

## ARTÍCULO ORIGINAL (TRABAJO COMPLETO)

# Evaluación infectológica inicial y seguimiento prospectivo de una cohorte de pacientes sometidos a inmunosupresión inducida

Recibido: 09/01/18 – Aceptado: 23/03/18

Verónica Bermejo<sup>1</sup>, María Inés Lespada<sup>1</sup>, Ezequiel Córdova<sup>1</sup>, María Laura Morganti<sup>1</sup>, Francisco Paulin<sup>2</sup>, Alejandro Benitez<sup>3</sup>, María de la Vega<sup>3</sup>, Osvaldo Daniel Messina<sup>3</sup>, Claudia Gabriela Rodríguez<sup>1</sup>.

## RESUMEN

El uso de inmunosupresores generó una población creciente de pacientes con defectos en el sistema inmune. Creamos un consultorio especializado en la atención infectológica de dichos pacientes.

**Objetivos:** Describir los antecedentes clínicos y la prevalencia de infecciones latentes, evaluar el estado de vacunación, determinar la necesidad de profilaxis antimicrobiana. Describir la frecuencia de aparición infecciones oportunistas (IO).

**Materiales y métodos:** estudio descriptivo, prospectivo de pacientes atendidos en un consultorio que estuvieran bajo tratamiento inmunosupresor (noviembre 2015-enero 2017). Se recolectaron datos demográficos, clínicos y factores de riesgo para IO. Se realizó pesquisa de tuberculosis (TB), serologías para HIV, hepatitis A, B y C, sífilis, toxoplasmosis, Chagas, búsqueda de *Strongyloides* spp. Se indicaron vacunas de acuerdo con las recomendaciones actuales. Se realizó seguimiento para detección de IO.

**Resultados:** n=197, media de edad 50,7 años (DE 14), mujeres 79,7%. Enfermedades de base: artritis reumatoidea 52%, lupus 12%. Drogas inmunosupresoras: metotrexato 45%, corticoides 16%, biológicos anti-TNF 15%, micofenolato 10%, ciclofosfamida 4%. Se diagnosticaron 49 (25%) infecciones:

<sup>1</sup>Unidad de Infectología. Hospital Cosme Argerich.

<sup>2</sup>Hospital Municipal de Rehabilitación Respiratoria María Ferrer.

<sup>3</sup>Unidad de Reumatología. Hospital Cosme Argerich.

**Dirección para correspondencia:** Beruti 3033, 6B. CABA. CP 1425, veroqac@yahoo.com.ar

Ninguno de los autores declara presentar conflicto de intereses en relación a este trabajo.

**Financiamiento:** No.

Los contenidos del material a ser evaluado no han sido publicados anteriormente.

15 Chagas, 15 anti-HBc positivo aislado, 7 sífilis, 4 HIV, 4 TB latentes, 2 HBV, 1 HCV, 1 estrongiloidosis. Se indicó profilaxis antimicrobiana en 27 (14%) pacientes. En todos se intervino indicando o completando los esquemas de vacunación. Se detectaron 7 IO.

**Conclusiones:** En el 39% de los pacientes, la evaluación sistematizada arrojó hallazgos que motivaron intervenciones, ya sea terapéuticas o de monitoreo. En el 100% fue necesaria la prescripción de vacunas. Esto pone en evidencia la importancia de evaluar sistemáticamente en consultorios especializados a estos pacientes.

**Palabras clave:** inmunosuprimidos, prevención de infecciones, infecciones oportunistas.

## Introducción

En las últimas décadas, el aumento en la utilización de fármacos inmunosupresores para el tratamiento de cada vez más enfermedades ha llevado a la aparición de una población creciente de pacientes con defectos del sistema inmune, susceptibles de padecer infecciones oportunistas (IO) que llevan a un aumento de la morbi-mortalidad (1, 2, 3, 4).

Existen múltiples estrategias para reducir el riesgo de aparición de dichas infecciones, como el diagnóstico de enfermedades latentes, la vacunación adecuada y/o la profilaxis antimicrobiana (5,6).

Contamos con múltiples guías de prevención de IO para pacientes con defectos del sistema inmune por HIV o trasplantados, pero existe poca información con respecto al manejo de pacientes inmunosuprimidos por otras causas (7).

Por lo mencionado, creamos un consultorio especializado en la atención infectológica de pacientes con inmunosupresión inducida y generamos de un registro que permita obtener y analizar esta información.

