

Infecciones en la era de los biológicos

Dra Claudia Sarkis



HOSPITAL DE PEDIATRIA
S.A.M.I.C.
"PROF. DR. JUAN P. GARRAHAN"

Introducción

- El uso de fármacos inmunomoduladores (IM) en el tratamiento de la EII tiene como consecuencia un riesgo aumentado de infecciones oportunistas
- Difíciles de reconocer y presentan alta morbi-mortalidad
- Incidencia es de 1.8 cada 1000 pacientes
- ECCO 2014: consenso para la prevención, diagnóstico y manejo de infecciones oportunistas en EII (pacientes adultos, aplicables a pediatría)



CONSENSUS/GUIDELINES

Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease



J.F. Rahier^{a,*}, F. Magro^{b,c,d}, C. Abreu^e, A. Armuzzi^f, S. Ben-Horin^g, Y. Chowers^h, M. Cottoneⁱ, L. de Ridder^j, G. Doherty^k, R. Eehalt^l, M. Esteve^m, K. Katsanosⁿ, C.W. Lees^o, E. MacMahon^p, T. Moreels^q, W. Reinisch^{r,s}, H. Tilg^t, L. Tremblay^u, G. Veereman-Wauters^v, N. Viget^w, Y. Yazdanpanah^x, R. Eliakim^y, J.F. Colombel^z, on behalf of the European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO)

^a Department of Gastroenterology, CHU Dinant-Godinne, Avenue G. Therasse 1, 5530 Yvoir, Belgium

^b Gastroenterology Department, Centro Hospitalar São João, Porto, Portugal

^c Institute of Pharmacology and Therapeutics, Faculty of Medicine, University of Porto, Portugal

^d Institute for Molecular and Cell Biology, University of Porto, Porto, Portugal

^e Department of Infectious Diseases, Hospital São João, Porto, Portugal

^f IBD Unit, Complesso Integrato Columbus, Catholic University, Rome, Italy

^g Department of Gastroenterology, Sheba Medical Center, Tel-hashomer, 52961 Ramat-Gan, Israel

^h Department of Gastroenterology, Rambam Health Care Campus, Haalia, 31096 Haifa, Israel

ⁱ Dipartimento Biomedico di Medicina Interna e Specialistica, University of Palermo, Italy

^j Pediatric gastroenterologist, Sophia Children's Hospital, 3000 CB Rotterdam, The Netherlands

^k Centre for Colorectal Disease, St. Vincent's University Hospital and School of Medicine and Medical Science, University College Dublin, Ireland

^l Gastroenterology Outpatient Clinic, 69121 Heidelberg, Germany

^m Hospital Universitari Mutua de Terrassa, University of Barcelona, Catalonia, Centro de Investigación Biomédica en Red en el Área Temática de Enfermedades Hepáticas y Digestivas, Spain

ⁿ Division of Gastroenterology, University Hospital of Ioannina, Medical School of Ioannina, Greece

^o Gastrointestinal Unit, Western General Hospital, EH4 2XU Edinburgh, United Kingdom

^p Department of Infectious Diseases, Guy's & St. Thomas' NHS, Foundation Trust, London SE1 7EH, United Kingdom

^q Department of Gastroenterology, Antwerp University Hospital, 2650 Edegem, Belgium

Infección oportunista

Infección seria, generalmente progresiva, ocasionada por un microorganismo sin (o limitada) capacidad patogénica en circunstancias ordinarias, pero que puede causar una enfermedad grave como resultado del efecto predisponente ocasionado por otra enfermedad o por su tratamiento.

Paciente Inmunocomprometido

- Alteración de la inmunidad (fagocítica, celular o humoral) que aumenta el riesgo de una complicación infecciosa o de un proceso oportunista
- Categorías (CDC)
 - No asociada al VIH (congénita, oncológicos, drogas)
 - VIH
 - Déficit inmunitario limitado (asplenia, insuficiencia renal)

Factores de riesgo: tratamiento IM

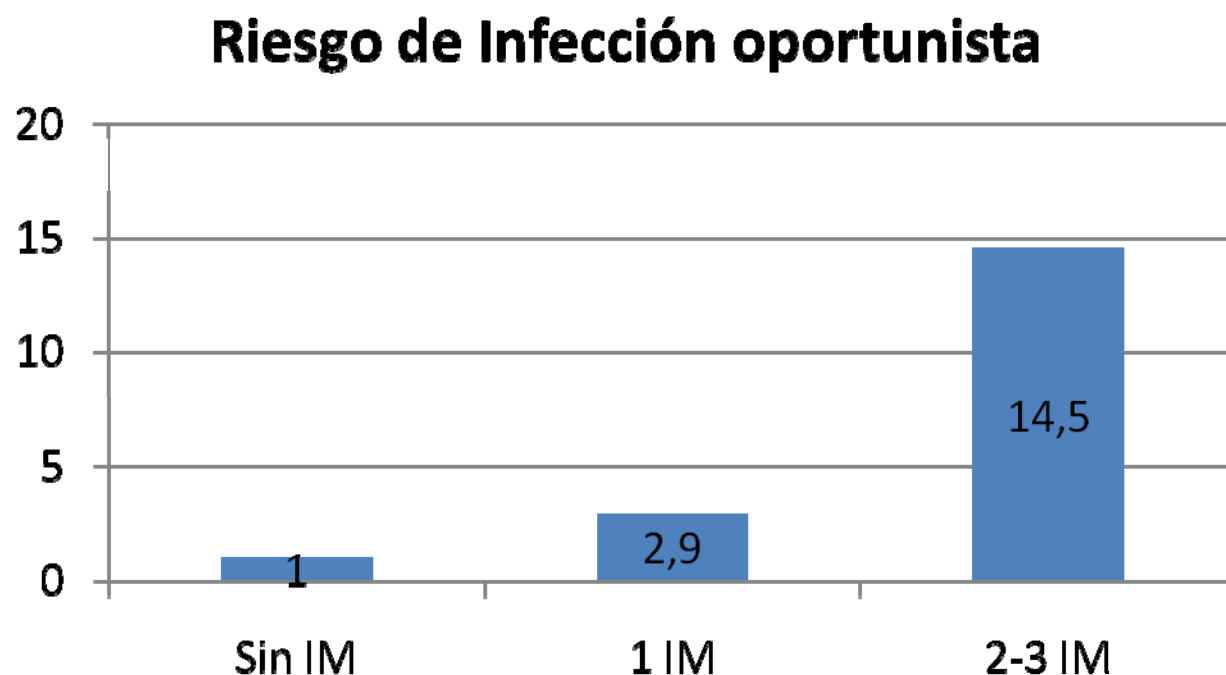
- ④ Corticoides ($> 20\text{mg/día} \geq 2$ semanas)
- ④ Tiopurinas (Azatioprina/Mercaptopurina)
- ④ Metotrexate
- ④ Ciclosporina/Tacrolimus
- ④ Terapias biológicas: anti-factor de necrosis tumoral (anti-TNF).

Efecto de la inmunosupresión

Grupo	Droga	Comentario
Corticoides	Meprednisona Prednisolona	Actúa a nivel nuclear y de síntesis proteica. Afecta inmunidad celular y humoral. Aumento de las infecciones en general (oportunistas y no oportunistas)
Inhibidores del TNF-A	Infliximab Adalimumab Etanercept Golimumab Certolizumab	Bloqueo completo TNF mayor riesgo de infecciones Infecciones bacterianas severas Mycobacterium TBC Varicela zoster
Anticalcineurínicos	Ciclosporina Tacrolimus	Afectación de la inmunidad celular. Aumento de las infecciones en general Neurotoxicidad y Nefrotoxicidad
Antiproliferativos	Azatioprina 6 Mercaptopurina	Disminuyen la síntesis de ADN. Afecta la inmunidad celular. Aumento de las infecciones en general. Infecciones herpes virus

Factores de riesgo para infecciones oportunistas (IO) en EII. Estudio de casos y controles

n=100 p con IO vs
n=200 p sin IO



Conclusión:

El tto IM, especialmente cuando se usa **combinado** y a mayor edad aumenta el riesgo de IO

