

Curso “Infecciones en huésped inmunocomprometido”

Unidad 4: Infecciones en pacientes con inmunodepresión leve y moderada

TABLA DE CONTENIDOS

Tabla de contenidos	- 1 -
Introducción	- 2 -
Clasificación de los huéspedes inmunocomprometidos (HIC)	- 3 -
A: inmunosupresión severa no HIV	- 3 -
B: inmunodepresión severa HIV.....	- 3 -
C: inmunodepresión leve-moderada	- 4 -
Enfermedades reumatológicas	- 5 -
Efectos inmunosupresores de los corticoides	- 6 -
Otros eventos relacionados con el uso crónico de corticoides.....	- 7 -
Patógenos relacionados con el uso crónico de corticoides	- 9 -
Prevención	- 16 -
A modo de cierre	- 17 -
Bibliografía	- 18 -

INTRODUCCIÓN

El tema que veremos en esta Unidad son las infecciones que pueden ocurrir en huéspedes con un grado de inmunocompromiso leve a moderado.

Como sabemos, al ingresar un patógeno en el organismo, su efecto depende, entre otros factores, de la virulencia del microorganismo y de su interacción con el sistema inmune. Ciertas enfermedades preexistentes del individuo contribuyen, de modo independiente, a una mayor susceptibilidad tanto para adquirir una infección como para combatirla. Por lo tanto, conocer el defecto inmunológico del paciente nos ayuda a reconocer cuáles son los patógenos que lo pueden afectar con mayor frecuencia.

Existe un gran número de patologías que determinan que el sistema inmune no responda correctamente. Dentro de esta amplia gama de enfermedades, se encuentran algunas patologías con las que, frecuentemente, nos enfrentamos en la práctica diaria, como por ejemplo, las enfermedades reumáticas, y otras no tan frecuentes, como las inmunodeficiencias.

Para comenzar con el tema, creemos conveniente presentarles una clasificación de los pacientes según el grado de inmunosupresión y en qué grupo de pacientes están presentes

CLASIFICACIÓN DE LOS HUÉSPEDES INMUNOCOMPROMETIDOS (HIC)

El Centro para el Control y Prevención de Enfermedades, de Atlanta, Estados Unidos (CDC, por su sigla en inglés), ha establecido la siguiente clasificación para estas patologías:

- A: inmunosupresión severa no HIV
- B: inmunodepresión severa HIV.
- C: inmunodepresión leve–moderada

Detengámonos en cada una de estas instancias de inmunodeficiencia.

A: inmunosupresión severa no HIV

Este primer nivel de las incluye las siguientes patologías:

- Inmunodeficiencias congénitas.
- Leucemia.
- Linfomas.
- Pacientes que se encuentran bajo tratamiento de quimioterapia o radioterapia.
- Pacientes que se encuentren tomando dosis altas de esteroides (se define como "dosis altas" a las tomas de más de 2 mg /kg/día de prednisona o más de 20 mg/día, por un lapso mayor a dos semanas, o sus equivalentes), o medicación genéricamente denominada "biológicos".

B: inmunodepresión severa HIV

En general, por encima de 500 CD4 no hay infecciones marcadoras, aunque también depende de las subpoblaciones de CD4 disponibles y que aún no podemos medir.

C: inmunodepresión leve-moderada

Es este apartado se incluyen:

- Insuficiencia renal con o sin síndrome nefrótico
- Diabetes.
- Cirrosis.
- Asplenia anatómica o funcional.
- Enfermedades reumatológicas sin tratamiento.
- Quemados.
- Desnutrición calórico proteica.

Veamos, en el siguiente cuadro, qué alteraciones de la inmunidad encontramos en las patologías que con frecuencia enfrentamos en la práctica diaria.

