales producían una mortalidad del 10%⁹. En la actualidad puede considerarse que en pacientes en fase postrasplante, sin enfermedad del injerto contra el huésped, y en ausencia de tratamiento inmunosupresor, a partir de los 9 meses no se han descrito evoluciones complicadas de la infección por VVZ.

En el campo del trasplante de órganos sólidos en la infancia, la mayor experiencia corresponde al trasplante renal. En las primeras series publicadas, previas a la instauración de la vacuna antivariólica, la infección por VVZ representaba la infección viral más habitual entre los 2 y 12 meses desde el trasplante. Los pacientes no tratados con antivirales desarrollaban el 32% de neumonitis con una mortalidad del 10%. La introducción de la vacunación previa al trasplante ha reducido las cifras de infección por VVZ al 7% siendo además éstas de carácter leve¹².

Por lo tanto, parece lógico concluir que, en general, en niños inmunodeprimidos como consecuencia de tratamientos, a los 2-3 meses de finalizados éstos, en ausencia de una enfermedad de base y con cifras de linfocitos superiores a 500/ml, el riesgo complicación de una varicela es similar al observado en la población inmunocompetente.

COMPLICACIONES DE LA INFECCIÓN VVZ EN EL INMUNODEPRIMIDO

El desarrollo de una evolución complicada es más frecuente en el paciente inmunocomprometido y esto determina su mayor morbimortalidad respecto al paciente competente. La mayoría de las complicaciones están relacionadas con infecciones bacterianas de la piel y tejido celular subcutáneo o diseminación visceral de la infección que provocan neumonitis, meningoencefalitis o hepatitis. La varicela es una infección sistémica y ocasionalmente se asocia a nefritis, miocarditis, artritis, miositis, uveítis, orquitis o púrpura trombocitopénica idiopática¹³.

Complicaciones cutáneas: infecciones bacterianas secundarias

La alteración de la barrera cutaneomucosa producida por las lesiones propias de la varicela y la escoriación por rascado de las lesiones propician el desarrollo de una infección bacteriana secundaria de la piel y del tejido celular subcutáneo. Es la complicación más frecuente en los niños. Se presenta hasta en el 54% de los casos que son hospitalizados por causa de complicaciones; presenta una elevada incidencia de formas graves en inmunodeprimidos (del 20 al 30%). El cuadro es más frecuente en menores de 5 años de edad¹⁴.

Es una enfermedad cuya incidencia está aumentando. El estreptococo del grupo A y el estafilococo son los microorganismos responsables más frecuentes. El incremento en la incidencia se asocia con una mayor prevalencia de cepas de estreptococo que expresan proteínas M tipo M1 y M3.

Estas cepas son formadoras de exotoxinas pirógenas inductoras de una producción incontrolada de células T específicas. Estos linfocitos liberan cantidades masivas de citocinas inflamatorias responsables del cuadro posterior de shock y lesión tisular¹⁵.

La formación de bullas simultáneamente con las vesículas características de la varicela es la consecuencia de la sobreinfección cutánea con *Staphylococcus aureus* formador de toxina exfoliativa. De forma característica produce la denominada varicela bullosa.

La mayoría de las lesiones cutáneas inducidas son superficiales, pero pueden dar lugar a lesiones cicatrizales permanentes. Las formas más frecuentes de afectación cutánea son celulitis, gangrena localizada, fascitis necrosante, varicela hemorrágica y bullosa y púrpura fulminante.

A partir de los focos cutáneos es frecuente en inmunodeprimidos el desarrollo de cuadros de bacteriemia y sepsis. La presencia de una infección bacteriana secundaria es sugerida por la presencia de fiebre elevada más allá de los 3 días de comienzo del exantema y/o empeoramiento del cuadro febril y del estado general.

Neumonía

El desarrollo de una neumonitis es una complicación frecuente en el paciente inmunodeprimido, especialmente si es adulto con antecedentes de tabaquismo (42-47%). En el niño afectado de leucemia se ha descrito una incidencia del 32%. Habitualmente aparece en los 5 días siguientes a la aparición del exantema y clínicamente cursa con taquipnea, disnea, tos y ocasionalmente con dolor pleural y hemoptisis. La radiografía de tórax muestra una afectación bilateral difusa con un infiltrado variable entre retículo nodular e intersticial y una distribución peribronquial. La evolución del proceso es variable. Puede resolverse sin dificultad respiratoria significativa o progresar hacia una neumonía grave complicada con edema pulmonar y derrame pleural. Si el paciente llega a requerir respiración asistida, la mortalidad es muy elevada. La administración temprana de aciclovir se asocia con reducción en la fiebre y en la taquipnea y mejora la oxigenación. En general, con el tratamiento hay una buena recuperación, si bien se han descrito secuelas como fibrosis y microcalcificaciones con restricción respiratoria permanente¹⁶.