Los objetivos del presente trabajo son describir los antecedentes clínicos y factores de riesgo para presentar enfermedades infecciosas, establecer la prevalencia de infecciones latentes, evaluar el estado de vacunación a fin de iniciar o completar los esquemas recomendados y determinar la necesidad de profilaxis antimicrobiana. Adicionalmente, describir la evolución y frecuencia de aparición de IO durante el seguimiento de dichos pacientes.

## Materiales y métodos

Se trata de un estudio descriptivo y prospectivo de una cohorte de enrolamiento consecutivo de pacientes atendidos en un consultorio infectológico en un hospital público de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, que estuvieran bajo tratamiento con algún fármaco inmunosupresor o en plan de recibirlo, desde el 1° de noviembre de 2015 hasta el 31 de enero de 2017. Se incluyeron pacientes derivados de los Servicios de Reumatología, Neumonología, Hematología y Dermatología. No se incluyeron pacientes trasplantados.

Se recolectaron los datos demográficos, antecedentes clínicos y factores de riesgo para IO.

Se consideraron fármacos inmunosupresores severos: corticoides a altas dosis (meprednisona  $\geq 20$  mg/día por 2 semanas o más, o equivalentes), fármacos biológicos anti-TNF $\alpha$ , micofenolato, ciclofosfamida, inhibidores de la IL-6, rituximab.

Se realizó pesquisa de tuberculosis (TB) latente con una PPD (reacción de Mantoux) basal y radiografía de tórax. En aquellos pacientes con PPD positiva ( $\geq 5$ mm) o radiografía de tórax patológica se descartó TB activa. Luego de esto, se evaluó la necesidad de tratamiento de tuberculosis latente. A aquellos pacientes con PPD negativa se les indicó repetirla en forma anual (8, 9, 10).

En la evaluación basal se realizaron ELISA para HIV, serología para hepatitis B (anti-HBc, HBsAg y anti-HBs), hepatitis C, hepatitis A, VDRL, toxoplasmosis, Chagas (por

hemaglutinación indirecta y ELISA), citomegalovirus y búsqueda de *Strongyloides* spp.

A los pacientes que presentaron ELISA reactivo para HIV se les realizó confirmación con otra muestra con técnicas de ELISA y Western Blot. En los casos que se diagnosticó infección por HIV se realizó recuento de linfocitos T CD4 y carga viral para HIV y se asignó un médico infectólogo de cabecera.

Aquellos pacientes con diagnóstico de infección por hepatitis B (por anti-HBc reactivo o HBsAg positivo) se les realizó PCR cuantitativa para HBV y se determinó la necesidad de tratamiento, profilaxis antiviral o monitoreo. Se definió hepatitis B crónica a la persistencia de HBsAg positivo por un período mayor o igual a seis meses (11).

A los pacientes con serología positiva para hepatitis C se les realizó PCR cuantitativa para HCV y, en caso de ser positiva, se asignó un médico de cabecera especializado en dicha patología. Se definió infección por hepatitis C a aquellos casos con serología y PCR positiva para hepatitis C. La distinción entre infección aguda o crónica se realizó en base a los antecedentes del paciente y el cuadro clínico (12, 13).

A aquellos pacientes con serología negativa para hepatitis A se les indicó vacunación si pertenecían a algún grupo de riesgo para dicha infección, según las recomendaciones del Ministerio de Salud de la Nación.

Los pacientes que presentaron VDRL reactiva se estudiaron con una prueba treponémica (TPPA). En caso de confirmarse el diagnóstico de sífilis, se realizó el tratamiento correspondiente.

A los pacientes con diagnóstico de enfermedad de Chagas (por dos técnicas serológicas diferentes) se les solicitó un método parasitológico directo (Strout) y se realizó monitoreo. Aquellos pacientes con sólo una técnica positiva fueron derivados a un centro de referencia para confirmar o descartar el diagnóstico.

Se realizó búsqueda de *Strongyloides* spp. en materia fecal a los pacientes con sospecha clínica de dicha enfermedad, eosinofilia no aclarada o antecedentes epidemiológicos.

Se indicó profilaxis antimicrobiana con trimetoprima-sulfametoxazol a aquellos pacientes que recibían prednisona en dosis  $\geq 20$  mg/día o equivalentes por dos semanas o más y que además tenían otra causa de inmunosupresión u otro

inmunosupresor (14, 15, 16). También a los pacientes que recibían análogos de purinas, como fludarabina (17).

