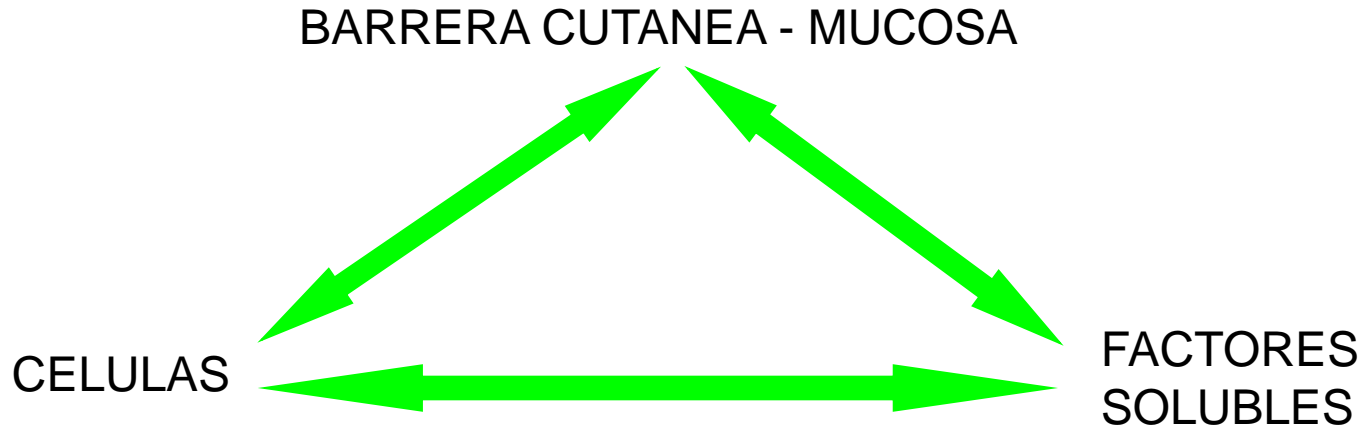


# **INFECCIONES EN HUESPEDES INMUNOCOMPROMETIDOS**

Cátedra de Microbiología 2  
Microbiología 2  
Facultad de Medicina  
Universidad de Buenos Aires  
Docente: Dr. Nestor Jacob

# DEFENSAS DEL HUESPED



## CELULAS

GRANULOCITOS  
EOSINOFILOS  
MACROFAGOS  
LINFOCITOS NK  
LINFOCITOS T  
LINFOCITOS B  
CELULAS PLASMATICAS  
PLAQUETAS

## BARRERA CUTANEO – MUCOSA

PIEL  
TUBO DIGESTIVO  
ARBOL TRAQUEO-BRONQUIAL  
MUCOSA VAGINAL  
FLORA MICROBIANA

## FAC. SOLUBLES

INMUNOGLOBULINAS  
IgG, IgM, IgA. IgE.  
FACTORES DEL COMPLEMENTO  
CITOQUINAS PROINFLAMATORIAS  
(IFN  $\alpha$ ,  $\beta$ . IL 1, 8. TNF $\alpha$ .)  
LISOZIMA  
LACTOFERRINA

# ¿Cómo se define huésped inmunodeficiente?

“Un huésped inmunodeprimido es aquel que padece una enfermedad previa (congénita o adquirida) que reduce uno o más de los mecanismos de defensa normal contra la infección.

El compromiso puede deberse a alteración de las barreras defensivas mucocutáneas, disfunción de mecanismos inmunes, celulares, humorales y/o bioquímicos que hacen al individuo susceptible a un mayor riesgo de padecer infecciones por microorganismos habituales y oportunistas”.

# CLASIFICACIÓN DE LAS INMUNODEFICIENCIAS

## PRIMARIAS O CONGENITAS

DETERMINADAS POR DEFECTOS GENÉTICOS:  
ALTERACIÓN DE LA INMUNIDAD HUMORAL, CELULAR  
O AMBOS COMPONENTES (COMBINADAS)

- 1- Defectos en la inmunidad humoral, neutropenias o fallos en el C3: Infecciones recidivantes o crónicas en pulmones y vías respiratorias. Bacterias piógenas:  
***Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus spp.***
- 2- Déficit de anticuerpos: infecciones bacterianas y virales recurrentes.
- 3- Defectos en la inmunidad celular: - Infecciones vírales diseminadas: Herpes, Varicela, Citomegalovirus  
- Infecciones bacterianas y fúngicas más frecuentes:  
- Candida mucocutáneas  
- Pneumocystis carini  
- Micobacterias (Tuberculosis)  
- Tumores

## SECUNDARIAS O ADQUIRIDAS

### 1- Condiciones Fisiológicas:

Edad. Embarazo. Estrés

### 2- Condiciones Patológicas:

- a) Endocrino-metabólicas: diabetes, desnutrición.
- b) Digestivas: cirrosis, hepatopatía crónica.
- c) Renales: sme. nefrótico, insuficiencia renal crónica, hemodiálisis, diálisis peritoneal.
- d) **Hematológicas:** hipoesplenismo, esplenectomía, transfusiones, linfomas T - B, leucemias, mieloma múltiple.
- e) Autoinmunes: lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoidea,
- f) **Tumores sólidos:** colon, mama, melanoma, pulmón, páncreas, otros.
- g) Infecciones: HIV, inf. crónicas (tbc, micosis sistémicas, lepra, otras), infecciones virales, parasitarias.

### 3- Fármacos:

- a) **Inmunosupresores:** Glucocorticoides, Metotrexato, Azatioprina, Ciclosporina, Ciclofosfamida, otros.
- b) Inmunomoduladores: Rituximab, Infliximab, Adalimumab, Alemtuzumab, otros.

