



EDITORIAL

Novedades en el tratamiento de la bronquiolitis: perspectivas en el 2013

Recent advances in the treatment of bronchiolitis: perspectives for 2013

O. Ramilo* y A. Mejías

Department of Pediatrics, Division of Infectious Diseases, Center for Vaccines and Immunity, The Research Institute at Nationwide Children's Hospital, The Ohio State University College of Medicine, Columbus, Estados Unidos

Las infecciones del tracto respiratorio inferior representan actualmente la causa más frecuente de mortalidad infantil. Aunque tradicionalmente la OMS y otras organizaciones internacionales han centrado sus esfuerzos en el tratamiento y manejo de las infecciones bacterianas, estudios recientes han demostrado que las infecciones virales –en especial la bronquiolitis– causan una morbimortalidad considerable. El virus respiratorio sincitial (VRS) es la causa más frecuente de bronquiolitis en la infancia, y es el responsable de hasta un 70% de casos en lactantes con bronquiolitis grave que requieren hospitalización, aunque otros virus respiratorios como el rinovirus, metaneumovirus humano, o el virus parainfluenza 3 originan cuadros clínicos similares. Un estudio reciente estima que el VRS es responsable de entre 2,8 y 4,3 millones de hospitalizaciones a nivel mundial y de entre 66.000 y 199.000 fallecimientos cada año, la mayoría en países en desarrollo¹.

A pesar de la morbilidad tan importante asociada a esta infección y el impacto que tiene en la salud infantil, aun no existe una vacuna eficaz que prevenga las infecciones por VRS. La infección por VRS no induce una respuesta eficaz que permita establecer memoria inmunológica, por ello se sabe que el VRS causa infecciones repetidas a lo largo de la vida, tanto en la infancia como también en la edad adulta. Ante la falta de una vacuna eficaz, los pediatras nos segui-

mos enfrentando cada estación respiratoria con un número muy elevado de pacientes con bronquiolitis² que se presentan en la consulta, el servicio de urgencias o que requieren hospitalización. Por tanto, merece la pena repasar el estado actual del tratamiento de la bronquiolitis aguda. Podemos dividir el tratamiento en 3 aspectos: 1) agentes antivirales; 2) tratamiento antiinflamatorio; y finalmente 3) tratamiento de soporte.

Agentes antivirales: La ribavirina es un análogo de la guanósina, es viroestático y el único fármaco antiviral aprobado para tratamiento de la infección por VRS. Estudios iniciales en los que la ribavirina aerosolizada se usó de forma precoz sugieren que posee un efecto beneficioso, sin embargo estudios posteriores no han confirmado su eficacia en el tratamiento rutinario de lactantes hospitalizados con bronquiolitis por VRS³. Hoy en día su uso se reserva para el tratamiento de pacientes inmunocomprometidos⁴. El desarrollo de agentes antivirales frente al VRS ha tomado un nuevo ímpetu y en el momento actual existen nuevos fármacos antivirales, con diferentes mecanismos de acción que están en fase de investigación clínica, incluso algunos ya han sido formulados en forma de jarabe para facilitar la administración por vía oral a lactantes y niños pequeños. Asimismo, existen agentes tipo ARN de interferencia, con actividad específica frente al VRS. Este antiviral se administra en forma de aerosol, y datos preliminares en pacientes con trasplante de pulmón e infección aguda por VRS que recibieron este tratamiento son prometedores⁵.

Tratamiento antiinflamatorio: A pesar de que hay múltiples estudios sobre el uso de corticoides orales, intravenosos

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: octavio.ramilo@nationwidechildrens.org (O. Ramilo).

o en forma de aerosol para el tratamiento de la infección por VRS, usando diferentes dosis y en distintos grupos de pacientes, los resultados han demostrado de forma consistente la falta de efecto beneficioso tanto para el tratamiento de la fase aguda de la bronquiolitis por VRS³, como para prevenir las sibilancias posbronquiolitis que ocurren en un 30-50% de estos pacientes. Un estudio aleatorizado que se realizó en pacientes intubados con bronquiolitis grave por VRS y fueron tratados con corticoides intravenosos o placebo demostró que la administración de corticoides no resultó en beneficio clínico y se asoció a un aumento significativo de las cargas virales de VRS en la vía aérea⁶. En un análisis posterior, estos investigadores demostraron además la falta de eficacia de los corticosteroides para suprimir la producción de citoquinas asociadas con la inflamación de la vía aérea⁷. Por tanto, el consenso actual es que los esteroides no aportan beneficio y no se recomienda su uso rutinario en el tratamiento de la bronquiolitis por VRS. Sin embargo, en un estudio realizado en Finlandia se demostró que el tratamiento de corta duración con esteroides orales en pacientes con bronquiolitis causada por rinovirus (y no por VRS) se asoció con una disminución significativa de los episodios de sibilancias posteriores⁸. Actualmente están en marcha estudios para confirmar estos hallazgos iniciales en pacientes con bronquiolitis por rinovirus. Los agentes inhibidores de los leucotrienos también se han estudiado en pacientes con bronquiolitis para disminuir las sibilancias y otros síntomas posbronquiolitis. Desafortunadamente, y a pesar de que los resultados iniciales fueron prometedores, estudios multicéntricos posteriores no han confirmado su eficacia⁹.

