

# Revista Mexicana de Pediatría

Volumen  
Volume **70**

Número  
Number **4**

Julio-Agosto  
July-August **2003**

*Artículo:*

Medicina basada en evidencias.  
Indicaciones para el empleo racional de  
antivirales en los niños

Derechos reservados, Copyright © 2003:  
Sociedad Mexicana de Pediatría, AC

Otras secciones de  
este sitio:

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

*Others sections in  
this web site:*

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



**Edigraphic.com**

## Medicina basada en evidencias. Indicaciones para el empleo racional de antivirales en los niños

(**Medicine based on evidences.**  
**Indications for the employment of antiviral agents in children)**

José de Jesús Coria Lorenzo,\* Erick Rosales Uribe,\* Norma A Matías Juan,\* Maricruz Juárez Escobar\*

### RESUMEN

Las infecciones virales son causa elevada de morbilidad y mortalidad en los niños, particularmente en aquéllos inmunocomprometidos. La atención hospitalaria de estos pacientes, sea por su infección viral o por alguna complicación bacteriana, representa una erogación significativa para su tratamiento. Los pacientes inmunocomprometidos, son más susceptibles a padecer una infección viral más severa o diseminada. En esta comunicación se describe la indicación y el uso de antivirales, principalmente por agentes virales de la familia herpesvirus y algunos virus respiratorios, que son causa de consulta frecuente en pediatría, con el objeto de revisar los agentes antivirales que pueden ser empleados en su manejo ambulatorio.

**Palabras clave:** Infecciones virales, antivirales, herpesvirus.

### SUMMARY

*Viral infections in pediatric patients result in a rise morbility and mortality (the last, mainly in the immunocompromised children), beside to high cost in medical care. All infants and children (who are previously healthy or are immunocompromised) may have viral illnesses severe enough to require care in the pediatric intensive care unit. Children immunocompromised are most susceptible to develop more severe local or/and disseminated viral disease. This review describe the use of antiviral agents in the different diseases caused mainly for the herpesvirus family, and certain viral respiratory infections, which are been common cause of consultation in the pediatric clinical practice. The purpose of this issue is than the pediatrician consult have an tool when he need select something treatment.*

**Key words:** Viral infections, antiviral, treatment, herpesvirus.

Los objetivos que he planteado para esta revisión fueron, en primer lugar, exponer los criterios útiles para indicar, de manera razonada, los antivirales disponibles para la solución de problemas clínicos relacionados con infecciones originadas por algunos virus. En segundo lugar, transmitir esta información en el marco de "la medicina basada en evidencias" que pretende hacer un "*uso concienzudo, explícito y juicioso de la mejor evidencia actual para tomar decisiones respecto al cuidado de pacientes individuales*" (Center for Evidence Based Medicine, Universidad de Oxford, <http://cebm.jr2.ox.ac.uk/ebmisisnt.html>, Mayo 2000).<sup>1</sup>

La medicina enfocada a conocer las evidencias, es sustentada en el análisis de los mejores artículos primarios o

secundarios que puedan responder la pregunta *¿Qué hacer verdaderamente ante un problema clínico?* Es en este sentido que se ha hecho el análisis de los antivirales que se han usado en niños; es conveniente señalar que la revisión hecha para la elaboración de este artículo se basa, en su mayoría, en artículos secundarios y en algunos primarios. Hecha esta aclaración, queda claro que la información es la mejor evidencia que al momento de hacer la revisión había sobre este tema y que en poco tiempo habrá otra de mayor peso.

Afortunadamente para el pediatra de consulta privada, no existe la necesidad del manejo de infecciones virales graves que pongan en mayor riesgo la vida del paciente (como lo es el inmunocomprometido, mismo que debe ser atendido en un tercer nivel). No Quiero decir con ello que el paciente por lo demás sano no tenga un cuadro viral que compromete su vida. Dicho esto nos enfocaremos a analizar el uso de antivirales en las patologías causadas

\* Departamento de Infectología. Hospital Infantil de México Federico Gómez.

principalmente por la familia de los herpesvirus, como: herpes simple virus, y virus varicela-zoster [VVZ] (para los virus Epstein-Barr-virus [EBV] y citomegalovirus [CMV], las observaciones vertidas aquí serán muy simples y requerirán revisión de la mejor evidencia escrita), así como las alternativas en el tratamiento de la influenza e informaremos discretamente acerca de posibilidades de manejo para rinovirus, virus syncytial respiratorio, y virus parainfluenza.

## ANTECEDENTES

Durante los últimos años ha habido un avance significativo en la terapia de infecciones por virus en humanos. Independientemente de los mecanismos de estos medicamentos (mal conocidos como antivirales), todos una actividad predominantemente virustática y no virucida; usualmente requieren la ayuda del sistema inmune del huésped, sea para eliminar los virus (ej: influenza) o para prevenir la reactivación de uno que permanece latente (ej: los herpesvirus). Los avances en el desarrollo de estos medicamentos se debe a numerosas investigaciones biomédicas, por lo que ahora se encuentran disponibles en la práctica clínica: para mejorar la atención del paciente y contribuir a reducir la morbilidad y mortalidad causada por infecciones virales.