Inmunosupresión

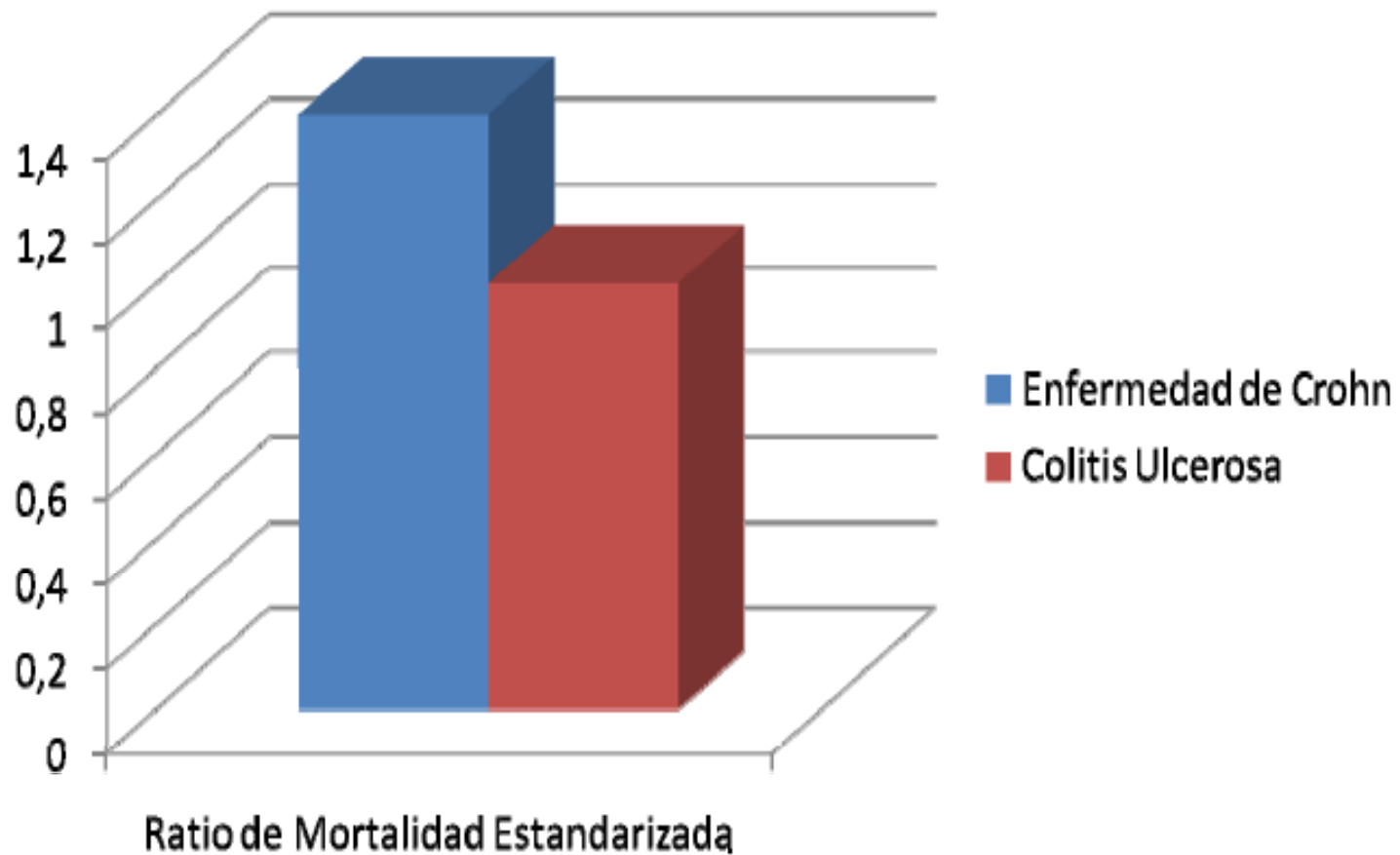
- La Is es poprobablemente el principal factor de riesgo, aunque difícil de cuantificar en que medida contribuye cada inmunosupresor
- El riesgo es directamente proporcional al número y la duración de los Is utilizados

Mortalidad por el uso de IM en pacientes con EII

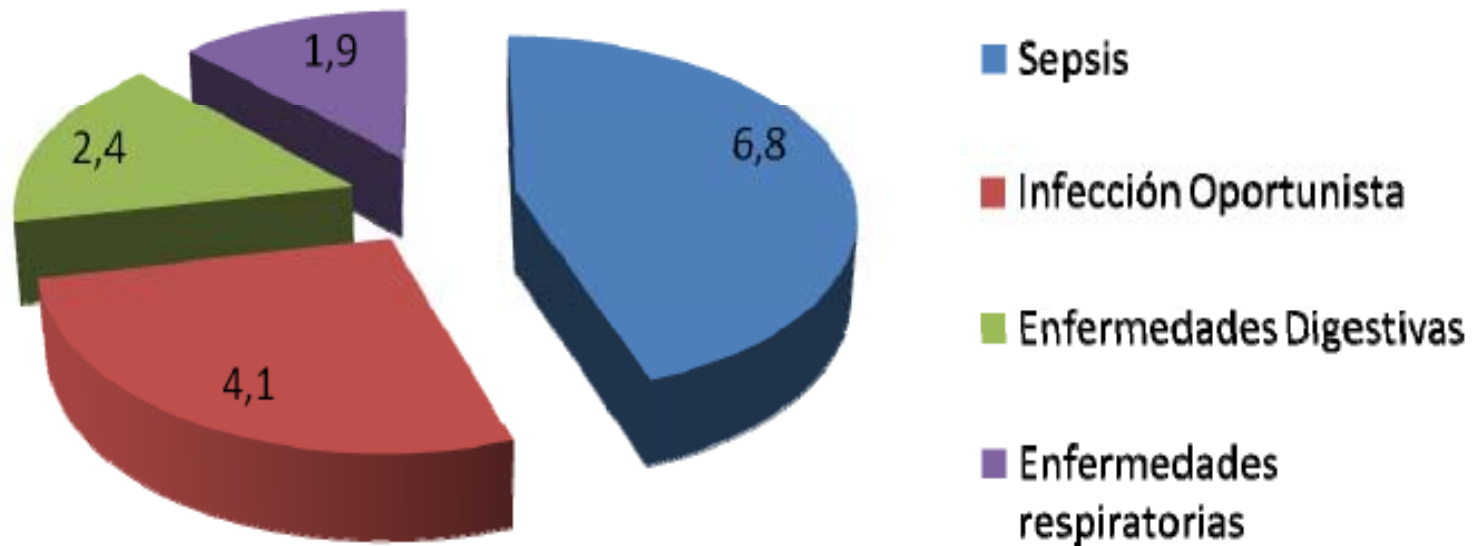
Estudio: retrospectivo, caso-control

N=9.032 durante 1996-2003

Comparados con huésped sano la mortalidad fue mayor en EC, que en CU



Ratio de Mortalidad Estandarizado



La EC fue asociada con un incremento en la mortalidad por infecciones, cáncer y otras patologías digestivas

IO e IM en niños. Infliximab para tto de EC moderada a severa. Estudio REACH

Table 3. Summary of Safety Findings for All Patients (n = 112) Through Week 54

Safety parameter	Patients not randomized at week 10	Patients randomized at week 10			Total patients
		Infliximab 5 mg/kg every 8 weeks	Infliximab 5 mg/kg every 12 weeks	Combined	
Patients treated	9	53	50	103	112

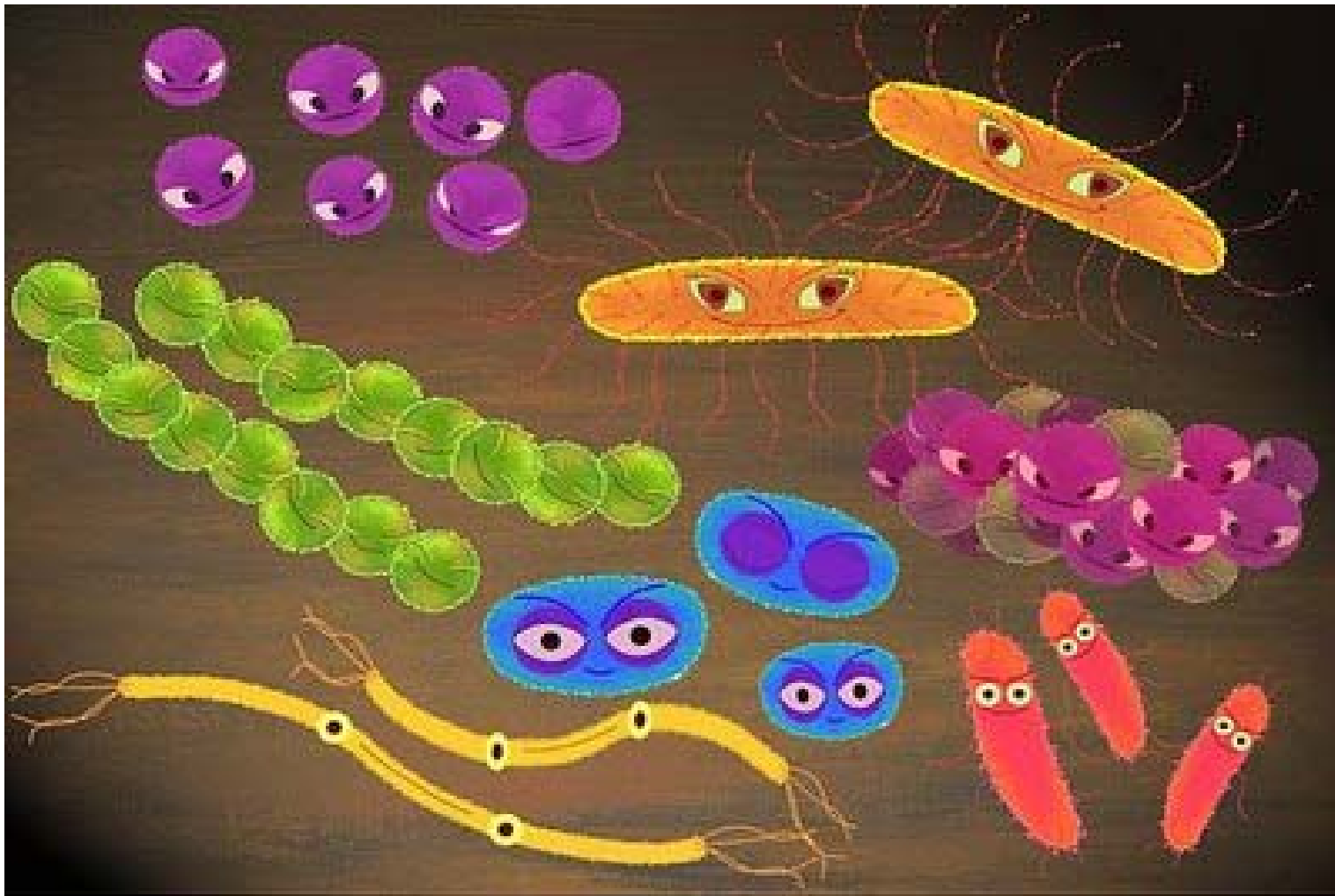
- La Incidencia de infecciones fue mayor en los niños con menor intervalo libre
- En los 36 m de seguimiento el evento adverso prevalente fueron las infecciones respiratorias

Serious adverse events ^a	7 (77.8%)	8 (15.1%)	7 (14.0%)	15 (14.6%)	22 (19.6%)
Infection	3 (33.3%)	39 (73.6%)	19 (38.0%)	58 (56.3%)	61 (54.5%)
Serious infection ^d	2 (22.2%)	3 (5.7%)	4 (8.0%)	7 (6.8%)	9 (8.0%)
Intestinal stenosis	2 (22.2%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	3 (2.7%)
Infusion reactions ^b	1 (11.1%)	9 (17.0%)	9 (18.0%)	18 (17.5%)	19 (17.0%)
Pneumonia	0 (0.0%)	2 (3.8%)	1 (2.0%)	3 (2.9%)	3 (2.7%)
Herpes zoster	0 (0.0%)	2 (3.8%)	0 (0.0%)	2 (1.9%)	2 (1.8%)

Factores de riesgo

- Tratamiento inmunomodulador
- Malnutrición
- Comorbilidades
- Edad
- Exposición geográfica

¿Cuáles son las infecciones frecuentes?



