

CURSO INTRAHOSPITALARIO DE INMUNODEPRIMIDOS: EL PACIENTE INMUNODEPRIMIDO Y LA IMPORTANCIA DE SU CUIDADO INTEGRAL

Tipos de inmunidad e infección

ML. Pedro-Botet

Servicio de Enfermedades Infecciosas
Hospital Germans Trias i Pujol (Badalona)



Universitat
Autònoma
de Barcelona



Germans Trias i Pujol
Hospital



Fundació per a la Recerca
Biomèdica
"Germans Trias i Pujol"



Fundació
Lluita contra les
Infeccions

“Curso intrahospitalario de inmunodeprimidos”

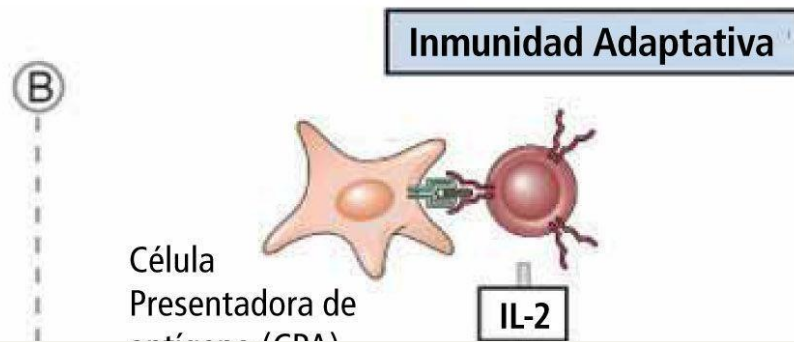
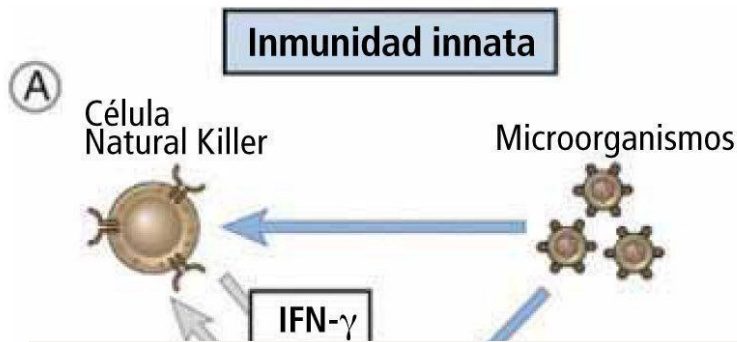
Organiza FLS

27 Noviembre 2023



Qué es la inmunosupresión?

- Defecto cualitativo o cuantitativo, congénito o adquirido del sistema inmunológico
- Clasificación según Sociedades científicas
- 2016 EEUU: 3,8% de la población se consideró inmunodeprimida
- La Inmunodepresión se ha convertido en un Tsunami fruto de la Medicina moderna individualizada

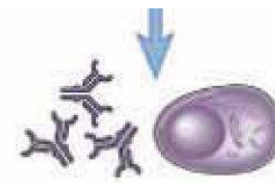


Components of the Immune System

| Feature | Innate immunity | Adaptive immunity |
|--|---|---|
| Cells | Neutrophils Monocytes/macrophages Natural killer cells | B lymphocytes T lymphocytes |
| Receptors | Expressed by all cells of a particular type (e.g., macrophages) Recognize broad classes of pathogens | Clonal distribution on individual cells Highly specific |
| Soluble factors | Complement Mannose-binding lectin Chemokines Cytokines (including IL-1, TNF- α) | Antibody Cytokines (including IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10) |
| Change with repeated exposure to antigen | No | Yes (clonal expansion, memory lymphocytes) |



Activación de macrófago



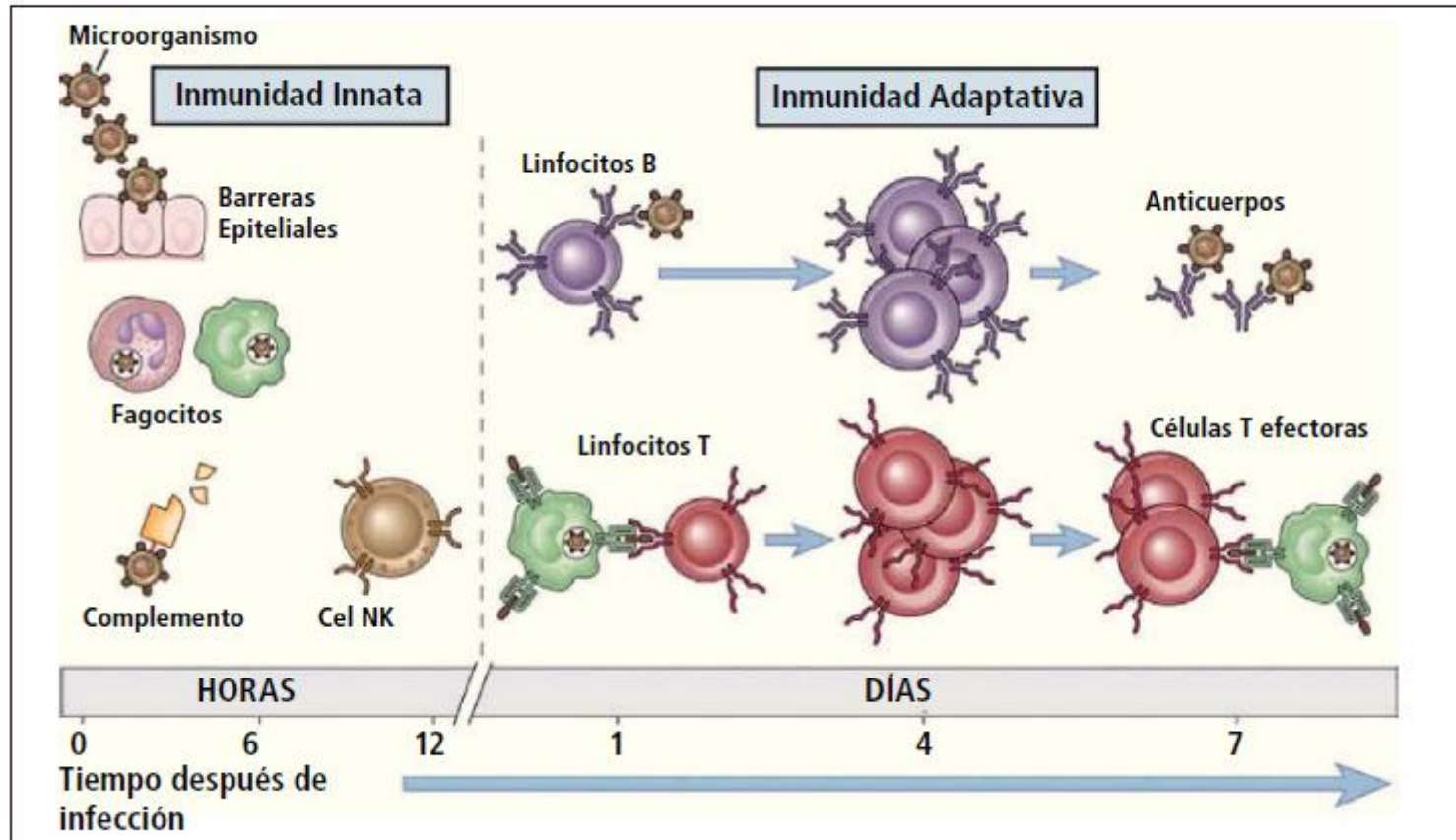
**Secreción de anticuerpos;
Cambio de isotipo**