Tanto la incidencia de neumonitis como la evolución clínica son dependientes del grado de linfopenia. Mientras que en pacientes inmunodeprimidos con cifras superiores a 500 linfocitos/ml se describe una incidencia de neumonitis viral del 21 %, en pacientes con cifras inferiores a 100 linfocitos/ml la incidencia es del 71 %. Respecto a la evolución clínica, en los primeros la mortalidad es del 7%, mientras que en los últimos es del 29%. En pacientes sometidos a trasplante de médula ósea, el riesgo de neumonitis se relaciona con la intensidad del tratamiento y con la existencia de enfermedad del injerto contra huésped¹⁷.

Complicaciones hematológicas

Ocasionalmente se observan síntomas hemorrágicos en el curso de la varicela que aparecen entre el segundo y el

tercer día del exantema. Con frecuencia el proceso infeccioso determina el desarrollo de una trombocitopenia y ocasionalmente de una pancitopenia. Las lesiones hemorrágicas características se desarrollan en la piel, pero pueden acompañarse de epistaxis, melenas o hematuria. La hemorragia puede ser intensa y tener consecuencias fatales. Esta forma grave de varicela hemorrágica suele observarse en el inmunodeprimido, ya que suele combinarse con trombocitopenia y alteración de la coagulación. Estos casos con frecuencia asocian hepatopatía y hemorragia gastrointestinal con distensión abdominal. Se han descrito coagulopatías de consumo secundarias a la sobreinfección bacteriana. Las formas graves conllevan una mortalidad del 70%¹³.

Complicaciones neurológicas

La ataxia cerebelosa es la complicación no relacionada con el exantema más frecuente de la varicela, con una incidencia de 1/4.000 casos en niños. Suele presentarse entre los días 10 y 21 desde el inicio del exantema. Es una complicación benigna que se resuelve en 2-4 semanas. La encefalitis es menos frecuente, pero con una evolución fatal, que no guarda relación con la gravedad o intensidad de otros síntomas. Cursa con fiebre, alteración sensorial, convulsiones y vómitos; por lo general comienza al final de la primera semana del exantema. La tasa de mortalidad ronda entre el 5 y el 15 % de los casos, estableciéndose secuelas neurológicas en el 15%¹⁸.

Tanto como consecuencia de la infección aguda por el VVZ como por la reactivación de formas latentes pueden observarse mielitis transversas, neuritis ópticas y periféricas tipo síndrome de Ramsay-Hunt. También se ha descrito el desarrollo del síndrome de Guillain-Barré¹⁹.

Otras complicaciones

En niños afectados de varicela la administración concomitante de ácido acetilsalicílico determina el desarrollo de un síndrome de Reye. En pacientes inmunodeprimidos puede observarse con cierta frecuencia el desarrollo de hepatitis, que cursa con elevación de transaminasas y vómitos y puede derivar en casos graves en una insuficiencia hepática. Con menor frecuencia se han descrito miocarditis, artritis, lesiones renales y ureterales²⁰.

HERPES ZÓSTER

El desarrollo secundario de un herpes zóster es la complicación más habitual de la varicela. En condiciones normales es una complicación tardía. En el paciente inmunodeprimido presenta una menor morbimortalidad que la varicela. Tanto los pacientes afectados de leucemia aguda como aquellos que han cursado la varicela durante el primer año de vida presentan un riesgo elevado de desarrollar un herpes zóster en la infancia. La administración de quimioterapia y/o radioterapia dispara los mecanismos de desarrollo del herpes. La incidencia global de herpes

zóster es del 22 al 38% en pacientes con linfoma de Hodgkin, el 10% en pacientes con leucemia y el 5% en tumores sólidos²¹⁻²³.

El herpes zóster es más frecuente en pacientes con antecedentes de varicela. En un estudio prospectivo se observó en el 25% de los niños con leucemia con historia previa de varicela frente al 3% en los que carecían de antecedentes. De manera similar, en el linfoma de Hodgkin con antecedentes positivos el herpes zóster lo cursaron el 46%. En niños con trasplante renal lo cursaron el 10%. En trasplante de médula ósea la incidencia de infección por VVZ es del 17 al 33%; de ellos, entre el 80 y el 85% la cursarán en forma de herpes zóster y el 15% como varicela primaria. En supervivientes de trasplante por largos períodos la infección se incrementa hasta el 50%. La infección se manifiesta entre los 100 y 360 días del período postrasplante. Aproximadamente el 15% se presentará como una forma diseminada⁹.

