

11237



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION
SECRETARIA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

Tej
6

**EFICACIA CLINICA DE LA RIBAVIRINA EN AEROSOL NASAL AL
5% EN EL TRATAMIENTO DE NIÑOS ASMATICOS CON
INFECCION VIRAL DE VIAS AEREAS ALTAS.**

TRABAJO DE INVESTIGACION

QUE PRESENTA

DRA. ADRIANA AGUIRRE BARRERA

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN

PEDIATRIA MEDICA



MEXICO, D. F.

755390

1998



**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E
INVESTIGACION**

SECRETARIA DE SALUD

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

**EFICACIA CLINICA DE LA RIBAVIRINA EN
AEROSOL NASAL AL 5% EN EL
TRATAMIENTO DE NIÑOS ASMATICOS CON
INFECCION VIRAL DE VIAS AEREAS ALTAS.**

TRABAJO DE INVESTIGACION QUE PRESENTA

DRA. ADRIANA AGUIRRE BARRERA

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN
PEDIATRIA MEDICA**

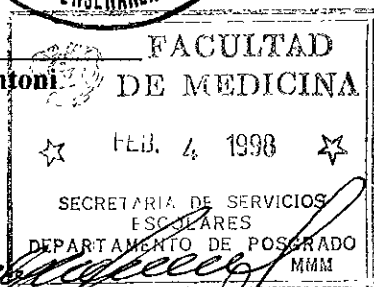
**EFICACIA CLÍNICA DE LA RIBAVIRINA
EN AEROSOL NASAL AL 5% EN EL
TRATAMIENTO DE NIÑOS ASMATICOS
CON INFECCIÓN VIRAL DE VÍAS
AEREAS ALTAS**

EFICACIA CLINICA DE LA RIBAVIRINA EN
AEROSOL NASAL AL 5% EN EL
TRATAMIENTO DE NIÑOS ASMATICOS CON
INFECCION VIRAL DE VIAS AEREAS ALTAS.



Carnevale
Carnevale

Dra. Alessandra Carnevale Cantoni
Directora General



Silvestre Frenk Freund
Silvestre Frenk Freund

Dr. Silvestre Frenk Freund
Profesor titular del curso

Pedro A. Sánchez Márquez
Pedro A. Sánchez Márquez

Dr. Pedro A. Sánchez Márquez
Subdirector General de Enseñanza

Luis Heshiki Nakandakari
Luis Heshiki Nakandakari

Dr. Luis Heshiki Nakandakari
Jefe del Departamento de Enseñanza de
pre y posgrado

Gerardo López Pérez
Gerardo López Pérez

Dr. Gerardo López Pérez
Investigador Principal
Tutor del trabajo de Tesis

AGRADECIMIENTOS A:

DR. GERARDO LOPEZ PEREZ
INVESTIGADOR PRINCIPAL
SERVICIO DE ALERGIA
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

DRA. BLANCA MORFIN MACIEL
INVESTIGADORA ASOCIADA
SERVICIO DE ALERGIA
INSTITUTO NACIONAL E PEDIATRIA

Q.F.B. NATIVIDAD NAVARRETE
LABORATORIO DE VIROLOGIA
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

LABORATORIOS ICN DE MEXICO
FINANCIAMIENTO DE PROYECTO

INDICE

Resumen	1
Antecedentes	2
Justificación	6
Objetivo	6
Material y metodos	6
Resultados	11
Discusión	12
Bibliografía	15

DEDICATORIA

A DIOS

Por su infinita bondad

A MIS PADRES

Por su amor y confianza

A MARIO, MI ESPOSO

Que me ha colmado de felicidad y a quien amo

A MI PEQUEÑA ANDREA

Quien llena de alegría y dulzura mi vida

A MIS HERMANOS

Por su apoyo incondicional

A LA FAMILIA MARTÍNEZ BARRERA

Por su gran calor de hogar

A LA FAMILIA GÓMEZ CÉSPEDES

Por alentarme a seguir adelante

EFICACIA CLINICA DE LA RIBAVIRINA EN AEROSOL NASAL AL 5% EN EL TRATAMIENTO DE NIÑOS ASMATICOS CON INFECCION VIRAL DE VIAS AEREAS ALTAS.

López-Pérez G, Morfín-Maciel B, Aguirre-Barrera A.

RESUMEN.-

Estudio realizado en el servicio de Alergia del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido entre Febrero y Junio de 1997.

El objetivo fue evaluar la eficacia clínica de la ribavirina por aerosol nasal al 5% en el tratamiento de infección de vías superiores, evaluando duración de los síntomas. Se diseñó un ensayo clínico aleatorio doble ciego, placebo controlado en 100 pacientes con rango de edad de 2 a 17 años (media: 7.6 años, 52 fueron del sexo masculino y 42 fueron del sexo femenino). Se incluyeron aquellos con diagnóstico de asma extrínseca que cursaban en sus primeras 48 horas de evolución de infección de vías aéreas altas y que tuvieron identificación viral positiva por la prueba de Inmunofluorescencia Directa (I.F.D.) de secreción nasal tomada de ambas fosas nasales. Los virus por identificar fueron Influenza A y B, Parainfluenza 1,2 y 3, Virus Sincicial Respiratorio y Adenovirus.

La ribavirina al 5% se aplicó en aerosol a dosis de 20 microgramos cada 4 horas por seis días (dos disparos en cada fosa nasal). Al grupo control se le aplicó placebo con el mismo procedimiento.

Los resultados obtenidos mostraron que entre ambos grupos hubo diferencia estadísticamente significativa en la disminución de la congestión nasal; esto no ocurrió con la fiebre, escurrimiento nasal, ardor de garganta, cuerpo cortado, estornudos, garganta roja y lagrimeo. La disminución de la congestión nasal es un síntoma que sugiere mejoría en la infección de las vías aéreas altas por efecto de la ribavirina.

Así mismo no existió diferencia significativa en cuanto a los efectos secundarios o adversos entre el grupo que utilizó ribavirina y el grupo control.

ANTECEDENTES.-

Las infecciones por virus respiratorios, cuya puerta de entrada habitualmente es la nasofaringe, han sido señaladas en múltiples trabajos, como causantes de sibilancias en pacientes asmáticos y no asmáticos. Su transmisión puede efectuarse por gotas dispersas al hablar o toser, fomites, o por la ruta orofecal. Existen 15 familias de virus respiratorios, que incluyen aproximadamente 290 serotipos. Se calcula que un adulto padece 3 episodios de infección respiratoria por año, mientras que un niño entre 6 y 8 (1,2).

Existen dos amplias categorías de virus: los DNA y los RNA. Entre los DNA, que con mayor frecuencia causan infección respiratoria, están los adenovirus, pero predominan por mucho los RNA, como paramixovirus (parainfluenza), neumovirus (virus sincicial respiratorio), ortomixovirus (influenza), picornavirus (rinovirus) y coronavirus (2).

Las infecciones virales se responsabilizan hasta en un 73% de exacerbaciones de asma en niños (3), predominando en menores de dos años, virus sincicial respiratorio y parainfluenza 1,2 y 3, y en mayores de 5 años el rinovirus (4). En nuestro país, el *Mycoplasma* exacerba las crisis en niños y adultos, hasta en un 24.7% (5). Otros agentes señalados son adenovirus, coronavirus y *Chlamydia* (5,6).

En los niños asmáticos, la acentuación de una inflamación alérgica preexistente, por infección viral, favorece las crisis; sin embargo es difícil correlacionar los factores genéticos y ambientales, para predecir qué niño desarrollará sibilancias (4). Entre los factores de riesgo reconocidos como favorecedores de sibilancias en niños se encuentran: 1) Historia familiar de

atopia; 2) Sexo masculino; 3) Menores de 5 años; 4) Exposición al tabaco; 5) Infección por: virus sincicial respiratorio, parainfluenza, influenza o Mycoplasma; 6) Preexistencia de pruebas de función respiratoria disminuidas en el primer año de vida; y 7) Existencia de IgE específica a virus respiratorios (7,8). En un reporte reciente, realizado en este Instituto, se encontró serología positiva a virus (fijación de complemento) en un 79.3% de niños con infección aguda de vías aeras superiores, que desarrollaron crisis de asma (5).

