



Facultad de Medicina



Infecciones en hospederos inmunocomprometidos NO HIV

Dr Javier Afeltra

Objetivos

- Conocer los principales agentes etiológicos bacterianos fúngicos, virales y parasitarios responsables de afecciones en pacientes inmunocomprometidos NO HIV.
- Conocer la importancia concepto de infección oportunista.
- Reconocer los mecanismos de transmisión.
- Comprender el valor de los métodos diagnósticos en esta población con el fin de caracterizar correctamente la etiología del proceso.
- Conocer las medidas preventivas en este tipo de pacientes.

Patógenos

- Patógenos oportunistas
 - Aquellos capaces de causar enfermedad cuando aparecen una condición predisponente.
- Patógenos primarios
 - Aquellos capaces de iniciar una enfermedad en hospederos aparentemente sanos.

Ambos son capaces de causar enfermedad

Etiología

```
graph TD; A[Etiología] --> B[Endógena]; A --> C[Exógena]; B --> B1[Biota normal]; B --> B2[Biota transitoria]; B --> B3[Gérmenes de reactivación endógena]; C --> D[Biota Ambiental de la comunidad]; C --> E[Biota nosocomial]; C --> F[Del donante];
```

Origen

Endógena

Biota normal

Biota transitoria

Gérmenes de reactivación
endógena

Exógena

Biota

Ambiental
de la comunidad

Biota nosocomial

Del donante

Vías de infección

- Por contacto:
 - Interhumano (personas y familiares)
 - Con animales (mascotas)
 - Con la tierra. (Ámbito social)
- Por traumatismos (de la comunidad y durante la intervención)
- Inhalatoria
- Oral
- A partir de los órganos donados.
 - Transmisión sexual
 - Vectorial

Hospederos inmunocomprometidos

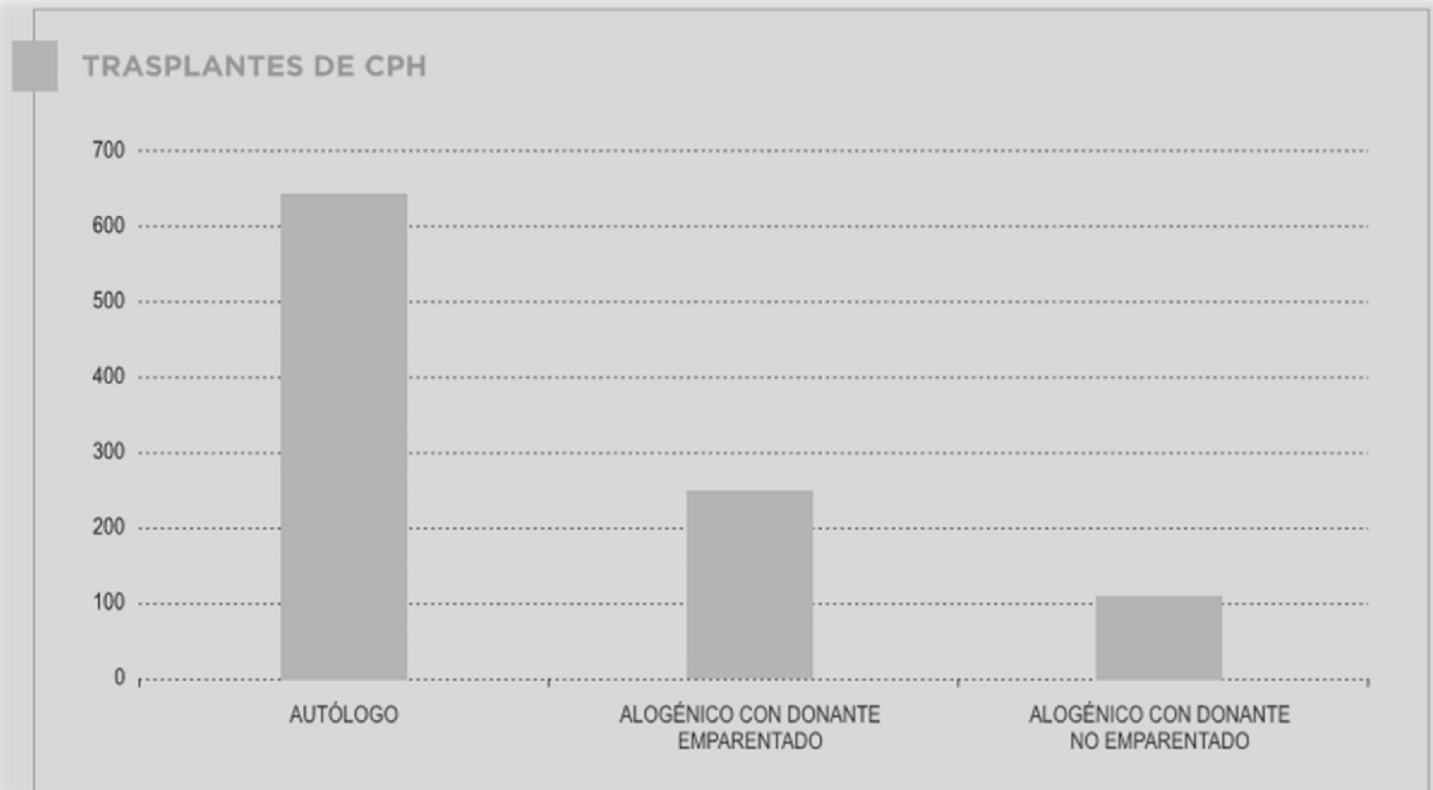
- **Oncohematológicos**

- Leucemia, linfomas:
 - Tratamientos antitumorales.
 - Neutropenia.
 - Transferencia autóloga (Trasplante autólogo).
- Trasplante de células precursoras hematopoyéticas.
 - Trasplante alogénico (neutropenia y EICH)

- **Trasplantados de órgano sólido** (pulmón, corazón, riñón, reno-páncreas, intestino e hígado.)

- Sin neutropenia pero con inmunosupresores y/o esteroides para evitar el rechazo agudo o crónico.
- Patologías autoinmunes en tratamiento con inmunosupresores, corticoesteroides y inmunomoduladores.

Datos



994

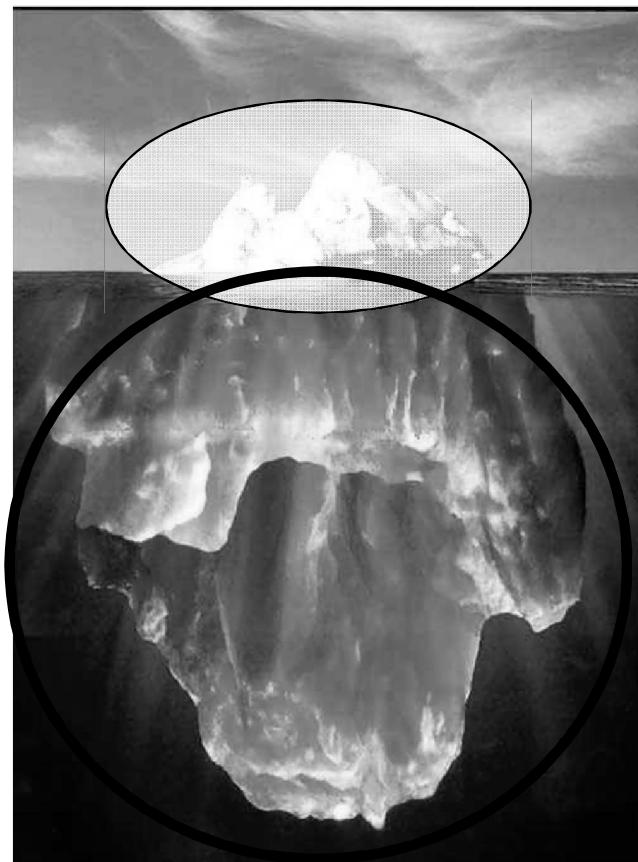
TRASPLANTES DE CPH

AUTÓLOGO	ALOGÉNICO CON DONANTE EMPARENTADO	ALOGÉNICO CON DONANTE NO EMPARENTADO	TOTAL
635	254	105	994

Datos

ACTIVIDAD DE TRASPLANTE DE ÓRGANOS EVOLUCIÓN 2000-2017																		
	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
RENAL DF	378	378	379	436	577	605	650	701	753	758	826	838	887	783	815	787	744	848
RENAL DV	50	93	77	95	117	108	123	173	224	222	244	257	301	407	364	368	384	370
HEPÁTICA DF	146	133	114	175	196	208	226	240	280	237	276	321	345	300	312	331	312	384
HEPÁTICA DV	1	34	43	45	33	30	25	26	33	33	42	36	27	32	33	35	37	40
INTRATORÁCICO	105	105	58	80	99	108	100	112	132	117	109	127	137	133	140	153	143	155
OTRAS	10	10	8	16	13	14	49	90	109	84	82	92	88	107	86	99	74	95
TOTAL	690	753	679	847	1.035	1.073	1.173	1.342	1.531	1.451	1.579	1.671	1.785	1.762	1.750	1.773	1.694	1.892
Referencias: DF - DONANTE FALLECIDO DV - DONANTE VIVO																		

1892



REGISTRO DE INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA TERMINAL IRCT MODALIDAD DE DIÁLISIS

MODALIDAD	PACIENTES	PORCENTUAL
Hemodiálisis	27.845	93,66
Diálisis peritoneal	1.884	6,34
TOTAL	29.729	100,00

