

Artículos de revisión

Revista de Enfermedades Infecciosas en Pediatría Vol. XXI Núm. 82

Dr. José de Jesús Coria Lorenzo.^{1*}
Dr. Fabián Llorens Torres.²
E.M. Jesús Armando Coria Guerrero.³

¹ Pediatra Infectólogo Adscrito al Departamento de Infectología del Hospital Infantil de México Federico Gómez, SS.

² Médico Farmacéutico, Profesor de la Sección de Investigación de la Escuela Superior de Medicina del Instituto Politécnico Nacional, IPN y Miembro de la American Association for Microbiology.

³ Universidad Anáhuac, Facultad de Medicina.

Ribavirina como tratamiento para varicela: experiencia en México

Resumen

La varicela es una enfermedad viral aguda propia de la infancia (pero no exclusiva de ella) y altamente contagiosa, que se manifiesta, por lo regular, con síntomas leves asociados a una erupción vesicular con formación final de costras. Sin embargo, esta infección puede ocasionar diversos tipos de complicaciones importantes en diferentes órganos y sistemas, y causar, incluso, la muerte del paciente. El tratamiento antiviral en el paciente por lo demás sano pocas veces está recomendado, no obstante, existen algunas justificaciones para su empleo tanto en pacientes inmunocompetentes como inmunocomprometidos. Revisamos algunos estudios de la experiencia en México con uno de los antivirales recomendados en el tratamiento contra la varicela.

Palabras clave: ribavirina, varicela, tratamiento.

Abstract

Varicella is an acute viral disease own of the childhood, but nonexclusive of this one. Highly contagious, that pronounces with slight symptoms associate to a vesicular eruption with final scab formation; but that can get to present different types from complications at different organs and systems from important way causing the death of the patient. The antiviral treatment in the patient by other hand healthy not very often this recommended, despite of this exists some justifications of their use in both healthy as immunocompromised patients. We reviewed some studies of the experience in Mexico with one of antivirals recommended in the treatment against varicella.

Key words: ribavirin, treatment, varicella.

Introducción

La varicela es una enfermedad viral común, benigna y autolimitada, pero altamente contagiosa. Es propia, más no exclusiva de la infancia, ya que día con día es más frecuente encontrar pacientes adultos con este padecimiento. En este grupo etáreo, esta enfermedad es más severa, y en la mujer embarazada, es grave tanto para ella como para el producto. Asimismo, es bien conocido que en el paciente inmunocomprometido, incluyendo al neonato, la varicela tiene un curso grave. A su vez, los casos secundarios intradomiciliarios suelen ser más severos que los primarios.

El agente causal es el virus varicela zoster (VVZ), y se transmite por la vía respiratoria, por medio de las gotitas de fludged que un individuo susceptible respira. El virus ingresa y lleva a cabo su primer replicación en el tejido linfático; la vía respiratoria superior (orofaringe) es el sitio inicial, lo cual explica los síntomas prodrómicos respiratorios; 96 horas después se presenta una viremia primaria que permite la diseminación del virus al

*Correspondencia:

Dr. José de Jesús Coria Lorenzo

Dirección: Dr. Márquez 162, Col. Doctores, Delegación Cuauhtémoc, C.P. 06720, México, D.F.

e-mail: jjcoril@yahoo.com

hígado, bazo, y en general, al sistema reticuloendotelial, donde se produce una segunda replicación y, diez días después, una segunda viremia, que ayuda a diseminar el virus a todos los órganos, incluyendo piel y mucosas, donde se presenta una última replicación en piel, que da por resultado el exantema maculopapulo-vesicular característico. Cabe mencionar que también puede existir enantema, caracterizado por lesiones en mucosas y superficies internas, incluyendo mucosa orofaríngea, esófago, recto, uretra, vulva y vagina, lo que puede explicar los síntomas propios de las lesiones, de acuerdo con el sitio en que aparecen.