Son múltiples los mecanismos por los cuales los virus promueven el desarrollo del asma, siendo el evento crucial la inflamación, que incluye activación celular y de complemento, producción de inmunoglobulinas y quimiotaxis de células inflamatorias, con daño epitelial por ruptura de uniones intracelulares, pérdida de factores relajantes del edotelio, con alteraciones osmolares y exposición de terminales nerviosas, desequilibrio en el sistema nervioso autónomo con predominio del tono parasimpático, IgE específica que degrana células cebadas y basófilos, estimulación de inmunidad celular y de expresión de moléculas de adhesión, que magnifican el proceso inflamatorio (6,7,9,10-15), dando como evento final la broncoconstricción en sujetos susceptibles (12,16), la cual persiste hasta seis semanas en sujetos no atópicos (7), y hasta 4 años en sujetos que producen IgE específica (4).

En cuanto a la patogenia específica, se sabe que el rinovirus y el virus sincicial respiratorio producen exfoliación de células ciliadas (10) y que el ICAM-1, que es una molécula de adhesión, es el mayor receptor para los rinovirus, lo cual favorece su diseminación (6,12,15). El virus Influenza A in vitro, aumenta la producción de superóxido de los neutrófilos (6), y el virus influenza B, disfunción de los receptores M2 en animales, dando hiperrespuesta parasimpática (17,18). El adenovirus puede permanecer latente en el árbol respiratorio y tracto gastrointestinal, dando crisis de asma con mala respuesta a estroides (16,19,20).

Existen muchas pruebas para la detección de antígenos virales, pero actualmente es posible la identificación de virus respiratorios por métodos no invasivos, siendo las muestras óptimas las obtenidas por frote nasal, en los primeros dos días del inicio de los síntomas. El cultivo viral tiene una sensibilidad y especificidad del 100%, pero el crecimiento del virus lleva entre 4 y 8 semanas y su serotipificación entre 1 y 3 semanas, por lo cual se han desarrollado pruebas de identificación rápida.

La microscopía electrónica permite ver los virus en forma directa; la inmunofluorescencia, ya sea directa o indirecta, además de ser un método

barato, proporciona un diagnóstico rápido de infección viral, con una sensibilidad del 98%, y una especificidad del 100%, ya que utiliza anticuerpos monoclonales marcados, de alta reactividad, al igual que la aglutinación en látex y ensayo inmunoenzimático. Los métodos de detección de ácido nucleico son rápidos y exactos. La diversidad de las propiedades biológicas virales, será la base para determinar la prueba mas rápida e idónea para cada familia de virus (2).

La ribavirina es un análogo de la guanosina, cuyo nombre químico es la 1-beta-ribofuranosil-1-2-4-triazol-3-carboxamida y cuenta con una actividad antiviral para virus DNA y RNA. Su mecanismo de acción es mediante la inhibición de la guanilación del RNA mensajero viral y la inhibición de las DNA o RNA polimerasas (21,22,23), explican su amplio espectro antiviral contra diversos virus respiratorios, entre los que podemos mencionar a los virus influenza , parainfluenza, virus sincicial respiratorio, adenovirus, coronavirus y rinovirus entre otros. Las concentraciones mínimas inhibitorias (CIM) para estos virus no rebasan los 100 mcg/ml, excepto para adenovirus, contra los cuales pueden requerirse hasta 200 mcg/ml (21).

La administración en aerosol ha sido utilizada en múltiples investigaciones, para el tratamiento de la influenza y de infecciones por virus sincicial respiratorio. Las concentraciones locales en secreciones respiratorias y mucosas, sitio de la replicación viral, son sustancialmente mayores a la CIM, necesarias para inhibir los virus susceptibles (21).

El uso de la ribavirina en aerosol para el tratamiento de la infección por virus influenza B ha mostrado rápida mejoría, desaparición de la fiebre y evolución favorable en los pacientes, así como una reducción en las concentraciones de virus en las secreciones nasales. La respuesta inmunológica del paciente no ha mostrado diferencias, comparada con las del grupo control y sin observar efectos secundarios (23,24,25,26). En la infección por influenza de tipo A con tratamiento de 7 días de duración, se ha observado una reducción significativa en la duración de la enfermedad y los síntomas con menor incidencia de complicaciones respiratorias bacterianas (27). El uso de fármacos en ancianos con infección por virus influenza A y B reduce rápida y significativamente la fiebre, los síntomas clínicos y desarrollan en menor proporción, complicaciones bacterianas broncopulmonares. Adicionalmente, no se observan efectos secundarios (28).

La administración de ribavirina en nebulización ha demostrado efectos terapéuticos que además se reflejan en una reducción de la fiebre, mejoría

de los síntomas y disminución de la descarga viral en las secreciones respiratorias, con lo cual no es necesario adicionar medicamentos paliativos con riesgo de efectos secundarios. La ribavirina en aerosol nasal, representa una vía práctica y directa para administrar el antiviral sin involucrar el tracto gastrointestinal, y por su actividad sobre la etiología del padecimiento y sus beneficios terapéuticos, elimina la necesidad de medicamentos sintomáticos inespecíficos y agresivos.

En base a lo anterior, consideramos que el uso de ribavirina en aerosol en pacientes con infección viral de vías aéreas altas, tiene utilidad clínica y eficacia terapéutica evidentes, ya que hasta el momento no se han reportado desarrollo de resistencias virales como ha sucedido con amantadina y rimantadina (29).

Estudios previos con nebulización en el tratamiento de infecciones respiratorias, o por vía sistémica en infecciones herpéticas, hepatitis, sarampión y otras, han demostrado la seguridad del fármaco al no generar efectos secundarios. Los estudios de toxicología han mostrado con dosis de 12.6 gramos al día durante 7 días, una reducción transitoria y reversible de los niveles de hemoglobina y hematocrito. A la fecha con la dosis y duración del tratamiento recomendadas, no se han demostrado efectos secundarios (22-33). Sin embargo, desde el punto de vista práctico, es conveniente evaluar la eficacia y maniobrabilidad de un aerosol en frasco nebulizador portátil, ya que esto facilita el tratamiento en pacientes ambulatorios. Una solución de ribavirina al 5% empaquetada en frasco pulsor con válvula dosificadora para proporcionar una administración en aerosol, por vía intranasal, con acción local en las vías aéreas superiores, generando un aerosol polidisperso, en el cual el diámetro de las partículas expelidas por la válvula dosificadora es de 10 a 14 micras. Esto permite que el destino del fármaco sea la mucosa nasofaríngea, laringe y tráquea, hecho a su vez favorecido por la inspiración profunda y simultánea a la administración. Con esto último, se logra un aumento en la velocidad del aire y un descenso unidireccional que permite el acceso de las partículas a los sitios antes mencionados, aún cuando la velocidad del flujo y lo contorneado de las vías respiratorias superiores favorece la retención de partículas en mayor cantidad a nivel de los primeros, segmentos.

La superficie mucociliar nasofaríngea, representa aproximadamente 110 cm² y considerando laringe y tráquea, puede extenderse hasta 170 cm² en el escolar. Cada propulsión dosificadora, proporciona 100 microlitros de solución dispersa, y considerando la dosis estándar de aplicación de dos nebulizaciones en cada narina, se logra la administración de 200 microlitros en cada narina, mismos que proporcionan un total de 20 mg de

ribavirina distribuidos, al menos en 110 cm² de superficie mucociliar equivalentes a 270 mcg/cm² de superficie concentraciones muy superiores a las mínimas inhibitorias requeridas aún por los virus menos sensibles.

