

NEUMONÍA POR VARICELA EN PACIENTE INMUNOCOMPROMETIDO POR VIH

CHICKENPOX PNEUMONIA IN AN IMMUNOCOMPROMISED PATIENT WITH HIV

Dosso María de los Ángeles¹, Cagnoli María Ana², Maranzana Aldo³

RESUMEN

La infección por el virus Varicela-Zoster (VZV) en el adulto cursa mayoritariamente de forma asintomática. Sin embargo, si se manifiesta clínicamente es una enfermedad que presenta complicaciones con una tasa de mortalidad del 10 al 30 %. Dentro de las mismas, la neumonía por VVZ es la más frecuente. En pacientes inmunocomprometidos aumenta la probabilidad de padecer complicaciones en la mitad de los casos y la tasa de mortalidad se eleva a un 50 %. En esta población, la principal causa de muerte es la neumonía a pesar de la instauración del tratamiento antiviral específico. La vacunación infantil masiva reduce la morbilidad y la mortalidad tanto en adultos como en niños. Presentamos el caso clínico de una paciente de 30 años con un cuadro de varicela con compromiso cutáneo y complicado con neumonía en contexto de diagnóstico reciente de VIH.

Palabras Clave: neumonía, varicela, inmunocompromiso

SUMMARY

The infection by Varicela-Zoster virus (VZV) is mostly manifested as asymptomatic in adults. However, if its hows clinically, the disease will present complications having a mortality rate between 10 and 30%. Within these complications, pneumonia is the most frequent. In immunocompromised patients, the probability of suffering complications increases in half of the cases, and the mortality rate rises to 50%. In this population the main cause of death is pneumonia despite the implementation of specific antiviral treatment. Mass childhood vaccination reduces morbidity and mortality in both adults and children. We present the clinical case of a 30-year-old patient with a varicella case with cutaneous involvement and complications with pneumonia in the context of a recent HIV diagnosis.

Keywords: pneumonia, chickenpox, immunocompromised.

1. Hospital P. Piñero. Servicio de Clínica Médica, Médica de Planta. Docente adscripto UBA. Docente Ayudante de Primera de Medicina Interna UDH. Facultad de Medicina. UBA.
2. Hospital P. Piñero. Servicio de Clínica Médica, Médica de Planta. Docente adscripto UBA. Jefe de Trabajos Prácticos. Facultad Favaloro.

3. Hospital P. Piñero. Jefe de Servicio de Infectología.

e-mail: mdladosso@gmail.com

Fecha de recepción: 11 de junio de 2024
Fecha de aceptación: 20 de junio de 2024

CASO CLÍNICO:

Se presenta el caso de una paciente femenina oriunda de Bolivia, de 30 años de edad, sin antecedentes médicos referidos.

Inicia en septiembre de 2021 cuadro de fiebre y mal estado general asociado a exantema con lesiones pápulo-vesiculares con distribución centrípeta a predominio facial y torácico.

Cinco días después adiciona tos, disnea clase funcional III (CF III) y hemoptisis.

A su ingreso se realiza radiografía de tórax con infiltrados alveolares bilaterales (Figura 1) y tomografía axial (TC) de Tórax (Figura 2). Hisopado nasofaríngeo (HNF) para SARS-COV-2 negativo y esputo para tuberculosis negativo.

Laboratorio con los siguientes datos positivos: plaquetopenia leve, alteración del hepatograma con aumento de fosfatasa alcalina (FAL), lactato deshidrogenasa (LDH) y transaminasas a predominio de transaminasa glutámico pirúvica (GPT). Test rápido de virus de inmunodeficiencia humana (VIH): REACTIVO.

