CASOS
CLINICOS

Metisazona (Marboran^R) en el tratamiento de la diseminación de la vacuna antivariólica

DR. JOSE COFRE G. *

La Metisazona es una droga antiviral de eficacia conocida desde 1964 en otros puntos del mundo donde la viruela constituye un problema de salud pública. En Chile las infecciones por virus Pox no constituyen problema médico, salvo los derivados de la vacunación antivariólica. Esta inmunización ha pasado a constituir un arma de doble filo, ya que son mayores los peligros potenciales de su aplicación que el riesgo de infección natural (Rev. Chil. Ped. 45: 78, 1974).

Metisazona representa un arma terapéutica, escasamente conocida en nuestro país, en una patología frente a la cual el médico tratante ha tenido poco o nada que ofrecer a sus pacientes. La presente publicación proporciona información general sobre esta droga antiviral, e ilustra con dos casos clínicos atendidos en el Servicio de Infecciosos del Hospital Luis Calvo Mackenna.

CASO Nº 1: ECZEMA VACCINAL

Escolar, sexo masculino, de 4 años 3 meses. Afecto de Dermatitis atópica desde aproximadamente los 6 meses de vida, con lesiones en cara, cuello, axilas e ingle. Tratado en forma periódica con corticosteroides tópicos. Entra en regresión desde los 3 años de edad. Sin vacunación antivariólica. Hermana de 9 años recibe primovacuna el 25 de Abril de 1974. El 10 de Mayo el niño presenta vesículas pruriginosas glúteo genitales que posteriormente se extienden al ala nasal y párpado inferior izquierdo; presenta además hipertermia. Progresan lesiones genitales con desarrollo de un gran aumento de volumen escrotal al tercer día y dificultad miccional. Recibió Ampicilina oral por 48 horas. Ingresa el 14 de Mayo a través del Servicio de Urología.

Examen Físico. Quejumbroso, regular estado general, febril. En piel destacan lesiones pustulosas e impe-

tiginizadas en ambas fosas nasales, párpado inferior izquierdo, nuca, labio superior, ambas axilas y ombligo. Región perineal y raíz de ambos muslos con múltiples pústulas confluentes y umbilicadas. Escroto y pene intensamente adematosos con signos de desvitalización de tejidos y maceración de la raíz del pene. Prepucio muy adematoso impidiendo la micción. Inspección detallada demuestra que toda la superficie escrotal y raíz del pene están cubiertos por pústulas confluentes. Es imposible palpar testículos por el aumento de volumen a tensión (Figura Nº 1). Examen segmentario restante totalmente negativo. Se plantea una heteroinoculación vaccinal con diseminación hematógene y orquitis secundaria. ¿Sepsis a *Stafilococo aureus*? Se inicia terapia para sepsis o germen desconocido con Ampicilina y Cloxacilina a dosis de 200 mgr/kg. e. v. de cada uno, y se indica suspensión testicular.

Evolución. Al segundo día contrasta el buen estado general con la extensión de lesiones cutáneas. Se descarta la diseminación hematógene por ubicación de lesiones y, la sepsis por la evolución clínica, reduciéndose los antibióticos a Cloxacilina por 10 días. Duran-

Figura Nº 1

* Centro de Microbiología, Area Oriente, Becado Universidad de Chile.

te el segundo y tercer día aparecen nuevos elementos vesiculosos en axilas y dedo anular izquierdo, por lo que se somete a contención de extremidades. Lesión genital se aprecia exactamente igual, aparentemente sin compromiso de gónadas. Se toman muestras bacteriológicas de secreción purulenta en ombligo, aislándose *Streptococo Pyogenes* y, de pared vesicular y contenido vesicular, por separado, para aislamiento virológico. A las 72 horas se obtiene aislamiento de virus vacuna en Membrana de Corioalantoidea en embrión de pollo.