REGISTRO DE LISTA DE ESPERA PARA TRASPLANTE | ÓRGANOS

LISTA DE ESPERA	PACIENTES REGISTRADOS
Renal	6.133
Renopaneas	156
Hepática	1.268
Hepatorenal	19
Hepatointestinal	1
Cardíaca	126
Cardiopulmonar	6
Cardiorenal	3
Pulmonar	199
Páncreas	11
Intestinal	10
TOTAL ÓRGANOS	7.932

- Ministerio de Salud INCUCAI Enero 2018

La expresión del DAÑO parenquimatoso dependerá de:

- Los mecanismos patogénicos que expresen los agentes etiológicos.
 - Invasión y diseminación.
 - Producción de toxinas.
- La capacidad de la inmunidad innata y/o adaptativa se encuentra disminuído.
- **Excepto:**
 - **Enfermedad injerto contra huesped.**
 - **Rechazo.**

**Paciente
Oncohematológico
Trasplantado de
órgano sólido.**



Epidemiología

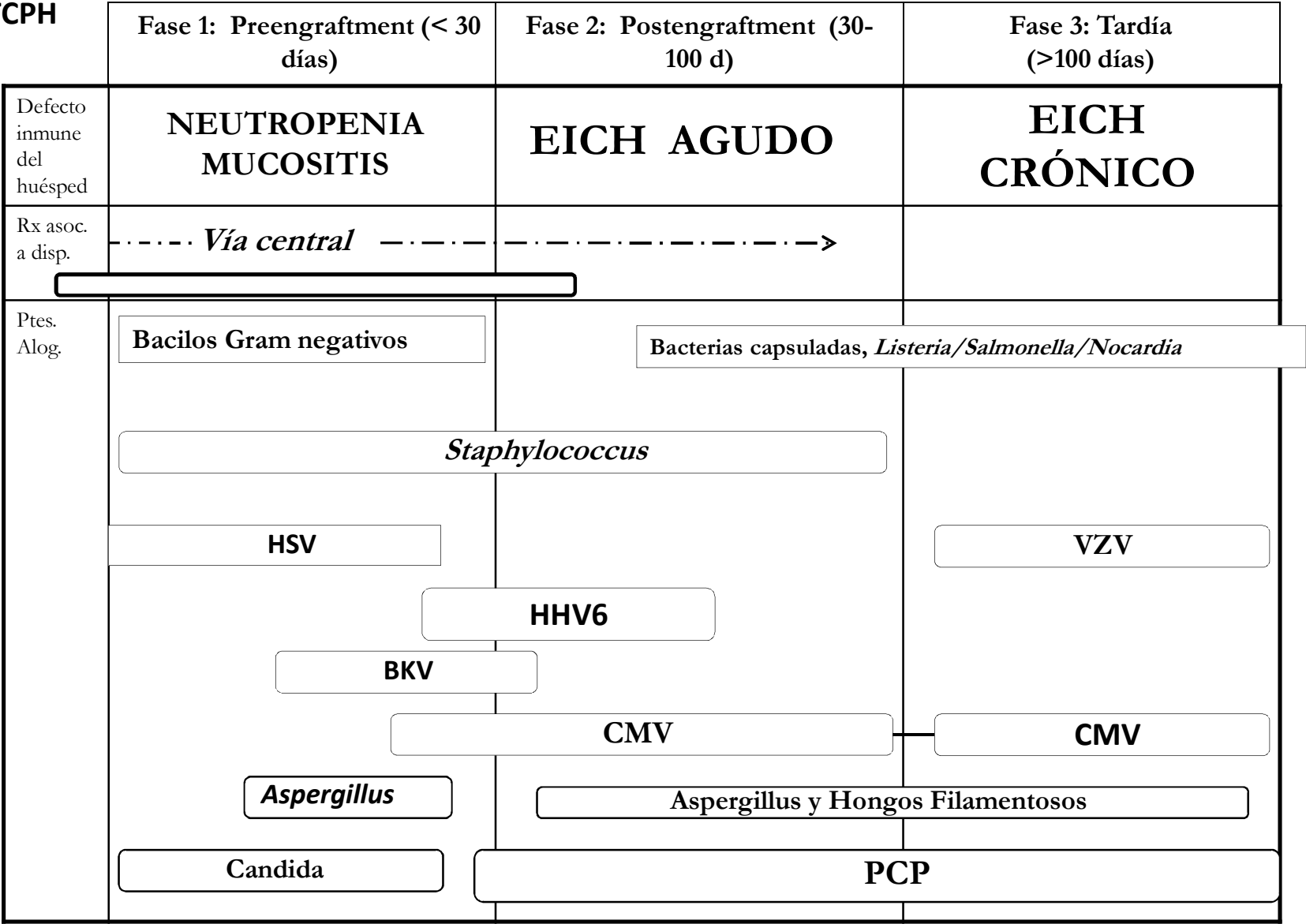
**Diagnóstico
Microbiológico**

Prevención

Oncohematológicos

	Quimioterapia		
Defecto inmune del huésped	NEUTROPENIA MUCOSITIS		
Rx asoc. a disp.	----- <i>Vía central</i> ----->		
Ptes. Alog.	<div>Bacilos Gram negativos</div> <div><i>Staphylococcus</i></div> <div>HSV</div> <div>Aspergillus y Hongos Filamentosos</div> <div>Candida</div>		

TCPH



TOS	Primer Mes Período nosocomial	Segundo al Sexto Mes	> Al 6to Mes
Situación del huésped	Procedimiento del trasplante	Intensa inmunosupresión (rechazo agudo)	Inmunosupresión moderada (rechazo crónico)
Rx asociada disp.	<div> <div>Vía central</div> <div></div> </div>		
Ptes. Alog.	<div>Bacilos Gram negativos</div> <div>Staphylococcus</div> <div>HSV</div> <div>HHV6</div> <div>BKV</div> <div>CMV</div> <div>Aspergillus</div> <div>Candida</div>	<div>Bacterias capsuladas, <i>Listeria</i>/<i>Salmonella</i>/<i>Nocardia</i></div> <div>Toxoplasmosis</div> <div>Aspergillus y Hongos Filamentosos</div> <div>PCP</div>	<div>Tuberculosis</div> <div>VZV</div> <div>VEB</div> <div>Virus respiratorios</div> <div>Micosis sist endémicas</div>

Días post tx

0

50

100

365

Manifestaciones clínicas

Inespecíficas

Ausentes

Tardías

Definiciones

Fiebre

- Único registro de 38.5°C.
- Dos mediciones de 38°C separadas por 1 hora.
- Axilar.
- Excepciones:
 - Uso corticoides.
 - Hipotermia y shock.

• Neutropenia

- PMN $<500/\text{mm}^3$
- PMN $<1000/\text{mm}^3$ cuando predice una caída a $<500/\text{mm}^3$ en 24 a 48 hs.





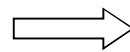
- **Neutropenia**

- **Fiebre**

- Único signo de infección.
- En infecciones severas puede estar ausente.