Dada la elevada solubilidad de las partículas, permite una penetración al epitelio ciliar, sitio blanco de la replicación viral. La absorción sistémica del fármaco es prácticamente insignificante, dado que el aclaramiento está condicionado, por los movimientos mucociliares y secreción mucosa que permiten un desplazamiento de un porcentaje del medicamento administrado; el resto, es absorbido sistémicamente o deglutido para finalmente, ser eliminado por las vías ya conocidas para la ribavirina.

JUSTIFICACION.-

Existen estudios previos (1-5), donde se han postulado las infecciones virales respiratorias como factor de riesgo asociado a crisis de asma, por lo cual consideramos es importante realizar su diagnóstico oportuno, para poder emplear medidas terapéuticas tempranas, como la ribavirina, que eviten la progresión hacia una crisis de asma.

La administración en aerosol nasal de ribavirina, puede ser de gran utilidad, puesto que asegura concentraciones locales superiores, con dosis mucho menores a las requeridas por vía sistémica.

Si se logra demostrar la efectividad del medicamento mediante administración nasal de una solución en aerosol para inhalación, representará un medio terapéutico de elección en niños, por su carencia de riesgos y efectos secundarios.

OBJETIVO.-

Conocer la eficacia y seguridad de la ribavirina en el tratamiento de la infección viral de vías aéreas superiores en sujetos preescolares, escolares y adolescentes asmáticos

ribavirina distribuidos, al menos en 110 cm² de superficie mucociliar equivalentes a 270 mcg/cm² de superficie concentraciones muy superiores a las mínimas inhibitorias requeridas aún por los virus menos sensibles.

Dada la elevada solubilidad de las partículas, permite una penetración al epitelio ciliar, sitio blanco de la replicación viral. La absorción sistémica del fármaco es prácticamente insignificante, dado que el aclaramiento está condicionado, por los movimientos mucociliares y secreción mucosa que permiten un desplazamiento de un porcentaje del medicamento administrado; el resto, es absorbido sistémicamente o deglutido para finalmente, ser eliminado por las vías ya conocidas para la ribavirina.

JUSTIFICACION.-

Existen estudios previos (1-5), donde se han postulado las infecciones virales respiratorias como factor de riesgo asociado a crisis de asma, por lo cual consideramos es importante realizar su diagnóstico oportuno, para poder emplear medidas terapéuticas tempranas, como la ribavirina, que eviten la progresión hacia una crisis de asma.

La administración en aerosol nasal de ribavirina, puede ser de gran utilidad, puesto que asegura concentraciones locales superiores, con dosis mucho menores a las requeridas por vía sistémica.

Si se logra demostrar la efectividad del medicamento mediante administración nasal de una solución en aerosol para inhalación, representará un medio terapéutico de elección en niños, por su carencia de riesgos y efectos secundarios.

OBJETIVO.-

Conocer la eficacia y seguridad de la ribavirina en el tratamiento de la infección viral de vías aéreas superiores en sujetos preescolares, escolares y adolescentes asmáticos

ribavirina distribuidos, al menos en 110 cm² de superficie mucociliar equivalentes a 270 mcg/cm² de superficie concentraciones muy superiores a las mínimas inhibitorias requeridas aún por los virus menos sensibles.

Dada la elevada solubilidad de las partículas, permite una penetración al epitelio ciliar, sitio blanco de la replicación viral. La absorción sistémica del fármaco es prácticamente insignificante, dado que el aclaramiento está condicionado, por los movimientos mucociliares y secreción mucosa que permiten un desplazamiento de un porcentaje del medicamento administrado; el resto, es absorbido sistémicamente o deglutido para finalmente, ser eliminado por las vías ya conocidas para la ribavirina.

JUSTIFICACION.-

Existen estudios previos (1-5), donde se han postulado las infecciones virales respiratorias como factor de riesgo asociado a crisis de asma, por lo cual consideramos es importante realizar su diagnóstico oportuno, para poder emplear medidas terapéuticas tempranas, como la ribavirina, que eviten la progresión hacia una crisis de asma.

La administración en aerosol nasal de ribavirina, puede ser de gran utilidad, puesto que asegura concentraciones locales superiores, con dosis mucho menores a las requeridas por vía sistémica.

Si se logra demostrar la efectividad del medicamento mediante administración nasal de una solución en aerosol para inhalación, representará un medio terapéutico de elección en niños, por su carencia de riesgos y efectos secundarios.

OBJETIVO.-

Conocer la eficacia y seguridad de la ribavirina en el tratamiento de la infección viral de vías aéreas superiores en sujetos preescolares, escolares y adolescentes asmáticos

MATERIAL Y METODOS.-

I.- POBLACION OBJETIVO.

Se dirigió a sujetos asmáticos con un rango de edad de 2 a 17 años de cualquier sexo.

II.- POBLACION ESTUDIADA.

El estudio se realizó en 100 sujetos pediátricos que comprendieron de preescolares hasta adolescentes con asma extrínseca e hiperreactividad de vías aéreas, que presentaron síntomas de infección de vías aéreas superiores, de menos de dos días de evolución.

III.- CRITERIOS DE INCLUSION.

- A) Edades entre 2 y 17 años.
- B) Diagnóstico de asma extrínseca, con datos clínicos diagnósticos de asma estable o hiperreactividad de vías aéreas..
- C) Infección aguda de vías aéreas superiores, de menos de dos días de evolución.
- D) Residencia en las Delegaciones del Sur de la ciudad de México: Tláhuac Iztapalapa, Xochimilco, Tlalpan y Coyoacán. La restricción geográfica se hizo con el fin de igualar las condiciones atmosféricas y de contaminación a la que estuvieron expuestos los pacientes estudiados.
- E) Presencia de algunos de los siguientes virus en frote nasal, identificados por inmunofluorescencia directa: influenza A y B, parainfluenza 1,2 y 3, virus sincicial respiratorios, adenovirus.

IV.- DEFINICIONES OPERACIONALES.

A) ASMA.

Es una enfermedad inflamatoria crónica de las vías aéreas, en donde intervienen varias células, incluyendo células cebadas y eosinófilos. En individuos susceptibles, esta inflamación causa síntomas, los cuales usualmente se asocian a obstrucción diseminada y variable del flujo aéreo, la cual es generalmente reversible, ya sea espontáneamente o con

tratamiento, y causa un incremento en la respuesta de la vía aérea, asociada a diversos estímulos (1).

B) INFECCION DE VIAS AEREAS SUPERIORES.

Son los signos y síntomas inespecíficos, dados por diferentes agentes etiológicos, en su mayor parte virales, que se caracterizan por estornudos, rinorrea hialina, sensación de cosquilleo y dolor en la faringe, congestión y edema de la mucosa nasofaríngea, enrojecimiento conjuntival y epífora; y que puede acompañarse de fiebre, mialgias, artralgias, cefalea e hiporexia, y tiene una duración entre dos y siete días (2).

C) ASMA ESTABLE.

Es el asma que se encuentra bajo control. No hay interrupción de las actividades normales o del sueño, y generalmente no hay síntomas o estos son mínimos. Requiere de terapia de mantenimiento mínima (1).

D) HIPERREACTIVIDAD DE VÍAS AÉREAS.

Es la respuesta anormal y exagerada del árbol traqueobronquial hacia un estímulo ó agente externo, ya sea al medio ambiente, alérgica e infecciosa que traduce a un evento de broncoespasmo y sintomatología respiratoria.

V.- CRITERIOS DE EXCLUSION.

- A) Tratamientos tópicos intranasales antivirales, inmunoestimulantes e inmunosupresores.
- B) Pacientes con rinitis alérgica exclusivamente.

VI.- CRITERIOS DE ELIMINACION.

