

Virus Respiratorio Sincitial en Adultos no Inmunocomprometidos

Resumen objetivo elaborado

por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo

Respiratory Syncytial Virus-associated Acute Respiratory Illness in Adult Non-immunocompromised Patients: Outcomes, Determinants of Outcomes, and the Effect of Oral Ribavirin Treatment

de

Wongsurakiat P, Sunhapanit S, Muangman N

integrantes de

Mahidol University, Bangkok; Uttaradit Hospital, Tha It, Tailandia

El artículo original, compuesto por 13 páginas, fue editado por

Influenza and Other Respiratory Viruses

16(4):767-779, Jul 2022



La enfermedad respiratoria aguda grave asociada con el virus respiratorio sincitial es una causa importante de morbilidad y mortalidad. La disfunción renal, el uso de corticoides por vía sistémica y la infección bacteriana se vinculan con evolución clínica desfavorable, mientras que la indicación de ribavirina oral podría mejorar la supervivencia en estos pacientes.

Introducción

El virus respiratorio sincitial (VRS) es una causa común de enfermedad respiratoria aguda (ERA) en adultos. Se estima que entre el 10% y el 13% de los adultos internados por enfermedad respiratoria aguda asociada con el VRS (ERA-VRS) requieren cuidados intensivos, y que entre el 3% y el 17% deberán ser sometidos a asistencia ventilatoria mecánica. La morbilidad y la mortalidad vinculadas con el VRS son comparables a las de la infección por virus de la influenza. En pacientes con infección por el virus de la influenza, el tratamiento antiviral, la infección bacteriana secundaria y el tratamiento con corticoides influyen significativamente en la supervivencia. Sin embargo, el impacto de estos factores en la evolución clínica de pacientes con ERA-VRS aún no ha sido dilucidado; cabe mencionar que las opciones de tratamiento antiviral en la infección por VRS son limitadas. La ribavirina en aerosol está aprobada para el tratamiento de la infección por VRS en pacientes pediátricos, pero no en adultos; en la población adulta, la ribavirina solo se utiliza sin aprobación y en receptores de trasplantes con compromiso inmunológico importante. Sin embargo, la ribavirina en aerosol se asocia con costos elevados y con riesgo laboral para los trabajadores de la salud expuestos al fármaco, motivos por los cuales se suele utilizar ribavirina por vía oral; de hecho, la mayoría de los estudios al respecto sugirieron eficacia similar para la ribavirina oral e inhalada. No obstante, se dispone de muy poca información acerca de la eficacia de la ribavirina oral en adultos no inmunocomprometidos con infección por VRS. La infección por VRS se asocia con inflamación e hiperreactividad de las vías respiratorias y puede exacerbar enfermedades respiratorias crónicas subyacentes. Los corticoides se recetan con mucha frecuencia para el broncoespasmo, comúnmente vinculado con la infección por VRS. En este contexto, el objetivo de este estudio fue determinar la evolución clínica

de pacientes internados con ERA-VRS, identificar los factores asociados de forma independiente con la evolución clínica y conocer los efectos del tratamiento con ribavirina oral sobre la evolución de los pacientes.

Pacientes y métodos

El estudio retrospectivo se llevó a cabo en un centro de referencia nacional terciario universitario con 2300 camas en Bangkok, Tailandia, con una cohorte de adultos internados por ERA-VRS entre enero de 2014 y abril de 2019. Los pacientes con infección por VRS se identificaron a partir de los códigos de la ICD-10. La infección por VRS se confirmó con reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR, por su sigla en inglés) en hisopado de fauces, hisopado nasal, aspirado nasofaríngeo, esputo o lavado broncoalveolar. Se analizaron pacientes de 18 años o más, con signos o síntomas de ERA (dos o más síntomas respiratorios, entre ellos tos, disnea, dolor torácico pleurítico o dificultad respiratoria) y con diagnóstico de infección por VRS dentro de las 48 horas posteriores a la internación. Se tuvieron en cuenta la edad, el sexo, las comorbilidades (pulmonares, cardiovasculares, hepáticas, renales, neoplasias y diabetes), el estado funcional (independiente o dependiente) y el momento de inicio de la enfermedad. Se registraron los siguientes datos clínicos al ingreso: síntomas y signos de presentación, alteraciones mentales, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria y presión arterial. Se consideró la necesidad de ventilación mecánica invasiva o no invasiva y de tratamiento con vasopresores durante las primeras 48 horas de internación. También se documentaron los hallazgos radiológicos de tórax (infiltrados, número de lóbulos afectados, compromiso unilateral o bilateral y derrame pleural) y los parámetros de laboratorio (hemograma completo, parámetros químicos y análisis de gases en sangre arterial). En ausencia de análisis

