



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Revisión

Uso de ribavirina en virus distintos de la hepatitis C. Una revisión de la evidencia



German Ramírez-Olivencia*, Miriam Estébanez, Francisco Javier Membrillo y Maria del Carmen Ybarra

Unidad de Aislamiento de Alto Nivel, Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 16 de enero de 2018

Aceptado el 8 de mayo de 2018

On-line el 12 de junio de 2018

Palabras clave:

Ribavirina

Virazole

1- β -D-Ribofuranosil-1,2,4-triazol-3-carboxamida

R E S U M E N

La ribavirina es una molécula con actividad antiviral sobre diferentes virus. Ha encontrado su hueco en la práctica clínica de forma casi exclusiva para el tratamiento del virus de la hepatitis C, pero existen otras enfermedades que podrían beneficiarse de su empleo. Su disponibilidad para administración por vía oral, por vía intravenosa e inhalada es una característica beneficiosa. En este trabajo se realiza una revisión de las indicaciones en las principales agencias del medicamento (española, europea y americana), así como de otras posibles indicaciones, principalmente sobre fiebres hemorrágicas y coronavirus.

© 2018 Elsevier España, S.L.U.

y Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Todos los derechos reservados.

Use of ribavirin in viruses other than hepatitis C. A review of the evidence

A B S T R A C T

Ribavirin is a molecule with antiviral activity against different viruses. In clinical practice, it has made its niche almost exclusively for the treatment of the hepatitis C virus. However, there are other diseases in which it could be of benefit and it has the advantage of being suitable for oral, intravenous and inhaled administration. We conducted a review of the indications of the main drug agencies (Spanish, European and American) and other possible indications, mainly haemorrhagic fevers and coronavirus.

© 2018 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. All rights reserved.

Introducción

La ribavirina es una molécula que se sintetizó por vez primera en 1972. Es conocida también con el nombre de Virazole o de 1- β -D-Ribofuranosil-1,2,4-triazol-3-carboxamida. Se trata de un nucleósido pirimidínico que fue diseñado como agente de amplio espectro in vitro, y la primera descripción se publicó en la revista *Science*¹. En dicho trabajo se detallaba la acción tanto sobre virus DNA (virus herpes 1 y 2, citomegalovirus murino, virus vacunal, adenovirus tipo 3) como RNA (virus similar a rabia, virus responsable del mixoma, virus parainfluenza tipos 1 y 3, gripe A y B, rinovirus 1A, 13 y 56, Cocksackie B, poliovirus tipo 2, virus de la

estomatitis vesicular y Semliki Forest). Posteriormente se conoció su actividad sobre otras enfermedades virales y ha encontrado su hueco en la práctica clínica de forma casi exclusiva para el tratamiento del virus de la hepatitis C (VHC).

En el presente trabajo se ha realizado una revisión de la bibliografía sobre la base de datos Pubmed (hasta el 31 de diciembre de 2017) cruzando (en inglés) la palabra clave «ribavirin» con las correspondientes a los virus o enfermedades siguientes: adenovirus, hantavirus, syncytial respiratory virus, Lassa fever, Crimean Congo hemorrhagic fever, Argentinian hemorrhagic fever y coronavirus. Se han revisado los artículos escritos en inglés o en castellano, seleccionándose de forma preferente para cada enfermedad los metaanálisis; en caso de que no existieran, se han revisado los ensayos clínicos fase I, II, III y IV. Finalmente, si no se encontraban en las búsquedas previas, se realizaba una revisión de los casos o series de casos publicadas. De los artículos revisados, se obtenían en algunos casos referencias a otros trabajos.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: germano.76@gmail.com (G. Ramírez-Olivencia).

Mecanismo de acción

Se han propuesto diferentes mecanismos de acción para esta molécula, y lo más probable es que actúe de diversas formas en virus diferentes². El primer mecanismo que se ha planteado es la interferencia en la síntesis *de novo* de los derivados de la guanosina (especialmente guanósín trifosfato [GTP]). La inosina monofosfato deshidrogenasa cataliza la formación de xantina monofosfato a partir de la inosina monofosfato, para posteriormente continuar la vía de síntesis de los derivados de la guanosina. La ribavirina monofosfato es capaz de inhibir de forma competitiva y potente dicha enzima, disminuyendo las reservas de estos nucleótidos (o nucleósidos) a la mitad en las células tratadas. La actividad antiviral paralela a la depleción de reservas de GTP se ha demostrado en estudios con el virus de la fiebre amarilla y paramyxovirus como el virus respiratorio sincitial (VRS). En segundo lugar, se ha sugerido una actividad inmunomoduladora, indicando que la ribavirina pudiera aumentar la actividad de los linfocitos T, y especialmente de los linfocitos Th. Esta hipótesis se basaba en la observación de que durante el tratamiento con ribavirina en pacientes infectados por VHC podía disminuir la citólisis sin modificar la carga viral circulante; por tanto, no tendría un efecto exclusivamente antiviral. Apoyaba esta hipótesis la observación de que un enantiómero de la ribavirina (levovirina) no presenta actividad antiviral directa, siendo capaz también de producir una inducción de la respuesta Th1 en el modelo murino. Sin embargo, el efecto inmunomodulador no se ha podido reconocer *in vivo*, e incluso en modelos matemáticos diseñados al respecto se concluye que el efecto se basa en actividad antiviral directa. Otro mecanismo que se ha propuesto es el de la inhibición directa de la polimerasa. El principal metabolito intracelular de la ribavirina es el ribavirín trifosfato (RTP). De esta forma, podría ser un inhibidor competitivo de otras bases nitrogenadas similares, como adenosín trifosfato (ATP) o GTP. Este efecto se ha observado en estudios realizados con virus gripal, reovirus y el virus de la estomatitis vesicular. Algunos virus RNA contienen una estructura con 7-metilguanosa, que es esencial para la estabilidad del RNA y que está sintetizada en tres procesos catalíticos diferentes. En otros virus, el proceso de traslación está mediado por una molécula conocida como eIF4E. La molécula de ribavirina podría interactuar con las enzimas responsables del *capping* (síntesis de caperuza del RNA) o unirse a eIF4E impidiendo el inicio de la traslación. Este mecanismo podría ser el responsable de la actividad antiviral observada en algunos virus (Lassa, SARS). Por último, se ha propuesto un mecanismo de mutagénesis. Dada la similitud estructural, la incorporación de ribavirina en la cadena de RNA sería posible y produciría virus mutantes durante la replicación. Pero no solo alteraría la cadena «original» sustituyendo una GTP por RTP, sino que la unión a las bases complementarias citidina y timidina (o uracilo) tiene la misma eficacia. Esto se debe a la disposición espacial y a la flexibilidad en la rotación de un grupo carboxamida. El efecto mutagénico de la ribavirina se ha demostrado en estudios con poliovirus, virus boca-mano-pie, West Nile y hantavirus.

