

Dr. Roberto Becerril Plata^{1*}
Dra. María Enriqueta Reyes Bravo¹
Dra. María del Carmen Fuentes Cuevas¹
Dr. Miguel Garibay Valencia²

¹ Hospital Para el Niño del Instituto Materno Infantil del Estado de México.

² Sociedad Americana de Microbiología.

Evaluación del tratamiento de la varicela con ribavirina o metisoprinol en niños

Resumen

Antecedentes: La ribavirina (RB) ha demostrado su actividad antiviral contra el virus de la varicela zoster (VZV) en niños inmunocompetentes e inmunocomprometidos. El metisoprinol (MET) ha sido propuesto como un agente con propiedades antivirales contra VZV.

Objetivo: Comparar la eficacia antiviral de la RB contra MET por vía oral en niños sanos con varicela.

Métodos: Se incluyeron a 67 niños sanos entre 2 y 10 años, con diagnóstico clínico de varicela con menos de 48 horas de inicio del padecimiento y, posterior a la firma del consentimiento informado de sus padres o tutores, se incluyeron en un estudio prospectivo, longitudinal abierto comparativo entre dos grupos homogéneos de RB (n=33) y MET (n=34). Los pacientes fueron evaluados todos los días durante los primeros ocho días y posteriormente cada tercer día hasta el día 18. Durante el periodo de observación se evaluó la presencia de fiebre, malestar general, prurito, número de vesículas, número de brotes y formación de costras. Los pacientes fueron asignados al azar a uno de los dos grupos de tratamiento: el grupo A recibió RB 20 mg/kg/día y el grupo B recibió MET 100 mg/kg/día. Ambos tratamientos se administraron por vía oral durante un periodo de cinco días.

Resultados: El número de vesículas al día cinco fue de 12.24 ± 32.84 vs. 59.03 ± 118.09 ($p=0.032$) para RB y MET respectivamente. El número de pacientes con nuevos brotes disminuyó significativamente al día cuatro en el grupo RB 1/33 (3.03%) vs. MET 7/34 (20.58%) ($p=0.03$). El número de pacientes sin prurito al día cinco fue de 29/31 (93.5%) para RB vs. 22/31 (71.0%) para MET ($p=0.02$). El malestar general desapareció a partir del día 2 en 16/19 (84.2%) pacientes de RB vs. 10/21 (47.6%) de MET ($p=0.017$).

Conclusiones: En nuestro estudio la ribavirina disminuyó el número de lesiones, el número de pacientes con nuevos brotes y redujo la duración del malestar general, por lo que puede considerarse como un tratamiento efectivo de la varicela en niños sanos. El metisoprinol no pudo demostrar un efecto favorable sobre la evolución de la varicela y no debe considerarse como tratamiento de este padecimiento en niños sanos.

Palabras clave: Ribavirina, metisoprinol, varicela, inmunocompetentes, pediatría, tratamiento antiviral.

Abstract

Background: Ribavirin (RB) has demonstrated antiviral activity against varicella-zoster virus VZV in immunocompetent and immunocompromised children. Metisoprinol (MET) has claimed to have antiviral proprieties against VZV.

Objective: To evaluate the antiviral efficacy of oral RB and MET in varicella.

Methods: A prospective, longitudinal, comparative single blind study with RB (n=33) and MET (n=34). There were no statistical differences between groups at baseline. The study included 67 healthy children between 2 and 10 years old, with clinical diagnosis of varicella, with less than 48 hours of start of disease. An informed consent by the parents/tutors was included to the study.

*Correspondencia:

Dr. Roberto Becerril Plata

Dirección: Servicio de Infectología, Hospital para el niño del Instituto Materno Infantil del Estado de México. Paseo Colón s/n, Col. Isidro Fabela, C.P. 50170, Toluca, Estado de México.

Correo electrónico: atacevesz@hotmail.com

Patients were evaluated every day for the first eight days and every other day up to 18 days. Along the observation period, the presence of fever, malaise, pruritus, number of vesicles, crops and crust formation were recorded. Patients were randomly assigned to treatment group: group A received RB 20 mg/kg/day, and group B received MET 100 mg/kg/day, both treatments by oral route for a five days period.