### 4- Traumatismos:

Politraumatizado grave. Quemaduras extensas.

### 5- Agentes Ambientales

Radiaciones.

Químicos: etanol, hidrocarburos policíclicos, pesticidas, quimioterapia.

# INFECCIONES RELACIONADAS AL TIPO DE ALTERACION DE LA INMUNIDAD

DEFICIT INMUNE	BACTERIAS	HONGOS	VIRUS	PARASITOS
<b>Disrupción anatómica</b>				
Boca	Estreptococos, anaerobios	<i>Candida</i>	VHS	
Esófago	Estafilococos, estreptococos, anaerobios	<i>Candida</i>	VHS, CMV	
TGI distal	Estreptococos grupo D, enterococos, <i>Pseudomonas</i> , anaerobios	<i>Candida</i>		<i>Strongyloides estercolaris</i>
Piel	Estafilococo, estreptococo, corinebacterias, <i>Bacillus</i> , <i>P. aeruginosa</i> , micobacterias	<i>Candida</i> , <i>Aspergillus</i>		
Tracto urinario	Estreptococo grupo D, enterobacterias, <i>Pseudomonas</i>	<i>Candida</i>		
<b>Esplenectomía</b>	Neumococo, <i>Haemophilus</i> , <i>Salmonella</i>			Babesia
<b>Neutropenia</b>	Estafilococos, estreptococos, enterobacterias, <i>Pseudomonas</i> , anaerobios	<i>Candida</i> , <i>Aspergillus</i>		
<b>Inmunidad celular, Linfocitos T</b>	<i>Legionella</i> , <i>Nocardia</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Listeria</i> , micobacterias	<i>Candida</i> , criptococo, histoplasma	CMV, VHS, VZV, VEB, Adenovirus	<i>P. carinii</i> , <i>Toxoplasma</i> , <i>Cryptosporidium</i> , <i>Strongyloides</i>
<b>Inmunidad humoral (Linfocitos B, Ig)</b>	Neumococo, <i>Hemophilus</i> , <i>Neisseria</i> , estafilococo, enterobacterias		Enterovirus	<i>Giardia lamblia</i> , <i>P. carinii</i>
<b>Complemento</b>				
C3, c5	Neumococo, estafilococo			
C5, c9	<i>Hemophilus</i> , <i>Neiseria</i>			

# **INFECCIONES EN PACIENTES NEUTROPENICOS**

# CAUSAS DE NEUTROPENIA

## Neutropenias Adquiridas

- Postinfecciones: varicela, sarampión, rubéola, hepatitis A y B, mononucleosis, influenza, citomegalovirus, parvovirus, síndrome de inmunodeficiencia adquirido (SIDA), S. aureus, brucelosis, tularemia, rickettsia, Mycobacterium tuberculosis, sepsis.
- Inducidos por Drogas: **Agentes antineoplásicos**, procainamida, drogas antitiroideas, sulfasalazina, fenotiazinas, penicilinas semisintéticas, agentes anti-inflamatorios no esteroideos, derivados de la aminopirina, benzodiazepinas, barbitúricos, compuestos de oro, sulfonamidas, propranolol, dipiridamol, digoxina, acetildigoxina, sulfametoxizol, anticonvulsivantes
- Neutropenia familiar benigna
- Neutropenia benigna crónica en niños
- Neutropenia idiopática crónica
- Neutropenia autoinmune
- Neutropenia asociada con anormalidades inmunológicas
- Neutropenia asociada con enfermedades metabólicas
- Neutropenia debido a marginación incrementada
- Deficiencia nutricional

## Defectos Intrínsecos

- Síndrome de Kostmann (Agranulocitosis severa infantil)
- Mielocatexis/neutropenia con núcleos tetraploides
- Neutropenia cíclica
- Síndrome de Shwachman-Diamond-Oski
- Síndrome de Chediak-Higashi
- Disgenesia reticular
- Disqueratosis congénita

### Recuento de Neutrófilos Clínicamente Significativo

RAN: recuento absoluto de neutrófilos.

RAN	Significado Clínico
>1.500/mm <sup>3</sup>	Normal
1.000-1.500	No predisposición significativa a infecciones. La fiebre puede ser manejada en un paciente ambulatorio
500-1.000	Alguna predisposición a infecciones. Ocasionalmente la fiebre puede ser manejada en un paciente ambulatorio
<500	<b>Significativa predisposición a infecciones.</b> Siempre debe ser manejado con el paciente hospitalizado con antibióticos parenterales. Presentan escasos signos clínicos de infección.

# PACIENTES CON CANCER, NEUTROPENIA Y FIEBRE

TUMORES SÓLIDOS  
NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS

← QUIMIOTERAPIA  
RADIOTERAPIA

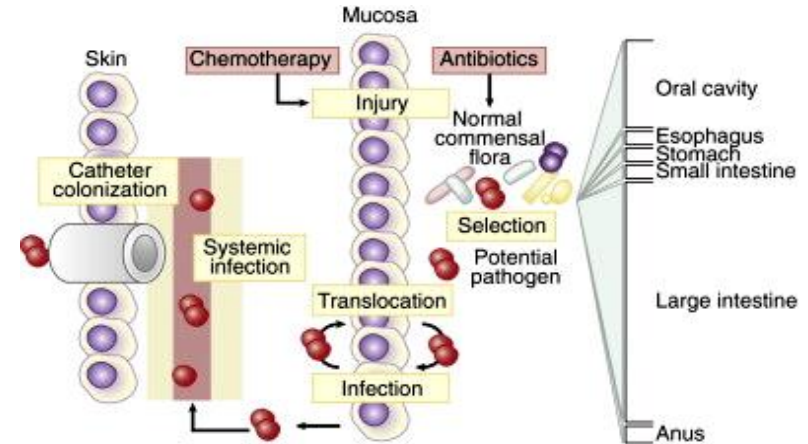
NEUTROPENIA:  $< 500$  neutrófilos /  $\text{mm}^3$   
o  $< 1000$  /  $\text{mm}^3$  con un descenso  
esperado a  $< 500$  en las siguientes 48 h.