Cuadro 1. Alteraciones de la inmunidad

Grupo	L y B	L y T	NK	Citok	PMN-MO	Comp.	Piel y mucosa
<i>Edad</i>	*	*		*	*		*
<i>Diabetes</i>					*	*	*
<i>Alcoholismo</i>	*	*	*		*	*	*
<i>Cirrosis</i>		*				*	
<i>Maltutrición</i>		*	*	*	*	*	*
<i>L Renal</i>		*			*		*
<i>Corticoides</i>	*	*			*		*
<i>Abuso de drogas</i>		*			*		*

LyB: linfocitos B; LyT: linfocitos T; NK: natural killer; Citok: citoquinas; PMN-MO: polimorfonucleares-mononucleares; Comp: complemento.

En esta Unidad nos interesa el último apartado de la clasificación del CDC, haciendo hincapié en las enfermedades reumatológicas, tema que veremos a continuación.

ENFERMEDADES REUMATOLÓGICAS

Cuando hablamos del sistema inmune, no debemos olvidar que una de sus funciones más críticas es diferenciar lo propio de lo no propio. Cuando este mecanismo falla, aparecen las llamadas **enfermedades reumáticas o reumatológicas**.

La forma más frecuente de clasificar estas enfermedades es entre **órgano específicas** (o de tipo celular único) y **sistémicas**. Veamos algunos ejemplos de cada tipo:

- **Órgano específicas o tipo celular único:** tiroiditis de Hashimoto, diabetes insulino dependiente, *miastenia gravis*, gastritis atrófica, colitis ulcerosa, cirrosis biliar primaria, glomerulonefritis membranoproliferativa, hepatitis autoinmune, encefalomiелitis y *goodpasture*.
- **Sistémicas:** lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoidea, síndrome de Sjögren, esclerodermia, dermatomiositis, síndrome de Reiter, poliarteritis nodosa, etcétera.

Es bien conocido que el 50% de los pacientes reumatológicos, principalmente los pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES), presentan infecciones recurrentes y severas en el transcurso de su enfermedad, siendo esta la **primera causa de muerte**.

Además del riesgo por la enfermedad en sí misma, estas patologías conllevan un riesgo mayor de anormalidades metabólicas, entre las que deben destacarse la insuficiencia renal, malnutrición, síndrome antifosfolípido y otras alteraciones

devenidas de bicitopenias o tricitopenias que acrecientan la inmunodeficiencia del paciente.

Además, el tratamiento que reciben estos pacientes en general es medicación inmunosupresora y, por lo tanto, empeora el cuadro.

Dentro de la medicación inmunosupresora, el fármaco que se utiliza con mayor frecuencia son los corticoides, por lo que creemos importante dedicarle un apartado a esta droga.

EFFECTOS INMUNOSUPRESORES DE LOS CORTICOIDES

Los corticoides comenzaron a usarse en 1948 en el tratamiento contra la artritis reumatoidea y, luego, su utilización se extendió a otras patologías. Estos fármacos interfieren con los mecanismos de defensa del huésped.

Ahora bien, no todo paciente que recibe corticoides está inmunosuprimido. Para que se alcance ese efecto, debe recibir dosis mayores a 20 mg/día por un período mayor a dos semanas. Las dosis menores o por períodos de tiempo cortos no son inmunosupresoras, como pueden ver en el cuadro 2.

Cuadro 2. Dosis de corticoides inmunosupresora

Sí	Prednisona > 2 mg/kg/ día > 2 sem
No	dosis bajas, días alternos, acción corta < 2 semanas aerosol tópico intraarticular

Como ya lo hemos mencionado, el riesgo de infección por corticoterapia está asociado a la dosis y a su duración. En un metaanálisis en que se incluyeron 71 estudios controlados, se detectó el 12.7% de complicaciones infecciosas en pacientes con tratamiento con esteroides *versus* el 8% en el grupo control (R.R: 1.6). Este riesgo no está incrementado en quienes reciben menos de 10 mg/día de Prednisona o dosis acumuladas menores a 700 mg.

Está demostrado que una sola dosis de corticoides produce leucocitosis neutrofílica con linfopenia relativa entre las cuatro a seis horas luego de su administración. Veamos qué significa exactamente esta afirmación.