Indicaciones en ficha técnica

Como se ha comentado anteriormente, el empleo clínico de la ribavirina está casi exclusivamente limitado al tratamiento de la infección por el VHC. Sin embargo, cuando se realiza una revisión de las indicaciones en las principales agencias del medicamento (Agencia Española del Medicamento, Agencia Europea del Medicamento y *Food and Drug Administration* [FDA] estadounidense), pueden encontrarse otras indicaciones aprobadas menos conocidas.

En la página web de la Agencia Española del Medicamento³ se encuentra el fármaco Virazole, en forma de viales para inhalación

respiratoria. No se hace mención a la indicación específica, indicándose que el fármaco no está comercializado actualmente en España y que existen problemas con el suministro. Se empleaba en aerosol en niños con infección grave del tracto respiratorio inferior causado por VRS. El tratamiento consistía en su nebulización durante 12–18 h por un período de 3 a 7 días.

En la Agencia Europea del Medicamento⁴ se encuentra también, aparte de la indicación para VHC, dos aplicaciones de la ribavirina que han sido investigadas: infecciones por adenovirus e infecciones por hantavirus. En ambos casos la decisión adoptada ha sido la retirada de su consideración en estas indicaciones.

Por último, en la FDA⁵ se indica la aprobación de Virazole para nebulización, aunque no especifica las enfermedades.

A continuación se revisa la evidencia clínica de la efectividad de ribavirina para tratar la infección por VRS, adenovirus y hantavirus.

Virus respiratorio sincitial

Existe un metaanálisis realizado por la Cochrane Database System Review⁶ en relación con el uso de ribavirina en infecciones respiratorias bajas en niños y adolescentes, con dos actualizaciones posteriores y una retirada en 2010. La última revisión consiste, pues, en la publicada en 2007. En ella se llega a la conclusión de que, tras analizar 12 ensayos clínicos, la ribavirina no es eficaz en la reducción de la mortalidad ni en el desarrollo de deterioro respiratorio; no obstante, se observa una reducción de la estancia hospitalaria y de días de ventilación mecánica (aproximadamente 2 días en ambos casos).

Otro aspecto diferente de la utilización de ribavirina en trasplantados era el tratamiento de infecciones respiratorias por VRS. Shah y Chemaly⁷ realizaron una revisión de la literatura acerca de los trabajos realizados en adultos trasplantados con infección por VRS y publicados entre 1980 y 2010. Evaluaron 26 estudios tanto prospectivos como retrospectivos (ensayos clínicos aleatorizados y observacionales) cuya variable principal fuera la mortalidad atribuida a VRS o progresión de la enfermedad. En estos trabajos aparecía el empleo de ribavirina en cualquier forma (aerosolizada, oral o intravenosa). La conclusión global es que el empleo de ribavirina (asociada o no a inmunoglobulinas) disminuía la progresión a enfermedad de vías bajas y disminuía la mortalidad. La ribavirina inhalada era útil, pero sobre todo era más efectiva asociada a inmunoglobulina, aunque su difusión en el parénquima consolidado podía estar disminuida. El coste era el principal inconveniente de esta terapia (aproximadamente 50.000\$ por paciente).

Adenovirus

En primer lugar hay que destacar que, cuando se revisa la literatura publicada (109 artículos en Pubmed), no existen metaanálisis ni ensayos clínicos. La evidencia científica está disponible a partir de series de casos y casos aislados. Existen 7 series de casos publicadas^{8–14} y 21 casos aislados^{15–35}, lo que supone en total una experiencia publicada sobre menos de 150 casos (tablas 1 y 2). Como se puede observar, existe heterogeneidad tanto por parte del virus tratado (serotipos) como en las características de los pacientes (edad, sexo, factores de riesgo) como en los síndromes producidos (neumonía, cistitis, enfermedad digestiva, focal/diseminada), tiempo de evolución de enfermedad, combinación con otros fármacos... Por tanto, no se puede obtener ninguna conclusión, y por ello hasta la fecha su uso no ha sido aprobado.

