

Carta al Director

María Fernández-Prada¹
 Anahy M^a Brandy-García²
 Omar D. Rodríguez-
 Fonseca³
 Marta E. Álvarez-Argüelles⁴
 Santiago Melón-García⁴

Varicela por virus vacunal en un paciente en tratamiento con metotrexato

¹Unidad de Vacunas. Servicio de Medicina Preventiva y Salud Pública. Hospital Universitario Central de Asturias.

²Servicio de Reumatología. Hospital Universitario Central de Asturias.

³Servicio de Medicina Nuclear. Hospital Universitario Central de Asturias.

⁴Unidad de Virología. Servicio de Microbiología. Hospital Universitario Central de Asturias.

Sr. Editor: actualmente, desde el ámbito de la Reumatología se está observando un aumento de la prevalencia de las enfermedades inflamatorias autoinmunes. El uso de los fármacos modificadores de la enfermedad (FAME) y los inmunomoduladores biológicos para el abordaje de estas patologías implica la monitorización estrecha del paciente¹. En el caso del metotrexato, por ejemplo, es preceptivo realizar un cribado inicial incluyendo factores de riesgo de toxicidad y parámetros analíticos. La hepatotoxicidad, la toxicidad pulmonar o las alteraciones hematológicas son algunas de las reacciones adversas o efectos secundarios que pueden aparecer¹.

Según el *Registro español de acontecimientos adversos de terapias biológicas en enfermedades reumáticas*, las infecciones representan el 33,4% de los acontecimientos adversos graves y el 27,9% de los mortales; la neumonía y la sepsis ocupan las primeras posiciones². Por ello, la actualización del calendario de vacunación en estos pacientes resulta de especial relevancia³.

Se presenta a continuación un caso de varicela por virus vacunal en un paciente tratado con metotrexato por una artritis reumatoide (AR).

Mujer de 76 años de edad y 81,2 kg de peso que acudió a Reumatología por tumefacción y dolor en ambas manos y muñecas de, al menos, 6 meses de evolución. Analíticamente presentaba reactantes de fase aguda elevados y tomaba prednisona 15 mg/día (en pauta descendente desde 30mg/día) que había sido pautado desde Atención Primaria. Como antecedentes personales presentaba hipertensión arterial y dislipemia, ambas en tratamiento farmacológico.

Se diagnosticó AR del anciano con anticuerpos negativos, iniciando tratamiento con metotrexato 15 mg subcutáneos/se-

mana y manteniendo la corticoterapia en prednisona 5 mg/día. Los estudios complementarios basales fueron normales (hemograma, bioquímica y radiografía de tórax). Además, previendo la tórpida evolución se derivó a la Unidad de Vacunas del Servicio de Medicina Preventiva y Salud Pública para actualización de la situación vacunal previa terapia biológica.

Seis semanas más tarde, desde la Unidad de Vacunas iniciaron inmunización con la primera dosis de la vacuna frente al virus de la hepatitis B y neumococo conjugada 13v. Dado que serológicamente presentaba IgG varicela (-) recibió también la primera dosis de vacuna de virus vivos atenuados frente a varicela [Varivax® (Merck & Co, Inc; Oka-V_{Merck})]. Cabe decir que esta última vacuna fue administrada teniendo en cuenta que la dosis de metotrexato no era inmunosupresora para su peso (<0,4mg/kg/semana)⁴ y que se encontraba con prednisona por debajo de 20 mg/día desde hacía más un mes.

Pasados 20 días, aproximadamente, en consulta de seguimiento de Reumatología, se detectaron alteraciones analíticas: hemoglobina 10,4g/dl (12,0-16,0 g/dl) y neutrófilos 1.470/ μ l (2,0-7,0 x 10³/ μ l) por lo que se decidió suspender el metotrexato y valorar de nuevo a la paciente en unas semanas.

En menos de 24 horas, la paciente acudió al Servicio de Urgencias presentando mal estado general y fiebre de 39,5°C. Se observaba empeoramiento analítico: hemoglobina 8,4g/dl, leucocitos 930/ μ l (4,0-10,0 x 10³/ μ l), neutrófilos 530/ μ l y linfocitos 300/ μ l (1,0-5,0 x 10³/ μ l), creatinina 1,78mg/dl (0,5-0,9 mg/dl), urea 95mg/dl (10,0-71,0 mg/dl). En la auscultación pulmonar destacaban crepitantes en la base izquierda. Se decidió ingreso hospitalario y tratamiento antibiótico empírico ante la sospecha de infección respiratoria.

A las 48 horas del ingreso, coincidiendo con el 22º día postvacunal, se detectaron múltiples vesículas en distintos estadios de predominio en tronco con afectación de mucosas. Se confirmó la presencia del virus varicela en exudado de vesícula por PCR cuantitativa, con una carga viral de 8,36 log de copias de genoma del virus/10³ células.

Correspondencia:

María Fernández-Prada.

Unidad de Vacunas. Servicio de Medicina Preventiva y Salud Pública del Hospital Universitario Central de Asturias. Avda Roma s/n, 33011, Oviedo, España

Tfno.: (+34) 678.12.02.48.

E-mail: mariafdezprada@gmail.com

El diagnóstico fue "varicela por virus vacunal y pancitopenia secundaria a toxicidad por metotrexato". El episodio se resolvió sin incidencias tras 16 días de estancia hospitalaria.

Ante cualquier episodio de varicela posterior a la administración de una dosis de vacuna, y en especial en el caso que se presenta, es importante realizar un diagnóstico diferencial entre infección por virus salvaje (Oka-WT) y varicela por virus vacunal (Oka-V_{Merck}).

