

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

**"USO DE ACYCLOVIR EN PACIENTES PEDIATRICOS  
INMUNOSUPRIMIDOS CON DIAGNOSTICO DE VARICELA"**

Revisión de 34 historias clínicas en el hospital  
Infantil de Infectología y Rehabilitación de  
Junio de 1988 a Junio de 1993. Guatemala.

T E S I S

Presentada a la Honorable Junta Directiva de la  
Facultad de Ciencias Médicas de la  
Universidad de San Carlos de Guatemala.

P O R

**WILLIAM WALTER MARTINEZ CABRERA**

En el acto de su investidura de:

**MEDICO Y CIRUJANO**

GUATEMALA, OCTUBRE DE 1994.

PROPIEDAD DE LA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
Biblioteca Central

DL  
05  
TC (7230)



FORMA C

FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS  
GUATEMALA, CENTRO AMERICA

Guatemala, 01 SEPTIEMBRE

de 1994

Director Unidad de Tesis  
Centro de Investigaciones de las Ciencias  
de la Salud - Unidad de Tesis

Se informa que el: BACHILLER, WILLIAM WALTER MARTINEZ CABRERA  
Título o diploma de diversificado, Nombres y apellidos

Carnet No. 8613466

completos

Ha presentado el Informe Final del trabajo de tesis titulado:  
"USO DE ACYCLOVIR EN PACIENTES PEDIATRICOS INMUNOSUPRIMIDOS CON DIAGNOSTICO DE VARICELA"

y cuyo autor, asesor(es) y revisor nos responsabilizamos de los conceptos metodología, confiabilidad y validez de los resultados, pertinencia de las conclusiones y recomendaciones, así como la calidad técnica y científica del mismo, por lo que firmamos conformes:

Firma del estudiante

Asesor  
Firma y sello personal

DR. FEDERICO PEMAGOS  
MEDICO Y CIRUJANO  
COLEGIADO 1998

Revisor  
Firma y sello

Dr. Luis F. Meneses Z.  
Médico y Cirujano  
Col. 1998

Registro Personal 2359

EL DECANO DE LA FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS  
DE LA  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

H A C E   C O N S T A R   Q U E :

El (La) Bachiller: WILLIAM WALTER MARTINEZ CABRERA.-

Carnet Universitario No. 86-13466

Ha presentado para su Examen General Público, previo a optar al  
Título de Médico y Cirujano, el trabajo de Tesis titulado:

"USO DE ACYCLOVIR EN PACIENTES PEDIATRICOS INMUNOSUPRIMIDOS CON DIAGNOSTICO  
DE VARICELA".

Trabajo asesorado por: DR. FEDERICO PENAGOS.-

y revisado por: DR. LUIS F. MENESES  
quienes lo avalan y han firmado conformes, por lo que se emite,  
firma y sella la presente

ORDEN DE IMPRESION:

Guatemala, 30 de SEPTIEMBRE de 1994

DR. EDGAR R. DE LEÓN BARILLAS  
Por Unidad de Tesis

DR. RAÚL CASTILLO RODAS  
DIRECTOR  
CENTRO DE INVESTIGACIONES  
DE LAS CIENCIAS DE LA SALUD

IMPRESION:



Dr. Edgar R. de León Barillas  
D E C A N O

## INDICE

I	INTRODUCCION	1
II	DEFINICION DEL PROBLEMA	2
III	JUSTIFICACION	3
IV	OBJETIVOS	4
V	REVISION BIBLIOGRAFICA	5
VI	METODOLOGIA	12
VII	PRESENTACION DE RESULTADOS	18
VIII	ANALISIS Y DISCUSION DE RESULTADOS	43
IX	CONCLUSIONES	46
X	RECOMENDACIONES	47
XI	RESUMEN	48
XII	BIBLIOGRAFIA	49
XIII	ANEXOS	52



## I INTRODUCCION

Los pacientes inmunocomprometidos, están propensos a infecciones por múltiples organismos oportunistas, incluso, la flora endógena.

Dentro de las infecciones más peligrosas están las causadas por virus de la familia Herpes y especialmente de la Varicela Zoster, cuyo tratamiento oportuno puede significar la vida del paciente.

En el presente trabajo de investigación, se revisaron en forma sistemática los expedientes clínicos de los pacientes inmunocomprometidos, que ingresaron al Hospital Infantil de Infectología y Rehabilitación durante el período de Junio de 1988 a Junio de 1993 , que fueron tratados con Acyclovir por vía oral o intravenosa, luego de comprobarse clínicamente infección por varicela.

El motivo principal del estudio fué comprobar el comportamiento de la varicela en niños con alteración en su sistema inmunitario a los que se les dió tratamiento exclusivamente con acyclovir y verificar la efectividad del tratamiento.

Los resultados obtenidos se analizaron en forma descriptiva, en los que se puede comprobar algunas diferencias con respecto a los reportes de la literatura extranjera, especialmente en lo que se refiere a resolución de la enfermedad y mortalidad ocurrida.

Obviamente el brindar una terapia adecuada y oportuna a la población objeto de este estudio, repercutirá en una mejor evolución y pronóstico para los mismos.

## II DEFINICION DEL PROBLEMA

La varicela es una enfermedad altamente contagiosa; de distribución universal que afecta especialmente a la población pediátrica; el 80% a 90% de niños menores de 12 años la pueden padecer. (1-3) En Guatemala se ha informado la varicela como una de las primeras 10 causas de morbilidad en niños. (22)

A pesar de su alta infecciosidad, la varicela es una enfermedad de tipo benigno, ya que la mortalidad es menor del 1%. En pacientes inmunocomprometidos, la literatura reporta que puede provocar complicaciones por arriba del 30% y letalidad del 7 al 35%. (1,2,6,23,26,31)

A pesar de que hace tiempo se viene utilizando acyclovir para el tratamiento de varicela, a la fecha no contamos con datos que revelen cuál ha sido el comportamiento de la enfermedad ante dicho fármaco: En el sentido de si ha habido mejoría clínica, o la evolución es igual en la población sana comparandola con niños que presentan inmunosupresión.

Es imperativo conocer cuál es la situación en Guatemala cuantificando nuestra propia experiencia.

### III JUSTIFICACION

La varicela es una enfermedad endémica en el país, generalmente adquirida en la infancia. Por regla general se considera una enfermedad benigna, no obstante es causa de complicaciones y letalidad en grupos vulnerables de la población.

No son raras las complicaciones en piel, tejidos blandos, inclusive huesos y sistema nervioso central, en grupos de población marginados y con deficiente higiene.

Debido a los avances de la medicina en el tratamiento de enfermedades neoplásicas y linfoproliferativas, en la actualidad se han venido utilizando cada vez más los agentes citostáticos e inmunosupresores en el manejo de casos con problemas oncológicos, que si bien han demostrado ser efectivos contra procesos malignos, su efecto tóxico sobre tejidos linfoides y médula ósea es importante, lo cual compromete aún más al huesped, haciéndolo vulnerable a infecciones.

El uso de agentes antiviricos también se ha incrementado y uno de ellos, el acyclovir parece ser eficaz para el tratamiento de varicela, especialmente en pacientes con compromiso inmunitario.

Sin embargo el conocimiento que tenemos al respecto es basado en la literatura extranjera y poco ha sido el esfuerzo efectuado en nuestro medio para establecer el comportamiento de la varicela con tratamiento de acyclovir en este grupo poblacional.

En consecuencia, es de vital importancia realizar un estudio que evidencie cualitativa y cuantitativamente la situación actual de nuestros pacientes, partir de los resultados obtenidos.

## IV. OBJETIVOS

### GENERAL:

Determinar en el paciente inmunocomprometido con varicela que ha sido tratado con acyclovir, la efectividad de la terapéutica y el comportamiento de la enfermedad.

### ESPECIFICOS:

1. Determinar cuanto tiempo transcurre desde el inicio del tratamiento con acyclovir y la mejoría clínica.
2. Determinar la mortalidad en el grupo de estudio a pesar del tratamiento con acyclovir.
3. Detectar las complicaciones más frecuentes por el uso de acyclovir en pacientes inmunosuprimidos con varicela.



## V REVISION BIBLIOGRAFICA

### VARICELA:

Enfermedad exantemática, altamente infecciosa, de carácter benigno afecta principalmente a niños y puede causar complicaciones serias y muerte en adultos y niños inmunosuprimidos.