FIEBRE: un registro  $\geq 38,3^\circ\text{C}$   
o  $\geq 38^\circ\text{C}$  más de una hora (oral)

← TRATAMIENTO ANTIBIOTICO EMPIRICO

**INFECCION EVIDENTE U OCULTA  
EN 30% – 60% DE LOS PACIENTES**



EXAMEN CLINICO MINUCIOSO

LABORATORIO: hemograma c/fórmula, rto. de plaquetas, uremia, glucemia, creatinina, hepatograma, uricemia, ionograma.

IMÁGENES: Rx de torax, TAC.

CULTIVOS: hemocultivos (2 muestras -10 ml cu-), cultivo de catéter vascular (una muestra de cada lumen), urocultivo (si refiere síntomas o tiene SV). Otros cultivos según sospecha de foco: esputo, punción de lesiones, hisopado vesicular, LCR, coprocultivo (TCD), etc.

**Las bacterias representan 85%-90% de los patógenos asociados con fiebre en los pacientes neutropénicos**



# EVOLUCION DE LA NEUTROPENIA Y RIESGO DE INFECCION

## COMPLICACIONES MAS FRECUENTES RELACIONADAS A LA QUIMIOTERAPIA DEL CANCER

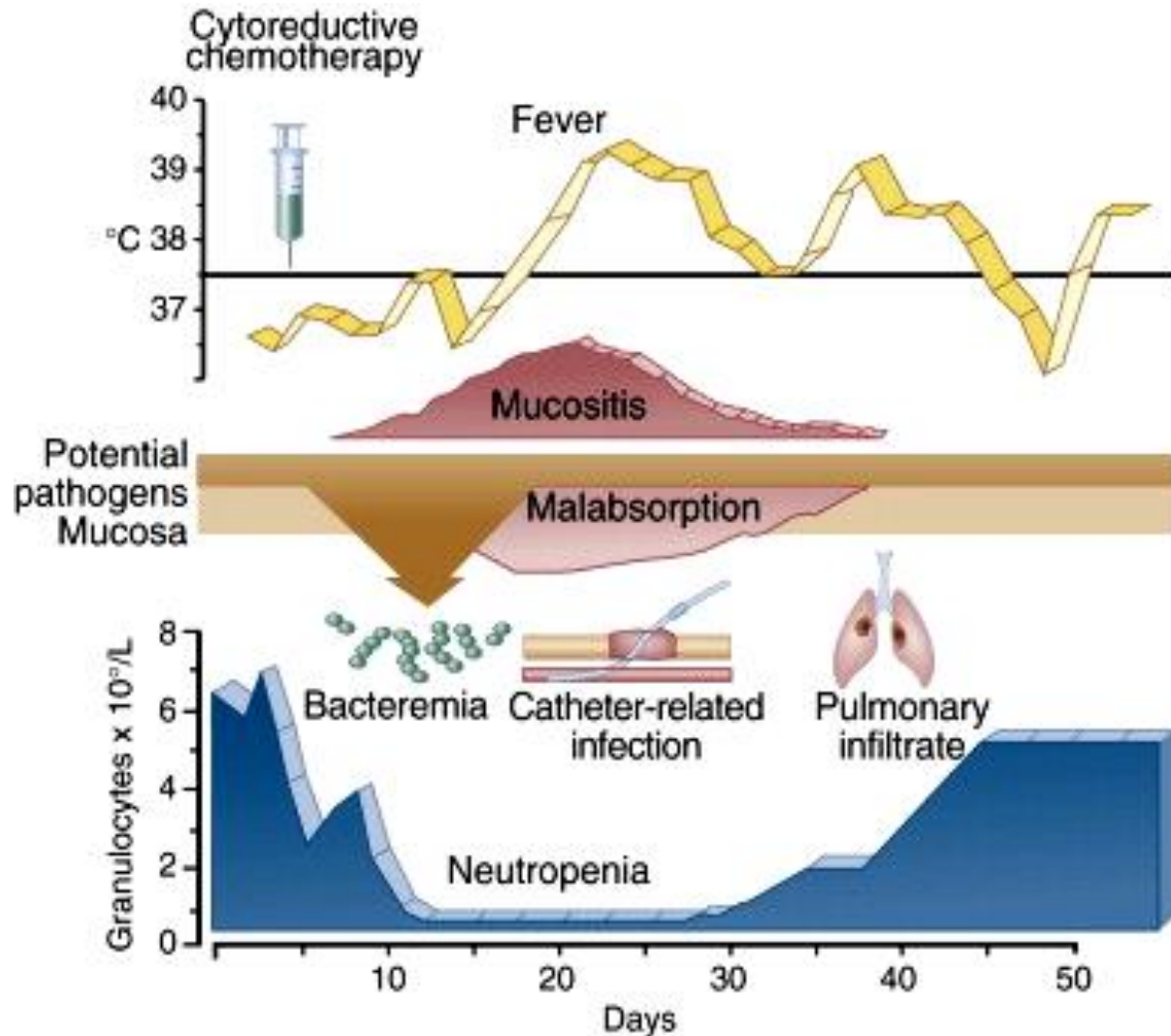
➤ NEUTROPENIA

➤ MUCOSITIS

➤ BACTERIEMIA

➤ INFECCIONES RELACIONADAS A CATETERES CENTRALES

➤ INFECCIONES PULMONARES (BACTERIANAS, FUNGICAS)