Los virus son por naturaleza patógenos intracelulares, que utilizan a la célula huésped para producir su progenie. Por lo cual los médicos deben contemplar que la respuesta clínica a estas drogas, no es, en muchos casos, tan espectacular como lo es la respuesta observada con los antimicrobianos.<sup>2,3</sup> Es por ello que nos enfocaremos prácticamente a resolver la incógnita de ¿Cuándo y por qué emplear antivirales en niños?

Comenzaremos por la familia de los herpesvirus. Dentro de éstos se encuentran a: virus herpes simple (VHS) tipo 1 y tipo 2, virus varicela-zoster (VVZ), CMV, EBV, los herpesvirus humanos HHV-6 (exantema súbito), HHV-7 (roséola), y HHV-8 (sarcoma de Kaposi). De los cuales abordaremos sólo los cinco primeros.

### Familia "herpesvirus"

**Virus herpes simple (VHS).** Los virus herpes humanos son causa de infecciones mucocutáneas tanto en niños inmunocompetentes como en inmunocomprometidos. VHS-1 es la causa más importante de infecciones esporádicas del sistema nervioso central (SNC), seguida en frecuencia por virus estacionales como enterovirus y arbovirus; estos últimos son más frecuentes en los Estados Unidos de América, en tanto que en América Latina son los enterovirus, parotiditis (en no vacunados) y los ade-

novirus. El virus herpes simple, como tipo 1 y 2, pertenecen a la subfamilia *α herpexviridae* que pueden estar asociados a varias circunstancias clínicas que escuetamente serán descritas para dejar al lector la posibilidad de hacer un juicio razonable con el fin de responder las preguntas que surjan.<sup>4,5</sup>

**a). Herpes mucocutáneo neonatal y del lactante menor de 6 meses.** En la mayoría de los casos la infección se adquiere por el contacto del feto con las secreciones genitales en su paso por el canal del parto. En 5% de estos casos la infección es adquirida en etapa intrauterina, dando lugar a anomalías congénitas (hidrocefalia, cicatrices en la piel, coriorretinitis, etc.); en pocos niños la infección es debida a transmisión nosocomial o la adquirida por contacto con un sujeto infectado.<sup>3,6</sup> Es una urgencia médica, aun si el lactante luzca bien y tenga sólo pocas lesiones cutáneas o mucosas. La infección se puede clasificar como diseminada o localizada. La infección diseminada involucra varios órganos (hígado, pulmones) cursa con viremia y puede progresar a involucrar al SNC (encefalitis), con o sin afección de piel, ojos y boca (SEM: por sus siglas en inglés Skin, Eye and Mouth). Cuando la infección está localizada, se divide en dos categorías: localizada en SNC, sin afectar la SEM, y la que se encuentra localizada sólo a la SEM sin involucrar otro sitio. Los pacientes con infección diseminada, que involucra el SNC, aún sin lesiones en piel, tienen mayor riesgo de muerte (90%); en tanto que menos del 10% de los que sobreviven, tienen un desarrollo benigno. En contraste, aquéllos con infección localizada no fallecen, pero sin tratamiento 20-30% pueden desarrollar a largo plazo, secuelas neurológicas. Una infección localizada puede diseminarse rápidamente si no es tratada tempranamente. En la actualidad la vigilancia seriada de los pacientes, utilizando para el diagnóstico el PCR, durante las primeras semanas, es posible iniciar precozmente un tratamiento eficaz, aunque el enfermo no tenga aún manifestaciones clínicas. La infección invasora o diseminada por VHS en enfermos inmunocomprometidos (aún sin afección a SNC), aumenta el riesgo de muerte. El reconocimiento temprano de la infección y una terapia segura y eficaz, permite disminuir la progresión de la enfermedad y evitar complicaciones o muerte de los pacientes.<sup>2,3,7</sup>

**b). Encefalitis por herpes simple.** Este tipo de infección representa la causa más frecuente de encefalitis fatal no epidémica. El diagnóstico es difícil y representa un reto. En la etapa neonatal la infección es causada por el herpes simple tipo 2, manifestándose por una encefalitis difusa necrosante. En otras edades

(incluyendo los adultos) se presenta con necrosis y hemorragia del lóbulo temporal; la infección se inicia de manera unilateral y finalmente progresó hasta llegar al lóbulo temporal contralateral. En niños mayores predomina el herpes simple tipo 1.