Hantavirus

Respecto al empleo de ribavirina en las enfermedades producidas por hantavirus, existe un metaanálisis publicado en 2014 por Morel et al.³⁶ que merece una revisión profunda. Se trata de una

Tabla 1
Notificaciones de casos aislados de enfermedad por adenovirus tratada con ribavirina

Edad/sexo	Factor de riesgo	Enfermedad	Serotipo	Intervalo hasta RBV	Tratamiento	Evolución	Seguimiento	Referencia
39/V	Inmunocompetente	Neumonía	ND	> 2 días	RBV oral	ND	Curación	15
32/M	Trasplantada renal	Cistitis	ND	ND	RBV i.v. + IG	Aclaramiento sangre (10 días) y orina (21)	Curación	16
26/V	Trasplantado renal	Cistitis	ND	7 días	RBV + IG	Aclaramiento 20 días	Curación	17
46/M	Trasplantada renal	Viremia/viruria	ND	ND	RBV oral	ND	Curación	18
41/V	Trasplante hematopoyético	Cistitis	11	94 días	RBV oral (2 ciclos)	Aclaramiento 250 días	Curación	19
46/M	Trasplante riñón y páncreas	Cistitis/nefropatía	ND	12 días	RBV i.v. + IG	ND	Curación	20
13 meses/M	Trasplante hepático	Hepatitis	5	18 días	RBV i.v.	Aclaramiento 30 días	Curación	21
10 meses/V	Trasplante hepático	Neumonía	1	ND	RBV i.v.	ND	Curación	22
44/V	Trasplante hematopoyético	Enfermedad diseminada	2	36 h	RBV i.v.	No aclaramiento	Fallecimiento	23
43/V	Trasplante hematopoyético	Enfermedad diseminada	ND	29 días	RBV i.v.	Aclaramiento 17 días	Curación	24
37/M	Trasplante hematopoyético	Cistitis hemorrágica	ND	25 días	RBV i.v.	No aclaramiento	Fallecimiento	25
38/V	Sida	Neumonía	ND	NE	RBV i.v. + oral	ND	Curación	26
Neonato	NE	Infección diseminada	ND	48 h	RBV i.v.	ND	Curación	27
67/M	Crioglobulinemia. Inmunosupresores	Neumonitis	ND	> 48 h	RBV i.v. + IG	11 días	Curación	28
3/V	Trasplante hematopoyético	Infección GI	ND	34 días	RBV i.v. + IG	5 días	Curación	29
27/V	Trasplante hematopoyético	Cistitis hemorrágica	11	69 días	RBV i.v. ± ganciclovir	22 días	Curación	30
ND	Inmunodeficiencia combinada severa	Neumonía	ND	ND	RBV i.v.	ND	Curación	31
9/V	Trasplante hematopoyético	Cistitis hemorrágica	ND	ND	RBV i.v.	5 días	Curación	32
8/V	Trasplante hematopoyético	Cistitis hemorrágica	ND	ND	RBV i.v.	30 días	Curación	33
ND	Trasplante hematopoyético	Nefritis	11	ND	RBV i.v.	ND	Curación	34
ND	Trasplante hematopoyético	ND	ND	ND	RBV i.v.	ND	Fracaso	35

GI: gastrointestinal; IG: inmunoglobulina; i.v.: intravenosa; M: mujeres; ND: no disponible; NE: no especificado; RBV: ribavirina; V varones.

revisión sistemática en la que se identifican 518 estudios; tras aplicar los criterios de exclusión solo se pueden analizar 7 estudios, lo que supone un total de 506 pacientes.

Se distinguen 2 grupos (fiebre hemorrágica con síndrome renal y síndrome pulmonar por hantavirus), además de dos subgrupos (estudios realizados en animales [4] o en humanos [3]). La mortalidad global era del 35%. En el grupo de síndrome pulmonar por hantavirus se identifican un estudio aleatorizado y 3 cohortes prospectivas. En los estudios animales se observó una reducción de la mortalidad en el grupo de tratamiento frente a placebo, pero no en los estudios en humanos, con una mortalidad en ambos grupos del 40%. En el grupo de fiebre hemorrágica con síndrome renal se incluyeron 3 estudios. Tanto en el subgrupo de animales como en el de humanos sí se observó una reducción en la mortalidad cuando se utilizaba ribavirina respecto a placebo (2,5% frente al 8,5% de mortalidad) con un riesgo relativo (RR) de 0,56 (0,42–0,76).

Con los datos existentes en este metaanálisis podría sugerirse que las infecciones por hantavirus del viejo mundo (fiebre hemorrágica con síndrome renal) podrían beneficiarse del empleo de ribavirina, mientras que en el síndrome pulmonar por hantavirus no sería útil. Los autores ya indican que no se ha podido considerar el tiempo desde el diagnóstico hasta la administración de la ribavirina: el síndrome pulmonar por hantavirus tiene una mortalidad del 50% y puede indicar una más rápida progresión de la enfermedad que en la fiebre hemorrágica con síndrome renal, cuya mortalidad es del 15%. Esto sería un factor clave, indicando la mayor necesidad de iniciar de forma temprana la terapia.

Otro sesgo puede haber sido la restricción de trabajos seleccionados según el idioma: solo se seleccionaron trabajos publicados en inglés, español o portugués. Dado que China es el país que más casos tiene de hantavirus con fiebre hemorrágica (en el periodo 1950–2007 se han notificado un total de 1.557.622 casos de fiebre hemorrágica con síndrome renal, con clara tendencia a disminuir la incidencia), es posible que se haya eliminado a priori información publicada en chino que modificase los resultados obtenidos.

Por último, hay que considerar que el listado de hantavirus es extenso (23, que incluyen entre otros el virus Hantaan, Seoul, Puumala y Dovabira para fiebre hemorrágica con síndrome renal, y Sin Nombre y Andes en el síndrome pulmonar por hantavirus). La heterogeneidad entre virus (no solo entre síndromes) puede condicionar los resultados. Esto es lo que puede señalar un trabajo reciente realizado para evaluar la eficacia y la seguridad de la ribavirina en el tratamiento de la fiebre hemorrágica con síndrome renal producida por el virus Puumala³⁷, que no encuentra beneficio del uso de ribavirina. Se trata de un estudio aleatorizado abierto, sobre 73 pacientes, de los que 36 reciben terapia estándar de soporte y 37 la misma terapia además de ribavirina intravenosa; el estudio no ha sido capaz de mostrar eficacia ni en aspectos clínicos ni de cinética viral en el tratamiento, con importantes efectos secundarios (principalmente anemia, hiperbilirrubinemia, bradicardia sinusal y rash cutáneo).

