

## Varicela en pacientes de riesgo

V. Pineda Solas

Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría. Comité Experts Vacunes Conselleria de Sanitat. Hospital de Sabadell. Corporació Parc Taulí. Barcelona. España.

### Introducción

La infección primaria por el virus de la varicela-zóster (VVZ) produce varicela, una enfermedad casi siempre benigna y autolimitada y por ello percibida como leve, sobre todo cuando se produce en niños. Sin embargo, en los adultos y en ciertos grupos de riesgo la varicela está asociada con frecuencia a complicaciones graves e, incluso, la muerte.

Los considerados grupos de riesgo para padecer una varicela grave o complicada son principalmente los adultos, las mujeres embarazadas y los pacientes con una inmunodeficiencia congénita o adquirida. En estos grupos de riesgo las complicaciones respiratorias y formas clínicas atípicas, como la varicela hemorrágica, persistente, recurrente o invasiva, son mucho más frecuentes. Asimismo, la mortalidad es mucho más elevada, tanto en porcentaje como en números absolutos.

### Material y método

En este artículo se analizará la bibliografía más relevante publicada en los últimos 10 años y referenciada en Medline sobre las complicaciones de la varicela en los pacientes en situación de riesgo, con el fin de establecer la oportunidad de la vacunación sistemática con la vacuna antivariélica.

### Discusión

Hay suficiente bibliografía que demuestra el alto porcentaje de la varicela grave e, incluso, mortal en las personas de riesgo.

El tratamiento de la varicela en las personas de riesgo es complejo y a menudo sin evidencia científica y la administración de la vacuna frente a la varicela en estos pacientes no puede realizarse porque casi siempre está contraindicada.

Por lo tanto, la única prevención posible para estas personas es la vacunación sistemática de todos los niños a partir de los 12 meses de edad o a cualquier edad si el niño aún no ha pasado la varicela. Al cabo de los años, esta vacunación masiva evitaría tener adultos y embarazadas susceptibles y que los niños pudieran pasar la

varicela si en algún momento entraran en algún grupo de riesgo.

### Palabras clave:

*Varicela. Grupos de riesgo. Vacunas. Vacunas frente a varicela.*

### INTRODUCCIÓN

La infección primaria por el virus de la varicela-zóster (VVZ) da lugar a la varicela, enfermedad casi siempre autolimitada caracterizada por fiebre, sensación de enfermedad y aparición de un exantema vesicular de 250-500 lesiones que suele durar de 5 a 7 días. Sin embargo, la verdadera importancia clínica de esta enfermedad viene condicionada por la aparición de diversas complicaciones; así, entre las más frecuentes se encuentran sobreinfecciones bacterianas cutáneas o respiratorias, como la neumonía y la otitis, neumonitis por el VVZ, complicaciones neurológicas e infecciones invasivas por el estreptococo del grupo A (SGA) (tabla 1). Estas complicaciones, aunque poco frecuentes, causan una importante morbimortalidad, sobre todo en ciertos grupos de riesgo.

Los considerados grupos de riesgo para padecer una varicela grave o complicada son principalmente los adultos, las mujeres embarazadas y los pacientes con una inmunodeficiencia congénita o adquirida (tabla 2). En estos grupos de riesgo las complicaciones son mucho más frecuentes en porcentaje, siendo mucho más frecuentes las complicaciones respiratorias y formas clínicas atípicas, como la varicela hemorrágica, persistente, recurrente o invasiva. Asimismo, en estos pacientes la mortalidad es mucho más elevada, tanto en porcentaje como en números absolutos.

Se analizará la bibliografía más relevante publicada en los últimos 10 años y referenciada en Medline sobre las

**Correspondencia:** Dr. V. Pineda Solas.  
Hospital de Sabadell. Corporació Parc Taulí.  
Parc Taulí, s/n.  
08208 Sabadell. Barcelona. España.  
Correo electrónico: vpineda@cspt.es