Es causada por el virus de la Varicela-Zoster, de la familia herpes virus (2), que ingresa al organismo por las vías respiratorias altas y/o conjuntiva, circulando en el sistema linfático, reproduciéndose en los ganglios regionales, produciendo viremias, para alcanzar bazo, hígado, piel y posiblemente otros órganos. (2,3,6,7)

Patológicamente la enfermedad se caracteriza por edema de células de la capa basal y espinoza de la piel, formando células multinucleadas gigantes en el tejido lesionado, que pueden tener cuerpos de inclusión intranuclear de características tipo A. En órganos internos se describen cuerpos de inclusión en esófago, hígado, páncreas, riñón, vejiga, útero y glándulas suprarrenales, en los pulmones se aprecian signos de neumonía intersticial diseminada con numerosas áreas hemorrágicas de consolidación nodular, el exudado consta de glóbulos rojos, fibrina y muchos mononucleares, algunos con cuerpos de inclusión intranuclear. En el sistema nervioso central se advierte desmielinización perivascular de la sustancia blanca. (2,3,6,7)

Epidemiológicamente, es una enfermedad universal, endémica en ciudades populosas, presentando formas epidémicas irregulares, más frecuente a finales de año, durante el invierno y la primavera en zonas templadas, no tiene predilección por raza ni sexo y afecta

hasta el 90% de niños menores de 10 años. Los pacientes son infecciosos unas 48 horas antes de aparecer el exantema hasta que todas las lesiones ha formado costra. El porcentaje de ataque en el hogar puede llegar hasta el 90% y la transmisión puede ser por contacto directo, por gotas suspendidas en el aire o por terceras personas con limitación de tiempo y espacio. (2,3,6,7)

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad se advierten luego de un periodo de incubación de unos 10 a 23 días, (promedio de 14 a 17), iniciándose el cuadro con febrícula (38-38.5 C), malestar general, mialgias, cefaleas y exantema característico que se transforma en mácula, pápula y vesícula en unas 6 horas, presentándose a la vez en todas las formas. La vesícula está situada superficialmente en la piel, de forma elíptica, con aspecto de "Gota de Rocio", rodeada de una areola eritematosa que desaparece cuando la vesícula comienza a secar. El exantema es de carácter centripeto y el número de lesiones va de 250 a 500, en casos graves hasta 2000. (2,3,6,7) Pueden aparecer lesiones en boca, genitales, laringe y en algunos casos se puede acompañar de adenopatía, en adultos y pacientes inmunosuprimidos las manifestaciones clínicas son mucho más graves. (2,3,6,7)

Se describe un síndrome de varicela congénita que se manifiesta al momento de nacer con niños de bajo peso, pequeños para edad gestacional, con cicatrices cutáneas, hipoplasia de extremidades, coriorretinitis, cataratas, microftalmia, síndrome de Horner, atrofia cortical e hidroanencefalia, este síndrome está asociado con infección materna en las primeras 12 semanas de gestación aunque se reporta incluso hasta los 7 meses de embarazo. (2,6,31)

El diagnóstico suele ser obvio en un caso típico de varicela siendo útil los antecedentes de exposición a la enfermedad, los datos de apoyo se pueden encontrar efectuando la tinción Tzank (para observar la presencia de células gigantes multinucleadas) o tinciones con inmunoperoxidasa, aislamiento del virus en el líquido de vesículas o cultivándolo en líneas celulares. Las pruebas serológicas más útiles son los anticuerpos fluorescentes contra antígenos de membrana (FAMA), la inmunoabsorción ligada a enzimas (ELISA) y la radio inmunovaloración (RIA). (2,3,6,7,30)

El diagnóstico diferencial debe hacerse con dermatitis herpética, infección por herpes simple, con dermatitis atópica, eritema polimorfo, miliaria, dermatitis medicamentosa, infecciones por virus coxsackie, echovirus, sarampión atípico, erupción por rickettsias, eccema herpético posvacunal, prurigo por insectos, impétigo y antes con viruela. (2,3,6,7,33)

Aunque la regla general es la recuperación sin problemas en un ataque de varicela, la excepción la hacen adultos y niños con trastornos del sistema inmune, las complicaciones más frecuentes son sobre infección bacteriana en la piel, comúnmente por Staphylococcus aureus o Streptococcus Pyogenes; también se describen encefalitis, neumonía, ésta última de importancia por su alta letalidad, otras complicaciones menos comunes son síndrome de Reye asociado al consumo de aspirina, trombocitopenia, uveítis, queratitis, hepatitis, conjuntivitis, miositis, varicela bulosa, hemorrágica progresiva, varicela gangrenosa y púrpura fulminante. (2,3,6,7,34)



El tratamiento es eminentemente de sostén, se sugiere el uso de acetaminofén, calamina tópica y antihistamínicos orales para aliviar los síntomas, también se ha recomendado el recorte de uñas y la higiene corporal constante para minimizar la infección bacteriana. (2,3,6,7)

La introducción de agentes antivíricos para el tratamiento de la varicela, ha cobrado auge en los últimos tiempos, por mejorar la evolución clínica de la enfermedad, especialmente en los grupos con alto riesgo de complicaciones, dentro de ellos están la vidarabina, idoxuridina, interferón, acyclovir y otros, siendo el de elección el acyclovir por demostrar alta efectividad y menor toxicidad. (4,5,8,10,12,14-16,25)

Las medidas de prevención que han demostrado ser efectivos son: El uso de inmunoglobulina específica para varicela zoster administrada dentro de las primeras 72 horas después de estar en contacto con personas infectadas, y la administración de la vacuna de virus vivo atenuado, que puede conferir inmunidad duradera al 95% a 100% de niños sanos, 85% a inmunosuprimidos y 75% a adultos, con pocos efectos secundarios. (1,13,27-29,35)

La inmunidad para varicela está mediada por células, y un sólo ataque confiere inmunidad duradera, además puede detectarse anticuerpos circulantes de inmunoglobulinas G, M y A, también se describe la aparición de reinfección subclínica en pacientes expuestos. (2,23,36)

El pronóstico generalmente es bueno, la mortalidad a causa de varicela es de menos del 1% y es debido a complicaciones de la misma. (1,2,6,9,26,31)



En los últimos años, el diagnóstico de enfermedades malignas (leucemias, linfomas y otras neoplasias) se viene haciendo con mayor frecuencia, es de esperarse que la población afectada por este tipo de patología curse con un estado inmunológico poco eficiente.

Debido al crecimiento rápido del tejido neoplásico, el uso de drogas citostáticas e inmunosupresoras (mostazas nitrogenadas, alquilsulfonatos, análogos purínicos, pirimidínicos y del ácido fólico, esteroides, etc.) se ha intensificado en forma paralela con el diagnóstico de enfermedad neoplásica, empeorando el desequilibrio inmunitario del huésped, que de ésta forma queda desprotegido ante la invasión de agentes infecciosos que obstaculizan el éxito pretendido en el tratamiento. La aparición de infecciones por microorganismos oportunistas se observa con frecuencia en este tipo de pacientes, aún más las infecciones descritas como de carácter benigno como la varicela, se manifiesta inusualmente graves y con porcentajes altos de letalidad a causa de las complicaciones que presentan. (9)

#### ACYCLOVIR:

Análogo sintético de un nucleósido purínico, (2- hidroxietoximetil) guanina, del que se sustituye una cadena lateral por el azúcar cíclico de la molécula de guanosina. (16,21)

Dentro de la célula humana, el acyclovir es fosforilado a aciclo GTP por la enzima timidin cinasa, siendo ésta su forma activa inhibiendo la DNA polimeraza del virus y uniéndose al DNA viral. (21) Posee actividad antiviral específicamente para Herpes virus, inhibiéndolo a concentraciones plasmáticas de 0.02 micro-

gramos por mililitro, hasta 20 microgramos por mililitro al citomegalovirus, el virus varicela zoster se inhibe con 0.8 a 1.2 microgramos por mililitro. (16,21)

Suele ser efectivo en el tratamiento de infecciones por virus herpes, incluyendo infecciones recurrentes crónicas, acorta la evolución clínica de la enfermedad y disminuye significativamente el riesgo de complicaciones, contra infecciones por varicela zoster y citomegalovirus, su efecto se potencializa o sinergiza utilizado con otros antiviricos. Es mucho más efectivo que otros antiviricos para el tratamiento de varicela. (5,10,12,18,19,21) A pesar de su alta efectividad, se ha encontrado cepas mutantes del virus, resistentes in vitro y un caso encontrado de resistencia in vivo, al parecer la resistencia resulta de alteraciones enzimáticas del virus especialmente de la timidin cinasa y DNA polimeraza. (17,24)

En el organismo humano una dosis única de acyclovir de 15 miligramos por kilo de peso da concentraciones plasmáticas de 10 microgramos por mililitro, el 15% se une a las proteínas del plasma, la vida media es de 2.5 horas en adultos con función renal normal, 3.8 horas en neonatos y 20 horas en pacientes con fallo renal terminal, en el líquido cefalorraquídeo las concentraciones son del 50% de los valores plasmáticos, en saliva del 13% y en secreciones vaginales de poco menos del 10%. 60% de la droga se excreta pura por la orina y hasta un 13.6% en forma de 9-carboximetoximetilguanina. Por hemodiálisis puede ser removida hasta en un 60%. No hay pruebas de que aparezca en la leche materna, pero sí se reporta que atraviesa la barrera placentaria. (16,20,25,32)

Los efectos secundarios incluyen flebitis local, rash, diaforesis, nauseas, vómitos, cefalea e hipotensión; en pacientes deshidratados puede provocar aumento sérico del nitrógeno de urea y creatinina, (si se usa en bolus puede provocar fallo renal transitorio por depósito de la droga en cristales en los túbulos contorneados y colectores) por lo que debe considerarse el uso junto a drogas de nefrotoxicidad conocida, también se reportan temblor, agitación, desorientación letargia, alucinaciones y alteraciones electroencefalográficas, disminución del recuento de células hemáticas, y elevación de las pruebas hepáticas, a nivel local (crema) puede provocar ardor intenso en genitales e irritación en la piel, no se reportan pruebas de teratogenicidad. (10-12,16,25,31)

La dosis sugerida es de 5 a 20 miligramos por kilo de peso ó 500 miligramos por metro cuadrado de superficie corporal por dosis cada 8 horas, (en pacientes con compromiso inmunitario se recomienda utilizar exclusivamente endovenoso) en infusión lenta a pasar en una hora, en pacientes inmunocomprometidos con infecciones por citomegalovirus, se reportan dosis de 750 a 3000 miligramos por metro cuadrado con buenos resultados, pero con mayor riesgo de aparición de efectos secundarios. El tiempo recomendado de tratamiento es de 7 a 10 días, individualizando cada caso.

(10,11,16,25)

## VI METODOLOGIA

### A) TIPO DE ESTUDIO: Descriptivo, Retrospectivo

Descriptivo: Porque no se tendrá control sobre los resultados obtenidos y porque no se harán pruebas de significancia estadística.

Retrospectivo: Porque es una revisión de casos ya tratados.

