

# Ribavirina como tratamiento de la bronquiolitis por virus respiratorio sincitial

M. Sánchez-Solís de Querol, F. Castillo-Ochando, M. Díaz-Torres, N. Sayed-Sancho, F. Sánchez-Flores, M. Pajarón de Ahumada

**Resumen.** *Objetivo.* Valorar las diferencias en la evolución clínica de los pacientes afectos de bronquiolitis, según hubiesen recibido tratamiento con ribavirina o no.

*Pacientes y métodos.* Se incluyeron 97 niños, ingresados en los últimos seis años, por diagnóstico de bronquiolitis con identificación del virus respiratorio sincitial en una muestra de moco nasal por técnica de inmunofluorescencia directa. Todos tenían edades comprendidas entre 1 y 12 meses. Se recogieron como variables: edad, sexo, peso, frecuencia respiratoria al ingreso y al cuarto día, día en que la auscultación fue normal, primer día sin tiraje, días con oxígeno, días de estancia y utilización o no de ribavirina.

*Resultados.* Tan sólo se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia respiratoria al ingreso, que era algo superior en el grupo de los niños tratados, así como en los días de oxigenoterapia, precisando más oxígeno los pacientes que recibieron ribavirina.

*Conclusiones.* En nuestra revisión no hemos encontrado diferencias significativas en la respuesta clínica ni en los días de hospitalización tras la administración de ribavirina en un grupo de pacientes frente a otro no tratado.

*An Esp Pediatr 1997;47:14-16.*

**Palabras clave:** Bronquiolitis; Ribavirina; Virus respiratorio sincitial (VRS).

## RIBAVIRIN AS TREATMENT OF ACUTE BRONCHIOLITIS ASSOCIATED WITH VIRAL SYNCYTIAL RESPIRATORY INFECTION

**Abstract.** *Objective:* The aim of this study was to evaluate ribavirin therapy for acute bronchiolitis caused by viral syncytial respiratory infection.

*Patients and methods:* Ninety-seven patients with acute bronchiolitis in which respiratory syncytial virus was identified by direct immunofluorescence and admitted to the hospital between October 1990 and May 1995 were studied. Data pertaining to age, sex, weight, respiratory frequency at admission, respiratory frequency on the fourth day, day in which respiratory auscultation was normal, day in which there were no thoracic retractions, number of days that the infants needed oxygen, duration of hospital stay, and whether or not they were treated with ribavirin were collected retrospectively.

*Results:* At admission there were no statistically significant differences in patients treated or not with ribavirin or in age, sex or

weight, but the respiratory frequency was higher in those patients treated with ribavirin than in those who were not. The number of days of oxygen therapy was statistically different between these groups, with infants treated with ribavirin requiring oxygen for 2.7 days and the nontreated group requiring 1.7 days. However, we think that this difference is not clinically relevant.

*Conclusions:* We did not find any difference of clinical relevance between patients treated or not with ribavirin.

**Key words:** Ribavirin. Bronchiolitis. Respiratory syncytial virus.

## Introducción

El término bronquiolitis hace referencia al primer episodio de sibilancias espiratorias de comienzo agudo, que se presenta en niños menores de 2 años con síntomas previos de infección respiratoria viral, como rinitis, conjuntivitis o fiebre. Pueden encontrarse también signos de dificultad respiratoria, neumonía y/o atopia<sup>(1)</sup>.

El principal agente causal es el virus respiratorio sincitial (VRS), aunque puede ser producida por otros virus. Habitualmente el VRS se presenta de forma epidémica en invierno<sup>(2)</sup>, con ligero predominio en el sexo masculino. Las bronquiolitis de otra etiología suelen aparecer de forma esporádica.

La base del tratamiento de la bronquiolitis causada por el VRS es la oxigenoterapia. Además de ésta, en los últimos años se ha utilizado la ribavirina como tratamiento etiológico frente al VRS. Se trata de un análogo sintético de guanosina e inosina que interfiere la expresión del ARN mensajero e inhibe la síntesis proteica viral.

Respecto al tratamiento con ribavirina, la Academia Americana de Pediatría publicó en 1987 unas recomendaciones de uso<sup>(3)</sup>, en niños de alto riesgo por la posible evolución de la enfermedad o por enfermedades de base que pudieran complicarla. En 1993 la Academia Americana de Pediatría hace una revisión de estos criterios<sup>(4)</sup>, recomendando la terapia con ribavirina en lactantes con enfermedad severa, lactantes de alto riesgo (por inmunodeficiencia, enfermedad cardíaca o pulmonar crónica) y en todos los pacientes sometidos a ventilación mecánica por esta afección.