Otras indicaciones (fuera de ficha técnica)

Fiebre de Lassa

Cuando se realiza una revisión del tratamiento de la fiebre de Lassa con ribavirina se obtienen 108 publicaciones; sin embargo, cuando se evalúan los ensayos clínicos y metaanálisis se obtiene solo una referencia en relación con la efectividad del tratamiento³⁸. Se trata de un estudio desarrollado en Sierra Leona en 1986 por parte del Ministerio de Salud en colaboración con el Centro de Control (CDC), que comenzó en 1977 y en el que se evaluó la administración de plasma de convaleciente, ribavirina oral y ribavirina intravenosa. El estudio es algo complejo pero, a pesar de ello, se puede concluir que se recomienda el tratamiento con ribavirina intravenosa u oral en cualquier momento de la enfermedad (siendo más efectivo en los primeros 6 días de enfermedad). Inicialmente se diseñó un estudio fase I de casos y control de los aspectos clínicos y diagnósticos de la fiebre de Lassa en pacientes no tratados (se recogieron 30 variables clínicas y de laboratorio que fueron

Tabla 2

Series de casos de enfermedad por adenovirus tratada con ribavirina

Casos	Edad/sexo	Factor de riesgo	Enfermedad	Serotipo	Intervalo hasta RBV	Tratamiento	Evolución	Seguimiento	Referencia
5	< 18 años/2 V y 3 M	Trasplante cardíaco (2), médula (1), neonatos (2)	3 neumonías. 2 cistitis hemorrágicas	2 y 34. Desconocido 3	6–21 días	RBV i.v. (1 con cidofovir)	Aclaramiento ^a en 3–6 semanas	2 curaciones	8
9	Mediana 17 años/5 V y 4 M	Enfermedades hematológicas (leucemias/linfomas), todos trasplantados de médula ósea	Cistitis hemorrágica	NE	> 4 semanas	RBV i.v. (2 pacientes reciben 2 ciclos). 3 previamente vidarabina oral	Aclaramiento ^a en 47 días	3 curaciones, 6 muertes (5 respuestas parciales)	9
15	Mediana 30 años/11 V y 4 M	Inmunocompetentes	Neumonía (SDRA)	55 (73,3%)	NE	4 casos con RBV + oseltamivir; en 10 casos IG	NE	11 curaciones y 4 muertes	10
18	Mediana 28 años/16 V y 2 M	Inmunocompetentes	Neumonía (SDRA)	3, 7, 11 y 14	NE	RBV i.v. en 2 casos	NE	NE	11
17	14 adultos y 3 niños	Enfermedades hematológicas (leucemias/linfomas), todos trasplantados de médula ósea	Viremia. 6 con enfermedad diseminada	NE	NE	2 casos con RBV i.v., 11 con cidofovir	NE	3 muertes (adultos)	12
32	Mediana 41 años/28 V y 10 M	Enfermedades hematológicas (leucemias/linfomas), todos trasplantados de médula ósea	8 infección respiratoria. 16 GI. 8 respiratoria + GI	NE	Mediana 5 días (1–30)	RBV i.v. ± cidofovir (5 casos)	Aclaramiento en 10 casos en 19 días. (respiratoria) y 19 casos (GI)	6 curaciones (respiratorias) y 9 (GI)	13
35	25 pacientes > 18 años/21 hombres y 14 M	34 neoplasias hematológicas	Enteritis, cistitis, encefalitis, hepatitis, neumonía, asintomáticos	1, 2, 3, 5, 8, A31	Mediana 80 días (19–193)	18 RBV i.v. 5 combinada. 4 otros antivirales. 13 no tratados	Aclaramiento Mediana 11 días (7–35)	3 curaciones en los tratados (cidofovir muestra eficacia). 11 curaciones en no tratados	14

GI: gastrointestinal; IG: inmunoglobulina; i.v. intravenosa; M: mujeres; NE: no especificado; RBV: ribavirina; V: varones.
Series de casos de enfermedad por adenovirus tratada con ribavirina.

Tabla 3
Casos de enfermedad por MERS-CoV tratados con ribavirina

Edad (años)/sexo	Factor de riesgo	Tiempo hasta RBV	Tratamiento	Evolución	País	Referencia
68/varón	HTA, DL	ND	RBV pauta A en los días 8-16 + 2 días con IFN alfa	Curación	Corea del Sur	51
43/varón	ND	ND	RBV (pauta no especificada) en los días 1-12 + IFN alfa 1.º día	Curación ^a	China	52
32/mujer	Embarazada	7 días	RBV pauta B + IFN- α pegilado	Muerte	Emiratos Árabes	53
64/varón	HTA, DM ^b	15 días	RBV pauta C + LP/r + IFN-a2a pegilado	Curación	República de Corea	54
69/varón	Ninguno	13 días	RBV pauta C + LP/r + IFN pegilado	Muerte ^c	Arabia Saudí	55

DL: dislipemia; DM: diabetes mellitus; HTA: hipertensión arterial; IFN: interferón; LP/r: lopinavir/ritonavir; ND: no disponible o desconocido; RBV: ribavirina.

^a Se curó, pero el test continuó siendo positivo. Se administró gammaglobulina.

^b Además tenía otras comorbilidades, como esplenectomía y pancreatectomía, e infección por *Mycobacterium avium intracelulare*.

^c Fallecimiento por adenocarcinoma de colon.

Casos de enfermedad por MERS-CoV tratados con interferón y ribavirina.

Pauta A. 2.000 mg como dosis de carga, 600 mg/8 h 3 días, y 400 mg/8 h durante 4 días.

Pauta B. Dosis de carga (400 mg-0-600 mg) y posteriormente 1.200 mg/12 h.