Tras unos pródromos de fiebre, malestar, cefalea y dolor local o disestesia de 1 a 4 días comienza el brote cutáneo de las lesiones. Éstas suelen durar como media entre 10 y 15 días. Característicamente, en niños, el dolor está ausente o es de carácter moderado. En el paciente inmunodeprimido el zóster puede tender a generalizarse; tras un brote localizado en el período siguiente de 4 a 11 días las lesiones vesiculosas tienden a diseminarse superando el territorio de un dermatoma. Sin un tratamiento adecuado, las lesiones siguen brotando más allá de los 15 días, siendo el proceso de cicatrización muy lento. Aproximadamente, entre el 5 y el 25% de inmunodeprimidos afectados de herpes zóster desarrollarán una diseminación cutánea y un 50% de éstos, afectación visceral con neumonitis, meningoencefalitis y hepatitis. La mortalidad en los no tratados de forma adecuada es del 33%, si bien con tratamiento antiviral es menor del 5%.

TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR VVZ

Todos los pacientes inmunodeprimidos con riesgo de cursar formas de varicela complicadas son candidatos a recibir tratamiento antiviral. El inicio temprano del tratamiento es fundamental para la obtención de la máxima eficacia (acortamiento del brote cutáneo y control de la diseminación visceral). Respecto a pacientes afectados de reactivación en forma de herpes zóster, el tratamiento antiviral garantiza un rápido control de la erupción cutánea, reducción de complicaciones secundarias y acortamiento del período de restricción de posibles tratamientos inmunosupresores necesarios para el control de la enfermedad subyacente. Además de los pacientes que presenten una inmunodeficiencia celular activa, también deben ser tratados con antivirales aquellos que en los últimos 30 días precedentes hayan recibido algún tipo de terapia inmunosupresora. Respecto a niños que hayan estado inmunosuprimidos en períodos de 2 a 6 meses

previos al proceso viral actual, aunque como ya se ha comentado no presentan un riesgo elevado de enfermedad progresiva, debe valorarse de forma individualizada, y según evolución clínica, la posible administración de antivirales.

Tratamiento intravenoso

Varios fármacos antivirales han demostrado eficacia en el tratamiento de la infección por VVZ: IFN leucocitario, arabinósido (Ara-C), aciclovir y, más recientemente, valaciclovir, famciclovir y foscarnet²⁴. De todos ellos, el más utilizado, en ausencia de resistencias conocidas, es el aciclovir. Se administra en dosis de 500 mg/m²/dosis cada 8 h por vía intravenosa. La duración del tratamiento para varicela es de un mínimo de 7 días o hasta que hayan pasado 2 días sin fiebre y sin que brote una nueva lesión. La terapia debe iniciarse tan pronto como se tenga conocimiento del diagnóstico. En el caso del herpes zóster los criterios de tratamiento son iguales^{25,26}.

El aciclovir, administrado de forma temprana en el inicio de la infección, reduce el riesgo de neumonitis. En un estudio realizado en niños afectados de cáncer, el tratamiento iniciado en las 72 h evitó la neumonitis en todos los casos frente al 28% de los casos de grupos controles históricos. También se constató una reducción en el período febril y en tiempo de cicatrización de las lesiones. En estudios de eficacia comparativa con Ara-C en niños sometidos a trasplante de médula ósea afectados de herpes zóster, el aciclovir mostró ser superior al Ara-C. También ha demostrado ser superior en el control de las neumonitis.

En pacientes que muestren cepas virales resistentes al aciclovir el tratamiento de elección es el foscarnet a dosis de 40 mg/kg cada 8 h durante 10 días. El valaciclovir se ha mostrado superior al aciclovir en el control de la neuralgia asociada al herpes zóster²⁴.

Tratamiento oral

El papel del tratamiento oral con aciclovir en el control de la infección en el paciente inmunodeprimido está peor establecido. La absorción oral está limitada al 15-20% de la dosis ingerida, produciendo unos picos en sangre 10 veces menores de los obtenidos con la misma dosis por vía intravenosa²⁷. Novelli et al²⁸ han descrito una evolución clínica favorable de la infección tras la administración oral de aciclovir en altas dosis en niños inmunodeprimidos. En principio, la elección debe de ser el tratamiento intravenoso.