Desde el punto de vista epidemiológico, la varicela por virus vacunal se define como el episodio de varicela que aparece entre los días 15 y 42 tras la vacunación. Se trata de un cuadro leve sin fiebre y con lesiones variceliformes, predominantemente maculopapulosas en vez de vesiculosas⁵.

Con objeto de obtener confirmación microbiológica, se llevó a cabo la amplificación de un fragmento de 375 pb del gen ORF 62 utilizando cebadores diseñados en el laboratorio de virología del propio centro sanitario, en el que se pueden detectar posibles cambios en cepas salvajes y vacunales (Oka-V)⁶. Posteriormente, este fragmento se secuenció utilizando el kit de secuenciación "Big Dye Terminador v1.1" (Applied Biosystems, USA) y se analizó dicha secuencia en el ABI PRISM 3700 DNA (Applied Biosystem, USA). La tabla 1 muestra las mutaciones estudiadas.

Así pues, se confirmó que la cepa de varicela que produjo el cuadro clínico fue la cepa vacunal (Oka-V_{Merck}) al observarse la mutación A→G en la posición 105544 que confiere el cambio aminoacídico de Valina a Alanina; en la posición 105356 en la cepa Oka-V_{Merck} puede haber una T/C y en la secuencia de la cepa de la paciente es una T (figura 1).

Por último, el metotrexato es el FAME de primera elección en el tratamiento de la AR. Inhibe parcialmente el sistema inmunitario y reduce la inflamación articular autoinmunitaria a largo plazo¹.

Las guías recomiendan iniciar pauta con 15 mg/semana por vía subcutánea¹. Además, cuando la dosis es menor de 0,4 mg/kg/semana se acepta la administración de vacunas de virus vivos-atenuados ya que no actúa como inmunosupresor⁴.

En conclusión, la monitorización de los pacientes con FAME y/o inmunomoduladores biológicos es un aspecto de interés reumatológico e inmunológico. Las vacunas de virus

Posición cepa Oka -WT	Cambios con la Oka-WT	Cepa Oka-VMerck	Cepa Paciente
105356	T-->C ^a / I-->V ^b	T/C	T
105544	A-->G ^a /V-->A ^b	G	G

^aA: Adenina, T: Timina, C: Citosina, G: Guanina. ^bI: Isoleucina, V: Valina, A: Alanina



Figura 1 Alineamiento de las diferentes cepas del virus de la Varicela. VZ-A-17284: cepa aislada de la paciente; Vacuna Merck: secuencia obtenida en el laboratorio de una vacuna Varivax®; Oka Salvaje: secuencia de la cepa prototipo; Oka -V_{Merck}: secuencia de cepa vacunal.

vivos-atenuados son seguras siempre y cuando el paciente sea inmunocompetente. En el presente caso clínico la varicela por virus vacunal tuvo lugar debido a la situación de inmunodepresión severa secundaria a la toxicidad hematológica por metotrexato. Por ello, el seguimiento estrecho de pacientes con alteraciones analíticas que hagan sospechar toxicidad farmacológica y hayan recibido recientemente vacunas de virus vivos-atenuados resulta de especial interés de cara a identificar y tratar precozmente las posibles complicaciones. Igualmente sería conveniente disponer de una analítica reciente (hemograma y bioquímica) previa administración de vacunas vivas-atenuadas en estos pacientes. Esto tendría como principal objetivo verificar que no existen indicadores analíticos de toxicidad que pudieran contraindicar este tipo de vacunas, al menos, hasta la resolución del cuadro.

Este caso fue notificado al Sistema Español de Farmacovigilancia con el número 03-600232.

FINANCIACIÓN

Los autores declaran no haber recibido financiación para la realización de este estudio.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses

BIBLIOGRAFÍA

1. Hernandez-Baldizon S. ¿Cómo hacer buen uso del metotrexato en artritis reumatoide?. *Reumatol Clin.* 2012;1:42-5.
2. Unidad de Investigación de la Sociedad Española de Reumatología. Registro español de acontecimientos adversos de terapias biológicas en enfermedades reumáticas (Fase II). [monografía en internet]. Madrid: Sociedad Española de Reumatología;2015 [accedo el 30 de octubre de 2016]. Disponible en: https://biobadaser.ser.es/docs/informe_web2015.pdf
3. Huerta I. Calendario de vacunaciones del adulto y vacunación en situaciones especiales. [monografía en internet]. Oviedo: Servicio de Vigilancia Epidemiológica. Principado de Asturias. Dirección General de Salud Pública; 2014 [acceso 30 de octubre de 2016]. Disponible en: https://www.asturias.es/Astursalud/Ficheros/AS_Salud%20Publica/AS_Preencion/Vacunas%202014/Guia_indicaciones_Calendarario_Adultos_2014.pdf
4. Harpaz R, Ortega-Sanchez IR, Seward JF. Prevention of herpes zoster: Advisory Committee on Immunization Practices and Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Recomm Rep.* 2008; 57:1-30.
5. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Protocolos de enfermedades de declaración obligatoria. [monografía en internet]. Madrid; 2013 [acceso del 1 de noviembre de 2016]. Disponible en: http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/PROTOCOLOS_RENAVE.pdf
6. Tillieux SL, Halsey WS, Thomas ES, Voycik JJ, Sathe GM, Vassilev V. Complete DNA Sequences of Two Oka Strain Varicella-Zoster Virus Genomes. *J Virol* 2008; 11023-44.