Diferenciación CTL

ctor

FIGURA 1. SISTEMA INMUNE INNATO Y ADAPTATIVO

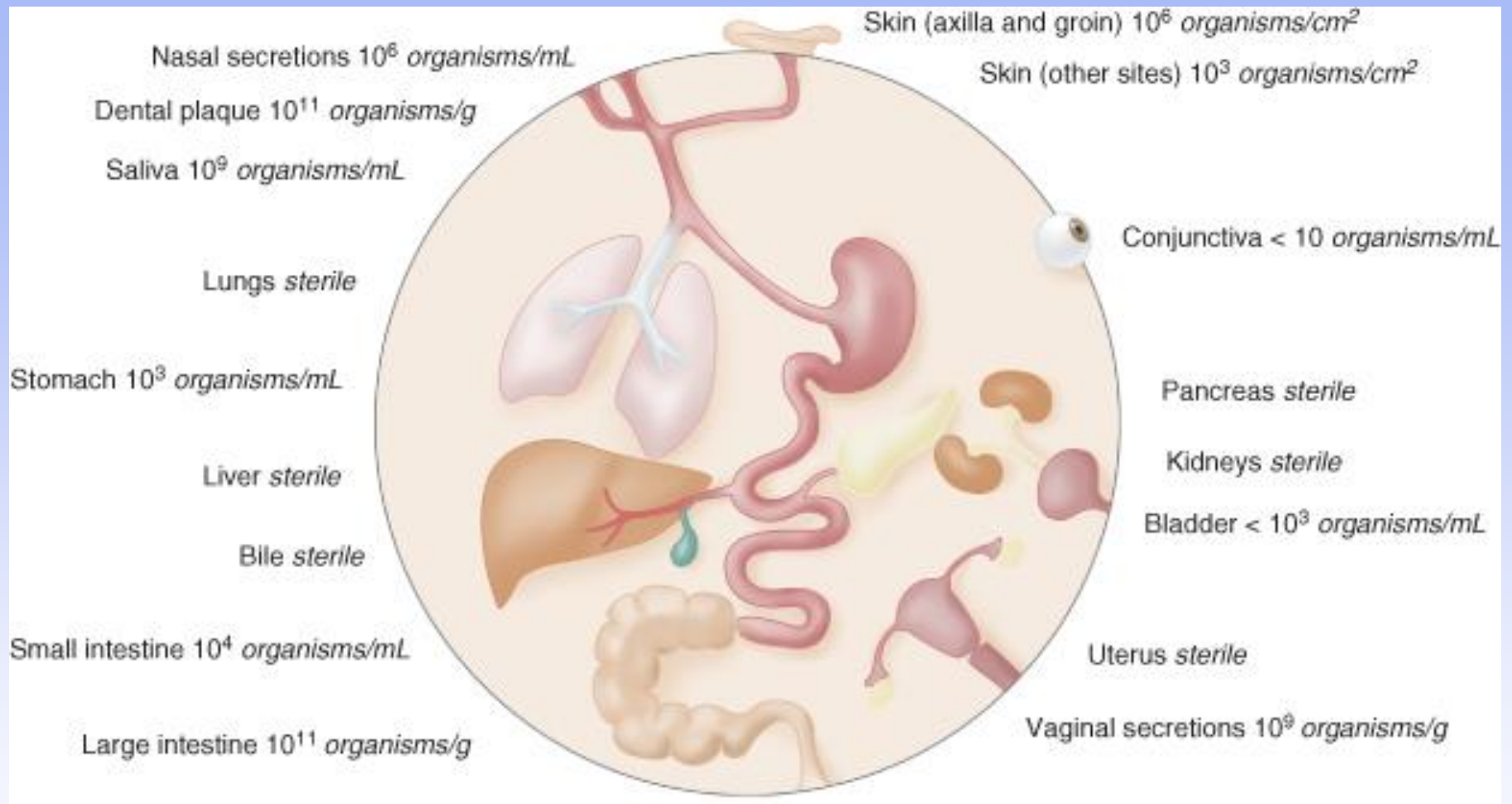


Traducido de: Elsevier. Abbas et al: *cellular and Molecular Immunology 6e* - www.studentconsult.com