Independientemente de la edad, la mortalidad en niños no tratados varía entre 50% y 70% y las secuelas son más frecuentes. Al igual que con otras infecciones, que atentan contra la vida, la clave para tener éxito en el tratamiento es instituirlo en forma temprana y con la droga adecuada.<sup>2,3,7,8</sup>

c). **Neumonía por VHS.** La infección localizada a los órganos corporales es debido a la viremia pero sólo ocasionalmente la infección involucra al esófago, al hígado o al pulmón. La neumonitis suele ser severa en niños inmunocomprometidos y por extensión puede acompañarse de traqueobronquitis herpética.<sup>7</sup> Este virus (VHS) produce una neumonía necrótica como consecuencia de la neumonitis crónica, por los pacientes requiere de un manejo inmediato, sobre todo si son enfermos inmunocomprometidos; la letalidad en ellos es mayor de 80%. El riesgo de coinfección con otros agentes patógenos, como bacterias, hongos o parásitos, puede estar presente.<sup>3</sup>

d). **Herpes simple de los dedos.** Esta infección puede ocurrir como complicación de una lesión primaria oral o genital, debido a la inoculación del virus mediante fisuras de la superficie epidérmica o por la introducción directa de éste en la mano por exposición ocupacional. Se caracteriza por inflamación dolorosa de los dedos de la mano o de los pies, con inflamación y eritema que simula una celulitis bacteriana. Las vesículas no protruyen la superficie afectada y pueden aparecer en forma intracutánea o subcutánea, dado el grosor del estrato corneo. Si se incide la lesión hay riesgo de diseminación por los nervios sensoriales. La infección puede recurrir mediante el tratamiento con antivirales por lo que es altamente recomendado.<sup>2,5,9</sup>

e). **Gingivoestomatitis en el huésped sano.** Es la afección mucocutánea más frecuente. El tratamiento no está justificado, salvo que las lesiones persistan por más de 14 días y haya algún impedimento para que el enfermo ingiera sus alimentos y tome agua, o que tenga lesiones secundarias.<sup>2,3</sup>

f). **Infección diseminada por VHS en pacientes inmunocomprometidos.** La infección por herpes simple en pacientes inmunocomprometidos es altamente debilitante. En contraste a las circunstancias usuales de la infección primaria asintomática en personas previamente sanas, en estos pacientes ocurre una elevada morbilidad. La mucositis de la boca se

caracteriza por dolor al ingerir alimentos, lo que lleva a las personas a evitar la ingesta de alimentos y a ser causa de cicatrices faciales. Esta es la principal manifestación de la infección herpética, y es común que ocurra en pacientes sometidos a trasplantes de médula ósea o de hígado, o con quimioterapia de inducción por tener leucemia linfoblástica. En tales circunstancias la profilaxis y el tratamiento intravenoso está justificado.<sup>3</sup>

g). **Infección ocular.** Esta infección es la principal causa de ceguera de origen microbiano. La keratoconjuntivitis se caracteriza por dolor ocular de inicio agudo, visión borrosa, fotofobia, quemosis, lagrimo, descarga ocular y la aparición de lesiones dendríticas de la córnea. En ausencia de la terapia apropiada, las lesiones pueden progresar hasta producir úlceras geográficas de la córnea. Al igual que en otras afecciones mucocutáneas, las recurrencias son comunes. Para fines prácticos un niño con infección por VHS en los ojos, su tratamiento debe ser seguido por un oftalmólogo.<sup>2,3</sup> La coriorretinitis es usualmente una manifestación de infección diseminada en neonatos y pacientes con HIV.<sup>5</sup>

### Virus varicela-zoster

También es de la familia alfa. La varicela es una infección usualmente benigna que se presenta con mayor frecuencia en la etapa preescolar y escolar. Pocas veces pone en peligro la vida a los niños inmunocompetentes.

a). **Varicela en el inmunocompetente.** El virus de la varicela zoster (VV-Z) es un agente patógeno estrictamente humano; se disemina por contacto directo a personas susceptibles, a partir de enfermos con varicela o herpes zoster activo. El VV-Z causa tanto varicela como herpes-zoster. Durante el curso de la infección inicial el virus se disemina a los ganglios sensoriales, donde puede permanecer como infección latente. La varicela en personas normales no requiere manejo antiviral. El hecho de que disminuya la fiebre y la aparición de nuevas lesiones en un día, no justifica el uso rutinario de antivirales. El beneficio es solamente si el tratamiento se inicia dentro de las primeras 24 horas de iniciadas las lesiones. No obstante, en casos secundarios intrafamiliares, en adolescentes o en niños con más de 500 lesiones en las primeras 24 horas (con mayor riesgo de complicaciones) se justifica dar tratamiento.<sup>2,10,11</sup>

b). **Varicela en el inmunocomprometido.** Es una enfermedad seria y a menudo fatal, con una mortalidad tan alta como 15% a 20%. En el paciente con leucemia linfoblástica aguda, se ha asociado con 30% de

complicaciones viscerales, particularmente neumonitis.<sup>3</sup> Los pacientes con enfermedad de Hodgkin's pueden progresar a diseminación cutánea y 50% de éstos tienen complicaciones viscerales. La historia natural de la enfermedad en estos pacientes está caracterizada por un periodo prolongado de vesículas asociado con una viremia prolongada, por lo que requiere de tratamiento inmediato incluso hasta por dos días después de que no exista ninguna lesión nueva.<sup>2,5,12</sup>