### B) TAMAÑO DE LA MUESTRA

Todos los casos encontrados en los años a estudiar.

### C) POBLACION DE ESTUDIO

Todos los pacientes ingresados al Hospital Infantil de Infectología y Rehabilitación con diagnóstico de varicela e inmunosupresión asociada y que hayan recibido tratamiento con acyclovir.

### D) CRITERIOS DE INCLUSION

- a) Expedientes de los pacientes que ingresaron al Hospital Infantil de Infectología y Rehabilitación con diagnóstico de varicela, con inmunosupresión asociada, independiente de su recuento de glóbulos blancos en la sangre, tratados con acyclovir.
- b) Menores de 15 años de edad.
- c) Ambos sexos.
- d) De cualquier procedencia.

### E) CRITERIOS DE EXCLUSION

Toda entidad inmunosupresora que no sea de tipo hemato-oncológica.



## F) VARIABLES

### VARICELA:

Definición Conceptual: Enfermedad exantemática de origen viral.

Definición Operacional: Diagnóstico que aparece en el registro médico de los pacientes a su ingreso.

Tipo de Variable: Cualitativa.

Medida: Clínica.

### INMUNOSUPRESION:

Definición Conceptual: Alteración de uno o más mecanismos inmunitarios.

Definición Operacional: La referida en el registro médico como entidad inmunosupresora de tipo hemato\_oncológica sin depender del recuento y fórmula leucocitaria.

Tipo de Variable: Cualitativa/Cuantitativa.

Medida: Clínica y, recuento de leucocitos por arriba o abajo de 5000 por milímetro cúbico en sangre.

### TIEMPO DE EVOLUCION:

Definición Conceptual: Cantidad de tiempo que transcurre en un proceso dado.

Definición Operacional: La cantidad de tiempo que transcurrió desde iniciados los síntomas hasta iniciar el tratamiento.

Tipo de Variable: Cuantitativa.

Medida: Horas Días.

**COMPLICACIONES:**

**Definición Conceptual:** Efecto secundario a un proceso mórbido o procedimiento médico.

**Definición Operacional:** Daños sufridos por un organismo al sufrir insulto por microorganismos patógenos o ser expuesto a fármacos.

**Tipo de Variable:** Cualitativa.

**Medida:** Clínica.

**TRATAMIENTO ANTIVIRAL:**

**Definición Conceptual:** Droga utilizada para tratar enfermedades de origen viral.

**Definición Operacional:** Nombre del fármaco utilizado en el tratamiento de la varicela según el registro médico.

**Tipo de Variable:** Cuantitativa.

**Medida:** Miligramos por kilo de peso por dosis.

**G) RECURSOS:**

- a) **Humanos:** Personal de archivo del Hospital Infantil de Infectología y Rehabilitación.
- b) **Físicos:** Instalaciones del Hospital Infantil de Infectología y Rehabilitación.
- c) **Material y Equipo de Oficina:** Expedientes médicos de los pacientes.
- d) **Económicos:**

Equipo de Oficina:	Q. 150.00
Gastos de Papelería:	Q. 250.00
Gastos de Transporte:	Q. 250.00
Impresión de Informe Final y Tesis:	Q.1500.00

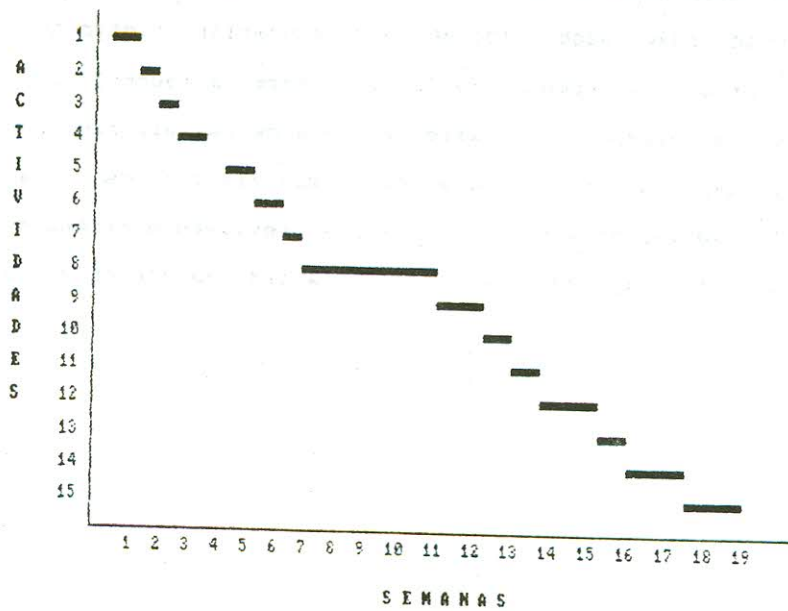
#### H) PLAN PARA LA RECOLECCION DE DATOS

Se revisaron los libros de ingreso y egreso de pacientes, de Junio de 1988 a Junio de 1993 , para obtener el universo a estudiar.

Se revisó cada expediente para obtener los siguientes datos: Fecha de ingreso, sexo, edad, tipo de inmunosupresión, tiempo de evolución de varicela al momento de ingreso, fórmula leucocitaria de ingreso, dosis, tiempo de tratamiento y vía de administración de acyclovir, complicaciones por acyclovir, mejoría clínica si la hubo. Los datos se registraron en una boleta previamente diseñada para este propósito. Finalmente se procesó la información obtenida.

I EJECUCION DE LA INVESTIGACION:

GRAFICA DE GANTT





1) ACTIVIDADES:

1. Selección del tema del proyecto de investigación
2. Elección de asesor y revisor.
3. Recopilación de material bibliográfico.
4. Elaboración del proyecto de investigación conjuntamente con el asesor y revisor.
5. Aprobación del proyecto por el comité de investigación del Hospital Infantil de Infectología y Rehabilitación.
6. Aprobación del proyecto por la coordinación de tesis.
7. Elaboración de los instrumentos que se utilizarán para la recopilación de datos.
8. Ejecución del trabajo de campo.
9. Procesamiento de datos, elaboración de cuadros y gráficas.
10. Análisis y discusión de resultados obtenidos.
11. Elaboración de conclusiones y recomendaciones.
12. Presentación del informe final para correcciones.
13. Aprobación del informe final.
14. Impresión del informe final y trámites administrativos.
15. Examen público en defensa de la tesis.

## VII PRESENTACION

DE

RESULTADOS

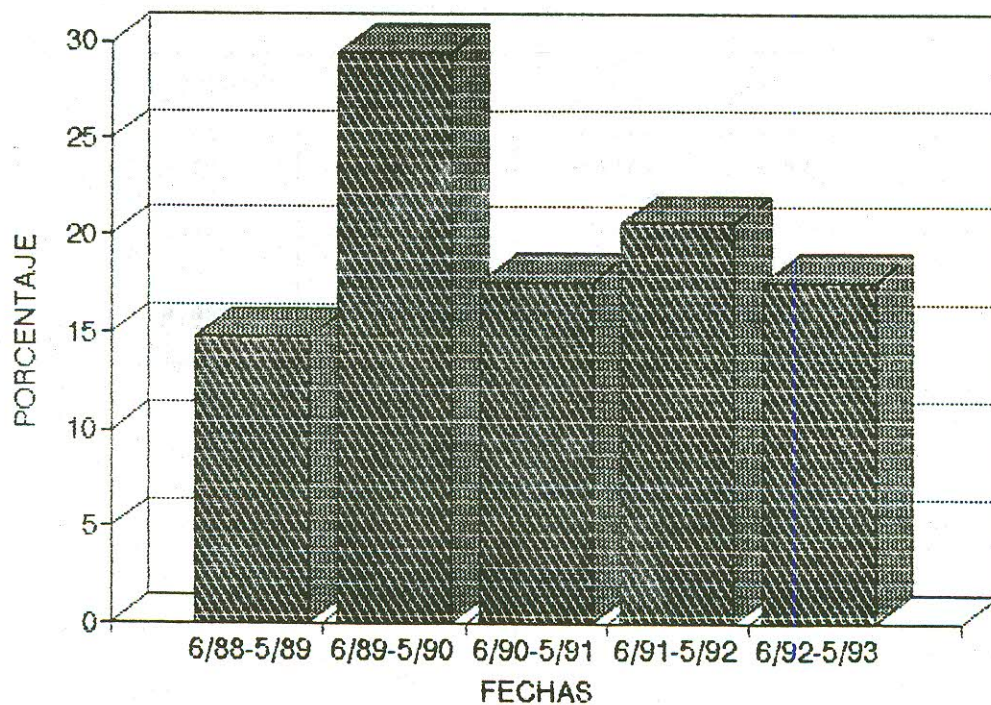
## CUADRO # 1

CASOS ATENDIDOS POR AÑO PACIENTES PEDIATRICOS  
INMUNOSUPRIMIDOS CON VARICELA  
TRATADOS CON ACYCLOVIR  
HOSPITAL DE INFECTOLOGIA Y REHABILITACION  
GUATEMALA JUNIO-88 A JUNIO-93

AÑO	FRECUENCIA	PORCENTAJE
JUNIO/88 - MAYO/89	5	14.7
JUNIO/89 - MAYO/90	10	29.4
JUNIO/90 - MAYO/91	6	17.6
JUNIO/91 - MAYO/92	7	20.6
JUNIO/92 - MAYO/93	6	17.6
<b>TOTAL</b>	<b>34</b>	<b>100.0</b>

FUENTE: REGISTRO MEDICO H.I.I.R.