TABLA 1. **Complicaciones de la varicela**

Sobreinfecciones bacterianas cutáneas y celulitis
Sobreinfecciones bacterianas respiratorias como neumonía y otitis
Neumonitis por varicela
Complicaciones neurológicas: convulsiones febriles, cerebelitis, encefalitis, meningitis, parálisis facial y mielitis
Infecciones invasivas por estreptococo del grupo A: SST, fascitis necrosante y sepsis
Sobreinfecciones bacterianas musculoesqueléticas: osteomielitis y artritis séptica
Síndrome de Reye
Glomerulonefritis
Complicaciones cardíacas: miocarditis, pericarditis y endocarditis
Trombocitopenia, anemia
Fallecimiento

TABLA 2. **Situaciones con riesgo de varicela grave o complicada**

Adultos o adolescentes mayores de 14 años de edad
Varicela durante el embarazo
Inmunodeficiencias congénitas o adquiridas (SIDA)
Tratamiento con corticoides
Niños con procesos malignos
Otros:
Lactantes de 1 año o menos
Contagios domésticos con un primer caso grave
Lesiones cutáneas previas
Tratamiento con antiinflamatorios no esteroides
Recién nacidos prematuros
Niños con enfermedades pulmonares crónicas
Niños en tratamiento crónico con salicilatos

TABLA 3. **Porcentaje de complicaciones de la varicela en pacientes sanos y con factores de riesgo**

Complicaciones	Niños sanos (n = 287)	Niños de riesgo (n = 140)
Cutáneas	54	26
Neurológicas	21	13
Gastrointestinales	11	8
Respiratorias	8	26
Otitis media aguda	6	13
Sepsis	5	4
Osteoarticulares	2	1
Hepatitis	1	6

complicaciones de la varicela en los pacientes y situaciones de riesgo, con el fin de establecer la oportunidad de la vacunación sistemática con la vacuna antivariela<sup>1,2</sup>.

## TRABAJOS MÁS RELEVANTES SOBRE COMPLICACIONES DE LA VARICELA EN LOS DISTINTOS GRUPOS DE RIESGO

### Varicela en niños

En un estudio publicado en la era prevacunal, Peterson et al<sup>3</sup> analizan los antecedentes y el tipo de complicaciones en 427 niños ingresados por una varicela complicada. De todos ellos, el 33% presentaba algún factor de riesgo que por orden de mayor a menor fueron: cáncer (99 casos), asma (45), enfermedad neurológica (28), trasplante de órgano (28), enfermedad cardíaca (18), enfermedad hematológica (15), sida (8) y otras inmunodeficiencias (12).

Fallecieron 7 niños, un niño sin ningún factor de riesgo que falleció por un síndrome del shock tóxico y 6 niños inmunocomprometidos que fallecieron por una varicela diseminada.

En la tabla 3 se muestra el tipo de complicaciones por la varicela según sea un paciente sano o un paciente con algún factor de riesgo. Se observa que en los pacientes sanos son más frecuentes las complicaciones cutáneas y neurológicas, y en los pacientes con algún factor de riesgo, las respiratorias.

### Varicela en adultos

En el adulto la varicela adquiere una inusual gravedad por el alto porcentaje de complicaciones. La más grave y frecuente es la neumonía por varicela, que aparece en el 10-50% de los casos de varicela y que tiene una mortalidad sin tratamiento del 10-15%. Asimismo, es más frecuente el ingreso hospitalario, la encefalitis y la evolución fatal, lo que lleva a que, a pesar de que sólo el 5% de los casos de varicela se dan en adultos mayores de 20 años, el 55% de las muertes por esta infección sucedan a esta edad.

Estos datos destacan todavía más cuando se comparan con la frecuencia de complicaciones en los niños con varicela, ya que la hospitalización por varicela, la encefalitis y la muerte en adultos y niños presenta unas tasas de  $18/10^3$  y  $1,7/10^3$ ,  $15/10^5$  y  $1,7/10^5$  y de  $50/10^5$  y  $2-3/10^5$ , respectivamente<sup>4</sup>.

La neumonía por varicela en adultos, la complicación más importante de esta enfermedad:

1. Es 25 veces más frecuente en adultos que en niños.
2. Se relaciona con el hábito tabáquico y el número de lesiones de varicela.
3. Suele aparecer entre el tercer y el quinto día después del inicio del exantema.
4. El patrón radiológico suele ser de infiltrado intersticial bilateral y de predominio en bases.
5. Se aconseja el tratamiento precoz con aciclovir por vía intravenosa (IV).