Fiebre + Neutropenia

Fiebre + trasplante de órgano



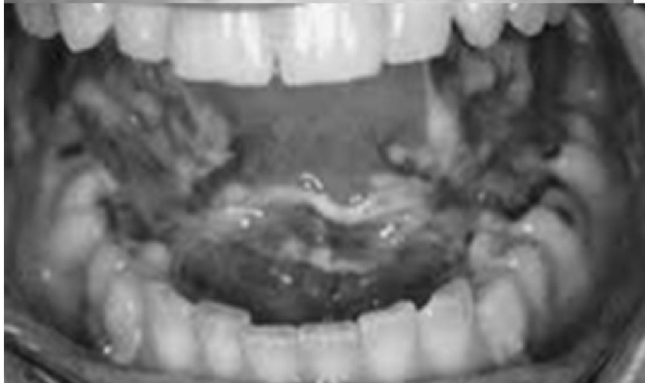
Urgencia infectológica



Mucositis



HSV



EICH

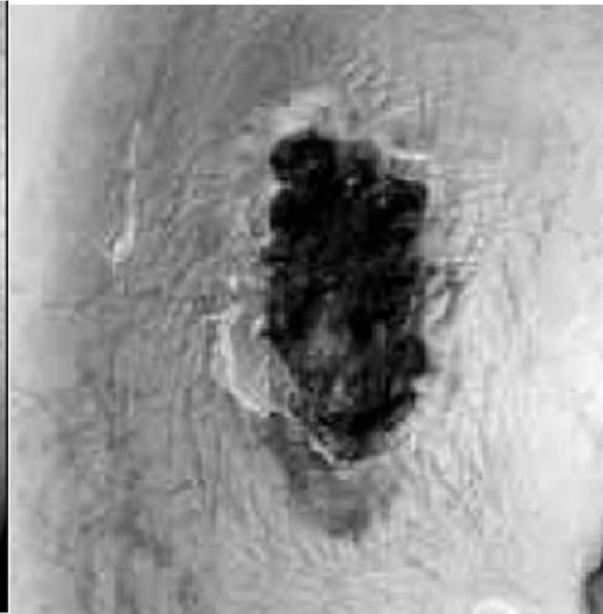
Ectima gangrenoso



Staphylococcus
sp

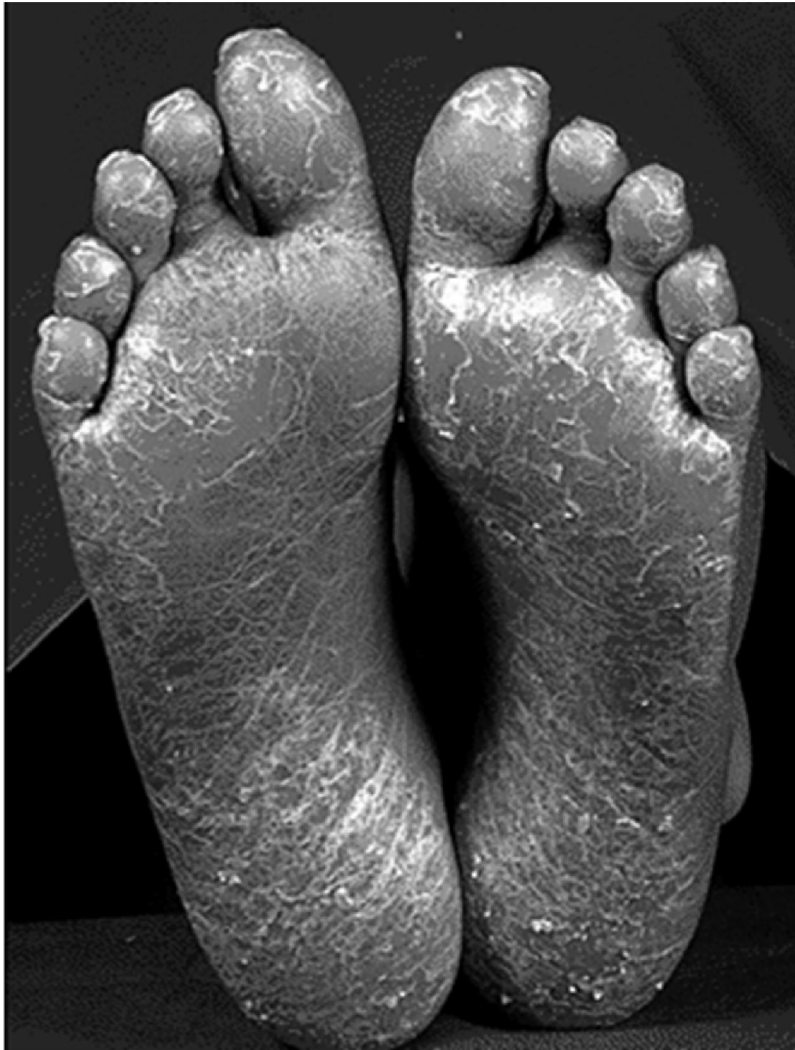


Pseudomonas
sp



Candida sp
Fusarium sp

EICH



Dermatoficia plantar





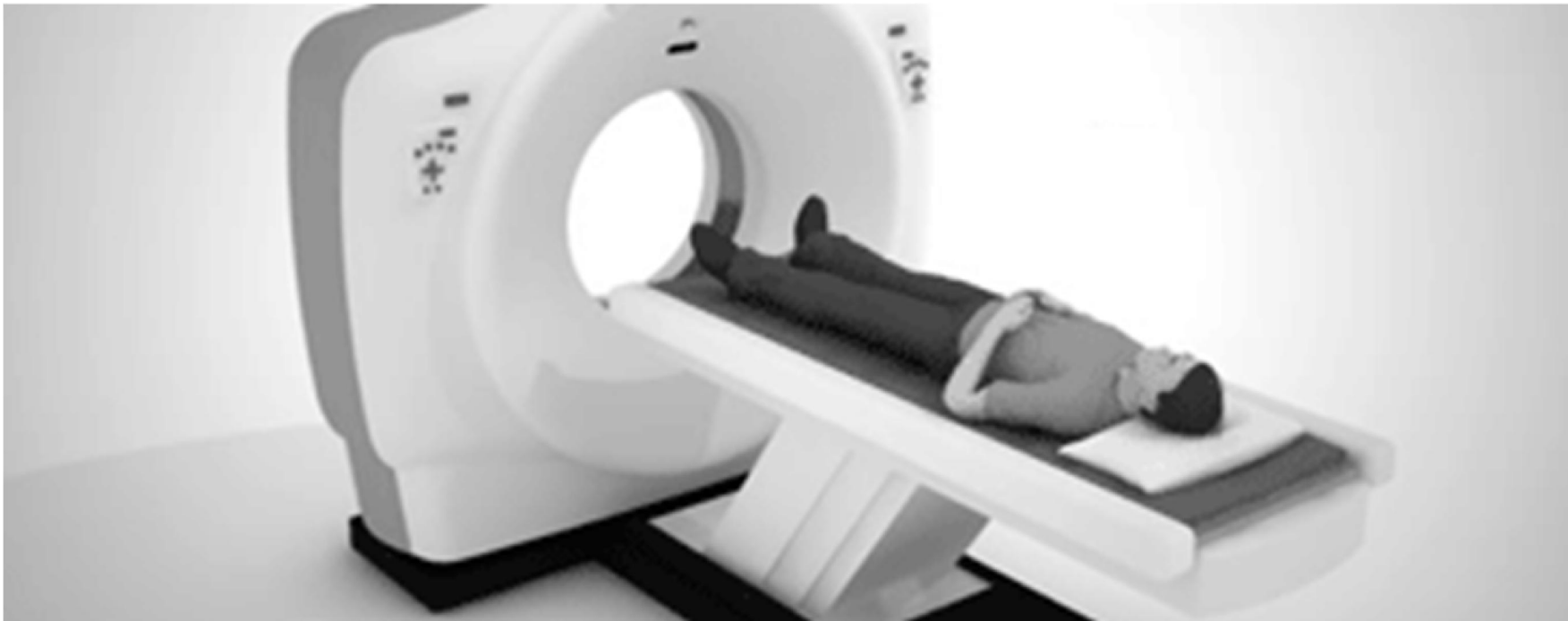
Sarna Noruega
o
Sarna anérgica

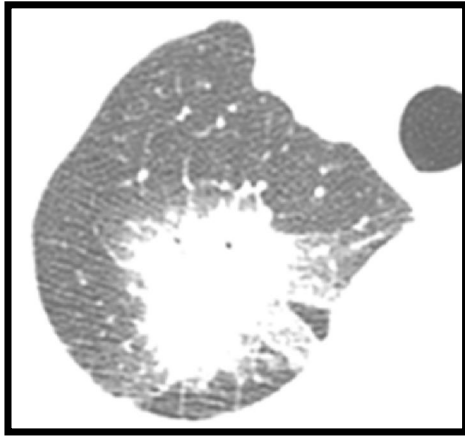


EICH aguda

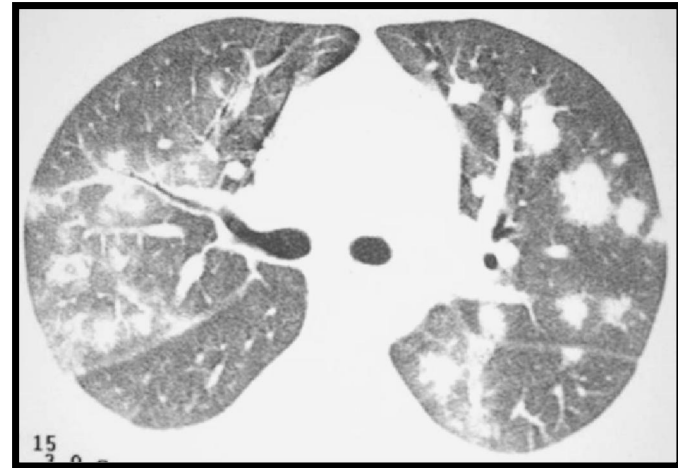
Imágenes: Tomografía computarizada de alta resolución

- Detección precoz.
- Localización de la afección.

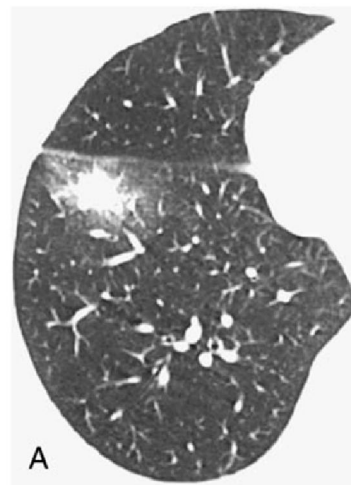




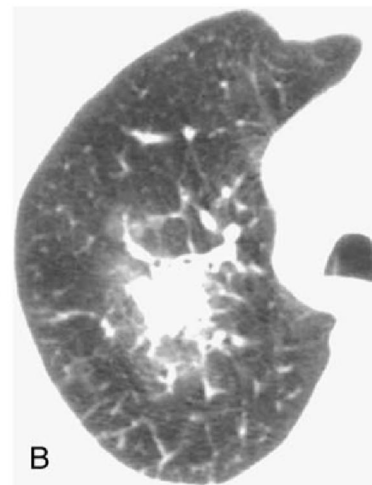
Pseudomonas sp.