- **Leucocitosis con neutrofilia:** se produce porque el corticoide, a este nivel, produce la disminución de la migración de los polimorfonucleares (PMN) al sitio inflamado, por inhibición de la quimiotaxis.
- **Linfocitopenia:** Se genera una depleción selectiva de linfocitos T circulantes (lo que ocurre, en realidad, es una redistribución) y, de esta forma, disminuye la fagocitosis y se inhibe la producción de inmunoglobulinas.

Si bien lo que explicamos recién es solo un cambio en la fórmula leucocitaria, este proceso implica una serie de eventos a los cuales nos referiremos a continuación.

Otros eventos relacionados con el uso crónico de corticoides

- **Aumentan el riesgo de infección diseminada**, ya que la primera barrera de defensa natural del individuo son la piel y mucosas, y los corticoides producen atrofia y retraso en la cicatrización de heridas. Un típico caso es la bursitis de los codos en pacientes con corticoterapia.
- Generalmente, estas drogas se asocian a inhibidores de la bomba de protones y, está documentado que las alteraciones en el Ph gástrico favorecen las **infecciones por *Salmonella* y *Campylobacter***.

- Estas drogas actúan a nivel del tejido linfoideo intestinal, alterando tanto la inmunidad celular como la humoral (IgA e IgG), y la secreción de inmunoglobulinas (Ig) la cual es crítica para el control de infecciones (entre ellas, las producidas por *Cándida* y *Giardia*). También se ha documentado la inhibición de la fagocitosis y de la actividad bacteriana.
- Es frecuente, por la patología de base que presentan estos pacientes, encontrar un **déficit nutricional asociado** al uso de corticoides. En la desnutrición, se observa una disminución de la producción de las fibronectinas, lo que favorece la colonización de la orofaringe por microorganismos patógenos, como por ejemplo, *Pseudomonas*, *E. coli* y *Streptococcus*. Esto aumenta el riesgo de portación de gérmenes potencialmente patógenos y, por consiguiente, la posibilidad de sufrir una infección posterior.
- **Disminuyen la producción de IL1 y FNT**; con el tiempo, esta menor producción de mediadores ocasiona:
 - Supresión prolongada de la inmunidad celular: al haber menor funcionamiento de los linfocitos T (CD4), existe mayor riesgo de infecciones oportunistas.
 - Riesgo aumentado de infecciones post quirúrgicas, como la dehiscencia de heridas, porque interfieren en la proliferación de fibroblastos, en la síntesis del colágeno y alteran la función de las células fagocíticas.
 - Hipocomplementemia, con reducción en la producción de Ig.
 - Disminución de la capacidad de eliminación de microorganismos, debido al rol del sistema reticuloendotelial (SRE) y esplénico.



No debemos olvidar que los corticoides inhiben el eje corticosuprarrenal, por lo cual, ante situaciones de stress, debemos realizar un tratamiento de reemplazo para evitar la insuficiencia suprarrenal.

Patógenos relacionados con el uso crónico de corticoides

Los microorganismos más frecuentemente relacionados con estas infecciones son:

Bacterias	<i>Staphylococcus aureus, Streptococcus, Listeria monocytogenes, Nocardia asteroides, Rhodococcus equi, Salmonella spp. y Mycobacterium tuberculosis.</i>
Hongos	<i>Cándida spp, Aspergillus, Cryptococcus neoformans, Fusarium spp, Histoplasma capsulatum, Penicillium marneffeii y Zygomycetes.</i>

La realidad a la cual nos enfrentamos diariamente en nuestra práctica clínica es que el paciente no se presenta con signos o síntomas característicos de una determinada patología. Lo más frecuente es que nos consulte por afección de un aparato (por ejemplo, esofagitis, diarrea, etcétera). Por esto, creemos que una forma práctica de enfocar este problema es plantearnos las infecciones por aparato comprometido.