Así, en un estudio publicado por De la Peña et al<sup>5</sup> en el Hospital de Cruces entre 1994 y 1999 se describen 22 ca-

sos (14 y 8, ninguna embarazada), con una edad media de 31 años (límites, 22-40) y sin ningún paciente inmunodeprimido. El 86,3% eran fumadores. La neumonía se diagnosticó a los 3-5 días del inicio de la varicela y su sintomatología fue: tos, 90% de los casos; disnea, 73%, y hemoptisis, 23%. La radiología de tórax mostró un patrón intersticial en el 64% de los casos y micronodular en el 36%. Todos los pacientes fueron tratados con aciclovir IV y la evolución fue favorable.

### Varicela durante el embarazo

En el embarazo la varicela puede presentar tres tipos de complicaciones:

1. Complicaciones para la mujer embarazada: mayor morbilidad y mortalidad para la madre.
2. Complicaciones para el feto: embriopatía por varicela o varicela congénita.
3. Complicaciones para el recién nacido: varicela neonatal.

En la tabla 4 se exponen los porcentajes de riesgo de cada una de estas complicaciones.

#### Riesgo para la mujer embarazada

Del 3 al 9% de las mujeres en edad fértil son susceptibles para la varicela y se calcula que puede haber entre 0,1-0,7/10<sup>3</sup> embarazos. Al igual que en el resto de adultos, en la embarazada la neumonía por varicela es la complicación más frecuente y grave, con una mortalidad sin tratamiento del 45%, tasa de mortalidad más alta que en el adulto.

En un trabajo publicado por Harger et al<sup>6</sup> se analiza la evolución de 347 mujeres embarazadas con varicela. Hubo un contagio conocido de un niño en el 67,8% de los casos y fue desconocido en el 30%. El 5,2% (18 casos) presentaron una neumonía como complicación siendo esta más frecuente cuando la varicela se adquirió durante el tercer trimestre de embarazo, cuando la madre era fumadora y cuando el exantema de la varicela tenía 100 lesiones o más.

Todos los casos de neumonía recibieron tratamiento con aciclovir IV y todos evolucionaron de manera favorable. Los autores concluyen que toda mujer embarazada con neumonía por varicela debería ser hospitalizada para seguir tratamiento con aciclovir IV.

#### Riesgo para el feto: varicela congénita

La varicela materna adquirida durante los primeros dos trimestres del embarazo puede causar malformaciones graves. Estas malformaciones pueden aparecer cuando la varicela ocurre entre las 0-20 semanas de gestación y el riesgo de que aparezcan es del 1%. Este riesgo es algo mayor cuando la varicela aparece entre las semanas 13 y 20, ya que entonces el riesgo de complicaciones para el feto es del 2%.

TABLA 4. **Riesgo y mortalidad de la varicela en mujeres embarazadas**

Momento	Tipo	Riesgo/mortalidad
Primeras 20 semanas	Varicela congénita	Riesgo 2%, mortalidad 30%
Tercer trimestre	Neumonía en la madre	Riesgo 10-20%, mortalidad 10-45%
21-5 días antes parto	Varicela congénita 0-4 días	Riesgo 20-50%, mortalidad 0-3%
4-5 antes-2 días después	Varicela congénita 5-12 días	Riesgo 20-50%, mortalidad 20%

TABLA 5. **Manifestaciones clínicas de la varicela congénita**

Muerte fetal
Prematuridad y bajo peso
Lesiones cutáneas que son cicatrices que siguen un dermatoma
Anomalías oculares (cataratas, coriorretinitis, microftalmía)
Anomalías genitourinarias (hidronefrosis, agenesia renal)
Anomalías neurológicas (encefalitis, paresia de extremidades, atrofia cortical, microcefalia)
Anomalías gastrointestinales (hipoplasia de colon, atresia de colon)
Anomalías esqueléticas (hipoplasia de extremidades, escoliosis)

En un estudio publicado por Enders et al<sup>7</sup> con una muestra de 1.739 mujeres embarazadas diagnosticadas de varicela entre 1980 y 1993 en Alemania y Reino Unido los autores observan que la incidencia de varicela en embarazadas fue de 3/10<sup>3</sup>. Se diagnosticaron 9 casos de varicela congénita, todos por varicela materna en las primeras 19 semanas de gestación, siete de los cuales se produjeron en varicelas maternas entre las 13-19 semanas (riesgo, 2%). La clínica en el feto fue desde cicatrices en dermatomas cutáneos hasta la muerte (3 casos). Presentaron un aborto por varicela el 3% de las madres (36 casos).

