



ORIGINAL

Infección por virus respiratorio sincitial en los pacientes inmunodeprimidos en un hospital pediátrico: experiencia de 5 años



N. Domínguez-Pinilla^{a,*}, S. Belda Hofheinz^b, J.L. Vivanco Martínez^a,
M. Baro-Fernández^a, J. Ruiz-Contreras^c y L.I. González-Granado^c

^a Unidad de Hemato-Oncología Pediátrica, Hospital 12 de Octubre, Madrid, España

^b Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos, Hospital 12 de Octubre, Madrid, España

^c Unidad de Inmunodeficiencias y Hemato-Oncología Pediátricas, Hospital 12 de Octubre, Madrid, España

Recibido el 4 de febrero de 2014; aceptado el 15 de abril de 2014

Disponible en Internet el 2 de junio de 2014

PALABRAS CLAVE

Virus respiratorio sincitial;
Inmunodeprimido;
ECMO;
Ribavirina;
Palivizumab

Resumen

Introducción: La infección por virus respiratorio sincitial (VRS) causa importante morbimortalidad en pacientes inmunodeprimidos.

Métodos: Estudio descriptivo en un hospital pediátrico de los casos de infección por VRS en pacientes inmunodeprimidos de las unidades de Hemato-Oncología e Inmunodeficiencias en el periodo 2008-2012.

Resultados: Se diagnosticaron 19 casos de infección por VRS. Nueve pacientes requirieron ingreso, 2 en Unidad de Cuidados Intensivos Pediátrica. Cinco pacientes precisaron tratamiento con ribavirina y/o palivizumab. No se produjeron fallecimientos.

Conclusión: La infección por VRS es potencialmente grave en los pacientes pediátricos inmunodeprimidos.

© 2014 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Respiratory syncytial virus;
Immunocompromised
Host;

Respiratory syncytial virus in immunocompromised patients in a pediatric hospital: 5 years experience

Abstract

Introduction: Respiratory syncytial virus (RSV) infection is associated with an increase in morbidity and mortality in immunocompromised hosts.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: nere.mdc@gmail.com (N. Domínguez-Pinilla).

ECMO;
Ribavirin;
Palivizumab

Methods: A description is presented of all cases of RSV infection in immunocompromised pediatric patients in Hematology and Oncology and Immunodeficiency Units between 2008 and 2012. **Results:** Nineteen patients were diagnosed with RSV infection. Nine patients required in-patient care and 2 required Pediatric Intensive Care Unit. Five patients were treated with specific therapy (ribavirin ± palivizumab). No deaths occurred in the study period.

Conclusion: RSV infection may be severe in immunocompromised pediatric patients.

© 2014 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El virus respiratorio sincitial (VRS) es una de las principales causas de infección respiratoria en la edad pediátrica y la primera causa de bronquiolitis aguda^{1,2}. En los pacientes inmunodeprimidos, puede causar catarro de vías altas, aunque provoca más frecuentemente infección de vías respiratorias bajas, neumonía o incluso síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), con tasas de mortalidad que alcanzan el 80% en pacientes adultos sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH), siendo algo menor en pacientes pediátricos^{3,4}. El diagnóstico de la infección se puede hacer por diversos métodos, como la detección rápida de antígeno de VRS, el cultivo viral y la amplificación de ADN viral por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en muestras respiratorias. En la mayoría de los pacientes, el tratamiento es sintomático, mediante hidratación, nutrición y soporte respiratorio (incluyendo oxigenoterapia)⁵. En inmunodeprimidos, se han utilizado agentes antivirales, como la ribavirina (RBV) y el anticuerpo monoclonal palivizumab, también utilizado como profilaxis de la infección en grupos de riesgo. Presentamos un estudio descriptivo de los casos de infección por VRS en la unidad de Hemato-Oncología e Inmunodeficiencias de un hospital terciario en un periodo de 5 años.