Efectos secundarios

En el 5% de casos se refieren náuseas, vómitos, cefalea, sensación de mareo, anorexia y cansancio. En general, los niños tienen una mejor tolerancia al medicamento que los adultos. Se han descrito reacciones alérgicas en forma de exantemas. La extravasación produce irrita-

ción local debido a su carácter altamente alcalino. La eliminación es renal, necesitando secreción tubular y filtración glomerular. En el 10% de casos su administración se acompaña de una discreta elevación de la urea y creatinina en sangre. La administración lenta, en infusiones de 1 h, disminuye la toxicidad renal. Se ha descrito un fenómeno de cristaluria cuando se administra con poca hidratación o con un fraccionamiento inferior a 8 h. Se ha descrito toxicidad neurológica consistente en alucinaciones, temblor, ataxia, desorientación, delirio, mioclonías, alteraciones del habla y otras alteraciones mentales o motoras. La neurotoxicidad se ha relacionado con dosis muy elevadas en sangre, consecuencia de un mal aclaramiento renal del fármaco. Debido a que con cierta frecuencia en los pacientes afectados de cáncer hay limitaciones en la función renal, es importante corregir las dosis del aciclovir en función del aclaramiento de creatinina²⁹.

PREVENCIÓN

La prevención de la varicela es una parte importante del control global de la enfermedad en el paciente inmunodeprimido. El incremento observado en la susceptibilidad del adulto a la varicela también representa un serio problema en el control de la enfermedad a nivel hospitalario, debido a que el personal médico sin inmunidad puede contagiarse a partir de los pacientes y puede, por otro lado, contagiar a enfermos inmunodeprimidos que estén a su cargo³⁰.

Ante un paciente inmunodeprimido que tenga un contacto con la enfermedad debemos plantearnos la administración profiláctica de gammaglobulina específica y/o terapia antiviral con fármacos. Por el momento no existe ninguna forma de prevenir el desarrollo del zóster.

Respecto a la acción profiláctica del aciclovir, no existen datos que avalen esta práctica en inmunodeprimidos. Sí se ha demostrado que la administración durante 7 días a partir del día 7 a 9 del contacto ayuda a controlar la segunda viremia y modifica, hacia una evolución más favorable, el curso de la varicela³¹.

INMUNIZACIÓN PASIVA

Desde 1970 se viene realizando inmunización pasiva para la prevención de la varicela con IGVZ. La varicela puede llegar a prevenirse en el 60% de casos expuestos a contactos positivos familiares. En pacientes inmunodeprimidos, afectados de varicela e inmunizados pasivamente, la incidencia de neumonitis y muerte desciende al 3-11% y el 1%, respectivamente^{8,32}. Estos datos contrastan con el 25 y el 7% clásicos de la era antiviral en pacientes que no recibieron IGVZ profiláctica. A pesar de estos datos hay que señalar que la eficacia real de la IGVZ no está bien establecida basándose en estudios bien controlados y que las diferencias observadas entre diferentes trabajos publicados pueden responder a la eficacia variable de los distintos preparados comerciales.

La IGVZ es eficaz si se administra dentro de las primeras 96 h del contagio, siendo máxima su eficacia en las primeras 48 h. La IGVZ es obtenida a partir de plasma de un conjunto de donantes que presentan altas concentraciones de anticuerpos neutralizantes frente al VVZ. Se administra por vía intravenosa a dosis de 125 U (vial de 5 ml) por cada 10 kg de peso, hasta un máximo de 5 viales, a un ritmo de 20 gotas/min. Teniendo en cuenta que 1 ml equivale a 100 mg, algunos autores recomiendan la siguiente dosificación: de 0 a 5 años, 250 mg; de 6 a 10 años, 500 mg; de 11 a 14 años, 750 mg, y en mayores de 15 años, 1.000 mg. Como todas las formas de inmunoterapia pasiva tiene un carácter parcial y temporal; una reexposición posterior a las 3 semanas requiere una nueva administración de IGVZ.

Existen preparados en ampollas de 5, 20 y 50 ml. En España no hay ningún producto IGVZ comercializado. Se obtiene a través de la oficina de medicamentos extranjeros y lo comercializa en Europa la empresa Madaus Cerafarm con el nombre de Varitec[®]. Siguiendo este procedimiento es posible obtener el producto en el plazo de 24 a 48 h. El precio de cada vial de 5 ml (500 mg) es de 90 €.