Etiología

Virus

- CMV
- Herpes simplex
- VZV
- EBV
- HIV
- HBV-HCV
- HPV
- Influenza

Bacterias

- *E coli*
- *Salmonella spp*
- *Neumococo*
- *C difficile*
- *Staphylococcus spp*
- *Mycobacterium tb*
- *Mycobacterium avium*
- *Listeria monocytogenes*
- *Nocardia*

Hongos y parásitos

- *Candida spp*
- *Aspergillus spp*
- *Cryptococcus spp*
- *Histoplasma capsulatum*
- *Coccidioides immitis*
- *Strongyloides stercorals*

Citomegalovirus (CMV)

- El 10-20% de los niños se infectan antes de la pubertad y aumenta a 40-100% en adultos
- Es de distribución mundial, prevalece en áreas subdesarrolladas
- La mayoría de las infecciones primarias son asintomáticas en huéspedes sanos
- Aunque puede persistir latente y presentar reactivaciones, el desarrollo de enfermedad grave por la IM es rara en EII

Citomegalovirus

Infección por CMV

Aislamiento del virus o detección de las proteínas del virus ADN/mARN en sangre o tejidos.

Evidencia de replicación viral independientemente de los síntomas

Enfermedad por CMV

Infección + síntomas compatibles

- Síndrome viral por CMV
- Compromiso de órgano blanco

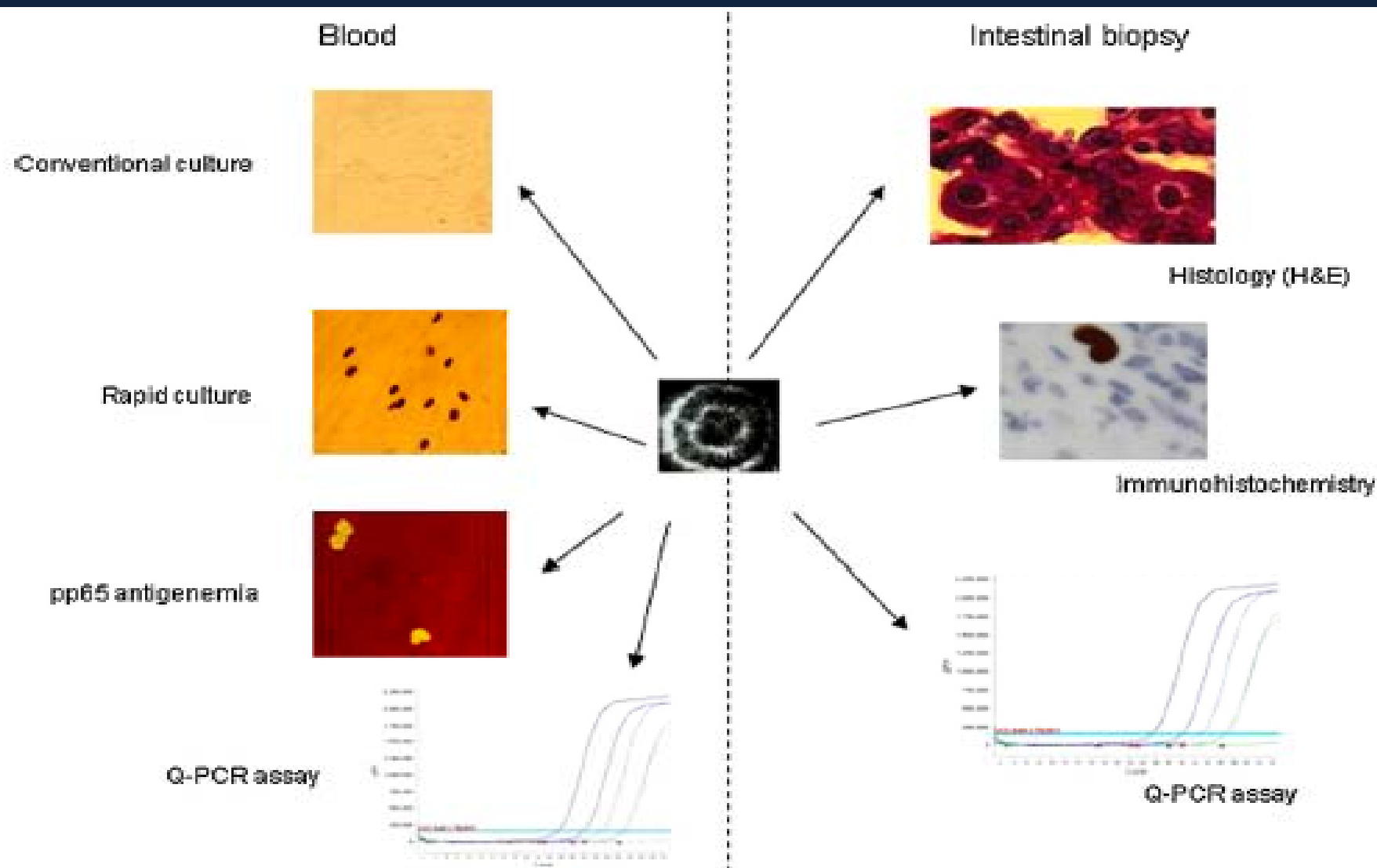
Citomegalovirus

- La terapia IM se asocia a menudo con reactivación subclínica
- La reactivación es generalmente asintomática, o tiene curso leve y autolimitado
- El compromiso severo es raro
- La asociación entre EII y CMV está descrita en el contexto de terapia IM e inflamación mucosa (es muy rara la asociación entre CU e infección por CMV sin mediar IM)
- CMV ha sido asociado a episodios de exacerbación así como corticorefractariedad

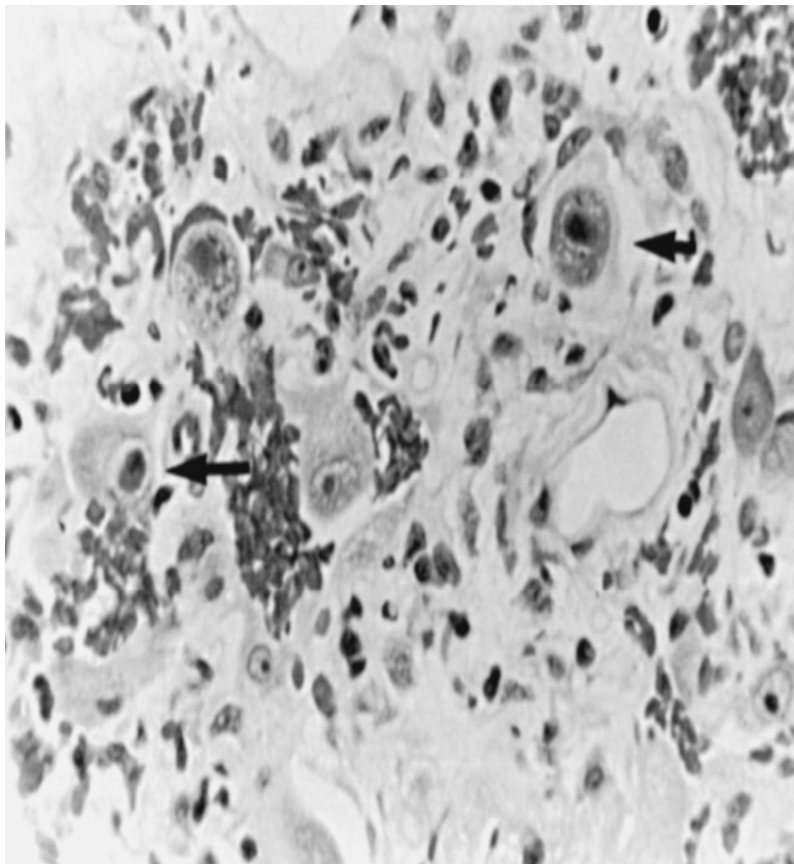
Citomegalovirus

- *Matsuoka et al.* CMV se reactiva en ptes tratados con corticoides o 6-mercaptopurina, pero desaparece cuando se suspende la terapia
- La terapia IM se continúa durante la reactivación del CMV salvo en los casos de infección severa
- En pacientes con CU refractaria al tratamiento corticoideo, la infección por CMV tiene una prevalencia del 32 %

Citomegalovirus : DIAGNOSTICO



Citomegalovirus : DIAGNOSTICO



- ✓ PCR (detección de ADN viral, cuantitativa)
- ✓ Serología IgG e IgM
- ✓ Antígeno pp65
- ✓ Biopsia de tejido:
 - PCR
 - -HyE: cuerpos de inclusión
 - -Inmunohistoquímica