El periodo de contagio se extiende desde uno a dos días previos a la aparición del exantema, y hasta uno o dos días después de la aparición del último brote de lesiones, ya que el líquido contenido en ellas está rídicamente cargado de virus, y una vez que la vesícula rompe, libera las partículas potencialmente infectantes. Sin embargo, cuando las lesiones en su totalidad se encuentran en etapa de costra, prácticamente ha desaparecido el riesgo de contagio. Es importante recordar que en el paciente inmunocomprometido los periodos, tanto de contagiosidad como de transmisión, son mayores a diferencia del paciente inmunocompetente. En este sentido, 90% de los individuos susceptibles expuestos al VVZ desarrollan varicela después del contacto con un individuo enfermo.¹⁻²

Respecto a las complicaciones, en aquellos pacientes que las presentan, la mortalidad puede llegar a 20%. Las complicaciones más preocupantes son aquellas de carácter neurológico (ataxia cerebelosa y encefalitis), seguidas de bronconeumonía y variedades hemorrágicas; sin embargo, éstas son raras y con mayor frecuencia se observan infecciones de piel y tejidos blandos, en las cuales la sobreinfección por *Streptococcus pyogenes* y *Staphylococcus aureus* juegan un papel importante. De estas dos, la infección causada por *S. pyogenes* es relevante, ya que puede llegar a provocar un síndrome de choque tóxico y la muerte del paciente. La causa más frecuente de muerte en adultos es la neumonía viral primaria, y en niños es la encefalitis y las complicaciones sépticas, con una tasa de mortalidad de dos por cada 100,000 niños, misma que aumenta particularmente en pacientes desnutridos, y sobre todo en inmunodeficientes, en quienes alcanza 25%. Los neonatos que desarrollan varicela entre los cinco y diez días de vida, y aquellos en que la madre adquiere la enfermedad cinco días antes del alumbramiento o dos después del parto, tienen un riesgo elevado de desarrollar varicela generalizada y grave con tasa de mortalidad igual o mayor a 30%.³⁻⁷

Justificación del tratamiento

Generalmente, los pacientes con varicela son llevados a la consulta en las primeras 24 a 48 horas de iniciado el exantema, donde los síntomas como fiebre, malestar general, irritabilidad y anorexia están presentes. Es también durante esta etapa cuando se debe prever el riesgo de complicaciones, dependiendo si se trata de una varicela leve, moderada o grave. Es a partir de este último aspecto, a mediados de la década de los 80, cuando se comenzó a considerar el uso de la terapia antiviral para varicela con la introducción de la ribavirina y poco después del aciclovir, ambos nucleósidos análogos de la guanósina. A pesar de esto, el tratamiento antiviral en pacientes inmunocompetentes ha sido controvertido; sin embargo, se acepta que puede reducir la severidad y la duración del padecimiento, y posiblemente podría influir en la incidencia de complicaciones, con la salvedad que éste se inicie dentro de las primeras 24 a 48 horas de inicio del cuadro clínico. Para demostrar esto último, fue necesario realizar una serie de estudios con el fin de evaluar el comportamiento de la terapia antiviral en pacientes inmunodeprimidos o inmunocomprometidos con varicela; sin embargo, aún es necesario llevar a cabo estudios con un mayor número de pacientes que logren determinar el efecto antiviral en este tipo de pacientes. Actualmente, las justificaciones para el tratamiento en el paciente inmunocompetente o por lo demás sano, con un cuadro activo de varicela, son las siguientes:

- Secundarismo intrafamiliar.
- Riesgo de varicela grave.
- Paciente con más de 500 lesiones en las primeras 24 horas de iniciado el cuadro.
- Por lo demás sano, pero con dermatosis crónica, atopias cutáneas, tratamiento prolongado con salicilatos, cursos cortos o intermitentes con esteroides (incluyendo inhalados).
- Neumopatía crónica.

Se han estudiado de manera más reciente otros antivirales, tales como valaciclovir o penciclovir, esto como parte del arsenal terapéutico contra la varicela. Ribavirina tiene importantes características farmacológicas y posológicas, y es capaz de inhibir enérgicamente la replicación viral mediante la inhibición de las enzimas virales específicas ADN y ARN polimerasas involucradas, así como la inhibición de la guanilación y metilación del ARN mensajero viral; ambos, fenómenos cruciales para la producción de partículas virales nuevas (**Figura 1 y Figura 2**).⁸⁻⁹

Estudios en México

Desde 1988, se han desarrollado diversos estudios que describen los efectos de la ribavirina en pacientes con varicela. González Saldaña y cols. estudiaron 60