Las dosis de lopinavir/ritonavir fueron 400/100 mg/12 h, administradas por vía oral.

Pauta C. Dosis de carga 2.000 mg y luego 1.200 mg/8 h por vía oral.

analizadas posteriormente), y una vez recogidas dichas variables se realizó un ensayo aleatorizado con 70 pacientes (39 con ribavirina oral y 31 con plasma; las mujeres embarazadas entraban sin aleatorizar en este último grupo), desconociéndose en ese momento los resultados del análisis de las variables recogidas. En todos los casos el tratamiento se inició en las primeras 24 h. Como variables de mal pronóstico se identificaron, a posteriori, la elevación de transaminasas y la viremia mayor de 1.000 copias/ml.

Posteriormente, conocidas las variables indicadoras de mal pronóstico, se desarrolló un estudio fase II, seleccionando los pacientes con una de las variables de mal pronóstico (elevación de transaminasas al diagnóstico; la viremia no estaba disponible). Se aleatorizaron dos grupos de pacientes (29 pacientes en grupo de ribavirina intravenosa y 33 en grupo de ribavirina intravenosa más plasma; las embarazadas recibieron solo 2 unidades de plasma). De forma global (análisis de los pacientes incluidos tanto en el estudio fase I como en el fase II), el tratamiento con ribavirina disminuía la mortalidad. En los pacientes con viremia > 1.000 copias/ml y tratados con ribavirina la mortalidad era menor que en los que estaban sin tratamiento (mortalidad con ribavirina intravenosa del 32% frente al 76% sin terapia ($p=0,00015$); mortalidad con ribavirina oral del 30% frente al 76% sin terapia ($p=0,008$). Lo mismo ocurría si la viremia era < 1.000 copias/ml (mortalidad con ribavirina intravenosa del 9% frente al 28% sin terapia ($p=0,02$); mortalidad con ribavirina oral del 7% frente al 28% sin terapia ($p=0,01$)).

Existe un segundo trabajo, realizado por Fisher-Hoch et al.³⁹, que aparece en Pubmed como ensayo clínico con relación al empleo de ribavirina en la fiebre de Lassa. Si bien es verdad que hace referencia a su empleo en un ensayo clínico, lo que describe es la aparición de un efecto adverso que se asociaba a curación («tiritona/escalofríos») y que parecía estar en relación con la velocidad de administración

del fármaco (< 1 min). Tras corregir la velocidad de infusión desaparecieron estos efectos secundarios. Se ha realizado algún estudio para la evaluación de la ribavirina como profilaxis postexposición, pero no ha aportado resultados concluyentes⁴⁰⁻⁴¹.

Fiebre hemorrágica Crimea-Congo

Existe un solo ensayo clínico aleatorizado que evalúa la utilidad de la ribavirina para la fiebre hemorrágica Crimea-Congo, realizado entre 2004 y 2007 con 136 pacientes⁴². De forma basal, no existían diferencias en el sexo, edad, período de incubación (alrededor de 5 días), características clínicas o analíticas. La administración de la ribavirina se hacía antes de confirmar el diagnóstico, por lo que el tiempo hasta la administración de la misma fue alrededor de 4 días. No se encontraron diferencias en cuanto a mortalidad, recuperación analítica o tiempo de estancia hospitalaria. Posteriormente, 2 metaanálisis evalúan la utilidad de la ribavirina para la fiebre hemorrágica Crimea-Congo. El primero es del año 2010⁴³ y revisa 21 trabajos. La conclusión que extraen los autores es que la ribavirina en el ensayo clínico no fue superior al no empleo de la misma, pero en la evaluación conjunta de todos los resultados sí redujo la mortalidad (RR: 0,56; IC95%: 0,35-0,90; 955 participantes). Lo que no se encontró fue diferencia en la duración del ingreso hospitalario. El segundo metaanálisis es del año 2011⁴⁴, e incluye también el único ensayo clínico aleatorizado, pero solo introduce 7 trabajos más que son observacionales con grupo control. Tampoco se encuentra beneficio de la ribavirina con los datos agregados. En ambos metaanálisis se insiste en el riesgo de sesgo en todos los trabajos, ya sea de selección, de validez externa o de atrición.

Tabla 4
Series de casos de enfermedad por MERS-CoV tratados con ribavirina (+ IFN)

n	Características de sexo y edad ^a	Factor de riesgo	Tiempo ^a hasta RBV	Tratamiento	Mortalidad	Referencia
14	54 años (23-79). 9 V/5 M	28,6% sanitarios; 42% con enfermedad renal	6 días (1-13)	Combinación en 11 casos, pero no especificada	64% ^b	56
32	65 años (25-88). 14 V/18 M	15,6% sanitarios; 18,75% en hemodiálisis	1 día	Pauta A	69% ^c	57
6	58,8 años (17-84). 5 V/1 M	50% Cardiopatía	8,5 días (1-19)	Pauta B	50%	58
2	52 años V/42 años M	Sin factores de riesgo identificados	0 y 1 día	Pauta C	0%	59
5	57,6 años (24-81). 3 V/2 M	100% Enfermedad renal	19 días (10-22)	Pauta D	100%	60

M: mujer; V: varón.

Pauta A. Ribavirina (2.000 mg dosis de carga, seguido por 600 mg/12 h) + IFN-a2a (180 μ g/semana durante 2 semanas) o IFN-b1a (44 mg 3 v/semana).

Pauta B. Ribavirina (2.000 mg dosis de carga, luego 1.200 mg/8 h durante 4 días), seguido de 600 mg/8 h durante 4-6 días (ajustado a función renal) + IFN-a2b (180 μ g/semana durante 2 semanas).

Pauta C. Ribavirina (2.000 mg dosis de carga, luego 1.200 mg/8 h durante 4 días) + IFN-a2b pegilado 180 μ g/semana durante 2 semanas).