Tratamiento de soporte: Hasta ahora representa la base fundamental del tratamiento de estos pacientes. La administración de oxígeno, líquidos intravenosos y la alimentación por sonda nasogástrica constituyen las medidas fundamentales del tratamiento de soporte. La eficacia del tratamiento con broncodilatadores como el salbutamol (β -2 agonista) o la adrenalina (α - β agonista) se ha investigado ampliamente con resultados contradictorios, y los metaanálisis sugieren una eficacia limitada³. Se estima que un 20-30% de lactantes con bronquiolitis por VRS responde al tratamiento con salbutamol inhalado, por lo que parece razonable hacer un tratamiento de prueba. Algunos expertos refieren que en ocasiones obtienen mejor respuesta al tratamiento con adrenalina², aunque las revisiones sistemáticas de la literatura no concluyen que tenga una eficacia clara. En los últimos años, estudios en diferentes países han comunicado que la administración de suero salino hipertónico con o sin broncodilatadores puede tener un efecto beneficioso para el tratamiento de la bronquiolitis aguda¹⁰. Este enfoque es muy atractivo y esperamos que en el futuro estudios controlados puedan confirmar los resultados iniciales.

A pesar de tener a nuestra disposición todas estas modalidades terapéuticas –de moderada eficacia– un grupo relativamente importante de pacientes, aproximadamente un 10-20% de los pacientes hospitalizados, desarrolla insuficiencia respiratoria y necesita ingreso en la unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP) para soporte respiratorio. El manejo de estos pacientes críticos con bronquiolitis también ha evolucionado en los últimos años. Hay

estudios que sugieren que la modalidad de terapia respiratoria no invasiva empieza a convertirse en una estrategia útil y cada vez más usada en el tratamiento de la bronquiolitis grave. La CPAP y la BiPAP han sido inicialmente las modalidades de terapia respiratoria no invasivas más utilizadas en las UCIP para el tratamiento de la bronquiolitis grave. Más recientemente, las terapias de alto flujo de oxígeno han demostrado su eficacia en pacientes ingresados en cuidados intensivos^{11,12}. Ahora somos testigos de un nuevo capítulo en la utilización de la terapia de alto flujo para el tratamiento de la bronquiolitis grave. El trabajo de Gonzalez Martinez et al.¹³ publicado en este número de ANALES DE PEDIATRÍA abre una nueva era en el manejo respiratorio de los pacientes con bronquiolitis grave en la planta de hospitalización pediátrica. En este estudio los autores demostraron la utilidad del uso de la terapia de alto flujo en pacientes con bronquiolitis moderada-grave ingresados en planta. Estudiaron a 25 pacientes (un 75% VRS positivo) durante la estación 2011-2012, con una mediana de edad de 2 meses. Las indicaciones de terapia de alto flujo incluyeron dificultad respiratoria progresiva, en casi un 90%, y también pausas de apnea y baja saturación de oxígeno persistente. El tratamiento se asoció a una mejoría clínica objetiva con disminución de los valores de la escala de Wood-Downes, y la frecuencia cardíaca y respiratoria en pocas horas. Solo un 20% de los pacientes del estudio requirió traslado a la UCIP. Cuando los autores compararon la tasa de ingresos en UCIP durante la estación del estudio con los datos históricos de estaciones anteriores demostraron una reducción del 50%. Así, en los años 2008-2011 la tasa de traslado a UCIP fue de un 12,6% y en el 2011-2012 de un 4,8%. Obviamente este es un estudio inicial con un número limitado de pacientes que necesita ser confirmado en estudios subsiguientes con mayor número de pacientes y participación de múltiples centros hospitalarios. Sin embargo tiene repercusión importante, ya que no solo confirma la utilidad y eficacia de la terapia de alto flujo de oxígeno para el tratamiento de la bronquiolitis aguda, sino que demuestra la posibilidad práctica de su aplicación en una planta de hospitalización pediátrica. Y este es un aspecto fundamental. De hecho, en un editorial reciente publicado en *Pediatric Critical Care* sobre la utilización de la terapia de alto flujo para el tratamiento de bronquiolitis aguda en la UCIP, los autores justamente animaban al uso de esta terapia fuera de las UCIP para así facilitar su uso eventual en áreas con recursos limitados¹⁴. Estos autores sugirieron que en países con recursos limitados la aplicación de esta terapia podría mejorar de forma radical el manejo de la bronquiolitis aguda en estos pacientes y así disminuir de forma sustancial la morbimortalidad asociada con estas infecciones.