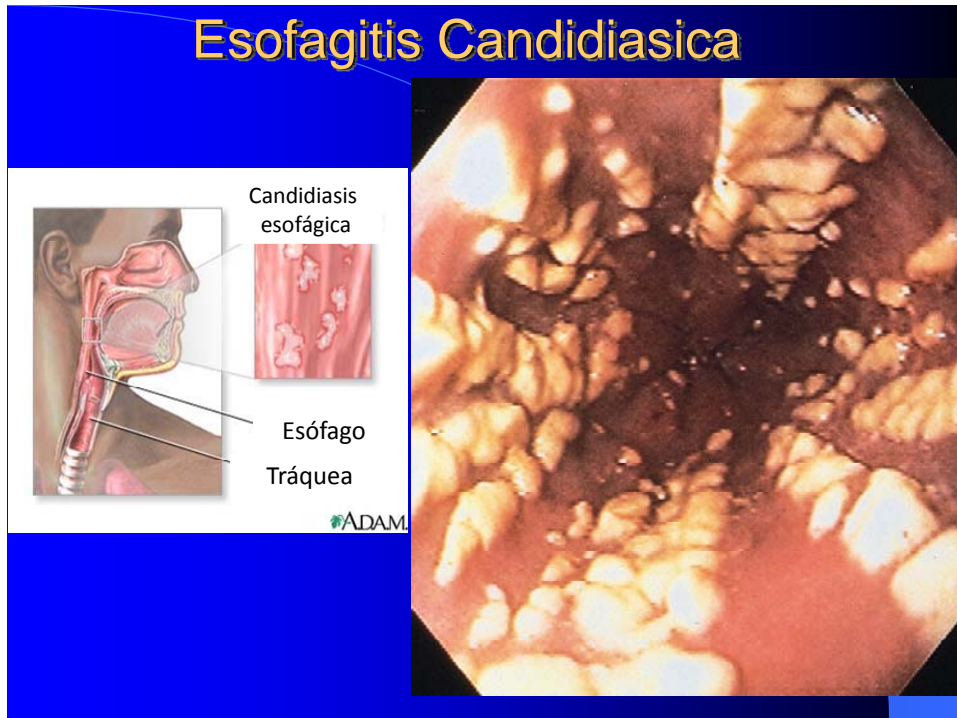
Orofaringe y esófago

ESOFAGITIS POR *CÁNDIDA*

La **esofagitis por *Cándida*** es la infección más común del tracto gastrointestinal (GI). Sus principales factores de riesgo son los corticoides, la DBT y la antibióticoterapia previa. En el 50 % de los pacientes inmunosuprimidos, se presenta con odinofagia. El compromiso de faringe posterior, la disfagia y el dolor retroesternal son síntomas evocadores de esofagitis.

Veamos con qué imagen nos encontramos al realizar una endoscopia en estos pacientes.

Imagen 1. Esofagitis candidiásica



Lo más característico es la presencia de las membranas blanquecinas que suelen distribuirse a los largos del esófago. Generalmente, esta misma imagen puede observarse en la cavidad oral.

ESOFAGITIS POR HERPES SIMPLEX (HVS)

La forma más frecuente de presentación de esta esofagitis es con odinofagia, disfagia y presencia de úlceras orales al examen físico. Menos frecuentemente, puede presentar náuseas, vómitos, anorexia, dolor pleurítico y obstrucción. La presencia de fiebre y dolor abdominal nos debe hacer sospechar de una peritonitis secundaria a perforación esofágica o infección diseminada.