de gases en sangre arterial, la PaO₂ se estimó a partir de la saturación de oxígeno medida por oximetría de pulso (SpO₂). Se registraron todos los estudios microbiológicos realizados para la detección de infección bacteriana. Se consideraron cuatro tipos de tratamientos indicados durante la internación: ribavirina en una o más dosis, corticoides por vía sistémica, broncodilatadores por vía inhalatoria y antibióticos indicados durante las primeras 24 horas de internación. La ERA grave se definió según los criterios de la *Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society* (IDSA/ATS) para la neumonía adquirida en la comunidad (NAC) grave. El criterio principal de valoración fue la mortalidad por cualquier causa dentro de los 30 días que siguieron a la internación. El criterio secundario de valoración fue la duración de la internación, valorada a partir del número de días con vida y de alta (días libres de hospitalización) dentro de los 30 días posteriores al ingreso hospitalario. Las proporciones se compararon con prueba de chi al cuadrado o prueba exacta de Fisher para las variables categóricas, y prueba no paramétrica de la *U* de Mann-Whitney o de la *t* no pareada para variables continuas. Se estimó la supervivencia y se realizaron análisis de regresión de Cox univariados y multivariados para determinar los factores predictivos de mortalidad mediante la estimación de los *hazard ratios* (HR) brutos y ajustados (HRa) con intervalos de confianza del 95% (IC 95%). El tiempo hasta el alta con vida y hasta el deceso se estimó con curvas de Kaplan-Meier; los valores de *p* < 0.05 se consideraron estadísticamente significativos.

Resultados

Se analizaron 175 pacientes adultos con ERA-VRS adquirida en la comunidad. Todos los casos ocurrieron durante la temporada de lluvias e invierno en Tailandia. La edad promedio de los pacientes fue de 76 años y el 94.3% tenía una o más comorbilidades. El 90.6% de los pacientes tenía infiltrados en la radiografía de tórax; el 44.6% de los sujetos cumplía los criterios diagnósticos para ERA grave. El 20.6% de los pacientes requirió ventilación mecánica invasiva, el 6.3% necesitó tratamiento con vasopresores y el 32% presentó ERA grave según los criterios menores de la IDSA/ATS para la NAC grave. Otros 7 (4%) pacientes requirieron ventilación mecánica invasiva durante la hospitalización.

Un total de 99 (56.6%) pacientes recibieron tratamiento con ribavirina oral. De ellos, 64 (64.6%) recibieron tratamiento dentro de las 24 horas posteriores al ingreso y 89 (89.9%) fueron tratados en el transcurso de las 48 horas posteriores al ingreso. Por lo general, la ribavirina se indicó en dosis de carga de 600 mg, seguida de 200 mg tres veces

por día durante 7 días. La prescripción de ribavirina fue más común entre los pacientes con enfermedades pulmonares crónicas, ERA grave y con infiltrados en la radiografía de tórax. No se refirieron eventos adversos graves relacionados con la ribavirina. Cincuenta y dos (29.7%) pacientes recibieron tratamiento con corticoides sistémicos y 157 (89.7%) individuos recibieron terapia broncodilatadora por vía inhalatoria durante la internación. Los pacientes tratados con ribavirina recibieron, con mayor frecuencia, corticoides sistémicos o broncodilatadores por vía inhalatoria.

En 41 (23.4%) enfermos se detectó infección bacteriana durante la internación. Treinta (17.1%) pacientes tuvieron infección bacteriana simultánea y 18 (10.3%) presentaron sobreinfección bacteriana. La sobreinfección bacteriana fue más común entre los sujetos que recibieron corticoides (19.2% respecto de 6.5%, *p* = 0.01). Inicialmente se indicaron antibióticos en 150 (85.7%) pacientes; un total de 12 (6.9%) individuos tuvieron infección hospitalaria no respiratoria.

La mortalidad global a los 30 días fue del 7.4%. La mortalidad entre los pacientes con ERA no grave y con ERA grave fue del 1.04% y del 15.4%, respectivamente. En el análisis de Cox de variables múltiples, la tasa de filtración glomerular estimada < 50 ml/min/1.73 m², la ERA grave, el uso de corticoides sistémicos y la infección bacteriana fueron factores predictivos independientes de la mortalidad a los 30 días. El tratamiento con ribavirina fue el único factor asociado de forma independiente con menor riesgo de mortalidad (HRa de 0.19; IC 95%: 0.04 a 0.9, *p* = 0.03).

La mediana de la internación fue de 9 días (rango intercuartílico de 6 a 15 días). En el análisis multivariado, las ERA graves, el uso de corticoides sistémicos, las infecciones bacterianas, los niveles bajos de hemoglobina, el uso de broncodilatadores y las infecciones intrahospitalarias no respiratorias se asociaron de forma independiente con mayor tiempo hasta el alta hospitalaria con vida a los 30 días posteriores al ingreso.

Conclusión

Las ERA-VRS se asocian con mortalidad significativa y con costos importantes para los sistemas de salud. Los resultados de este estudio sugieren que el tratamiento con ribavirina por vía oral podría mejorar la supervivencia en estos pacientes. Es importante reconocer precozmente la infección por VRS en individuos hospitalizados con ERA y, en estos casos (especialmente en pacientes con ERA grave), se debería considerar el tratamiento con ribavirina oral. No obstante, se requieren ensayos controlados y aleatorizados para confirmar las observaciones alentadoras del presente estudio.