Pauta D. Ribavirina (2.000 mg dosis de carga, luego 800 mg/8 h por sonda nasogástrica) + IFN-a2b 100 mg/semana durante 2 semanas.

^a Dada la heterogeneidad de los artículos, en ocasiones se describe la media o la mediana y el rango.

^b Todos los supervivientes tomaban la combinación de RBV + IFN.

^c Sin diferencias en el tipo de IFN alfa o beta.

Todas las series son de Arabia Saudí.

Fiebres hemorrágicas sudamericanas

La ribavirina no ha conseguido demostrar su utilidad en la reducción de la mortalidad por el virus Junin (fiebre hemorrágica argentina) en 2 ensayos clínicos muy reducidos^{45,46}. No obstante, en el primer trabajo se observó bloqueo de la replicación viral y un retraso en el tiempo hasta el fallecimiento, comparado con controles históricos. El aclaramiento de la viremia se consiguió incluso en los pacientes que fallecieron (en esta fase de la enfermedad se detecta el virus hasta en el 80% de los casos). Dado que existe un tratamiento que ha mostrado ser eficaz si se administra en los primeros 7 días de enfermedad (suero de convaleciente), los estudios que emplearon ribavirina se realizaron en fases avanzadas de la enfermedad, lo que justificaría los malos resultados. Probablemente no sea posible realizar nuevos estudios al respecto, dado que existe también una vacuna que ha resultado eficaz en la reducción de la incidencia de la enfermedad⁴⁷.

Prácticamente no existen casos comunicados de virus Machupo tratados con ribavirina (fiebre hemorrágica boliviana): tan solo 2 casos aislados en los que se administró ribavirina intravenosa y se recuperaron⁴⁸. Lo mismo ocurre con los casos de virus Sabia. En 1995, un caso de virus Sabia fue tratado con ribavirina intravenosa, consiguiendo la curación del paciente⁴⁹.

Virus respiratorios: coronavirus

Se ha realizado un estudio retrospectivo en 44 pacientes con coronavirus⁵⁰ para comparar la combinación de interferón y ribavirina frente a placebo, observándose una mejoría en la supervivencia a los 14 (70% vs 29%) y 28 días (30% vs 17%) a favor de la combinación de fármacos, aunque la diferencia a 28 días no fue estadísticamente significativa (probablemente por el pequeño tamaño muestral). La media de inicio de tratamiento con ribavirina era de 3 días. Además, se han comunicado casos aislados⁵¹⁻⁵⁵ y series de casos⁵⁶⁻⁶⁰ que reflejan grados variables de éxito terapéutico (tablas 3 y 4).

Estudios en ribavirina

Actualmente se investigan nuevas aplicaciones de la ribavirina. Están registrados 4 estudios para investigar su utilidad en gripe, 3 sobre arbovirosis, 3 sobre hepatitis B, 3 sobre hantavirus, 2 sobre paramyxovirus, 2 en virus Coxsackie y uno en coronavirus.

Conclusión

La ribavirina es un antiviral de amplio espectro que actualmente busca un nuevo papel en el tratamiento de diversas infecciones. Su disponibilidad para administración vía oral, por vía intravenosa e inhalada es una característica beneficiosa. Existe evidencia de beneficio en la infección por VRS y fiebre de Lassa, pudiendo plantearse su uso en determinadas situaciones en enfermedad por hantavirus, fiebre hemorrágica Crimea-Congo y coronavirus como MERS-CoV. Actualmente existe en España la disponibilidad de ribavirina en formulación oral, mientras que las formas inhalada e intravenosa se deben solicitar a través de la Agencia Española del Medicamento.