# INFECCIONES EN NEUTROPENICOS

## LOCALIZACIONES MAS FRECUENTES

- BACTERIEMIA
- INFECCIONES RELACIONADAS CON CATÉTERES INTRAVASCULARES
- CAVIDAD ORAL: mucositis, gingivoestomatitis ulcero-necrosante, (***Candida spp.*** HSV, bacterias)
- FARINGE Y ESOFAGO (HSV, CMV, bacterias, ***Candida spp.***)
- INFECCIONES INTRAABDOMINALES: tiflitis, colitis pseudomembranosa.
- INFECCIONES PULMONARES O PLEURALES: neumonía bacteriana y fúngica.
- PIEL: sitios de punción, vías, región periungueal.
- INFECCIONES DE PIEL Y TEJIDOS BLANDOS: celulitis, fascitis, miositis.
- INFECCIONES PERIANALES, PERINEALES: absceso perianal, rectal, vulvovaginitis (HSV, ***Candida spp.***)
- MENOS FRECUENTES: infecciones de SNC, ITU.

## PATOGENOS

### Bacterias Gram positivas:

- ***Staphylococcus aureus. S. epidermidis.***
- ***Streptococcus spp.*** Grupo viridans (***S. mitis, S. sanguis, S. salivarius***)
- ***Enterococcus spp:*** (***E. faecalis, E. faecium***)
- ***Corynebacterium spp.***
- ***Bacillus spp.*** (***B. cereus***)
- ***Clostridium spp.*** (***C. perfringens***)

### Bacterias Gram negativas:

- ***Escherichia coli.***
- ***Enterobacter spp.***
- ***Klebsiella pneumoniae.***
- ***Pseudomonas aeruginosa.***
- ***Acinetobacter spp.***
- Anaerobios: ***Bacteroides spp.***

### Hongos

***Candida spp, Malassezia furfur, Trichosporon spp.***  
***Aspergillus spp, Fusarium spp, Scedosporium sp.***  
***Alternaria spp.*** Mucorales.

### Virus

CMV, HSV, VZV, VSR, AdV, PiV, IV, BK, PV B19, EBV

# COMPLICACIONES FRECUENTES EN NEUTROPENICOS

## NEUMONIA

### ETIOLOGIA:

#### BACTERIANA:

*Streptococcus* spp.

*Staphylococcus aureus*.

Enterobacterias.

*Pseudomonas aeruginosa*.

*Mycoplasma pneumoniae*.

*Legionella pneumophila*

*Nocardia* spp.

*Mycobacterium tuberculosis*.

#### VIRAL:

CMV, VZV, VSR, AdV, PiV, IV,

#### MICOTICA:

##### *Aspergillus* spp.

*Pneumocystis jiroveci*

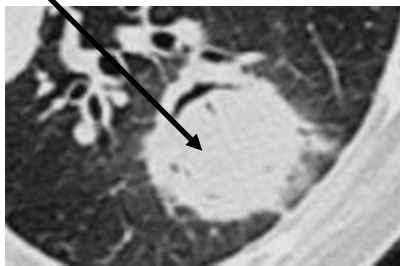
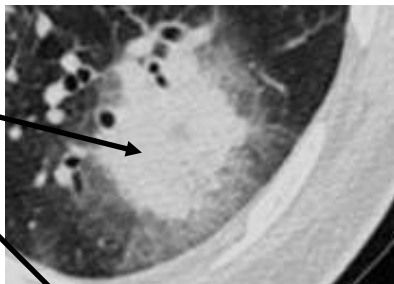
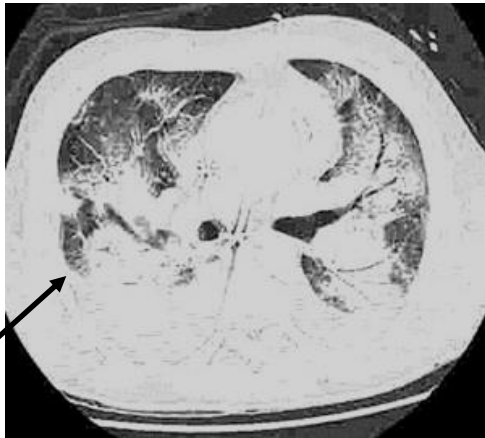
*Candida* spp.

*Scedosporium*

*Fusarium* spp.

Mucorales.

Hongos dematiaceos.



## MUCOSITIS ORAL (ESTOMATITIS)

Secundaria a quimioterapia y radioterapia



## BACTERIEMIA Y FUNGEMIA

Durante el período de neutropenia la mayoría de los episodios de bacteriemia tienen origen en el tubo digestivo

Otras fuentes: manos del personal, alimentos, hemoderivados,

### AGENTES ETIOLOGICOS:

Cocos Gram positivos: Estreptococos del grupo viridans: ***S. mitis*, *S. sanguis*, *Staphylococcus coagulasa negativa*, *Streptococcus pneumoniae***

Bacilos Gram positivos: ***Corynebacterium* spp., *Bacillus* spp.**

Bacilos Gram negativos: ***P. aeruginosa*, *P. pútida*, *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia***, Enterobacterias.