Las indicaciones aprobadas para la utilización de la IGVZ son:

1. Sujetos inmunodeprimidos susceptibles en contacto estrecho con un caso.
2. Recién nacidos cuyas madres inician un cuadro clínico de varicela 5 días antes o 2 días después del parto.
3. Prematuros de menos de 28 semanas de gestación o con menos de 1.000 g expuestos a la enfermedad con independencia de la historia de la varicela materna.
4. Prematuros expuestos a la infección cuya madre no tenga antecedentes de varicela.

INMUNIZACIÓN ACTIVA

Existe en la actualidad una vacuna de virus vivos atenuados desarrollada por Takahashi et al¹¹ en Japón a partir de la cepa Oka del VVZ. Estudios realizados en Japón con niños sanos han demostrado tasas de seroconversión superiores al 90%, persistiendo la respuesta inmunitaria, tanto humoral como celular, y su eficacia protectora en el 95% de casos a los 10 años de seguimiento. Los efectos adversos son escasos y de intensidad moderada. El desarrollo posterior de zóster en vacunados es infrecuente³³. Estudios preliminares han demostrado que esta vacuna puede ser combinada con la de la triple viral de forma eficaz, administrándose en consecuencia las cuatro a los 15 meses^{34,35}.

Esta vacuna se ha estudiado ampliamente en niños inmunodeprimidos. Gershon et al³⁶ han realizado un amplio estudio multicéntrico en niños afectados de leucemia. Las tasas de seroconversión obtenidas tras una primera dosis fueron del 85%, incrementándose al 95% tras la segunda dosis. En los casos que recibieron una

sola dosis se observó un rápido declinar en los niveles de anticuerpos; tras la administración de 2 dosis, el 66% mantenían anticuerpos a los 3 años. Tras la primera dosis de la vacuna el 5% de niños en los que se había suspendido el tratamiento y el 50% de los que lo mantenía presentaron un exantema vesiculoso. Tras la segunda dosis, el exantema sólo se desarrolló en el 10% de casos que seguían recibiendo quimioterapia.

El 5% de niños con leucemia que desarrollan exantema presentan una forma de evolución lenta que puede prolongarse hasta 2 meses, pero que finalmente desaparece. Cuando uno de estos niños tiene más de 50 lesiones tras la vacunación, o el exantema dura más de una semana, se recomienda el tratamiento con aciclovir oral a dosis de 900 mg/m²/dosis 4 veces al día o con aciclovir por vía intravenosa en dosis de 500 mg/m²/8 h.

Entre los niños que desarrollaron un exantema, la incidencia de contagio a sus familiares próximos susceptibles fue del 20%. Estos casos secundarios fueron de carácter moderado con una media de 12 lesiones cutáneas, demostrando una progresiva atenuación del virus Oka tras los sucesivos pasos *in vivo*³⁷.

Recopilando datos de niños afectados de leucemia y vacunados frente al VVZ, sólo se han descrito 17 brotes de varicela entre éstos como consecuencia de contactos con familiares afectados de la infección, demostrando una tasa de protección del 86%. En general, fueron cuadros moderados, con una media de lesiones cutáneas inferior a cien y no requirieron tratamiento antiviral. Generalmente, los brotes corresponden a niños con baja respuesta a la vacunación³⁷.

Cuando se ha estudiado la capacidad de contagio por parte de hermanos sanos vacunados, no se ha detectado ningún caso de transmisión de la enfermedad a los inmunodeprimidos.

Respecto a la incidencia posterior de herpes zóster, los vacunados presentan una incidencia menor que los casos que cursan la varicela. Se calcula que la incidencia es 7 veces menor que la esperada tras la enfermedad natural; 13 casos/100.000 vacunados/año frente a 30-70/100.000 personas/año que han cursado la varicela. En el estudio colaborativo NIAID con niños leucémicos la incidencia de herpes zóster fue del 2% frente al 15% en el grupo control³⁸.

Se puede concluir que en niños con leucemia linfoblástica el porcentaje de seroconversión es similar al de los adultos cuando se administra en las siguientes condiciones: remisión de al menos un año; recuento de linfocitos en sangre periférica superior a 700/μl y plaquetas superior a 100.000/μl; retirada de la quimioterapia de mantenimiento durante una semana antes y una semana después de la vacunación y de los corticoides 2 semanas después. Hasta el 15% de los vacunados pueden perder los títulos de anticuerpos con el paso del tiempo si se administra una sola dosis³⁹.

La inmunogenicidad, eficacia y seguridad en tumores sólidos parecen ser similares a las de la leucemia linfoblástica, si bien la experiencia es menor. Los niños con linfomas, sin embargo, presentan una proporción más elevada de exantema y fiebre tras la vacunación⁴⁰.