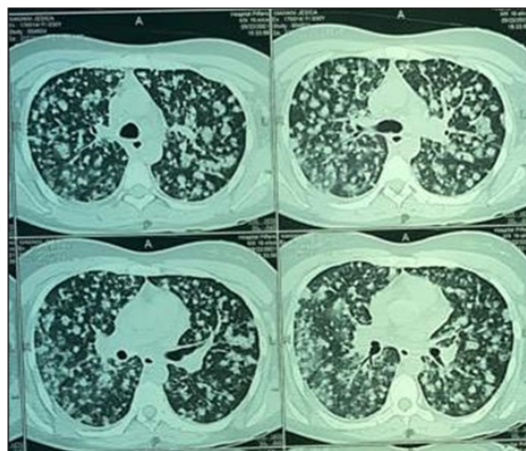
Estadificación de VIH con 306090 COPIAS Y CD4: 121 células (21%) Estadio B3.

Figura 1. Radiografía de Tórax



Se interpreta el cuadro clínico como Neumonía Grave en paciente inmunocomprometido requiriendo intubación orotraqueal y asistencia respiratoria mecánica.

Figura 2. TC de Tórax



La paciente se traslada a Unidad de Cuidados Intensivos donde se realizan hemocultivos para gérmenes comunes, hongos, micobacterias y escarificación de lesiones cutáneas.

La paciente evoluciona en shock séptico refractario por lo que inicia tratamiento empírico con aciclovir por sospecha de Neumonía Aguda por Virus de Varicela-Zoster (VVZ).

Se recibe informe de escarificación confirmando lesiones cutáneas por VVZ.

Luego de tratamiento dirigido se extuba exitosamente el 09/10. El 15/10/21 inicia tratamiento antirretroviral con tenofovir, lamivudina y dolutegravir.

La paciente pasa a sala de clínica médica donde se otorga alta institucional para continuar seguimiento ambulatorio.

DISCUSIÓN

La varicela es una enfermedad infecto contagiosa con una amplia distribución a nivel mundial producida por VVZ.

El VVZ pertenece a la familia de Herpesviridae que contienen ADN doble cadena con una envoltura de glicoproteínas. Se identifican ocho tipos de herpes virus humanos (HVH) estructuralmente similares.

El VVZ se puede propagar de muchas maneras. La mayor parte de la transmisión es por

el aire, a través de gotitas respiratorias. Otra forma es a través del contacto directo con el líquido conjuntival, la saliva o el líquido de una vesícula de una persona infectada. La diseminación puede ocurrir comenzando 2 días antes del brote de lesiones (exantema de varicela).

Una vez que la(s) lesión(es) vesicular(es) se ha(n) convertido en una costra por completo, ya no existe el riesgo de infección directamente.

La infección inicial ocurre cuando el VVZ accede a los ganglios linfáticos regionales desde la mucosa del tracto respiratorio superior, causando una viremia primaria dentro de los 4 a 6 días de la infección (1).

La viremia secundaria se desarrolla dentro de los 10 a 14 días de la infección y permite la propagación al endotelio de los capilares de la piel. El virus se desplaza superficialmente hacia el epitelio, lo que desencadena una inflamación en el lugar de la infección. Las vesículas se forman debido a la acumulación de líquido tisular después de un período de incubación de 10 a 21 días.

Clínicamente, la varicela suele comenzar con fiebre y una erupción caracterizada por prurito, que afecta a la mayor parte del cuerpo.

Las lesiones comprometen cara, tórax y extremidades. Comienzan en una etapa macular y progresan a pápulas y vesículas (pueden evolucionar con componente pustular).

La formación de nuevas vesículas se detiene en cuatro días de iniciado el exantema.

Luego forman una costra en 1 a 2 días. Aunque la erupción es superficial, a menudo deja cicatrices o áreas con menos pigmentación.

Durante todo este período, concomitantemente, se presenta pérdida de apetito, dolor de cabeza, malestar general o fiebre (1).

En la mayoría de los casos la enfermedad tiende a resolver por sí sola; sin embargo, existe la posibilidad de complicaciones con mayor probabilidad y severidad en pacientes inmunocomprometidos, embarazadas, pacientes de edad avanzada y falta de inmunización, ya sea por vacunación o infección directa en la niñez.