Hongos: Levaduras: ***Candida* spp. *Trichosporon* spp. *Blastoschizomyces* sp.**

Hongos filamentosos: ***Aspergillus* spp., *Fusarium* spp.**, mucorales.

# INFECCIONES ASOCIADAS A CATETERES

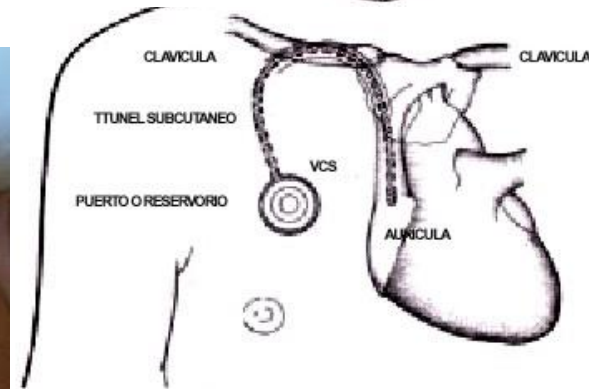
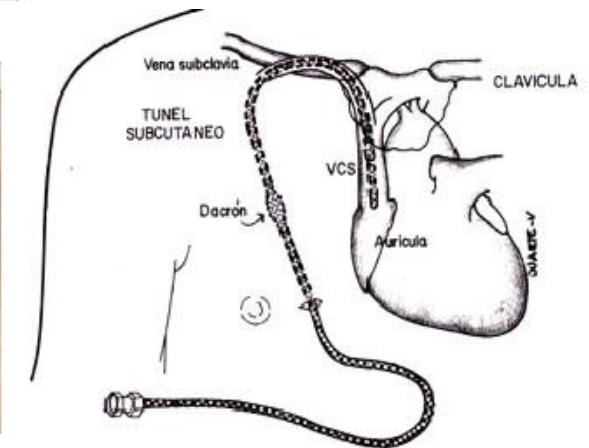
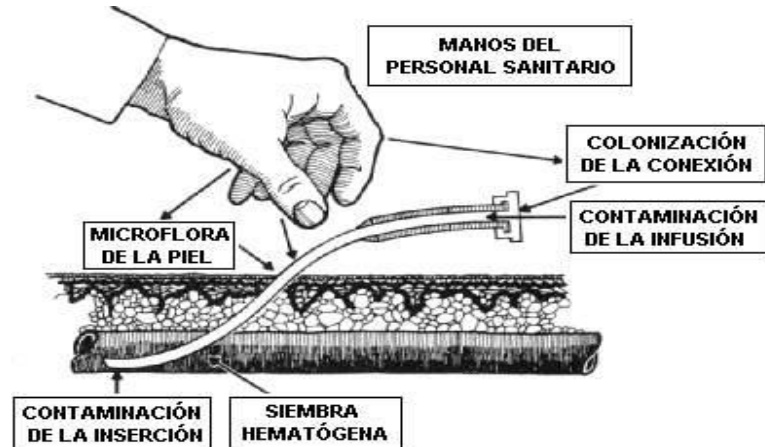
El riesgo de infecciones relacionadas a CVC  
Aumenta en relación directa al tiempo de  
permanencia.

## ETIOLOGIA:

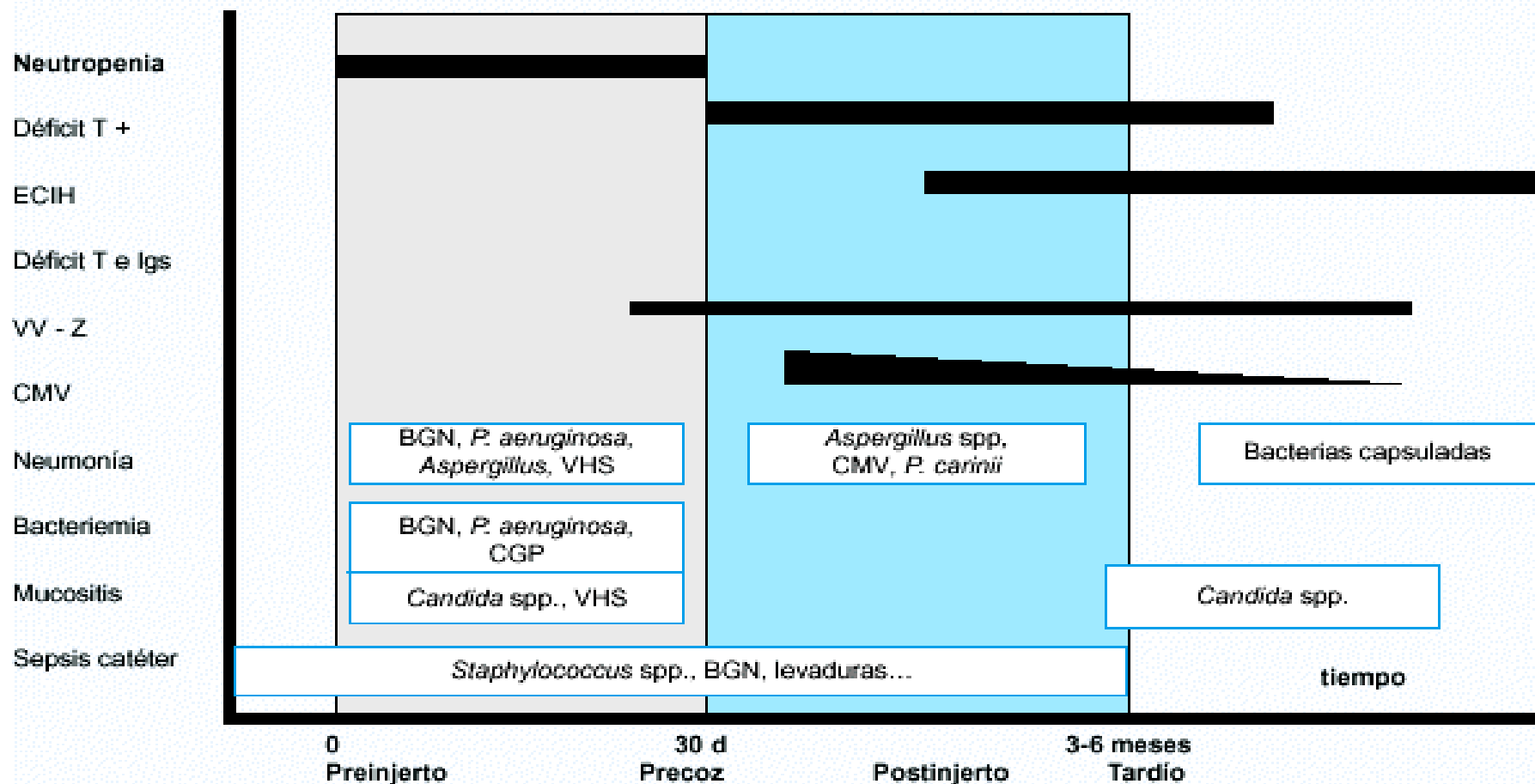
- *Staphylococcus coagulasa negativa.*
- *Staphylococcus aureus.*
- *Enterococcus spp.*
- Enterobacterias: *K. pneumoniae*,  
*Enterobacter sp.*
- *Pseudomonas aeruginosa.*
- *Bacillus spp.*
- *Corynebacterium spp.*
- *Candida spp.*