## GRAFICA DE CUADRO # 1



Fuente: Registro Medico HIIR



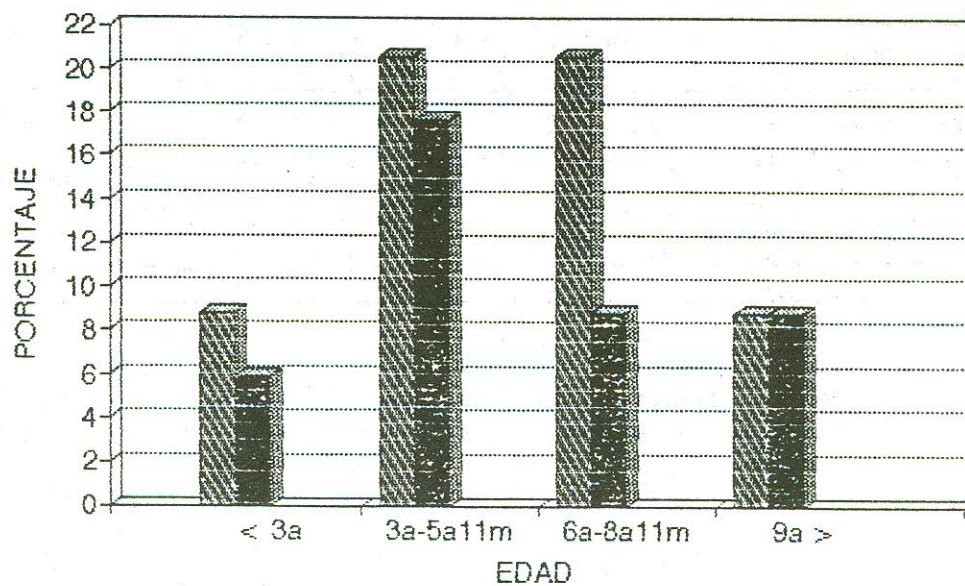
## CUADRO # 2

**DISTRIBUCION POR EDAD Y SEXO PACIENTES PEDIATRICOS  
 INMUNOSUPRIMIDOS CON VARICELA  
 TRATADOS CON ACYCLOVIR  
 HOSPITAL DE INFECTOLOGIA Y REHABILITACION  
 GUATEMALA JUNIO-88 A JUNIO-93**

EDAD	MASCULINO		FEMENINO		TOTAL	
	F	%	F	%	F	%
< - 3a	3	8.8	2	5.9	5	14.7
3a - 5a 11m	7	20.6	6	17.7	13	38.3
6a - 8a 11m	7	20.6	3	8.8	10	29.4
9a - >	3	8.8	3	8.8	6	17.6
<b>TOTAL</b>	<b>20</b>	<b>58.8</b>	<b>14</b>	<b>41.2</b>	<b>34</b>	<b>100.0</b>

FUENTE: REGISTRO MEDICO H.I.I.R.

## GRAFICA DE CUADRO # 2



MASCULINO FEMENINO

Fuente: Registro Medico HIIR

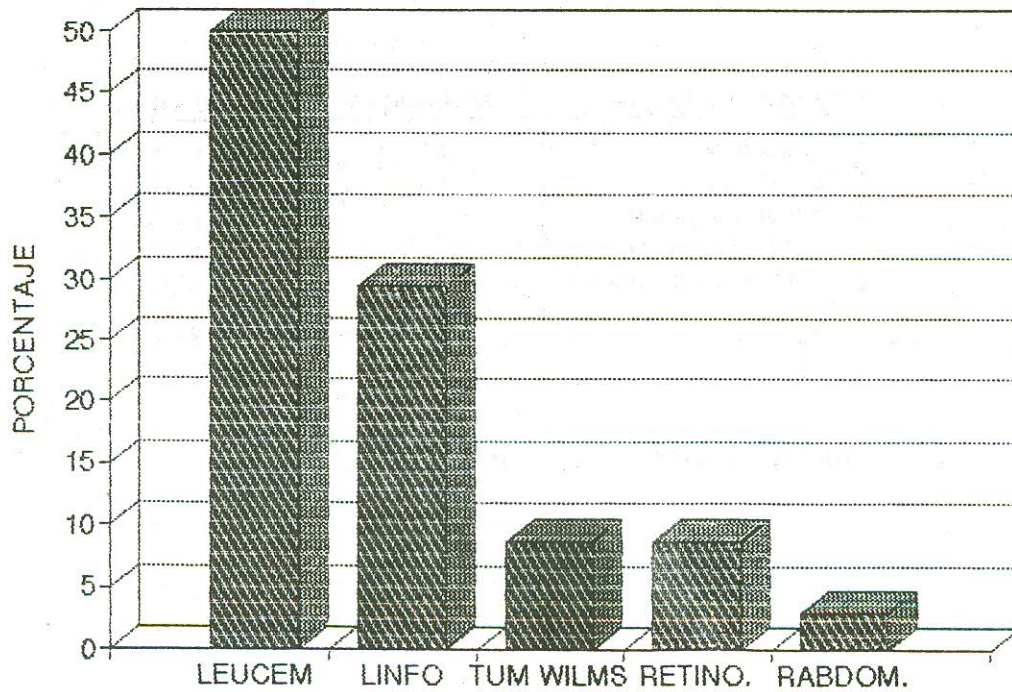
### CUADRO # 3

TIPOS DE INMUNOSUPRESION ENCONTRADOS PACIENTES  
PEDIATRICOS INMUNOSUPRIMIDOS CON VARICELA  
TRATADOS CON ACYCLOVIR  
HOSPITAL DE INFECTOLOGIA Y REHABILITACION  
GUATEMALA JUNIO-88 A JUNIO-93

INMUNOSUPRESION	FRECUENCIA	PORCENTAJE
LEUCEMIAS	17	50.0
LINFOMAS	10	29.4
TUMOR DE WILMS	3	8.8
RETINOBLASTOMA	3	8.8
RABDOMIOSARCOMA	1	2.9
TOTAL	34	100.0

FUENTE: REGISTRO MEDICO H.I.I.R.

### GRAFICA DE CUADRO # 3



Fuente: Registro Medico HIIR



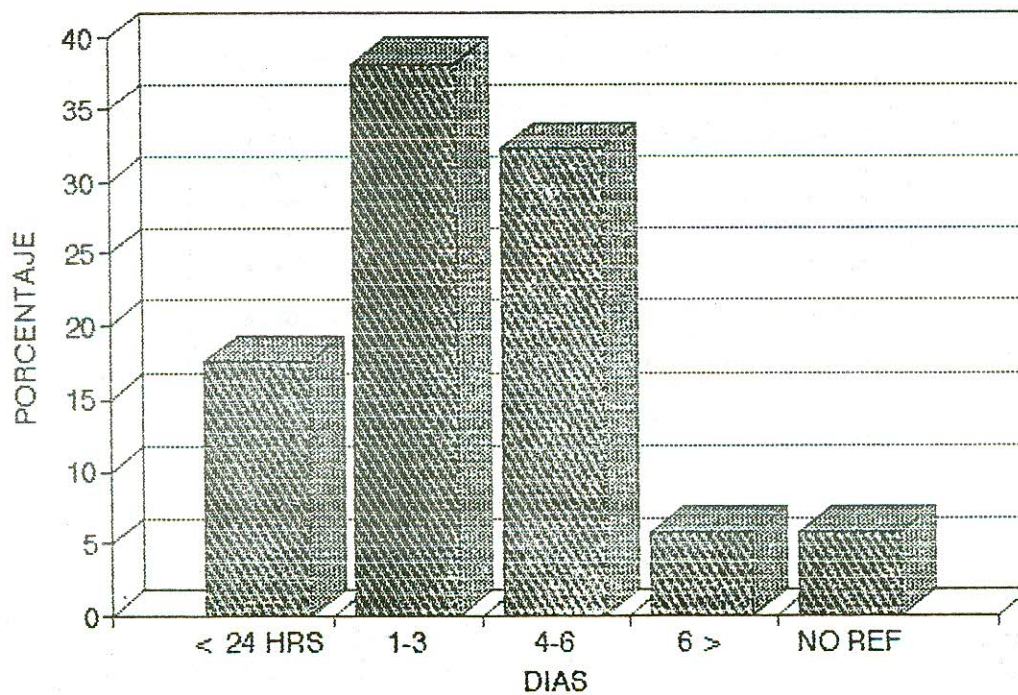
## CUADRO # 4

TIEMPO DE EVOLUCION DE VARICELA AL INICIO DEL TRATAMIENTO  
PACIENTES PEDIATRICOS IMMUNOSUPRIMIDOS CON VARICELA  
TRATADOS CON ACYCLOVIR  
HOSPITAL DE INFECTOLOGIA Y REHABILITACION  
GUATEMALA JUNIO-88 A JUNIO-93

TIEMPO DE EVOLUCION	FRECUENCIA	PORCENTAJE
MENOS DE 24 HRS	6	17.6
1 - 3 DIAS	13	38.2
4 - 6 DIAS	11	32.3
MAS DE 6 DIAS	2	5.8
NO REFIERE	2	5.8
TOTAL	34	100.0

FUENTE: REGISTRO MEDICO H.I.I.R.