Se indicaron vacunas o se completaron esquemas incompletos de acuerdo con los esquemas de vacunación para adultos e inmunosuprimidos según las recomendaciones del Ministerio de Salud: vacuna antigripal, vacuna para neumococo, hepatitis B, vacuna doble bacteriana adultos o triple bacteriana adultos acelular. También se evaluó la necesidad de vacunas para hepatitis A, doble o triple viral, meningococo, *H. influenzae* tipo b, anti-varicela o salk (18, 19, 20, 21).

Se citó nuevamente a todos los pacientes a los seis meses. Se citó con anticipación a aquellos pacientes que requerían algún tipo de tratamiento o monitoreo. Se realizó seguimiento para detección de IO. Toda la información fue registrada en una historia clínica específica.

Se describieron las variables categóricas según su frecuencia y las variables continuas se describieron utilizando media y desvío estándar (DE) o mediana y rango intercuartil (RIC), dependiendo de la presencia o no de distribución normal, respectivamente.

## Resultados

Se evaluaron en total 197 pacientes, media de edad 50,7 años (DE 14). El 797% eran mujeres y el 79% eran argentinos.

Los pacientes fueron derivados de los servicios de Reumatología, Neumonología, Hematología y Dermatología.

Las enfermedades de base fueron: artritis reumatoidea 52%, lupus eritematoso sistémico 12%, artritis psoriásica 6%, síndrome de Sjögren 5%, esclerodermia 5%, enfermedad mixta del tejido conectivo 4%, enfermedad pulmonar intersticial difusa 4%, otros 12%. La mediana de tiempo de evolución de la enfermedad al momento de la primer consulta fue de 5 años (RIC 1-11).

Las drogas inmunosupresoras fueron metotrexato 45%, corticoides a altas dosis 16%, fármacos biológicos anti-TNF $\alpha$  15%, leflunomida 11%, micofenolato 10%, azatioprina 8%, ciclofosfamida 4%, inhibidores de IL-6 3% y rituximab 2%.

El 41% ya estaba recibiendo por lo menos un fármaco inmunosupresor severo al momento de la primera consulta.

Durante la evaluación inicial 49 pacientes (25%) presentaban alguna infección: 15 Chagas crónico, 15 pacientes con anti-HBc positivo aislado, 7 sífilis latentes, 4 pacientes con HIV, 4 TB latentes, 2 hepatitis B crónicas, 1 hepatitis C crónica, 1 estrongiloidiosis (Tabla 1).

Con respecto a los pacientes con serología positiva para Chagas, se realizó una técnica parasitológica directa (Strout) en 5 pacientes, siendo todas negativas.

A los 15 pacientes con anti-HBc positivo aislado se les realizó PCR cuantitativa para HBV, siendo en todos los casos negativas. Ninguno requirió profilaxis antiviral.

A los pacientes con diagnóstico de sífilis se les indicó tratamiento y controles posteriores con VDRL.

A los 4 pacientes con ELISA positivo para HIV se les confirmó el diagnóstico con Western Blot, se les realizó dosaje de linfocitos T CD4 y carga viral y se los remitió a un médico de cabecera para completar estudios e iniciar tratamiento antirretroviral.

A los 4 pacientes con diagnóstico de TB latente se les indicó tratamiento con isoniacida y vitamina B6 por 9 meses.

A Aquellos pacientes con hepatitis B o C crónica se les realizó PCR cuantitativa y se los derivó a un médico de cabecera.

Un paciente tuvo diagnóstico de estrongiloidiosis y fue tratado con ivermectina. Así mismo, otros 11 (5,5%) pacientes recibieron tratamiento, dada la imposibilidad de obtener muestras para confirmar el diagnóstico.

Se indicó profilaxis antimicrobiana en 27 (14%) pacientes: 23 con trimetoprima-sulfametoxazol para prevención de *Pjirovecii* y 4 con aciclovir para prevención de herpes zóster recurrente.

En todos los pacientes se intervino indicando o completando los esquemas de vacunación. Se logró cobertura para HBV en el 73%, doble adultos (Td) o triple bacteriana acelular de adultos (dTpa) en 82%, anti-neumocócica conjugada 13-valente (PCV13) 58% y anti-neumocócica polisacárida 23-valente (PPSV23) 57%, antigripal 52% (Tabla 2).

La mediana de seguimiento fue de 8,8 meses (RIC 4-12). Durante este período se detectaron 7 IO: 3 TB, 4 herpes zóster recurrentes.