Obtenido el antecedente de dermatitis atópica inactiva, se cataloga la lesión de un eczema vaccinal. Al tercer día se efectúa aseo quirúrgico escrotal y liberación del pene de su prepucio que lo estrangula dificultando la micción. Se elimina tejido desvitalizado y se coloca sonda vesical. De inmediato, tras debridamiento quirúrgico se inicia administración de Metisazona en jarabe al 20%, según dosis recomendada, 200 mgr. por Kg. de ataque y ocho dosis consecutivas de 50 mgr por Kg. cada una. Excelente tolerancia a la droga. A las 24 hrs. se observa cicatrización incipiente de lesiones palpebrales y nasales y un notable menor volumen escrotal y de pene. En 48 hrs. hay citratriación franca de lesiones faciales, axilares y de escroto persistiendo pústulas sólo en región perianal. Desde entonces no aparecen nuevos elementos y se mantiene un excelente estado general. Al sexto día desde el inicio del tratamiento, todos los elementos están en cicatrización y el escroto ha recobrado su tamaño normal, cubierto aún en toda su extensión por una capa costrosa. El 11º día han caído totalmente las costras y quedan zonas residuales de leucodermia. Alta a los 15 días de hospitalización. Diez días más tarde se efectúa control domiciliario para evaluar lesiones (29º día desde inicio de la enfermedad) constatándose la ausencia total de cicatrices en región genital (figura Nº 2).

Exámenes de Laboratorio:

— Hemograma: G. R.: 4.300.000 x mm³, Hb.: 11,8gr%, Hto. 36%, G. B.: 6.000 x mm³, Eo4, Bac 16, Seg 47, Linfo 30, Mon. 3.

Figura Nº 2

Figura Nº 3

— V. H. S.: 51 mm a la hora. —Orina: Normal. —Cultivo ombligo: *Streptococo Pyogenes*. —Cultivo líquido vesicular; virus vacuna. —Cultivo pared vesicular: virus vacuna.

CASO Nº 2: GENERALIZACION VACCINAL MECANICA:

Preescolar, sexo masculino, 2 años 3 meses. Antecedentes: Sarna en Mayo 1974 mal tratada. Vacunación antivariólica en 2 oportunidades sin reacción local. Hermano de 1 año 2 meses recibe primovacuna antivariólica el 31 de Mayo con reacción local habitual. Diez días más tarde aparecen en nuestro paciente lesiones vesiculosas, en aumento, en brazo izquierdo, cabeza, cara y tronco. Posteriormente, se extienden a brazo derecho y termina por constituirse una gran lesión en brazo y antebrazo izquierdo con compromiso del estado general y fiebre. Se hospitaliza a los 6 días de evolución habiéndose efectuado 3 consultas médicas previas.

Examen de Ingreso. Preescolar febril, en regular estado general. Destacan lesiones pustulosas en piel, algunas impetiginizadas, en extremidades superiores y aisladamente en cara y tronco. Signos de grataje. A nivel de la cara anterior del codo izquierdo se aprecia una gran placa de lesiones confluentes con una inflamación de estructuras blandas que deforma los contornos de la extremidad, de aspecto erisipelatoso (figura Nº 3). Adenopatías axilares, cervicales e inguinales múltiples y sensibles. Resto de la piel con signos de afección pruriginosa reciente en resolución. ¿Prurigo crónico reagulizado? Examen segmentario es normal.

Diagnóstico de Ingreso. Diseminación vaccinal por hetero-inoculación.

Se inicia antibioterapia con Cloxacilina 100 mgr. x Kg. I. M. previa toma de muestra de secreción purulenta en cuero cabelludo para cultivo bacteriano. Se efectúa contención mecánica de extremidades por in-

Figura N° 4

Figura N° 5

tenso prurito. Al 2º día se toma muestra para aislamiento viral de costra en lesión principal y, líquido vesicular de la muñeca izquierda. En seguida se inicia Metisazona (Marboran) según esquema en jarabe al 20%.

Desde ese momento no se aprecia aparición de nuevas vesículas y se observa cicatrización desde el tercer día de tratamiento. Al 4º día el paciente amanece afebril, en excelentes condiciones generales, y de allí en adelante, hay rápida involución de las lesiones (figura N° 4). Al 9º día desde el tratamiento se produce una alza térmica fugaz con un exantema morbiliforme tenue y pruriginoso que regresa espontáneamente en 24 hrs. Se efectuó terapia con Lindano 1% previa al alta. Alta con zonas leucodérmicas residuales en ambos brazos. Se efectuó control domiciliario a los 7 días del alta (figura N° 5).