## GRAFICA DE CUADRO # 4



Fuente: Registro Medico HIIR

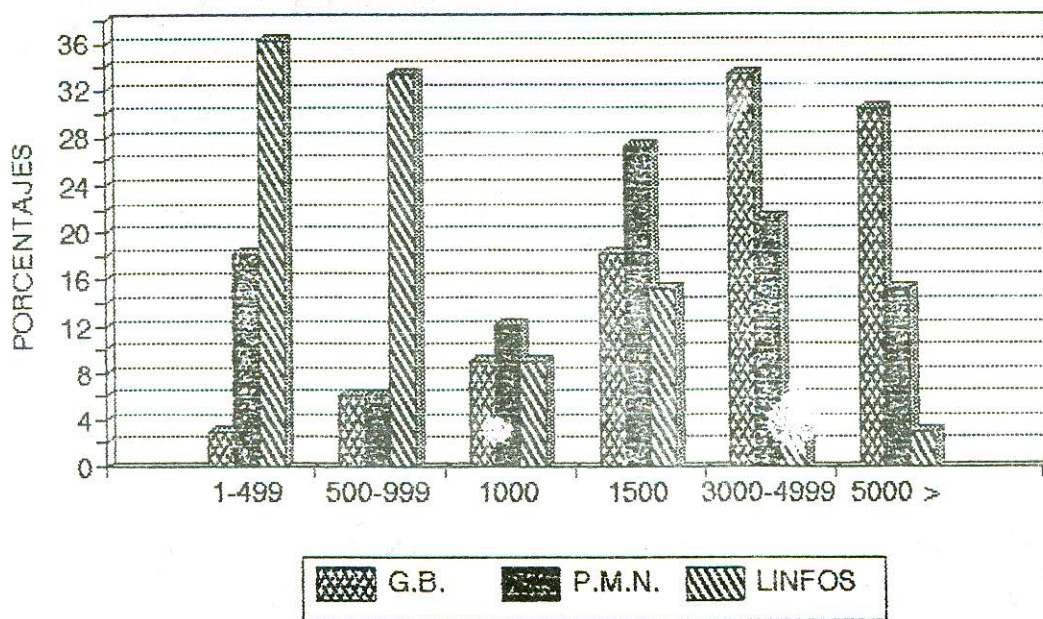
CUADRO # 5  
FORMULA LEUCOCITARIA DE INGRESO

PACIENTES PEDIATRICOS INMUNOSUPRIMIDOS CON VARICELA  
TRATADOS CON ACYCLOVIR  
HOPITAL DE INFECTOLOGIA Y REHABILITACION  
GUATEMALA JUNIO-88 A JUNIO-93

	1 - 499		500 - 999		1000-1499		1500-2999		3000-4999		5000 )		TOTAL	
	FC	X	FC	X	FC	X	FC	X	FC	X	FC	X	FC	X
G.E.	1	3	2	6	3	9	6	18.1	11	33.3	10	30.3	33	100
P.M.N.	6	18.2	2	6	4	12.1	9	27.3	7	21.2	5	15.1	33	100
LINFOS	12	36.3	11	33.3	3	9	5	15.1	1	3	1	3	33	100

FUENTE: ARCHIVO H.I.I.R.

## GRAFICA DE CUADRO # 5 FORMULA LEUCOCITARIA DE INGRESO



Fuente: Registro Medico HIIR



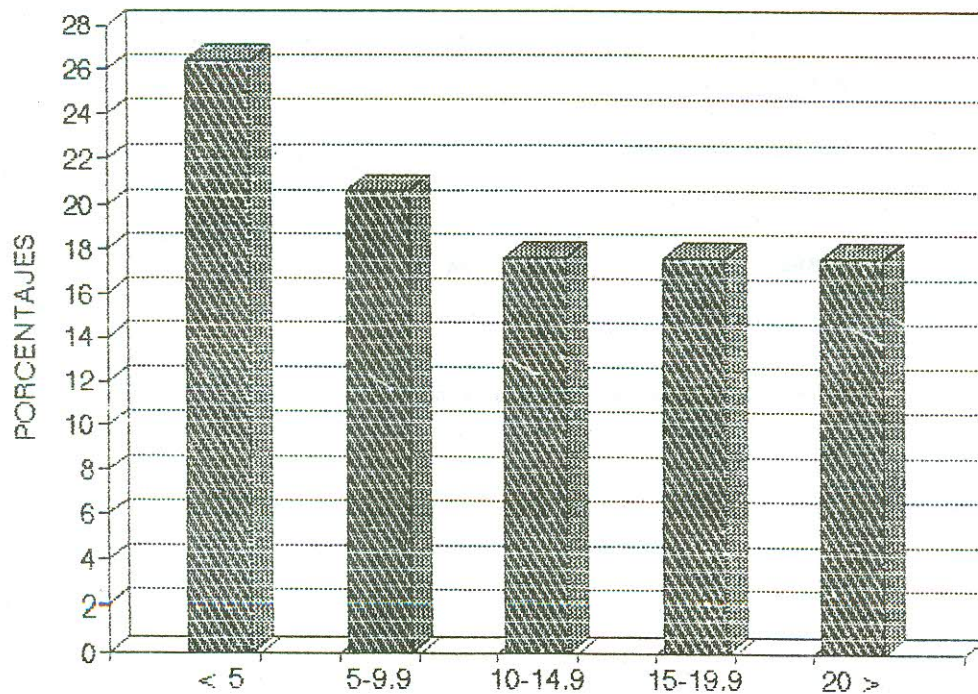
## CUADRO # 6

DOSIS POR KILO DE PESO UTILIZADA  
PACIENTES PEDIATRICOS INMUNOSUPRIMIDOS CON VARICELA  
TRATADOS CON ACYCLOVIR  
HOSPITAL DE INFECTOLOGIA Y REHABILITACION  
GUATEMALA JUNIO-88 A JUNIO-93

DOSIS POR KILO/PESO	FRECUENCIA	PORCENTAJE
MENOS DE 5 MG	9	26.4
DE 5 A 9.9 MG	7	20.6
DE 10 A 14.9 MG	6	17.6
DE 15 A 19.9 MG	6	17.6
20 Y MAS MG	6	17.6
<b>TOTAL</b>	<b>34</b>	<b>100.0</b>

FUENTE: REGISTRO MEDICO H.I.I.R.

## GRAFICA DE CUADRO # 6



Fuente: Registro Medico HIIR

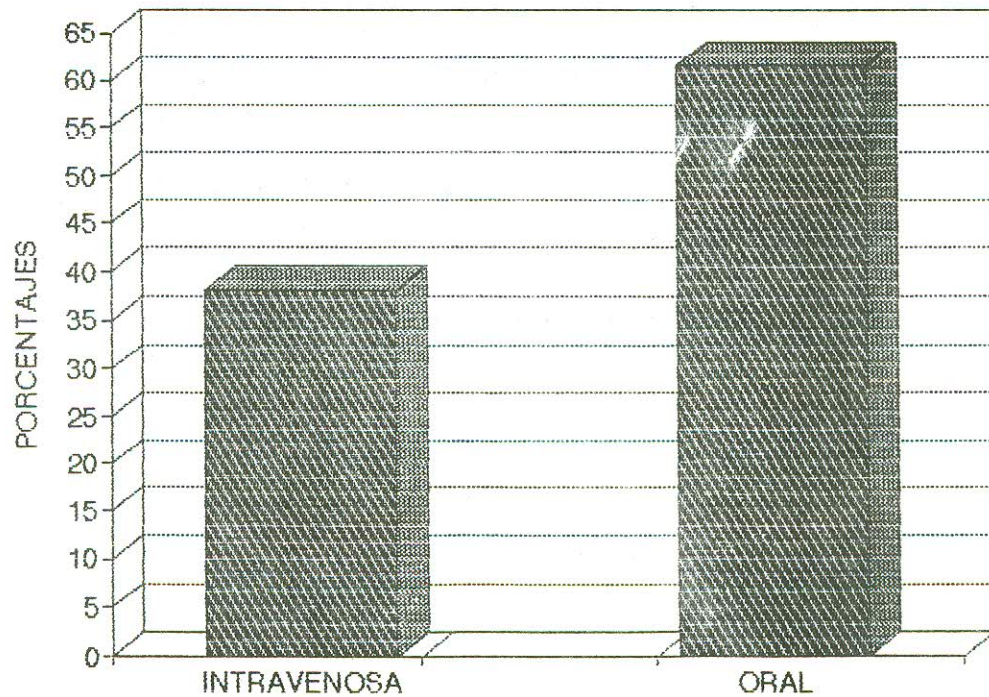
## CUADRO # 7

VIA DE ADMINISTRACION UTILIZADA  
PACIENTES PEDIATRICOS INMUNOSUPRIMIDOS CON VARICELA  
TRATADOS CON ACYCLOVIR  
HOSPITAL DE INFECTOLOGIA Y REHABILITACION  
GUATEMALA JUNIO-88 A JUNIO-93

VIA DE ADMINISTRACION	FRECUENCIA	PORCENTAJE
INTRAVENOSA	13	38.2
ORAL	21	61.7
TOTAL	34	100.0

FUENTE: REGISTRO MEDICO H.I.I.R.

