

REVISTA ARGENTINA DE MEDICINA

ISSN 1515-3460

Buenos Aires

Bertoni G, Chalimond D, Colombi Martínez F y col. Infección por virus respiratorios en pacientes inmuno-comprometidos con enfermedades hematológicas [ICH]. *Rev Arg Med* 2017;5[1]:5-9

Recibido: 4 de noviembre de 2016.

Aceptado: 16 de enero de 2017.

Servicio de Infectología. Sala de cuidados críticos de pacientes oncohematológicos y trasplantados de médula ósea. Hospital Interzonal General de Agudos Profesor Doctor Rodolfo Rossi, La Plata, Buenos Aires, Argentina.

Los autores manifiestan no poseer conflictos de intereses.

AUTOR PARA CORRESPONDENCIA

Guillermo Bertoni. Calle 37 N° 183, La Plata (B1902AVG), Buenos Aires, Argentina. Tel.: (0221) 482-8822. Correo electrónico: bertoniguillermo@gmail.com

INFECCIÓN POR VIRUS RESPIRATORIOS EN PACIENTES INMUNOCOMPROMETIDOS CON ENFERMEDADES HEMATOLÓGICAS (ICH)

VIRAL RESPIRATORY INFECTIONS IN IMMUNOCOMPROMISED PATIENTS WITH HEMATOLOGICAL MALIGNANCIES (IHM)

Guillermo Bertoni, Diego Chalimond, Facundo Colombi Martínez, Sergio Cuellar, Florencia Franganillo, Lucas González, Juliana Malacalza, Celina Méndez, Liliana Montero Labat

RESUMEN

Introducción. Los virus respiratorios (VR) pueden causar enfermedad grave y a veces mortal en pacientes con inmunocompromiso hematológico (ICH), especialmente en receptores de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH). Estos pacientes presentan mayores viremias, eliminación viral más prolongada, progresión a neumonía y compromiso extrapulmonar. También tienen menor respuesta inmunológica a la vacuna contra la influenza. **Objetivo.** Conocer la incidencia de VR de pacientes con ICH que consultaron por cuadros de enfermedad tipo influenza (ETI) en la Unidad de Trasplante de Médula Ósea (UTMO) del Hospital R. Rossi de La Plata. Describir las características clínico-epidemiológicas de los pacientes positivos para VR. **Material y métodos.** Estudio prospectivo observacional realizado en la UTMO de enero a agosto de 2015. Se analizaron eventos de ETI en pacientes con ICH mayores de 18 años ambulatorios o internados. Se consideró ETI un cuadro febril agudo y/o síntomas respiratorios y sistémicos como odinofagia, coriza, cefalea, mialgias y tos. El diagnóstico se realizó mediante panel viral (inmunofluorescencia para influenza A y B, parainfluenza 1, 2 y 3, metapneumovirus, virus sincicial respiratorio (VSR) y adenovirus) en muestras de hisopado nasofaríngeo y reacción en cadena de la polimerasa (RCP) para influenza en aquellos con panel viral negativo. Se registró enfermedad de base, quimioterapia, vacunación previa para influenza, convivientes con ETI, presentación clínica, tratamiento y evolución. **Resultados.** Se obtuvieron muestras de 90 eventos de ETI en 64 pacientes. Se confirmó etiología viral en 15 muestras de 14 pacientes (16,6%). Se aisló: influenza A, en 8; VSR, en 5, y parainfluenza 3, en 2. Edad promedio: 47 años (rango: 18-75). Sexo: razón masculino:femenino, 5:9. Síntomas clínicos: tos, en 14; coriza, en 14; fiebre, en 8, y cefalea, en 6. Enfermedad de base: mieloma múltiple, en 5; linfomas, en 5; leucemias agudas, en 4. Tres de estos pacientes habían recibido TCPH autólogo, pero sólo en un caso la enfermedad ocurrió durante el período de trasplante. Nueve pacientes recibieron quimioterapia durante el mes previo. Convivientes con ETI: 4. Vacunación antigripal: 7/14. Cinco pacientes con influenza no estaban vacunados. El inicio fue ambulatorio en 11 casos, y se mantuvo así en 5 y en 6 el cuadro motivó la internación. Las radiografías de cinco pacientes mostraron patología, y uno presentó como complicación neumonía por estafilococo. El VSR predominó en el mes de junio (4/5) y la influenza y la parainfluenza, en julio y agosto (9/10). El tratamiento incluyó antivirales en 13 casos (oseltamivir, 9; rivabirina oral, 5) y antibióticos, 8. De los pacientes con influenza, siete tuvieron el tratamiento empírico adecuado con oseltamivir. No se registró mortalidad durante los eventos. **Conclusiones.** El porcentaje de positividad de las muestras fue bajo. En concordancia con la literatura, los pacientes con ICH y VR presentaron mayor morbilidad, reflejada en la radiología patológica y la necesidad de internación. No obstante, todos tuvieron buena evolución. La influenza fue el virus predominante, y también ocurrió en pacientes vacunados.