En otro estudio que incluyó 100 casos<sup>8</sup> consecutivos de malformaciones debidas a una varicela durante el embarazo se observaron lesiones cutáneas distribuidas en dermatomas (60% de los casos), malformaciones oculares (51%) y esqueléticas (49%). En este estudio también fue importante el porcentaje de fallecimientos, que fue del 30%. En la tabla 5 se enumeran las manifestaciones clínicas de la varicela congénita.

#### Riesgo para el recién nacido: varicela neonatal

Existe una excelente revisión realizada por Sauerbrei y Wutzler<sup>9</sup> en 2001 que sintetiza de forma clara y concisa todos los aspectos de la varicela neonatal:

1. La varicela neonatal está causada por la varicela materna adquirida durante las últimas 3 semanas de embarazo y aparece en los primeros 12 días de vida.

2. Su gravedad depende de la transmisión transplacentaria de anticuerpos, ya que el sistema inmunitario celular del recién nacido suele ser insuficiente para detener la diseminación hematogena del virus:

a) Así, cuando la varicela materna se inicia entre 21 y 5 días antes del parto la varicela neonatal aparece dentro de los primeros 4 días y cursa de forma favorable, ya que el niño adquiere cierta tasa de anticuerpos maternos.

b) Si la varicela materna se inicia entre 4-5 días antes y 2 días después del parto, la varicela neonatal aparece entre los días 5 y 12, y tiene una mortalidad sin tratamiento del 20-23%.

3. La varicela neonatal que aparece pasados los 12 días de vida suele ser de adquisición posnatal y no suele ser grave, excepto en prematuros menores de 28 semanas y recién nacidos de menos de 1.000 g.

4. Deben administrarse gammaglobulinas específicas antivariela zóster (IGVZ) a todo recién nacido cuya madre haya tenido la varicela entre 4 y 5 días antes y 2 días después del parto. Debe hacerse lo mismo en todo recién nacido de menos de 28 semanas o menos de 1.000 g expuesto a la varicela, aunque su madre ya la haya pasado.

5. Tras este tratamiento, el recién nacido debería quedar ingresado en observación durante 14 días y si a pesar de este tratamiento aparece una varicela neonatal debería tratarse al recién nacido con aciclovir IV tan pronto como aparecen las primeras lesiones.

### Varicela y SIDA

El VVZ puede producir manifestaciones inusuales (varicela recurrente, varicela persistente, zóster) y más graves (neumonitis y hepatitis) en niños y adultos con sida. Estas complicaciones están relacionadas con el estadio del sida, por lo que algunos autores proponen la aparición de una varicela recurrente o persistente como criterio de estadificación en el sida. La mortalidad por varicela en estos casos es mucho más elevada y siempre se aconseja tratamiento con aciclovir oral o IV.

En un trabajo publicado por Sruog et al<sup>10</sup> antes de la triple terapia o terapia ampliada, de 27 niños diagnosticados de sida, 17 (63%) tuvieron una varicela. En 10 casos fue una varicela no complicada, cuatro presentaron varicela persistente, y tres, varicela recurrente. Aparte de estos 17 niños con varicela, 4 niños tuvieron herpes zóster. La evolución fue peor en los casos de varicela persistente, ya que dos de ellos fallecieron. Hubo asimismo relación entre aparición de una varicela persistente y estadificación o gravedad del sida. Finalmente, los autores recomiendan tratar con aciclovir oral o IV a dosis altas, IGVZ o vidarabina en las formas persistentes o recurrentes.