Exámenes de Laboratorio.

— Hemograma: G. R.: 4.400.000 x mm³, Hb.: 11,8 gr.% Hto.: 34% G. B.: 7.700 x mm³, Eo 2, Bac 9, FORMULA Seg. 47, Linfo 33, Mon 9.

— V. H. S.: 13 mm a la hora. —Orina: normal. —Cultivo de costra de nuca: *Stafilococo aureus*. —Cultivo viral: Líquido vesicular: virus vacuna; costra: virus vacuna.

Nota: El aislamiento viral se efectuó en Membrana corioalantoidea de embrión de pollo según técnicas habituales de la sección antivariólica del Departamento de Virus Humano del Instituto Bacteriológico de Chile. Se agradece a la Sra. Valeria Cepeda C. y a la Dra. M. Isabel Vergara, jefes de sección y departamento respectivamente, la colaboración técnica prestada.

METISAZONA (MARBORAN R)

En 1950, Hamre, Bernstein y Donovan (1) describen el poder antiviral de las tiosemicarbazonas in vitro. Posteriormente, a través de múltiples ensayos de laboratorio se selecciona la Metisazona —1 metil, isatin B tiosemicarbazona— por ser de menor costo y fácil síntesis (2, 3), para su ensayo clínico. (Figura N° 6).

Su administración oral produce niveles terapéuticos a las 4 hrs. desapareciendo de circulación a las 12 hrs. (3, 4, 5). No se ha logrado su empleo inyectable.

Su mecanismo de acción es un bloqueo de la maduración viral. Inhibe la síntesis proteica tardía en la multiplicación viral, evitando la formación de la cubierta viral. Esto lo realiza por mecanismos desconocidos, sabiéndose sólo que determina una unión muy lábil entre el RNA mensajero tardío y el polirribosoma (6). Se ignora por qué no están afectadas las etapas precoces de la multiplicación viral (7).

Su espectro de acción in vitro es muy amplio, abarcando Poxvirus (viruela, Alastrin, Vacuna, Cowpox), adenovirus, herpes-virus, algunos enterovirus, rinovirus, Foot & Mouth disease virus, y algunos mixovirus y arbovirus (3, 8).

ESTRUCTURAL DE LA METISAZONA

Figura N° 6

In vitro sólo actúa sobre viruela, alastrim y Vacuna (8).

INDICACIONES CLINICAS:

1. Empleo profiláctico. En contactos de Viruela Mayor y Alastrim. En un brote epidémico de viruela, sigue siendo la revacunación precoz la medida más eficaz para controlar su propagación. Se recomienda aplicar la vacuna dentro de los primeros 6 días desde el contacto con un caso índice. La primovacuna dentro de este plazo sería de menor eficacia por la tardanza en inducirse la inmunidad específica.

La asociación de metisazona a una vacunación aplicada tardíamente, pasados los primeros 6 días desde el contacto, devuelve a la vacuna toda su eficacia según se desprende de trabajos de Bauer y Heiner (2, 10 y 9 respectivamente).

En Alastrim (viruela menor) su indicación se basa en la experiencia de do Valle y colaboradores en Brasil 1963 (11), quienes describen la reducción en la incidencia de Alastrim de 8-10% a 1,5-2,5% en contactos tratados con Metisazona.

2. Empleo Terapéutico. En las complicaciones dermatológicas de la Vacuna antivariólica. Se excluye la encefalitis postvaccinal cuya patogenia no corresponde a una acción directa del virus.

Las complicaciones cutáneas de la vacunación son múltiples y de etiopatogenia no bien esclarecida en muchas de ellas, lo que ha motivado múltiples clasificaciones y descripciones. Consideramos que la sistematización dada por Waddington en 1964 y 1969 (12) con algunas complementaciones, es la más didáctica a la luz de los conocimientos actuales.

A. *Complicaciones Locales.* (en el sitio de la vacunación):

1. Sobreinfección bacteriana que retarda la evolución espontánea de la vacunación y no necesita tratamiento específico por regla general.