Results: The number of vesicles at day five were 12.24 ± 32.84 vs. 59.03 ± 118.09 ($p=0.032$) for RB and MET, respectively. The number of patients with new crops decreased significantly at day four in RB group 1/33 (3.03%) vs. MET 7/34 (20.58%) ($p=0.03$). Patients without pruritus at day five were 29/31 (93.5%) for RB vs. 22/31 (71.0%) for MET ($p=0.02$). Malaise disappeared at day two in 16/19 (84.2%) patients of RB vs. 10/21 (47.6%) of MET ($p=0.017$).

Conclusion: In our study, RB decreased the number of lesions, the number of patients with new crops, and reduced malaise and can be considered as an effective treatment of varicella. Metisoprinol did not show a favorable effect on the clinical evolution of varicella and should not be considered as a treatment for this disease in otherwise healthy children.

Keywords: Ribavirin, metisoprinol, varicella, immunocompetents, pediatrics, antiviral treatment.

Introducción

La varicela es una enfermedad viral aguda generalizada, que tiene un inicio súbito con fiebre ligera, malestar general moderado y una erupción cutánea maculopapular, por unas horas, y vesicular por 3 a 4 días. Las vesículas son monoculares y se colapsan a la punción. Las lesiones se presentan usualmente en brotes sucesivos, encontrándose diferentes etapas de evolución al mismo tiempo y tienden a ser más abundantes en las partes cubiertas del cuerpo, más que en las descubiertas. Estas pueden aparecer en piel, cuero cabelludo, membranas mucosas de la boca, tracto respiratorio superior y conjuntiva.

El agente infeccioso es el Herpesvirus 3 humano (virus varicella-zoster), miembro del grupo Herpesvirus,¹ el período de incubación puede ser de siete a 21 días. La vía de transmisión es de contacto directo, persona a persona, fomites o diseminación aérea del fluido de las vesículas o secreciones del tracto respiratorio en la varicela.^{2,3}

El período de transmisión puede ser de hasta cinco días, pero lo más frecuente es de uno a dos días antes del inicio del exantema, y hasta que la última vesícula se convierta en costra.

En México la varicela es una de las 20 enfermedades infectocontagiosas más frecuentes (lugar 12 en 2007). La Dirección General de Epidemiología de la Secretaría de Salud reportó durante el periodo de enero a diciembre de 2007 un total de 316,651 casos de varicela; la incidencia a nivel nacional es de 299.32 casos por 100,000 habitantes. Los estados que presentaron un mayor número de casos son: Estado de México 35,431 (11.52%), Distrito Federal 28,917 (9.41%), Jalisco 23,601 (7.68%) y Veracruz 18,598

(6.05%). La mayor incidencia se reportó entre los meses de enero a junio con 241,747 casos (76.74%), teniendo su pico máximo en los meses de febrero (10.03%), marzo (12.83%), abril (15.52%), mayo (11.91%) y junio (10.10%). Los grupos de edad afectados con mayor frecuencia fueron: <4 años 36.56%, 5-14 años 40.25%, 15-24 años 12.11% y 24-44 años 9.92%. Durante 2008 la misma dependencia reportó 317,965 casos de varicela, presentándose una disminución de 0.41% en comparación al año anterior.⁴

Actualmente, la ribavirina y el aciclovir se pueden considerar como tratamientos antivirales específicos para infecciones causadas por varicella zoster,⁵⁻⁷ no así el metisoprinol que no ha demostrado su efectividad en estudios clínicos controlados.^{8,9}

La ribavirina, nucleótido análogo a la guanósina, impide la replicación viral al interferir en tres pasos importantes de ésta: a) inhibición de las enzimas virales específicas (DNA polimerasa, RNA polimerasa); b) inhibición de la guanilación y metilación del extremo 5' del mRNA viral; y c) inhibición de la síntesis de polipéptidos virales necesarios para la replicación viral. Por ello, es considerada como un antiviral de amplio espectro y ha demostrado su utilidad en el tratamiento de la varicela.^{5-7,10-12} Por su parte, el metisoprinol tiene actividad estimulante sobre la inmunidad celular.¹³

En el humano se ha observado que el metisoprinol mejora la respuesta inmune al restaurar la inmunosupresión inducida por virus, se ha reportado que tiene un efecto tanto *in vitro* como *in vivo* sobre las células natural killer.¹⁴ La actividad del metisoprinol está más relacionada con su efecto para mejorar la respuesta inmune secundaria a la infección viral.^{15,16} Por lo tanto, el metisoprinol no es específicamente un agente antiviral en términos de interferir con la replicación viral sino que su actividad está relacionada más bien con la restauración de la interacción huésped-virus.