Outline

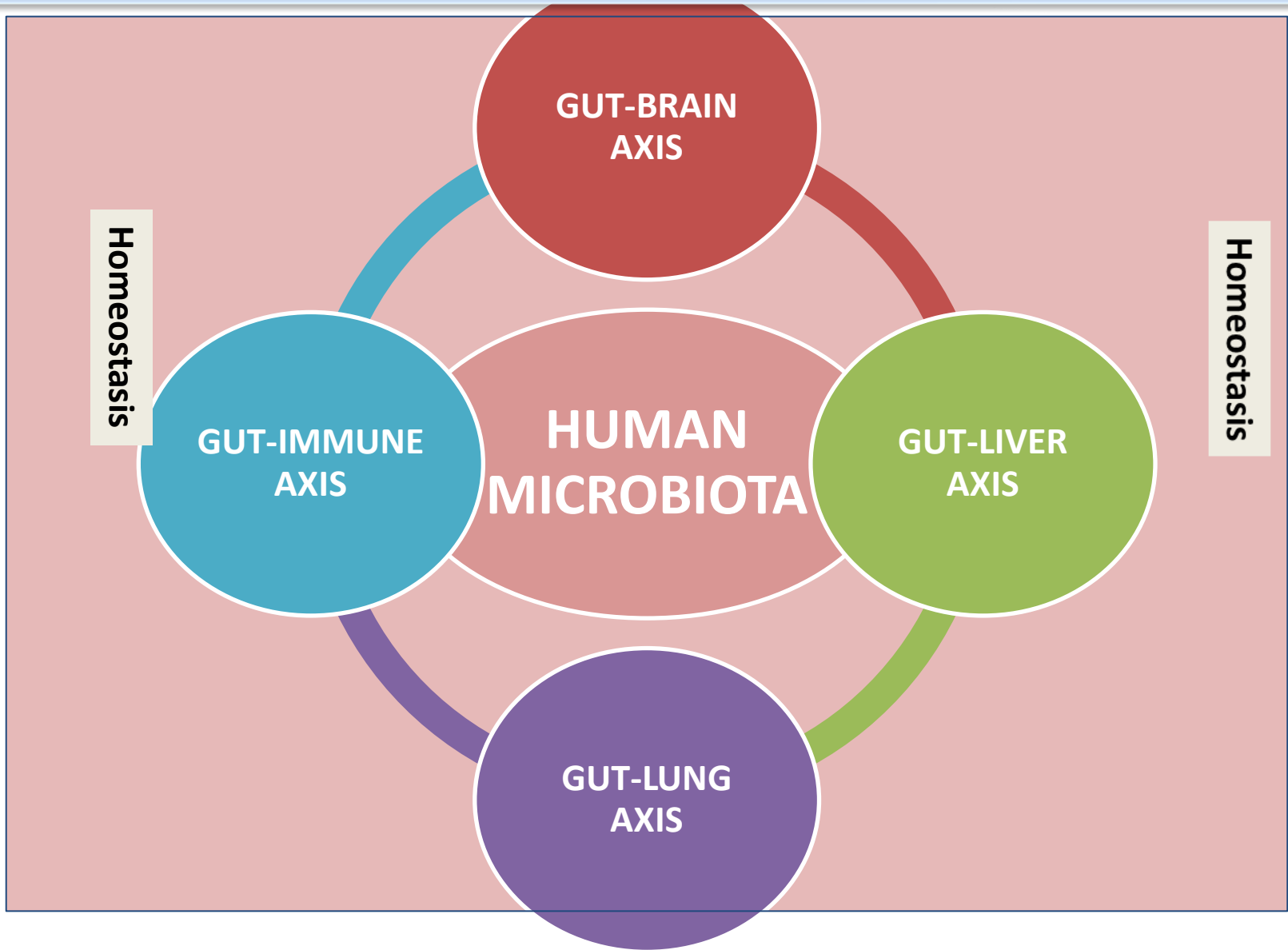
- Alteraciones de los mecanismos de barrera y defensa mucocutánea
- Granulopenia
- Disfunción de la inmunidad celular
- Disfunción de la inmunidad humoral
- Esplenectomía
- Trasplante órgano sólido
- Trasplante de precursores hematopoyéticos
- Messages to take home!!

ALTERACIONES DE LOS MECANISMOS DE BARRERA Y DEFENSA MUCOCUTÁNEA



Flora endógena en mucosas y piel
 provee la 1ª línea de defensa
MICROBIOTA

Pero, cuál es el rol de la microbiota en el hombre?



- ***Mecanismos:***

- Catéter (intravenoso o vesical)
- Cirugía
- Quemadura
- Intubación orotraqueal, traqueostomía
- Mucositis (quimioterapia, radioterapia)
- Administración de antibióticos

- ***Microorganismos responsables:***

- flora comensal normal de piel y mucosas

S.aureus

S. epidermidis

Enterobacterias oportunistas

- OJO!!! Si ambiente hospitalario o toma de Abs.

MARSA

Enterobacterias secretoras de Bleebs

P. aeruginosa

Cl. difficile

GRANULOPENIA

(<500 cels/ul)