PALABRAS CLAVE. Infección, virus respiratorio, inmunocompromiso, enfermedad hematológica.

ABSTRACT

Introduction. Respiratory viruses (RVs) can cause a severe and sometimes fatal disease in hematologically immunocompromised (HIC) patients, especially in hematopoietic progenitor cell transplant (HPCT) recipients. In these patients, levels of viremia are higher, viral elimination is slower, their condition develops into pneumonia, and there is extrapulmonary involvement. These patients also show less immune response to the influenza vaccine. **Purpose.** To know the incidence of RVs in HIC patients who sought advice regarding influenza-like symptoms (ILS) in the Bone Marrow Transplant Unit (UTMO) of the Hospital R. Rossi in La Plata. To describe the clinical-epidemiological characteristics of patients positive for RV. **Materials and methods.** Prospective, observational study conducted at the UTMO from January to August 2015. ILS events were analyzed in outpatients, or in hospitalized patients with ILS who were older than 18 years. An acute febrile condition and/or respiratory and systemic symptoms such as odynophagia, coryza, headache, myalgia, and cough were deemed to be ILS. The methods of diagnosis used were the respiratory viral panel (immunofluorescence for influenza A and B, parainfluenza 1, 2 and 3, metapneumovirus, respiratory syncytial virus [RSV] and adenovirus) in nasopharyngeal swab samples, and polymerase chain reaction (PCR) for influenza in those patients with negative viral panel. Underlying disease, chemotherapy, previous influenza vaccination, persons with ILS living with the patient, clinical presentation, treatment, and development were recorded. **Results.** Samples of 90 ILS events were obtained in 64 patients. Viral etiology was confirmed in 15 samples from 14 patients (16.6%). The following was isolated: Influenza A, in 8; RSV in 5, and parainfluenza 3, in 2. Average age: 47 years (range: 18-75). Gender: male:female ratio, 5:9. Clinical symptoms: cough, in 14; coryza, in 14; fever, in 8, and headache, in 6. Underlying disease: multiple myeloma, in 5; lymphomas, in 5; acute leukemias in 4. Three of these patients had received autologous HPCT, but only in one case, it took place during the transplant period. Nine patients received chemotherapy during the previous month. Persons with ILS living with the patient: 4. Flu vaccination: 7/14. Five patients with influenza were not vaccinated. Treatment was ambulatory in 11 cases, and remained so in 5, so in 6, symptoms led to hospitalization. The X-rays of five patients showed a pathology, and one patient developed staphylococcal pneumonia as a complication. RSV prevailed in June (4/5), and influenza and parainfluenza, in July and August (9/10). Treatment included antivirals in 13 cases (oseltamivir, 9; oral rivabirin, 5), and antibiotics, 8. Of the patients with influenza, seven received the appropriate empiric therapy with oseltamivir. There was no mortality during the events. **Conclusions.** The percentage of positive samples was low. In agreement with the literature, patients with HIC and RVs had a higher morbidity, as reflected in the pathological radiology, and in the need for hospitalization. However, all of them made good progress. Influenza was the predominant virus, and it also affected vaccinated patients.

KEY WORDS. Infection, respiratory virus, immunocompromised, hematological disease.