Staphylococcus aureus



Candidiasis

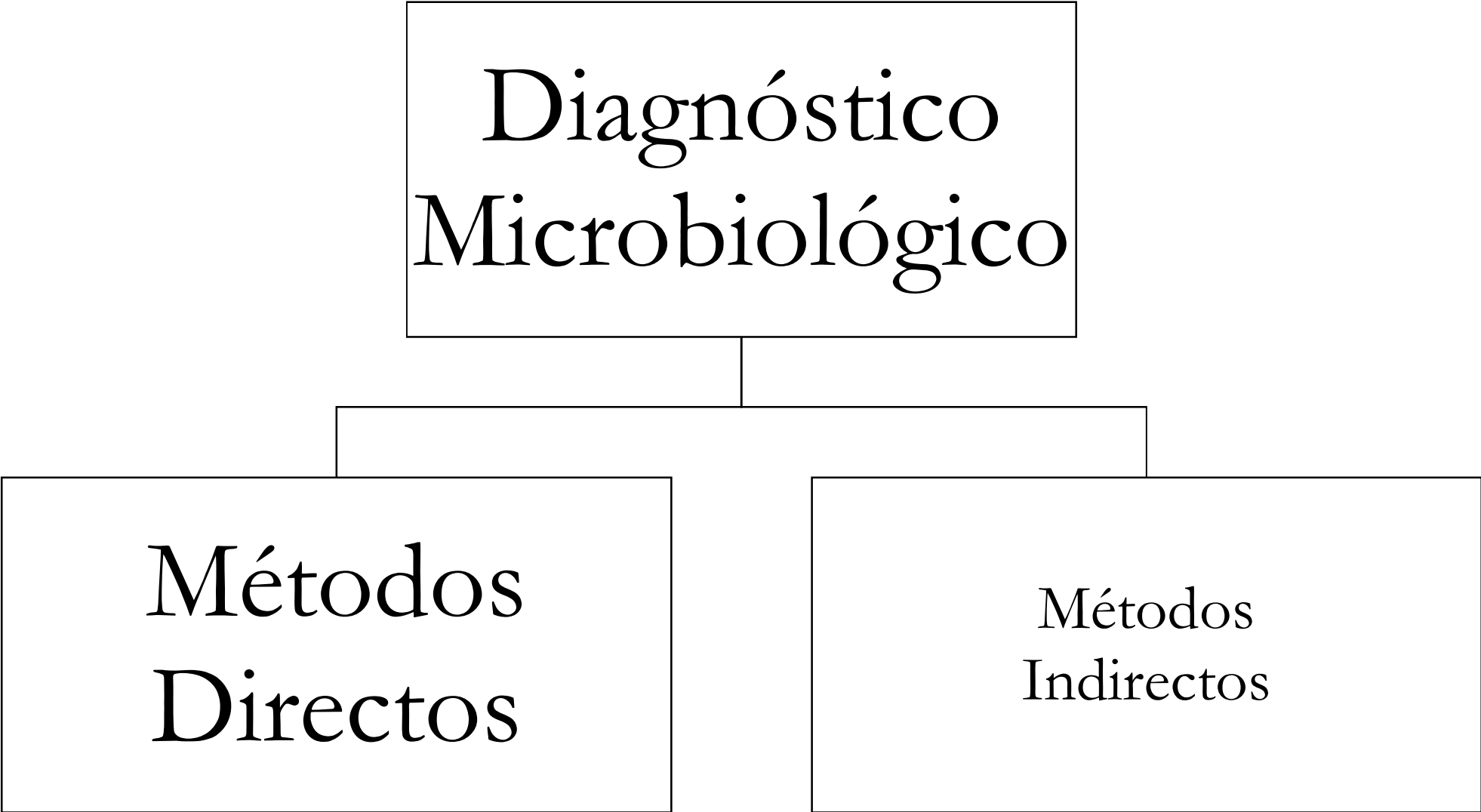


Aspergilosis

Dificultades

- Manifestaciones clínicas inespecíficas y/o tardías.
- Diagnóstico por imágenes:
 - Rx: Baja sensibilidad y especificidad
 - TC: Alta sensibilidad y baja especificidad.

Diagnóstico Microbiológico



```
graph TD; A[Diagnóstico Microbiológico] --> B[Métodos Directos]; A --> C[Métodos Indirectos]
```

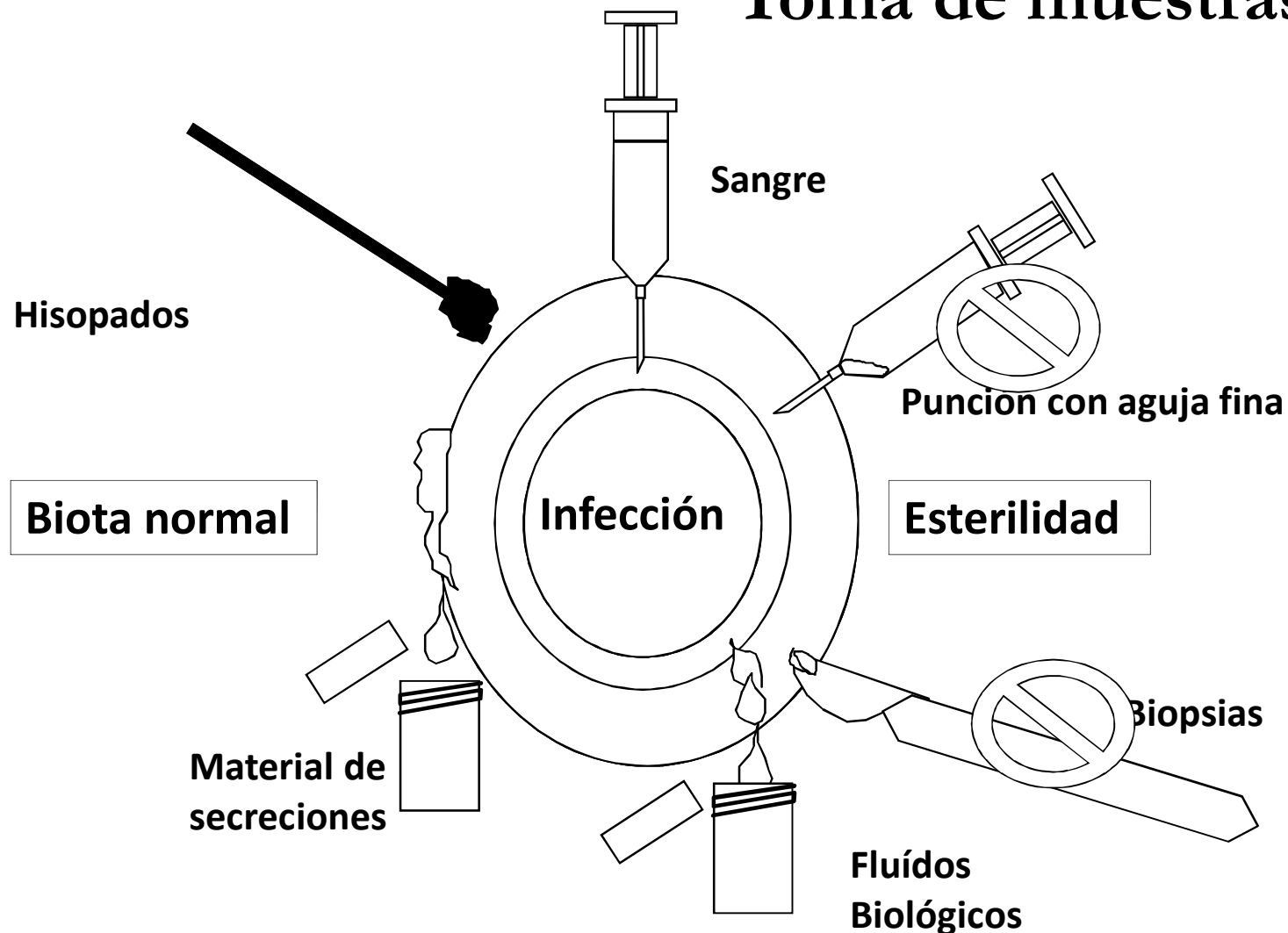
A hierarchical diagram showing the classification of microbiological diagnosis. The top box, 'Diagnóstico Microbiológico', is connected by a vertical line to a horizontal line, which then branches into two vertical lines leading to the bottom boxes, 'Métodos Directos' and 'Métodos Indirectos'.

Métodos
Directos

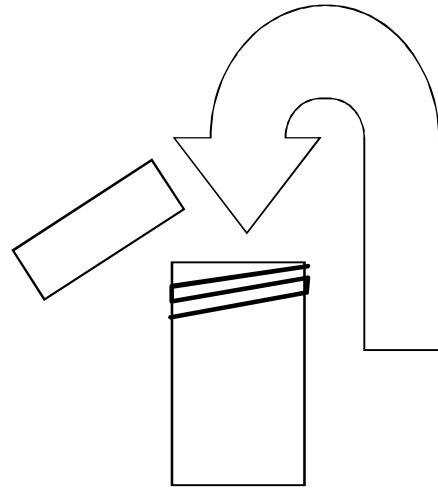
Métodos
Indirectos

¿Por donde comenzamos?