Las mismas pueden ser neurológicas, renales, hematológicas y/o pulmonares.

Aproximadamente del 5% al 15% de los casos de varicela en adultos tendrán algún tipo de complicación respiratoria. Específicamente, las personas con VIH tienen entre 12 y 17 veces más probabilidades de tener complicaciones (1,2,3).

La neumonía por VVZ es la complicación más frecuente de la primoinfección por el VVZ en el adulto, con una incidencia informada de aproximadamente uno de cada 400 casos. Presenta una alta tasa de mortalidad: 10-30 % en inmunocompetentes, acrecentando dicho porcentaje en inmunocomprometidos hasta el 50% cuando requieren ventilación mecánica. Los factores de mal pronóstico son la edad, embarazo, erupción cutánea grave, tabaquismo, diabetes mellitus, inmunodepresión (VIH, procesos oncológicos, linfoma) y alcoholismo (2,3).

Una vez que el paciente experimenta insuficiencia respiratoria y debe recibir ventilación mecánica, la tasa de mortalidad de la neumonía por varicela salta de aproximadamente el 30% a casi el 50%, a pesar del curso del tratamiento.

En general, la complicación con neumonía por varicela es la principal causa de muerte en pacientes con varicela (1). Las causas de muerte provienen de la magnitud de la gravedad adquirida durante su desarrollo extendiendo la infección a múltiples órganos, producidas por una insuficiencia respiratoria, cardíaca y/o shock séptico (3).

La aparición de los síntomas generalmente ocurre dentro de 1 semana de la presentación inicial. Éstos incluyen dificultad para respirar, fiebre, tos (ocasionalmente hemoptisis), dolor torácico pleurítico y signos de hipoxia (1).

Los hallazgos de neumonía por varicela en la radiografía de tórax y la TC no son patognomónicos (2). Radiográficamente muestra en fases tempranas de la enfermedad un infiltrado alveolar de tipo micronodular diseminado, múltiples nódulos mal definidos de 5 a 10 mm rodeados de vidrio esmerilado con un típico

compromiso de bases e hilio pulmonar respetando parénquima pulmonar. Los infiltrados son capaces de confluir dando grandes condensaciones con broncograma aéreo. Ya superado el cuadro respiratorio, en dos o más semanas puede observarse la resolución radiológica o la presencia de nódulos secundarios a cicatriz fibrótica capaces de calcificarse (1,2,3).

Los estudios complementarios de laboratorio aportan datos inespecíficos. No existen patrones humorales que sean específicos para esta enfermedad que nos ayuden en el algoritmo diagnóstico. Solamente son útiles los reactivos de fase aguda para monitorear.

El enfoque diagnóstico se basa en las manifestaciones clínicas, cutáneas y radiológicas (2,4).

Existe un dato patognomónico en la citología de vesículas cutáneas: pesquisa de cuerpos de inclusión intranuclear tipo A 23. La prueba de reacción de la polimerasa (PCR) es el principal método de confirmación por su altísima sensibilidad (>95%) y celeridad (≤ 1 día). Además, es útil para el diagnóstico de lesiones y muestras en todas sus etapas: líquido cefalorraquídeo, sangre y otras muestras no cutáneas.

Se encuentran disponibles el dosaje de anticuerpos fluorescentes directos (DFA) con una sensibilidad 55% en raspados de las lesiones vesiculares destechadas con aislamiento precoz del agente.

La sensibilidad del cultivo viral que se obtiene de la lesión cutánea dependerá del tiempo de evolución de la lesión; es decir cuánto más cerca se encuentre de su resolución es menos probable que sea cultivable. Éste requiere de mayor tiempo de incubación: aproximadamente 1 semana para obtener aislamiento del microorganismo, pudiendo arrojar falsos negativos sobre todo si ha iniciado terapia antiviral (4).