En otro trabajo publicado por Derryck et al<sup>11</sup> en la época de tratamiento ampliado o de triple terapia, de 63 niños con sida, 33 (52%) tuvieron una varicela. En 30 casos se trataba de una varicela no complicada y sólo 3 casos requirieron hospitalización (una neumonía, una sobreinfección cutánea y una infección por un MAC). Además de estos 33 niños con varicela, 12 niños tuvieron zóster, que fue recurrente en 3 casos. La evolución fue buena en todos los casos. Finalmente, los autores trataron con aciclovir oral 18 casos, IV, un caso, y con inmunoglobulina varicela zóster (IGVZ), 19 casos.

### Varicela y corticoides

En el Red Book de 1982 el Comité de Enfermedades Infecciosas de la American Academy of Pediatrics incluyó el empleo de corticoides como factor de riesgo de varicela grave, pero posteriormente esta recomendación desapareció. Sin embargo, la Food and Drug Administration (FDA) requirió en 1991 que figurara una advertencia sobre la posibilidad de padecer una varicela grave en los prospectos de los productos farmacológicos con corticoides administrados por cualquier vía.

En la actualidad no hay demasiadas dudas en considerar dosis de prednisona superiores a 2 mg/kg/día o superiores a 20 mg/día como el umbral del aumento del riesgo, pero el problema surge al valorar el riesgo de los corticoides inhalados, del tratamiento por vía oral a dosis baja y los días de tratamiento con corticoides a partir de los cuales existe mayor riesgo.

Comentaremos los dos trabajos más importantes, en cuanto al número de casos estudiados, que relacionan el uso de corticoides y la aparición de una varicela grave.

En el primero, publicado por Dowell y Bresee en 1993<sup>12</sup>, los autores analizan el antecedente del uso de corticoides en 35 niños con varicela grave y lo comparan con 10.000 controles. En el primer grupo, el 26,3% (5 casos) de los niños habían tomado corticoides durante 30 días antes o 7 días después, mientras que en el grupo control sólo el 0,2% (20 niños) habían tomado corticoides. Los autores concluyen diciendo que el empleo sistémico de corticoides presenta un riesgo muy elevado de varicela grave (riesgo relativo, 178), aunque comentan que es preciso realizar nuevos estudios para identificar los riesgos relativos de los subgrupos de pacientes que reciben corticoides.

En el segundo trabajo, publicado por Patel et al en 1996<sup>13</sup>, los autores comparan la utilización de corticoides durante los 30 días antes en 167 casos con varicela complicada y 134 casos control con varicela no complicada. Sólo 2 casos del primer grupo y un caso del segundo grupo habían recibido corticoides durante el mes anterior al inicio de las lesiones. Por lo tanto, no encuentran asociación (*odds ratio*, 1,6) entre el uso reciente de corticoides y varicela complicada en niños inmunocompetentes. Los autores concluyen diciendo que el empleo

sistémico de corticoides no presenta un riesgo elevado de varicela grave.

Por lo tanto, el debate queda abierto en espera de trabajos concluyentes al respecto.

Por último, y a pesar de existir en la bibliografía médica algún caso aislado de varicela grave y tratamiento con corticoides inhalados no está aceptado en la actualidad que el uso de éstos conlleve un riesgo aumentado de varicela complicada. Así, Nursoy et al<sup>14</sup> publicaron en 1997 un trabajo con 13 niños con asma leve o moderada en tratamiento con budesonida inhalada y varicela durante el curso de éste. Los autores no encuentran ninguna varicela grave o complicada y concluyen que la varicela en pacientes que siguen tratamiento con budesonida inhalada no es más grave que en niños normales y, por lo tanto, no recomiendan IGVZ ni aciclovir oral como profilaxis o tratamiento en estos pacientes.

## DISCUSIÓN

Hay suficiente bibliografía<sup>3-14</sup> que demuestra el alto porcentaje de la varicela grave e incluso mortal en las personas de riesgo.

El tratamiento de la varicela en las personas de riesgo es complejo y a menudo sin evidencia científica. Existen numerosas pautas y muchas de ellas sin una evidencia clara. Así, existen recomendaciones para tratar con IGVZ a todos los adultos en contacto con varicela, a las mujeres embarazadas en contacto con un caso de varicela para no ser contagiada o para disminuir la transmisión al feto y a los recién nacidos para prevenir la infección. Por otro lado, también existen recomendaciones para tratar con aciclovir a los grupos de riesgo tras la exposición a varicela, a todos los adultos con varicela, a los adultos con neumonía por varicela, a las mujeres embarazadas con varicela para disminuir las complicaciones, a la mujer embarazada con varicela complicada o al recién nacido que inicia la varicela. Las dosis, vía de administración y seguridad tampoco están plenamente establecidas.