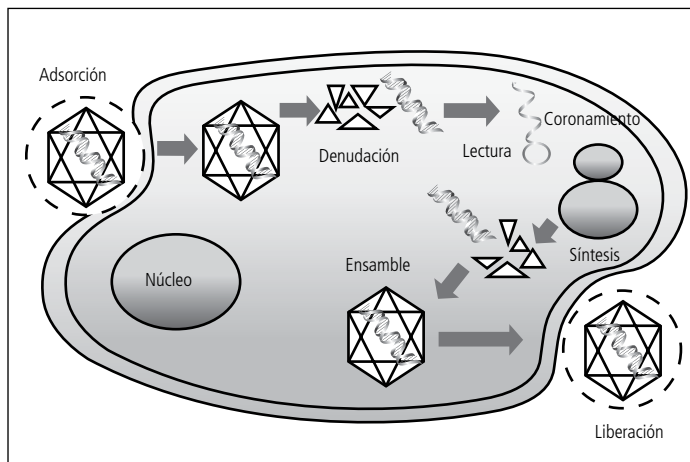


Figura 1. Replicación viral. La producción de copias o réplicas del virus consta de seis pasos: adsorción, penetración, denudación o desenvoltura, biosíntesis, ensamble y liberación.

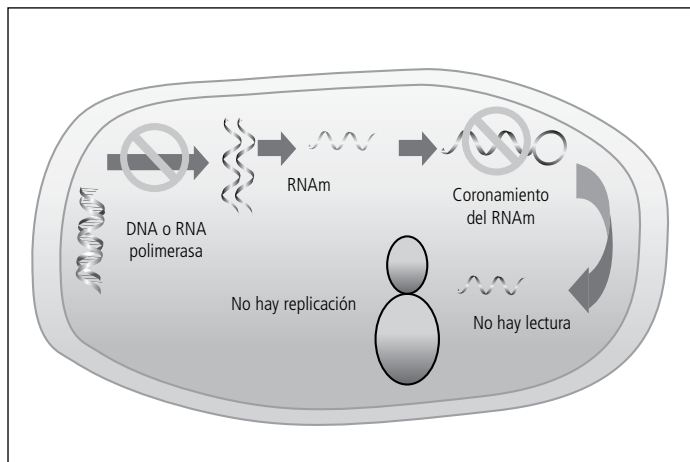


Figura 2. Sitios de acción en la replicación viral. Inhibición de enzimas específicas.

niños inmunocompetentes del Instituto Nacional de Pediatría (INP) en un estudio doble ciego comparado con placebo. El antiviral y el placebo se administraron a las 48 horas de haber iniciado el cuadro de varicela. Los autores evaluaron de manera diaria la aparición de nuevos brotes, el número de vesículas por brote y la duración de las vesículas, así como la presencia

y la duración de la sintomatología como fiebre, malestar general y prurito. La edad promedio de los pacientes fue de 4.0 para el grupo de ribavirina y de 5.8 años para el grupo que recibió placebo. Todos los pacientes presentaron brotes, incluso, a las 24 horas de iniciado el tratamiento; sin embargo, a partir de las 48 horas dejaron de aparecer brotes en 36.6% de los pacientes tratados con ribavirina, y hacia las 72 horas, 66.6% de los casos tratados con el antiviral no tuvieron nuevos brotes, mientras que el doble de pacientes con placebo continuaba presentando nuevas lesiones. El número de nuevas lesiones también mostró una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.02$) a favor del grupo tratado con ribavirina; de este modo, los resultados muestran beneficios ostensibles del tratamiento antiviral en pacientes inmunocompetentes.¹⁰