En nuestro país se ha utilizado el metisoprinol para el manejo de diversas infecciones virales, pero no existe un soporte con estudios clínicos que avale la utilidad de este compuesto en las mismas. Es por esto que se diseñó el presente estudio para comparar la efectividad terapéutica de la ribavirina, un agente antiviral de amplio espectro, contra el metisoprinol para el tratamiento de la varicela.

Material y métodos

Estudio abierto, prospectivo, longitudinal, simple ciego, comparativo entre ribavirina y metisoprinol, que incluyó pacientes entre 2 y 10 años, de ambos géneros, con diagnóstico clínico de varicela y con menos de 48 horas de inicio de la aparición del exantema, que no hubieran recibido medicamentos antivirales por lo menos 3 semanas antes de su ingreso al estudio y sin enfermedad infecciosa concomitante. Se requirió del consentimiento informado firmado por alguno de los padres o tutores de los pacientes para participar en el estudio.

Los pacientes fueron evaluados diariamente por el investigador a partir de su ingreso y hasta un día después de que dejaran de aparecer nuevas lesiones, posteriormente cada tercer día hasta el día 18. Durante el período de evaluación la madre del paciente recopiló la presencia de fiebre, malestar general, prurito, número de vesículas y presencia de costras en un formato de evaluación. Este se entregó al investigador en cada visita para su revisión y captura de la información en las formas del estudio. Con base en dicha información y en las revisiones clínicas, el investigador calculó el número de brotes, duración y número de las vesículas.

Los pacientes fueron asignados al azar, en dos grupos de tratamiento: el grupo A recibió ribavirina en solución oral a dosis de 20 mg/kg/día, dividido en tres dosis; y el grupo B metisoprinol a dosis de 100 mg/kg/día, dividido en 4 dosis. La duración del tratamiento fue de cinco días, el cual se inició posterior a la evaluación del paciente, el cual debía cumplir con los criterios de inclusión. Los pacientes fueron tratados de forma ambulatoria en la consulta externa del hospital; se prohibió el uso de cualquier medicamento tópico, antipruriginoso y antihistamínico, sólo se permitió el uso de paracetamol en caso de fiebre elevada.

El estudio fue revisado y aprobado por el Comité de Investigación y Ética de la institución, antes de iniciar la captura de pacientes.

En los grupos ribavirina y metisoprinol fueron comparadas las características demográficas, la edad, el tiempo de evolución del padecimiento antes del inicio del tratamiento y el número de nuevas vesículas, utilizando la prueba de t de Student; Chi cuadrada para el género y la fiebre, y la duración (en días) de la aparición de nuevas vesículas, fiebre, prurito y malestar general; y prueba exacta de Fisher para los pacientes con nuevos brotes.

Resultados

De los 67 pacientes incluidos en el estudio, 33 fueron asignados al grupo de ribavirina y 34 al de metisoprinol. Los datos demográficos de los pacientes se muestran en las **Tablas 1 y 2**. Con base en estos datos se determinó que los grupos eran homogéneos y comparables entre sí, al no encontrarse diferencias estadísticamente significativas.

Se evaluó la presencia de fiebre (temperatura axilar ≥ 37.5 °C) a lo largo del período de tratamiento y de valoración. Al inicio del estudio, 16 pacientes de cada grupo presentaron fiebre; la mayoría de ellos dejó de presentarla a partir del segundo día de haber iniciado el tratamiento, sin encontrar diferencias significativas entre los dos grupos en la presencia de fiebre (**Figura 1**) ni en la temperatura. La duración promedio de la fiebre para el grupo que recibió ribavirina fue de 2.35 ± 1.19 y de 1.5 ± 1.6 días para el grupo de metisoprinol ($p=0.50$) (**Figura 2**).