2. Lesión necrótica que evoluciona hacia la ulceración. Habitualmente progresa en varios meses hacia la cicatrización total o queloídea, pudiendo desarrollarse años más tarde melanoma en el sitio afectado.

Excepcionalmente, frente a un déficit inmunológico preferentemente celular, la lesión primaria puede sucederse con lesiones menores satélites y posteriormente de diseminación hematógena. Vacunación crónica progresiva.

B. *Complicaciones a Distancia.* (lejos del sitio de inoculación).

1. Reacciones Vasculares Inespecíficas. Aparecidas entre los 8 y 14 días tras la vacunación. A partir del sitio de vacunación, se disemina a todo el cuerpo en el plazo de dos días. Son proteiformes y se describen en orden decreciente de frecuencia.

2. Erupciones Vesiculares o Vaccinales.

a) Diseminación Mecánica. Se reconoce por su ubicación en zonas del cuerpo al alcance de la mano. Generalmente, es aislada dando lesiones faciales, digitales, genitales, etc., y tiene carácter accidental. Se presenta habitualmente en lactantes mayores y niños hasta 5 años de edad. Es la complicación más frecuente de la vacunación —42% del total de ellas— también es la primera forma de infección de los contactos (Heteroinoculación), cerca del 60%. Evolución benigna: sólo en la infección ocular se recomienda ante el peligro de una queratitis, el empleo de 5-yodo-2-deoxiuridina (I. D. U.) en colirio al 0,1% o ungüento al 0,5% (24).

b) Diseminación Hematógena.

—Generalización hematógena benigna en que aparecen lesiones cutáneas generalizadas que evolucionan rápidamente a la curación sin cicatrices en dos o tres semanas.

—Eczema Vaccinal. Desarrollo de lesión vacinal sobre piel eczematosa en actividad o inactividad. Su instalación puede ser hematógena o por diseminación mecánica según otros. Representa el 3% de las complicaciones con incidencia de 38/1.000.000 vacunados (13). Su letalidad es de 35-40% bajo los 2 años (18) o de un 12% global (19). En evolución espontánea se prolonga por 2 semanas para entrar en lenta regresión (19). En algunos pacientes se ha descrito una gran latencia en la aparición de anticuerpos específicos (19-20).

Vacunación Crónica Progresiva. Junto con la encefalitis postvaccinal constituyen las complicaciones menos frecuentes con incidencia aproximada de 12/1.000.000 vacunados (13). Es un cuadro crónico de invasión progresiva sistemática por el virus vacuna llevando ineludiblemente a la muerte del paciente. En su producción es determinante un déficit inmunitario celular. La inmunidad humoral no desempeña mayor papel en controlar estos cuadros. Todos evolucionan con alto título de anticuerpos específicos (14, 15, 16).

METISAZONA EN VACUNACION GANGRENOSA Y ECZEMA VACCINAL

Su eficacia se ha medido indirectamente a través de dos hechos centrales:

—Reducción importante de la letalidad de estos cuadros.

—Cicatrización de la infección con rápida evolución hacia la mejoría total.

No hay estudios estadísticos rigurosos en su evaluación dado la baja incidencia de estas complicaciones y los problemas éticos derivados de su alta letalidad.

En Vacuna Gangrenosa, Metisazona administrada precozmente vía oral —localmente sería inofensiva— (14) reduce la letalidad a un 50%, Bauer 1965 (2), hecho que corrobora otros autores aisladamente, y en series menores (15, 16, 17). Su empleo tardío ha llevado a fracasos a pesar de usarse dosis repetidas (14). Se recomienda asociar debridamiento quirúrgico en lesiones muy extensas (15).

En eczema vaccinal su éxito se afirma en una rápida evolución hacia la mejoría de las lesiones y del estado general; no aparición de nuevas lesiones y rápida resolución total en el plazo de 48 a 72 horas (2, 5, 19, 22, 23).

Se ha planteado una última indicación de la Metisazona como profiláctico en personas con contraindicaciones dermatológicas que deban recibir forzosamente la vacuna antivariólica. Se sabe que su empleo en conjunto con la vacuna no interfiere la respuesta inmunitaria activa evitando por otra parte su diseminación hematógena (25, 26, 27).