Histopatología: “gold standard”

Pruebas diagnósticas del CMV en la EII

Sangre periférica

Método	Ventajas	Inconvenientes	Utilidad
Serología	Disponibilidad	No distingue entre infección latente y activa IgM puede aumentar en reactivación	IgG identifica pacientes en riesgo de reactivación
<i>IgG</i> : se positiviza a la semana 4 <i>IgM</i> : marcador de primoinfección Negativización a los 3-12 meses Antigenemia pp65	Marcador indirecto de enfermedad diseminada Monitorización del tratamiento Alta sensibilidad y especificidad	Escasa correlación con CMV en colon Falsos negativos en neutropénicos	En desuso por el desarrollo de la PCR
PCR en leucocitos	Alta sensibilidad y especificidad Rapidez	Puede ser negativa en casos de reactivación gastrointestinal aislada	No solicitar de rutina Útil si se sospecha afectación sistémica
Colon HyE	Disponibilidad Alta sensibilidad	Baja especificidad Cualitativa Dependiente del operador	Prueba de cribado Patogenicidad del CMV directamente proporcional a la intensidad de los cambios citopáticos Prueba de cribado junto con HyE
IHC	Disponibilidad Aumento de sensibilidad en combinación con HyE		
PCR en tejido	Alta sensibilidad y especificidad Rapidez > 250 copias/mg se ha asociado con corticorresistencia ⁵⁹	Coste Baja disponibilidad	Prueba complementaria a HyE e IHC

CMV: citomegalovirus; HyE: hematoxilina y eosina; IHC: inmunohistoquímica; PCR: *polymerase chain reaction* («reacción en cadena de la polimerasa»).

Fuente: Rahier et al.³ y Lawlor y Moss⁴⁷.

Citomegalovirus (CMV)

- El screening de CMV no está recomendado antes de iniciar IM
- En pacientes con colitis cortico-resistente, debería descartarse CMV, preferentemente por biopsia (PCR/IHQ) antes de aumentar la IM

Citomegalovirus (CMV)

- La reactivación subclínica o con síntomas leves no requiere tratamiento antiviral ni suspensión de la terapia IM
- La reactivación con compromiso sistémico (neumonitis, colitis, meningoencefalitis, hepatitis o esofagitis) es rara, pero se asocia a mala evolución. Requiere antivirales y discontinuar la terapia IM

Citomegalovirus : TRATAMIENTO

- Ganciclovir (2-3 sem)
- En adultos Valganciclovir es una opción luego del 5º día de ganciclovir
- En caso de resistencia o intolerancia al ganciclovir la opción es Foscarnet

Herpes simplex virus (HSV)

- Las infecciones por HSV son frecuentes en la población general
- Permanece en estado de latencia luego de la primoinfección y reactivarse
- En los niños con inmunocompromiso, las reactivaciones son más frecuentes y pueden presentar forma clínica grave y diseminada (hígado, pulmón, esófago, colon, SNC, etc.)
- La colitis por HSV es rara aun en EI, pero puede simular una recaída

Herpes simplex virus (HSV)

- El screening no es necesario previo al inicio IM
- La infección por HSV no contraindica la IM
- En la sospecha de colitis por HSV el diagnóstico es por PCR en tejido o inmunohistoquímica
- Ante enfermedad grave por HSV durante tratamiento IM, se recomienda inicio de tto antiviral y discontinuar IM hasta mejoría clínica

Varicela zoster virus (VZV)

- Es la enfermedad exantemática más frecuente
- Permanece latente en nervios dorsales
- La inmunidad celular y en menor medida la humoral limitan la extensión de la infección
- En el niño con inmunocompromiso tiene mayor riesgo de complicaciones severas e infección diseminada (pulmón, hígado, SNC)
- Mayor incidencia de herpes zoster en los pacientes que reciben anti-FNT y tiopurinas

Varicela zoster virus (VZV)

- Se recomienda interrogar antecedente de varicela/vacunación al diagnóstico de EII y realizar serología en aquellos pacientes con antecedente negativo
- Los niños con serología negativa deben vacunarse
- Profilaxis post-exposición
- Durante la infección activa VZV o herpes zoster, no se debe iniciar la terapia IM
- En caso de VZV durante la IM, iniciar aciclovir y discontinuar la IM en los casos severos hasta que las lesiones estén costrosas y la fiebre haya resuelto







Virus Epstein barr (VEB)

- El VEB causa 80-90% de los S. mononucleósicos
- Luego de la infección el virus permanece latente en linfocitos B y puede reactivarse con la inmunosupresión
- En huésped IC la primoinfección cursa con enfermedad severa
- Puede ocasionar Sme linfoproliferativo, linfoma Burkitt, carcinoma nasofaríngeo, tumores SNC
- Reportes de casos fatales en E.Crohn (AZA)

Virus Epstein barr (EBV)

- Se recomienda el testeo serológico previo a la IM
- En infección primaria severa durante la IM, discontinuarla y evaluar terapia antiviral
- En caso de S. linfoproliferativo durante la IM, discontinuarla

Otros virus oportunistas

	INFECCIÓN			PROFILAXIS	
	DIAGNÓSTICO	TTO	RETIRAR IM	CRIBADO	MEDIDAS
VPH	Citología	Complicaciones	NO*	Citología	Vacuna
Gripe	Clínica	Oseltamivir	?	NO	Vacuna

Clostridium difficile

- Es la principal causa de diarrea nosocomial
- Aumento de la incidencia en EII en los últimos años
- La portación asintomática es mayor
- El tratamiento atb previo es menos frecuente
- La prevalencia de pseudomembras es menor
- La tasa de recurrencia, morbilidad y el tiempo de hospitalización es mayor en EII
- Descartarlo en brote

Clostridium difficile

- La AAP recomienda el uso de metronidazol como primera línea en niños con DACD leve a moderada, en base a su eficacia, costo y control de antimicrobianos.
- En adultos, la SHEA y la IDSA recomiendan el uso de vancomicina oral en casos graves, fracaso de metronidazol o contraindicación de este último. No existen estudios comparativos en niños

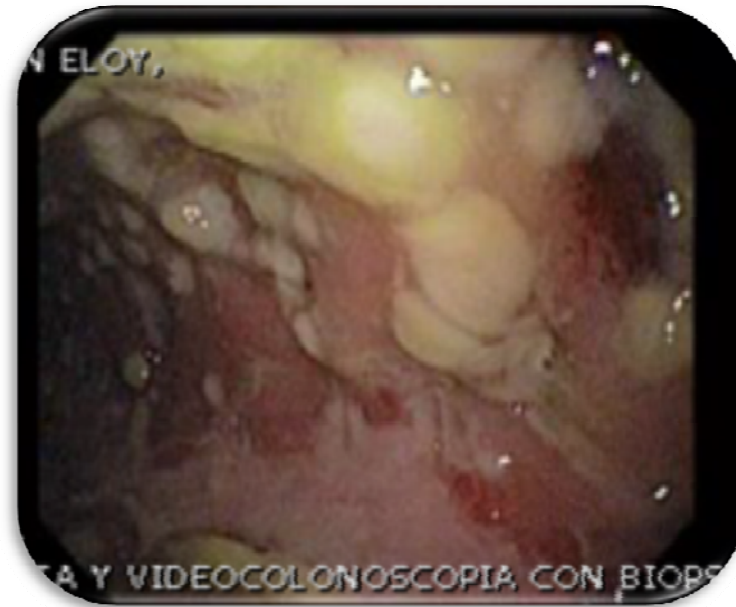
Clostridium difficile

Definición clínica	Datos clínicos de apoyo	Tratamiento recomendado	Fuerza de la recomendación
Episodio inicial, leve o moderado	Leucocitosis con un recuento leucocitario de 15.000 células/ μ L o menos y un nivel de creatinina en suero <1,5 veces el nivel premórbido	Metronidazol, 500 mg 3 veces por día por boca durante 10 a 14 días	A-I
Episodio inicial, grave ^a	Leucocitosis con un recuento leucocitario de 15.000 células/ μ L o más y un nivel de creatinina en suero mayor o igual a 1,5 veces el nivel premórbido	Vancomicina, 125 mg 4 veces por día por boca durante 10 a 14 días	B-I
Episodio inicial, grave, complicado	Hipotensión o choque, íleo, megacolon	Vancomicina, 500 mg 4 veces por día por boca o por tubo nasogástrico, más metronidazol, 500 mg cada 8 horas por vía intravenosa. Si se trata de íleo completo, considere agregar una instilación rectal de vancomicina	C-III
Primera recurrencia	...	Igual que para el episodio inicial	A-II
Segunda recurrencia	...	Vancomicina con un régimen de reducción gradual y/o de dosis interrumpidas	B-III

Clostridium difficile

- El uso de vancomicina oral, en enema o asociada a metronidazol intravenoso está indicado por la AAP sólo en casos de enfermedad grave (EII)
- El trasplante fecal está descrito en reporte de casos en pediatría, con buenos resultados.

- Luego de 2da dosis de Infliximab presenta empeoramiento clínico y de laboratorio.