## GRAFICA DE CUADRO # 7



Fuente: Registro Medico HIIR



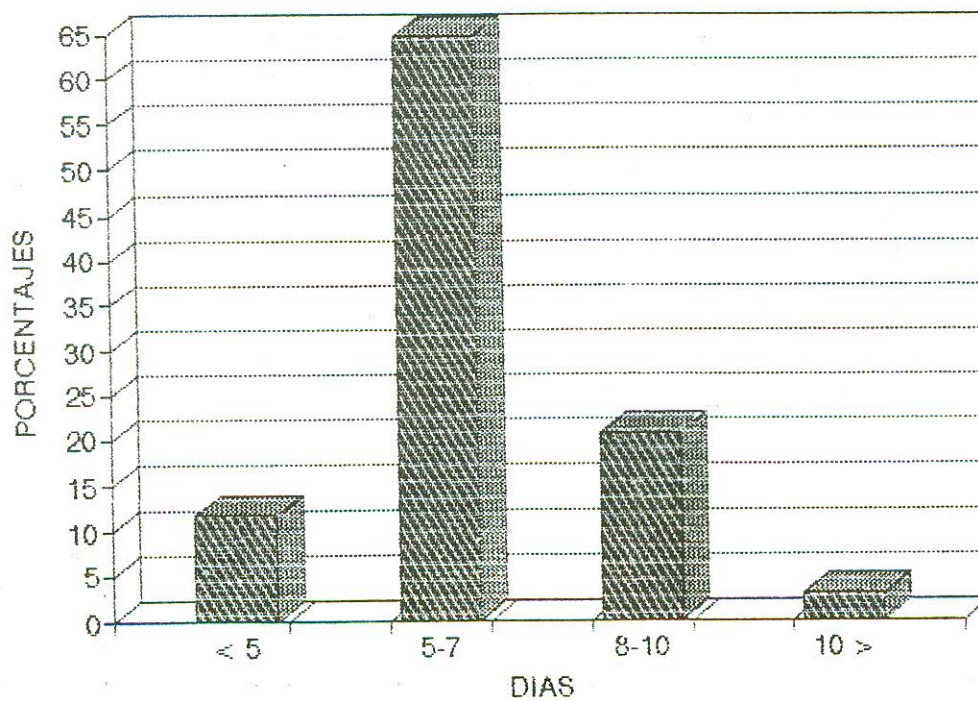
## CUADRO # 8

**TIEMPO DE TRATAMIENTO**  
**PACIENTES PEDIATRICOS INMUNOSUPRIMIDOS CON VARICELA**  
**TRATADOS CON ACYCLOVIR**  
**HOSPITAL DE INFECTOLOGIA Y REHABILITACION**  
**GUATEMALA JUNIO-88 A JUNIO-93**

DIAS DE TRATAMIENTO	FRECUENCIA	PORCENTAJE
MENOS DE 5 DIAS	4	11.7
DE 5 A 7 DIAS	22	64.7
DE 8 A 10 DIAS	7	20.6
MAS DE 10 DIAS	1	2.9
<b>TOTAL</b>	<b>34</b>	<b>100.0</b>

FUENTE: REGISTRO MEDICO H.I.I.R.

## GRAFICA DE CUADRO # 8



Fuente: Registro Medico HIIR

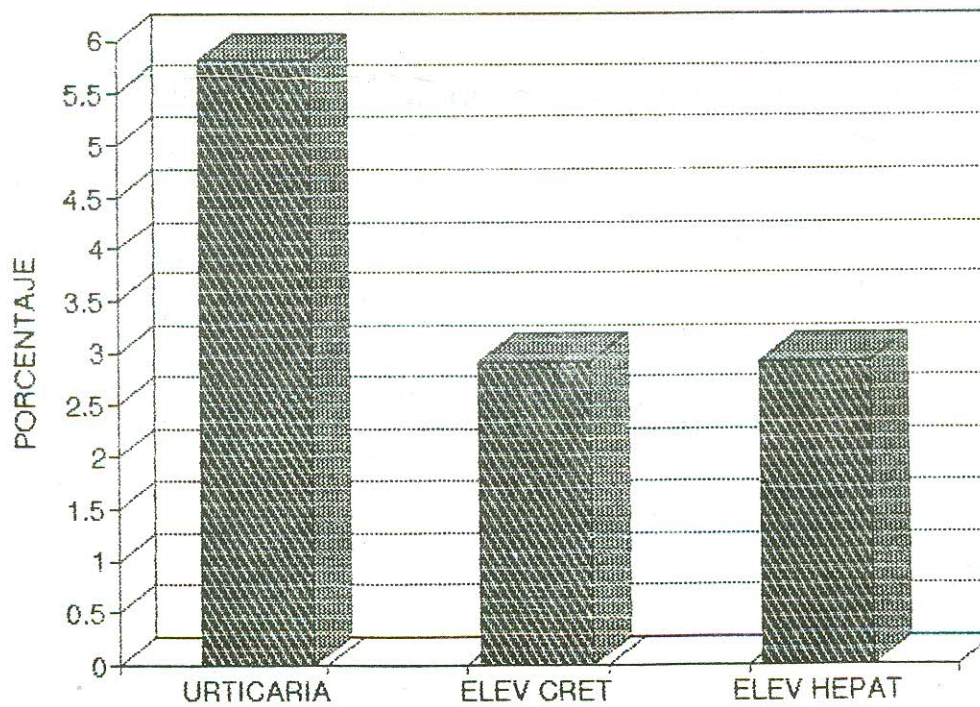
## CUADRO # 9

EFFECTOS SECUNDARIOS DE LA DROGA  
PACIENTES PEDIATRICOS IMMUNOSUPRIMIDOS CON VARICELA  
TRATADOS CON ACYCLOVIR  
HOSPITAL DE INFECTOLOGIA Y REHABILITACION  
GUATEMALA JUNIO-88 A JUNIO-93

EFFECTOS SECUNDARIOS	FRECUENCIA	PORCENTAJE
URTICARIA	2	5.8
ELEVACION DE NIVELES DE CREATININA	1	2.9
ELEVACION SERICA DE PRUEBAS HEPATICAS	1	2.9
<b>TOTAL</b>	<b>4</b>	<b>11.8</b>

FUENTE: REGISTROS MEDICOS H.I.I.R.

## GRAFICA DE CUADRO # 9



Fuente: Registro Medico HIIR



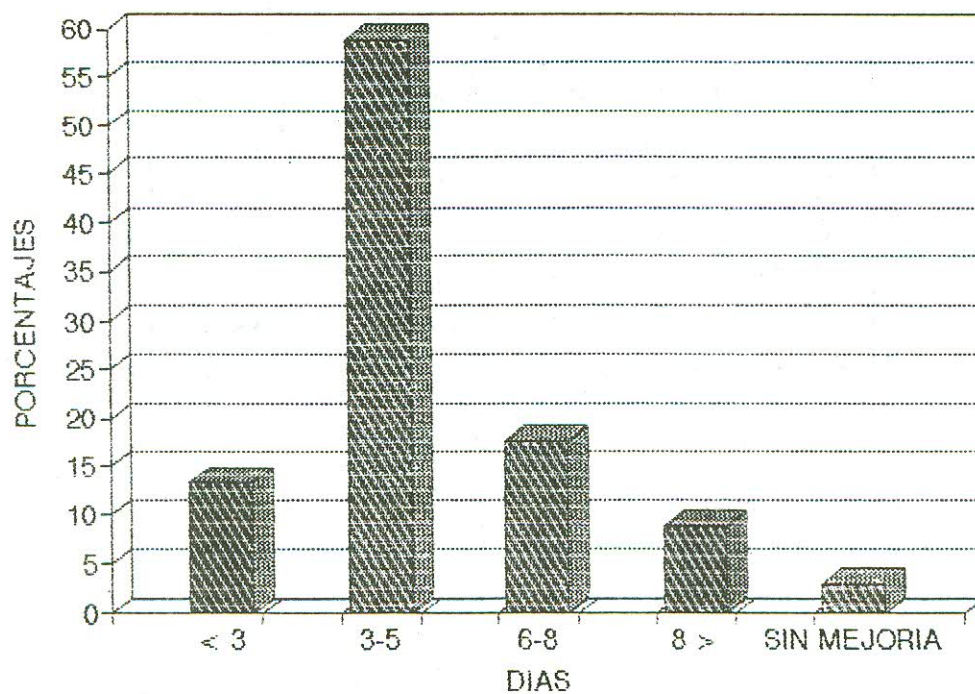
## CUADRO # 10

TIEMPO TRANSCURRIDO PARA OBSERVARSE MEJORIA  
CLINICA DESPUES DE INICIADO EL TRATAMIENTO  
PACIENTES PEDIATRICOS INMUNOSUPRIMIDOS CON VARICELA  
TRATADOS CON ACYCLOVIR

TIEMPO DE EVOLUCION	FRECUENCIA	PORCENTAJE
MENOS DE 3 DIAS	4	13.3
DE 3 A 5 DIAS	20	58.8
DE 6 A 8 DIAS	6	17.6
MAYOR DE 8 DIAS	3	8.8
SIN MEJORIA	1	2.9
<b>TOTAL</b>	<b>34</b>	<b>100.0</b>

FUENTE: REGISTRO MEDICO H.I.I.R.

## GRAFICA DE CUADRO # 10



Fuente: Registro Medico HIIR

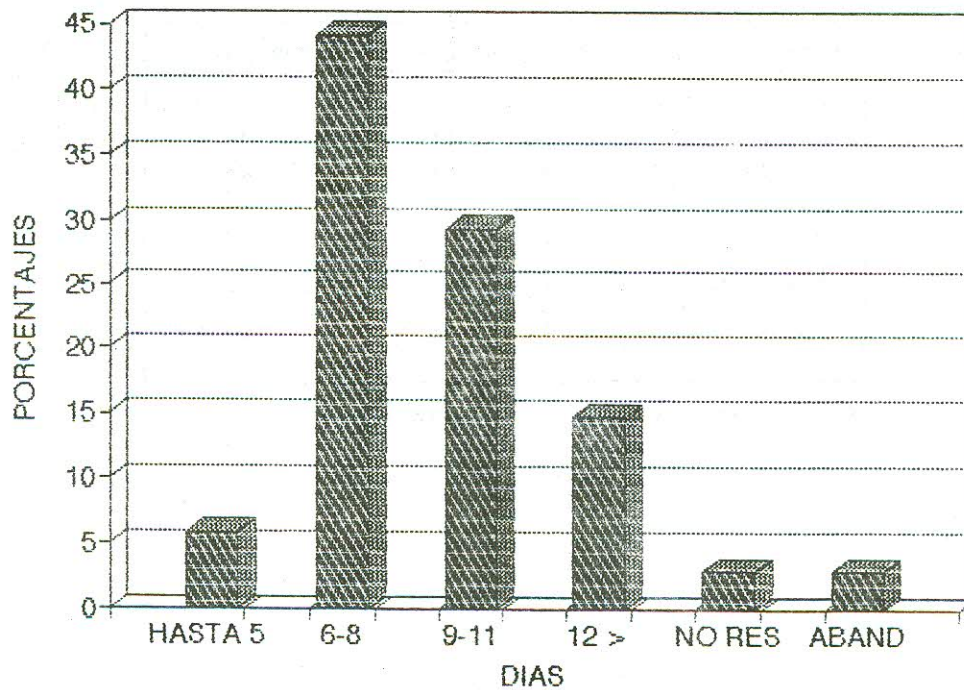
# CUADRO # 11

RESOLUCION DE LA VARICELA LUEGO DE INICIADO EL TRATAMIENTO  
PACIENTES PEDIATRICOS INMUNOSUPRIMIDOS CON VARICELA  
TRATADOS CON ACYCLOVIR  
HOSPITAL DE INFECTOLOGIA Y REHABILITACION  
GUATEMALA JUNIO-88 A JUNIO-93

TIEMPO DE RESOLUCION	FRECUENCIA	PORCENTAJE
HASTA 5 DIAS	2	5.8
6 - 8 DIAS	15	44.1
9 - 11 DIAS	10	29.4
MAS DE 11 DIAS	5	14.7
NO RESUELTOS	1	2.9
ABANDONO TRATAMIENTO	1	2.9
<b>TOTAL</b>	<b>34</b>	<b>100.0</b>

FUENTE: REGISTRO MEDICO H.I.I.R.