## Discusión

En los pacientes inmunosuprimidos las infecciones constituyen una de las principales causas de morbi-mortalidad. A medida que esta población aumente, es de esperar un mayor aumento de IO (2, 7, 22). Comprender de manera completa los posibles agentes etiológicos causantes de dichas IO, los factores predisponentes implicados y disponer de una estrategia global contra dichas infecciones es imprescindible a la hora de ofrecer la atención de este tipo de pacientes. (1, 3, 23, 24).

En nuestro estudio, en el 39% de los pacientes incluidos la evaluación sistematizada en un consultorio infectológico especializado demostró hallazgos que motivaron intervenciones, ya sea terapéuticas o de monitoreo: 25% tenían alguna infección latente y 14% requirió profilaxis antimicrobiana. Por otro lado, en el 100% de los pacientes fue necesaria la prescripción de vacunas con el objetivo de iniciar o completar el esquema de vacunación. Estos porcentajes ponen en evidencia la importancia de evaluar sistemáticamente en consultorios especializados a este tipo de pacientes.

La amplia experiencia que los equipos infectológicos han adquirido en la prevención, diagnóstico y tratamiento de los pacientes HIV reactivos y en los trasplantados debería trasladarse también a pacientes inmunosuprimidos por otras causas, beneficiándolos con un esfuerzo similar en la investigación para reparar el retraso científico comparativo en el que han caído (7, 25).

**Tabla 1. Características demográficas y clínicas de los pacientes atendidos**

Sexo femenino; n (%)	157 (79,7)
Edad; media (DE)	50.7 (14)
Serología positiva para Chagas; n (%)	15 (7,6)
Anti-HBc positivo aislado; n (%)	15 (7,6)
Sífilis latente; n (%)	7 (3,5)
HIV reactivo; n (%)	4 (2)
TB latente; n (%)	4 (2)
HBV crónica; n (%)	2 (1)
HCV crónica; n (%)	1 (0,5)
Estrongiloidiosis; n (%)	1 (0,5)

**Tabla 2. Porcentaje de cobertura de las vacunas recomendadas previo y posterior a la evaluación infectológica**

Vacuna	Pre-evaluación	Post-evaluación
HBV; % (n)	20 (39)	73 (144)
Td o aTpa; % (n)	25 (50)	82 (162)
Neumococo PCV13; % (n)	3 (6)	58 (114)
Neumococo PPSV23; % (n)	28 (55)	57 (112)
Antigripal; % (n)	37 (73)	52 (102)