- c). **Neumonía por varicela.** Se comporta similar a un evento de varicela en el inmunocomprometido, e igual que en niños inmunocompetentes con enfermedades de base tales como: crónicas pulmonares o cutáneas. Por lo que el tratamiento es igual aunque éste no siempre previene un resultado fatal. La neumonía por varicela a menudo es transitoria, se resuelve dentro de 24-72 hrs, pero casos severos, progresan a neumonía intersticial y ésta a una falla respiratoria. La probabilidad de muerte se incrementa de manera importante si se trata de una mujer embarazada.<sup>2,13</sup>
- d). **Encefalitis por varicela.** La infección primaria por VVZ puede causar complicaciones neurológicas aun en el paciente sano, pudiendo presentarse durante el periodo de incubación, pero la mayoría ocurren entre 2-6 días después del exantema. Es la más seria de las complicaciones causadas por varicela que atenta contra la vida. La duración de la enfermedad puede ser hasta dos semanas y algunos pacientes sufren deterioro neurológico que conlleva a la muerte.<sup>2,11,14</sup>
- e). **Ataxia cerebelosa.** La más frecuente de las complicaciones neurológicas secundarias a varicela. Puede presentarse dentro de la primera semana de inicio del exantema o hasta 21 días del evento de varicela. Habitualmente es una complicación benigna en niños que se resuelve dentro de 2-4 semanas. Al igual que la encefalitis, su causa no se conoce definitivamente. Su patogénesis se relaciona con un evento de vasculitis o más bien con un evento de tipo inmunológico más que con la replicación del virus en SNC.<sup>15,16</sup>
- f). **Varicela neonatal.** Se ha relacionado con un alto porcentaje de mortalidad, sobre todo cuando la varicela se desarrolla en la madre cinco días antes o 48 horas después del nacimiento. El recién nacido presenta involucro visceral (se disemina) con afección principal de hígado. La infección puede ser severa o fatal, inicialmente la infección puede manifestarse con lesiones hemorrágicas en piel o una neumonía viral. La mortalidad es poco más del 30%, por lo que el tratamiento debe ser oportuno y adecuado.<sup>15,17</sup>
- g). **Varicela congénita.** También llamada embriopatía por varicela. Se presenta cuando hay exposición al virus durante el embarazo. Se describe en la literatura

que un número menor de casos ocurren si la madre adquiere varicela entre la 7<sup>a</sup> a 13<sup>a</sup> semana y hasta 2% si lo es en la 28<sup>a</sup> semana de gestación, pudiendo presentar una varicela inaparente con desarrollo posterior de zoster en etapas tempranas de la vida. Se ha reportado que la infección congénita puede incluso presentarse después de un zoster en la madre. Las manifestaciones son prácticamente las de una embriopatía congénita, tales como: Cicatrices en piel [usualmente de distribución en un dermatoma], alteraciones oculares tales como coriorretinitis, microoftalmia, síndrome de Horner (Síndrome oculopupilar: ptosis palpebral, miosis y enoftalmos), cataratas y nistagmus, extremidades hipoplásicas, atrofia cortical y retraso mental. La mitad de los recién nacidos con este síndrome son prematuros y/o con bajo peso al nacer, una tercera parte de los afectados puede fallecer tempranamente.<sup>18,19</sup>

#### **Infección por citomegalovirus (CMV)**

El CMV es el principal patógeno oportunista, es un herpes virus beta. La infección es común en todos los humanos y la enfermedad muestra variaciones en el humano infectado, variando desde no enfermos en huéspedes normales, infección congénita por CMV en neonatos (que es la infección perinatal menos frecuente, pero que puede ser fatal). En pacientes inmunocomprometidos el CMV produce su mayor y significante enfermedad, causando patología pulmonar, hepática, renal y cardiaca, sobre todo en pacientes trasplantados. En este tipo de pacientes la enfermedad puede ser mortal. En el huésped normal la infección por CMV induce un síndrome de mononucleosis infecciosa.<sup>20</sup>

Las complicaciones más frecuentemente asociadas a infección enfermedad incluyen:

- a). **Neumonía intersticial.** Es la más severa complicación de enfermedad por CMV en el paciente trasplantado de médula ósea. Tiene una alta mortalidad aun con terapia antiviral agresiva.
- b). **Hepatitis.** Se asocia con síndrome de mononucleosis infecciosa que es rara y asintomática en el paciente inmunocompetente.
- c). **Otras localizaciones.** Meningoencefalitis, miocarditis, trombocitopenia y anemia hemolítica, retinitis, esofagitis, colitis y síndrome de Guillain-Barré (asociado a mononucleosis y que no requiere habitualmente terapia antiviral).