DOSIFICACION Y PRESENTACION

Se aconseja una dosis total de 600 mgr/kg, peso, comenzando con 200 mgr/kg., para luego administrar ocho dosis menores de 50 mgr/kg. cada una, cada seis horas.

En Chile disponemos de Jarabe al 20% (envase provisorio de 15 ml.).

CONTRAINDICACIONES Y EFECTOS SECUNDARIOS

Se recomienda no usar en embarazadas. Los principales efectos secundarios son náuseas y/o vómitos descrita en 16 a 66% de los tratados (10, 11). Raramente se han descrito ictericia, convulsiones, rash cutáneo máculo popular o depresión medular.

METISAZONA E INMUNOGLOBULINA HIPERINMUNE ANTIVARIOLICA (I.G.A.V.)

¿Cuál de los dos recursos emplear en la prevención o tratamiento de una infección? I.G.A.V. es un recurso bastante difundido, inocuo, pero

insuficientemente evaluado. Su fundamentación teórica es dudosa desde el momento en que no está claro la importancia de la inmunidad humoral en la prevención o recuperación de las infecciones por Pexvirus. La evaluación clínica más completa y reciente de la I. G. A. V. hecha en Inglaterra (28), la estima útil en la prevención del eczema vaccinal por la baja incidencia de la complicación en una gran serie aunque carece de grupo control. Del empleo terapéutico de I. G. A. V. no se pronuncia categóricamente. El Programa de Erradicación de Viruela del C. D. C. reconoce textualmente que "no se han efectuado estudios controlados para demostrar la eficacia de la I. G. A. V. en el tratamiento de las complicaciones de la vacunación antivariólica" (28).

SUMMARY

Two cases of heterologous vaccine dissemination are reported. One of them in an Eczema Vaccinatum case localized specially in scrotal and perineal skin. The other one is a mechanical dissemination facilitated by an underlying itch in a two years old child.

Both have virological diagnosis in Corioalantoic membranel. Treated with Methisazone they recovered promptly and ad integrum.

Prophylactic and therapeutic indications of Methisazone in Antivariolic Vaccine complications are discussed. It is described mechanism of action, pharmacodynamism, dose, lateral effects and contraindications.

REFERENCIAS

- 1.—Hamre, D., Bernstein, J., Donovick, R. Activity of P-Aminobenzaldemide-3-Thiosemicarbazone on Vaccinia Virus in the Chicken Embryo and in the Mouse. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 73: 275-8, 1950.
- 2.—Bauer, D. J. Monocyclic Thiosemicarbazones as Antiviral Agents. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 130: 105-9, 1965.
- 3.—Winstein, L., Chang, T. W. Chemotherapy of Viral Infections, *N. Eng. J. Med.* 289: 725-30, 4 Oct., 1973.
- 4.—Sheffield, F. W. Inhibition of Rabbitpox Virus Replication by Isatin B Thiosemicarbazone. *Brit. J. Exp. Path.* 43: 59-66, 1962.
- 5.—Turner, W., Bauer, D. J., Nimmo-Smith, R. H. Eczema Vaccinatum Treated with N-Methylisatin B Thiosemicarbazone. *Brit. Med. J.* May 12: 1317, 1962.
- 6.—Woodson, B., Joklik, W. K. The Inhibition of Vaccinia Virus Multiplication by Isatin Beta Thiosemicarbazone. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.*, 54: 946-53, 1965.

