

Artículo original

Varicela en el niño inmunocomprometido en la era del aciclovir

Dres. María Teresa Rodríguez Brieschke*, Claudia Sarkis*, Thailandia Rodríguez*, Fernando González*, Antonio Latella**, Hugo Paganini*.

Resumen

Introducción. La varicela es una infección que se presenta frecuentemente en los niños y cursa en la mayoría de los casos en forma benigna. En los pacientes inmunocomprometidos puede producir complicaciones con mayor frecuencia.

El tratamiento con aciclovir ha logrado disminuir esta tasa de complicaciones y la mortalidad en los pacientes inmunocomprometidos. La incidencia de complicaciones varía de acuerdo con el tipo de alteración de la inmunidad que presente cada paciente. **Objetivo.** Comparar las características clínicas y de evolución de los niños con distintos tipos de inmunocompromiso y varicela.

Población, material y métodos. Se llevó a cabo un estudio retrospectivo, descriptivo y comparativo de todos los pacientes inmunocomprometidos con varicela que se internaron en el hospital.

Resultados. Entre el mes de enero de 1993 y el de diciembre de 1999 se diagnosticaron 157 pacientes inmunocomprometidos con varicela. La mediana de edad de los niños fue de 4 años (rango: 4 meses a 20 años). El 53% fueron varones y en el 94% de los casos la adquisición de la enfermedad fue extrahospitalaria. En el 22% de los pacientes se detectó algún tipo de complicación; las infecciones de piel y partes blandas (21 pacientes), la sepsis (7 pacientes) y la neumonitis (5 pacientes) fueron las más frecuentemente halladas. El 4,5% de los niños tuvo bacteriemia. De la población estudiada, 77 fueron pacientes con patología hemato-oncológica, 40 tenían infección causada por el VIH, 24 recibían tratamiento con corticoides y 15 niños habían recibido trasplantes. Todos los pacientes recibieron tratamiento con aciclovir.

No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los distintos grupos en cuanto a la edad, la presencia de bacteriemia, la incidencia y el tipo de complicaciones. Los pacientes con tratamiento corticoideo y los trasplantados presentaron una mayor duración del brote así como mayor frecuencia de exantema monomorfo ($p < 0,05$). La mortalidad global fue del 1,9%, mayor en el grupo de pacientes con enfermedad hemato-oncológica y trasplantados ($p < 0,05$).

Conclusión. Los niños con tratamiento con corticoides y los trasplantados que padecieron varicela presentaron mayor duración del brote y mayor frecuencia de exantema monomorfo.

Los niños trasplantados y los que padecían enfermedad hemato-oncológica tuvieron mayor riesgo de morir a causa de complicaciones infecciosas de la varicela.

Palabras clave: varicela, aciclovir, huésped inmunocomprometido.

Summary

Varicella is a benign infection in children. Immunocompromised patients frequently have complications. The treatment with acyclovir had led to a decrease in the rate of complications and the mortality in this group of patients. The incidence of complications varies according to the type of immunodeficiency. Between January of 1993 and December of 1999 we compared the clinical characteristics and the outcome of immunocompromised children with varicella. One hundred fifty seven immuno-compromised children with varicella were admitted. The average age of patients was 4 years (range: 4 months to 20 years). Fifty-three percent (53%) was male and 94% of the cases were acquired in the community. In 22% (35 patients) some complication was detected. Cellulitis (21 patients) sepsis (7 patients) and pneumonitis (5 patients) were the most frequent. Five percent (7 patients) of the children had bacteriemia. Of the studied population, 77 had hemato-oncologic diseases, 40 had HIV infection, 24 received prolonged treatment with steroids and 15 have been subjected to transplantations. All the patients received treatment with acyclovir. There were no statistical differences in age, bacteriemia presence, incidence and type of complications between the children. A longer rash period, as well as a more frequent monomorphic rash, were observed in children with steroid treatment and transplantation patients ($p < 0.05$). The global mortality was 1.9%. Children with hemato-oncologic diseases and transplantation recipients had higher mortality rates ($p < 0.05$). Children with prolonged treatment with steroids and transplanted with varicella had longer duration of rash as well as a higher frequency of monomorphic rash. Children with organ transplantations and those with hemato-oncologic illnesses had higher mortality rates.

Key words: varicella, immunocompromised host, acyclovir.