- A) Que no reciban el 90% de la dosis del medicamento, o falta de aplicación de 3 dosis consecutivas.
- B) Administración de inmunoestimulantes o inmunodepresores durante cualquier momento del periodo de estudio.
- C) Aseo nasal 4 horas antes de la toma de muestra.

D) Administración de antihistamínicos o descongestivos nasales, esteroides o cromoglicato de sodio intranasal.

VI.- METODOLOGIA.

Se incluyeron 100 sujetos pediátricos, con el rango de edad de 2 a 17 años, con diagnóstico de asma extrínseca o hiperreactividad de vía aérea, que presentaron síntomas de infección viral de vías aéreas superiores de menos de dos días de evolución, y positividad de virus por inmunofluorescencia directa en frotis nasales. Se formaron dos grupos de 50 niños, en forma aleatoria, los cuales recibieron al azar ribavirina intranasal o placebo, se evaluaron clínicamente y por medio de diarios de control de síntomas.

Las muestras se obtuvieron por medio de la toma con hisopo largo, estéril, en el ático de la fosa nasal. Cada narina se muestreó con diferente hisopo, haciendo 9 frotis sobre 3 portaobjetos. En cada porta objetos se colocaron 3 frotis de moco, permitiendo secarse al aire ambiente. Cada laminilla se marcó con lápiz de punta de diamante, con las iniciales del paciente, el número de expediente, la fecha y la especificación de la narina muestreada.

Se utilizó el método de inmunofluorescencia directa el cual constó de dos fases: en la primera, las células se fijan con acetona y posteriormente se cubren con un conjugado de inmunoglobulinas virales e isocianato de fluoresceína (FITC). A continuación, los porta-objetos se incubaron en una cámara húmeda. En la fase dos, se eliminó el exceso de conjugado y las laminillas se examinaron en un microscopio para fluorescencia. Los antígenos virales se detectaron por su brillo amarillo verdoso,

Cada paciente recibió al azar su frasco nebulizador, que contenía activo al 5% o placebo, asignándosele un número progresivo, que fue su número de ingreso al estudio, y el cual se anotó en su expediente. El medicamento se administró a dosis de 20 mg cada 4 hrs (dos disparos) en cada narina durante seis días. Para la aplicación del medicamento fue necesario eliminar la secreción nasal, colocarse el aplicador en cada fosa nasal, accionándolo dos veces en cada fosa. Al sexto día de estudio, el paciente regresó el frasco del medicamento, y el sobrante fue anotado en la hoja de control del medicamento. No se administró ningún otro medicamento antihistamínico, descongestivo o esteroide, permitiéndose el uso de acetaminofén para el control de fiebre.

En caso de presentarse cualquier reacción adversa se indicó anotarse en la hoja correspondiente, el tipo, duración, severidad, medidas adoptadas y su posible relación con el tratamiento, teniendo en este caso acceso a la información del medicamento administrado en turno.

VII.- VARIABLES DE INTERÉS PRIMARIO.

Identificación de virus obtenidos en muestreo nasal.

Duración de sintomatología en días, desde su inicio hasta su desaparición, incluyendo: fiebre, escurrimiento nasal, ardor de garganta, sensación de cuerpo cortado, constipación nasal, estornudos, garganta roja, lagrimeo, ardor de ojos.

VIII.- VARIABLES SUSTITUTAS DE INTERÉS PRIMARIO.

Correlación de identificación de virus nasales con diferentes grupos por edades y sexo.

Correlación de los diferentes grupos virales con los diversos padecimientos alérgicos.

IX.- RECOLECCIÓN DE DATOS.

Se realizó a cada paciente una ficha de identificación, historia clínica, forma de verificación de criterios de inclusión, diario del paciente donde fueron evaluados los siguientes síntomas: 1) fiebre, 2) escurrimiento nasal, 3) ardor de garganta, 4) sensación de cuerpo cortado, 5) constipación nasal, 6) estornudos, 7) garganta roja, 8) lagrimeo y 9) ardor de ojos.

Además se llenó una hoja de evaluación de tratamiento, una hoja de administración de medicamentos en forma concomitante, una hoja de reacciones adversas, una hoja de evaluación de cumplimiento de tratamiento, una hoja de ruptura de código y una carta de consentimiento por los padres o tutores de los pacientes.

XI.- METODO ESTADISTICO.

En base a el diseño del estudio, el sexo, la edad y los virus identificados, fueron analizados mediante pruebas paramétricas y evaluados la duración de los síntomas con la aplicación de la t de student o la chi cuadrada y la prueba exacta de Fisher.

RESULTADOS.-

De la población de 100 niños estudiados, se encontró un rango de edad de 2 a 17 años, con una media de 7.6 años, y una desviación estandar de +/- 3.4 años. El 42% femenino y el 58% masculino (figura 1). Los pacientes fueron distribuidos en tres grupos de edad: De 2 a 5 años 11 meses (30%), de 6 a 11 años 11 meses (54%). y de 12 a 17 años (16%).

La figura 2 muestra la frecuencia de los padecimientos alérgicos en el grupo estudiado y la figura 3 muestra la prevalencia de enfermedades alérgicas de acuerdo al sexo.

El 46.2% de los pacientes tenía un tiempo de evolución del asma de 2 a 3 años.

La incidencia de los agentes virales más frecuentemente identificados por cada grupo de edad se muestra en la figura 4. Para el grupo de 2 a 5 años 11 meses, el sincicial respiratorio, con un 25%; de 6 a 11 años 11 meses, virus influenza A, con 35.7%; y para el grupo de 12 a 17 años, el virus influenza A con un 31%, y el virus parainfluenza 3, con un 31%. Además, en algunos pacientes se identificaron dos agentes virales, la asociación mas frecuente fué parainfluenza 1 y 2 en un 7.6% del total (figura 5). El virus influenza A fue el mas frecuente en aquellos pacientes que tenían exclusivamente asma extrínseca (29.7%), así como en el grupo de asma asociada a rinitis alérgica (28.5%), asma asociada a sinusitis crónica (35.7%) y en aquellos catalogados como hiperreactores de las vías aéreas (31%) (figura 6).

Las pruebas cutáneas fueron positivas a dermatofagoides en el 100% de los pacientes, además se encontraron positivos a otros alérgenos, como pólenes en un 37.8%, gato 15%, hongos 9.5%, cucaracha 8.2%, tabaco 6.8% y al perro en un 5.4% (figura 7).

En relación con la eficacia de la ribavirina, que fué evaluada a través de la evolución de los síntomas, la tabla 1 muestra la correlación entre la sintomatología y la duración. Se encontró mejoría en la constipación nasal, con una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos ($p < 0.017$). Mientras que para el resto de los síntomas no (Figura 8).

Del total de 100 pacientes estudiados, 24 informaron síntomas que estaban considerados dentro de los efectos secundarios, 12 pacientes (24%) correspondieron al grupo de ribavirina y 12 (24%) a el grupo que recibió placebo. Los síntomas fueron ardor de ojos, ardor de nariz, ardor de garganta, disnea, mal sabor de boca, dolor óseo y epistaxis. Estos hallazgos no tuvieron significancia estadística entre ambos grupos.

DISCUSION.-

Los agentes virales tienen gran importancia en su participación en cuadros infecciosos de vías aéreas superiores, sobre todo en edades pediátricas. La presencia de los virus en el árbol respiratorio produce en forma magnificada una respuesta inflamatoria la cual es causante del evento más importante que es la hiperreactividad de las vías aéreas que puede condicionar situaciones de diversa gravedad que van desde la tos persistente hasta la crisis asmática. En la distribución de los virus por grupos de edad, se conoce que los adenovirus y parainfluenza 1,2 y3 afectan más a lactantes y escolares. El virus sincicial respiratorio (VSR) es más frecuente en lactantes e Influenza A y B predominan en escolares y adolescentes (34). Estas descripciones no van de acuerdo con nuestros hallazgos, los cuales mostraron un predominio de VRS en el grupo de preescolares, Influenza A en escolares e Influenza A y Parainfluenza 3 en el grupo de adolescentes (Figura 4).