Material y métodos

Estudio retrospectivo realizado por la Unidad de Inmunodeficiencias a partir de las historias clínicas de 138 pacientes con inmunodeficiencias primarias o que estuviesen recibiendo tratamiento quimioterápico en un hospital pediátrico terciario durante el periodo desde el 1 de enero del 2008 hasta el 31 de diciembre del 2012. Se incluye en el estudio a los pacientes inmunodeprimidos con infección por VRS. Se revisan las historias clínicas de las visitas a Urgencias y en los periodos de hospitalización de los pacientes y sus características demográficas (sexo, edad, enfermedad de base, situación inmunitaria) y lugar de adquisición de la infección. La infección por VRS se diagnosticó en Urgencias por detección del antígeno VRS en secreciones respiratorias por inmunocromatografía (Clearview®, Wampole Laboratories, EE.UU.) y en los pacientes con antígeno negativo se realizó cultivo viral en shell-vial utilizando el anticuerpo monoclonal Monofluo™ Screen R.S.V. (Bio-Rad, Francia) o desde enero del 2010 RT-PCR comercial

(Simplexa Flu A/B & RSV kit. Catalogue number MOL2600; Focus Diagnostics Inc., Cypress, EE. UU.). Se define catarro de vías altas como la presencia de tos, rinorrea y/o fiebre, sin evidencia de afectación de vías respiratorias bajas, definido como aparición de hipoxemia, estertores o sibilancias

Tabla 1 Características basales de los pacientes

Características de base de los pacientes	N (%)
Sexo	
Varón	8 (42)
Mujer	11 (58)
Edad (rango)	2,1 años (0,25-14)
Enfermedad de base	
LAL	7 (36)
LMA	2 (10,5)
Papiloma atípico plexos coroideos	1 (5)
Carcinoma plexos coroideos	1 (5)
Meduloblastoma	1 (5)
PNET	1 (5)
T. Wilms	1 (5)
EH	1 (5)
Rabdomiosarcoma	2 (10,5)
Sarcoma de Ewing	1 (5)
IDCG	1 (5)
Neutrófilos totales al diagnóstico de la infección (mediana/rango)	1.500/mm ³ (0-9.600/mm ³)
Linfocitos totales al diagnóstico de la infección (mediana/rango)	940/mm ³ (110-3700/mm ³)
Lugar de adquisición de la infección	
Comunidad	15 (79)
Nosocomial	4 (21)
Días de síntomas antes de la primera consulta	
1 día	12 (63)
2 días	3 (16)
3 días	4 (21)

Tabla 2 Características de la presentación de la infección VRS y sus complicaciones

Características de la infección VRS en los pacientes	No ingresados (10/53,7%)	Ingresados (9/47,3%)
<i>Síntomas y signos</i>		
Fiebre	8 (80%)	9 (100%)
Tos	10 (100%)	7 (77,7%)
Rinorrea	7 (70%)	7 (77,7%)
Dificultad respiratoria	0	2 (22,2%)
Sibilancias	0	2 (22,2%)
Artromialgias	1 (10%)	1 (11,1%)
Hipoxemia	0	2(22,2%)
<i>Radiografía de tórax al diagnóstico (10 pacientes)</i>		
Normal	4 (40%)	6 (66,6%)
Infiltrados hiliares bilaterales	4 (100%)	2 (22,2%)
Consolidaciones bilaterales	0	1 (11,1%)
Síndrome de distrés respiratorio agudo	0	1 (11,1%)
Masa mediastínica	0	1 (11,1%)
Informe no disponible	1 (10%)	0
<i>Necesidad de ingreso en UCIP</i>		
0	0	1 (11,1%)
No	1 (11,1%)	2 (22,2%)
<i>Complicaciones de la infección VRS</i>		
Síndrome de distrés respiratorio agudo	0	2 (22,2%)
Insuficiencia cardíaca	0	1 (11,1%)
Hemorragia pulmonar	0	1 (11,1%)
Neumotórax	0	1 (11,1%)
Hipertransaminasemia	0	1 (11,1%)
<i>Complicaciones de la hospitalización</i>		
Infección del Port-a-Cath	0	3 (33,3%)
Infección urinaria	0	1 (11,1%)
Síndrome de abstinencia grave	0	2 (22,2%)
Desnutrición	0	2 (22,2%)

en la auscultación, o uso de la musculatura accesoria para la respiración. Se define neumonía como la presencia de síntomas respiratorios y una imagen de consolidación en la radiografía de tórax. Se recogieron los signos y los síntomas presentados, y la gravedad de los mismos, en función de la necesidad de ingreso en planta o Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP) y la necesidad de asistencia respiratoria, el tiempo de evolución de los síntomas, los hallazgos radiológicos, el tratamiento recibido y las complicaciones asociadas a la infección o a la hospitalización.