Cabe señalar que estas patologías pueden presentarse más fácilmente en el paciente inmunocomprometido (ej., receptores de trasplante de médula ósea o receptores de trasplante de órgano sólido).<sup>21-23</sup> En cuanto a la enfermedad por CMV es importante considerar que la tera-

péutica antiviral debe ser iniciada tempranamente, sobre todo en el paciente inmunocomprometido (incluyendo al paciente con VIH-SIDA) para tratar de disminuir la mortalidad asociada.<sup>20-23</sup>

**Infección por virus Epstein-Barr (VEB).** Es un herpes virus gamma. La infección es común, de distribución mundial, y de curso subclínico en el paciente pediátrico. La enfermedad principal asociada a EBV es la

mononucleosis infecciosa en donde más del 95% de los pacientes se recuperan sin terapia específica más que la de soporte. La terapia antiviral no se ha estudiado suficientemente para hacer recomendaciones respecto a su empleo en el campo de mononucleosis infecciosa complicada.<sup>24</sup>

Hasta el momento las patologías asociadas a VEB en las que se puede emplear tratamiento antiviral incluyen:

**Cuadro 1.** Indicaciones de antivirales por infecciones debidas a virus diferentes.

Localización	Antiviral	Dosis y vía de administración	Tiempo	Alternativa
<b>Virus herpes</b>				
VHS mucocutáneo neonatal y del lactante menor de 6 meses	Aciclovir	60 mg/kg/día I.V. c-8 h (a término) y c-8h o c-12h (pretérmino)	14 días 21 días (diseminado)*	Vidarabina Penciclovir
Encefalitis por VHS:	Aciclovir	30-45 mg/kg/día o 500 mg/m <sup>2</sup> cada 6h I.V.	14-21 días	Vidarabina Penciclovir* Valaciclovir* Famciclovir* Foscarnet* Cidofovir*
Neumonía por VHS:	Aciclovir	30-45 mg/kg/día o 500 mg/m <sup>2</sup> cada 6h I.V.	14-21 días	Vidarabina Penciclovir*
Infección diseminda por VHS el inmunocomprometido (sin afección al SNC)	Aciclovir	15-30 mg/kg/día I.V. c-8h o 250 mg/m <sup>2</sup> c-8h I.V.	14 días y 21 días con afección al SNC	Vidarabina Penciclovir*
VHS de los dedos:	Aciclovir	200 mg V.O. 5 veces al día 250 mg/m <sup>2</sup> I.V. c/8h (DM: 8:00 mg)	7-10 días 5-7 días	Vidarabina Penciclovir Iodoxuridina Valaciclovir
Gingivoestomatitis en el huésped sano:	Aciclovir	80 mg/kg/día V.O. 4-5 veces al día	5-7 días	Vidarabina Idixuridina Tromantadina Valaciclovir Iodoxuridina (tópico)
Infección ocular por VHS	Trifluoridina			
<b>Virus varicela-zoster</b>				
VV-Z en niños inmunocompetentes	Aciclovir	80 mg/kg/día V.O. c-6h (DM: 3,200 mg/día)	5 días	Ribavirina Vidarabina
VV-Z en niños inmunocomprometidos	Aciclovir	< 1 año: 30 mg/kg/día I.V. c-8h > 1 año: 500 mg/m <sup>2</sup> /día I.V. c-8h	7-10 días	Vidarabina Penciclovir
Neumonía por VV-Z:	Aciclovir	< 1 año: 30 mg/kg/día I.V. c-8h > 1 año: 500 mg/m <sup>2</sup> /día I.V. c-8h Tratamiento sólo si hay deterioro neurológico:	7-10 días	Vidarabina Penciclovir
Encefalitis por VV-Z:	Aciclovir	500 mg/m <sup>2</sup> /día I.V. c-8h	7-10 días	

**Cuadro 1.** (Continúa).

Localización	Antiviral	Dosis y vía de administración	Tiempo	Alternativa
Varicela neonatal:	Aciclovir	60 mg/kg/día I.V. c-8h (a término) y c-8h o c-12h (pretérmino)	10-14 días	Virabidina Penciclovir
Citomegalovirus:				
Neumonitis	Ganciclovir	10 mg/kg/día c-12h I.V.	7-10 días	Foscarnet** Cidofovir**
Hepatitis	Ganciclovir	10 mg/kg/día c-12h I.V.	14-21 días	Foscarnet** Cidofovir**
Retinitis	Ganciclovir	10 mg/kg/día c-12h I.V. (terapia de inducción) 5-6 mg/kg/día c-24h I.V. 5 días por semana (terapia de mantenimiento)	14-21 días De acuerdo a evolución	Foscarnet** Cidofovir**
Prevención en pacientes trasplantados	Ganciclovir	10 mg/kg/día c-12h I.V. 5-6 mg/kg/día c-24h I.V. 5 días por semana (terapia de mantenimiento)	7-14 días A completar 100 dosis	Foscarnet** Cidofovir**
Virus Epstein-Barr				
Leucoplaquia vellosa y síndrome linfoproliferativo ligado a X	Aciclovir	En estudio	No determinado	