El número de vesículas que se observan durante la infección es reflejo de la actividad viral; es decir, mientras el virus continúe replicándose en la piel seguirá apareciendo nuevas vesículas o brotes de estas. A mayor número de vesículas mayor severidad del padecimiento. El número de vesículas que se presentaron en nuestros pacientes fue en incremento hasta el día dos del periodo de observación para ambos grupos, a partir de este día éstas comenzaron a disminuir, para el día cuatro ya existía una disminución importante en el grupo de ribavirina 34.21 ± 54.36 contra el de metisoprinol 91.32 ± 130.20 ($p=0.023$) y para el día cinco el número de vesículas se habían reducido aún más en el grupo ribavirina 12.24 ± 32.84 que en el grupo de metisoprinol 59.03 ± 118.09 ($p=0.032$), éstas continuaron desapareciendo y al día siete no había lesiones en el grupo ribavirina mientras que en el de metisoprinol se encontraron todavía dos pacientes con lesiones (**Tabla 3**).

Todos los pacientes ingresaron al estudio con lesiones, durante el tratamiento los brotes fueron desapareciendo y se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los días tres, cuatro y

Tabla 1. Características demográficas de la población según género y rango de edad.

		Tratamiento		p
		Ribavirina n (%)	Metisoprinol n (%)	
Género	Masculino	13 (39.4)	19 (55.9)	0.177
	Femenino	20 (60.6)	15 (44.1)	
Rango de edad	2-3.9 años	6 (18.2)	7 (20.6)	0.372
	4-5.9 años	11 (33.3)	12 (35.3)	
	6-7.9 años	11 (33.3)	14 (41.2)	
	8-10 años	5 (15.2)	1 (2.9)	

Tabla 2. Características demográficas según edad, peso y tiempo de evolución del padecimiento.

	Tratamiento		p	I.C. 95%
	Ribavirina Media ± D.S.	Metisoprinol Media ± D.S.		
Edad	5.33 ±2.04	4.91 ±1.63	0.356	-0.484-1.328
Peso	19.91 ±5.20	19.80 ±5.05	0.933	-2.397-2.607
Tiempo de evolución del padecimiento (horas)	29.58 ±16.17	32.71 ±16.55	0.437	-11.116-4.855

Tabla 3. Número de vesículas.

	Tratamiento		I.C. 95%	p
	Ribavirina n ± D.S.	Metisoprinol n ± D.S.		
Basal	136.82 ±217.016	98.41 ±96.64	-44.739-121.552	0.357
Día 1	187.21 ±277.56	159.00 ±119.24	-77.590-134.014	0.594
Día 2	298.91 ±560.53	182.24 ±200.29	-92.427-325.774	0.266
Día 3	163.45 ±250.58	144.62 ±145.79	-82.097-119.771	0.709
Día 4	34.21 ±54.36	91.32 ±130.20	-105.976-8.247	0.023
Día 5	12.24 ±32.84	59.03 ±118.09	-89.381-4.193	0.032
Día 6	5.30 ±26.21	31.29 ±90.51	-58.726-6.744	0.116
Día 7	0.00 ±0.00	6.35 ±36.86	-19.217-6.511	0.322
t de Student				

cinco; cuando la diferencia en el número de pacientes que presentaron nuevos brotes en el grupo ribavirina fue menor que en el grupo que recibió metisoprinol: día tres, 6/33 (18.18%) vs. 16/34 (47.5%) ($p=0.11$); día cuatro, 1/33 (3.03%) vs. 7/34 (20.58%) ($p=0.03$) y día cinco, ningún paciente del grupo ribavirina presentó nuevos brotes, mientras en el grupo metisoprinol

5/34 (14.70%) aun lo presentaban. En este último grupo al día siete de tratamiento un paciente presentó brotes de vesículas (**Figura 3**).

Una forma de evaluar la severidad de la varicela es por medio del número de vesículas que presenta el paciente. Para este fin se realizaron intervalos en el número de vesículas que presentó cada paciente y se evaluó por este medio la severidad de acuerdo a siete categorías: 1) pacientes sin vesículas; 2) pacientes con menos de 100 vesículas; 3) pacientes con vesículas entre 100 y 199; 4) pacientes con vesículas entre 200 y 299; 5) pacientes con vesículas entre 300 y 399; 6) pacientes con vesículas entre 400 y 499 y 7) pacientes

con más de 500 vesículas. Con base en esta clasificación se observó que la severidad del padecimiento fue menor en el grupo que recibió ribavirina y evolucionó más rápido hacia la desaparición de las lesiones que el grupo que recibió metisoprinol. No obstante que en la evaluación basal hubo dos casos con más de 500 lesiones, al día cuatro todos los casos (100%) en el grupo ribavirina tenían menos de 200 lesiones, mientras que en el de metisoprinol 27/34 (79.41) ($p=0.08$) cumplían con esta característica al día siete, dos casos del grupo metisoprinol continuaban presentado vesículas activas en las categorías dos y cuatro (menos de 100 y entre 200 y 299).