Actualmente existe una gran controversia respecto a estas recomendaciones<sup>(5)</sup>, puesto que, tras la publicación de trabajos en los que sí parecían obtenerse beneficios en aquellos pacientes tratados con ribavirina, se han presentado estudios posteriores en los que no se aprecia mejoría con esta terapia en cuanto a

Unidad de Neumología Pediátrica. Hospital Universitario «Virgen de la Arrixaca». Murcia.

*Correspondencia:* Manuel Sánchez-Solís de Querol. Servicio de Pediatría. Hospital U. «Virgen de la Arrixaca». Ctra. Murcia-Cartagena, s/n. 30120 El Palmar, Murcia.

*Recibido:* Agosto 1996

*Aceptado:* Enero 1997

la duración de la enfermedad y a los días de hospitalización. En respuesta a este problema, la Academia Americana de Pediatría publica en 1996 la reevaluación de las indicaciones del tratamiento con ribavirina<sup>(6)</sup>, cambiando la recomendación del tratamiento por la simple consideración de éste.

El objetivo del presente estudio es comparar la evolución de los niños ingresados por bronquiolitis en los últimos 6 años, según hubieran recibido o no tratamiento con ribavirina.

## Material y métodos

Se revisaron las historias clínicas de los 97 pacientes que ingresaron en nuestro hospital desde octubre de 1990 a mayo de 1995 con el diagnóstico de bronquiolitis aguda y en los que se identificó por técnicas de inmunofluorescencia directa el virus respiratorio sincitial en una muestra de moco nasal. Las edades de estos pacientes estaban comprendidas entre 1 y 12 meses.

Se administró la ribavirina nebulizada a una concentración de 20 mg/ml mediante el generador Spag-2 durante 18 horas diarias, 3 días, que es el método habitualmente recomendado.

La ribavirina se indicó de acuerdo a los criterios propuestos por el Comité de enfermedades infecciosas de la Academia Americana de Pediatría<sup>(3)</sup>. La decisión de indicar o no este tratamiento fue al azar. Sin embargo, no se trata de un estudio prospectivo. Se excluyeron del estudio aquellos lactantes que padecían cualquier tipo de patología añadida o que habían sido prematuros con el fin de evitar diferencias entre los grupos por este motivo; se trata, pues, de lactantes previamente sanos. Entre los dos grupos, tratados y no tratados, no había diferencias en la indicación de otras terapéuticas asociadas, que eran esencialmente broncodilatadores y, en algunos casos, antibióticos.

De todos los casos se recogieron las siguientes variables: 1) edad; 2) sexo; 3) peso; 4) frecuencia respiratoria que presentaban al ingreso; 5) frecuencia respiratoria al cuarto día de estancia; 6) día en el que la auscultación pulmonar resultó normal; 7) día en el que desapareció el tiraje; 8) número de días que precisaron oxigenoterapia, y 9) días de estancia hospitalaria.

Estos datos han sido sometidos a estudio estadístico, realizándose contraste de medias mediante análisis de varianza en el caso de las variables cuantitativas, y en las cualitativas análisis de tablas de contingencia mediante el test X<sup>2</sup> de Pearson.

## Resultados

En el momento del ingreso no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al peso ni la edad de los niños tratados con ribavirina y de los niños no tratados con ésta (F = 2,29 y F = 0,91, respectivamente) (Tabla I).

Respecto al sexo, se observa la ya descrita desproporción 2:1 entre niños y niñas, pero sin diferencias en cuanto a su distribución entre los tratados y los no tratados (X<sup>2</sup> = 0,23). En cambio, sí se hallaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la frecuencia respiratoria al ingreso, que era ligeramente superior en el grupo tratado con ribavirina (F = 6,06; p < 0,05).

No se observaron diferencias estadísticamente significativas

Tabla I Variables clínicas obtenidas al ingreso

	<i>No ribavirina</i>	<i>Sí ribavirina</i>	<i>F</i>	<i>(p)</i>
Sexo Niños	34	30	$\chi^2 = 0,23$	(NS)
Niñas	17	16		
Peso (g)	6.040 (232)**	5.556 (217)	2,29	(NS)
Edad (meses)	3,41 (0,27)	3,03 (0,32)	0,91	(NS)
Frecuencia respiratoria (rpm)	45,63 (1,74)	52,32 (2,11)	6,06	(< 0,05)

\*\* *Media (Error estándar de la media)*

entre las siguientes variables, según los pacientes hubieran recibido o no ribavirina (Tabla II): frecuencia respiratoria al cuarto día de ingreso (F = 0,88; NS), día de estancia en el que se observó la desaparición del tiraje (F = 0,12; NS), día en el que la auscultación pulmonar fue normal (F = 0,44; NS) y días de estancia hospitalaria (F = 0,06; NS).