- 7.— *Prusoff, W., Goz, B.* Potential Mechanisms of Action of Antiviral Agents. *Fed. Proc.* 32: 1679-87, Jun. 73.
- 8.— *Bauer, D. J.*, Antiviral Chemotherapy: The First Decade. *Brit. Med. J.*, Aug. 4: 275-9, 1973.
- 9.— *Heiner, G. G., Fatima, N., Russell, Ph., et. al.* Field Trials of Metisazone as a Prophylactic Agent against Smallpox. *Amer. J. Epidem.* 94: 435-49, 1971.
- 10.— *Bauer, D. J., St. Vicent, L., Kempe, H., Downie, A. W.* Prophylactic Treatment of Smallpox Contacts with N-Methylisatin B Triosemicarbazone (compound 33 T 57, Marboran). *The Lancet*, Sept. 7: 494-6, 1963.
- 11.— *Do Valle, L. A., de Melo, R. R. m de Salles Gómez, L. P., and Provença.* Methisazone in Prevention of Variola Minor Among Contacts. *The Lancet* 2: 976-8, Nov. 13, 65.
- 12.— *Copeman, P. W., et. al.* The Skin and Vaccination against Smallpox. *Br. J. Dermatol* 84: 169-73, Feb. 1971.
- 13.— *Lane, J. M., Rubén, F., Neff, J., and Millar, J. D.* Complications of Smallpox Vaccination, 1968: Results of Ten Statewide Surveys. *J. Infect. Dis.* 122: 303-9, Oct., 1970.
- 14.— *Connolly, J. H., Dick, G. W. A., Field, C. W. B.* A Fatal Case of Progressive Vaccinia. *Br. Med. J.*, May 12: 1315, 1962.
- 15.— *Douglas, G., Lynch, E., Spira, M.* Treatment of Progressive Vaccinia. Use of Methisazone, A. V. I. C. and Surgical Debridement, *Arch. Int. Med.* 129: 980-3, 1972.
- 16.— *Hanson, O., Johansson, S. G. O., Valquist, B.* Vaccinia Gangrenosa with Normal Humoral Antibodies. *Acta Pediat. Scand.* 55: 264-72, 1966.
- 17.— *Daly, L. J., Jackson, E.* Vaccinia Gangrenosa Treated with N-Methylisatin B Thiosemicarbazone. *Br. M. J.*, Nov. 17: 1300, 1962.
- 18.— *Kempe, H.* Studies of Smallpox and Complications of Smallpox Vaccination, *Pediatrics* 26: 176-9, 1960.
- 19.— *Adels, B. R., Oppé, T. E.* Treatment of Eczema Vaccinatum with N-Methylisatin B Thiosemicarbazone. *The Lancet*, Jan 1rst: 18-20, 1966.
- 20.— *Bondarev, V. N., et al.* Results on Virological and Immunological Studies in Children with Complications Following Smallpox Vaccinations. *Zh. Mikrobiol. Epidemiol. Immunobiol.* 47: 72-7, Nov. 1970.
- 21.— *Copeman, R. W., Wallace, H. J.* Eczema Vaccinatum. *Brit. Med. J.* 2: 906-8, 1964.
- 22.— *Grosfeld, J. C. M., Van Ramshorst, A. G. S.* Eczema Vaccinatum Report of For Cases by Contact-Infection Treatment with Methisazone. *Dermatológica* 141: 1-10, 70.
- 23.— *Barlow, A. J. E.* Drug for Vaccinia (letter). *Br. Med. J.*, Apr. 12: 1144, 1962.
- 24.— *Jack, M. K., Sorenson, R. W.* Vaccinal Keratitis Treated with I. D. U., *Arch. Ophthal* 69: 730-2, 1963.
- 25.— *Wulff M., Clin. T., Wenner M.*— Serological responses of children a ter prinory vaccination and revaccination against smallpox *Anner. J. Epid.* 90: 312, 69.
- 26.— *Meszaros, J., Jaroszynska, B., Kreska, B.* En Relación a Serología Vacuna Antivariólica, Inmunoglobulina y Metisazona. *Przegl. Epidem.* 19: 417-20, 1965.
- 27.— *Bondarev, V. N. et al.* A Trial of the Preventive Effect of Methisazone upon Smallpox Vaccination of Children with Relative Contraindications. *Zh. Mikrobiol. Epidemiol. Immunobiol.* 47: 22-6, Sep., 70.
- 28.— *Sharp, J. C., et. al.* Experience of Antivaccinia Immunoglobulin in the United Kingdom. *The Lancet* 1: 656-9, Mar., 73.
- 29.— *Koplon, J. P., Hickes, J. W.* Smallpox and Vaccinia in the United States-1972. *J. Infect. Dis.* 129: 224-6, Feb., 74.