- Toxina de **Clostridium difficile** en materia fecal **POSITIVA**.
- AP: Proctocolitis severa, sin efecto citopático viral, IHQ negativa. Ulceras con infiltrado inflamatorio correspondientes a proceso agudo

Tuberculosis (TB)

- La OMS estimó 9 millones de casos nuevos de TB y 1.5 millones de muertes en el 2013
- En 2014 se notificaron al Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud, 10.525 casos de TB con una tasa de 24,7 casos por 100.000 hab
- El riesgo de reactivación de TB latente es significativa en los que reciben anti-TNF, y es 5 veces mayor en el primer año luego del inicio de IM
- La mayoría de los casos de reactivación son diseminados o extrapulmonares (57%)

Tuberculosis (TB)

Se recomienda el testeo para TB al momento del diagnóstico y siempre antes de iniciar anti-TNF

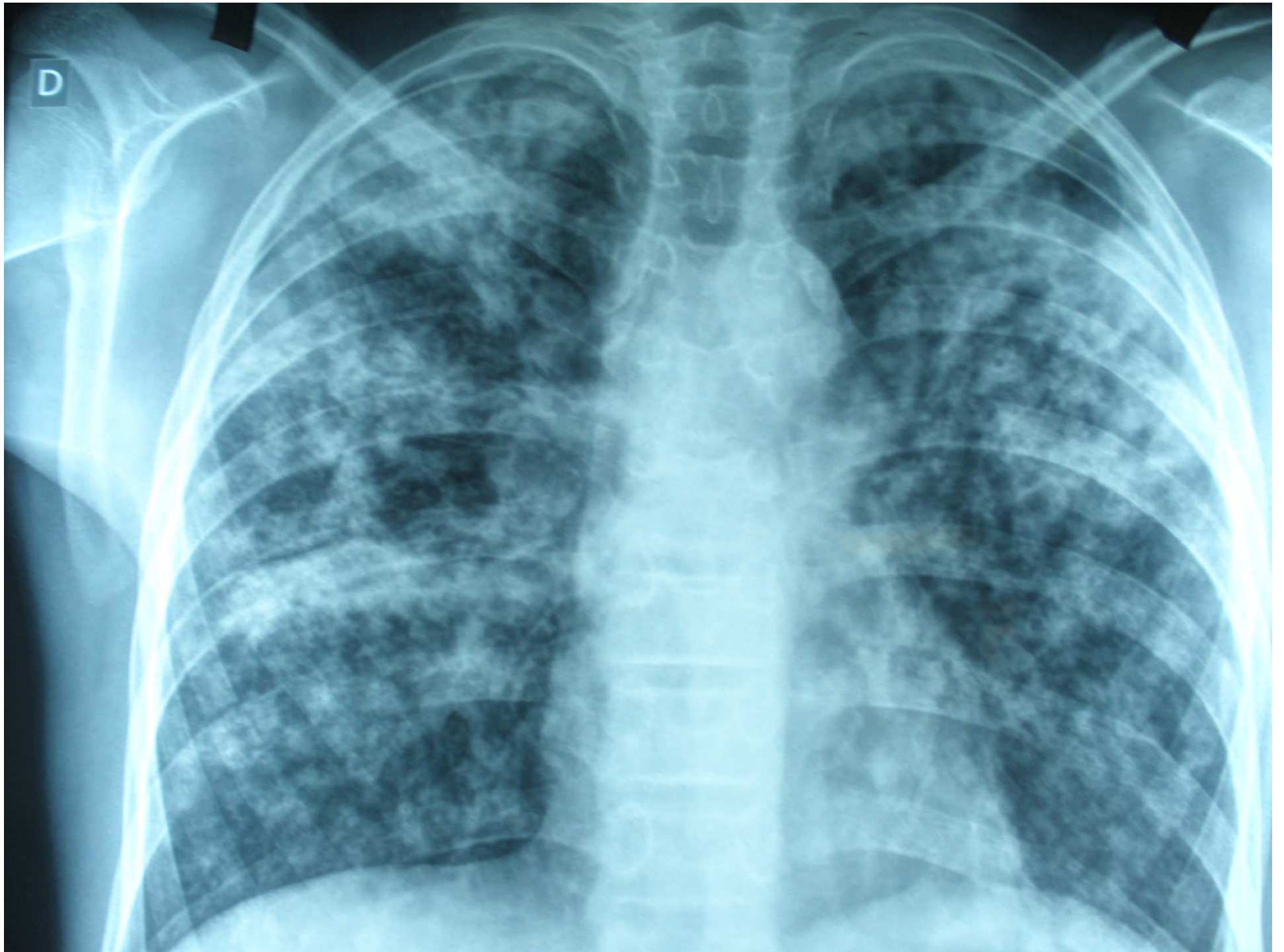
- **TB latente y EII activa:** iniciar anti-TNF luego de 3 semanas de profilaxis
- **Infección activa TB:** suspender anti-TNF (No el resto de IM). Reintroducción anti-TNF luego de 2 meses de tratamiento para TB

Tuberculosis Intestinal

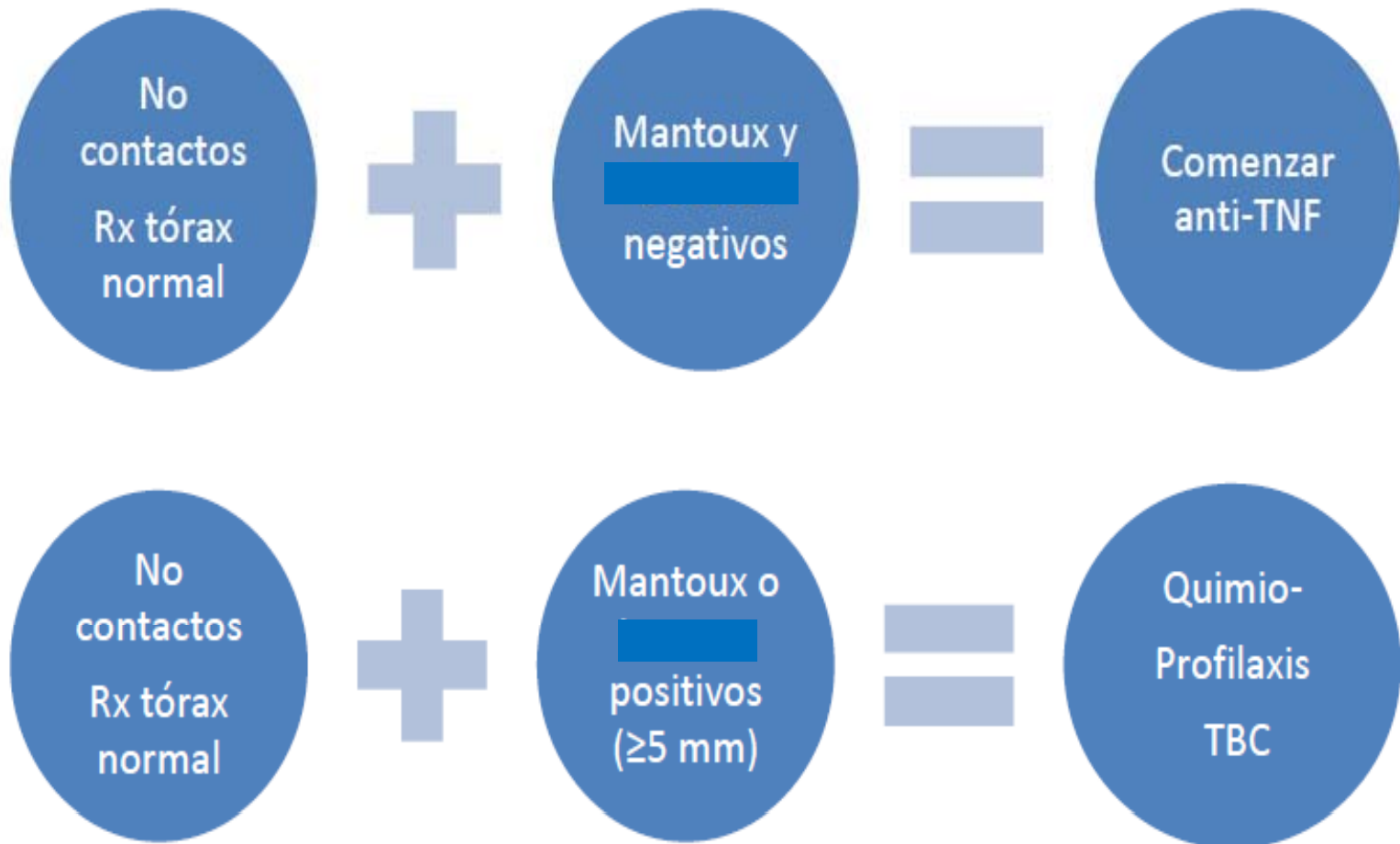
- El cuadro clínico suele ser insidioso
- El síntoma más frecuente: dolor abdominal tipo cólico (80 a 90%)
- Otros: pérdida de peso (66%), fiebre, diaforesis (30 %), diarrea, anorexia (65-100%)
- Con menor frecuencia: náuseas, vómitos, melena, masa abdominal (25 a 50%) fosa iliaca derecha, hepato-esplenomegalia (5-15%)
- Compromiso más común ileo-cecal. Colon 9% de los casos

TB intestinal vs Enfermedad de Crohn

	TBC	EC
Fístulas	Mas frecuente	Menos frecuente
Granulomas en ganglios linfáticos mesentéricos sin tenerlos en la pared intestinal	Si	No
Granulomas con caseificación central	Frecuente	Raro
Endoscopía: aspecto “en empedrado” o de úlceras con mucosa circundante normal	Raro	A favor del diagnóstico



Tuberculosis





Parásitos y hongos

- ✿ Excepcionales
- ✿ Elevada mortalidad
- ✿ Viaje a zona endémica
- ✿ Infecciones sistémicas (pulmonar y meníngea)
- ✿ Elevado índice de sospecha clínica
- ✿ Tratamiento precoz

Parásitos

	INFECCIÓN			PROFILAXIS	
	DIAGNÓSTICO	TTO	RETIRAR IM	CRIBADO	MEDIDAS
S stercolaris	Serología Visualización	Ivermectina	SÍ	SÍ	Imidazol Ivermectina
T goondi	Serología	Sulfadiazina	SÍ	NO	NO