Se consideró infección nosocomial si el inicio de los síntomas se produjo tras 72 h desde el ingreso o hasta 7 días tras el alta.

Resultados

Durante el periodo de estudio, se registraron 19 casos de infección por VRS en la cohorte estudiada. Las características demográficas de estos pacientes se exponen en la [tabla 1](#). Todas las infecciones se produjeron en periodo epidémico (entre noviembre y abril). El lugar de adquisición de la infección fue en la comunidad en el 79%. Los síntomas y los signos, los hallazgos radiológicos y las complicaciones se exponen en la [tabla 2](#). Un total de 9 pacientes (47,4%) precisaron ingreso

según el criterio del médico de Urgencias en relación con la infección, siendo la mediana de días de hospitalización de 20 días (rango 4-100 días). Las características de los pacientes ingresados se exponen en la [tabla 3](#). Dos pacientes (22% de los pacientes ingresados; una inmunodeficiencia combinada grave [IDCG] y una leucemia aguda linfoblástica [LAL]) precisaron ingreso en la UCIP (21 y 35 días, respectivamente) y asistencia respiratoria, inicialmente con oxigenoterapia con gafas nasales y posteriormente presión positiva continua en la vía aérea, intubación y ventilación mecánica invasiva, en modalidad convencional y ventilación de alta frecuencia (VAFO) y un paciente precisó asistencia en oxigenación con membrana extracorpórea (ECMO) y administración de surfactante por SDRA y fallo respiratorio refractario a la ventilación mecánica invasiva, durante 19 días. Ambos presentaban linfopenia marcada de 400/mm³ (el paciente presentaba 0 linfocitos T naïve) y 700/mm³, respectivamente. Recibieron tratamiento específico para la infección por VRS 5 pacientes a criterio del médico responsable: ribavirina inhalada (3), ribavirina por vía oral (1) y palivizumab (3). Precisaron antibioterapia asociada por sobreinfección bacteriana o complicaciones asociadas con la hospitalización 3 (33%) pacientes.

El tratamiento quimioterápico se retrasó como consecuencia de la infección por VRS en 4 pacientes (7 días en 3 pacientes y 29 días en un paciente).

Tabla 3 Resumen del impacto en días de hospitalización, asistencia respiratoria y tratamiento específico recibido en cada uno de los pacientes

	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Edad al diagnóstico de la infección VRS (años)	4	2	1,9	1,6	12	1,5	1,5	0,25	1,6
Enfermedad de base	LAL	Meduloblastoma	LMA/2.º tumor LAL	LAL	Sarcoma Ewing	Rabdomiosarcoma	Leucemia promielocítica	IDCG	LAL
Neutrófilos totales al diagnóstico de la infección VRS (/mm ³)	500	700	3.100	290	30	2.225	160	5.600	1.500
Linfocitos totales al diagnóstico de la infección VRS	700	700	0	940	110	1.700	140	700	400
Lugar de adquisición de la infección	Comunidad	Comunidad	Comunidad	Nosocomial	Comunidad	Comunidad	Comunidad	Comunidad	Comunidad
Método de diagnóstico de la infección	Cultivo viral	Antígeno VRS	PCR viral	Antígeno VRS	Antígeno VRS	Cultivo viral	Antígeno VRS	Antígeno VRS	Antígeno VRS
Días de ingreso	20	35	4	34	6	4	10	100	50
Patología asociada	Lesiones papulosas cutáneas de características infecciosas, no filiadas Pancitopenia posciclo de quimioterapia	Fiebre y neutropenia posciclo de quimioterapia	Fiebre y neutropenia	Infección urinaria por <i>Escherichia coli</i> Infección del PAC por <i>Staphylococcus epidermidis</i>	Fiebre y neutropenia	No	Fiebre y neutropenia	SDRA, neumotórax, insuficiencia cardiaca, coinfección con <i>Pneumocystis jirovecii</i> , síndrome de abstinencia grave. Desnutrición grave	Hemorragia pulmonar, SDRA, neumotórax, hemotórax, shock hemorrágico, bacteriemia por <i>Staphylococcus coagulasa</i> negativo, bacteriemia por <i>Corynebacterium</i>

Tabla 3 (continuación)