## GRAFICA DE CUADRO # 11



Fuente: Registro Medico HIIR



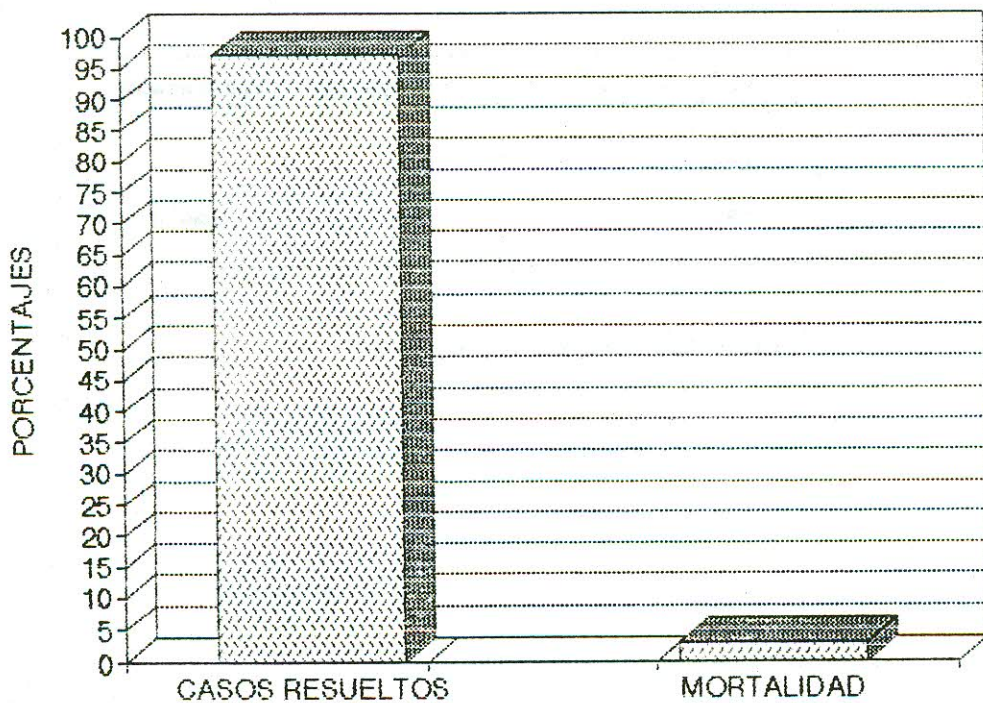
## CUADRO # 12

MORTALIDAD OCURRIDA  
PACIENTES PEDIATRICOS INMUNOSUPRIMIDOS CON VARICELA  
TRATADOS CON ACYCLOVIR  
HOSPITAL DE INFECTOLOGIA Y REHABILITACION  
GUATEMALA JUNIO-88 A JUNIO-93

DESCRIPCION	FRECUENCIA	PORCENTAJE
CASOS RESUELTOS	33	97.1
MORTALIDAD	1	2.9
TOTAL	34	100.0

FUENTE: REGISTRO MEDICO H. I. I. R.

## GRAFICA DE CUADRO # 12



Fuente: Registro Medico HIIR

## VIII ANALISIS Y DISCUSION DE RESULTADOS

El presente estudio es de tipo descriptivo retrospectivo, en el cual se revisaron los registros médicos de niños con enfermedad inmunosupresora de base que sufrieron infección por varicela y recibieron tratamiento con Acyclovir, desde Junio de 1988 a Junio de 1993, siendo el universo de estudio de 34 casos, tomándose para el mismo el total de casos. El análisis se efectúa en base a los hallazgos de mayor relevancia.

En el cuadro # 1, se describe el número de pacientes atendidos por año a partir de Junio de 1988, siendo el año de 1989 a 1990 el período en el que más pacientes se atendió con 29.4%. Llama la atención que en el último período sólo se atendió el 17.6% del universo estudiado.

Con respecto a la distribución por edad y sexo (cuadro # 2), hay predominio del sexo masculino con 58.8%, el rango de edad más afectado es el comprendido entre 3 años a 5 años 11 meses para ambos sexos con 38.3% del total de casos estudiados.

En el cuadro # 3 se describen las entidades inmunosupresoras encontradas, siendo las leucemias las más frecuentes con 50% de los pacientes atendidos, seguidas por linfomas con 29.4%.

En el cuadro # 4 se presenta el tiempo de evolución de la varicela al momento de ser iniciado el tratamiento antiviral. Se observa que el 38% de los pacientes recibió tratamiento entre 1 y 3 días de iniciada la varicela; el 43.9% lo recibió después de las primeras 72 horas de aparecido el cuadro clínico, lo que pudo haber influido en alguna manera en la aparición de complicaciones.

y/o retardar la resolución de la enfermedad; el 5.8% de los pacientes no presentaban el tiempo de evolución de la enfermedad.

En relación a la fórmula leucocitaria de ingreso (cuadro # 5) el 70% de los pacientes presentó menos de 5000 glóbulos blancos por milímetro cúbico en sangre, y 18.2% presentó neutropenia importante, considerándose factor decisivo para retrasar la recuperación exitosa de los pacientes; un niño no tenía registrado control hematológico.

En el cuadro # 6 se describe la dosis de Acyclovir utilizada por kilo de peso. Llama la atención que el 26.4% de los pacientes recibió menos de 5 miligramos en cada dosis, considerándose como subóptimas si se toma en cuenta la dosificación que sugiere la literatura para el tratamiento de la varicela.

En el cuadro # 7 se presenta la vía de administración de la droga descrita, utilizando la vía oral con más frecuencia pues el 61.7% de los pacientes recibió tratamiento por esta vía, debido a la falta del medicamento parenteral.

Con respecto al tiempo de tratamiento, el 64.7% de los pacientes recibió entre 5 y 7 días, el 11.7% recibió menos de 5 días tiempo por debajo del mínimo recomendado en la literatura. La explicación encontrada fue buena evolución de los pacientes y/o carencia de acyclovir en el servicio; 1 paciente recibió más de 10 días debido al proceso prolongado de recuperación que presentó (cuadro # 8).

En el cuadro # 9 se describen los efectos secundarios del Acyclovir reportados, de los cuales el 5.8% de los pacientes presentó urticaria, 1 paciente presentó elevación sérica de la crea-



tinina y un paciente (2.9) elevación de las pruebas de función hepática. Es pertinente aclarar que no en todos los expedientes se encontró registro de pruebas de función renal y hepática.

En relación a la mejoría clínica presentada por los pacientes luego de iniciado el tratamiento, el 58.8% la presentaron entre los 3 y los 5 días, 1 paciente (2.9%) no presentó mejoría en su estancia en el hospital. (ver cuadro 10)

Con respecto a la resolución de la varicela (cuadro # 11), el 44% de los pacientes resolvió el cuadro entre los 6 y 8 días de iniciado el tratamiento, el 14.7% les llevó más de 11 días, un paciente que egresó antes de resuelta la enfermedad y una paciente que ameritó traslado a pediatría del Hospital Roosevelt por desmejoría marcada del cuadro clínico.

La mortalidad ocurrida en el grupo estudiado (cuadro # 12) fué del 2.9% (1 caso). Se trató de la niña que se trasladó y que se le sospechó afección al sistema nervioso central por leucemia. A pesar de lo anterior, la letalidad es por debajo a lo reportado en la literatura revisada.

## IX CONCLUSIONES

1. De todos los procesos inmunosupresores asociados a varicela las leucemias son la entidad que con más frecuencia se presentan.
2. A pesar de que la mayoría de pacientes recibió tratamiento oportuno, más del 40% de ellos lo hizo después de 72 horas de iniciado el cuadro infeccioso, y el 26.4% recibió dosis subóptimas sin influir significativamente en su evolución.
3. El 11.8% de los pacientes presentó efectos secundarios al tratamiento, sin ameritar suspenderlo.
4. La mayoría de pacientes presentó mejoría clínica en la primera semana de tratamiento y resolvió la infección en menos de 2 semanas.
5. La mortalidad ocurrida en la población estudiada fue de 2.9%.
6. El 70% de los pacientes presentó algún grado de leucopenia, sin presentar complicaciones de importancia.