Retirada y reintroducción del Inmunomodulador individualizada. Valorar profilaxis secundaria

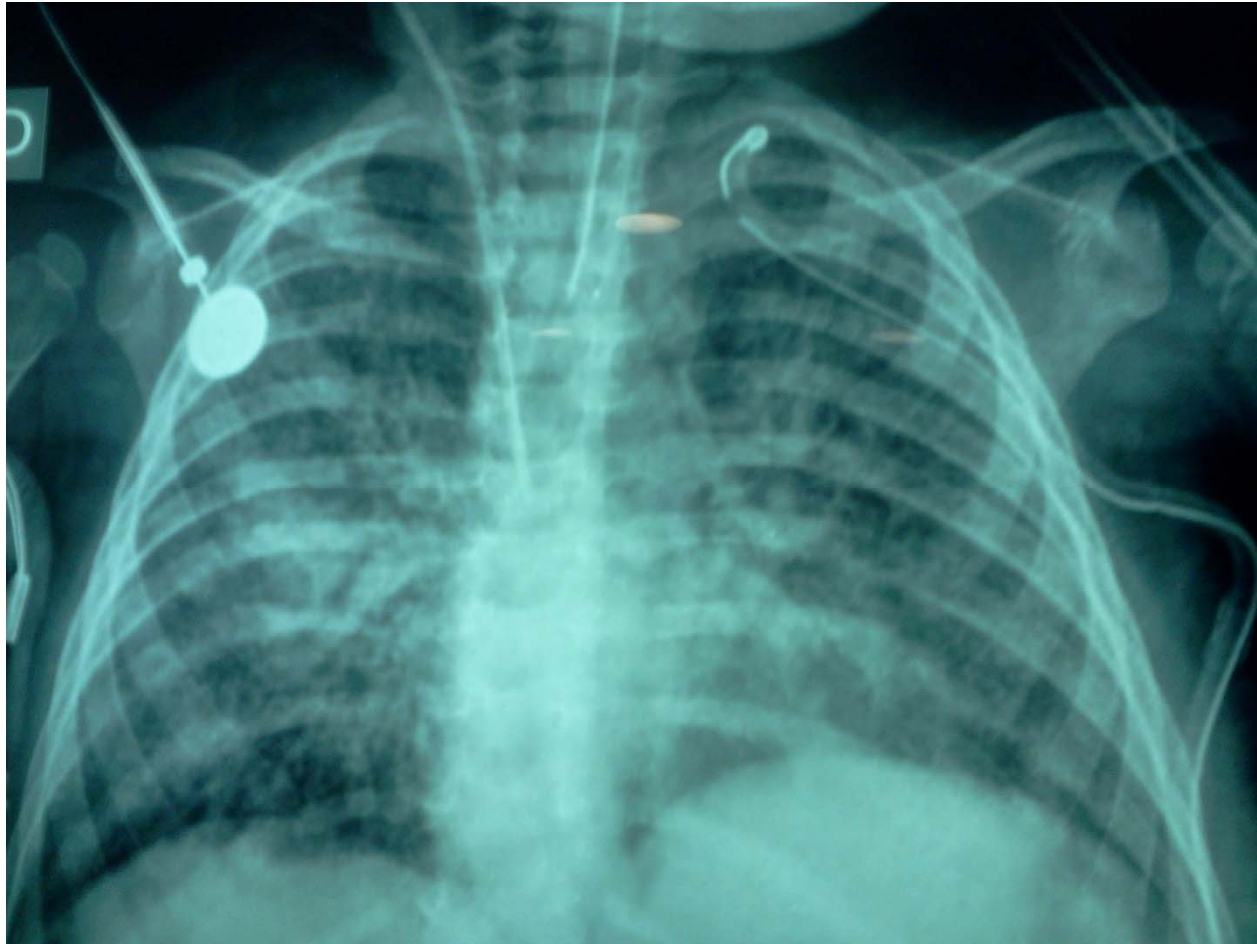
Hongos

	INFECCIÓN			PROFILAXIS	
	DIAGNÓSTICO	TTO	RETIRAR IM	CRIBADO	MEDIDAS
Candida	Cultivo	Fluconazol	+/-	NO	NO
Aspergillus	Cultivo Serología Clínica +Rx	Voriconazol	SÍ	NO	NO
Histoplasma	Cultivo Serología Clínica +Rx	Anfotericina	SÍ	NO	NO

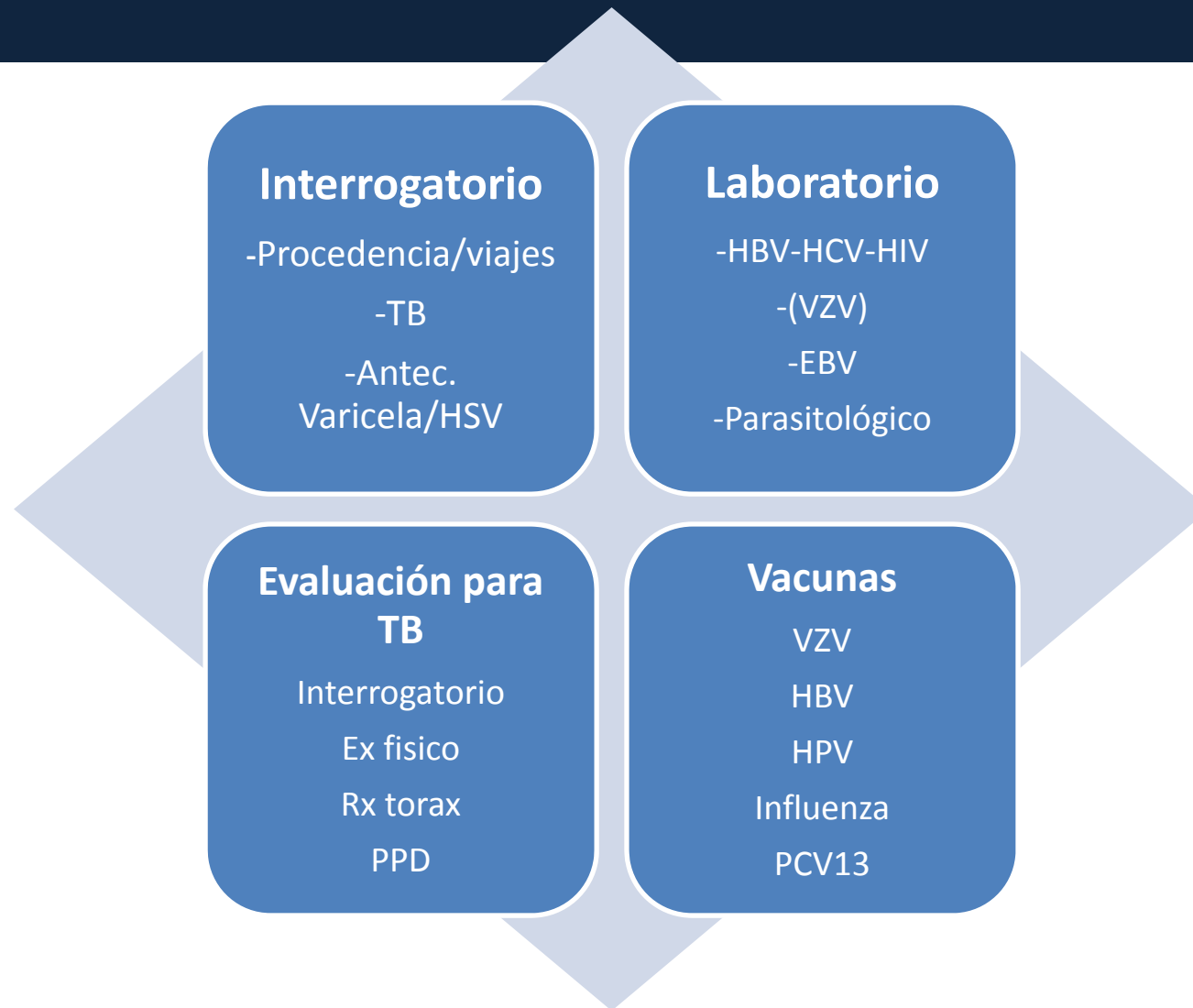
Hongos

	INFECCIÓN			PROFILAXIS	
	DIAGNÓSTICO	TTO	RETIRAR IM	CRIBADO	MEDIDAS
Cryptococos neoformans	Cultivo Antígeno Citología	Anfotericina	SÍ	NO	NO
Pneumocystis	Citología Visualización	Cotrimoxazol	SÍ	NO	Antibiótico

PCP



Resumiendo...



Muchas Gracias!

