



## Sociedad Chilena de Infectología

### **INFECCIONES POR VIRUS RESPIRATORIOS EN PACIENTES INMUNOCOMPROMETIDOS.**

Las infecciones son la principal causa de muerte entre los pacientes inmunocomprometidos, entre ellos los pacientes en tratamiento antineoplásico, los trasplantados sólidos como los trasplantados de médula ósea. Los virus respiratorios: influenza, virus respiratorio sincicial, adenovirus y virus parainfluenza, representan etiologías virales significativas en patología respiratoria severa entre estos pacientes con importante morbilidad y mortalidad.

La presencia de estos agentes respiratorios en la comunidad es estacional y de predominio en los meses fríos. En el otoño los virus parainfluenza se manifiestan con cuadros de laringotraqueitis en la población sana, sin embargo, se han descrito cuadros de neumonía severa entre los pacientes inmunocomprometidos. En pacientes trasplantados de médula ósea la mortalidad asociada a neumonía es hasta de un tercio de los casos.

Adenovirus circula durante todo el año, causando brotes ocasionales de fiebre faringoconjuntival, conjuntivitis, bronquitis o bronconeumonía, tanto en la comunidad como en recintos hospitalarios. El compromiso respiratorio bajo es en ocasiones secuelante o mortal. En inmunocomprometidos la infección puede manifestarse como una neumonía severa o una infección diseminada, los pacientes de mayor riesgo son aquellos con una inmunodepresión más intensa, los que cursan con un síndrome de rechazo injerto versus huésped, los trasplantados de médula o aquellos que sufren irradiación total. La mortalidad entre estos pacientes oscila entre entre 40% a 100%.

El virus respiratorio sincicial es junto al virus influenza uno de los patógenos de mayor importancia como agente viral respiratorio en sujetos sanos e inmunocomprometidos.

Este artículo contemplará los aspectos preventivos y terapéuticos de los virus Influenza A y B en inmunocomprometidos dejando VRS para una publicación posterior, que preceda al brote anual invernal del año 2003.

#### **Virus Influenza A y B en Inmunocomprometidos:**

La influenza es una causa importante de morbilidad en la población general, concentrándose las infecciones severas y muerte en algunos grupos de personas como

aquellos de edades extremas de la vida, pacientes con patología cardíaca o respiratoria crónica y especialmente aquellos sujetos con alguna condición de inmunodepresión.

La frecuencia de esta infección depende de la edad, de la posibilidad de ponerse en contacto con un sujeto enfermo (hospital o su casa), experiencia inmunológica previa, variante antigénica epidémica, grado del compromiso inmune, y no menos importante de la preocupación y entendimiento de los mecanismos de contagio y prevención entre las personas que viven y cuidan de estos pacientes.

El diagnóstico clínico debe sospecharse ante un cuadro febril agudo con síntomas respiratorios y sistémicos como odinofagia, rinorrea, cefalea, dolores musculares, tos, particularmente si existe el antecedente epidemiológico de circulación del virus en la comunidad y/o contacto con un paciente niño o adulto sintomático.

Las principales complicaciones de la influenza en inmunocomprometidos son la invasión parenquimatosa por el virus provocando neumonía viral, y las sobreinfecciones bacterianas. Entre las complicaciones descritas en los transplantados de órganos sólidos se han reportado la bronquitis obliterante en transplantados de pulmón, rechazo, descompensación hepática en trasplante de hígado y muerte.

### **Excreción viral en pacientes inmunocomprometidos:**

La presencia de un virus influenza A o B en las secreciones respiratorias se asocia con infección actual, no existe el concepto de colonización ni de portación viral. La excreción viral en sujetos sanos dura alrededor de 7 días o mientras duren los síntomas, sin embargo, es importante recordar que la excreción viral en los pacientes inmunocomprometidos es más prolongada, por lo tanto las medidas de control deben considerar a estos pacientes como excretores y potenciales fuentes de contagio durante toda su hospitalización.

En este mismo sentido, cabe destacar, que se han aislado virus influenza resistentes al tratamiento antiviral a partir de muestras obtenidas de sujetos transplantados expuestos a Amantadina en dosis terapéuticas durante el episodio agudo de influenza, fenómeno explicado en parte por los períodos de excreción viral más prolongados que se observan en este grupo de pacientes. Estas cepas virales resistentes se pueden transformar en causas de brotes intrahospitalarios que deben ser sospechados y tratados con otras drogas antivirales como los bloqueadores de neuraminidasa.