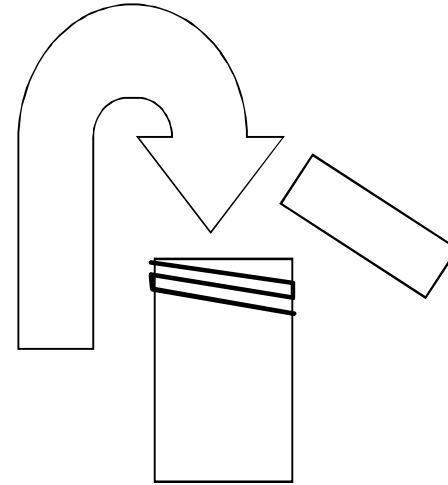
Toma de muestras



Muestras



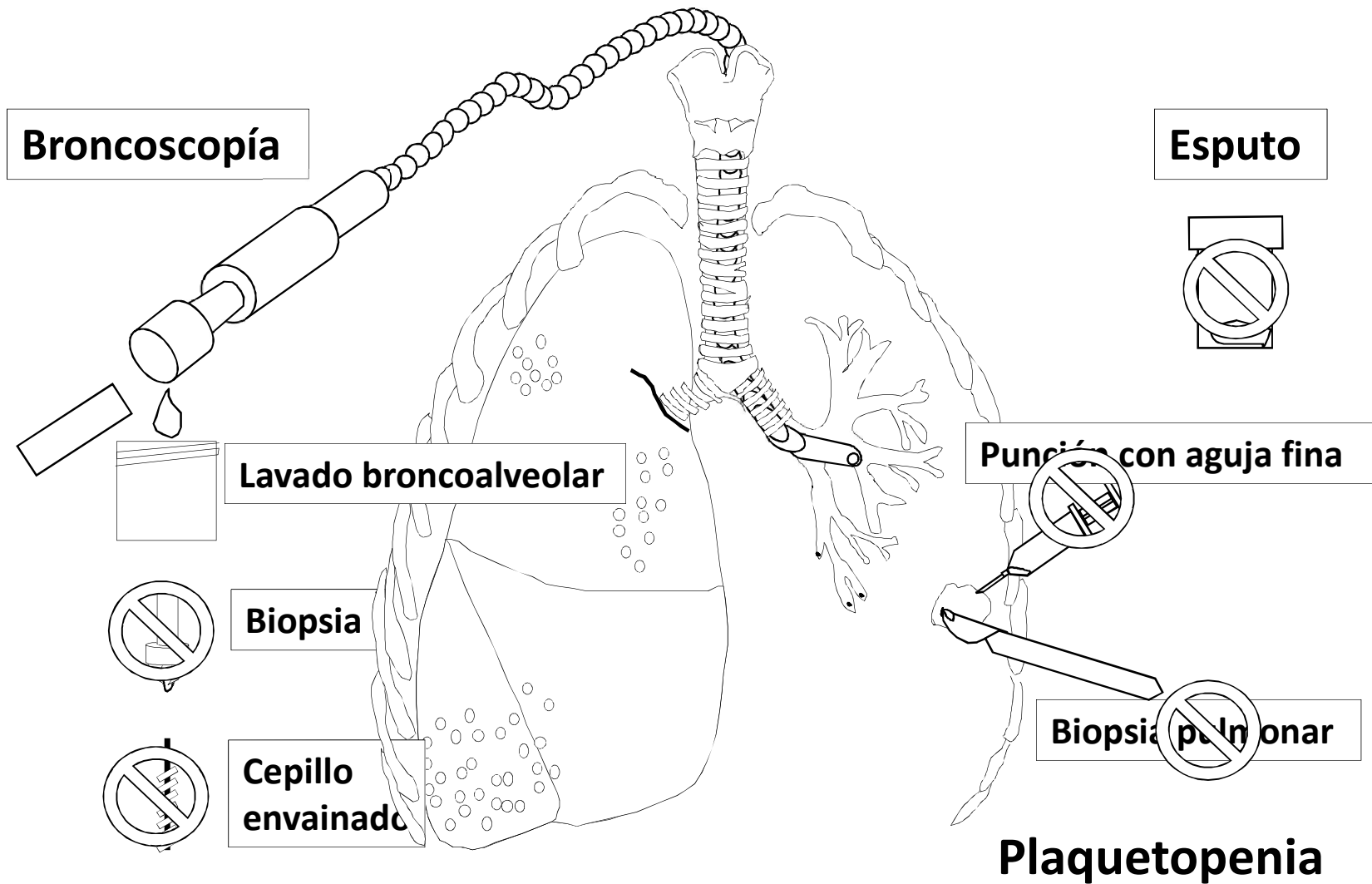
- Solución fisiológica
- Estudios microbiológicos



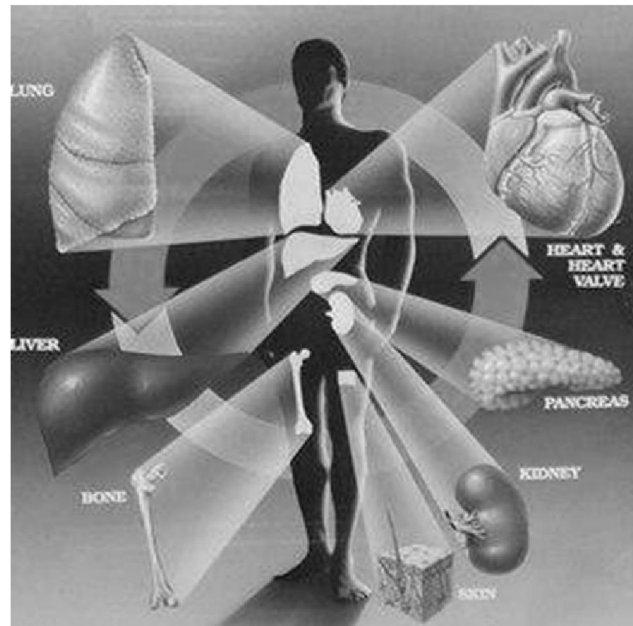
- Formol
- Anatomía
patológica

En los paciente neutropénicos No es posible evaluar si las muestras son o no **REPRESENTATIVAS**. Ej: Muestras respiratorias, materia fecal o sedimento urinario

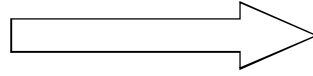
Muestras respiratorias



Examen microbiológico del líquido de transporte



■ Tratamiento empírico



Resultado de estudios microbiológicos



- Rescate positivo

Adecuar el
esquema
antimicrobiano



- Rescate Negativo

Continúa con
tratamiento
empírico.

Infecciones Bacterianas

- La mitad de los pacientes neutropénicos febriles tienen una infección.
- El 20% de aquellos que tienen menos de 100 PMN presentan bacteriemia.
- Es la complicación infecciosa más frecuente.
- Se presenta en los estadios tempranos.
- Epidemiología
 - Años 70-80: > frecuente Bacilos Gram negativos.
 - Años 90: > frecuente Cocos Gram positivos.

Infecciones Bacterianas

- Tratamientos quimioterápicos (mucositis y diarrea).
- Uso de catéteres venosos centrales.
- Profilaxis con quinolonas.
- Cocos Gram Positivos
 - *Staphylococcus aureus*
 - *Staphylococcus* coagulasa negativos
 - Enterococos.
 - *Streptococcus* grupo *viridans*
 - *Streptococcus pneumoniae*.
- Bacilos Gram negativos
 - *P. aeruginosa*
 - *Enterobacterias* (*E. coli*, *Klebsiella spp* y *Enterobacter*).

Enterococo vancomicino resistente, *S. viridans* alta resistencia a penicilina BGN productores de BLEE, bacterias infrecuentes.

Infecciones fúngicas

- ***Candida albicans:***

- Mas frecuente
- Origen exógeno (catéteres)
- Origen endógeno (digestiva)

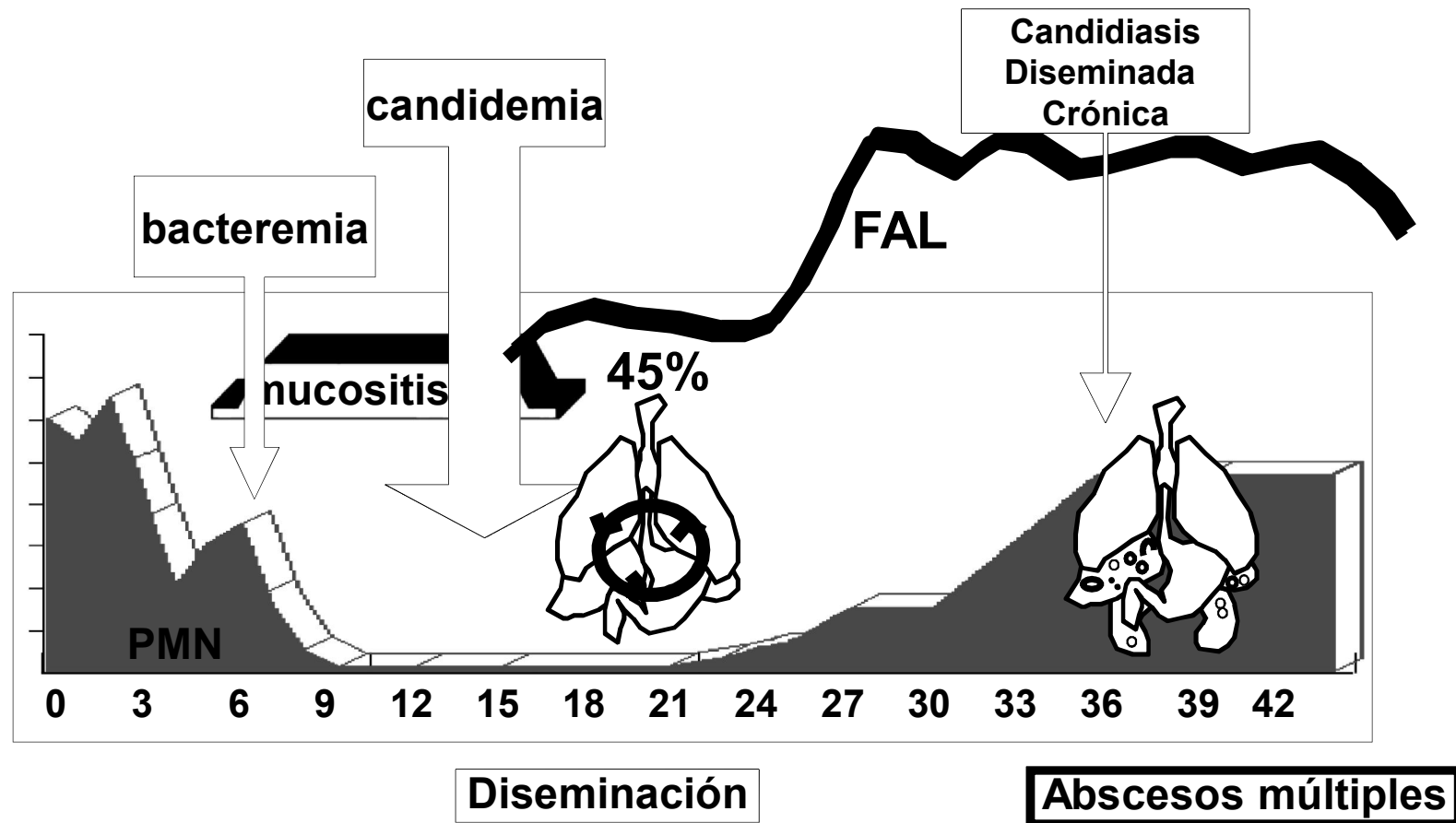
- ***Candida tropicalis:***

- Frecuente en pacientes con neutropenia y mucositis (enfermos oncohematológicos).
- 60-80% de los colonizados desarrollan la afección sistémica.