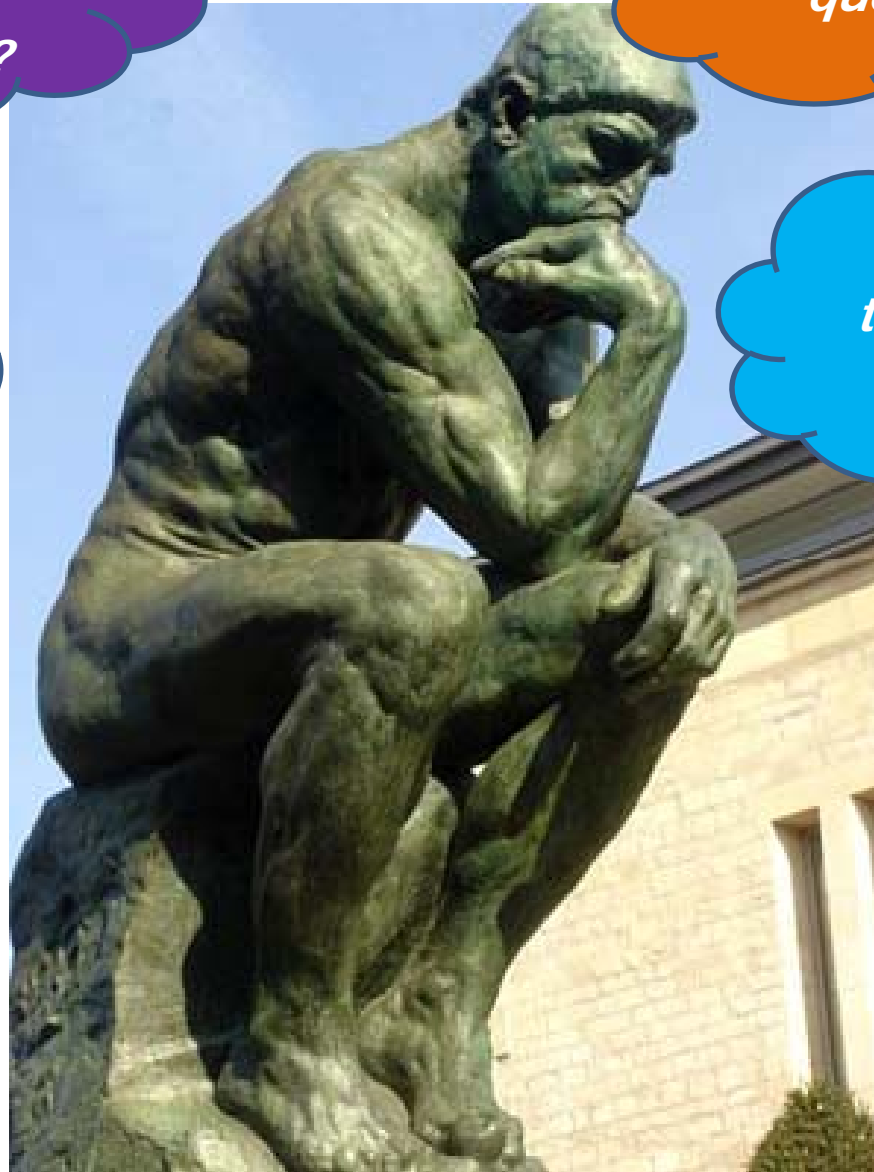
Manejo de la fi

Cómo es el estado general?

Cuál es la inmunosupresión que recibe?

Que tipo de trasplante?

Cuánto tiempo hace del tx?



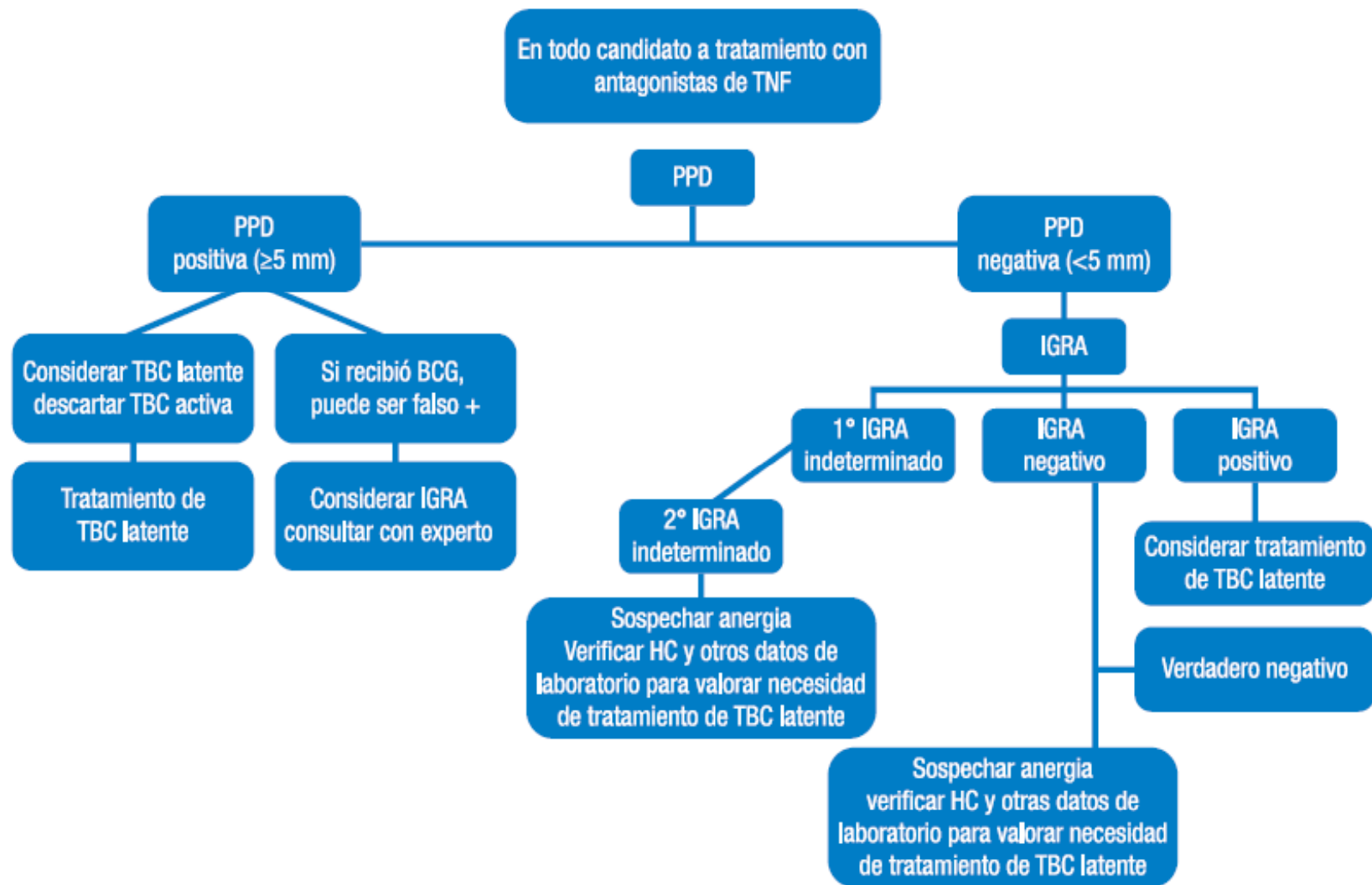
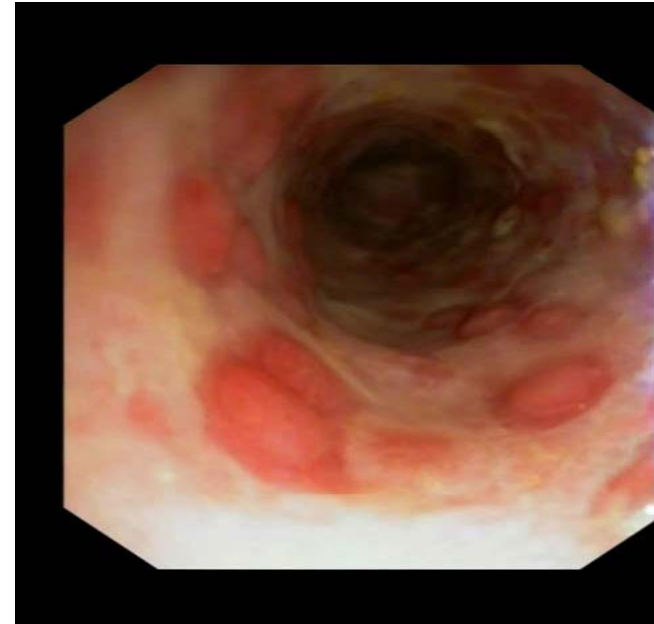


Figura 1. Algoritmo PPD/IGRA. Adaptado de la *J of Rheumatology* 2011(7),1234.

- VEDA Normal
- VCC desde margen anal hasta 50 cm mucosa friable, con pérdida de patrón vascular, empedrado, con úlceras serpiginosas, circunferenciales



Período intermedio

Efecto de la inmunosupresión

Grupo	Droga	Comentario
Corticoides	Meprednisona Prednisolona	Actúa a nivel nuclear y de síntesis proteica
Anticuerpos Antilinfocitarios	OKT3- Ac M Anti CD20- Ac M Timoglobulina Basiliximab	Bloquean el Rc IL2 (proteínas de superficie de membrana linfocitaria) Leucopenia y plaquetopenia
Anticalcineurínicos	Ciclosporina Tacrolimus	Disminuyen la expansión y diferenciación celular. Neurotoxicidad y Nefrotoxicidad
Antiproliferativos	Azatioprina Micofenolato	Disminuyen la síntesis de ADN. Mielosupresión

Hepatitis virales. Hepatitis C (HC)

- Se recomienda el screening serológico para HC previo al inicio de IM
- Casos de disfunción hepática pero menor que con hepatitis B
- La IM pueden influenciar la actividad en la hepatitis crónica
- Poca experiencia en pediatría