Al inicio del estudio 31 pacientes en cada grupo presentaron prurito, éste fue desapareciendo en los primeros días del tratamiento, mostrando una tendencia en los pacientes que recibieron ribavirina a desaparecer más rápidamente: para el día cinco, 29/31 (93.5%) pacientes del grupo ribavirina se encontraban sin prurito contra 22/31 (71.0%) del grupo metisoprinol, siendo esta diferencia estadísticamente significativa

($p=0.02$), y a partir del día nueve, en todos los casos de ribavirina desapareció el prurito, permaneciendo presente en un paciente de metisoprinol hasta el fin del seguimiento (día 18). La duración promedio del prurito para el grupo que recibió ribavirina fue de 3.42 ± 1.16 y en el grupo metisoprinol 4.29 ± 3.10 días ($p=0.155$) (**Figura 4**).

Figura 1. Pacientes sin fiebre.

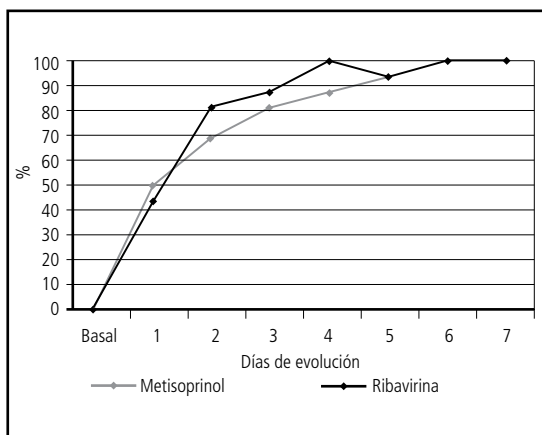


Figura 4. Pacientes sin prurito.

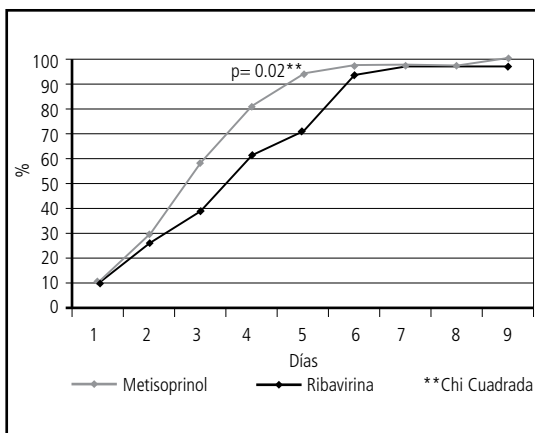


Figura 2. Temperatura Corporal (Media).

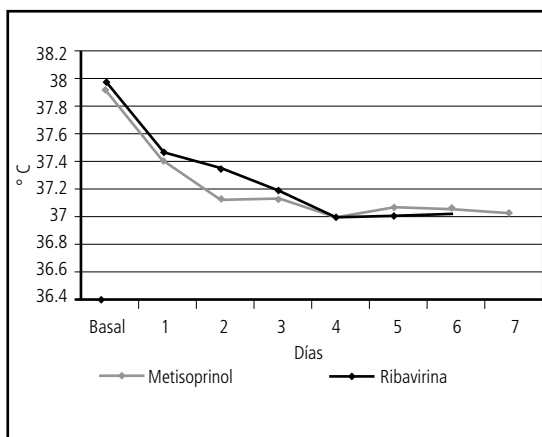


Figura 5. Pacientes sin malestar general.