## DIAGNOSTICO

- Hemocultivo: 2 o 3 muestras de sangre (10 ml cu) tomada de vena periférica.
- Cultivo de sangre del catéter: se debe tomar una muestra de cada rama del catéter.
- Signos locales de infección: eritema, dolor, secreción en el punto de inserción o en el trayecto tunelizado o en el bolsillo del reservorio.



# SECUENCIA TEMPORAL DE INFECCIONES EN TRASPLANTE DE PRECURSORES HEMATOPOYETICOS



**VV-Z:** Virus Varicel Zóster    **CMV:** Citomegalovirus    **BGN:** Bacilos gramnegativos    **FIH:** Enfermedad del injerto contra el receptor

**FACTORES DETERMINANTES DE INFECCION:** -Enfermedades previas. -Quimioterapia de acondicionamiento. -Tipo de trasplante (heterólogo – autólogo). -Severidad y tiempo de la NEUTROPENIA. -Enfermedad injerto vs. huésped. -Exposición epidemiológica post tx. -Profilaxis antimicrobiana.

# PERIODOS POST TRASPLANTE Y RIESGO DE INFECCION

## Periodo neutropénico: 0-30 días.

- En esta fase la neutropenia es la alteración principal.
- También presenta alteraciones de la barrera cutánea (uso de catéteres) y mucosas (mucositis por drogas citotóxicas).
- Pueden desarrollarse infecciones por bacterias gram-positivas (principalmente en relación con vías centrales) y gram-negativas.
- El tubo digestivo es otra fuente importante de infecciones en esta etapa.

## Periodo intermedio: 30-100 días.

Predominan defectos de la inmunidad celular, hipogammaglobulinemia, trastornos de la fagocitosis, **EICH**.

Especial atención a la neumonitis por **citomegalovirus**, 30-60 días después del trasplante heterólogo de médula ósea. Puede producir enfermedad gastrointestinal, hepatitis y retinitis. Dada la alta morbilidad y de acuerdo al riesgo del paciente, debe realizarse el seguimiento de la infección con antigenemia y tratamiento anticipado (cuando hay datos indirectos analíticos/microbiológicos pero la infección aún no es clínicamente manifiesta) o profilaxis.

Además, destacan las infecciones por *P. jirovecii*, virus: adenovirus, VRS, VEB, *Candida*, *Aspergillus*, *T. gondii*

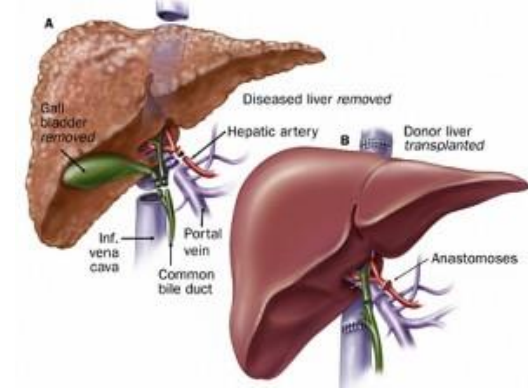
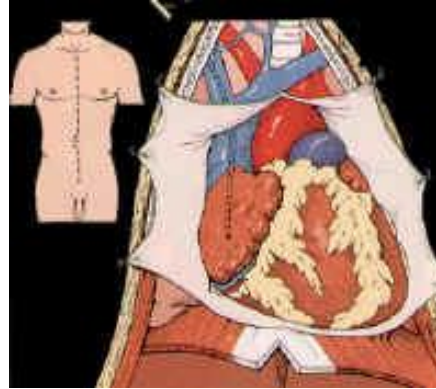
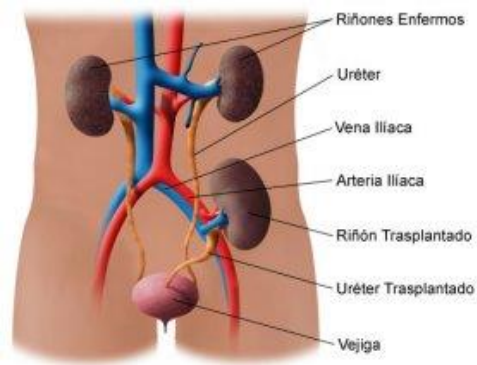
## Periodo tardío: > 100 días

Las infecciones en este periodo dependen de la recuperación del sistema inmune y del desarrollo de **EICH** crónico.