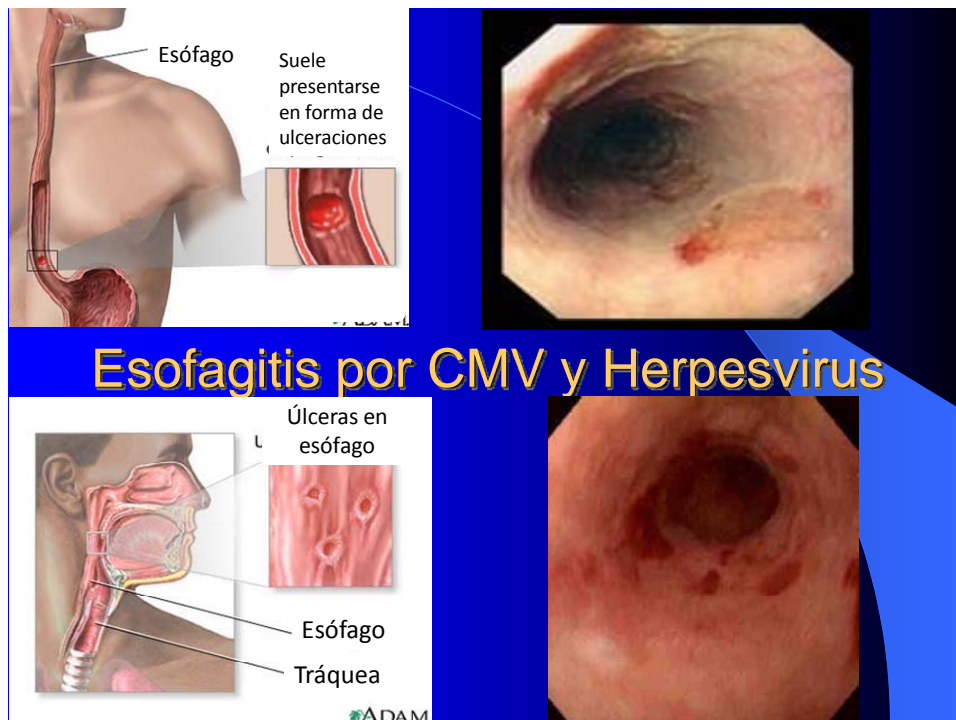
Un porcentaje bajo de pacientes con esofagitis por HVS que sufren un traumatismo de la mucosa esofágica (por SNG, intubación orotraqueal, etcétera) puede complicarse con neumonitis.

ESOFAGITIS POR CITOMEGALOVIRUS (CMV)

Suele evidenciarse en pacientes con mayor inmunocompromiso, produce daño directo de la mucosa, generando úlceras o sangrado. Este virus posee un efecto inmunomodulador, por lo cual constituye un cofactor de otras infecciones, entre las que cabe destacar el *Aspergillus*. Es frecuente su localización en más de un órgano, es decir, que se presente como infección diseminada, por ejemplo en páncreas, hígado, duodeno, pulmón y retina.

El **diagnóstico** se realiza por medio de la biopsia, en la que se evidencian los cuerpos de inclusión. Nuevamente en este caso, la endoscopia digestiva es de gran utilidad ya que nos orienta hacia el diagnóstico. Veamos en las siguientes imágenes qué podemos encontrar.

Imagen 2. Esofagitis por CMV



Si bien el dato positivo de la endoscopia será la presencia de úlceras en la mucosa esofágica, es necesaria la toma de biopsia de la lesión, ya que debemos observar en la anatomía patológica el efecto citopático del virus para realizar el diagnóstico confirmatorio de esofagitis por CMV.

Intestino

A nivel de intestino también puede presentarse enfermedad por CMV, aunque debemos tener en cuenta otros patógenos tales como *Listeria*, *Mycobacterias* atípicas, *Ciclospora*, *Strongyloides*, *Giardia* y *Clostridium difficile*, que son importantes considerar en el diagnóstico diferencial. Debemos tener especial cuidado si el paciente viene de áreas geográficas endémicas de parasitosis como *Strongyloides* y *Chagas*, entre otras.

También, estos pacientes pueden presentar cuadros clásicos, como diverticulitis, colecistitis, tiflitis e infecciones perirrectales. Siempre hay que considerar patologías preexistentes, por ejemplo, enfermedad inflamatoria intestinal.