Bibliografía

- Sidwell RW, Huffman JH, Khare GP, Allen LB, Witkowski JT, Robins RK. Broad-spectrum antiviral activity of Virazole: 1-beta-D-ribofuranosyl-1,2,4-triazole-3-carboxamide. *Science*. 1972;177:705–6.
- Graci JD, Cameron CE. Mechanisms of action of ribavirin against distinct viruses. *Rev Med Virol*. 2006;16:37–48.
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, AEMPS [consultado 26 Nov 2017]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/>.
- European Medicines Agency [consultado 26 Nov 2017]. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu/ema/>.
- U S Food and Drug Administration Home Page [consultado 26 Nov 2017]. Disponible en: <https://www.fda.gov/>.
- Ventre K, Randolph A. Ribavirin for respiratory syncytial virus infection of the lower respiratory tract in infants and young children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;12(5).
- Shah JN, Chemaly RF. Management of RSV infections in recipients of hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*. 2015;117:2755–64.
- Gavin PJ, Katz BZ. Intravenous ribavirin treatment for severe adenovirus disease in immunocompromised children. *Pediatrics*. 2002;110 1 Pt 1:e9.
- Miyamura K, Hamaguchi M, Taji H, Kanie T, Kohno A, Tanimoto M, et al. Successful ribavirin therapy for severe adenovirus hemorrhagic cystitis after allogeneic marrow transplant from close HLA donors rather than distant donors. *Bone Marrow Transplant*. 2000;25:545–8.
- Tan D, Zhu H, Fu Y, Tong F, Yao D, Walline J, et al. Severe community-acquired pneumonia caused by human adenovirus in immunocompetent adults: A multicenter case series. *PLoS One*. 2016;11:e0151199.
- Gu L, Liu Z, Li X, Qu J, Guan W, Liu Y, et al. Severe community-acquired pneumonia caused by adenovirus type 11 in immunocompetent adults in Beijing. *J Clin Virol*. 2012;54:295–301.
- Omar H, Yun Z, Lewensohn-Fuchs I, Pérez-Bercoff L, Örvell C, Engström L, et al. Poor outcome of adenovirus infections in adult hematopoietic stem cell transplant patients with sustained adenovirus viremia. *Transpl Infect Dis*. 2010;12:465–9.
- Schleuning M, Buxbaum-Conradi H, Jäger G, Kolb H-J. Intravenous ribavirin for eradication of respiratory syncytial virus (RSV) and adenovirus isolates from the respiratory and/or gastrointestinal tract in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplants. *Hematol J*. 2004;5:135–44.
- Bordignon P, Carret AS, Venard V, Witz F, Je Faou A. Treatment of adenovirus infections in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis*. 2001;32:1290–7.
- Yoon BW, Song YG, Lee SH. Severe community-acquired adenovirus pneumonia treated with oral ribavirin: A case report. *BMC Res Notes*. 2017;10:47.
- Park UJ, Hyun SK, Kim HT, Cho WH, Han SY. Successful treatment of disseminated adenovirus infection with ribavirin and intravenous immunoglobulin in an adult renal transplant recipient: A case report. *Transplant Proc*. 2015;47:791–3.
- Ramírez J, Bostock IC, Martin-Onraet A, Calleja S, Sanchez-Cedillo A, Navarro-Vargas LA, et al. Fever, haematuria, and acute graft dysfunction in renal transplant recipients secondary to adenovirus infection: Two case reports. *Case Rep Nephrol*. 2013;2013, 195753.
- Ulrych EE, Dzieciatkowski T, Przybylski M, Zduńczyk D, Boguradzki P, Torosian T, et al. Disseminated adenovirus disease in immunocompromised patient successfully treated with oral ribavirin: A case report. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2011;59:473–7.
- Abe S, Miyamura K, Oba T, Terakura S, Kasai M, Kitaori K, et al. Oral ribavirin for severe adenovirus infection after allogeneic marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2003;32:1107–8.
- Emovon OE, Lin A, Howell DN, Afzal F, Baillie M, Rogers J, et al. Refractory adenovirus infection after simultaneous kidney-pancreas transplantation: Successful treatment with intravenous ribavirin and pooled human intravenous immunoglobulin. *Nephrol Dial Transplant*. 2003;18:2436–8.
- Arav-Boger R, Echavarría M, Forman M, Charache P, Persaud D. Clearance of adenoviral hepatitis with ribavirin therapy in a pediatric liver transplant recipient. *Pediatr Infect Dis J*. 2000;19:1097–100.
- Shetty AK, Gans HA, So S, Millan MT, Arvin AM, Gutierrez KM. Intravenous ribavirin therapy for adenovirus pneumonia. *Pediatr Pulmonol*. 2000;29:69–73.
- Chakrabarti S, Collingham KE, Fegan CD, Milligan DW. Fulminant adenovirus hepatitis following unrelated bone marrow transplantation: Failure of intravenous ribavirin therapy. *Bone Marrow Transplant*. 1999;23:1209–11.
- Jurado Chacón M, Hernández Mohedo F, Navarro Marí JM, Ferrer Chaves C, Escobar Vedia JL, de Pablos Gallego JM. Adenovirus pneumonitis successfully treated with intravenous ribavirin. *Haematologica*. 1998;83:1128–9.
- Mann D, Moreb J, Smith S, Gian V. Failure of intravenous ribavirin in the treatment of invasive adenovirus infection following allogeneic bone marrow transplantation: A case report. *J Infect*. 1998;36:227–8.
- Maslo C, Girard PM, Urban T, Guessant S, Rozenbaum W. Ribavirin therapy for adenovirus pneumonia in an AIDS patient. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;156 4 Pt 1:1263–4.
- Aebi C, Headrick CL, McCracken GH, Lindsay CA. Intravenous ribavirin therapy in a neonate with disseminated adenovirus infection undergoing extracorporeal membrane oxygenation: Pharmacokinetics and clearance by hemofiltration. *J Pediatr*. 1997;130:612–5.
- Sabroe I, McHale J, Tait DR, Lynn WA, Ward KN, Shaunak S. Treatment of adenoviral pneumonitis with intravenous ribavirin and immunoglobulin. *Thorax*. 1995;50:1219–20.
- Kapelushnik J, Or R, Delukina M, Nagler A, Livni N, Engelhard D. Intravenous ribavirin therapy for adenovirus gastroenteritis after bone marrow transplantation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1995;21:110–2.
- Jurado M, Navarro JM, Hernández J, Molina MA, DePablos JM. Adenovirus-associated hemorrhagic cystitis after bone marrow transplantation successfully treated with intravenous ribavirin. *Bone Marrow Transplant*. 1995;15:651–2.
- Vullfraat NM, Geelen SP, van Dijken PJ, de Graeff-Meeder B, Kuis W, Boven K. Recovery from adenovirus pneumonia in a severe combined immunodeficiency patient treated with intravenous ribavirin. *Transplantation*. 1995;59:927.
- Cassano WF. Intravenous ribavirin therapy for adenovirus cystitis after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 1991;7:247–8.