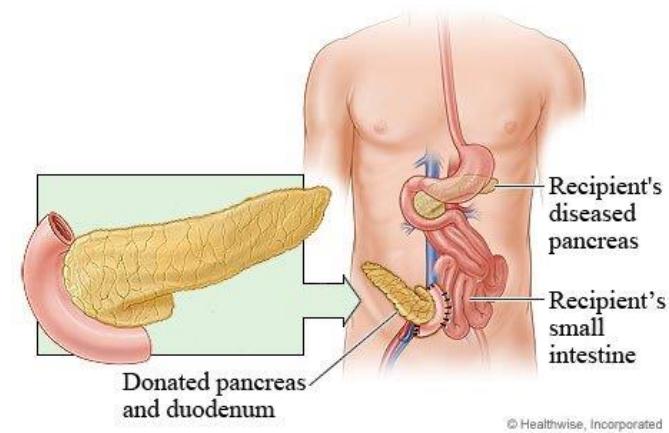
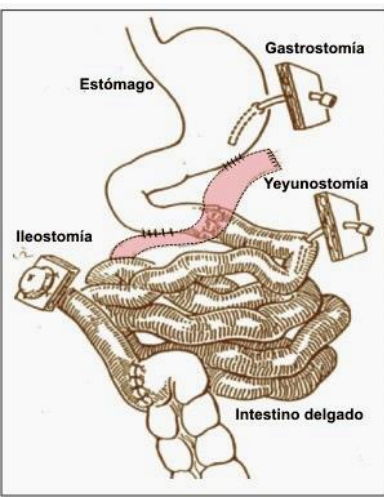
Predominan defectos de la inmunidad celular y humoral. Son susceptibles a infecciones por bacterias capsuladas, especialmente neumococo.

Riesgo de infecciones por VZV, CMV, *P. jirovecii*, toxoplasmosis, e infecciones bacterianas comunes.






# INFECCIONES EN TRASPLANTE DE ORGANOS SOLIDOS



# FACTORES DE RIESGO DE INFECCION

- TIPO DE ORGANO TRASPLANTADO
- COMPLICACIONES TECNICO-QUIRURGICAS
- TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR
- INFECCIONES LATENTES DEL RECEPTOR (VIRUS INMUNOMODULADORES)
- INFECCIONES DEL DONANTE (TRANSMISION A TRAVES DEL ORGANO)
- EXPOSICION AMBIENTAL 
  - NOSOCOMIAL
  - EXTRANOSOCOMIAL
- ALTERACIONES METABOLICO-NUTRICIONALES



# EVALUACION INFECTOLOGICA PRE-TRASPLANTE

## ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS SEROLOGICOS

### DONANTE

- HIV: ELISA /Ag p24
- HTLV 1-2: ELISA
- HEPATITIS B: Ag. HBs  
Ac. HBs  
Ac. HBc
- HEPATITIS C: ELISA (3°g)
- CITOMEGALOVIRUS: ELISA - IFI  
detección de IgG
- VIRUS EPSTEIN BARR: detección de  
VCA IgG
- SIFILIS: VDRL
- BRUCELOSIS: BPAT
- TOXOPLASMOSIS: detección de IgG
- TRIPANOSOMIASIS AMERICANA:  
detección de Ac. por: HAI, IFI, ELISA.

### RECEPTOR

- HIV: ELISA /Ag p24
- HTLV 1-2: ELISA
- HEPATITIS B: Ag. HBs  
Ac. HBs  
Ac. HBc
- HEPATITIS C: ELISA (3°g)
- HEPATITIS A: detección de Ac IgG
- CITOMEGALOVIRUS: ELISA - IFI  
detección de IgG
- VIRUS EPSTEIN BARR: detección de  
VCA IgG
- VIRUS VARICELA-ZOSTER:  
detección de IgG
- SARAMPION: detección de IgG.
- SIFILIS: VDRL
- BRUCELOSIS: BPAT
- TOXOPLASMOSIS: detección de IgG
- TRIPANOSOMIASIS AMERICANA:  
detección de Ac. por: HAI, IFI, ELISA.

# EVALUACION INFECTOLOGICA PRE-TRASPLANTE

## ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS

### MICROBIOLOGICOS

#### DONANTE

- HEMOCULTIVO (c)
- UROCULTIVO (c) (v)
- CULTIVO DE LA SOLUCION DE TRANSPORTE (c): bacteriológico, micológico.
- CULTIVO DE SECRECIONES RESPIRATORIAS (aspirado traqueal, lavado bronco-alveolar) (c) (donantes de pulmón o corazón-pulmón): cultivos bacteriológico y micológico.
- PARASITOLOGICO DE MATERIA FECAL: (c) (donantes de intestino)

(c): donante cadavérico.

(v): donante vivo.

#### RECEPTOR

- UROCULTIVO
- PORTACION NASAL DE *Staphylococcus aureus* MR. (hisopado)
- PORTACION RECTAL DE *Enterococcus spp.* VR y enterobacterias productoras de carbapenemasas o BLEE. (hisopado)
- PARASITOLOGICO DE MATERIA FECAL

Tanto en el donante como en el receptor, se agregarán los estudios microbiológicos que correspondan para cada situación clínica.