- ***Candida parapsilosis:***

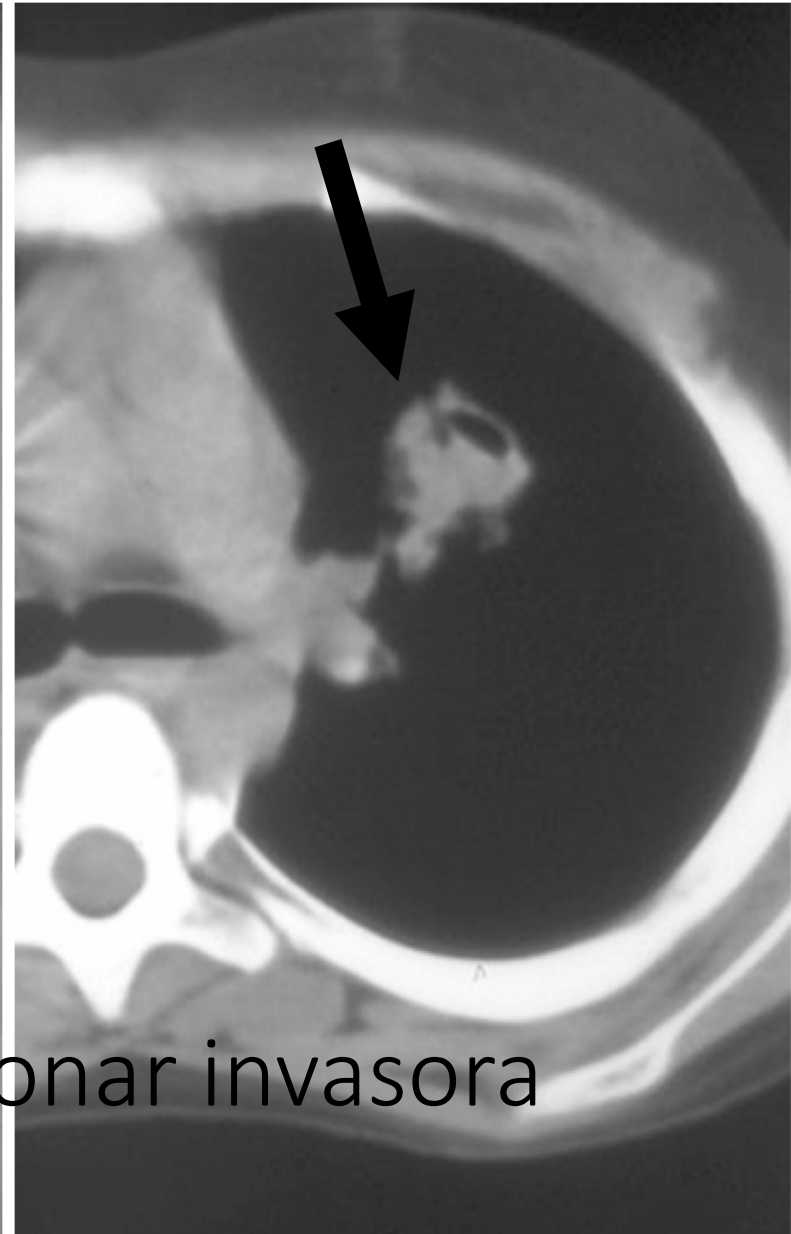
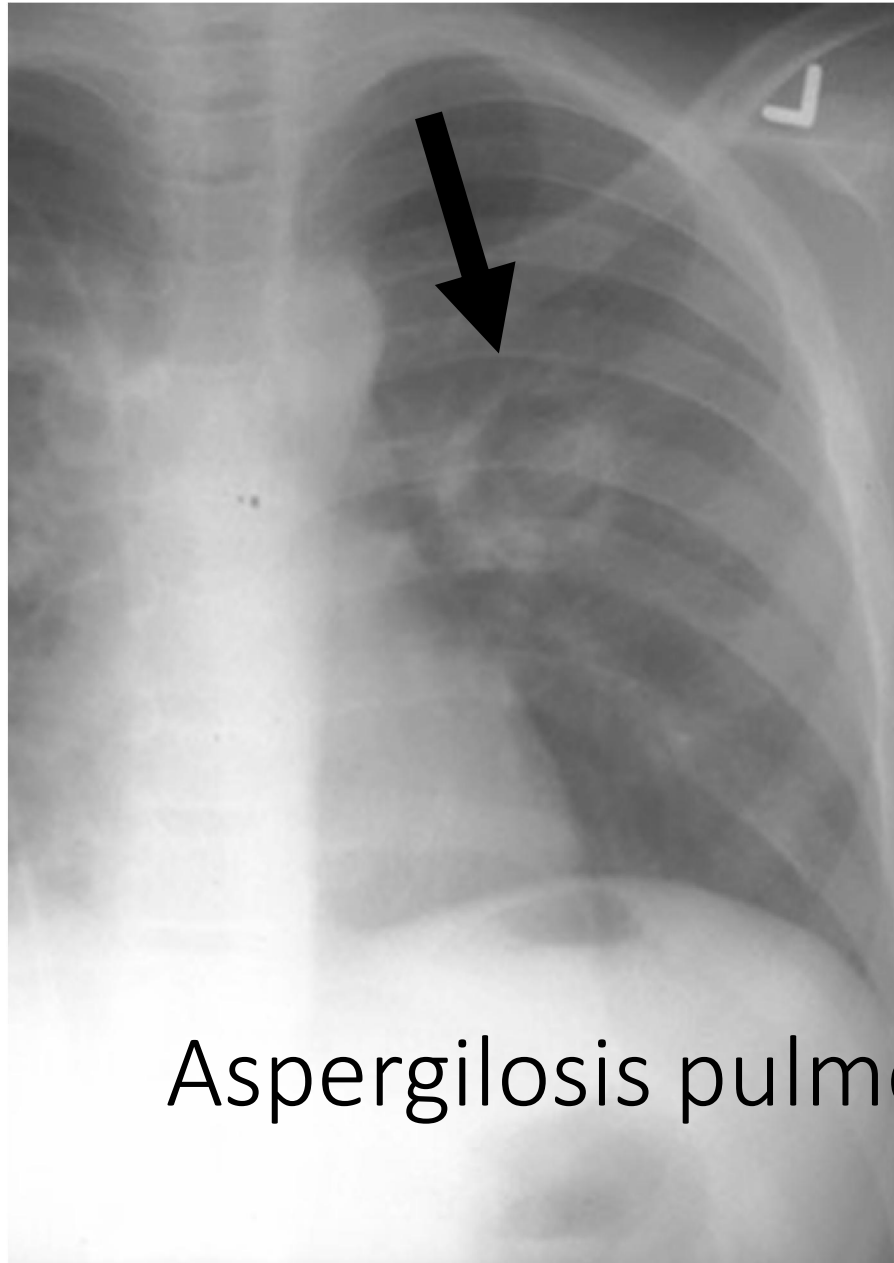
- Origen exógeno (piel y mucosas).
- Biopelículas (Biofilms).
- Controlar los procedimientos de asepsia y antisepsia de los catéteres en pacientes ambulatorios y durante la internación.