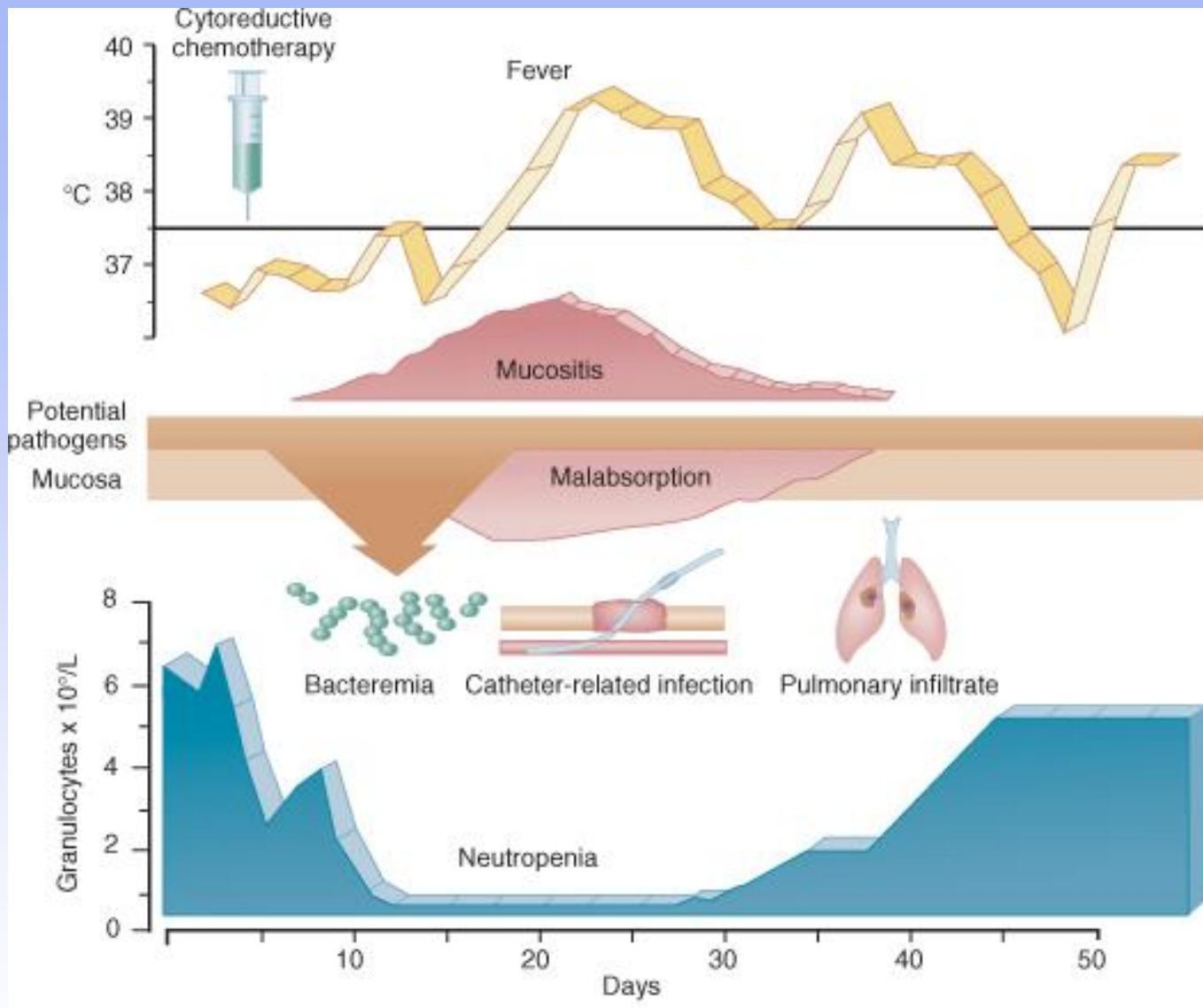
- **CAUSAS**

- Tras quimioterapia mielosupresora o irradiación
- Leucemia aguda
- 2ª anemia aplásica

- La aparición de infecciones en estos enfermos depende de:

- **Número de gránulos**
- **Duración de la granulopenia** (ojo >7d)

- **Velocidad de instauración**
- **Otros factores concomitantes**
 - **Presencia de mucositis** GI o faringorrespiratoria
 - **Catéteres**
 - **Lesiones cutáneas**
 - **Fenómenos obstructivos**
 - **Trastornos cualitativos de la función fagocítica**