El diagnóstico diferencial, se debe realizar con cuadros pulmonares infecciosos con compromiso cutáneo como los que producen el virus influenza, viruela, mixovirus, ECHO y Cocksackie.

El tratamiento antiviral específico incluye:

Las infecciones por VVZ complicadas o graves se tratan con aciclovir como primera línea de tratamiento. El aciclovir se puede administrar por vía oral o intravenosa, según el caso.

Debido a la biodisponibilidad reducida cuando se administra por vía oral, los pacientes inmunocomprometidos con infección por varicela deben tratarse con aciclovir intravenoso (1,5). Aciclovir a dosis de 10 mg/kg/d en forma endovenosa por 7 días. El tratamiento con Aciclovir sea oral o endovenoso es de 7 a 10 días dependiendo de la severidad (2,5).

Otro agente antiviral utilizado es la vidarabina, aunque éste es menos efectivo en comparación al aciclovir. La dosis es también de 10 mg/kg/día endovenoso por 5 días.

Tanto la función hepática como la renal deben vigilarse cuidadosamente durante el curso del tratamiento.

Según un estudio de cohorte retrospectivo sobre el uso de corticosteroides en el tratamiento de la neumonía por varicela, la oxigenación mejora rápida y significativamente al comparar pacientes con neumonía por varicela que fueron tratados con corticosteroides con aquellos que no lo fueron. La evidencia no mostró diferencias en la duración de la estancia hospitalaria o la cantidad de tiempo que pasó con ventilación mecánica. Este estudio indica que la terapia con corticosteroides junto con la terapia con aciclovir puede ser prometedora en pacientes con neumonía grave por varicela (1,5,6).

Por otro lado, según diferentes autores, sus beneficios son contradictorios en pacientes con compromiso pulmonar apoyándose en que no modifican el índice de mortalidad, aunque en diferentes ensayos aleatorios, arrojan datos acerca de que su uso trae aparejado un acortamiento del período de internación.

Se sugiere indicar metilprednisolona a dosis de 30 mg unidos al uso de aciclovir e inmunoglobulinas, con lo que se han resuelto los trastornos del intercambio gaseoso y se ha obtenido mejoría radiológica más rápida.

Se ha reportado el uso de gammaglobulina inmunitaria antivariela-zoster, en individuos susceptibles que han estado expuestos a la varicela o al herpes zoster y que tienen riesgos de desarrollar un cuadro grave (6,7).

Para prevenir un aumento de la incidencia de varicela entre adultos, debemos lograr altas coberturas de vacunación entre bebés y adolescentes.

Los cambios epidemiológicos recientes hacen que la varicela sea cada vez más común en adultos y adolescentes (8,9).

La morbilidad general debida a la varicela disminuye como consecuencia de la vacunación infantil masiva, esto es cuando la cobertura supera el 80%. La inmunización es capaz de reducir la transmisión de la varicela lo suficiente como para disminuir la morbilidad tanto en adultos como en niños (9-10).

Actualmente la vacuna para el VVZ pertenece al calendario nacional de vacunación (CNV) obligatorio de la República Argentina. Las dosis deben ser aplicadas en el siguiente orden: primera dosis a los 15 meses de vida y la segunda dosis a los 5 años de edad (ingreso escolar).

La primera dosis ingresa al CNV en 2015 con el propósito de controlar la enfermedad en los niños y niñas a fin de disminuir la internación, morbilidad y mortalidad de la varicela y sus complicaciones.

Según el Ministerio de Salud la importancia de iniciar la transición a un esquema de dos dosis se basó en que la dosis única demostró ser efectiva para reducir significativamente la carga de enfermedad por varicela a los 6 años

de su implementación (período 2015-2020). Según datos analizados, se registra una disminución mayor al 50% en la tasa de incidencia global de la enfermedad. La incorporación de una segunda dosis en el esquema magnifica el impacto de la estrategia siendo una herramienta costo efectiva viable.