33. Murphy GF, Wood DP, McRoberts JW, Henslee-Downey PJ. Adenovirus-associated hemorrhagic cystitis treated with intravenous ribavirin. *J Urol.* 1993;149:565–6.
34. Liles WC, Cushing H, Holt S, Bryan C, Hackman RC. Severe adenoviral nephritis following bone marrow transplantation: Successful treatment with intravenous ribavirin. *Bone Marrow Transplant.* 1993;12:409–12.
35. Hromas R, Clark C, Blanke C, Tricot G, Cornetta K, Hedderman A, et al. Failure of ribavirin to clear adenovirus infections in T cell-depleted allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 1994;14:663–4.
36. Moreli ML, Marques-Silva AC, Pimentel VA, da Costa VG. Effectiveness of the ribavirin in treatment of hantavirus infections in the Americas and Eurasia: A meta-analysis. *Virusdisease.* 2014;25:385–9.
37. Malinin OV, Platonov AE. Insufficient efficacy and safety of intravenous ribavirin in treatment of haemorrhagic fever with renal syndrome caused by Puumala virus. *Infect Dis (Auckl).* 2017;49:514–20.
38. McCormick JB, King IJ, Webb PA, Scribner CL, Craven RB, Johnson KM, et al. Lassa fever effective therapy with ribavirin. *N Engl J Med.* 1986;314:20–6.
39. Fisher-Hoch SP, Gborie S, Parker L, Huggins J. Unexpected adverse reactions during a clinical trial in rural West Africa. *Antiviral Res.* 1992;19:139–47.
40. Hadi CM, Goba A, Khan SH, Bangura J, Sankoh M, Koroma S, et al. Ribavirin for Lassa Fever postexposure prophylaxis. *Emerg Infect Dis.* 2010;16:2009–11.
41. Isa SE, Okwute A, Iraoyah KO, Nathan SY, Simji GS, Okolo MO, et al. Postexposure prophylaxis for Lassa fever: Experience from a recent outbreak in Nigeria. *Niger Med J.* 2016;57:246–50.
42. Koksall I, Yilmaz G, Aksoy F, Aydin H, Yavuz I, Iskender S, et al. The efficacy of ribavirin in the treatment of Crimean-Congo hemorrhagic fever in Eastern Black Sea region in Turkey. *J Clin Virol.* 2010;47:65–8.
43. Soares-Weiser K, Thomas S, Thomson G, Garner P. Ribavirin for Crimean-Congo hemorrhagic fever: Systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2010;10:207.
44. Ascioglu S, Leblebicioglu H, Vahaboglu H, Chan KA. Ribavirin for patients with Crimean-Congo haemorrhagic fever: A systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66:1215–22.
45. Enria DA, Briggiler AM, Levis S, Vallejos D, Maiztegui JI, Canonico PG. Tolerance and antiviral effect of ribavirin in patients with Argentine hemorrhagic fever. *Antiviral Res.* 1987;7:353–9.
46. Enria DA, Maiztegui JI. Antiviral treatment of Argentine hemorrhagic fever. *Antiviral Res.* 1994;23:23–31.
47. Enria DA, Briggiler AM, Sánchez Z. Treatment of Argentine hemorrhagic fever. *Antiviral Res.* 2008;78:132–9.
48. Kilgore PE, Ksiazek TG, Rollin PE, Mills JN, Villagra MR, Montenegro MJ, et al. Treatment of Bolivian hemorrhagic fever with intravenous ribavirin. *Clin Infect Dis.* 1997;24:718–22.
49. Barry M, Russi M, Armstrong L, Geller D, Tesh R, Dembry L, et al. Brief report: Treatment of a laboratory-acquired Sabia virus infection. *N Engl J Med.* 1995;333:294–6.
50. Omrani AS, Saad MM, Baig K, Bahloul A, Abdul-Matin M, Alaidaroos AY, et al. Ribavirin and interferon alfa-2a for severe Middle East respiratory syndrome coronavirus infection: A retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2014;14:1090–5.
51. Lee JY, Kim Y-J, Chung EH, Kim D-W, Jeong I, Kim Y, et al. The clinical and virological features of the first imported case causing MERS-CoV outbreak in South Korea, 2015. *BMC Infect Dis.* 2017;17:498.
52. Luo Y, Ou R, Ling Y, Qin T. [The therapeutic effect of high flow nasal cannula oxygen therapy for the first imported case of Middle East respiratory syndrome to China]. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue.* 2015;27:841–4.
53. Malik A, el Masry KM, Ravi M, Sayed F. Middle East respiratory syndrome coronavirus during pregnancy, Abu Dhabi United Arab Emirates, 2013. *Emerg Infect Dis.* 2016;22:515–7.
54. Kim UJ, Won E-J, Kee S-J, Jung S-I, Jang H-C. Combination therapy with lopinavir/ritonavir, ribavirin and interferon- α for Middle East respiratory syndrome. *Antivir Ther.* 2016;21:455–9.
55. Spanakis N, Tsiodras S, Haagmans BL, Raj VS, Pontikis K, Koutsoukou A, et al. Virological and serological analysis of a recent Middle East respiratory syndrome coronavirus infection case on a triple combination antiviral regimen. *Int J Antimicrob Agents.* 2014;44:528–32.
56. Khalid I, Alraddadi BM, Dairi Y, Khalid TJ, Kadri M, Alshukairi AN, et al. Acute management and long-term survival among subjects with severe Middle East respiratory syndrome coronavirus pneumonia and ARDS. *Respir Care.* 2016;61:340–8.
57. Shalhoub S, Farahat F, al-Jiffri A, Simhairi R, Shamma O, Siddiqi N, et al. IFN- α 2a or IFN- β 1a in combination with ribavirin to treat Middle East respiratory syndrome coronavirus pneumonia: A retrospective study. *J Antimicrob Chemother.* 2015;70:2129–32.
58. Khalid M, Khan B, al Rabiah F, Alismaili R, Saleemi S, Rehan-Khalid AM, et al. Middle Eastern Respiratory Syndrome Corona Virus (MERS CoV): Case reports from a tertiary care hospital in Saudi Arabia. *Ann Saudi Med.* 2014;34:396–400.
59. Khalid M, al Rabiah F, Khan B, al Mobeireek A, Butt TS, al Mutaury E. Ribavirin and interferon- α 2b as primary and preventive treatment for Middle East respiratory syndrome coronavirus: A preliminary report of two cases. *Antivir Ther.* 2015;20:87–91.
60. Al-Tawfiq J, Momattin a, Dib H, Memish JZ. Ribavirin and interferon therapy in patients infected with the Middle East respiratory syndrome coronavirus: An observational study. *Int J Infect Dis.* 2014;20:42–6.