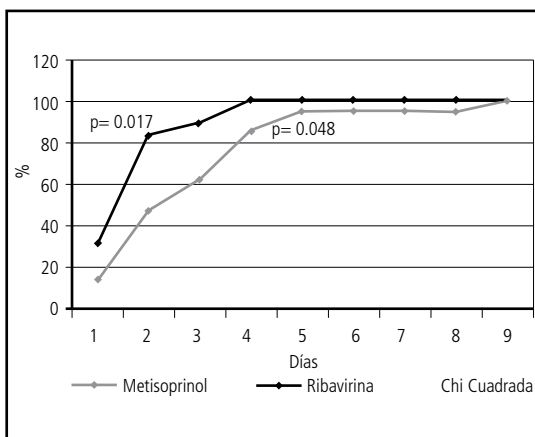
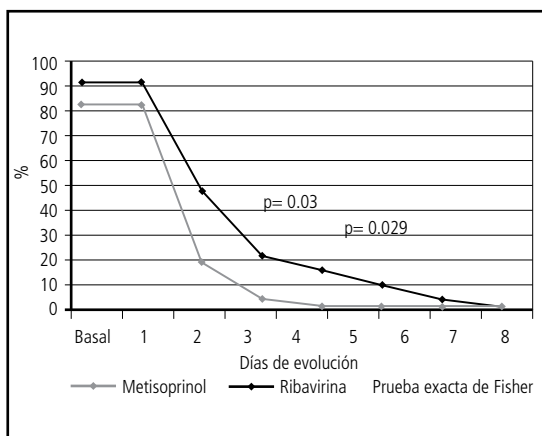


Figura 3. Pacientes con nuevos brotes de lesiones.



En el grupo de ribavirina 19/33 (57.6%) de los pacientes y 21/34 (61.8%) del grupo de metisoprinol presentaron malestar general en la evaluación basal, al día dos este había desaparecido en 16/19 (84.2%) del grupo ribavirina contra 10/21 (47.6%) del grupo metisoprinol ($p=0.017$), para el tercer día 17/19 (89.5%) y 13/21 (61.9%) del grupo ribavirina y metisoprinol, respectivamente, no presentaban malestar general ($p=0.048$), para el día 4 ningún paciente del grupo ribavirina presentaba malestar general y 3/21 (14.3%) del grupo metisoprinol continuaban presentando malestar general; en este grupo el síntoma desapareció hasta el día nueve de la evaluación (**Figura 5**). La duración promedio del malestar general para el grupo que recibió ribavirina fue de 1.61 ± 1.05 y en el grupo metisoprinol 2.24 ± 1.92 días ($p=0.102$).

Discusión

La varicela es una enfermedad aguda caracterizada por un cuadro clínico que potencialmente puede ser grave, dadas sus complicaciones sépticas.¹⁷ El objetivo del tratamiento médico con antivirales es disminuir el curso clínico de la enfermedad para que este tenga un comportamiento benigno.³

Estudios previos de varicela han demostrado que los pacientes tratados con ribavirina tuvieron una rápida mejoría en la severidad de los síntomas y signos de la enfermedad, en comparación con el grupo tratado a través de placebo; acortando significativamente la duración del padecimiento.¹⁰ En México, diversos autores han demostrado que niños con varicela tratados con ribavirina a dosis de 20 mg/Kg/día presentaron una disminución en el número de brotes y vesículas,⁵ y una reducción importante en la duración del malestar general, así como en el prurito.⁶ En pacientes pediátricos inmunocomprometidos con varicela, ribavirina a dosis de 20 mg/Kg/día, disminuyó 3% la mortalidad en comparación con 20% del grupo testigo.⁷ En otro estudio abierto en 494 pacientes, el tratamiento con ribavirina disminuyó el número de vesículas, brotes y la duración de la sintomatología.¹¹

Recientemente, nuestro grupo reportó en un estudio doble ciego comparativo con ribavirina y aciclovir que ambos tratamientos eran igualmente efectivos para el tratamiento de la varicela en relación con la aparición de nuevos brotes y la duración de la sintomatología.¹²

Se han reportado resultados controversiales sobre la eficacia del metisoprinol en infecciones por virus herpes, los cuales han mostrado cierta efectividad en la reducción de los síntomas y en la duración de las lesiones.^{18, 19} En otros estudios, metisoprinol no mostró efectividad en la infección por herpes simple.^{8,9,20}

En un estudio doble ciego controlado con placebo en pacientes pediátricos con cáncer y herpes zoster, la dosis de 3-4 g al día no tuvo un efecto sobre la progresión natural del herpes zoster; no disminuyó la duración ni la severidad y tampoco previno la neuralgia postherpética.²⁰