Respecto a la vacunación de pacientes sometidos a trasplante de órganos sólidos, en niños la mayor experiencia proviene de los datos obtenidos en trasplante renal. En un estudio realizado con 704 casos vacunados antes del trasplante, el 62% mantenían anticuerpos al año y el 42% a los 10 años del trasplante. Sólo se observaron casos de varicela (12%) en pacientes que no desarrollaron una buena respuesta inmunitaria⁴¹.

En un segundo estudio con pacientes sometidos a una triple terapia inmunosupresora (azatioprina, prednisona y ciclosporina), que recibieron una sola dosis de vacuna, la tasa de seroconversión se elevó del 59% a las 8 semanas hasta el 85% a los 6 meses. A los 2 años de seguimiento, el 76% mantenían los títulos de anticuerpos⁴². Las reacciones locales y sistémicas de la vacuna fueron escasas. Ocasionalmente se observa una forma leve o moderada de varicela.

Recientemente, Redman et al⁴³ y Hata et al⁴⁴ han iniciado una línea de investigación con una nueva vacuna de virus inactivados. Se han publicado 2 estudios sucesivos con pacientes sometidos a trasplante de médula ósea. La administración de 4 dosis de esta vacuna, una antes del trasplante y las otras tres a los 30, 60 y 90 días resulta eficaz en la reducción de la incidencia de herpes zóster (13% en vacunados frente a 33% en no vacunados; p = 0,001). El grado de protección se correlaciona con el grado de reconstitución de la inmunidad de células T CD4 antivariela zóster.

VACUNA DISPONIBLE E INDICACIONES EN EL PACIENTE INMUNODEPRIMIDO⁴⁵

La única vacuna disponible en España es una vacuna liofilizada (Varilrix®), que contiene más de 10^{3.3} unidades formadoras de placa (UFP).

Indicaciones aprobadas en la actualidad

La vacuna disponible contra la varicela está indicada de manera genérica para la prevención de la varicela en pacientes de alto riesgo y en sus contactos seronegativos a partir de los 9 meses de edad.

De forma particularizada estas indicaciones son:

1. Niños con leucemia linfoblástica aguda que cumplan los siguientes requisitos:

- a) Remisión hematológica de la enfermedad al menos hace 12 meses.
- b) Recuento de linfocitos superior a 1.200/μl.
- c) No sometidos a radioterapia.
- d) Sin quimioterapia de mantenimiento una semana antes y una semana después de la vacunación.

2. Niños con tumores sólidos malignos, tomando las mismas precauciones que en los pacientes leucémicos. Hay que tener en cuenta que la experiencia con tumores sólidos es limitada y que la vacunación de este grupo de riesgo no se ha generalizado en una mayoría de países.

3. Niños en programa de trasplante de órganos sólidos; la vacunación debe realizarse hasta 4 semanas antes de la administración del tratamiento inmunosupresor.

4. Personas seronegativas en contacto con niños inmunodeprimidos. Incluye los familiares, el personal sanitario y los cuidadores que atienden a estos pacientes. Todos los trabajadores sanitarios sin historia previa de varicela deberían realizarse una serología frente a varicela y, si son negativos, vacunarse frente a la enfermedad.

Aunque en las indicaciones aprobadas se contempla la administración de una sola dosis, en la actualidad está fuera de toda duda que todos los pacientes inmunodeprimidos, al igual que todos los mayores de 13 años, deben recibir 2 dosis con un intervalo de 4 a 8 semanas para lograr unas tasas de seroconversión superiores al 90%⁴⁶.

En personas sometidas a programas de trasplante de médula ósea, debido al prolongado tiempo necesario para la recuperación completa de la función inmunitaria, la administración de la vacuna debe demorarse una media de 24 meses. Sólo hay indicación si hay constancia de inmunocompetencia, remisión de la enfermedad de base y en ausencia de enfermedad del injerto contra el huésped.

CONTRAINDICACIONES RELACIONADAS CON EL INMUNODEPRIMIDO⁴⁷

Inmunosupresión

La vacuna está contraindicada en niños con inmunodeficiencias congénitas celulares o mixtas (no en las humorales); inmunodeficiencias adquiridas (tumores en tratamiento de inducción, radioterapia), y niños con leucemia aguda que no cumplan los requisitos establecidos en el apartado de indicaciones de la vacunación.

Tampoco debe administrarse en personas con historia familiar de inmunodeficiencias congénitas en parientes de primer grado, a no ser que se haya verificado que su inmunidad es normal.

Tratamientos inmunosupresores

No debe administrarse la vacuna hasta que hayan transcurrido al menos 3 meses después de la finalización del tratamiento.