Secuencia de eventos durante la neutropenia

Gram-negative Bacilli

Aerobic

Pseudomonas aeruginosa

Facultatively anaerobic

Escherichia coli

Klebsiella pneumoniae

Enterobacter cloacae

Capnophilic

Capnocytophaga species

Anaerobic

Fusobacterium species

Leptotrichia buccalis

Prevotella species

Gram-positive Cocci

Oral viridans streptococci

Streptococcus mitis

Streptococcus oralis

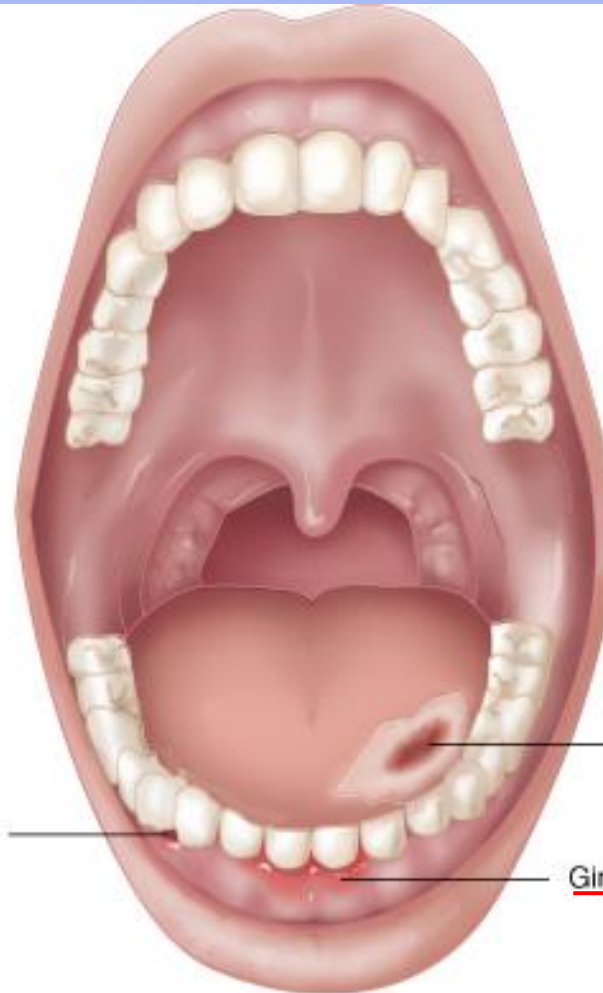
Streptococcus sanguis

Staphylococci

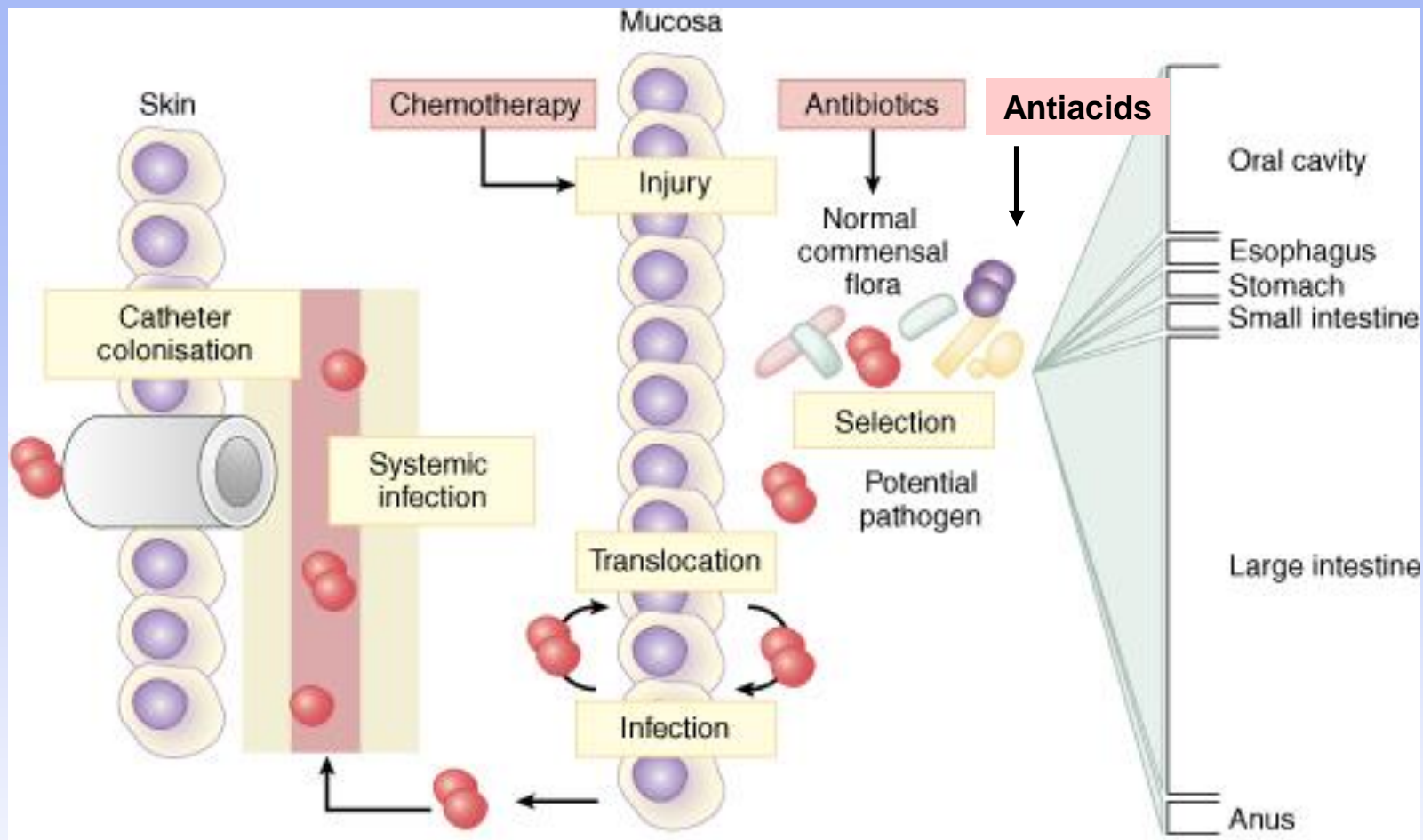
Staphylococcus epidermidis

Others

Stomatococcus mucilaginosus
(*Rothia mucilaginosus*)



Lugares potenciales de entrada en la cavidad oral
Ulceras y periodontitis



Modelo para explicar los orígenes de la infección en el neutropénico

Microbiología

- La mayoría de los pacientes no tienen ni infección clínica ni microbiológicamente documentada
 - 20-30% infección clínica
 - 10-15% tienen bacteriemia
- **Gérmenes oportunistas** (flora endogena que coloniza piel/mucosas)
 - Predominio actual de CGP
 - Profilaxis con Abs eficaces frente a BGN
 - Catéteres intravasculares
 - Ojo!! *Pseudomona aeruginosa*

Manejo de la fiebre neutropénica sin foco

- Anamnesis
- Exploración física minuciosa
- Expls. complementarias
 - Hemocultivo/UroC
 - Frotis nasal/rectal?? Para bleas/Marsa
 - Pruebas de imagen



ESTRATIFICACION DEL RIESGO DE PRESENTAR COMPLICACIONES



INICIO URGENTE (<1h) DE TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO

DISFUNCIÓN DE LA INMUNIDAD ADAPTATIVA CELULAR

- Concepto muy amplio!!!!
- Funciones: ayuda a la humoral y son efectores de la inmunidad celular
 - Eliminación de microorganismos intracelulares(virus, micobacteriasy algs bacterias)
 - Destrucción de células alogénicas
 - Destrucción de células cancerosas
 - Respuesta autpinmune celular
 - Respuesta alérgica tipo IV a fármacos
 - Dermatitis de contacto

En quién incide??

- Enfermedad de Hodgkin
- SIDA
- Leucemia linfoblástica aguda en remisión
- Transplante de órganos (médula ósea, riñón, corazón, hígado)
- Radioterapia, quimioterapia (azatioprina y ciclosporina) y corticoides.
- Enfermedad granulomatosa crónica

- **Inmunosupresores selectivos**

Microorganismos

■ Bacterias:

- *Listeria monocytogenes*
- *Salmonella*
- *Mycobacterium*
- *Nocardia asteroides*
- *Legionella*

■ Hongos:

- *Cryptococcus neoformans*
- *Histoplasma capsulatum*
- *Coccidioides immitis*
- *P. jirovecii*

■ Virus:

- Varicella zoster*
- Citomegalovirus*
- Herpes simple*

■ Protozoos:

- Toxoplasma gondii*
- Cryptosporidium*

■ Helmintos:

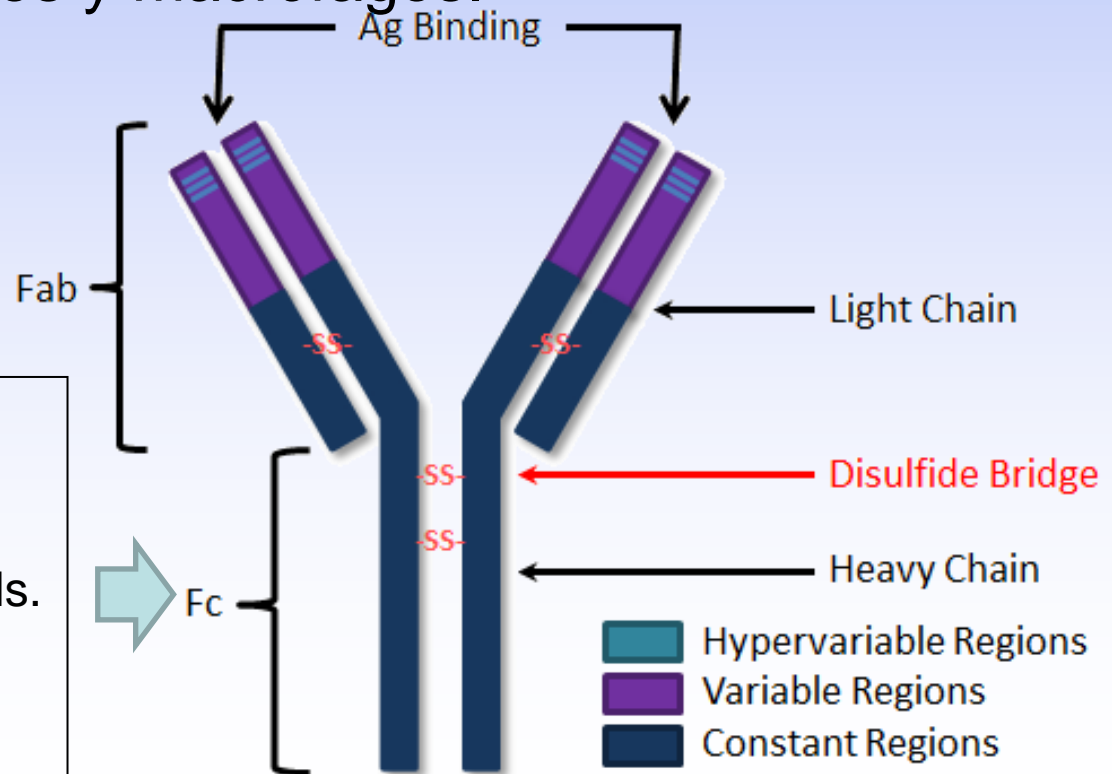
- Strongyloides stercoralis*

Terapias biológicas

- Tto de uso creciente en enfermedades inflamatorias graves (reuma, derma, gastroenterología)
- Objetivo
 - ↓ céls. T patógenas
 - Inhibición activación céls. T
 - Desvío de la R. inmunológica (Th1 a Th2)
 - Bloqueo Ck inflamatorias (TNF- α)
- Complicaciones
 - No infecciosas (neos, enfs desmielinizantes, cardiopatías, alts. autoinmunes, alérgicas y hematológicas).
 - Infecciosas por reactivación (tuberculosis, micobacteriosis etc...)
- **Infliximab, adalimumab, natalizumab, alemtuzumab, etanercept, rituximab y abatacept .**
- Son necesarios programas de cribado de infecciones latentes en pacientes que reciben terapia biológica!!!

DISFUNCIÓN DE LA INMUNIDAD HUMORAL

- El complemento y las Igs son opsoninas
- Déficit de opsonización de bacterias capsuladas.
- Al no existir opsonización, se altera la fagocitosis es decir la función que posteriormente deben realizar gránulos, monocitos y macrófagos.



Funciones efectoras Activar la fagocitosis

- activar el complemento
- unirse a la m. de otras células.
- atravesar la placenta
- unirse a ciertas proteínas microbianas

En quién incide??

❑ Inmunodeficiencia primarias por déficit de Acs

■ Agammaglobulinémicos

■ Hipogammaglobulinémicos

■ Inmunodeficiencias secundarias

TABLE I. Causes of PLE^{317,328}

| |
|---|
| Inflammatory exudative processes |
| Inflammatory bowel disease |
| Gastrointestinal malignancy |
| <i>Clostridium difficile</i> colitis |
| Erosive gastritis |
| Gastric ulcers |
| Nonsteroidal anti-inflammatory drug enteropathy |
| Chemotherapy-induced |
| Graft versus host disease |
| Increased mucosal permeability |
| Celiac disease |
| Amyloidosis |
| Lymphocytic gastritis |
| Infections (bacterial overgrowth, viral, parasite, Whipple disease) |
| Rheumatologic diseases (eg, SLE) |
| Allergic gastroenteropathy |
| Eosinophilic gastroenteritis |
| Congenital disorders of glycosylation |
| Intestinal loss of lymphatic fluid |
| Primary lymphangiectasia |
| Secondary lymphangiectasia |
| Congenital heart disease |

Otani IM, et al.

AAAAI Work Group Report 2022

149:1525

TABLE III. Conditions associated with development of PLE

| Specialty | Conditions |
|---------------------------|---|
| Rheumatology | ANCA-associated vasculitis Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis Granulomatosis with polyangiitis Juvenile idiopathic arthritis RA SLE |
| Neurology | MS NMOSD |
| Hematology/oncology | CLL Lymphoma MM |
| Pulmonary | COPD CF |
| Protein-losing conditions | Nephrotic syndrome PLE |

Tipo de Infección y Microorganismos

Sepsis de origen respiratorio
Meningitis
Infecciones intestinales

- Bacterias capsuladas
 - Neumococo
 - Haemophilus influenzae
- Protozoos
 - Giardiasis

- CEFALOSPORINAS DE 3ª GENERACIÓN
- PENICILINA/INHIBIDOR DE B-LACTAMASAS

±

Tratamiento sustitutivo con Igs via iv/sc según criterios:
clínicos, cuantitativos y cualitativos!!!

ASPLENIA

Esplenectomía/asplenia funcional

El bazo es rico en linfos B y T pero tb en macrofagos

En el bazo tiene lugar la presentacion de Ags tanto a cels T como cels B por medio de las cels presentadoras de ags y tb la destruccion de Hties viejos y tb la opsonización de microorganismos capsulados es decir que tienen funcion de filtro e interviene en procesos inmunes y de hematopoyesis.

a) Filtro: en la pulpa roja los sinusoides son muy estrechos y tapizados de macrófagos que destruyen hties viejos, células que llevan en su superficie complemento o Igs

b) Inmunidad: el bazo es un organo linfoide 2°. En la pulpa blanca estan linfos T, B y cels plasmaticas. Los linfos B entran en contacto con los t en el momento de la presentacion del Ag y en consecuencia se producen las Recientemente se ha dicho que tal vez la respuesta inmune en bazo no seria tan importante en detrimento del eje intestino-bazo.

c) hematopoyesis: En procesos como la talasemia o la mielofibrosis 1ª el bazo puede convertirse en organo hematopoyético extramedular

SITUACIONES DE ASPLENIA ANATÓMICA O FUNCIONAL

Anomalia congenita

Cg/trauma

Enfermedad vascular asociada a anemia de cels falciformes

HT portal

Infiltración tumoral

Bacteriemia con sepsis grave, neumonía, meningitis neumocócica

Haemophilus capsulado

Meningococo

Capnocytophaga canimorsus

Salmonella

- Betalactámicos, Azitromicina, Fluoroquinolonas (levofloxacino o moxifloxacino)
- Vacuna antineumocócica, antihaemophilus y antimeningocócica lo más precoz posible o previa en esplenectomía electiva.
- Penicilina VO los primeros 2 años en niños???