En el presente estudio comparativo, los resultados mostraron que no hubo diferencias significativas en cuanto a género, rango de edad y características demográficas; ésto era lo esperado por haber manejado poblaciones homogéneas. En cuanto al número total de las vesículas hubo un franco retroceso durante los tres primeros días de tratamiento; siendo de impor-

tancia significativa el día cuatro, en el que hubo una disminución importante en el grupo de ribavirina contra el de metisoprinol con un valor de $p=0.023$; dicho comportamiento se mantuvo hasta el final del tratamiento, con lo cual se evidencia mejoría clínica. Otro parámetro importante en la valoración del comportamiento de la enfermedad es la presencia de nuevos brotes.²¹ En nuestro estudio encontramos que en el grupo de ribavirina hubo disminución en la aparición de nuevos brotes con una diferencia estadísticamente significativa entre los días tres y cinco, con relevancia en el día cinco, cuando hubo ausencia de brotes en este grupo con un valor de $p=0.029$; lo cual no se demostró en el grupo de metisoprinol, donde hubo nuevos brotes hasta el día siete de tratamiento.

En cuanto a la severidad de la enfermedad, una manera de valorarla es por el número de vesículas, se acepta que por arriba de 500 la severidad es alta así mismo con un cuadro clínico más sintomático.¹⁷ En nuestro estudio observamos que 100% de los pacientes tratados con ribavirina presentó un curso benigno, siendo de mayor relevancia al día cuatro de tratamiento, en el que 100% de los casos del grupo de ribavirina tenía menos de 200 lesiones que en el grupo tratado con metisoprinol con un valor de $p=0.08$. Incluso dos casos que ingresaron con varicela severa (más de 500 vesículas) tratados con ribavirina revirtieron tornando benigna a la enfermedad, lo que no ocurrió en el grupo de metisoprinol en donde 11.7% de los pacientes presentaron varicela grave.

La presencia de costras en varicela nos traduce muy baja o nula contagiosidad, lo que evidencia ausencia de signos de enfermedad.^{22,23} En nuestro estudio observamos relevancia significativa en el grupo de ribavirina a partir del día ocho posterior al inicio del tratamiento. En este mismo grupo al décimo día ya no existían costras en 100% de los pacientes, no así en el grupo de metisoprinol en donde las costras persistieron hasta 20 días posteriores al término del tratamiento.

Un síntoma clínico importante y molesto en la varicela es el prurito, ya que ocasiona rascado de las lesiones que puede favorecer sobreagregación bacteriana y complicaciones sépticas locales y/o sistémicas.^{17,24} En nuestro estudio el comportamiento de este síntoma tuvo relevancia significativa el día cinco ($p=0.02$), que demostró ausencia de prurito para el grupo tratado con ribavirina, lo cual se relaciona con el curso benigno de la enfermedad.²¹

En la varicela el malestar general es un síntoma que manifiesta enfermedad activa,^{21,22} en relación a ello, el día 2 en nuestro estudio dicho malestar había

desaparecido con el tratamiento de ribavirina, con un valor p de 0.017 estadísticamente significativo; contrariamente, en el grupo de metisoprinol, se prolongó hasta el día cuatro de tratamiento.

Conclusión

Actualmente el tratamiento con ribavirina —un agente antiviral específico— debe ser considerado como una buena opción en el manejo de pacientes pediátricos con varicela, ya que modifica favorablemente el curso clínico de la enfermedad, disminuye temprana-

mente los signos y síntomas tornándolos benignos, reduce el número de brotes y con ello la posibilidad de complicaciones sépticas bacterianas, y evita lesiones tardías residuales. Esto tiene como consecuencia el descenso de la tasa de ataque de contagiosidad a niños susceptibles.

El uso de metisoprinol —un agente inmunoestimulante— en el manejo y tratamiento de varicela no evidencia modificación favorable en el cuadro clínico de la enfermedad, tal como lo demuestra nuestro estudio en donde la enfermedad siguió su curso clásico natural. Por lo tanto, no lo recomendamos como un tratamiento específico para varicela.