Inmunoglobulinas y/o hemoderivados

La vacuna no debería administrarse hasta haber pasado al menos 5 meses desde la administración de inmunoglobulinas, plasma o sangre (excepto hemáties lavados).

Pacientes sometidos a trasplante de médula ósea en sus diferentes modalidades

No debe administrarse la vacuna hasta haber transcurrido 24 meses del trasplante y constatar la recuperación de la inmunocompetencia⁴⁷.

BIBLIOGRAFÍA

- Pizzo PA. The compromised host. En: Wyngaarden JB, Smith LH, Bennett JC, editors. Cecil textbook of medicine, 20th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1999; p. 1775-88.
- Rosen FS, Cooper MD, Wedgood JP. The primary immunodeficiencies. *N Engl J Med* 1995;333:431-40.
- Pillo PA. Fever in immunocompromised patient. *N Engl J Med* 1999;341:893-900.
- Salieras U, Pujals JM, Wennberg CA, Salieras M. Vacuna antivari-cela-zóster. En: Salleras L, editor. Vacunaciones preventivas. Principios y aplicaciones. Barcelona: Masson, 1998; p. 463-79.
- Arvin AM. Immune responses to varicella-virus. *Infect Dis Clin North Am* 1996;10:529-37.
- Arvin AM. Varicella zoster virus. En: Fields DM, Knipe PM, editors. Fields Virology, 3th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1996;2547-85.
- Choo PW, Donahue JG, Manson JE, Platt R. The epidemiology of varicella and its complications. *J Infect Dis* 1995;172:706-12.
- Feldman S, Lott L. Varicella in children with cancer: Impact of antiviral therapy and prophylaxis. *Pediatrics* 1987;80:465-72.
- Locksley RM, Flournoy N, Sullivan KM, Meyers JD. Infection with varicella zoster virus after marrow transplantation. *J Infect Dis* 1985;152:1172-81.
- Feldhoff CM, Balfour HH, Simmons RL, Najavian JS, Maner SM. Varicella in children with renal transplants. *J Pediatr* 1981;98:25-31.
- Takahashi M, Gershon AA. Varicella Vaccine. En: Plotkin S, Orenstein W, Zorab R, editors. Vaccines. 3th ed. Philadelphia: Saunders, 1999; p. 387-417.
- Stark K, Günther M, Schonfeld Ch, et al. Immunisations in solid organ transplant recipients. *Lancet* 2002;359:957-65.
- Chartrand SA. Varicella Vaccine. *Pediatr Clin North Am* 2000;47:373-94.
- Aebi C, Ahmed A, Ramilo O. Bacterial complications of primary varicella in children. *Clin Infect Dis* 1996;23:698-705.
- Murono K, Fujita K, Saijo M, Hirano Y, Zhavy J, Murai T. Emergence and spread of a new clone of M1 type group A streptococcus coincident with the increase in invasive diseases in Japan. *Pediatr Infect Dis* 1999;18:254-7.
- Chien JW, Johnson JL. Viral pneumonias. Infections in the immunocompromised host. *Postgrad Med* 2000;107:67-80.
- Hoyle C, Goldman JM. Life threatening infections occurring more than 3 months after BMT. *Bone Marrow Transpl* 1994;14:247-52.
- Barnes DW, Whitley RJ. CNS diseases associated with varicella zoster virus and herpes simplex virus infection. Pathogenesis and current therapy. *Neurol Clin* 1986;4:265-83.
- Gilden DH, Kleinschmidt-DeMasters BK, LaGuardia JJ, Mahalingou R, Cohrs RS. Neurologic complications of the reactivation of varicella-zoster virus. *N Engl J Med* 2000;342:635-45.
- Liesegang TJ. Varicella zoster viral disease. *Mayo Clin Proc* 1999;74:983-98.