Tan sólo se encontraron diferencias con significación estadística en el número de días que precisaron tratamiento con oxígeno: 2,65 vs 1,67 días (F = 4,3; p < 0,05).

## Discusión

Al inicio de la década de los años ochenta, se realizaron ensayos clínicos para determinar la eficacia de la ribavirina como único agente antiviral para el tratamiento de la infección por virus respiratorio sincitial, valorando la desaparición de los signos y síntomas respiratorios de un grupo de niños escogidos al azar, frente a otro tratado con placebo<sup>(7-10)</sup>. Posteriormente, y en estudios similares, se valoró la eficacia de ésta en los niños más gravemente enfermos, sometidos a ventilación mecánica e ingresados en cuidados intensivos<sup>(11)</sup>. En todos ellos se concluía en el efecto beneficioso de la terapia con ribavirina.

Basándose en estos trabajos, la Academia Americana de Pediatría (AAP) publicó unas recomendaciones para el uso de este agente en 1987<sup>(3)</sup>, que en 1993 fueron revisadas sin realizar modificaciones sustanciales<sup>(4)</sup>.

Posteriormente se han seguido llevando a cabo ensayos clínicos, y en éstos, no se han hallado diferencias estadísticamente significativas con respecto a la duración de la hospitalización, ni al número de días de oxigenoterapia ni a la progresión hacia precisar ventilación mecánica<sup>(12,13)</sup>. Asimismo, se diseñaron dos estudios prospectivos de serie con un gran número de pacientes, en un intento de evaluar la eficacia clínica del tratamiento con ribavirina. En el primer estudio, se siguieron lactantes nacidos a término y pretérmino, previamente sanos, sin enfermedad subyacente, en 35 unidades de cuidados intensivos pediátricos de Estados Unidos y Canadá, sometidos a ventilación asistida<sup>(14)</sup>. El resultado mostraba una significativa prolongación de la ventilación mecánica en los pacientes que recibieron ribavirina. En el segundo estudio, se incluyeron niños con ventilación y sin ella, de nueve centros hospitalarios terciarios de Canadá, con-

Tabla II Evolución clínica comparativa con y sin ribavirina

	No ribavirina			Sí ribavirina			F	p
	N	Media	Sem	N	Media	Sem		
Días oxigenoterapia	51	1,7	0,31	46	2,7	0,36	4,3	< 0,05
Frecuencia respiratoria	48	39,2	1,01	45	40,7	1,22	0,88	NS
Desaparición tiraje	51	4	0,34	46	3,8	0,24	0,12	NS
Día auscultación normal	51	6,5	0,44	46	6,9	0,35	0,44	NS
Días de estancia	51	11,2	0,66	46	11,4	0,72	0,06	NS

tando con pacientes con cardiopatía congénita, enfermedad pulmonar crónica subyacente, prematuros y menores de 6 semanas de edad<sup>(15)</sup>. Se observó una prolongación de la estancia en general, asociada al tratamiento con ribavirina en comparación con la ausencia de éste.

En esta revisión de carácter retrospectivo, nosotros no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre las variables estudiadas en los pacientes tratados frente a los no tratados, salvo para la frecuencia respiratoria al ingreso y los días de oxigenoterapia. Por lo que respecta al primer parámetro (frecuencia respiratoria inicial), la diferencia puede explicarse porque fueron tratados con ribavirina los niños más afectados; esto no es extraño, habida cuenta que éste es uno de los criterios utilizados por la AAP en sus recomendaciones. Respecto al segundo parámetro (días de oxigenoterapia), precisaron oxígeno durante más tiempo los pacientes tratados con ribavirina, aunque la diferencia no nos parece clínicamente muy relevante (2,65 vs 1,67 días).