### **Diagnóstico de Laboratorio:**

Detección de antígenos: Se puede utilizar la técnica de Inmunofluorescencia o Elisa de membrana (Test-Pack). Ambos con buenas sensibilidades, superiores a 90% para el virus A y 83% para Influenza B en inmunofluorescencia y, 85 a 90% con técnica de test pack. La inmunofluorescencia es una técnica que se encuentra implementada a lo largo de todo el país y que permite la entrega de resultados en el día. El uso del test pack tiene la

ventaja de su rapidez y posibilidad de ser realizado sin necesidad de una gran infraestructura de laboratorio. Tiene la desventaja que no permite evaluar si la muestra contiene una buena cantidad de células.

Cultivo viral: tiene un buen rendimiento, sin embargo, requiere de la infraestructura de un laboratorio con personal entrenado en cultivos celulares y diagnóstico virológico. Es de gran importancia epidemiológica para la correcta tipificación de la cepa circulante y de estudios de sensibilidad antiviral.

Técnicas de biología molecular: en nuestro medio no son técnicas de rutina para el diagnóstico de infecciones respiratorias virales, sin embargo, su uso teórico para diagnóstico virológico en la población inmunocomprometida ofrece la ventaja de, una alta sensibilidad y rapidez en la entrega de resultados, como también la del uso de algún método de toma de muestra, como el lavado nasal, en situaciones en que el aspirado o hisopado nasofaríngeo pueda estar contraindicado por fenómenos hemorrágicos.

Adicionalmente, existe la posibilidad de entregar resultados cuantificados rápidos para más de una etiología infecciosa a partir de una misma muestra usando técnicas de PCR múltiple.

### **Vacuna de influenza**

La recomendación actual es la vacunación anual de todos los sujetos inmunocomprometidos, exceptuando los pacientes transplantados de médula durante su primer año post trasplante, debido a que no se ha observado respuesta inmune adecuada postvacuna.

Todos los niños inmunocomprometidos con recuentos de linfocitos de más de 400 cel y más allá de los primeros seis meses de trasplante pueden recibir la vacuna, los porcentajes de eficacia son variables, siendo los trasplantados renales y los de hígado los que responden en forma más similar a la población control.

En consideración a esta eficacia variable, su uso no debe descuidar el cumplimiento de todas las otras medidas preventivas para evitar un potencial contagio, tales como la vacunación de los contactos, y el uso de antivirales profilácticos o terapéuticos según corresponda.

La vacuna, es segura y no se ha demostrado su rol como desencadenante de rechazo de trasplante.

### **Características de la vacuna influenza recomendada para el año 2003.**

La vacuna influenza es una vacuna trivalente, compuesta por tres virus inactivados, (no vivos), con dos variantes de Influenza A (H3N2 y H1N1) y una cepa de virus influenza

B. Esta vacuna es fragmentada y dependiendo del fabricante altamente purificada. Por ser producida en huevos embrionados de gallina puede contener trazas de residuos de proteínas de este origen.

Para el año 2003 la vacuna debe tener la siguiente composición antigénica:

Una cepa análoga al virus A/New Caledonia/20/99 (H1N1)

Una cepa análoga al virus A/Moscow/10/99 (H3N2)

Una cepa análoga al virus B/Hong Kong/330/2001

#### **Plazos para administrar la vacuna:**

La vacunación antigripal debe ser administrada antes del brote anual de influenza, que habitualmente se presenta entre Mayo y Junio de cada año. La campaña de vacunación del Ministerio de Salud se realiza durante el mes de Marzo-Abril.

El tiempo mínimo para desencadenar una respuesta inmune son 15 días, sin embargo, hay que recordar que aquellos que no han tenido experiencia inmunológica con el virus influenza como los niños entre los 6 meses y los 9 años deben recibir dos dosis separadas por 4 semanas. Este concepto debería cobrar especial importancia al momento de vacunar a un paciente pediátrico o adulto trasplantado de médula quien ha perdido toda memoria inmunológica luego del trasplante.

Dosis de la vacuna:

<b>Edad</b>	<b>Dosis</b>	<b>Nºdosis</b>
6 meses a 3 años	0,25 ml**	2
3 a 8 años	0,5 ml **	2
> 8 años	0,5 ml	1

\*\* Las dos dosis se indican cuando el paciente no ha tenido vacunación previa o no ha tenido influenza. El tiempo que debe mediar entre las dosis es de 4 semanas.

Contraindicaciones al uso de la vacuna:

- Reacción anafiláctica a la proteína del huevo
- Menores de 6 meses.
- Enfermedad febril aguda (no deben ser vacunadas hasta que el cuadro febril haya cedido)
- Mujeres embarazadas hasta las 14 semanas de gestación.