La distribución por sexos y los alérgenos predominantes en este grupo estudiado no difieren en lo absoluto de lo reportado en la literatura y al parecer no influyeron en el efecto de la Ribavirina.

En nuestro estudio se observó una mejoría clínica significativa en relación a la obstrucción nasal de los pacientes sometidos a la ribavirina. La obstrucción es el síntoma cardinal en la inflamación de los cornetes nasales lo cual lleva a un edema de la mucosa. Condiciona un atrapamiento de secreciones favoreciendo sinusitis e hiperreactividad de las vías aéreas. Las teorías por las cuales la sinusitis desencadena hiperreactividad de las vías aéreas son tres: 1) El escurrimiento retrornasal que producen las bacterias al invadir la tráquea sensibiliza las fibras sensoriales y produce broncoespasmo reflejo. 2) El reflejo nasobronquial compromete la vía vagal y trigeminal y esto produce broncoespasmo., y 3) La infección bacteriana de los senos paranasales atenúa la función beta adrenérgica del árbol traqueobronquial y trae como consecuencia una broncoconstricción. Con todo esto se apoya que el drenaje de los senos paranasales, favorecido por la disminución de la inflamación de los cornetes, disminuye la frecuencia de hiperreactividad de las vías aéreas (10). Además sabemos que la función de la nariz no solo es el sentido del olfato; sino que sirve como filtro para partículas dañinas y como acondicionador (humidifica y calienta el aire); interviniendo también en la ventilación de los espacios intracraneanos como son oído medio y senos paranasales. El bloqueo nasal, producido como una respuesta a la agresión ya sea ambiental, alérgica o infecciosa; es el resultado del transudado de sangre de los vasos de capacitancia de la mucosa nasal que origina el edema tisular inflamatorio (35). Ese bloqueo magnificado por mediadores de la inflamación y citocinas no es fácilmente reversible y puede ser medido por tablas de síntomas, como lo realizado en nuestro estudio mediante el diario de control de síntomas del paciente.

Si tomamos en cuenta que la ribavirina disminuye el edema nasal por su acción antiviral e indirectamente antiinflamatoria, y con ello disminuye la obstrucción crónica, entonces se puede inferir que también tiene un efecto favorable como en ciertos casos de pacientes con obstrucción crónica y puede disminuir la presencia de otro tipo de complicaciones si se da de manera oportuna, como es el caso de la hipoplasia craneofacial (fascies adenoidea)(36). Por lo que deben ser realizados estudios futuros.

CONCLUSIONES.-

- 1.- Existió predominio del sexo masculino en los grupos estudiados.
- 2.- El grupo de edad más afectado fué el de los escolares.
- 3.- Los agentes virales principales fueron influenza A (29.7%), seguido por parainfluenza 3 (24.3%) y virus sincicial respiratorio (21.6%).
- 4.- El porcentaje de las enfermedades encontradas en el estudio de acuerdo a su incidencia fueron: asma exclusivamente en un 31.8%, asociada a rinitis en un 28.8%, solamente catalogados como hiperreactividad bronquial en un 27.9% y con sinusitis cronica asociada en un 13.5%.
- 5.- Los resultados del estudio permiten concluir que la ribavirina intranasal en la solución al 5% disminuyó la obstrucción nasal.
- 6.- La ribavirina es un medicamento seguro, ya que los hallazgos en relación con los efectos secundarios no fueron estadísticamente significativos comparados con el grupo control.

BIBLIOGRAFIA.-

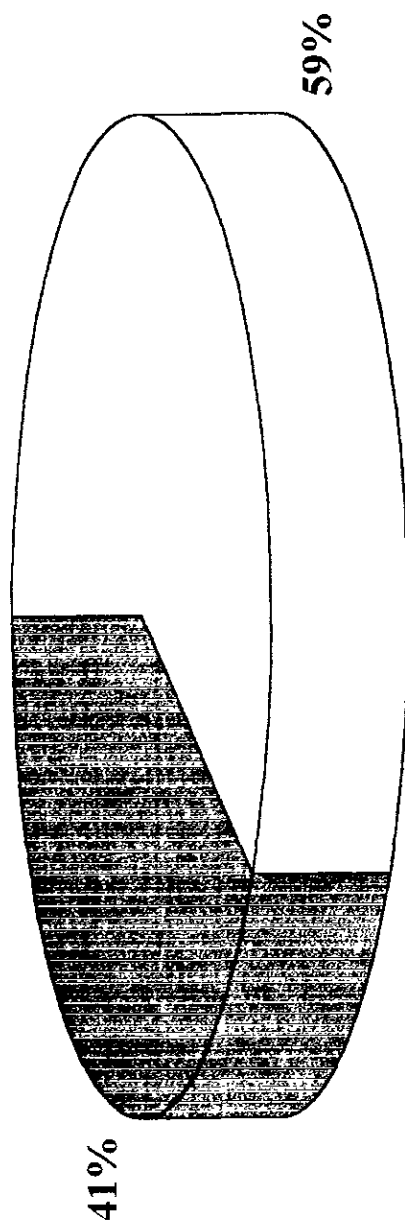
- 1.- Patricks E. Enviromental determinants of asthma. *Lancet* 1995;2:296-99
- 2.- Busse WW, Gern N, Dick E. *Progress Allergy Clini Immunol.* 1994;3:194-7
- 3.- Gil JC, Cedillo RL, Mayagoitia BG, Paz D. Isolation of *Mycoplasma pneumoniae* from asthmatic patients. *Ann Allergy* 1993;70:23-5
- 4.- Platner RC, Smith FT. Respiratory infections, wheezing and asthma. *Immunol Allergy Clin NA* 1993;13:141-155
- 5.- López PG, García CR, Pedroza MA. Infecciones virales y asma. Mecanismos fisiopatogénicos. *Alergia e Imunol Pediatr* 1995;4:84-7
- 6.- Busse W, Castleman W. Infections. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:s20-3
- 7.- López PG, Onuma E, García CR, Huerta J, Navarrete N. Los virus como desencadenantes de crisis asmática. *Rev Alergia Mex* 1993;40:135
- 8.- Sisson JH, Papi A, Beckmann DJ. Smoke and viral infection cause cilia loss detectable by broncholaveolar lavage cytology and dynein Elisa. *Am J Resp Crit Care Med* 1994;149:205-13
- 9.- Laitinen A, Laitinen L. Airway Morphology: epithelium basement membrane. *Am J Resp Crit Care Med* 1994;150:s14-17
- 10.- Cypcar D, Busse WW, Role of viral infection in asthma. *Immunol and Aller Clin NA* 1993;4:745-66
- 11.- Garofalo R, Kimpen J, Welliver R. Eosinophil degranulation in the respiratory tract during naturally acquired respiratory syncytial virus infection. *J of Ped* 1992;120:128-32
- 12.- Sigurs N, Bjarnason R, Sigubergs F. Eosinophil cationic protein in nasal secretion and in serum and mieloperoxidase in serum respiratory syncytial virus bronchiolitis: Relation to asthma and atopy. *Acta Paed* 1993;83:1151-5