Introducción

Los virus respiratorios (VR) pueden causar enfermedad grave y a veces mortal en pacientes inmunocomprometidos (1), especialmente en receptores de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) (2,3). En esta población de pacientes, los virus de influenza A y B, parainfluenza I, II y III, virus sincicial respiratorio, metapneumovirus y adenovirus causan infecciones de las vías respiratorias superiores como en la población general. Sin embargo, estos pacientes presentan mayores viremias, eliminación viral más prolongada, tasa más alta de progresión a neumonía y compromiso extrapulmonar (2-5). En los últimos años los avances en las técnicas de diagnóstico viral han permitido identificar los virus respiratorios como agentes etiológicos significativos de patologías respiratorias agudas. La identificación de antígenos virales y la reacción en cadena de la polimerasa (RCP) permiten detectar

las infecciones virales en una etapa temprana y tomar una decisión terapéutica oportuna (6,7). Los pacientes inmunocomprometidos presentan respuesta inmunológica limitada a la vacuna para la influenza en relación con la población general (8). La mayor parte de la información disponible sobre infecciones virales respiratorias en pacientes receptores de TCPH proviene de estudios retrospectivos (9). La limitación de estos estudios es que en ellos se obtiene información de pacientes que se internan en los hospitales y por ende se subestima la incidencia real de la enfermedad y se sobreestima la gravedad debido al sesgo de selección inherente (9).

Objetivo

Conocer la incidencia de VR en los pacientes con inmunocompromiso hematológico (ICH) que consultaron por

TABLA 1. CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO

Características de la población	%	n = 14
Sexo		
Masculino	35,7	5
Femenino	64,3	9
Edad		
	Media 47	Rango: 18-75
Diagnóstico		
MM	35,7	5
Linfomas	35,7	5
Leucemias agudas	28,5	4
TCPH autólogo	21,4	3
Quimioterapia <1 mes	64,3	9

MM, mieloma múltiple

TABLA 2. CARACTERÍSTICAS DE LAS ENFERMEDADES TIPO INFLUENZA (ETI)

Características de las ETI	%	n = 14
Convivientes con ETI	27	4
Vacunación previa	47	7
Inicio durante la internación	20	3
Inicio en fase ambulatoria	40	6
ETI como motivo de internación	40	6
RX patológica	27	4

cuadros de enfermedad tipo influenza (ETI) en la Unidad de Trasplante de Médula Ósea (UTMO) del Hospital R. Rossi de La Plata. Describir las características clínico-epidemiológicas de los pacientes positivos para VR.

Material y métodos

Se trató de un estudio prospectivo observacional realizado en la UTMO del 1 de enero de 2015 al 30 de agosto del mismo año. Se analizaron todos los eventos de ETI en pacientes con ICH mayores de 18 años ambulatorios o internados. Se consideró ETI todo cuadro febril agudo y/o síntomas respiratorios y sistémicos como odinofagia, coriza, cefalea, mialgias y tos. El diagnóstico se realizó mediante panel viral (inmunofluorescencia para influenza A y B, parainfluenza 1, 2 y 3, metapneumovirus, virus sincicial respiratorio [VSR] y adenovirus) en muestras de hisopado nasofaríngeo. En caso de panel negativo, se continuó el análisis de la muestra con RCP para influenza. Se registraron: enfermedad de base; existencia de quimioterapia, TCPH, vacunación previa para influenza y convivientes con ETI; presentación clínica; tratamiento y evolución.

Resultados

Se obtuvieron muestras de 90 eventos de ETI en 64 pacientes. Se confirmó etiología viral en 15 muestras de 14

pacientes, que representaron el 16,6% (15/90) de los eventos de ETI. Los virus aislados fueron: influenza A, en 8 pacientes; VSR, en 5, y parainfluenza 3, en 2. La edad promedio fue de 47 años, con un rango de entre 18 y 75. La proporción de sexo M:F fue de 5:9. Los signos de presentación clínica fueron: tos y coriza en 14 pacientes, fiebre en 8 y cefalea en 6. En cuanto a la enfermedad de base, presentaron: mieloma múltiple, 5; linfomas, 5, y leucemias agudas, 4. Tres de estos pacientes habían recibido TCPH autólogo, pero sólo en un caso la enfermedad ocurrió durante el período de trasplante. Nueve pacientes habían recibido quimioterapia el mes previo. Cuatro pacientes convivían con personas con ETI. El 50% (7/14) estaba vacunado previamente para influenza. De los ocho pacientes en que se aisló virus de influenza, cinco no estaban vacunados, tres por no disponibilidad de la vacuna y dos por negativa del paciente. El inicio fue ambulatorio en 11 casos, que se mantuvo así en cinco y en seis el cuadro motivó la internación. En cuatro pacientes, la adquisición del VR fue intrahospitalaria. Tuvieron radiología patológica cinco, y uno presentó como complicación neumonía por