# **EVALUACION INFECTOLOGICA PRE-TRASPLANTE**

## **ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS**

### **PRUEBAS CUTANEAS - ESTUDIOS RADIOLOGICOS - OTROS**

#### **➤ INTRADERMORREACCION CON PPD.**

Se realizará a los donantes vivos y a todos los receptores.

#### **➤ ESTUDIOS RADIOLOGICOS:**

Rx de tórax: frente y perfil: a donantes y receptores.

Rx de senos paranasales: a receptores.

#### **➤ NECROPSIA A DONANTES CADAVERICOS: detección de infecciones ocultas que deban ser tratadas en el receptor.**

# CRONOLOGIA DE LAS INFECCIONES EN TOS

**Postoperatorio inmediato**

**Inmunosupresión máxima**

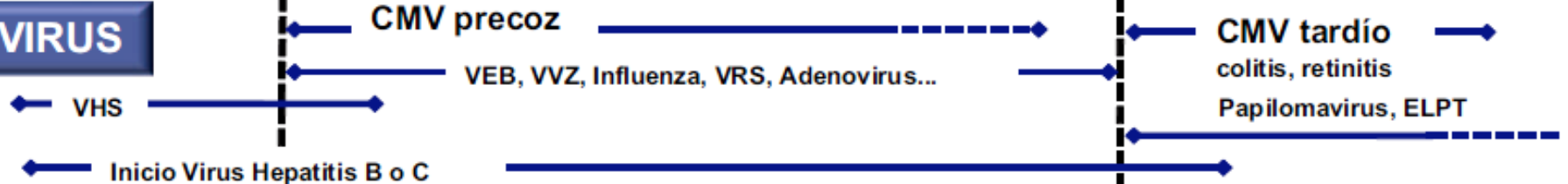
**Inmunosupresión moderada**

INFECCIONES INTRAHOSPITALARIAS

INFECCIONES OPORTUNISTAS o NO CONVENCIONALES

INFECCIONES COMUNITARIAS o PERSISTENTES

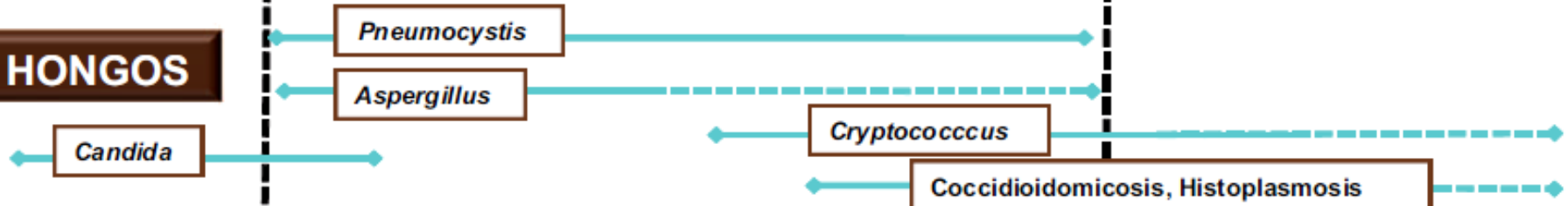
## VIRUS



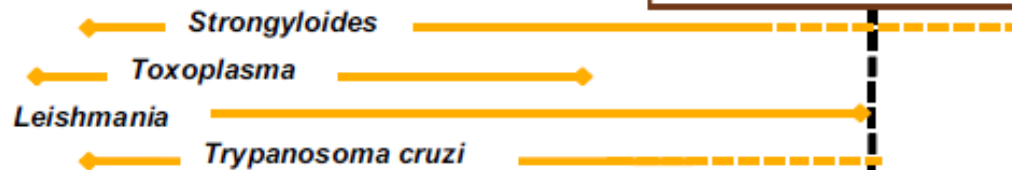
## BACTERIAS



## HONGOS



## PARASITOS



Trasplante

1

2

3

4

5

6

meses

# PRIMER MES POST-TRASPLANTE

## TIPO DE INFECCION

- neumonía.
- infecciones asociadas a catéteres.
- infecciones de heridas.
- ITU. (infección del tracto urinario)

## AGENTES

- DEBE CONSIDERARSE LOS MICROORGANISMOS PREVALENTES EN EL HOSPITAL
- SAMR, EVR, BG- (ESBL)
- *Clostridium difficile*
- Herpes simple 1 – 2
- Herpes 6
- Citomegalovirus
- ***Candida spp.. Aspergillus spp.***

# 2º - 6º MES POST-TRASPLANTE

## CARACTERISTICAS

- Período de mayor inmunosupresión
- Efecto inmunomodulador de infecciones virales
- Infecciones oportunistas
- Reactivación de infecciones previas.

## AGENTES

- HSV 1-2; HHV 6; HHV 8
- VZV; CMV; E-BV
- Adenovirus HCV; HBV
- Polyomavirus JC; BK
- *Candida*; *Aspergillus*
- *P. carinii*; *Cryptococcus*
- *Histoplasma*; *Coccidioides*
- Micobacterias, *Nocardia*.
- *Listeria*, *Salmonella*
- *Toxoplasma*; *Trypanosoma*
- *Strongyloides*; *Coccidios*.

# LUEGO DEL 6º MES POST-TRASPLANTE

---

## CARACTERISTICAS SUBPOBLACIONES

- Buena función del injerto
- Rechazo agudo frecuente
- Rechazo crónico

## AGENTES

- Influenza, VZV (herpes zóster),
- ITU, neumonía adquirida en la comunidad.

Infecciones presentes en el segundo período