21. Schimpff S, Serpick A, Stoler B, Rumack B, Mellin H, Joseph JM, Block J. Varicella zoster infection in patients with cancer. *Ann Intern Med* 1972;76:241-54.
22. Reboul F, Donaldson SS, Kaplan HS. Herpes zoster and varicella infection in children with Hodgkin's disease: an analysis of contributing factors. *Cancer* 1978;41:95-9.
23. Hurley JK, Greenslade T, Lewy PR. Varicella zoster infections in pediatric renal transplant recipients. *Arch Surg* 1980;115:751-2.
24. Balfour HH. Antiviral Drugs. *N Engl J Med* 1999;340:1255-67.
25. Dunkle LM, Arvin AM, Whitley RJ, Rotbart HA, Feder HM, Feldman S, et al. A controlled trial of acyclovir for chickenpox in normal children. *N Engl J Med* 1991;325:1539-44.
26. Balfour HH. Acyclovir. En: Peterson BK, Verhoef J, editors. *The antimicrobial agents annual*. Vol. 3. New York: Elsevier Science, 1988;345-60.
27. Wallace MR, Bowler WA, Murray NB, Brodine SK, Oldfield EC. Treatment of adult varicella with oral acyclovir. A randomized placebo controlled trial. *Ann Intern Med* 1992;117:358-63.
28. Novelli VM, Marshall WC, McKendrick GD. Acyclovir administered perorally in immunocompromised children with varicella zoster infections. *J Infect Dis* 1984;149:478.
29. Shepp DH, Dandliker PS, Meyers JD. Treatment of varicella zoster virus infection in severe immunocompromised patients. A randomized comparison of acyclovir and vidarabine. *N Engl J Med* 1986;314:208-12.
30. CDC Prevention of varicella: updated recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP). *MMWR* 1999;48 (nQ RR-6):1-5.
31. Sempere A, Sanz GS, Senet L, Rubia J, Jarque I, López F, et al. Long term acyclovir prophylaxis for prevention of varicella zoster virus infection after autologous bone stem cell transplantation in patients with acute leukemia. *Bone Marrow Transpl* 1992;10:495-8.
32. Zain JA, Levin MJ, Preblud SR, Leszczynski J, Wright GG, Ellis RJ, et al. Evaluation of varicella zoster immune globulin: protection of immunosuppressed children after household exposure to varicella. *J Infect Dis* 1983;147:737-43.
33. Gershon AA. Live attenuated varicella vaccine. *J Pediatr* 1987;110:154-7.
34. Englund JA, Suarez CS, Kelly J, Tate DY, Balfour HH. Placebo controlled trial of varicella vaccine given with or after measles-mumps-rubella vaccine. *J Pediatr* 1989;114:37-44.
35. Brunell PA, Novelli VM, Lipton SV, Pollock B. Combined vaccine against measles, mumps, rubella and varicella. *Pediatrics* 1988;81:779-84.
36. Gershon AA, Steinberg SP. Persistence of immunity of varicella in children with leukemia immunized with live attenuated varicella vaccine. *N Engl J Med* 1989;320:892-7.
37. LaRussa P, Steinberg S, Gershon AA. Varicella vaccine for immunocompromised children: results of collaborative studies in the United States and Canada. *J Infect Dis* 1996;174: 320-3.
38. Lawrence R, Gershon AA, Holzman R, Steinberg SP. The risk of zoster after varicella vaccination in children with leukemia. *N Engl J Med* 1988;318:543-8.
39. Arbereter AM. Clinical trials of varicella vaccine in healthy adolescents and adults. *Infect Dis Clin North Am* 1996;10:609-15.
40. Gershon AA, LaRussa P, Steinberg S. Clinical trials in immunocompromised individuals. *Infect Dis Clin North Am* 1996;10: 583-94.
41. Broyer M, Tete MJ, Guest G, Gagnadou MF, Roizioux C. Varicella and zoster after kidney transplantation: long term results of vaccination. *Pediatrics* 1997;99:35-9.
42. Zamora I, Simon JM, Da Silva ME, Piqueras AI. Attenuated varicella virus vaccine in children with renal transplants. *Pediatric Nephrol* 1994;8:190-2.
43. Redman RL, Nader S, Zerboni L, Lin C, Wong RM, Brown BW, et al. Early reconstitution of immunity and decreased severity of herpes zoster in bone marrow transplant recipients immunized with inactivated varicella vaccine. *J Infect Dis* 1997;176: 578-85.
44. Hata A, Asamma H, Rinki M, Sharp M, Wong RM, Blume K, et al. Use of an inactivated varicella vaccine in recipients of hematopoietic-cell transplants. *N Engl J Med* 2002;347:26-34.
45. Committee on Infectious Diseases. American Academy of Pediatrics. Recommendations for the use of live attenuated varicella vaccine. *Pediatrics* 1995;95:791-6.
46. Vazquez M, LaRussa PS, Gershon AA, Steinberg SP, Freudigman K, Shapiro ED. The effectiveness of the varicella vaccine in clinical practice. *N Engl J Med* 2001;344: 955-60.
47. CDC and Prevention. Guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients: recommendations of CDC, the infectious Disease Society of America, and the American Society of Blood and Marrow Transplantation. *MMWR* 2000;49 (N2. RR-10):1-126.