\* Más infección al sistema nervioso central

\*\* No autorizado para su empleo en niños por la Administración de Alimentos y Bebidas de EUA (FDA)

a). **Leucoplaquia vellosa.** Cuando ésta se presenta, suele ser en pacientes con VIH-SIDA, y

b). **Síndrome linfoproliferativo.** Este síndrome se ha observado con mayor frecuencia en pacientes trasplantados, sobre todo de riñón, y en los sometidos a inmunosupresión profunda. Otros síndromes como el linfoproliferativo ligado a X han sido descritos en asociación con infección por VE-B.<sup>24</sup>

El tratamiento más apropiado para los eventos virales causados por la familia de herpesvirus se señala en el cuadro 1.

**Infecciones respiratorias de causa viral.** Las infecciones virales respiratorias son la principal causa de morbilidad y mortalidad, y representan una importante derrama económica en la consulta ambulatoria a nivel mundial. Se ha escrito por ejemplo que en los Estados Unidos de Norteamérica los eventos agudos virales respiratorios requieren hasta 80% de atención médica en niños menores de 5 años y casi 50% de los de 5 a 17 años.<sup>25</sup> En los niños que requieren hospitalización por

un cuadro agudo se ha observado que virus sincitial respiratorio (VSR) es el patógeno más frecuentemente encontrado, seguido por parainfluenza 1, 3 y 2 y por influenza A y B. El daño causado por esos virus involucra un daño directo de las células epiteliales de los bronquiolos, causando edema y acúmulo (con espesamiento) de moco en la vía aérea. Otros patógenos de importancia que se han señalado como causantes de procesos virales agudos respiratorios incluyen a: adenovirus, rinovirus y coronavirus respiratorios. Las infecciones provocadas por todos estos virus pueden resultar en una enfermedad severa de las vías aéreas inferiores y/o precipitar exacerbaciones agudas de patologías de base tales como asma y fibrosis quística. Se han documentado que hasta en 80-85% de los eventos de asma en niños escolares, están relacionados con eventos respiratorios virales, de los cuales el rinovirus ocupa 50% como agente causal.<sup>20,27</sup> El tratamiento de la mayoría de los procesos virales respiratorios agudos consiste esencialmente en una terapia de soporte (sintomática) dado que el número de agentes antivirales

**Cuadro 2.** Indicaciones de antivirales en infecciones de las vías respiratorias.

Influenza A	Amantadina	1-9 años. 4-8 mg/kg/día V.O. c-12h (DM: 150 mg/día) > 9 años. 200-300 mg/día V.O. c-12h	5-7 días	Rimantadina* Oseltamivir** Zanamivir
Influenza B	Zanamivir	> 7 años. 10 mg (inhalación o vía oral) c-12h	5 días	Oseltamivir**
Rinovirus	Pleconaril	Experimental	Experimental	
Sincitial respiratorio	Ribavirina	6 g disueltos en 300 mL de agua estéril, administrado por medio de un generador de pequeñas partículas aerosolizadas por 12-20 h/día	3-7 días	
Parainfluenza	Ribavirina	En aerosol (en estudio)	En estudio	

\* Tratamiento: 5 mg/kg en una dosis; 100-200 mg para adultos por 5 días. Prevención: mismas dosis pero por 4-6 semanas.

\*\* Tratamiento: 4 mg/kg en dos dosis: 150 mg para adultos por 5 días. Prevención: mismas dosis pero por 4-6 semanas.

comúnmente disponibles y eficaces es limitado, éstos se señalan en el *cuadro 2*. La excepción sería en un brote de influenza en la comunidad, ya que ello requeriría manejo profiláctico, preferentemente con amantadina o con ribavirina, zanamivir o pleconaril.

### Uso e indicaciones de los antivirales

El uso de antivirales tiene pocas indicaciones en la pediatría ambulatoria, ya que en la mayoría de las infecciones virales el tratamiento es sintomático o de soporte, como también se dice. Sin embargo, infecciones severas o con complicaciones secundarias puede ser útil el tratamiento con antivirales, además de manejo instituido en las unidades de terapia intensiva en pacientes inmunocomprometidos. Actualmente disponemos de antivirales con actividad para ciertos virus respiratorios y de los herpes virus. El uso inmediato, o urgente, de medicamentos antivirales puede ser considerado en algunos casos de adolescentes y de adultos, pero se recomienda en infecciones por VV-Z, debido a que esta infección suele ser severa en ellos. De igual manera, los niños inmunocomprometidos, los recién nacidos y las mujeres embarazadas, son grupos de pacientes en los que las infecciones por este virus pueden poner en peligro su vida.