Debemos tener muy en cuenta que las manifestaciones abdominales están solapadas por el tratamiento inmunosupresor, es decir, que un paciente puede tener peritonitis por una perforación intestinal y, sin embargo, no presentarse con los signos típicos descriptos, como dolor a la descompresión, abdomen en tabla, etcétera. Por este motivo, es importante ser agresivo con los métodos diagnósticos.

Veamos algunos ejemplos de infecciones a nivel intestino.

GASTROENTERITIS POR CAMPYLOBACTER, LISTERIA Y SALMONELLA

Recordemos que estos patógenos pueden encontrarse como portadores asintomáticos. En pacientes con inmunocompromiso, el riesgo de diseminación extraintestinal es mayor (del 20% vs. el 1%). Hay que estar muy alerta para detectar síntomas neurológicos y, así, poder descartar compromiso del SNC. Siempre hay que realizar hemocultivos e iniciar tratamiento antibiótico.

ENTERITIS POR PARÁSITOS

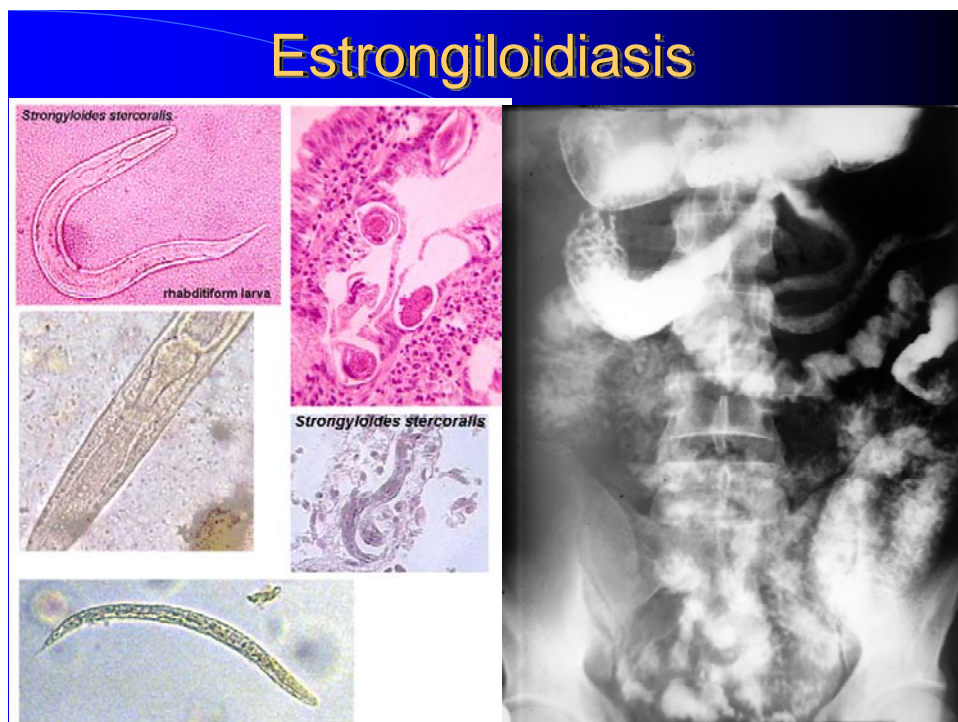
Estos parásitos pueden ser *Cryptosporidium*, *Cyclospora*, *Giardia*, *Strongyloides*, *Isospora*, *E. histolytica*, *Leishmania* y *B. hominis*. Pero, por su gravedad, trataremos aquí la infección por ***Strongyloides***.

En pacientes con tratamiento inmunosupresor previo, hay que sospecharlo si el paciente reside o residió en una zona endémica. El **diagnóstico** de *Strongyloides* se puede realizar por parasitológico en materia fecal, pero tiene más rédito el aspirado duodenal. En estos pacientes, es mucho más frecuente la hiperinfección, que suele presentarse con eosinófilos normales e infiltrados pulmonares difusos; en un porcentaje bajo de pacientes, puede complicarse con meningitis por bacilos Gram negativos. Se debe estudiar también a todo el grupo familiar y a las mascotas (perros, gatos, monos, etcétera).