## Referencias

- García JM, Moya L. Complicaciones infecciosas asociadas al uso de fármacos antagonistas del factor de necrosis tumoral: Revisión de conjunto. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005; 23:551-9.
- Jordán R, Valledor A. Guías de recomendaciones de prevención de infecciones en pacientes que reciben modificadores de la respuesta biológica. *Rev Arg Reumatol* 2014; 25(2):8-26.
- Saketkoo LA, Espinoza LR. Impact of biologic agents on infectious diseases. *Infect Dis Clin N Am* 2006; 20:931-61.
- Minozzi S, Bonovas S, Lytras T, Pecoraro V. Risk of infections using anti-TNF agents in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Expert Opin Drug Saf.* 2016 Dec;15(sup1):11-34.
- Sumanda K. Preparing the patient for immunosuppressive therapy. *Curr Gastroenterol Rep* 2010; 12:502-6.
- Baden LR, Swaminathan S, Angarone M, Blouin G. Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections, Version 2.2016, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2016 Jul;14(7):882-913.
- Esposito AS. Infecciones oportunistas en pacientes adultos inmunocomprometidos no VIH. *Actualizaciones en SIDA* 2011; 71:9-20.
- British Thoracic Society Standards of Care Committee. BTS recommendations for assessing risk and for managing *Mycobacterium tuberculosis* infection and disease in patients due to start anti-TNF- $\alpha$  treatment. *Thorax* 2005;60:800-805.
- Malaviya AN, Aggarwal V, Rawat R, Baghel S. Screening for latent tuberculosis infection among patients with rheumatoid arthritis in the era of biologics and targeted synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs in India, a high-burden TB country: The importance of Mantoux and Quantiferon-TB Gold tests. *Int J Rheum Dis* 2018 Jan 17
- Machuca I, Vidal E, de la Torre-Cisneros J, Rivero-Román A. Tuberculosis in immunosuppressed patients. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2017 Dec 6.
- European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2017 Aug;67(2):370-398.
- American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). HCV Guidance: Recommendations for testing, managing, and treating Hepatitis C. <https://www.hcvguidelines.org/> (accessed on November 25, 2017).
- European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on treatment of Hepatitis C 2016. *J Hepatol* 2017; 66:153
- Wolfe RM, Peacock JE Jr. Pneumocystis Pneumonia and the Rheumatologist: Which patients are at risk and how can PCP be prevented? *Curr Rheumatol Rep.* 2017 Jun;19(6):35.
- Mecoli CA, Saylor D, Gelber AC, Christopher-Stine L. Pneumocystis jirovecii pneumonia in rheumatic disease: a 20-year single-centre experience. *Clin Exp Rheumatol.* 2017 Jul-Aug;35(4):671-673.
- Liebling M, Rubio E, le S. Prophylaxis for Pneumocystis jirovecii pneumonia: is it a necessity in pulmonary patients on high-dose, chronic corticosteroid therapy without AIDS? *Expert Rev Respir Med.* 2015 Apr;9(2):171-81.
- Maertens J, Cesaro S, Maschmeyer G, Einsele H. ECIL guidelines for preventing Pneumocystis jirovecii pneumonia in patients with haematological malignancies and stem cell transplant recipients. *J Antimicrob Chemother.* 2016 Sep;71(9):2397-404.
- Recomendaciones Nacionales de Vacunación Argentina 2012. Ministerio de Salud de la Nación. <https://www.argentina.gob.ar/salud/inmunoprevenibles/manuales-lineamientos/>
- Rubin, LG, Levin MJ, Ljungman P, Davies G. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis* 2014; 58(3): e44-100.
- Ljungman P. Vaccination of immunocompromised patients. *Clin Microbiol Infect* 2012;18 Suppl 5:93-9.
- Vacunación en Huéspedes Especiales. Lineamientos Técnicos Actualización. Argentina 2014. Ministerio de Salud de la Nación. [https://www.msal.gob.ar/.../0000000442cnt-2014-04\\_lineamientos-huespedes-especiales](https://www.msal.gob.ar/.../0000000442cnt-2014-04_lineamientos-huespedes-especiales)
- Sepkowitz KA. Opportunistic Infections in Patients with and Patients without Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Clin Infect Dis* 2002; 34:1098-107.
- Thom KA, Kleinberg M, Roghmann MC. Infection prevention in the cancer center. *Clin Infect Dis* 2013; 57:579-85.
- Falagas ME, Manta KG, Betsi GI, Papas G. Infection-related morbidity and mortality in patients with connective tissue diseases: a systematic review. *Clin Rheumatol* 2007; 26:663-70.
- Bodey GP. Managing infections in the immunocompromised patient. *Clin Infect Dis* 2005; 1:40.

## Initial assessment and prospective follow-up of a cohort of patients with immunosuppressive therapy by an infectious diseases physician

### ABSTRACT

**Introduction:** The extensive use of immunosuppressive drugs resulted in a growing population of patients with defects in the immune system. We opened an infectious diseases practice focused on the attention of these patients. Our objectives were to describe the clinical history and prevalence of latent infections, evaluate the vaccination status, determine the need for antimicrobial prophylaxis and describe the frequency of opportunistic infections (OI). **Methods:** We performed a descriptive and prospective study of patients seen at a medical practice who were under immunosuppressive therapy (November 2015-January 2017). Demographic and clinical history, as well as risk factors for OI were collected. Tuberculosis (TB) screening, serologies for HIV, hepatitis A, B and C, syphilis, toxoplasmosis, Chagas and Strongyloides spp. screening were performed. Vaccines were indicated according to current recommendations. Follow-up was performed for IO detection. **Results:** n=197. Mean age: 50.7 years (SD 14). Female 79.7%. Underlying diseases: rheumatoid arthritis 52%, 12% lupus. Immunosuppressive drugs: methotrexate 45%, corticoids 16%, biological anti-TNF agents 15%, mycophenolate 10%, cyclophosphamide 4%. Forty-nine (25%) infections were diagnosed: 15 Chagas, 15 anti-HBc positive isolated, 7 syphilis, 4 HIV, 4 latent TB, 2 HBV, 1 HCV, 1 strongyloidosis. Antimicrobial prophylaxis was indicated in 27 (14%) patients. In all cases, vaccination schemes were indicated or completed. Seven IO were detected. **Conclusions:** In 39% of the patients, the systematized evaluation revealed findings that motivated interventions, either therapeutic or monitoring. In 100% the prescription of vaccines was necessary. These findings highlight the importance of a systematic evaluation of these patients in specialized care centers.

**Keywords:** immunosuppressed, prevention of infections, opportunistic infections.