Candidemia y candidiasis en pacientes oncohematológicos



Hemocultivos

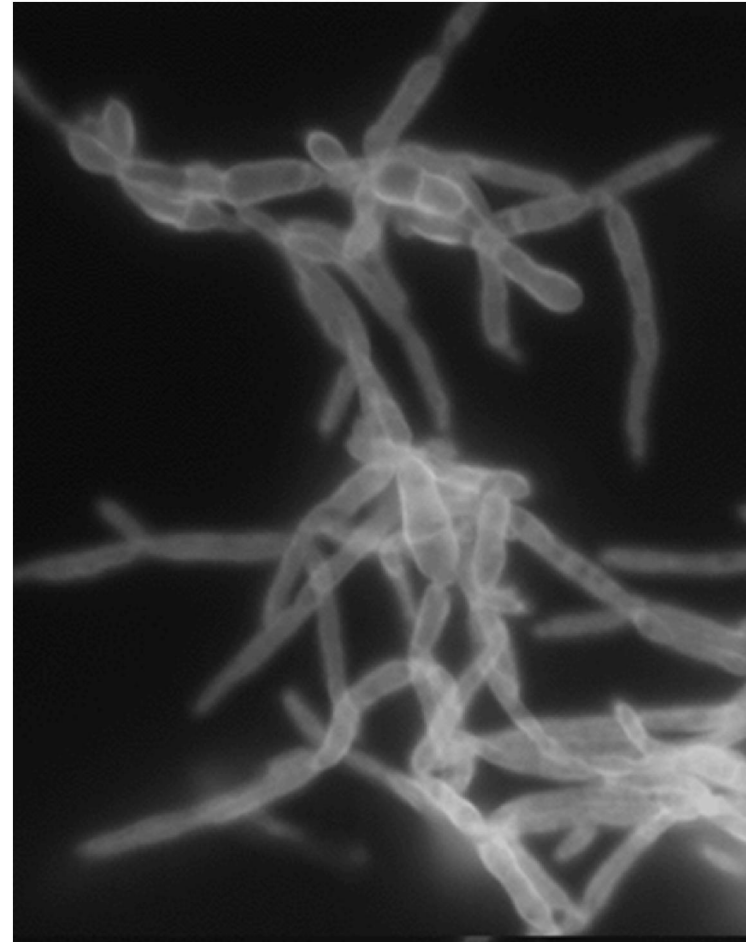
Detección de mananos, 1-3 β D glucanos, PCR



Aspergilosis pulmonar invasora

Diagnóstico microbiológico

- Directo y cultivo de esputo o LBA:
 - Microscopía:
 - Blanco de Calcofluor
 - S: baja 50%
 - VPP:
 - 82% en pac TMO.
 - 72% en neutropénico.
 - VPN: bajo
- Hemocultivos
 - Evento infrecuente.



Detección de galactomananos

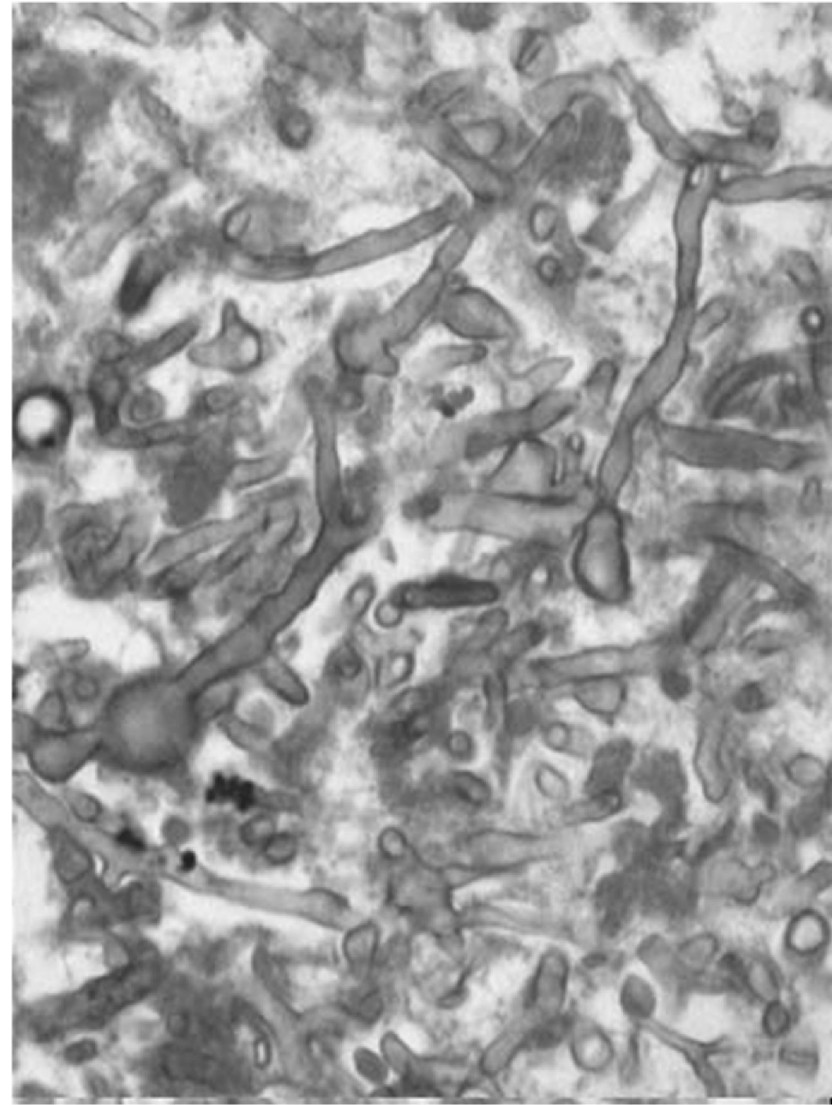
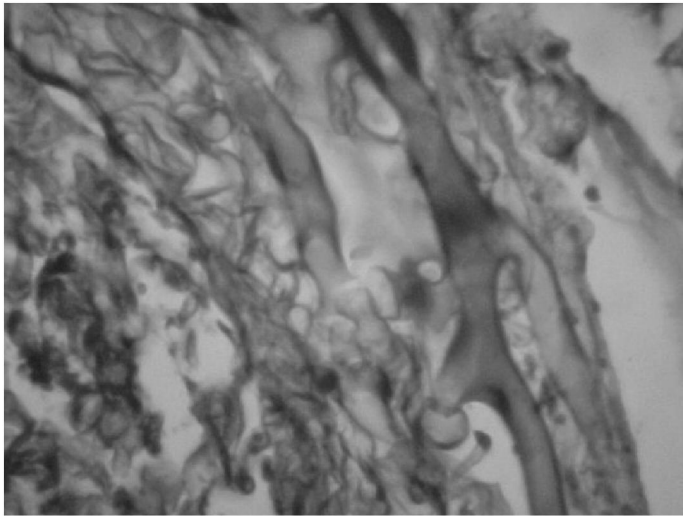
- Técnicas:
 - Sandwich ELISA.
- Detección de galactomananos :
 - Puede realizarse el test en: suero, LBA, LCR.
 - Diagnóstico precoz, monitoreo terapéutico.

Mucormicosis pulmonar

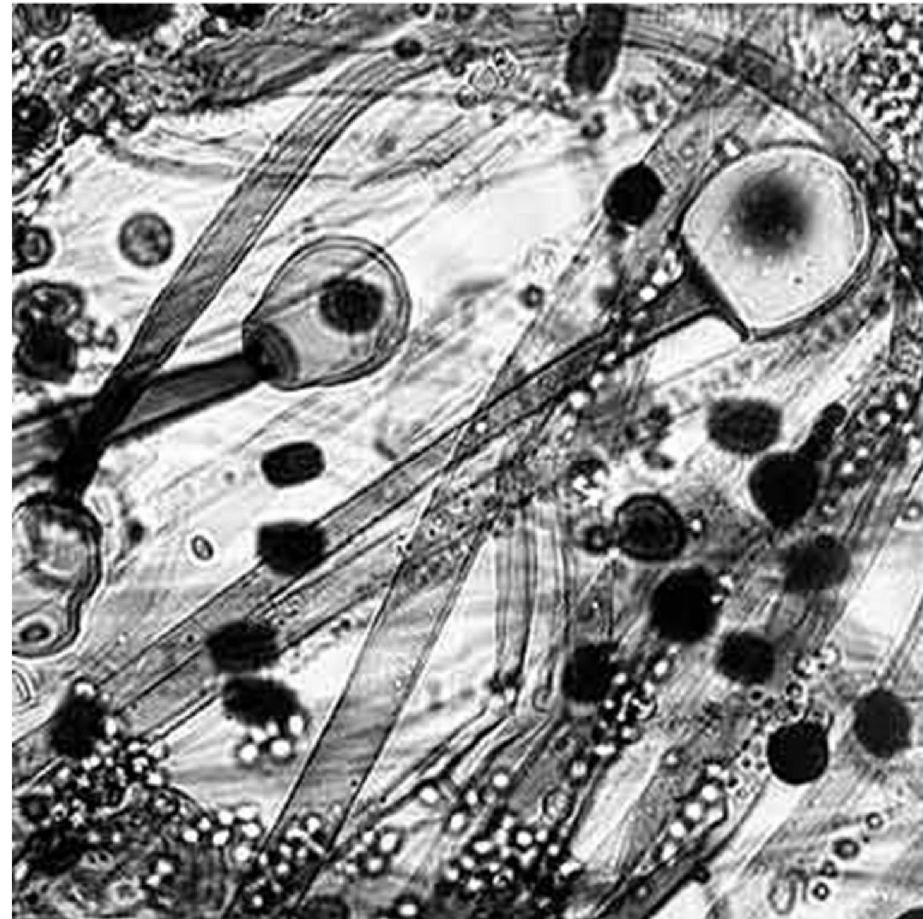
- Leucemia.
 - HSCT.
 - Neutropenia prolongada y profunda.
 - Ocurre a menudo postengraftment asociado con EICH.
 - Trasplante de órgano sólido.
- Disnea, tos seca y dolor torácico