INFECCIONES EN EL TRASPLANTE DE ÓRGANO SÓLIDO

Factores a tener en cuenta

Huésped pretrasplante

- Edad
- Enfs de base
- Malnutricion
- VM
- Infs latentes receptor
- Fármacos previos

Trasplante

- Estado injerto
- Infeccion latente injerto
- HLA
- Variables cg
- Incidencias postop
- reintervenciones

Tipo trasplante

Inmunosupresores y rechazo agudo/crónico

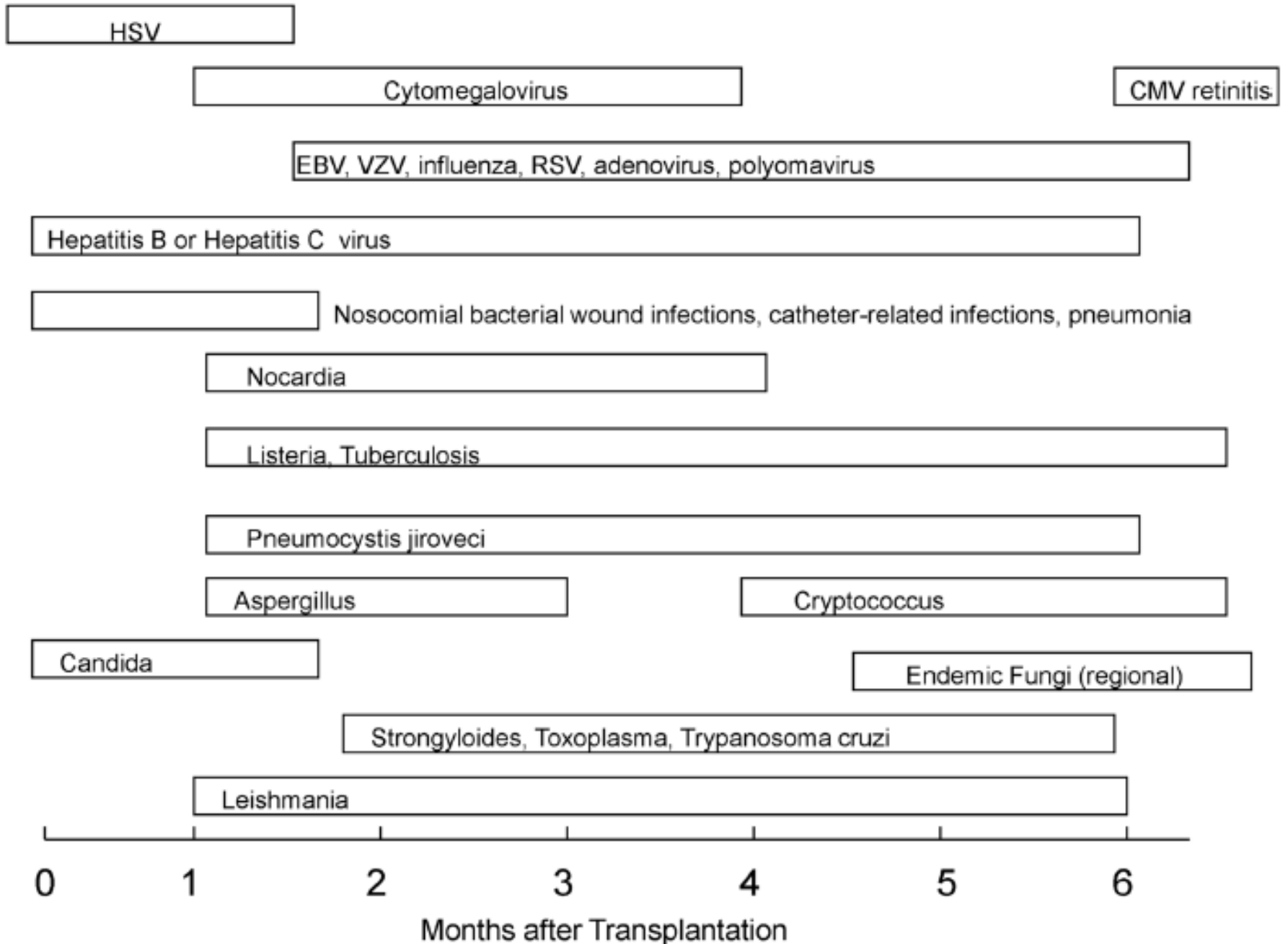
Microorganismo infectante

- Endógeno
- Exógeno

Infección latente donante

- CMV
- Otros familia Grupo Herpes
- Bacterias
- TBC
- Hongos (Aspergillus)
- Parasitos (toxoplasma, Chagas, Leishmania)