Por otra parte, se realizó otro estudio en 1988 por el Dr. Arredondo y cols., en el Hospital Infantil de México Federico Gómez, el cual incluyó a 30 niños en un análisis prospectivo, longitudinal y doble ciego, el cual comparó ribavirina contra placebo. Se incluyeron a 30 pacientes inmunocompetentes, dos grupos de 15 niños (siete hombres y ocho mujeres) al azar; en uno de los grupos se administraron ribavirina vía oral, a dosis de 20 mg/kg/día cada seis horas por siete días, y en el otro sólo placebo. El antiviral y el placebo se administraron a las 48 horas de evolución del cuadro de varicela. Los autores evaluaron de manera diaria la aparición de nuevos brotes, el número de vesículas por brote y la duración de las vesículas, así como la presencia y la duración de sintomatología (fiebre, malestar general y prurito). La edad promedio fue de 4.0 y 5.8 años, respectivamente. A pesar de que no hubo diferencia significativa en cuanto a la duración de la fiebre en ambos grupos, sí se demostró que la presencia de nuevos brotes fue menor en el grupo tratado con ribavirina. Aunado a ello, en el grupo placebo se presentó un segundo brote en 100% de los casos, mientras que en el grupo tratado con ribavirina sólo 66% ($p < 0.02$). Hubo un tercer y cuarto brote de 46% vs. 73%, y de 6% vs. 26% para los grupos de ribavirina y placebo, respectivamente.

Asimismo, se demostró una reducción en la cantidad de vesículas en los diferentes brotes del grupo tratado con ribavirina en comparación con el control. Cuatro pacientes (dos por grupo) no registraron malestar general, pero a las 24 horas de iniciado el antiviral, éste desapareció en 11 de 13 pacientes en el grupo de ribavirina, y sólo en cinco de 13 sujetos en el grupo control ($p < 0.05$). El prurito se manifestó por igual en las primeras 24 horas de iniciado el tratamiento y se continuó en 53% de los pacientes, comparado con 86% del grupo placebo, y a las 48

horas, 20% de los pacientes tratados con ribavirina vs. 53% de los tratados con placebo continuaron con prurito. Los autores concluyen que hubo una eficacia terapéutica significativa con el uso de ribavirina en la varicela, sobre todo cuando el paciente recibe el medicamento dentro de las primeras 48 horas de iniciado el cuadro. Considerando el hecho de que hubo un menor número de vesículas en los brotes subsecuentes en los niños que tomaron ribavirina, se sugiere que la acción de este antiviral es rápida.¹¹

Dillman y cols. también estudiaron los efectos del uso de este antiviral en 35 pacientes con inmunodepresión asociada a terapia esteroide, en comparación con un control histórico de pacientes que no recibieron terapia antiviral; todos ellos incluidos en un estudio abierto prospectivo y longitudinal. Entre los resultados obtenidos, destaca una pronta mejoría con la desaparición de la fiebre en 97.1% de los pacientes, comparado con tan sólo 33% del grupo control; además, el malestar general desapareció al tercer día en 45% vs. 10% en el grupo del antiviral y el testigo, respectivamente. Al igual que en otros estudios, de igual manera se observó una disminución importante en el número de brotes y lesiones por brote al cuarto y quinto día de tratamiento, con diferencias estadísticamente significativas. Se estableció el criterio de curación en lo que se refiere a la ausencia de nuevos brotes y se encontró que, al quinto día de tratamiento, 97.8% de los niños tratados con ribavirina estaban curados, contra menos de 20% en el grupo testigo. Si bien estos datos demuestran la eficacia de la terapia antiviral, el dato más contundente es el parámetro de mortalidad, que se redujo a 3% en comparación con el grupo testigo entre quienes se documentó 20%. Esto nos permite concluir que la ribavirina es una terapia eficaz y segura, al no reportarse reacciones adversas tras su administración.¹²

El estudio de Llorens y cols., aunque carece de un grupo control (lo cual hace que sus resultados sean relativos), se propuso conocer la eficacia de la ribavirina; es decir, si la eficacia reportada en estudios controlados era comparable en población abierta, en quienes no es posible seleccionar o determinar criterios tan estrictos de control. En este estudio abierto se logró incluir a 494 pacientes, reclutados entre agosto de 1995 y abril de 1996, quienes fueron tratados con ribavirina. Se estableció como criterio de curación el que no presentaran nuevos brotes y que todas las lesiones se encontraran en etapa de costra. Se reportaron 70% de pacientes curados a los siete días de iniciado el tratamiento, y para la segunda visita, 99.8% estaba recuperado, 61.5% de los cuales no tenían lesión alguna, 33.5% tenían lesiones escasas en eta-