No son contraindicación para la administración de la vacuna:

- Infecciones respiratorias altas leves o rinitis alérgica.
- Mujeres embarazadas con más de 14 semanas de gestación
- Mujeres en etapa de lactancia.
- Pacientes con infección por VIH
- Pacientes en diálisis
- Administración de otra vacuna en forma simultánea, especialmente en niños mayores de 6 meses que deben recibir las dosis que correspondan a su esquema de vacunación ordinario. La administración simultánea de la vacuna influenza y las vacunas de rutina no tiene contraindicación.
- No hay contraindicación de recibir vacuna si la época epidémica ya ha comenzado, sólo se corre el riesgo de enfermar durante el período de seroconversión a las cepas de la vacuna.

Personas que pueden transmitir la influenza a los pacientes de alto riesgo:

- Las personas que cursan con una infección clínica clásica u oligosintomática son potenciales agentes transmisores del virus a los pacientes de alto riesgo de complicaciones derivadas de la infección por virus influenza. Este grupo corresponde a todas aquellas personas que toman contacto directo con el paciente inmunosuprimido principalmente los miembros del grupo familiar, tanto niños como adultos, el personal médico y paramédico.

- Este grupo debe ser oportunamente identificado y vacunado con las dosis que le correspondan a su edad.

Antivirales específicos

### **Terapia profiláctica:**

Su principal indicación es para aquellos pacientes que tienen contraindicación de recibir la vacuna, o que habiendo sido vacunados su respuesta de anticuerpos será insuficiente, como es el caso de los pacientes transplantados de médula ósea durante los primeros 12 meses post trasplante o en terapia inmunosupresora actual.

Las situaciones en que la profilaxis debe ser considerada son ante un contacto con un paciente enfermo con influenza o durante toda la época del brote. En el primer caso la duración de la profilaxis es más breve y deberá considerar la situación en particular en que el paciente se expuso al contagio. El tiempo sugerido es durante la presencia de los síntomas del contacto o durante 5 días como en tratamiento.

Puede usarse Amantadina en niños de un año o mayores en las dosis terapéuticas u Oseltamivir a partir de los trece años, la dosis en este caso es de 75 mg una vez al día.

### **Uso terapéutico:**

Amantadina, inhibidor de la proteína M2, bloquea el ingreso del virus Influenza A a la célula respiratoria

Indicación en pacientes con diagnóstico de Influenza A.

Dosis : 1 a 9 años 5 mg/Kg/día. Dosis máxima 150 mg al día.

10 a 65 años 200 mg/ día (100 mg dos veces al día).

Mayores de 65 años 100 mg una vez al día.

Para niños que pesen menos de 40 kg , independiente de su edad, se recomienda usar la dosis de 5 mg/Kg/día.

Presentación: Prayanol ® cápsulas de 100 mg , envase de 20 cápsulas

Duración del tratamiento 3 a 5 días o hasta 48 hrs sin síntomas

Oseltamivir, bloqueador de neuraminidasa.

Indicación en pacientes con Influenza A o B, se puede usar a partir del año de edad.

Dosis: Menores de 15 Kg, 30 mg dos veces al día.

15 a 23 Kg, 45 mg dos veces al día.

23 a 40 Kg, 60 mg dos veces al día.

Más de 40 Kg, 75 mg dos veces al día.

Duración del tratamiento: 5 días

Presentación: Tamiflu ® cápsulas de 75 mg, envase de 10 cápsulas.

**Medidas de Control:**

Además de las precauciones estandar se recomienda uso de mascarilla en la atención del paciente, aislamiento individual en casos confirmados, (idealmente con presión negativa), en aquellos centros que se disponga de ellos, aislamiento en cohorte en situaciones de brote en el hospital.

Supervisión estricta del cumplimiento del lavado de manos por el personal y los familiares.

Restricción de las visitas y exclusión laboral de todo personal con síntomas sospechosos de influenza.

Vacunación anticipada del personal de salud.

## **Bibliografía.**

1. División Rectoría y Regulación, DAP, Circular 15AE/Nº 35, del 29 de Noviembre del 2003.
2. MMWR, Prevention and Control of Influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. April 12, 2002, Vol 51, Nº RR-3
3. Nosocomial Spread of Viral Diseases. Celia Aitken and Donald Jefries. Clinical Microbiology Reviews; July 2001, 528-546.
4. Viral infections in immunocompromised patients: what's new with respiratory viruses?. Michael Ison and Frederick Hayden. Current Opinion in Infectious Diseases, 2002, 15:355-367.
5. Common Emergence of amantadina- and rimantadine- resistant influenza A viruses in symptomatic immunocompromised adults. Englund JA, Champlin RE, Wyde PR, et al. Clin Infect Dis 1998;26:1418-24

Comité de Inmunocomprometidos, SOCHINF

Dra. Marcela Ferrés G

Laboratorio de Infectología y Virología Molecular

Escuela de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile

24 de Marzo del 2003