* Servicios de Control Epidemiológico e Infectología.
** Hospital de Día Oncológico.
Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan".
Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia:
Dra. M. Teresa Rodríguez Brieschke.
Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan".
Combate de los Pozos 1881 (1245)
Buenos Aires, Argentina.
E-mail:
mtrodrig@intramed.net.ar

Aclaración de intereses: no existió apoyo financiero para la realización de este estudio.

INTRODUCCIÓN

La varicela se considera una enfermedad benigna de la infancia. En el niño sano la presencia de complicaciones y la muerte son raras.¹⁻⁴

La infección primaria por el virus varicela zóster (VZ) causa aproximadamente 4 millones de casos de varicela por año en

los Estados Unidos, mientras que en la Argentina se producen entre 350 y 400 mil casos por año.³⁻⁶

La mortalidad es menor de 2 casos por cada 100.000 en niños de 1 a 14 años de edad.⁷ En el huésped inmunocomprometido, la mortalidad es elevada, fundamentalmente en aquellos pacientes que no reciben tratamiento con aciclovir.⁵

En estudios controlados, el tratamiento con aciclovir de los niños que padecen varicela, demostró ser de utilidad. Acorta el tiempo de excreción viral, disminuye el tiempo de evolución del brote y la aparición de complicaciones, así como la mortalidad.^{2,5,8}

En el huésped inmunocomprometido (HIC), la evolución y la tasa de complicaciones varía de acuerdo con el tipo de inmunosupresión de cada paciente. Los niños que tienen enfermedades hemato-oncológicas, inmunodeficiencias primarias o adquiridas y los que reciben terapias inmunosupresoras se encuentran en los grupos de mayor riesgo.^{2,3,9,10} Feldman y col.⁷ describieron 127 niños con procesos malignos y varicela no tratados con aciclovir. El 28% de ellos desarrolló neumonitis y tuvieron una tasa de letalidad del 25%. Análisis posteriores revelaron que los niños con leucemia linfoblástica aguda, en remisión o en recaída, tienen mayor riesgo de neumonitis y mayor mortalidad que aquellos con otros procesos malignos.⁷⁻¹⁰

En los niños con infección causada por el VIH, la gravedad de la varicela depende del grado de inmunosupresión del paciente. La mayoría de los niños afectados presentan un brote más prolongado y una mayor tasa de complicaciones, con alto riesgo de desarrollar herpes zóster poco tiempo después de haber padecido la varicela. Los pacientes con valores bajos de linfocitos CD4 tienen varicela con evolución grave, prolongada y recurrente.³⁻¹⁷

Los niños que han recibido trasplantes de órganos sólidos y de médula ósea que adquieren varicela y reciben terapia inmunosupresora con ciclosporina y aziatioprima o presentan un recuento de linfocitos menor a 500/mm³ tienen mayor riesgo de diseminación visceral de la enfermedad, con alta mortalidad.^{4,18,19}

Los que cursan varicela y se encuentran en tratamiento crónico con corticoides tienen mayor riesgo de presentar manifestacio-

nes atípicas y complicaciones con alta tasa de letalidad.^{2,9,10}

No existen publicaciones que comparen la evolución de esta enfermedad entre los distintos tipos de inmunodeficiencias. En base a lo anteriormente expuesto, diseñamos y realizamos este estudio con el objetivo de analizar la evolución de la varicela en pacientes con distintos grados de inmunodeficiencia.

POBLACIÓN, MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio se realizó en un hospital universitario que cuenta con 560 camas de internación. Dispone de unidades de neonatología, terapia intensiva (polivalente, cardiovascular y de quemados), unidad de trasplante hepático, renal y de médula ósea. Es un hospital de alta complejidad, donde se atienden fundamentalmente pacientes hemato-oncológicos y quirúrgicos.

Tipo de estudio

Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo y comparativo.

Población

Criterios de inclusión: se incluyeron todos los niños inmunocomprometidos con varicela que se internaron en el hospital durante el período comprendido entre el 1 de enero de 1993 y el 31 de diciembre de 1999.

Se consideraron como niños inmunocomprometidos a aquellos que recibieron tratamiento con corticoides a dosis inmunosupresora = 2 mg/kg/día o 20 mg/día por más de 14 días, pacientes con enfermedades de base hemato-oncológica que se encontraban bajo tratamiento quimioterápico, pacientes con trasplante de órganos sólidos o líquidos que se encontraban recibiendo inmunosupresores y pacientes con inmunodeficiencia adquirida (VIH+), independientemente del recuento de linfocitos CD4.