## X RECOMENDACIONES

1. Incluir en la historia clínica de todos los pacientes el tiempo de evolución de la enfermedad y los exámenes de laboratorio necesarios al ingreso para tomarlos como base en controles posteriores, especialmente si se utilizan medicamentos que puedan alterar la función hepática y/o renal como el caso del Acyclovir.
2. Instituir el tratamiento con Acyclovir en los pacientes que presenten inmunosupresión e infección por varicela, de preferencia dentro de las primeras 72 horas de aparecido el cuadro infeccioso y a dosis adecuadas por vía intravenosa para favorecer el pronóstico en dichos pacientes.
3. Efectuar estudios de preferencia prospectivos y/o con grupos control para comprobar la verdadera eficacia del Acyclovir.

## XI RESUMEN

El presente es un estudio descriptivo, retrospectivo de 34 pacientes inmunosuprimidos que presentaron infección por varicela y fueron tratados con Acyclovir en el Hospital Infantil de Infectología y Rehabilitación, de Junio de 1988 a Junio de 1993.

Todos los pacientes fueron menores de 15 años, predominando el sexo masculino.

La entidad inmunosupresora más frecuente fué leucemia con 50%; el 55.8% de los pacientes recibió tratamiento dentro de las primeras 72 horas de iniciado el cuadro infeccioso. El 70% de los pacientes presentó algún grado de leucopenia y el 18.2% presentó neutropenia importante, que agregado a un tratamiento tardío y dosis subóptimas pudo inferir en la evolución de los pacientes.

La mayoría de pacientes presentó mejoría clínica antes de 1 semana de tratamiento y resolvió la infección antes de las 2 semanas, a pesar de que el 26.4% de ellos recibió menos de 5 miligramos por kilo por dosis de Acyclovir.

El 11.8% presentó efectos secundarios y la mortalidad fué de 2.9%.

Se recomendó iniciar el tratamiento antes de las 72 horas y a dosis adecuadas con el fin de mejorar el pronóstico en este tipo de pacientes.



## XII BIBLIOGRAFIA

1. Bellanti, Joseph A., Clinicas Pediàtricas de Norteamérica, Vacunas pediàtricas actualización 1990, México, Interamericana. (733-49)
2. Krugman, Samuel, Enfermedades Infecciosas, 8a. Edición, México, Interamericana McGraw-Hill, 1990. (459-77)
3. Braunwold, Eugene et al, Harrison Principios de Medicina Interna, 11a edición. México, Interamericana McGraw-Hill, 1989. (847-50)
4. Pizzo, Philip A. et al, The child with cancer and infection II Non bacterial infections, The Journal of Pediatrics, rev. 119:845-57, Diciembre 1991.
5. Sandor, Feldman y Lott, Lenie, Varicella in children with Cancer Impact of antiviral therapy and prophylaxis, Pediatrics, rev. 80:465-72. Octubre 1987.
6. Behrman, R.E. y Vauhan, V.C., Tratado de Pediatría de Nelson, 13 edición, México, Interamericana, 1987. (1648-57, 1923-25)
7. Wyngaarden, J.B., Smith, Ll. H., Cecil Tratado de Medicina Interna, 17 edición, México, Interamericana, 1987. (1648-24, 1923-25)
8. Balfour, Henry H. et al. Acyclovir treatment of varicella in otherwise healthy children, The journal of pediatrics. rev. 116:633-39, Abril 1990.
9. Feldman, Sandor et al, Varicella in children with cancer: Seventy-seven cases, Pediatrics, rev. 56:388-96, Septiembre 1975.
10. Shepp, David H. et al, Treatment of varicella zoster virus infection in severaly inmunocompromised patients, The New England Journal of Medicine, rev. 314: 208-12, Enero 1986.
11. Wade, James C., Meyers, Joel D., Neurologic Symptoms with parenteral Acyclovir after marrox transplantation, Annals of Internal Medicine, rev. 98:921-25, Junio 1983.
12. Nyerges, Z. et al, Acyclovir prevents dissemination of varicella in inmunocompromised children, The Journal of Infectious diseases, rev. 157:309-13, Febrero 1988.
13. Weibel, Robert E. et al, Live attenuated varicella virus vaccine, The New England Journal of Medicine, rev. 310:1410-14, Mayo 1985.

14. Prober, Charles G., Kirk, Edward, Keeney, Ronald El, Acyclovir therapy of chickenpox in immunosuppressed children. A colaborative study, *The Journal of Pediatrics*, rev. 101:622-25 Octubre 1982.
15. Hughes, Walter T. et al, Guide lines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever *The Journal of Infectious Diseases*, rev. 161:381-96, Marzo 1990.
16. Goodman, Alfred, Goodman, Louis y Gilman, Alfred, *Las bases farmacológicas de la terapeutica*, 7 edición, México, Interamericana, 1988. (1170-74)
17. Sibrack, C.D. et al, Phathogenicity of acyclovir resistant Herpes simplex virus type 1 from an inmunocompromised child, *The Journal of Infectious Diseases*, rev. 146:673-81, Noviembre 1982.
18. Biron, Karen K., Elion G.G., Effect of acyclovir combined with other antiherpetic agents on human citomegalovirus infection, *The American Journal of Medicine*, rev. 75:55-56, suplemento 1983.
19. Spector, Stephen A., Tydal Michael y Kelley Eillen, Effects of Acyclovir combined with other antiviral agents on varicella zoster virus in vitro. *The American Journal of Medicine*, rev. 75:36-39, suplemento 1983.
20. Mintz, Marie et al, Neonatal Acyclovir Pharmacokinetics in patients with herpes virus infection, *The American Journal of Medicine*, rev. 75:211-13, suplemento 1983.
21. Shaeffer, Howard J., Elion, Gertrude B., Acyclovir Chemistry and spectrum of activity, Mechanism of action and selective of acyclovir, *The American Journal of Medicine*, rev. 75:4-13, suplemento 1983.
22. *Estadísticas de Salud en Guatemala, USAC, 1989, 56 pag. (Documento)*
23. Arvin, Ann M., Cell-Mediated inmunity to varicella zoster virus, *The Journal of Infectious diseases*, rev. 166:135-41, Agosto 1992.
24. Biron, Karen et al, Selection and preliminary characterization of acyclovir-resistant of varicella zoster virus, *The American Journal of Medicine*, rev. 75:383-5, suplemento 1983.
25. Varios Autores, Acyclovir, pharmacokinetics and tolerance in man, *The American Journal of Medicine*, rev. 75:165-223, suplemento 1983.

26. Jawetz, Ernest, Melnick, Joseph L. y Adelberg, Edward A., *Microbiología Médica*, 12 edición, México, El Manual Moderno, 1987. (522-32)
27. Gerson, Anne A. et al, Varicella Vaccine: The American Experience, *The Journal of Infectious Diseases*, rev. 166:68-8, Agosto 1992.
28. Starr, Stuart E., Status of varicella vaccine for healthy children, *pediatrics*, rev. 84:1097-8, Diciembre 1989.
29. Hardy, Iain et al, The Incidence of Zoster after immunization with live attenuated varicella vaccine, *The New England Journal of Medicine*, rev. 325:1545-50, Noviembre 1991.
30. Stumacher, R.J., *Manual de Enfermedades Infecciosas*, México, Interamericana, 1989. (275-77)
31. Brunnell, Philip A., Varicella in Pregnancy, the fetus and the newborn: Problems in the management, *the Journal of Infectious Diseases*, rev. 166:42-7, Agosto 1992.
32. Greefe, Brian S. et al, Transplacental passage of Acyclovir, *Journal of Pediatrics*, rev. 108-1020-21, Junio 1986.
33. Arenas, Roberto, *Dermatología*, Atlas, diagnóstico y tratamiento, México, McGraw-Hill, 1987. (607-8)
34. Kidney, D., Watson, J.B.G., Nisar, N., Varicella gangrenosa *Archives of diseases in childhood*, rev. 65:4444:45, 1988.
35. Gershon, Anne A., Steinberg, Sharon P., Attenuated Varicella Vaccine: Protection in healthy adults compared with Leukemic children, *the Journal of Infectious Diseases*, rev. 161:661-66, Abril 1990.
36. Arvin, Ann M., Koropchak, Celine M., Wittek, Alee E., Immunologic Evidence of Reinfection with Varicella Zoster Virus, *The Journal of Infectious Diseases*, rev. 148:200-5, Agosto 1983.

XIII ANEXOS

RECOLECCION DE DATOS

FECHA DE INGRESO: \_\_\_\_\_

SEXO: \_\_\_\_\_ EDAD: \_\_\_\_\_

ENFERMEDAD O TIPO DE INMUNOSUPRESION DESENCADENANTE: \_\_\_\_\_

EVOLUCION DE LA VARICELA AL INICIO DE TRATAMIENTO: \_\_\_\_\_

FORMULA LEUCOCITARIA AL INGRESO:

GLOBULOS BLANCOS: \_\_\_\_\_

NEUTROFILOS: \_\_\_\_\_

LINFOCITOS: \_\_\_\_\_

DOSIS DE ACYCLOVIR ADMINISTRADA (POR KILO DE PESO): \_\_\_\_\_

VIA DE ADMINISTRACION: \_\_\_\_\_

TIEMPO DE TRATAMIENTO: \_\_\_\_\_

COMPLICACIONES O EFECTO SECUNDARIOS POR ACYCLOVIR ENCONTRADOS

TIEMPO DE EVOLUCION EN QUE SE OBSERVO MEJORIA CLINICA: \_\_\_\_\_

TIEMPO DE RESOLUCION DE LA VARICELA: \_\_\_\_\_

FALLECIO EL PACIENTE: \_\_\_\_\_

BIBLIOTECA CENTRAL-USAC  
DEPOSITO LEGAL  
PROHIBIDO EL PRESTAMO EXTERNO

53  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUAYAMA  
Biblioteca Central