pa de costra y 4.8% tan sólo presentaban residuos de tejido cicatricial. Otro dato que llama la atención, en opinión de autor, es el hecho de que la fiebre desapareció rápidamente, eliminando la necesidad de administrar antipiréticos (como todos los AINE) que pudieran entorpecer el proceso cicatricial. El comportamiento de la anorexia, la irritabilidad y el malestar general fueron también favorables, síntomas que desaparecieron, en la mayoría de los casos, durante los primeros días del tratamiento. Un dato adicional de interés fue el tiempo de evolución hasta el primer contacto con el médico tratante, pues se registró un promedio de 2.6 días (+/- 1.2); esto podría implicar que el uso de otros antivirales no específicos contra VVZ lleguen a ser administrados de manera irracional en las primeras 24 a 48 horas de iniciado el cuadro, y por consecuencia, ser causa de fracaso terapéutico.¹³

Se realizó un estudio (no publicado) en 1995 en el Instituto Nacional de Pediatría (INP) y presentado en el XVI Congreso Interamericano de Infectología Pediátrica, en el cual se estudió la administración de ribavirina (profiláctica) en la prevención de la varicela nosocomial. Se trató de un estudio cuasiexperimental realizado a raíz de un evento de posible brote de varicela intrahospitalaria, con la finalidad de reducirlo y controlarlo. Se incluyeron aleatoriamente a 35 pacientes inmunocompetentes susceptibles de desarrollar la varicela. Los rangos de edad fueron de 0 a 120 meses. Sólo 21 pacientes recibieron profilaxis y 14 se dejaron sin ella. Del total de pacientes que recibieron profilaxis, sólo un caso (5%) desarrolló el cuadro de varicela y seis niños (42.8%) que no la recibieron presentaron varicela durante su estancia intrahospitalaria. A la fecha no hay estudios que evalúen la utilidad de la ribavirina en la prevención de varicela nosocomial. En este estudio, el número pequeño de pacientes analizados (por tan sólo tratarse de un análisis de estudio de brote) no permite mayores conclusiones más allá del antecedente de que este tratamiento puede ser una alternativa en la profilaxis contra la varicela en pacientes susceptibles de padecerla.¹⁴

Finalmente, Becerril y cols. llevaron a cabo un estudio comparativo con 60 pacientes que recibieron ribavirina o aciclovir a las dosis recomendadas; si bien los resultados en general muestran semejanzas, cabe señalar que en el grupo ribavirina, 17.24% de los pacientes no presentó nuevos brotes a partir del primer día de tratamiento, mientras que en el grupo aciclovir todos los pacientes continuaron con nuevos brotes a pesar del antiviral. Para el tercer día de tratamiento, 79.31% de los enfermos estaban libres de nuevos brotes, comparado con 44.83% en el grupo

de aciclovir; sin embargo, como es lógico, al transcurrir los días los promedios se van homologando. No obstante, se observó una tendencia a la mejoría, más temprana en quienes fueron tratados con ribavirina, lo que podría traducirse en una mejoría tempranamente ostensible para el paciente y una menor angustia en los padres.¹⁵

Análisis de estudios

Si bien es cierto que en México hay pocos estudios al respecto, cinco de los seis trabajos analizados (incluyendo el que se hizo de profilaxis) se enfocaron en el grupo de pacientes de cuatro a seis años, en los que se puso particular cuidado de que la ribavirina se iniciara en el tiempo recomendado (dentro de las primeras 48 horas). Lo relevante de estos estudios es que demostraron que, en el primer día postratamiento, los pacientes que recibieron ribavirina no desarro-

llaron un nuevo brote y, por ende, se disminuyó el número de vesículas y, gracias a ello, la posibilidad de complicaciones, sobre todo de piel y tejidos blandos (las más comunes asociadas sobre todo con el raspado). También se observó que se acortó la presencia de fiebre, al igual que la sintomatología general (incluyendo el prurito) en quienes recibieron ribavirina. Aun en el comparativo de aciclovir vs. ribavirina, la mejoría fue mayor en quienes recibieron esta última, a pesar de que mostraron resultados de eficacia similares en el transcurso de la enfermedad. Sólo un estudio evaluó a los pacientes inmunocomprometidos, mismo que mostró resultados similares a los observados en pacientes inmunocompetentes. Cabe señalar que en ninguno de los trabajos se vieron reflejadas complicaciones infecciosas asociadas. En su mayoría, la dosis empleada fue acorde a las recomendaciones generales (de 15 a 20 mg/kg/día). El análisis de estos estudios nos permite considerar a la ribavirina como una buena opción en la terapéutica contra la varicela.