Microscopía



Cultivo



Infecciones Virales

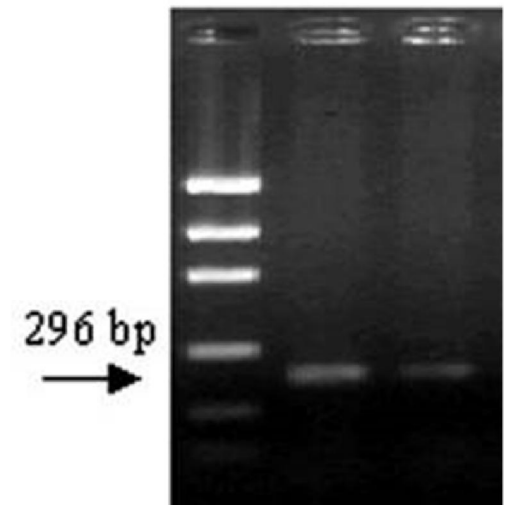
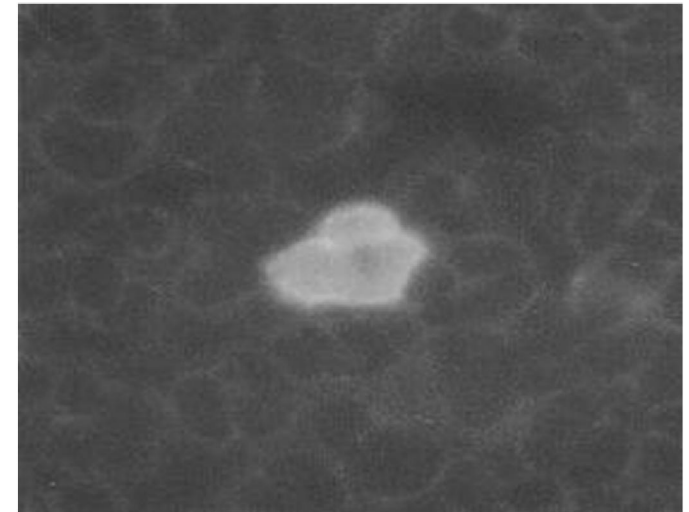
- Riesgo en:

- Receptor CMV-seropositivo.
- Todo receptor CMV-seronegativo y dador CMV-seropositivo (“mismatch”)

- Diagnóstico:

- Antigenemia pp65 (IF) cuantitativa.
- PCR cuali-cuantitativa
 - (2000-5000 copias)
- Cultivo en shell-vial : 48 hs.
- Aislamiento del virus cultivo celular Hep

CMV



Profilaxis

Pre-emptive o tratamiento anticipado

Virus Herpes Simplex



- Reducción del 80% a menos del 5% por profilaxis.
- Lesiones:
 - Orofaringe
 - Esófago
 - Laringe
 - Piel en las áreas periorales o perianal.
- Raramente: Encefalitis o hepatitis.
- Diagnóstico:
 - Raspado de la base de las vesículas y extendido en portaobjetos.
 - Coloración de Giemsa o Papanicolaou.
 - Inmunofluorescencia indirecta.
 - En encefalitis, PCR en el LCR.

Virus respiratorios

- Rinorrea y congestión nasal.
 - Fiebre, tos, dolor de garganta, cefalea y/o mialgias.
 - VSR, Parainfluenza, en menor medida, el virus de la influenza y rinovirus.
 - Ocurren durante el invierno.
 - Causan neumonía hasta en el 50% de los pacientes.
 - Tasa de mortalidad tras el trasplante de médula ósea \approx 50% para el VRS.
- **H1N1 Pandémica**
 - Más grave
 - Mortalidad 10-30%.
 - Asociada con mayor riesgo de:
 - Neumonía.
 - Excreción viral prolongada.
 - Aparición de resistencia y recaídas.
 - **Diagnóstico microbiológico:**
 - Toma de muestras
 - Hisopado nasofaríngeo.
 - Aspirado nasofaríngeo.
 - Inmunofluorescencia (IF).
 - RT-PCR en tiempo real.
 - Cultivo.

Parasitosis en pacientes oncohematológicos

- Epidemiología.
- Serologías previas a la quimioterapia o el trasplante.
- Coproparasitológico seriado.
- Toma de muestras:
 - Se requiere procedimientos invasivos.
- Diagnóstico parasitológico:
 - De certeza: Métodos directos.
 - Métodos indirectos: poco útiles.

Toxoplasmosis

- Reactivación de una infección pasada.
- Riesgo:
 - Dador con serología positiva y receptor con serología negativa.

■ Diagnóstico

■ Muestras:

- Biopsia cerebral

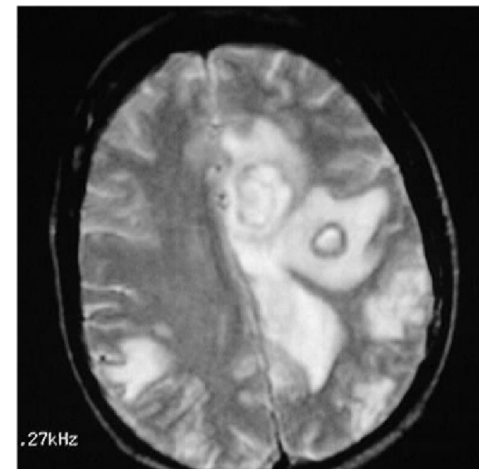
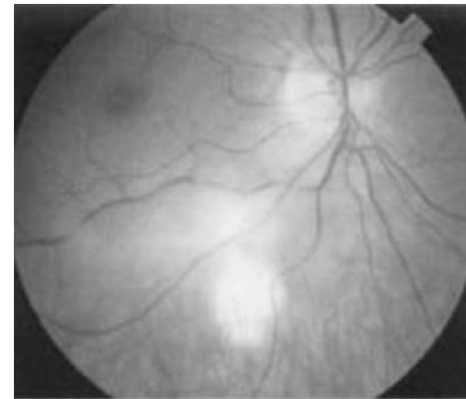
- LCR

■ Observación del parásito.

- Identificación del ADN parasitario.

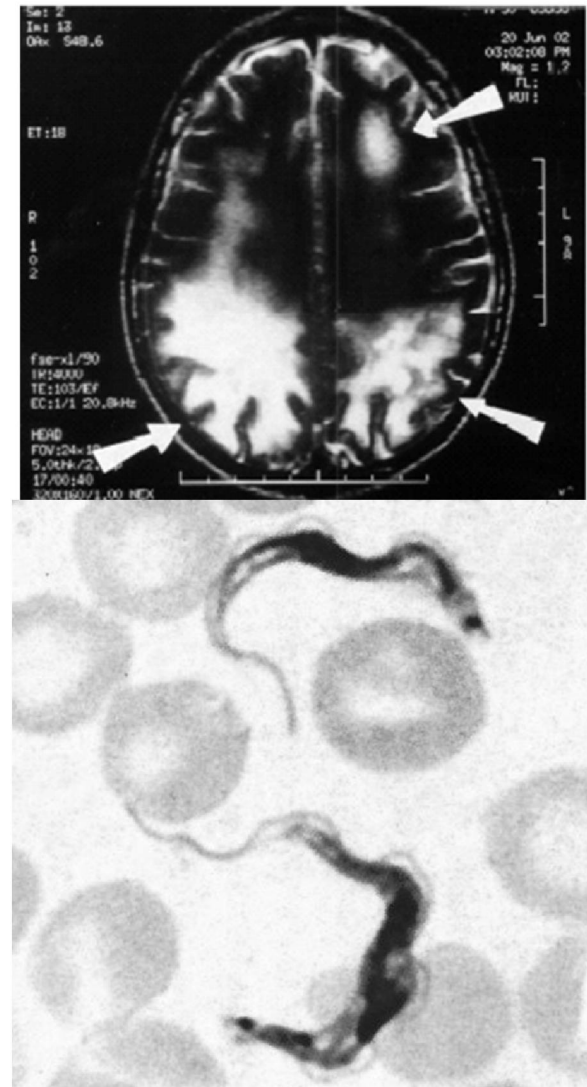
• Manifestaciones Clínicas

- Masa ocupante cerebral
- Corioretinitis



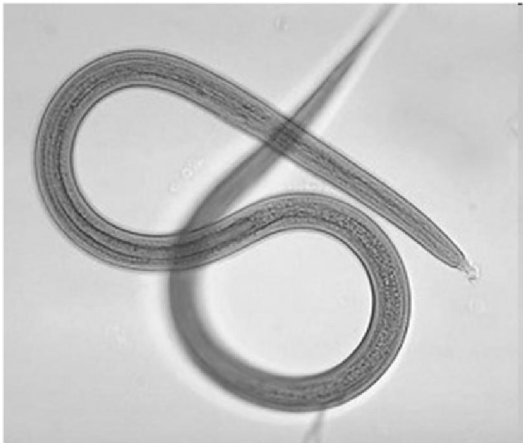
Enfermedad de Chagas

- Reactivación
- Manifestaciones clínicas
 - Meningoencefalitis
 - Meningitis
 - Miocarditis
- Diagnóstico parasitológico:
 - Toma de muestra:
 - LCR
 - Sangre
 - Biopsias de tejidos.
 - Observación del parásito.
 - PCR



Strongyloides stercoralis

- Evaluación previa
 - Coproparasitológicos seriado.
- Manifestaciones clínicas:
 - Síndrome de Hiperinfección:
 - Digestivo y Pulmón.
 - Infección diseminada
 - SNC-Hígado-Páncreas.
 - Ausencia de eosinofilia.



- Diagnóstico
 - Muestras
 - Materia fecal.
 - Sondaje duodenal.
 - Muestras respiratorias o de tejido.
 - “LCR”: (Bacilos Gram negativos)
 - Métodos directos.
 - Observación de las larvas
 - Serología.



Sarna Noruega o anérgica

Prevención de infecciones en pacientes oncohematológicos

Unidad de trasplante

- De alta eficiencia ($> 90\%$) de partículas de aire (HEPA) filtración
- Flujo de aire dirigido
- Habitaciones selladas.
- Altas tasas de intercambio de aire de la habitación.
- Barreras entre el cuidado del paciente y la renovación o construcción áreas.