Criterios de exclusión: se excluyeron los huéspedes normales con varicela o aquellos que no tuviesen diagnóstico confirmado de inmunosupresión.

Todos los pacientes recibieron tratamiento con aciclovir en el momento del diagnóstico a 30 mg/kg/día endovenoso durante 7 a 10 días. Los pacientes se dividieron en 4 grupos según la enfermedad de base. Grupo 1: pacientes con enfermedad hemato-oncoló-

gica, el tipo de enfermedad fue leucemia linfoblástica aguda (n= 34), leucemia mieloide aguda (n= 8) y tumores sólidos (n= 35) (neuroblastoma 12, Hodgkin 5, glioblastoma 2, T. De Wilms 5, sarcoma de Edwing 1, eritroblastoma 3, rhabdomyosarcoma 1, retinoblastoma 1, tumor de mediastino 1, linfoma no Hodgkin 1, otros 3); grupo 2: pacientes con infección causada por el VIH, con categoría inmunológica 1 y 2 o recuento de CD4 mayor al 15% (no se registraron pacientes con inmunosupresión mayor, es decir categoría 3); grupo 3: pacientes trasplantados hepáticos, renales y de médula ósea y grupo 4: pacientes que recibieron tratamiento con corticoides en forma crónica.

Las complicaciones asociadas con la varicela fueron consideradas cuando se producían dentro de los 14 días de iniciada la enfermedad.

Análisis estadístico. Los resultados se registraron en el programa de computación EPIINFO versión 6.12 (Centers for Disease Control and Prevention, EE.UU.). Se consideró un valor de *p* igual o menor a 0,05 como estadísticamente significativo. Se utilizaron para el análisis las pruebas exactas de Fisher y U de Mann-Whitney.

RESULTADOS

Durante el período de estudio se internaron 157 pacientes inmunocomprometidos con varicela. De éstos, 49% (77 pacientes) tenían cáncer como enfermedad de base, el 25% (40 pacientes) infección por el VIH, 10% (15 pacientes) fueron trasplantados (renal 8, hepático 6 y médula ósea 1) y el 15% (24 pacientes) recibía tratamiento con corticoides. La mediana de edad de los pacientes fue de 4 años (rango: 0-20 años). El 53% (83 pacientes) de los niños eran varones. En el 94% (147 pacientes) la adquisición de los casos fue extrahospitalaria. El 22% (35 pacientes) de los pacientes presentaron complicaciones. La infección de piel y partes blandas (21 pacientes), la sepsis (7 pacientes), y la neumonitis (5 pacientes) fueron las más frecuentes.

Recibieron una dosis única de gamma-globulina estándar endovenosa a 200 mg/kg en las 72 horas posexposición el 20% (8 pacientes) de los niños con infección por VIH, 18% (14 pacientes) de los enfermos hemato-oncológicos, 8% (1 paciente) de los que recibían tratamiento con corticoides y 7% (1 paciente) de los pacientes trasplantados.

Se desconocía la fuente de contacto en el 67% (107 pacientes) de los casos. En el 4,5% (7) de los niños se detectó bacteriemia. Los microorganismos más frecuentemente aislados fueron: *Staphylococcus aureus* (3), *Streptococcus pyogenes* (2) y *Streptococcus viridans* (2).

Solamente 6% (9) de los pacientes presentaron exantema monomorfo. La mortalidad fue del 1,9% (3 pacientes). Dos pacientes tenían enfermedad hemato-oncológica, la causa de la muerte fue sepsis por *Staphylococcus aureus* en ambos casos, y en un paciente con trasplante renal, la causa de muerte fue sepsis por *Streptococcus pyogenes*.

Al realizar un análisis comparativo entre los 4 grupos de pacientes, en los niños trasplantados y los que recibían tratamiento con corticoides se observó mayor frecuencia de exantema monomorfo (*p* <0,05). En estos mismos pacientes también se evidenció un brote de mayor duración (media de 4,5 ± 15 días y 2,8 ± 5,8 días, respectivamente) (*p* <0,05). La mortalidad fue mayor en el grupo de pacientes hemato-oncológicos (2 pacientes) y trasplantados (1) (*p* <0,05) (Tabla 1).

No resultaron significativas en el análisis comparativo las siguientes variables: presencia y tipo de complicaciones, número de brotes, duración de la internación, presencia de bacteriemia y duración de la fiebre.