	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Asistencia respiratoria	-	-	-	-	-	-	-	VAFO PMAP 24 cmH ₂ O, amplitud máxima 55 cmH ₂ O, frecuencia de 8 Hz y FiO ₂ de 0,9	VAFO FiO ₂ de 100%, Paw 31, A 75, Ti (%) 33 y frecuencia de 10 Hz
Tratamiento de la infección	No	No	No	RBV inh 72h	No	No	RBV inh 72h + palivizumab	RBV oral	RBV inh + palivizumab

Durante el periodo de estudio, no se produjo ninguna muerte relacionada con la infección VRS en la cohorte estudiada.

Discusión

La infección por VRS puede ser potencialmente grave en los pacientes inmunodeprimidos⁶, como demuestran los 2 pacientes que requirieron ingreso en la UCIP y asistencia respiratoria en nuestra cohorte (ingresaron en la UCIP los pacientes que precisaron más asistencia respiratoria que oxigenoterapia simple), en proporción similar a otros estudios⁷. La mayor gravedad de la infección se ha relacionado con mayor estado de inmunosupresión⁴, como en los 2 pacientes que ingresaron en la UCIP. Además, los pacientes inmunodeprimidos precisan con mayor frecuencia ingreso hospitalario como consecuencia de la infección por VRS, lo que conlleva complicaciones derivadas de la propia hospitalización (tablas 2 y 3). Como tratamiento de la infección por VRS, en el paciente inmunodeprimido se ha demostrado eficaz el uso de agentes antivirales como la RBV, el palivizumab y la administración de inmunoglobulinas⁸⁻¹⁰. En nuestra cohorte, se utilizó RBV por vía oral en un paciente (paciente con IDCG y SDRA como consecuencia de la infección por VRS). La RBV es un análogo de nucleósido con actividad antiviral frente a virus ARN. La administración inhalada precisa precauciones ambientales específicas (uso en habitación con presión negativa, uso de mascarillas protectoras) y se ha relacionado con efectos secundarios respiratorios¹¹. La vía oral ha demostrado ser segura e igualmente eficaz¹², aunque se ha postulado que a dosis bajas no controla la progresión de la infección, por lo que se ha indicado iniciar el tratamiento a dosis más altas y escalar según respuesta¹³.

La duración del tratamiento no está clara, aunque la mayoría de los grupos mantienen el fármaco hasta el aclaramiento del virus. La combinación de agentes antivirales con el anticuerpo monoclonal palivizumab es segura, bien tolerada y se ha relacionado con buena eficacia en la resolución de los síntomas y el aclaramiento del virus¹⁴.

El tratamiento de soporte es fundamental, asegurando en los pacientes una adecuada nutrición, hidratación y asistencia respiratoria, destacando la importancia de la ECMO en los pacientes que desarrollan SDRA como consecuencia de la infección por VRS y que presentan insuficiente respuesta a la ventilación mecánica convencional o VAFO para el manejo de la hipoxemia refractaria¹⁵. El retraso de la administración del ciclo de quimioterapia se ha relacionado con menor progresión a neumonía en los pacientes receptores de TPH¹⁶. En futuros estudios, sería interesante conocer cómo afecta a la supervivencia global de los pacientes el retraso de la administración del tratamiento de la enfermedad de base como consecuencia de la infección por VRS. El 21% de las infecciones por VRS en nuestra cohorte fue adquirida de forma nosocomial. Es fundamental cuando se detecta un caso de infección por VRS la adopción de medidas de aislamiento, así como extremar el lavado de manos e iniciar una vigilancia activa de la infección en el resto de los pacientes ingresados¹⁶. Algunos grupos han propuesto la administración de palivizumab a los pacientes hospitalizados como medida profiláctica para evitar un brote en los pacientes inmunodeprimidos cuando se detecta un caso¹⁷.

La infección por VRS en pacientes inmunodeprimidos se asocia con elevada morbimortalidad, como demuestran los 2 pacientes de nuestra serie que precisaron ingreso en la UCIP. La supervivencia de nuestra serie es del 100%, lo que respalda la importancia de mantener un alto índice de sospecha ante estas infecciones e iniciar un tratamiento de soporte y específico precoz, y medidas de aislamiento son fundamentales para el control de la infección y la evitación del brote.