Conclusiones

Con los pocos estudios que tenemos en México en pacientes inmunocompetentes, podemos concluir que la administración de ribavirina para el tratamiento de la varicela es una estrategia eficaz que impacta en la evolución de la enfermedad, reduce el número de brotes y lesiones, y acorta la duración de la patología, lo que mejora la sintomatología asociada y, en forma secundaria, disminuyen las complicaciones infecciosas de piel y tejidos blandos. Una evidencia contundente de su eficacia son los resultados obtenidos en pacientes inmunodeprimidos, quienes dependen fundamentalmente de la eficacia antiviral para controlar la enfermedad. Por otro lado, la dosificación de la ribavirina es más cómoda y fácil de cumplir, tanto para los padres como para el paciente, lo que puede repercutir de manera positiva en el éxito del tratamiento. En lo posible, habrá que hacer más estudios que nos permitan continuar evaluando el beneficio de la ribavirina.

Referencias

1. Pérez EJ, González NS. Varicela. En: González NS, Torales AT, Gómez DB. (Eds.). *Infectología Clínica Pediátrica*. Editorial McGraw-Hill. México, 2004. Pp. 377-402.
2. Papadopoulos AJ, Schwartz RA, Janniger CK. Chickenpox. *Cutis* 2000;65(6):355-8.
3. Arvin A. Varicella-zoster virus. *Clin Microbiol Rev* 1996;9:361-81.
4. Coria JIL, Escalante A, Rosales REU, Gómez DB, Juárez ME. Complicaciones en niños hospitalizados con varicela según su competencia inmunológica. *Rev Mex Ped* 2004;71(4):178-81.
5. Baley JE, Toltzis P. Viral infections. In: Fanaroff and Martin (Eds.). *Neonatal-Perinatal Medicine*. 7th edition. Mosby Editors. St. Louis, 2002. p. 766.
6. Pugh RN, Omar RI, Hossain MM. Varicella infection and pneumonia among adults. *Int J Infect Dis* 1998;2:205-10.
7. Waring JJ, Neuburger K, Greever EF. Severe form of chickenpox in adults. *Arch Intern Med* 1942;69:384-408.
8. American Academy of Pediatrics. Varicella-zoster infections. In: Pickering LK. (Ed.). *Red Book: 2003 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 26th edition. Elk Grove Village Ill: American Academy of Pediatrics. United States, 2003. Pp. 672-86.
9. Suga S, Yushikawa T, Yazaki T, Ozaki T, Asano Y. Dose-dependent effects of oral aciclovir in the incubation period of varicella. *Acta Paediatr* 1996;85:1418-21.
10. González N, Saltigeral P, Castañeda J, Hernández M. Tratamiento con ribavirina en niños con varicela. *Rev Enf Infec Ped* 1988;1(6).
11. Arredondo JLG, Sánchez MT. Tratamiento de la varicela con ribavirina: estudio doble ciego. *Invest Med Internac* 1988;15:248-52.
12. Dillmann C, Lozano L, Garibay M, Fortuño V. Tratamiento de la varicela con ribavirina en niños inmunodeprimidos. *Rev Enf Infec Ped* 1990;4(14).
13. Llorens TF, et al. Tratamiento de la varicela con ribavirina. Estudio de efectividad en población abierta. *Rev Mex Pediat* 1996;63(6):269-74.
14. Coria JIL, González NS, Aurea MS, Martínez RS. Profilaxis de varicela nosocomial mediante la administración de ribavirina en niños inmunocompetentes. Abstract XVI. Congreso Interamericano de Infectología Pediátrica.
15. Becerril PR, Pérez IV, Reyes BME, Salgado CM, Esquivel MC, et al. Evaluación del tratamiento de la varicela con ribavirina o aciclovir en niños. *Rev Enf Infec Ped* 2003;16(63).