TABLA 1. Morbimortalidad en los distintos grupos de pacientes inmunocomprometidos con varicela

Variable	Grupo 1 (n= 77)	Grupo 2 (n= 40)	Grupo 3 (n=15)	Grupo 4 (n= 24)
Edad (mediana) meses	55	29	62	39
Tiempo de brote (X, ± DE) días	1,8 ± 2,7	1,9 ± 2	2,8 ± 5,8	4,5 ± 14 *
Exantema monomorfo n (%)	4 (5%)	1 (2,5%)	1 (7%)	3 (12%)*
Complicaciones n (%)	14 (18%)	11 (28%)	4 (27%)	5 (21%)
Bacteriemia n (%)	2 (3%)	4 (10%)	1 (7%)	0
Fallecidos n (%)	2 (2,6%)*	0	1 (7%)*	0

Análisis realizado con prueba exacta de Fisher y prueba U de Mann-Whitney.

* *p* <0,05

Grupo 1: pacientes hemato-oncológicos.

Grupo 2: pacientes con inmunodeficiencia adquirida.

Grupo 3: pacientes trasplantados.

Grupo 4: pacientes en tratamiento con corticoides.

CONCLUSIONES

Podemos concluir que la incidencia de complicaciones fue de 22% y la mortalidad, de 1,9% en nuestra serie de pacientes.

Los pacientes trasplantados y los que recibieron terapia con corticoides tuvieron mayor incidencia de exantema monomorfo y mayor tiempo de duración del brote. Tanto los pacientes con cáncer como los trasplantados tuvieron mayor mortalidad como complicación infecciosa de la varicela.

DISCUSIÓN

La varicela es una enfermedad benigna de la infancia. Aproximadamente un 90% de los casos ocurren en niños entre 1 a 14 años.^{4,5,14} La respuesta del huésped normal a la infección por el virus VZ involucra tanto la inmunidad celular como la humoral. Las enfermedades que afectan la función de las células T, como el síndrome de inmunodeficiencia adquirida, las enfermedades malignas o los tratamientos inmunosupresores, se asocian con mayor morbimortalidad.^{3,12,15,17,22}

El huésped sano generalmente presenta una evolución sin complicaciones. Es rara la aparición de las que motivan la internación del paciente.¹⁴ Los huéspedes inmunocomprometidos pueden presentar diseminación visceral progresiva, fundamentalmente al pulmón, hígado, sistema nervioso y páncreas.^{5,13,16} La neumonitis es una de las complicaciones asociadas con varicela más frecuentemente reportada en la literatura y cursa con una alta mortalidad.^{9,11,13,20} El riesgo de desarrollar neumonitis es inversamente proporcional al recuento de linfocitos y los niños con leucemia que se encuentran linfopénicos están particularmente predispuestos a presentar esta complicación. El tratamiento precoz con aciclovir mejora la evolución de los pacientes afectados.^{9,11,13}

Fleisher y col.¹¹ encontraron que la complicación más frecuente en una serie de niños hospitalizados fue la infección de piel y partes blandas 27%, seguida de la encefalitis 22%. En orden creciente de frecuencia se observaron el Síndrome de Reye y la neumonía. En nuestro estudio, la infección de piel y partes blandas también fue la complicación más frecuentemente hallada, encontrándose en el 22% de los casos.^{1,3,10-12,17,18} A diferencia de lo publicado en la literatura internacional, donde la afectación del sistema nervioso cen-

tral se encuentra en el segundo lugar en frecuencia de complicaciones, en nuestra serie de pacientes ese lugar lo ocupó la sepsis. La complicación del SNC la observamos solamente en 3 pacientes; dos niños tuvieron encefalitis y uno ataxia^{1,3,10-12,17,18} al igual que lo informado en el trabajo nacional realizado por Rivas y col.²², donde publicaron una revisión de 106 casos de niños oncohematológicos con varicela, de los cuales 3 tuvieron compromiso neurológico.

Si bien es sabido que en los niños con leucemia es más frecuente la forma de presentación de la VZ como exantema monomorfo, nosotros hallamos que los pacientes trasplantados y los que recibían tratamiento con corticoides tenían este tipo de presentación atípica más frecuentemente que los otros pacientes inmunocomprometidos ($p < 0,05$). Al igual que lo descrito por Cohen y colaboradores,¹⁷ la duración del brote fue más prolongada para los pacientes trasplantados y en los niños que recibían tratamiento con prednisona ($p < 0,05$).¹⁷

Un 4,5% de los pacientes en nuestra serie presentaron bacteriemia como complicación. Los microorganismos más frecuentemente aislados fueron: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* y *Streptococcus viridans*; estos datos coinciden con lo reportado en la literatura internacional y nacional.^{7,11,17,20}

A diferencia de lo descrito en la literatura donde la mortalidad de los pacientes inmunocomprometidos con VZ es de 7-10%, en nuestra población fue del 1,9%. Esta diferencia podría explicarse debido a que en los pacientes descritos la mayoría no habían recibido tratamiento antiviral específico;¹⁻⁸ en cambio todos los niños de nuestra serie recibieron aciclovir en el momento del diagnóstico.