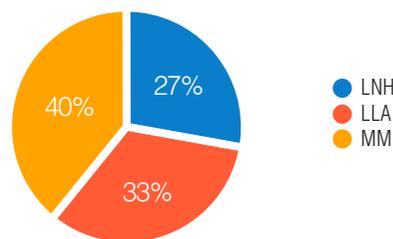


Figura 1. Patologías de base en los casos positivos. LNH, linfoma no hodgkiniano; LLA, leucemia linfocítica aguda; MM, mieloma múltiple.

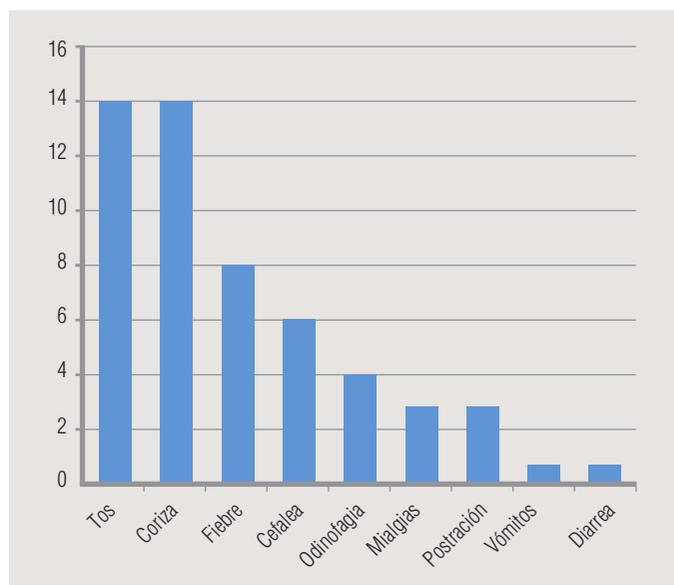


Figura 2. Distribución de síntomas.

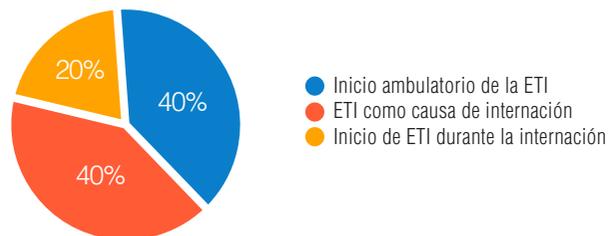


Figura 3. Proporción de pacientes con ETI ambulatorios, internados y de aquellos en los que la ETI motivó la internación.

estafilococo. El VSR predominó en el mes de junio (4/5) y la influenza y la parainfluenza, en julio y agosto (9/10). El tratamiento incluyó antivirales en 13 casos (oseltamivir, 9; rivabirina oral, 5) y antibióticos, en ocho. De los pacientes con influenza, siete tuvieron el tratamiento empírico adecuado con oseltamivir. No se registró mortalidad durante los eventos.