En esta patología, las recaídas son frecuentes, por lo cual el seguimiento del paciente debe ser muy estricto luego del tratamiento.

Veamos algunas imágenes de este parásito y las lesiones que produce en el tubo digestivo.

Imagen 3. Estrongiloidiasis



Como recordarán, el *Strongyloides* es un parásito que mide 2 mm de largo, por lo cual no lo veremos a simple vista en la materia fecal. A nivel intestinal, el sobrecrecimiento del parásito produce un trastorno de la absorción y, por consiguiente, diarrea y desnutrición.

ENTERITIS POR *MYCOBACTERIAS*

Recordemos que el tracto GI es el sitio más frecuente de reactivación extrapulmonar de la tuberculosis (TBC). En zonas endémicas, luego de un tratamiento inmunosupresor, esta infección oscila entre el 0.35% al 15% de los pacientes. Suele presentarse como fiebre de origen desconocido (FOD), dolor abdominal y/o hematoquezia. La región más afectada es la ileocecal, seguida del duodeno. Tiene una mortalidad del 29%.

Piel

Cualquier lesión que presenten estos pacientes debe ser biopsiada y analizada para búsqueda de gérmenes comunes, hongos, micobacterias típicas y atípicas, y siempre hay que mandar una muestra a anatomía patológica. Es importante tener en cuenta siempre que pequeñas lesiones en piel pueden ser la clave diagnóstica para infecciones diseminadas por *Criptococcus*, *Histoplasma*, *Nocardia* y *Aspergillus*, entre otros.

Si bien no hay lesiones patognomónicas de infección, lo que debemos hacer es, en base a la lesión primaria que encontramos, orientarnos hacia determinadas patologías, que luego terminaremos de confirmar con los cultivos y la anatomía patológica. Insistimos en que toda lesión en piel debe ser biopsiada.

Imagen 4. Lesiones cutáneas



Las lesiones nodulares ulceradas pequeñas deben hacernos pensar en micosis, como criptococco o histoplasma; también podemos confundirlas con lesiones producidas por molusco contagioso. Por el contrario, lesiones nodulares/ampollares de mayor tamaño nos deben hacer sospechar patologías bacterianas, como por ejemplo, las producidas por Nocardia o Mycobaterias atípicas.

Hasta aquí hemos visto los grados de inmunocompromiso, la relación con la administración de corticoides y una revisión de las infecciones más frecuentes según el aparato comprometido. Pasemos ahora a la prevención en este grupo de pacientes.

PREVENCIÓN

La prevención es uno de nuestros principales objetivos en los pacientes con inmunocompromiso leve a moderado. Para ello, debemos considerar las exposiciones y la epidemiología de cada paciente, ya que esto condicionará las conductas diagnósticas y terapéuticas.

A continuación, les acercamos los puntos más importantes de los que debemos hablar con nuestros pacientes, idealmente, antes del inicio de la inmunosupresión.

- **Cuidados de la piel.** Como ya mencionamos, cualquier lesión en la piel, por mínima que sea, es una puerta de entrada para diversos patógenos. Por lo tanto, deben evitarse las lesiones y mantenerse la piel hidratada. Los catéteres son puertas de entrada; por eso, deben colocarse solo cuando son estrictamente necesarios y retirarse lo antes posible
- **Alimentación.** Es de suma importancia instruir al paciente en las normas de higiene alimentaria.
- **Estudios de laboratorio.** Ante la presencia de eosinofilia en sangre periférica, debe realizarse un *screening* parasitológico, así como también a todos aquellos pacientes que vivan en áreas rurales o endémicas de *Strongyloides*.
- **Vacunación.** Por su patología de base, estos pacientes presentarán una respuesta subóptima (títulos menores de anticuerpos, así como también su duración y seroconversión), pero de todas maneras es una intervención costo-efectiva. Los pacientes inmunocomprometidos deben vacunarse contra Neumococo, Influenza, doble de adultos (tétanos y Difteria), hepatitis A y B (VHA y VHB). Si el paciente tiene serología negativa para varicela o sarampión y presenta una inmunodepresión leve, debe vacunarse; en cambio, si la inmunodepresión es mayor, estas vacunas están contraindicadas. Si no es posible vacunar, hay que instruir al paciente para que consulte a la brevedad en caso de haber tenido contacto con una persona enferma de estas patologías. Cuando la inmunosupresión es mayor, están contraindicadas las vacunas a virus vivos como la triple viral (MMR), y las vacunas contra varicela y fiebre amarilla. Ni el paciente ni los