Referencias

- Whitley RJ. Varicella-Zoster virus infections. En: Galasso GJ, Whitley RJ, Merigan TC (eds). Antiviral agents and human viral diseases. 4ª edición. Estados Unidos: Lippincott-Raven; 1997. p. 279-305.
- Cohen JL, Straus SE. Varicella-Zoster virus and its replication. En: Fields BN, Knipe DM, Howley PM (eds). Fields virology. 3ª edición. Estados Unidos: Lippincott-Raven; 1996. p. 2525-45.
- Arbin AM. Varicella-Zoster virus. En: Fields BN, Knipe DM, Howley PM (eds). Fields virology. 3ª edición. Estados Unidos: Lippincott-Raven. 1996. p. 2546-85.
- SSA. Información Epidemiológica de Morbilidad 2007. Internet. En línea, disponible en: <http://dgepialud.gob.mx/anuario/html/anuarios.html>. Consultado el 19 de marzo de 2009.
- Gonzalez N, Saltigeral P, Castañeda JL, Hernandez M. Tratamiento con ribavirina en niños con varicela. *Revista de Enfermedades Infecciosas en Pediatría* 1988;1(6):212-5.
- Arredondo GJL, Sánchez TMI, Paquentin AJ. Tratamiento de la varicela con ribavirina estudio doble ciego. *IMI* 1988;15:248-52.
- Dillman C, Lozano V, Garibay M, Fortuño V. Tratamiento de la varicela con ribavirina en niños inmunodeprimidos. *Revista de Enfermedades Infecciosas en Pediatría* 1990;IV(14):41-52.
- Kalimo KO, Joronen IA, Havu VK. Failure of oral inosiplex treatment of recurrent herpes simplex virus infections. *Arch Dermatol* 1983;119(6):463-7.
- Payne CM, Munday AP, Rogers T, Staughton RC. Isoprinossine does not influence the natural history of herpes zoster or postherpetic neuralgia. *Scand J Infect Dis* 1989;21(1):15-8.
- Ferrer GR. Ribavirin in varicella. 1977. (Trabajo no publicado).
- Llorens TF. Tratamiento de la varicela con ribavirina. Estudio de efectividad en población abierta. *Rev Mexicana de Pediatría* 1996;63(6):269-74.
- Becerril PR, Perez IV, Reyes BME, Salgado CM, De Hoyos G, Rivera CR, et al. Evaluación del tratamiento de la varicela con ribavirina o aciclovir en niños. *Rev Enfermedades Infecciosas en Pediatría* 2009;16(63):86-94.
- Renoux G, Renoux M, Guillaumin JM. Isoprinossine as an immunopotentiator. *J Immunopharmacol* 1979;1(3):337-56.
- Hersey P, Bindon C, Bradley M, Hasic E. Effect of isoprinossine on interleukin 1 and 2 production and on suppressor cell activity in pokeweed mitogen stimulated cultures of B and T cells. *Int J Immunopharmacol* 1984;6(4):321-8.
- Chang TW, Heel RC. Ribavirin and inosiplex: a review of their present status in viral diseases. *Drugs* 1981;22(2):111-28.
- Huttenlocher PR, Mattson RH. Isoprinossine in subacute sclerosing panencephalitis. *Neurology* 1979;29(6):763-71.
- Jenson HB, Leach CT. Chickenpox and Zoster. *Pediatric Infectious Diseases Principles and Practice* 2002:331-42.
- Galli M, Lazzarin A, Moroni M, Zanussi C. Inosiplex in recurrent herpes simplex infections. *Lancet* 1982 7;2(8293):331-2.
- Nekam K, Torok K, Lang I, Gergely P, Petranyi G. Isoprinossine: therapeutic action and studies in recurrent herpes. *Orv Hetil* 1980;121(23):1393-5.
- Feldman S, Hayes FA, Chaudhary S, Ossi M. Inosiplex for localized herpes zoster in childhood cancer patients: preliminary controlled study. *Antimicrob Agents Chemother* 1978;14(3):495-7.
- Gershon AA, La Russa P. Varicella. Infectious diseases of children. 10ª edición. Estados Unidos: Mosby. 1998. p. 620-49.
- Paganini H. Varicela. En: *Infectología Pediátrica*. 1ª edición. México: Científica Interamericana. 2007. p. 1098-105.
- Lawrence DW. Varicella - Zoster Virus. *Lange Current Diagnosis & Treatment in Infectious Diseases*. México: McGraw-Hill; 2001. p. 404-6.
- Martínez RE, Deveaux J. Varicela. En: *Infectología Clínica Pediátrica*. 4ª edición. México: Editorial Trillas; 1991. p. 360-71.