Discusión

Se diagnosticó etiología viral en el 16,6% de los pacientes con ETI y neoplasias hematológicas. La influenza A fue el virus más hallado, seguido por el VSR y la parainfluenza. Estos VR son los virus más hallados en los estudios que involucran receptores de TCPH (2-7), aunque las proporciones relativas varían entre los estudios, probablemente por la situación epidemiológica de la población durante el período de estudio. Mediante las técnicas de diagnóstico utilizadas no se detectaron rinovirus o coronavirus. Una proporción importante de nuestros pacientes tuvieron ETI, y no se logró determinar etiología viral en ellos. Muchos de estos casos pueden ser de causa no infecciosa, de origen no viral, tal vez originados en otros patógenos virales no detectados (rinovirus, coronavirus), mientras que otros casos pueden deberse a fallas técnicas en el procesamiento de la muestra o falta de sensibilidad para detectar los VR correspondientes. En estudios realizados sobre poblaciones similares, las técnicas basadas en la RCP lograron aumentar el 35% la tasa de identificación de causa viral (10). En nuestro trabajo sólo contamos con RCP para virus de la influenza A y B. La cobertura de la vacuna para el virus de influenza en la población de estudio fue baja (50%), lo cual refleja fallas en la prescripción y en la aceptación de la misma por parte de los pacientes. La vacuna para influenza posee menor capacidad para inducir respuesta de anticuerpos y para prevenir la enfermedad en pacientes inmunocomprometidos. Asimismo, la elección del momento vacunal que genere mayor respuesta inmune es compleja en estos pacientes (9). Nuestro conocimiento sobre la epidemiología de las infecciones respiratorias

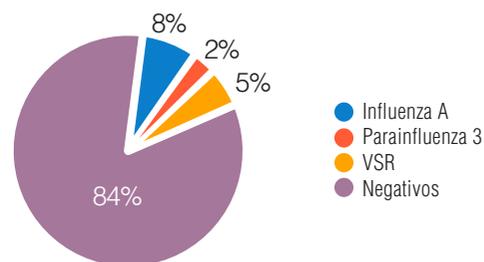


Figura 4. Etiología de la ETI en el total de casos registrados.

virales ha avanzado en los últimos años y se ha asociado con enfermedad importante en pacientes oncohematológicos y receptores de TCPH. Aunque muchos presentan enfermedad leve, se han descrito formas graves.

Conclusiones

El porcentaje de positividad de las muestras fue bajo. En coincidencia con la literatura relacionada, los pacientes con ICH y VR presentaron mayor morbilidad reflejada en la radiología patológica y la necesidad de internación. No obstante, todos tuvieron buena evolución. La influenza fue el virus predominante, y también se presentó en pacientes vacunados.

Recomendaciones

A pesar de la menor respuesta inmunológica, la vacunación antiinfluenza continúa siendo una importante estrategia de prevención para la población inmunocomprometida. Destacamos la utilidad de la detección de los VR en pacientes oncohematológicos con ETI dada su importancia en la toma de decisiones terapéuticas antivirales específicas, medidas epidemiológicas de aislamiento y eventual reprogramación del inicio de la quimioterapia o el TCPH. [RAM](#)

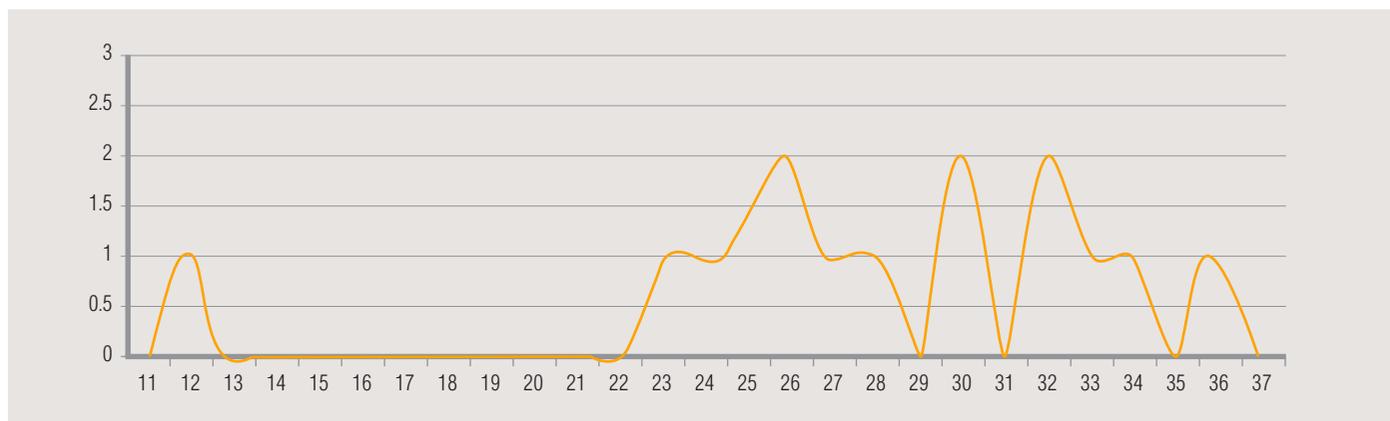


Figura 5. Número de casos por semana epidemiológica.