Afortunadamente no todas las infecciones virales requieren de manejo hospitalario, como en los virus respiratorios (ejemplo: virus de la influenza A y B) que pueden causar epidemias por su capacidad de tener anualmente cambios antigenicos frecuentes en sus proteínas, por lo que sólo se puede considerar su manejo en niños, adolescentes y adultos, en situaciones de epidemia. El mensaje a los lectores, es el de evaluar, con base a evidencias

clínicas y por lo informado en la literatura, el beneficio que recibe un paciente al indicarle algún antiviral, selección conforme al tipo de virus y la gravedad de la enfermedad. Es importante señalar que en muchos casos el empleo de antivirales está justificado para el manejo de pacientes intrahospitalizados.

A continuación se presentan los *cuadros 1* y *2* con las recomendaciones de los antivirales usados en las distintas enfermedades descritas en las que se justifica su empleo. Se hace referencia a aquellos que tienen probada utilidad en los niños. Algunos ellos, como cidofovir y famciclovir, entre otros, requieren ser probados en cuanto a su seguridad y efectividad en los niños, en infecciones por VV-Z y VHS.<sup>4,11,17,28-34</sup> Esperando que la pregunta formulada antes (de ¿Cuánto y por qué hay que emplear antivirales en los niños?) haya sido, en parte, contestada, su cabal respuesta podrá lograrla con lo que a continuación se expone en los *cuadros 1* y *2*.

### COMENTARIO FINAL

El número de antivirales actualmente disponibles para tratamiento de ciertas patologías (como las previamente señaladas) en el paciente pediátrico, están aumentando considerablemente. A pesar de que las infecciones virales son la causa más común de morbilidad, insistimos en señalar que una adecuada terapia de soporte (manejo sintomático) continúa siendo la piedra angular en el tratamiento de la mayoría de procesos virales agudos que no requieren de hospitalización. Sin embargo infecciones severas, complicaciones asociadas e infecciones bacterianas agudas secundarias al evento viral pueden requerir mane-

jo en una unidad de terapia intensiva (UTI), siendo los pacientes con ciertas enfermedades de base (ej., VIH, oncológicos, desnutridos, inmunocomprometidos, etc, etc.) los que más riesgo tienen de llegar a una UTI. Indudablemente la terapia de soporte y el conocimiento de los agentes antivirales de uso actual y sus particulares indicaciones pueden aumentar la capacidad del clínico que le permita un uso juicioso y selectivo de esos medicamentos con el objetivo de alcanzar resultados satisfactorios aun en el niño críticamente enfermo.

Es importante tener en mente que la eficacia del manejo antiviral puede ser limitada, y depende de ciertos factores tales como: administración temprana durante el curso de la enfermedad, diagnóstico adecuado (para selección de tratamiento), toxicidad del antiviral y posible desarrollo de resistencia. Independientemente del buen empleo de antivirales, sin lugar a duda la prevención mediante vacunación es la herramienta más útil y el estándar de oro más práctico en la prevención de infecciones virales graves con riesgo de complicación, tales como: Varicela, influenza, hepatitis A y B y en un futuro vacunas contra CMV, VSR, entre otras.