En el grupo de pacientes con infección por VIH no se registró ninguna muerte, a diferencia de lo informado en otros estudios; pensamos que esto se debió a que ninguno de los niños presentados aquí con infección por VIH tenía inmunosupresión profunda ($CD4 < 15\%$). ■

BIBLIOGRAFÍA

1. Preblud S. Varicella: Complications and lost. *Pediatrics* 1996; 78 (suppl):728-735.
2. Prover C, Kirk E, Keeney R. Acyclovir therapy of chickenpox in immunosuppressed children. A collaborative Study. *Pediatrics* 1982; 101:622-625.

3. Leibovitz E, Cooper D, Giurgiutiu D, et al. Varicella-zóster virus infection in romanian children infected with the human immunodeficiency virus. *Pediatrics* 1993; 92:838-842.
4. Prevention of Varicella: Recommendations of the Advisory Committee on Immunizations Practices (ACIP). Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR*. 1996; 45:1-36.
5. Cohen J, Brunell P, Straus S. Recent advances in varicela-zóster virus infection. *Ann Intern Med* 1999; 130:922-932.
6. Stamboulian D, Vujacich C. Infecciones por virus varicela-zóster. *Infectología para la práctica diaria*. 1995, 1:13-32.
7. Feldman S, Lennie L. Varicella in children with cancer: Impact of antiviral therapy and prophylaxis. *Pediatrics* 1987; 80:465-471.
8. Balfour H. Intravenous acyclovir therapy for varicella in immunocompromised children. *Pediatrics* 1984; 104: 134-136.
9. Kroons, Wood H. Recommendations from the International Herpes Management Forum (IHMF) Management Strategies Workshop and 3rd Annual Meeting 1995 Chapter 1 pag. 1-40.
10. Starr S. Varicella in children receiving steroids for asthma: Risk and management. *Pediatr Inf Dis J* 1992; 11:419-20.
11. Fleisher G, Mc Sortey, et al. Life-threatening complications of varicella. *Pediatr Adolesc Med* 1981; 135:896-9.
12. Preblud S, Nieburg P, Dialsey et al. Varicella in the immunocompromised host. *JAMA* 1978; 239: 2551-2.
13. Peterson C, Mascola L, Chao M et al. Children hospitalized for varicella: A prevaccine review. *Pediatrics* 1996; 129:529-36.
14. Jann B, Ray A, Lydick E. Community impact of childhood varicella infections. *Pediatrics* 1997; 130:759-765.
15. Fairley C, Miller E. Varicella-Zóster virus epidemiology. A changing scene? *Infect Dis* 1996; 174(Suppl 3):314-9.
16. Sheep D, Dandliker P, Meyers J. Treatment of varicella-zóster virus infection in Alverely immunocompromised patients. *N Engl J Med* 1986; 314:208-212.
17. Mc. Gregor R, Zitelli B, Urbach A, Malatack J et al. Varicella in pediatric orthotopic liver transplant recipients. *Pediatrics* 1989; 83: 250-260.
18. Lynfield R, Herrin J, Rubin R. Varicella in pediatric renal transplant recipients. *Pediatrics* 1992; 90:216-219.
19. Marcó del Pont J, Duca P, De Cicco L. Nueva forma de tratamiento de varicela-zóster en pacientes pediátricos con trasplante hepático. Póster. Congreso Argentino de Infectología Pediátrica. Junio 1999.
20. Lopez E, Rivas N, Grinstein S. Infección por el virus varicela-zóster en pacientes oncológicos pediátricos. *Rev Hosp N* 1984; 26:248-257.
21. Varicela Zóster. Libro Azul de Infectología Pediátrica. 2^ª ed. Ideográfica Argentina. 2001; 54:506-514.
22. Rivas N, De Mena A, Hascalovici C, Devoto S, Teston L, López E. Varicela en pacientes oncohematológicos. Revisión de 106 casos en época prevacunal. *Res Infectol Vac* 2001; 12:19-28.