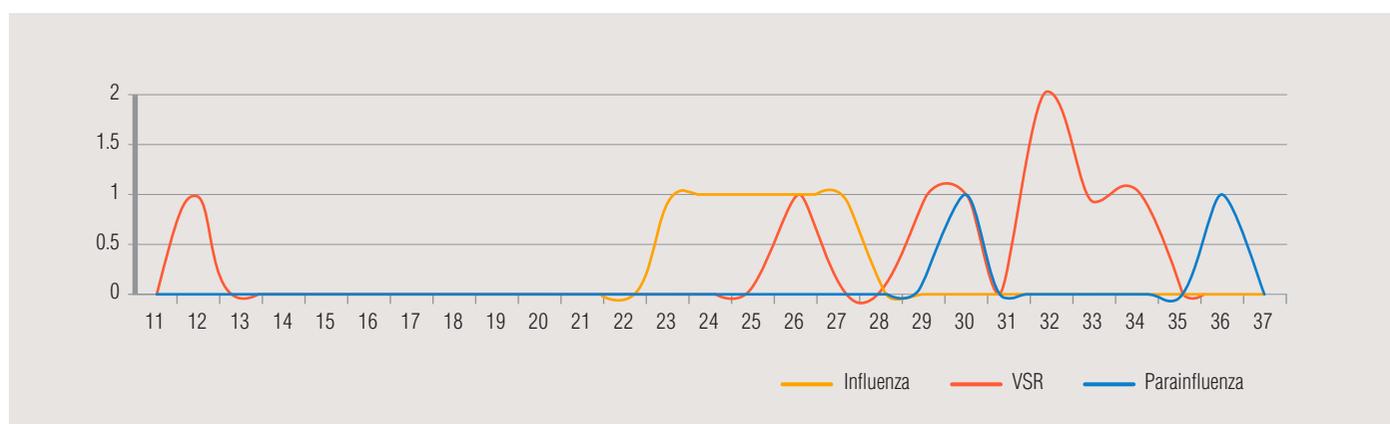


Figura 6. Casos por etiología según la semana epidemiológica.

Referencias bibliográficas

- Couch RB, Englund JA, Couch RB. Respiratory viral infections in immunocompetent and immunocompromised persons. *Am J Med* 1997;102(Suppl 3A):2-9
- Ljungman P. Respiratory virus infections in bone marrow transplant recipients: the European perspective. *Am J Med* 1997;102(Suppl 3A):44-8
- Nichols WG, Gooley T, Boeckh M. Community-acquired respiratory syncytial virus and parainfluenza virus infections after hematopoietic stem cell transplantation: the Fred Hutchinson Cancer Research Center experience. *Biol Blood Marrow Transplant* 2001;7(Suppl):11S-5S
- Martino R, Ramila E, Rabella N, et al. Respiratory virus infections in adults with hematologic malignancies: a prospective study. *Clin Infect Dis* 2003;36(1):1-8
- Whimbey E, Champlin RE, Couch RB, et al. Community respiratory virus infections among hospitalized adult bone marrow transplant recipients. *Clin Infect Dis* 1996;22:778-82
- Harper SA, Fukuda K, Uyeki TM, et al. Prevention and control of influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2005;54(RR08):1-40
- van den Hoogen BG, de Jong JC, Groen J, et al. A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease. *Nat Med* 2001;7:719-24
- Whitley RJ, Monto AS. Prevention and treatment of influenza in high-risk groups: Children, pregnant women, immunocompromised hosts, and nursing home residents. *J Infect Dis* 2006;194:S133-S138.
- Ison MG. Respiratory viral infections in transplant recipients. *Curr Opin Organ Transplant* 2005;10:312-9
- Van Elden LJR, Van Kraaij MGJ, Nihuis M, et al. Polymerase chain reaction is more sensitive than viral culture and antigen testing for the detection of respiratory viruses in adults with hematological cancer and pneumonia. *Clin Infect Dis* 2002;34:177-83