Por todo ello, teniendo en cuenta los resultados contradictorios de estos trabajos, la AAP publica en 1996 una nuevas recomendaciones, en las que sustituye el «debería utilizarse» por «puede considerarse», dejando que sea el médico el que tome la decisión de usar ribavirina o no según la situación clínica<sup>(6)</sup>. Así, el tratamiento con ribavirina puede considerarse en lactantes: 1) afectados de cardiopatía congénita complicada (incluyendo hipertensión pulmonar) y displasia broncopulmonar, fibrosis quística y otras enfermedades pulmonares crónicas. Los recién nacidos prematuros (< 37 semanas) previamente sanos y los de menos de 6 semanas de edad también se incluyen; 2) afectados de enfermedades o tratamiento inmunodepresor y/o enfermedad prolongada por VRS; 3) los que están gravemente enfermos, sometidos o no a ventilación mecánica; 4) pacientes hospitalizados con mayor riesgo por ser menores de 6 semanas o presentar alteraciones subyacentes, malformaciones congénitas, enfermedad neurológica o metabólica.

Finalmente, serán necesarios ensayos clínicos multicéntricos, prospectivos, controlados y con distribución al azar, para poder precisar la eficacia de la ribavirina en el tratamiento de la bronquiolitis<sup>(6)</sup>. Asimismo, debería investigarse con este tipo de estudios si el tratamiento con ribavirina puede contribuir a disminuir la evolución hacia hiperreactividad bronquial posterior, atribuida a la infección por VRS<sup>(2)</sup>.

## Bibliografía

- 1 McConnochie KM. Bronchiolitis. What's in the name? *Am J Dis Child* 1983; **173**:11-13.
- 2 Pajarón M, Sánchez-Solís M. Bronquiolitis. Aspectos actuales. *An Esp Pediatr* 1995; Libro de Actas (I):43-45.
- 3 Committee on Infectious Diseases. Ribavirin therapy of respiratory syncytial virus. *Pediatrics* 1987; **79**:475-478.
- 4 Committee on Infectious Diseases. Use of ribavirin in treatment of respiratory syncytial virus infection. *Pediatrics* 1993; **92**:501-504.
- 5 Wald ER, Dashefsky B. Ribavirin. Red Book. Committee recommendations questioned. *Pediatrics* 1994; **93**:672-673.
- 6 Committee on Infectious Diseases. Reassessment of the indications for ribavirin therapy in respiratory syncytial virus infections. *Pediatrics* 1996; **97**:137-140.
- 7 Hall CB, McBride JT, Walsh EE y cols. Aerosolized ribavirin treatment of infants with respiratory syncytial viral infection. *N Engl J Med* 1983; **308**:1443-1447.
- 8 Taber LH, Knight V, Gilbert BE y cols. Ribavirin aerosol treatment of bronchiolitis associated with respiratory syncytial virus infection in infants. *Pediatrics* 1983; **72**:613-618.
- 9 Hall CB, McBride JT, Gala CL, Hildreth SW, Schnabel KC. Ribavirin treatment of respiratory syncytial viral infection in infants with underlying cardiopulmonary disease. *JAMA* 1985; **254**:3047-3051.
- 10 Rodríguez WJ, Kim HW, Brandt CD y cols. Aerosolized ribavirin in the treatment of patients with respiratory syncytial virus disease. *Pediatr Infect Dis J* 1987; **6**:159-163.
- 11 Smith DW, Frankel LR, Mathers LH, Tang ATS, Ariagno RL, Prober CG. A controlled trial of aerosolized ribavirin in infants receiving mechanical ventilation for severe respiratory syncytial virus infection. *N Engl J Med* 1991; **325**:24-29.
- 12 Wheeler JG, Wofford J, Turner RB. Historical cohort evaluation or ribavirin efficacy in respiratory syncytial virus infection. *Pediatr Infect Dis J* 1993; **12**:209-213.
- 13 Meert KL, Sarnaik AP, Gelmini MJ, Lieh-Lai MW. Aerosolized ribavirin in mechanically ventilated children with respiratory syncytial virus lower respiratory tract disease: a prospective, double-blind, randomized trial. *Crit Care Med* 1994; **22**:566-572.
- 14 Moler FW, Steinhart CM, Ohmit SE, Stidham CL, The Pediatric Critical Care Study Group. Effectiveness of ribavirin in otherwise well infants with respiratory syncytial virus-associated respiratory failure. *J Pediatr* 1996; **128**:422-428.
- 15 Law BJ, Wang EE, Stephens D. Ribavirin does not reduce hospital stay (LOS) in patients with respiratory syncytial virus (RSV) lower respiratory tract infection (LRTI) (abstract). *Pediatr Res* 1995; **37**:110.