La aplicación de esta segunda dosis se inició el primero de enero de 2020 e incluye a todos aquellos niños mayores de 5 años, nacidos a partir del 1 de octubre de 2013, hayan o no recibido la primera dosis de la vacuna, en función de iniciar o completar su esquema de dos dosis. De no haberse aplicado la primera dosis, se deberá completar el esquema con una segunda dosis a los 30 días (10).

En relación al caso expuesto, los pacientes portadores de VIH con inmunocompromiso grave (recuento de linfocitos T CD4 inferior a 15%) tienen contraindicada esta vacuna.

La varicela es una enfermedad infecto contagiosa aguda que resulta de la infección primaria producida por el VVZ. Es una de las enfermedades exantemáticas más frecuente de la infancia en nuestro país. Si bien suele ser considerada una enfermedad benigna, en este grupo etario es capaz de afectar a otras poblaciones susceptibles de alto riesgo.

En este contexto, ante la sospecha diagnóstica de la neumonía por VVZ, el inicio del tratamiento antiviral específico y sostén clínico no debe retrasarse por esperar la confirmación de la etiología viral ya que nos enfrentamos a una complicación con alta tasa de morbilidad y mortalidad en población adulta y más aún con inmunocompromiso subyacente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Denny JT, Rocke ZM, McRae VA, Denny JE, Frat-zola CH, Ibrar S, et al. Varicella Pneumonia: Case Report and Review of a Potentially Lethal Complication of a Common Disease. *J Investig Med High Impact Case Rep*. 2018; 6: PMC5912273.
2. Laurent Médart, Jeremy Liners, and Jean-Baptiste Duquenne Varicella Pneumonia. *J Belg Soc Radiol*. 2018; 102: 52-58.
3. Albrecht Maria A, Hirsch Martin, Sheldon S, Kaplan L, Redactor adjunto: Mitty Jennifer. Características clínicas de la infección por el virus de la varicela-zoster: varicela. 2021. Uptodate.
4. Albrecht Maria A, Hirsch Martin, Sheldon S, Kaplan L, Redactor adjunto: Mitty Jennifer. Epidemiología, manifestaciones clínicas y diagnóstico del herpes zóster. 2022. Uptodate.
5. Albrecht Maria A, Hirsch Martin, Sheldon S, Kaplan L, Redactor adjunto: Mitty Jennifer. Tratamiento del herpes zoster en el huésped inmunocompetente. 2022. Uptodate.
6. Muñoz Gutiérrez F.J, Rodríguez Panadero. F, Baños Hidalgo. P, Peñas del Castillo.J, Rey Pérez. J y López Mejías. J. Neumonía Varicelosa. *Archivos de Bronconeumologia*. 1980: 16; Issue 3.
7. Navarrete Katlin, Maleivy Mastrodomenico Cuadrado, Vargas, Guao- Salinas, Hendry, Ruiz Pérez Ornela. Varicela Zoster. *Biociencias*. 2020: 15; 79-91.
8. Paytubí C, Negredo E, Ferrer S, Monmany J, Barrio JL. Neumonía varicelosa en el adulto. Estudio de nueve casos. *AnMed Interna (Madrid)* 2001: 18; 312-316.
9. Cinzia Germinario, Gallone Maria Serena, Cappelli Maria Giovanna and Tafuri Silvio. Clinical benefits of routine varicella vaccination for adults. *Hum Vaccin Immunother*. 2015: 11-6; 1426–1428.
10. Neyro Silvina, Katz Nathalia, Elbert Gabriela, López Yunes Marcela. Lineamientos Técnicos INTRO-DUCCIÓN DE LA SEGUNDA DOSIS DE VACUNA CONTRA VARICELA al Calendario Nacional de Inmunizaciones. Dirección de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles. Ministerio de Salud. 2021.