- 13.- Macek V, Sorli J, Kopriva S. Persistent adenoviral infection and chronic airway obstruction in children. *Am J Resp Crit Care Med* 1994;150:7-10
- 14.- Sorkness R, Clough JJ, Castleman LW, Lemanske FR. Virus induced airway obstruction and parasympathetic hyperresponsiveness in adult rats. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:28-34
- 15.- Elwood E, Lotvall JO, Barnes PJ, Chung FK. Airway Hyperresponsiveness to acetylcholine and to tachyins after respiratory virus infection in the guinea pig. *Ann Allergy* 1993;70:231-6
- 16.- Hogg JC. Adenoviral infections and childhood asthma. *Am J Resp Crit Care Med* 1994;150:2-3
- 17.- Bateman ED, Hayashi S, Kuwano K, Wilke T, Hogg JC. Latent adenoviral infection in follicular bronchiectasis. *Am J Resp Crit Care Med* 1995;151:170-6
- 18.- Hierholzer J. Viral causes of respiratory infections. *Immunol Allergy Clin NA* 1993;13:27-41
- 19 - Ballows A, Hausler JR WJ, Isenberg HD, Shadomy HJ. *Manual of Clinical Microbiology*. American Society for Microbiol 1991;868:903
- 20 - Sheffer LA, Bousquet J, Busse WW. *International Consensus Report of Diagnosis of asthma*. National Institutes of Health. Bethesda 1992;1:39
- 21.- Gilbert BE, Vernon K, James SA. Biochemistry and clinical applications of ribavirin. *Antimicrob Agents Chem* 1986;3:201-5
- 22.- Robert SA, Vernon K, James SA. *Clinical applications of ribavirin*. Academic Press 1984, NY, USA
- 23.- Roberts SA, Kirkpatrick W. *Ribavirin:A broad spectrum antiviral agent*. Academic Press 1980, NY, USA
- 24.- Knight HV. Ribavirin aerosol treatment of influenza virus infection. *1983;20:249*
- 25.- Magnusen E. Double blind evaluation of oral ribavirin (virazole) in experimental influenza A virus infection in volunteers. *Antimicrob Agents Chem* 1977;8:498-502

- 26.- Richelderfer PS y Kendal AP. Influenza control: new vaccines and antiviral with broad efficacy against influenza virus are needed. *DN and P* 1989;2:99
- 27.- Pellegrino M, Enrica B, María Grazia A. Tisiología e Malattie dell' apparato respiratorio. *Clin Terap* 1987;122:25-31
- 28.- Botarelli E, Sellaro L, Boschi L. Impiego della ribavirina per os nella terapia delle graviforme influenzali dell'anziano. *Giornale Italiano di Ricerche Clin Terap* 1987;8:153-8
- 29.- Belshe R. Resistance of Influenza A virus to amantadine and rimantidine results of one decade of surveillance. *J Inf Dis* 1989;159:430-5
- 30.- Nakib W, Antiviral agents against common cold viruses. *Drugs of Today* 1990;3:151-61
- 31.- Gilbert B, Knight V. Ribavirin aerosol as the treatment for influenza. *Drugs of Today* 1990;26:195-205
- 32.- Breese HC. Ribavirin treatment of experimental respiratory syncytial virus infection. A controlled double-blind study in young adults. *JAMA* 1983;249:2666-70
- 33.- Peigue LH. Severe respiratory syncytial virus pneumonia in an adult renal transplant recipient: successful treatment with ribavirin. *Scand J Inf Dis* 1990;22:87-9
- 34.- Feigin-Cherry, Tratado de infecciones en pediatría, tercera edición vol. II, pags 1523-1527.
- 35.- Ollgate S, Church MK. *Growgr Medical Publicity* 1994, 1rst edition, cap. 17.
- 36.- Leby PintoS. *Otorrinolaringología pediátrica*, tercera edición 1990: 213-215.

**RIBAVIRINA NASAL AL 5% EN EL TRATAMIENTO DE NIÑOS
ASMATICOS CON INFECCIONES DE VÍAS AÉREAS ALTAS**

FIG 1. DISTRIBUCIÓN POR SEXO

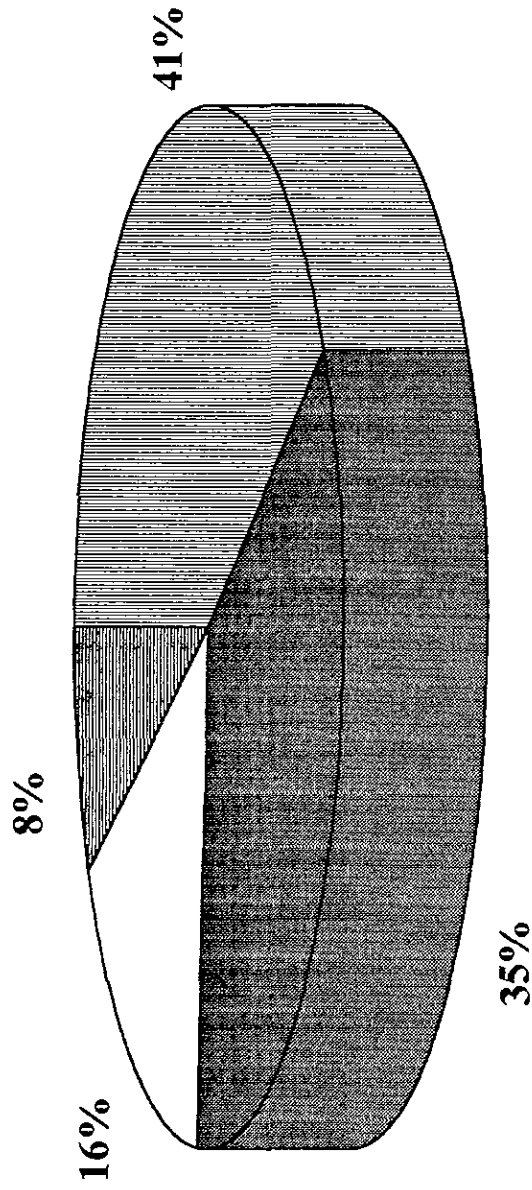


□ Masculinos ■ Femeainos

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA/

**RIBAVIRINA NASAL EN AEROSOL AL 5% EN EL
TRATAMIENTO DE NIÑOS ASMÁTICOS CON INFECCIONES
DE VÍAS AÉREAS ALTAS**

FIG 2. DISTRIBUCION DE PADECIMIENTOS ALERGICOS



▨ Asma ▩ Asma y Rinitis □ HRVA ▤ Asma y Sinusitis

PREVALENCIA DE ENFERMEDADES ALERGICAS DE ACUERDO AL SEXO.