## Referencias

- Center for Evidence Bases Medicine, Universidad de Oxford, <http://cebm.jr2.ox.ac.uk/ebmisisnt.html>, Mayo 2000.
- Harrison ChJ. Antivirales other than for HIV therapy. *Advan Pediatr* 2000; 47: 335-94.
- Whitley RJ. Approaches to therapy of viral infections. *Adv Pediatr* 1987; 34: 89-110.
- Muñoz FM. Critical care in infectious diseases, part II: Antiviral agents in the critically ill child. *Semin Pediatr Infect Dis* 2000; 11: 35-42.
- Straus ES. Introduction to herpesviridae. In: Mandell LG, Bennett EJ, Dolin R, eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 5<sup>th</sup> ed. Churchill Livingstone 2000: 1557-64.
- Whitley RJ, Hutto C. Neonatal herpes, simplex virus infections. *Pediatric Rev* 1985; 7:119-126.
- Corey L. Herpes simplex virus. In: Mandell LG, Bennett EJ, Dolin R. (eds). *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Churchill Livingstone, 5<sup>th</sup> ed. 2000: 1564-1580.
- Coria LJ, Juárez EM, Velazco AVH. Meningoencefalitis viral. Enfoque clínico. *Rev Mex Pediatr* 2001; 68: 252-9.
- Crane N, Lerner A. Herpetic withhold. A manifestation of primary infection with herpes simplex virus type 1 and 2. *J Infect Dis* 1978; 137: 855-6.
- Grose C. Varicella-zoster virus: Pathogenesis of primary infection. In: Arvin AM, Gershon AA, eds: Varicella-zoster virus: *Virology and Clinical Practice*. Cambridge, MA, Cambridge Press, 2000: 105-113.
- Arvin AM. Antiviral therapy for varicella and herpes zoster. *Semin in Pediatr Infect Dis* 2002; 13: 12-21.
- Feldman S, Lott L. Varicella in children with cancer: Impact of antiviral therapy and prophylaxis. *Pediatrics* 1987; 80: 465-572.
- Whitley RJ. Varicella-zoster virus infections. In: Galasso GJ, Whitley RJ, Merigan TC eds. *Antiviral Agents and Viral Diseases of Man*. New York, NY. Raven, 1990: 235-63.
- Jackson MA, Burry VF, Olson LC. Complications of varicella requiring hospitalization in previously healthy children. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11: 441-5.
- American Academy of Pediatrics. *Committee on Infectious Diseases*. Varicella-zoster infections, Red Book 2000: 624-638.
- Caltenco RS, Field JC. Varicela. En: Gómez DB, Coria JJL (eds). *Infectología Práctica en el Paciente Pediátrico*. Ed. Corinter, México. 1<sup>a</sup> ed. 2003: 188-191.
- Gershon AA. Varicella-zoster virus: Prospects for control. *Advanc Pediatr Infect Dis* 1995; 10: 93-124.
- Srabstein JC, Morris N, Larke B et al. Is there a congenital varicella syndrome? *J Pediatr* 1974; 84: 239-243.
- Da Silva O, Ilammerbert O, Chance GW. Fetal varicella syndrome. *Pediatr Infect Dis J* 1990; 9: 854-855.
- Crumpacker SC. Cytomegalovirus. In: Mandell LG, Bennett EJ, Dolin R. (eds.). *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Churchill Livingstone, Philadelphia. Fifty Ed. 2000: 1586-1598.
- Canpolat C, Culbert S, Gardner M et al. Ganciclovir prophylaxis for cytomegalovirus infection in pediatric allogeneic bone marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 1996; 17: 589-593.
- Couchoud C, Cucherat M, Haugh M et al. Cytomegalovirus prophylaxis with antiviral agents in solid organ transplantation: A meta analysis. *Transplantation* 1998; 65: 641-647.
- Nigro G, Krzysztofiak A, Bartmann U et al. Ganciclovir for cytomegalovirus associated liver disease in immunocompetent or immunocompromised children. *Arch Virol* 1997; 142: 573-580.
- Schooley TR. Epstein-Barr virus (Infectious mononucleosis). In: Mandell LG, Bennett FJ, Dolin R. (eds). *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Churchill Livingstone, Philadelphia. Fifty Ed. 2000: 1599-1613.
- Kaiser L, Couch RB, Galasso GJ et al. First International Symposium on Influenza and Other Respiratory Viruses: Summary and overview. Kapalua, Maui, HI, December 4-6, 1998. *Antiviral Res* 1999; 42: 149-176.
- Breese CH. Respiratory syncytial virus and parainfluenza virus. *NEJM* 2001; 344: 25: 1917-1828.
- Johnston SL, Pattermore PK, Sanderson G et al. Community study of role of viral infection in exacerbations of asthma in 9-11 year old children. *BMJ* 1995; 310: 1225-1229.
- González SN, Saltiger SP. Antivirales. En: González SN, Saltiger SP eds. *Antimicrobianos, Antivirales, Antiparasitarios, Antimicóticos e Immunomoduladores*. 5<sup>a</sup> ed. México: McGraw-Hill 2001: 210-229.
- Kimberlin WD. Acyclovir derivates and other new antiviral agents. *Semin Pediatr Infect Dis* 2001; 12: 224-34.
- Wood JA. Drug therapy. Acyclovir: A decade later. *NEJ* 1992; 327(11): 782-7.
- Prober ChG. Antiviral therapy for influenza virus infections. *Semin Pediatr Infect Dis* 2002; 13: 31-9.
- Lin TZ, Huang YCh, Ning HCh, Hsueh Ch. Oral acyclovir prophylaxis of varicella after intimate contact. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16(12): 1162-1165.
- Kumagai T, Kamada M, Igarashi Ch, Yuri K, Furukawa H, Chiba S et al. Varicella-zoster virus-specific cellular immunity in subjects given acyclovir after household chickenpox exposure. *J Infect Dis* 1999; 180: 834-7.
- White ChB, Hawley WZ, Harford DJ. The pediatric resident susceptible to varicella: Providing immunity through postexposure prophylaxis with oral acyclovir. *Pediatr Infect Dis J* 1994; 13: 743-4.

### Correspondencia:

Dr. José de Jesús Coria Lorenzo,  
Dpto. de Infectología  
Hospital Infantil de México  
Federico Gómez  
Dr. Márquez 162, Col Doctores,  
Delegación Cuauhtémoc  
C.P. 06720, México D.F., México.