La prevención con la vacuna contra la varicela no puede realizarse en las personas de riesgo porque casi siempre está contraindicada<sup>2</sup>. Así, la vacuna frente a la varicela no debe darse en embarazadas, inmunodeficiencias congénitas celulares o mixtas, inmunodeficiencias adquiridas por quimioterapia, radioterapia o por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), en niños con tratamiento con corticoides a dosis altas, en niños con tratamiento crónico con salicilatos o en niños menores de 12 meses de edad.

Por lo tanto, la única prevención posible para estas personas es la vacunación sistemática de todos los niños a partir de los 12 meses de edad o a cualquier edad si el

niño aún no ha pasado la varicela<sup>15</sup>. Así, esta vacunación masiva:

1. Evitaría tener adultos susceptibles.
2. Evitaría tener embarazadas susceptibles.
3. Evitaría que los niños que pudieran pasar la varicela una vez entren en algún grupo de riesgo como una inmunodeficiencia secundaria, proceso maligno o tratamiento con corticoides por otras causas.
4. En el caso de que un niño estuviera en un grupo de riesgo antes de poder ser vacunado, evitaría que pudiera contagiarse de otra persona.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Comité Asesor de Vacunas de la AEP. Calendario Vacunal de la Asociación Española de Pediatría 2001-2002. *An Esp Pediatr* 2001;55:30-8.
2. Center for Disease Control and Prevention. Prevention of Varicella: updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR* 1999;48 (RR06):1-5.
3. Peterson CL, Mascola L, Chao SM, Lebernan JM, Arcinue EL, Blumberg DA, et al. Children hospitalized for varicella. A pre-vaccine review. *J Pediatr* 1996;129:529-36.
4. Plotkin SA. Varicella vaccine. *Pediatrics* 1996;97:251-3.
5. De la Peña L, Izaguirre D, Aguirrebengoa K, Grande C, Montejo M. Neumonía por varicela en el adulto: estudio de 22 casos. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2000;18:493-5.
6. Harger JH, Ernest JM, Thurnau GR, Moawad A, Momirova V, Landon MB, et al. Risk factors and outcome of Varicella-Zoster Virus pneumonia in pregnant Women. *J Infect Dis* 2002;185:422-7.
7. Enders G, Miller E, Craddock-Watson J, Bolley I, Ridehalgh M. Consequences of varicella and herpes zoster in pregnancy: prospective study of 1739 cases. *Lancet* 1994;343:1547-508.
8. Sauerbrei A, Wutzler P. The congenital varicella syndrome. *J Perinatol* 2000;20:548-54.
9. Sauerbrei A, Wutzler P. Neonatal Varicella. State of The Art. *J Perinatol* 2001;21:545-9.
10. Srugo I, Israele V, Wittek AE, Courville T, Vimal VM, Brunell PA. Clinical manifestations of Varicella-Zoster virus infections in HIV-infected children. *Am J Dis Child* 1993;147:742-5.
11. Deryck A, LaRussa P, Steinberg S, Capasso M, Pitt J, Gershon AA. Varicella and Zoster in children with HIV infection. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:931-3.
12. Dowell SF, Bresee JS. Severe varicella associated with steroid use. *Pediatrics* 1993;92:223-8.
13. Patel H, Macarthur C, Johnson D. Recent Corticosteroid use and the risk of complicated varicella in otherwise immunocompetent children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1996;150:409-14.
14. Nursoy MA, Bakir M, Barlan IB, Basaran MM. The course of chickenpox in asthmatic children receiving inhaled budesonide. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:74-5.
15. Seward JF, Watson BM, Peterson CL, Mascola L, Pelosi JW, Zhang JX, et al. Varicella Disease After Introduction of Varicella Vaccine in the United States, 1995-2000. *JAMA* 2002;287:606-11.