Situación cronológica en el postrasplante de órgano sólido



Trasplante de precursores hematopoyéticos

M. Ósea
Sangre periférica
Celulas cordon umbilical

Autólogo
Alogénico emparentado
Alogénico no emparentado

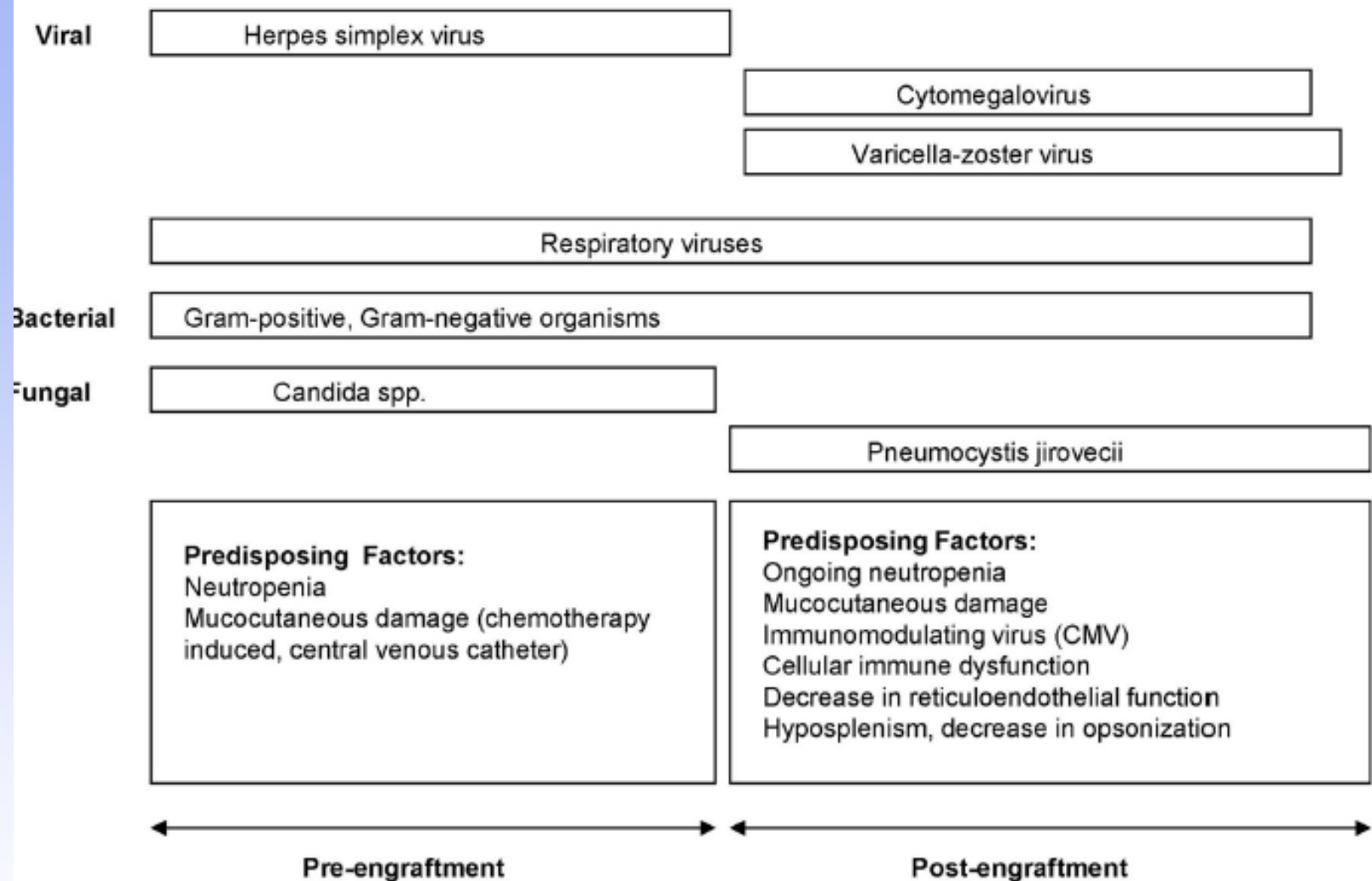


Figure 2.
 Timeline of Infections after Autologous Hematopoietic Cell Transplantation.

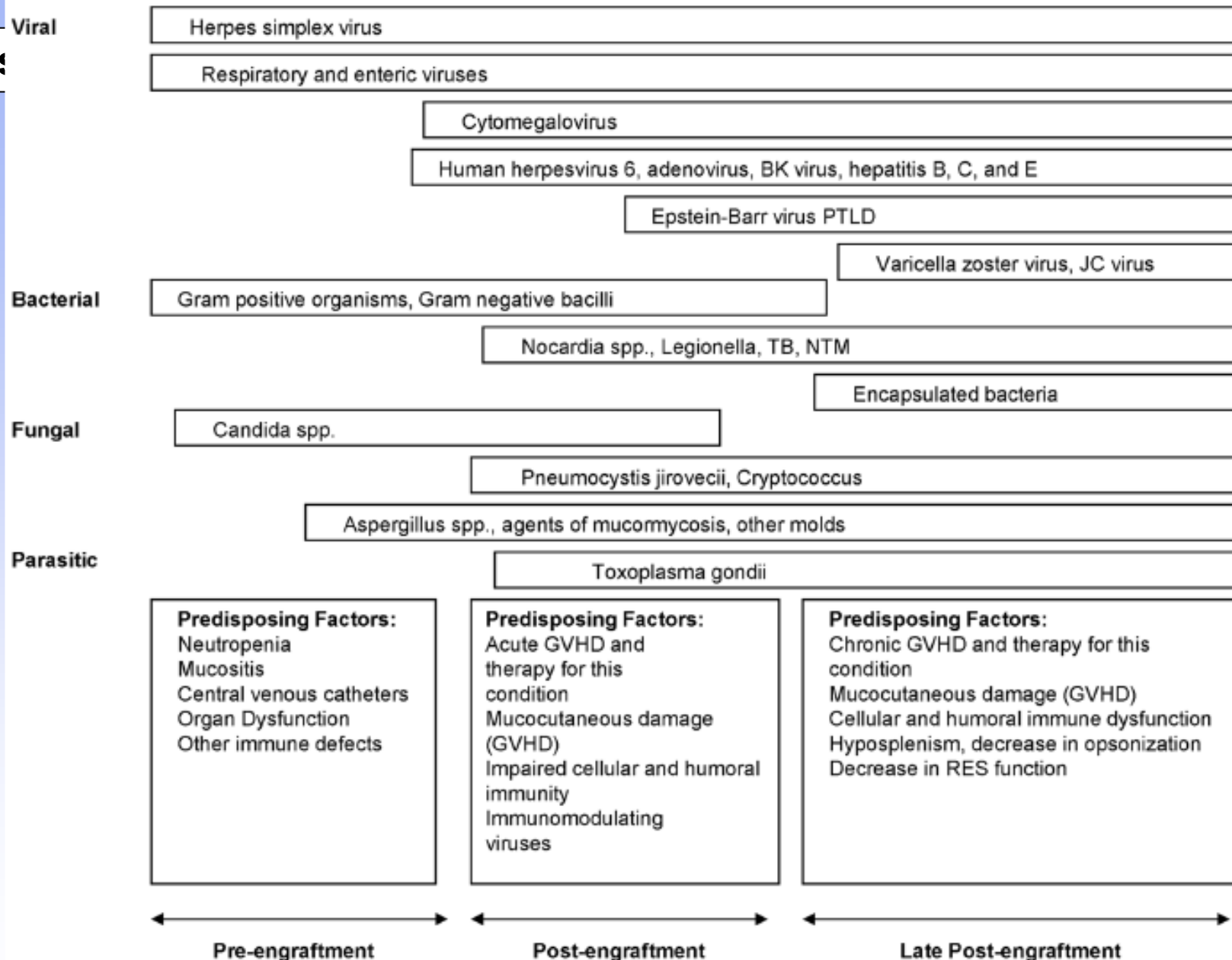


Figure 3. Timeline of Opportunistic Infections after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation

Messages to take home!!

Ante un paciente inmunodeprimido considerar **la vía o vías inmunológicas alteradas**

A menudo, la enfermedad de base y otros tratamientos previos o simultáneos pueden actuar como **factores de confusión**

Antes del inicio del tto inmunosupresor es imprescindible hacer **cribado de infección latente, determinación de Igs y CD4/CD8** y completar **vacunación** de pacientes

OJO! En **migrantes** se debe ampliar este cribado en función de la zona geográfica de donde proceda.

Toda complicación infecciosa y, especialmente aquellas que conlleven ingreso hospitalario, en pacientes bajo tto inmunosupresor deben comunicarse como **reacciones adversas**

El tto antimicrobiano del paciente inmunodeprimido debe contemplar en el seguimiento la aparición de un **Sd. de reconstitución inmunológica**