

Manejo clínico del paciente hospitalizado por VRS: Rol de los antiinflamatorios

Dr. Pablo Bertrand

Pediatra Broncopulmonar

Hospital Clínico Universidad Católica

La infección por virus respiratorio sincial (VRS) es la causa más importante de hospitalización en niños menores de dos años. En nuestro país anualmente se registran cerca de 3000 hospitalizaciones en la temporada invernal, lo que constituye un desafío para nuestra situación hospitalaria. Esta situación se ve empeorada debido a que la infección por VRS no produce inmunidad adecuada y por tanto la reinfección es un hecho común.

Aunque la fisiopatología de la bronquiolitis por VRS se ha estudiado en forma exhaustiva, y se ha reconocido como fenómeno importante la presencia de inflamación de la vía aérea, no existe claridad de cuales serían los mecanismos más importantes en este proceso. Se ha descrito la importancia que podría tener la infección por VRS en gatillar inflamación de tipo "neutrófilica" a diferencia de la "eosinófilica", característica del asma. Esto ha motivado a muchos investigadores en el mundo a buscar aquellos mediadores que pudieran jugar un rol protagónico en la etapa aguda de la infección, pero todavía no existe claridad al respecto.

El tratamiento de la bronquiolitis por VRS del niño hospitalizado se ha orientado a detener la progresión de los hallazgos patológicos que ocurre en la vía aérea, es decir, obstrucción bronquial e inflamación principalmente. La utilidad de los antiinflamatorios (corticoesteroides) ha sido objeto de gran controversia. Inicialmente, los resultados de los corticoesteroides en bronquiolitis por VRS en animales fueron muy optimistas, corroborando la importancia de la inflamación en este modelo. Sin embargo, la mayoría de los estudios realizados en humanos no han logrado demostrar utilidad de los corticoesteroides sistémicos en la fase aguda de bronquiolitis por VRS.

Estudios de metanálisis realizados en este tiempo muestran resultados contradictorios. En un metanálisis realizado por Garrison y colaboradores se ejecutó una búsqueda de todos los estudios que comparaban corticoesteroides y placebo en la fase aguda de bronquiolitis. Se seleccionaron 5 estudios (n: 347 pacientes) cuyos principales indicadores fueron: estadía en el hospital, días con síntomas y puntaje clínico.

El análisis final concluye que existe una diferencia favorable de -0.43 días en el grupo tratado comparado con el placebo que resulta ser significativo. Sin embargo, uno de los estudios, incluyó pacientes de mayor gravedad (ventilación mecánica) cuyas estadías se escapaban claramente del promedio de bronquiolitis, y que produjeron una desviación importante de los días de estadía en el hospital. Este estudio pudiera

justificar el uso de esta droga en pacientes graves en UCI, donde puede tener mayor indicación, cosa que los autores discuten en forma bastante clara, pero no justifica su utilización en los demás pacientes hospitalizados. En el análisis de subgrupos no fue posible encontrar estas diferencias en días de hospitalización.

En la revisión Chocrane realizada por Patel y colaboradores se llevó a cabo una nueva selección de 13 estudios (n: 1198) que compararon placebo y corticoesteroides y se encontró la misma diferencia que en el metanálisis previo, pero sin alcanzar poder estadístico. Esta revisión presenta un número mayor de pacientes y en el análisis de subgrupos (menores de 12 meses, pacientes con bronquiolitis sólo VRS y primer episodio de sibilancias) las comparaciones tampoco alcanzaron poder estadístico. En conclusión, el uso de corticoesteroides tiene escaso fundamento como tratamiento de rutina para la bronquiolitis por VRS y la excepción la constituye la forma grave de manejo en UTI con ventilación mecánica.

En esta misma línea de tratamiento antiinflamatorio se ha investigado el rol que presentan las citoquinas proinflamatorias y los leucotrienos en bronquiolitis por VRS. En un estudio realizado por Bisgaard, se insinúa una potencial respuesta al tratamiento con el uso de montelukast (inhibidor de leucotrienos) en pacientes menores de 30 meses con su primer episodio de bronquiolitis por VRS. En este estudio el síntoma presentó una significativa mejoría en el grupo tratado versus el con placebo, pero no hubo diferencias en otros parámetros clínicos. Esta respuesta se intentó validar a través de un estudio multicéntrico cuyo principal parámetro de medición fue estadía en el hospital, sin embargo los resultados de este estudio no se han dado a conocer en forma oficial. De momento no es posible concluir que los inhibidores de leucotrienos sean una alternativa terapéutica en bronquiolitis por VRS.

Recientemente se ha estudiado la importancia de superóxidos en la inflamación de células epiteliales por VRS y el bloqueo de señales de transducción por medio del uso de antioxidantes como posibles mediadores importantes en la inflamación de bronquiolitis VRS. Con esta idea se realizó un estudio en modelo animal donde se encontró que la situación de productos de peroxidación lipídica se altera en aquellos ratones expuestos a la enfermedad por VRS, y que el uso de antioxidantes logró disminuir la gravedad clínica de aquellos protegidos y disminuyó las citoquinas mediadoras de infección y daño pulmonar agudo. Frente a estos resultados nuevamente

debemos tener cautela por cuanto en la infección por VRS el comportamiento del humano no necesariamente es reflejo de los modelos animales.

En resumen, los avances recientes permiten entender mejor el panorama respecto de los mecanismos en inflamación involucrados en bronquiolitis, pero no han logrado ofrecer un tratamiento farmacológico específico que tenga resultados significativos en la práctica clínica.

LECTURAS RECOMENDADAS

1. Panitch HB. Bronchiolitis in infants. *Curr Opin Pediatr* 2001; 13: 256-60.
2. Roosvelt G, Sheehan K, Grupp-Phelan J, Tanz RR, Listerick R. Dexamethasone in bronchiolitis: a randomized controlled trial. *Lancet* 1996; 348: 292-295.
3. Labbe A. Treatment of acute bronchiolitis in infants. Role of bronchodilators and steroids. *Arch Pediatr* 1996; 3: 383-9.
4. Berger I, Argaman Z, Schwartz SB et al. Efficacy of corticosteroids in acute bronchiolitis: short-term and long-term follow-up. *Pediatr Pulmonol* 1998; 26: 162-6.
5. Barbeau JU, Robertson CF, Robinson PJ. Implementation of evidence-based management of acute bronchiolitis. *J Pediatr Child Health* 2000; 36: 491-7.
6. King V. Pharmacologic Treatment of Bronchiolitis in Infants and Children. A systematic Review. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2004; 158: 127-137.
7. Steiner R. Treating Acute Bronchiolitis Associated with RSV. *Am Fam Physician* 2004; 69: 325-30.
8. Garrison MM, Christakis DA, Harvey E, Cummings P and Davis RL. Systemic Corticosteroids in Infant Bronchiolitis: A Meta-analysis. *Pediatrics* 2000; 105: XX
9. Patel H, Platt R, Lozano JM, Wang EE. Glucocorticoids for acute viral bronchiolitis in infants and young children. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (3): CD004878.
10. Bisgaard H. A randomized trial of montelukast in respiratory syncytial virus postbronchiolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:379-83.
11. Castro SM, Guerrero-Plata A, Suarez-Real G et al. Antioxidant Treatment Ameliorates Respiratory Syncytial Virus-induced Disease and Lung Inflammation. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 1361-1369.
12. Black CP. Systematic review of the biology and medical management of respiratory syncytial virus infection. *Respir Care* 2003; 48: 209-31.