Después de décadas de mejoras limitadas en el tratamiento de la bronquiolitis aguda, por fin tenemos a nuestro alcance avances significativos a nivel de soporte respiratorio y con prometedores fármacos antivirales en desarrollo. Es nuestra responsabilidad diseñar estudios rigurosos y adecuados para avanzar y hacer posible que estos datos iniciales prometedores se conviertan en nuestras terapias de rutina y que así ayuden a disminuir la tremenda morbimortalidad causada por estas infecciones. El reto es nuestro, ahora debemos avanzar.

Bibliografía

1. Nair H, Nokes DJ, Gessner BD, Dherani M, Madhi SA, Singleton RJ, et al. Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2010;375:1545-55.
2. González Caballero D, González Perez-Yarza E. [Acute bronchiolitis: fundamentals of a rational protocol]. *An Esp Pediatr*. 2001;55:355-64.
3. González de Dios J, Ochoa Sangrador C. [Consensus conference on acute bronchiolitis (IV): treatment of acute bronchiolitis. Review of scientific evidence]. *An Pediatr (Barc)*. 2010;72:285.e1-42.
4. Chavez-Bueno S, Mejias A, Merryman RA, Ahmad N, Jafri HS, Ramilo O. Intravenous palivizumab and ribavirin combination for respiratory syncytial virus disease in high-risk pediatric patients. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26:1089-93.
5. Zamora MR, Budev M, Rolfe M, Gottlieb J, Humar A, Devincenzo J, et al. RNA interference therapy in lung transplant patients infected with respiratory syncytial virus. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183:531-8.
6. Buckingham SC, Jafri HS, Bush AJ, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of dexamethasone in severe respiratory syncytial virus (RSV) infection: effects on RSV quantity and clinical outcome. *J Infect Dis*. 2002;185:1222-8.
7. Somers CC, Ahmad N, Mejias A, Buckingham SC, Carubelli C, Katz K, et al. Effect of dexamethasone on respiratory syncytial virus-induced lung inflammation in children: results of a randomized, placebo controlled clinical trial. *Pediatr Allergy Immunol*. 2009;20:477-85.
8. Lehtinen P, Ruohola A, Vanto T, Vuorinen T, Ruuskanen O, Jartti T. Prednisolone reduces recurrent wheezing after a first wheezing episode associated with rhinovirus infection or eczema. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119:570-5.
9. Bisgaard H, Flores-Nunez A, Goh A, Azimi P, Halkas A, Malice MP, et al. Study of montelukast for the treatment of respiratory symptoms of post-respiratory syncytial virus bronchiolitis in children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178:854-60.
10. Zhang L, Mendoza-Sassi RA, Wainwright C, Klassen TP. Nebulized hypertonic saline solution for acute bronchiolitis in infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008. CD006458.
11. Abboud PA, Roth PJ, Skiles CL, Stolfi A, Rowin ME. Predictors of failure in infants with viral bronchiolitis treated with high-flow, high-humidity nasal cannula therapy. *Pediatric critical care medicine: a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies*. 2012;13:e343-9.
12. McKiernan C, Chua LC, Visintainer PF, Allen H. High flow nasal cannulae therapy in infants with bronchiolitis. *J Pediatr*. 2010;156:634-8.
13. González Martínez F, González Sánchez MI, Rodríguez Fernández R. Impacto clínico de la implantación de la ventilación por alto flujo de oxígeno en el tratamiento de la bronquiolitis en una planta de hospitalización pediátrica. *An Pediatr (Barc)*. 2013;78:210-5.
14. Thorburn K, Ritson P. Heated, humidified high-flow nasal cannula therapy in viral bronchiolitis-Panacea, passing phase, or progress? *Pediatric critical care medicine: a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies*. 2012;13:700-1.