convivientes pueden recibir la vacuna oral contra la poliomielitis (Sabin) ya que aumentará la posibilidad de infección diseminada con la cepa vaccinal.

- **Tuberculosis.** En la Argentina, la prevalencia de tuberculosis es elevada, por lo cual todos los pacientes debe realizarse una prueba cutánea de tuberculina (PPD) antes de iniciar un tratamiento inmunosupresor. Si el resultado es mayor de 5 mm, debe indicarse quimioprofilaxis con Isoniacida 300 mg/día + Vitamina B6. La misma indicación debe realizarse en los pacientes con antecedentes de infección por este patógeno y en aquellos con radiografías con secuelas compatibles con TBC (previamente, debe descartarse una infección activa).
- **Evaluar profilaxis para PCP, *Listeria* y *Nocardia*,** según el grado de inmunocompromiso.
- **Tratamiento.** Es muy importante el tratamiento de las infecciones antes de iniciar pulsos con corticoides.

Recomendamos, además, que los pacientes que poseen serologías para CMV y toxoplasmosis negativas deben ser instruidos para evitar este tipo de infecciones.

A MODO DE CIERRE

Una clave que queremos destacar es que los pacientes inmunodeprimidos pueden presentarse con manifestaciones clínicas subagudas o indolentes, por lo que se debe tener un alto índice de sospecha, ya que es frecuente que se presenten con ausencia de signos clásicos de infección, en una forma solapada y sin fiebre.

Por su condición de base, debemos pensar que puede haber múltiples patógenos implicados, que posiblemente se presenten en forma simultánea o secuencial. Además, las infecciones a veces son causadas por patógenos no tan frecuentes.

Otro problema que habitualmente se presenta, principalmente en los pacientes reumatológicos, es que puede existir mimetismo entre las infecciones y la enfermedad de base del paciente lo que dificulta aún más su evaluación. Por lo

tanto debemos considerar, también, entre los diagnósticos diferenciales patologías de causa no infecciosa, según el defecto inmune y la enfermedad de base.

BIBLIOGRAFÍA

- Doria A, Sarzi-Puttini P, Shoenfeld Y. Infections, rheumatism and autoimmunity: the conflicting relationship between humans and their environment. *Autoimmun Rev* 2008; 8(1): 1-4.
- Garcilazo C, Cavallasca JA, Musuruana JL. Shoulder manifestations of diabetes mellitus. *Curr Diabetes Rev*. 2010 Sep 1; 6(5): 334-40.
- Kavanaugh A. Infection prophylaxis in antirheumatic therapy: emphasis on vaccination. *Curr Opin Rheumatol*. 2009; 21(4): 419-24.
- Navarra S, Leynes M. Lupus. Infections in systemic lupus erythematosus. 2010; 19(12): 1419-24.
- Rahier JF, Moutschen M, Van Gompel A, Van Ranst M, Louis E, et al. Vaccinations in patients with immune-mediated inflammatory disease. *Rheumatology* 2011; 49(10): 1815-27.
- Thompson AE, Bashook PG. Rheumatologists' recommended patient information when prescribing methotrexate for rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2010; 28(4): 539-45.