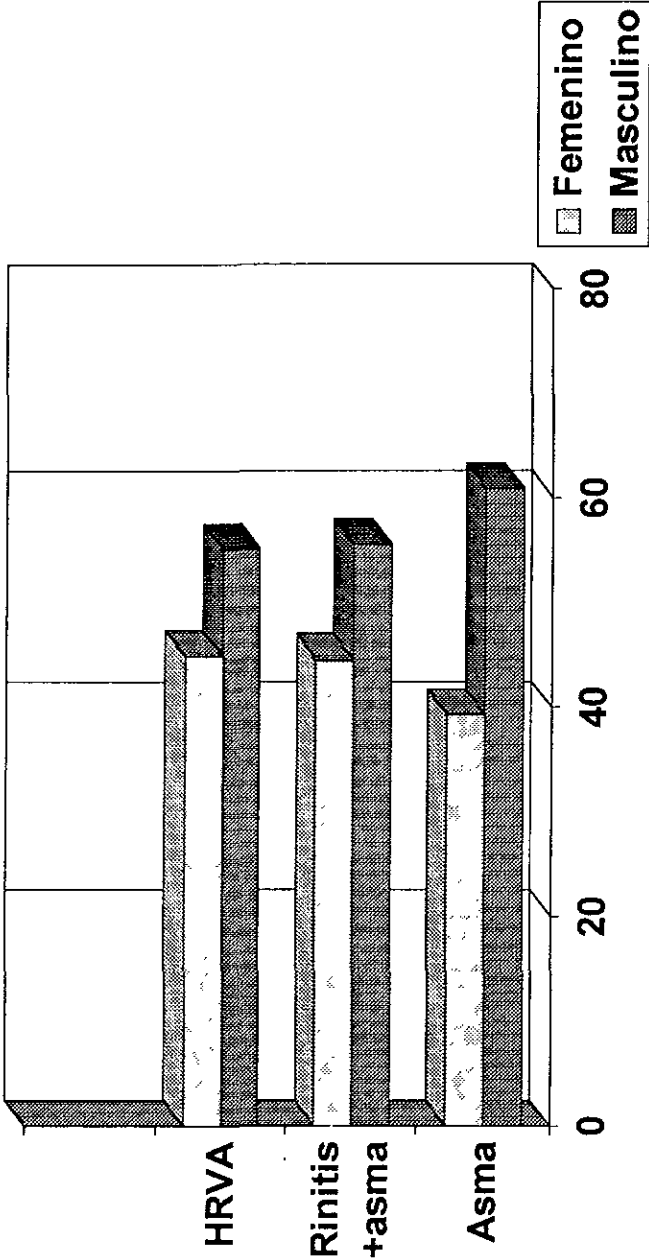


FIGURA #3

PREVALENCIA DE IDENTIFICACION VIRAL DE ACUERDO A EDAD

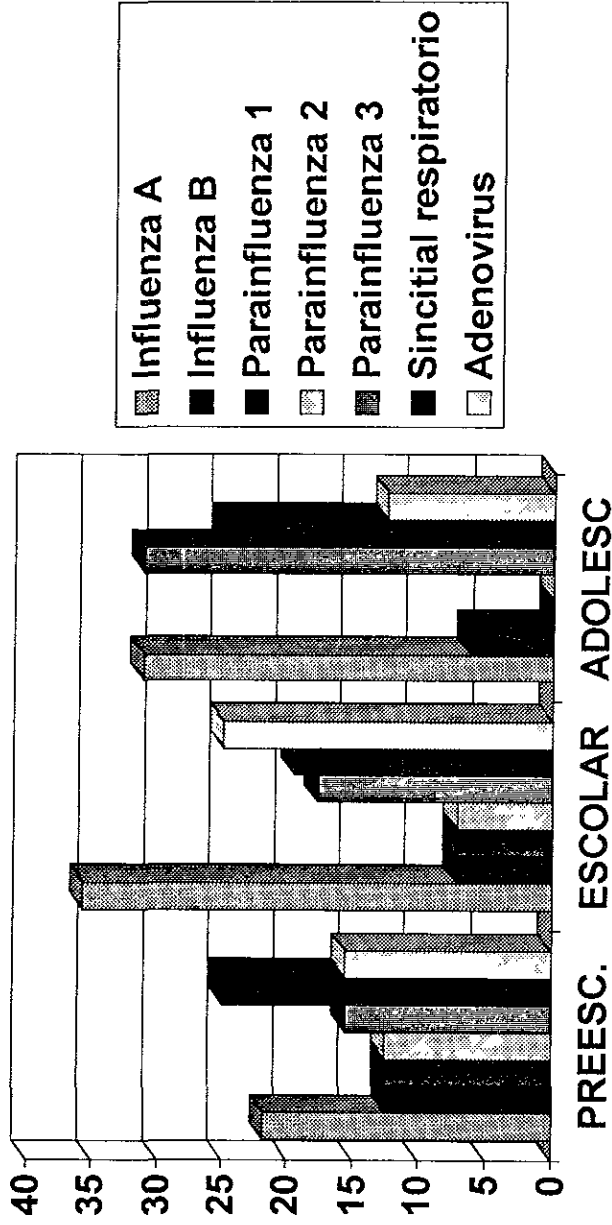
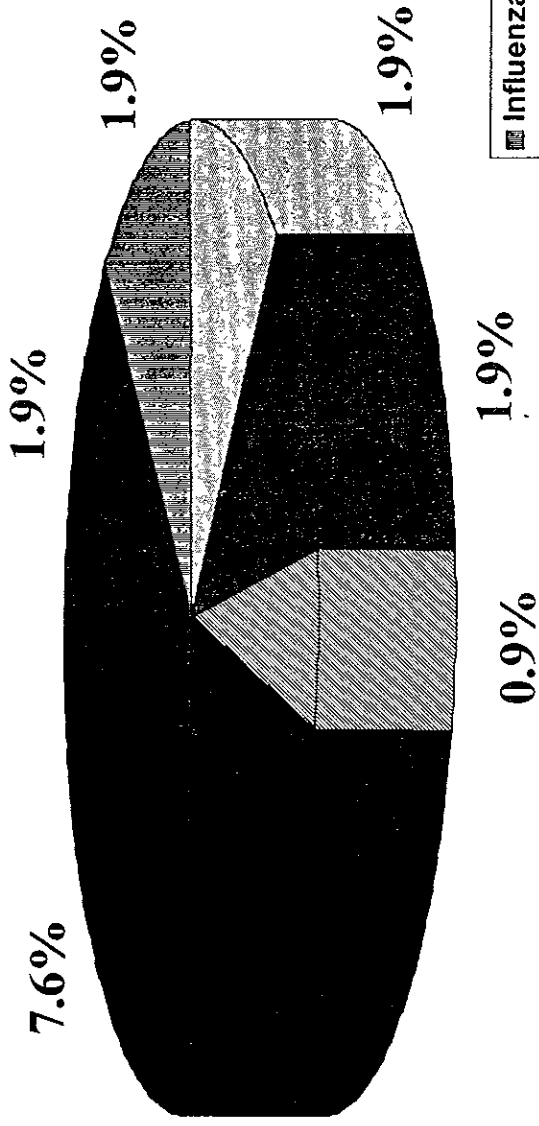


FIGURA #4

FRECUENCIA DE COEXISTENCIA DE VIRUS.



- Influenza A+parainfluenza3
- Influenza A+sincicial resp.
- Influenza A+adenovirus
- Influenza B+adenovirus
- Parinfluenza 1 y 2
- Parainfluenza 3+adenovirus

FIGURA#5

DISTRIBUCION DE VIRUS IDENTIFICADOS Y PADECIMIENTOS ALERGICOS.

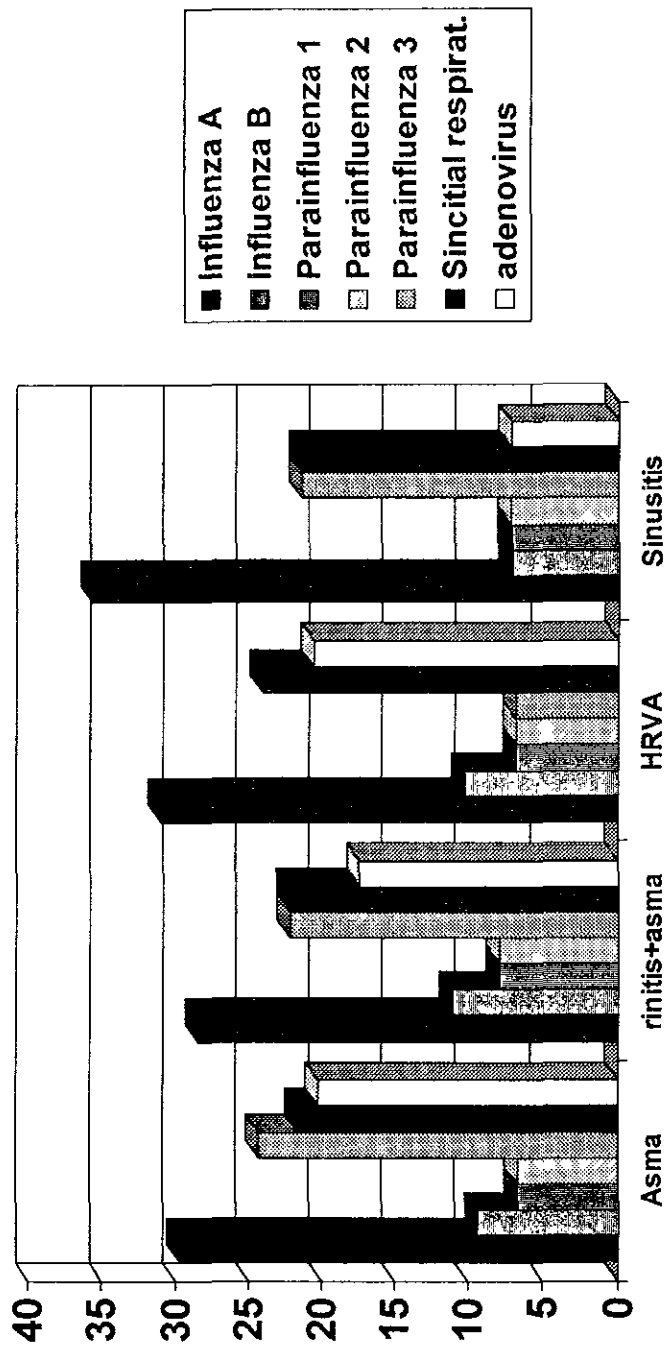


FIGURA # 6

FRECUENCIA DE ALERGENOS.