Hepatitis virales: HCV

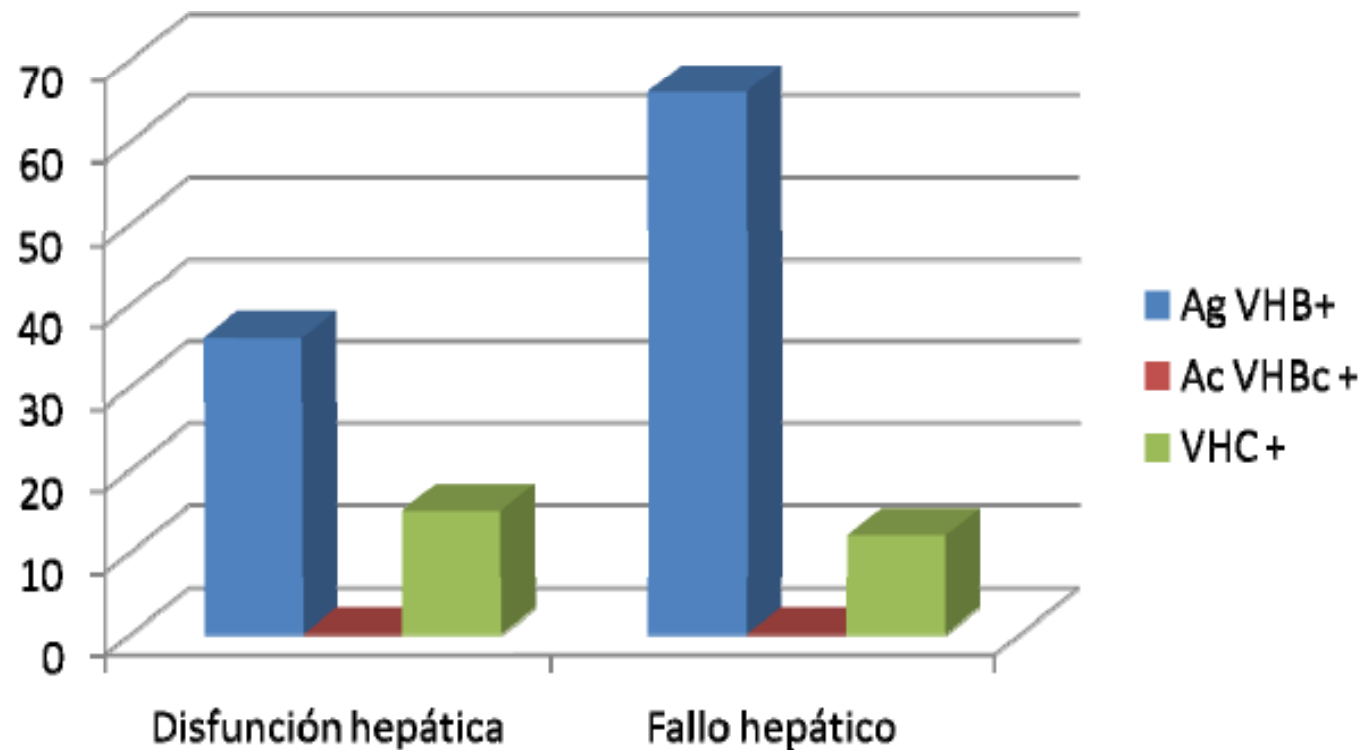
- Tratamiento inmunosupresor
- Coinfección viral (HBV/HIV)
- Hepatotoxicidad medicamentosa



-Deterioro de función hepática
-Modificar actividad en hepatitis crónica

Se recomienda el screening serológico para HC previo al inicio de IM (casos positivos confirmar con PCR)

Hepatitis virales: HBV y HCV



Porcentaje de pacientes con EII y serología + para VHB o VHB que desarrollan disfunción y/o fallo hepático (Loras C. GUT 2010;59:1340-6)

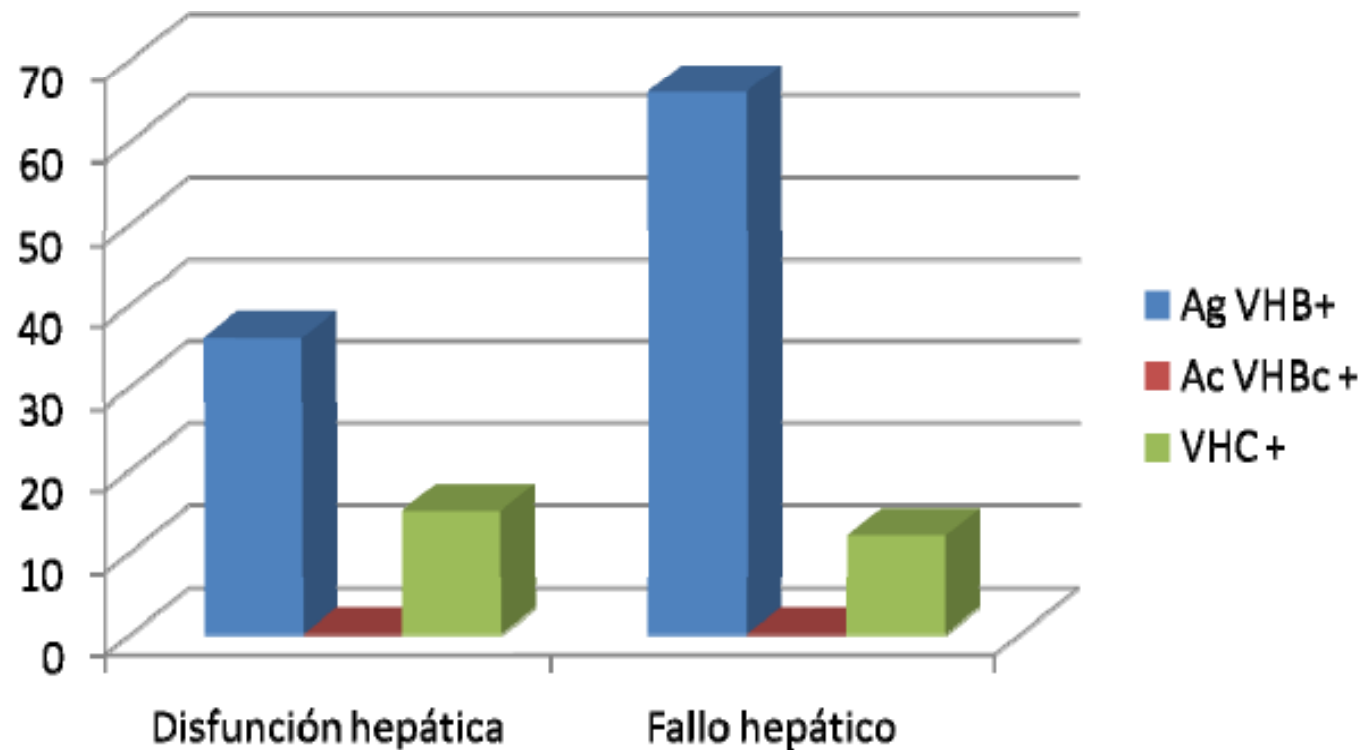
Hepatitis virales: HBV

- No hay datos publicados en niños sobre la coexistencia de HB y EII
- Hay reportes de casos de reactivación de la HB posterior a los IM (IFX y otros)
- En adultos con HBsAg positivo se recomienda terapia antiviral, en los niños experiencia es más limitada

Se recomienda el testeo serológico previo al inicio de la IM y eventual vacuna (HBsAg, antiHBS, antiCore).

Casos con AgS+: confirmar con PCR (CV)

Hepatitis virales: HBV y HCV



Porcentaje de pacientes con EII y serología + para VHB o VHB que desarrollan disfunción y/o fallo hepático (Loras C. GUT 2010;59:1340-6)

Citomegalovirus: Ag pp65

- **Test semicuantitativo** útil para el diagnóstico de enfermedad, inicio de terapia preventiva y monitoreo de respuesta a la terapia.
- **Ventajas:** Económico ; Menor requerimiento de equipamiento de laboratorio
- **Desventajas:** - No estandarizado (interpretación subjetiva de resultados)
 - Laborioso, Requiere volúmenes importantes de sangre
 - Baja sensibilidad comparada con PCR cuantitativa en tiempo real (más en pacientes leucopénicos)
- Resultados:
- Células positivas por cada 2×10^5 leucocitos

Tipo de inmunosupresión y predisposición a infecciones

Cuadro 1. Terapia inmunosupresora utilizada en trasplante de órganos sólidos.

Inmunosupresor	Inmunidad afectada	Tipo de infecciones
Glucocorticoides	Celular/humoral	↑ riesgo de infecciones en general (oportunistas y no oportunistas)
Antimetabolito (AZA ¹)	Celular	↑ riesgo de infecciones bacterianas y fúngicas
Inhib. Sint. Purinas (MMF ²)	Celular/humoral	↑ riesgo de infecciones bacterianas y fúngicas. ↑ riesgo de infección por CMV
Inhib. calcineurina (ciclosporina/tacrolimus)	Celular	↑ incidencia de infecciones en general
Inhib. del TOR ³ (rapamicina)	Celular	Úlceras orales, retraso en la cicatrización, neumonitis no infecciosa
ATG, ALG, ⁴ OKT3 ⁵	Celular	↑ incidencia de infecciones en general Mayor frecuencia de enfermedad por CMV y ELPT ⁷ por VEB. Superinfección por VHS. P. jiroveci.
Ac. anti-IL-2R Basiliximab/daclizumab	Celular	No se ha observado un aumento en el riesgo de infecciones

¹AZA: azatioprina, ²MMF: micofenolato de mofetilo, ³TOR: blanco de rapamicina, ⁴ATG: globulina antitimocito, ALG: globulina antilinfocito, ⁵OKT3: ac. monoclonales contra el ag. CD3, ⁶Ac. anti-IL-2R: ac. monoclonales contra el receptor de IL-2, Enfermedad linfoproliferativa postrasplante. ⁷Potencia de Inmunosupresor: MMF 10 a 100 veces > AZA, Tacrolimus > Ciclosporina; sin embargo, la frecuencia de infecciones es similar en estudios comparativos.

Citomegalovirus

Infección por CMV

Evidencia de replicación viral
independientemente de los síntomas

Enfermedad por CMV

Infección + síntomas compatibles

Síndrome viral por CMV

Compromiso de órgano blanco