Es de vital importancia en los pacientes la aplicación de medidas de soporte, destacando la ECMO en los pacientes que desarrollan complicaciones graves, como SDRA y la hemorragia pulmonar.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Borchers AT, Chang C, Gershwin ME, Gershwin LJ. Respiratory syncytial virus – a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2013;45:331–79.
- Miller EK, Gebretsadik T, Carroll KN, Dupont WD, Mohamed YA, Morin LL, et al. Viral etiologies of infant bronchiolitis, croup and upper respiratory illness during 4 consecutive years. *Pediatr Infect Dis J.* 2013;32:950–5.
- Harrington RD, Hooton TM, Hackman RC, Storch GA, Osborne B, Gleaves CA, et al. An outbreak of respiratory syncytial virus in a bone marrow transplant center. *J Infect Dis.* 1992;165:987–93.
- Asner S, Stephens D, Pedulla P, Richardson SE, Robin J, Allen U. Risk factors and outcomes for respiratory syncytial virus-related infections in immunocompromised children. *Pediatr Infect Dis J.* 2013;32:1073–6.
- Hirsch HH, Martino R, Ward KN, Boeckh M, Einsele H, Ljungman P. Fourth European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-4): Guidelines for diagnosis and treatment of human respiratory syncytial virus, parainfluenza virus, metapneumovirus, rhinovirus, and coronavirus. *Clin Infect Dis.* 2013;56:258–66.
- Renaud C, Xie H, Seo S, Kuypers J, Cent A, Corey L, et al. Mortality rates of human metapneumovirus and respiratory syncytial virus lower respiratory tract infections in hematopoietic cell transplantation recipients. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2013;19:1220–6.
- Khanna N, Widmer AF, Decker M, Steffen I, Halter J, Heim D, et al. Respiratory syncytial virus infection in patients with hematological diseases: Single-center study and review of the literature. *Clin Infect Dis.* 2008;46:402–12.
- Shah DP, Ghantaji SS, Shah Jn, El Taoum KK, Jiang Y, Popat U, et al. Impact of aerosolized ribavirin on mortality in 280 allogeneic haematopoietic stem cell transplant recipients with respiratory syncytial virus infections. *J Antimicrob Chemother.* 2013;68:1872–80.
- Santos RP, Chao J, Nepo AG, Butt S, Stellrecht KA, Pearce JM, et al. The use of intravenous palivizumab for treatment of persistent RSV infection in children with leukemia. *Pediatrics.* 2012;130:1695–9.
- Ghosh S, Champlin RE, Englund J, Giralt SA, Rolston K, Raad I, et al. Respiratory syncytial virus upper respiratory tract illnesses in adult blood and marrow transplant recipients: Combination therapy with aerosolized ribavirin and intravenous immunoglobulin. *Bone Marrow Transplant.* 2000;25:751–5.
- Krilov LR. Safety issues related to the administration of ribavirin. *Pediatr Infect Dis J.* 2002;21:479–81.
- Li L, Avery R, Budey M, Mossad S, Danziger-Isakov L. Oral versus inhaled ribavirin therapy for respiratory syncytial virus infection after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2012;8:839–44.
- Casey J, Morris K, Narayana M, Nakagaki M, Kennedy GA. Oral ribavirin for treatment of respiratory syncytial virus and parainfluenza 3 virus infections post allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2013;48:1558–61.
- Chávez-Bueno S, Mejias A, Merryman RA, Ahmad N, Jafri HS, Ramilo O. Intravenous palivizumab and ribavirin combination for respiratory syncytial virus disease in high-risk pediatric patients. *Pediatr Infect Dis J.* 2007;26:1089–93.
- Segura S, Cambar FJ, Moreno J, Thió M, Riverola A, Iriondo M, et al. ECMO: experiencia en edad pediátrica. *An Pediatr (Barc).* 2009;70:12–9.
- Peck AJ, Corey L, Boeckh M. Pretransplantation respiratory syncytial virus infection: Impact of a strategy to delay transplantation. *Clin Infect Dis.* 2004;39:673–80.
- Shachor-Meyouhas Y, Zaidman I, Kra-Oz Z, Arad-Cohen N, Kassis I. Detection, control, and management of a respiratory syncytial virus outbreak in a pediatric hematology-oncology department. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2013;35:124–8.