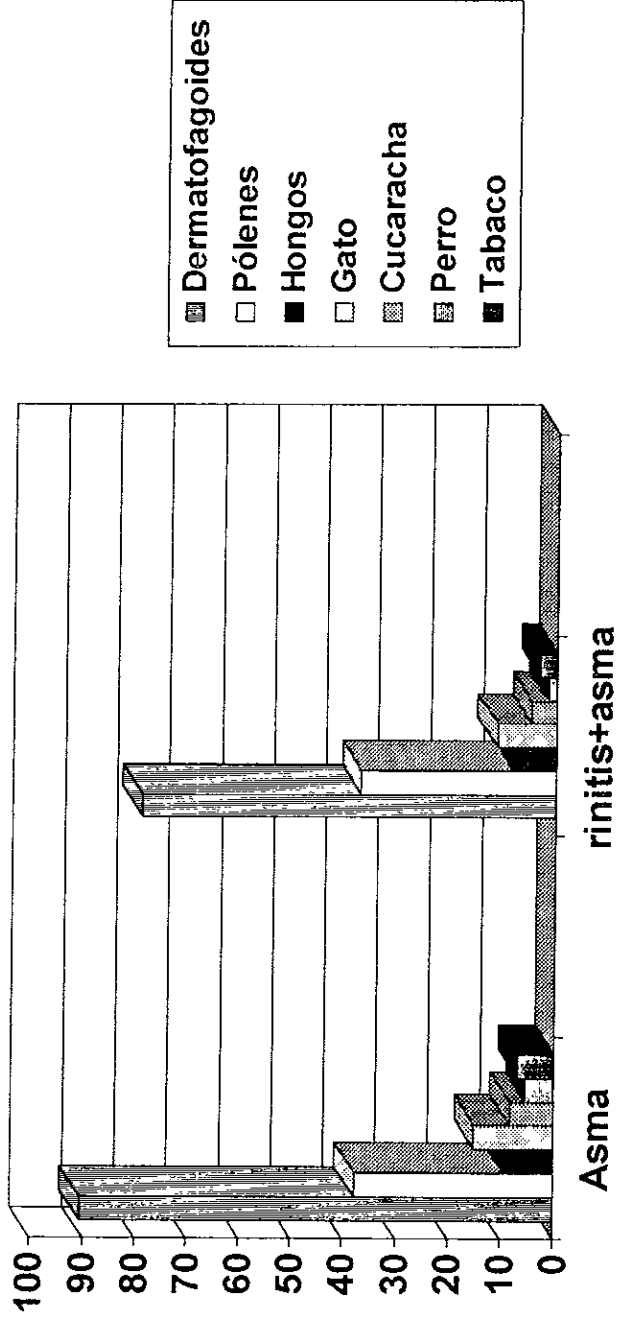
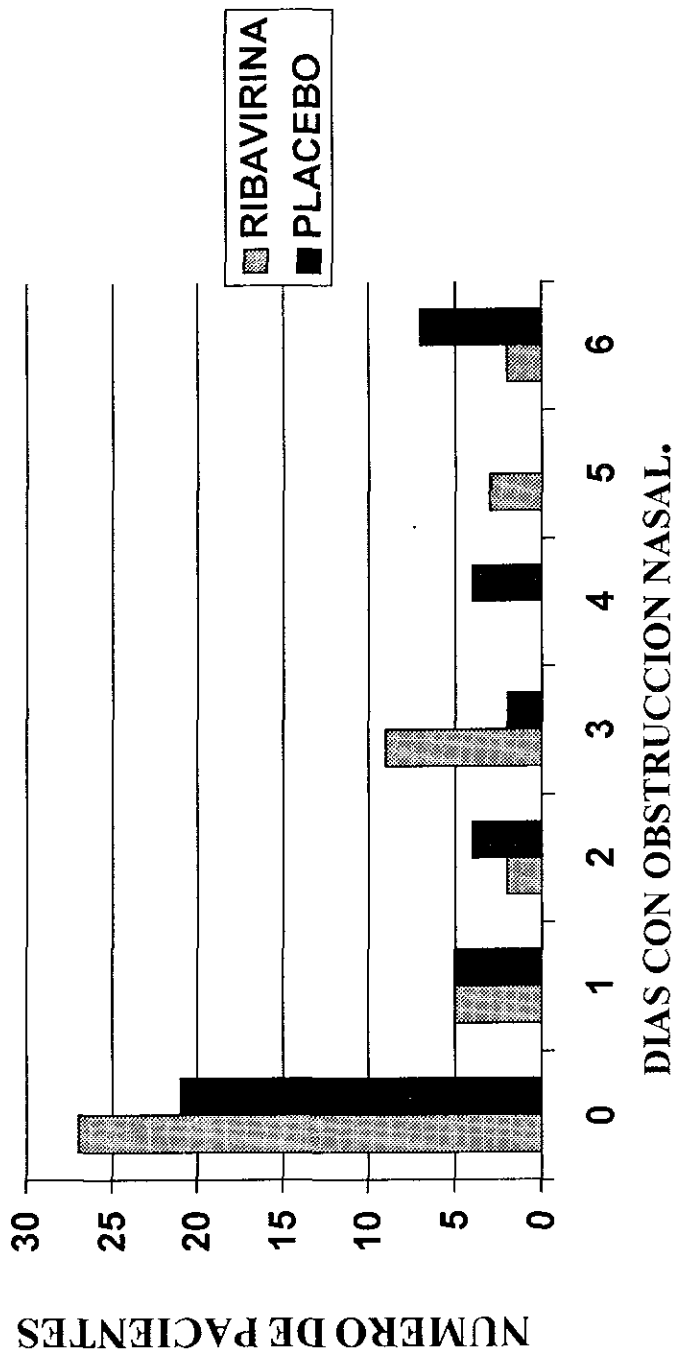


FIGURA #7

OBSTRUCCION NASAL Y USO DE RIBAVIRINA.

FIGURA #8.
P=0.017



**CORRELACION ENTRE NUMERO TOTAL DE PACIENTES CON
SINTOMAS Y DIAS CON SINTOMAS.**

TABLA #I.

SINTOMATOLOGIA	#PACIENTES/DIAS		VALOR DE p.
	RIBAVIRINA	PLACEBO	
FIEBRE	1.6	2.3	P=0.53 NS
ESCURRIMIENTO NASAL	4.5	4.3	P=0.09 NS
ARDOR DE GARGANTA	2.5	2.5	P=0.63 NS
CUERPO CORTADO	1.5	1	P=0.11 NS
ESTORNUDOS	5	3.8	P=0.65 NS
GARGANTA ROJA	2.66	2	P=0.34 NS
LAGRIMEO	1.66	2.66	P=0.28 NS
ARDOR DE OJOS	2.33	2.33	P=0.8 NS