

Infecciones en el paciente inmunodeprimido, a propósito de un caso de Esclerosis Sistémica

Infections in the immunocompromised patient, about a case of Systemic Sclerosis

Dr. Armijos Alex *, Dra. Silvana Villafuerte **, Ph.D. Carrero Yenddy ***

* Atención primaria de salud. Unidad operativa Libertad del Toachi. Distrito de salud 23D01. Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Santo Domingo de los Tsáchilas- Ecuador.

** Centro de Salud Paquisha. Distrito de salud 23D01. Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Santo Domingo de los Tsáchilas -Ecuador.

*** Carrera de Medicina. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Técnica de Ambato. Ambato. Ecuador

yenddy carrero@yahoo.es

Resumen.

Introducción: La esclerosis es una enfermedad crónica, degenerativa, incapacitante y letal, que afecta a miles de personas. Su presentación clínica variable la ha convertido en un desafío diagnóstico, retrasando el tratamiento oportuno. En Ecuador no se conocen datos estadísticos exactos del número de pacientes con esta patología. El uso de terapias de inmunosupresión para tratar esta enfermedad ha hecho del paciente un blanco fácil para infecciones por patógenos oportunistas que muchas veces pasan desapercibidos. La infección por tuberculosis es de alta preocupación en estos pacientes, sobre todo cuando se administran terapias con corticoides más inmunosupresores por tiempo prolongado.

Objetivo: Describir los efectos del uso prolongado de inmunosupresores y la susceptibilidad a infecciones por patógenos oportunistas.

Material y métodos: Estudio descriptivo retrospectivo, presentación de caso clínico de una paciente femenina diagnosticada con esclerosis múltiple con tratamiento inmunosupresor prolongado que es diagnosticada de manera fortuita con tuberculosis.

Resultados: Se presenta un caso de una paciente femenina de 46 años, con antecedentes de Esclerosis Sistémica en tratamiento hace 18 años con prednisona 5 y 10 mg, micofenolato mofetil de 500 mg cada día, con antecedentes de cáncer, que es ingresada después de presentar sintomatología variada con tratamiento sin efectividad. Se realiza Tomografía de tórax que evidencia lesión quística cavitada en campo pulmonar izquierdo, con aparente infiltrado, Función renal, electrolitos y gasometría arterial dentro de parámetros normales y BAAR de esputo resultado positivo, por lo cual se inicia tratamiento antifímico.

Conclusiones: Es de gran importancia que todos los profesionales de la salud que atienden a este tipo de pacientes tengan el conocimiento de las posibles complicaciones y el riesgo de infección latente propia de la enfermedad o por las terapias de inmunodepresión de manera prolongada. Se debe enfatizar en la realización de estrategias y protocolos para el correcto seguimiento de pacientes dentro del Sistema Nacional de Salud.

Palabras clave: Esclerodermia sistémica, *Mycobacterium tuberculosis*

Abstract.

Introduction: Sclerosis is a chronic, degenerative, disabling and lethal disease that affects thousands of people. Its variable clinical presentation has made it a diagnostic challenge, delaying timely treatment. In Ecuador, exact statistical data on the number of patients with this pathology are not known. The use of immunosuppression therapies to treat this disease has made the patient an easy target for opportunistic pathogen infections that often go unnoticed. Tuberculosis infection is of high concern in these patients, especially when corticosteroid therapy plus immunosuppressants are administered for a long time.

Objective: To describe the effects of prolonged use of immunosuppressants and susceptibility to infections by opportunistic pathogens.

Material and methods: Retrospective descriptive study, clinical case presentation of a female patient diagnosed with multiple sclerosis with prolonged immunosuppressive treatment who is incidentally diagnosed with tuberculosis.

Results: The case of a patient is presented of a 46-year-old female patient with a history of systemic sclerosis who was treated 18 years ago with prednisone 5 and 10 mg, mycophenolate mofetil 500 mg every day, with a history of cancer, who was admitted after presenting varied symptoms with ineffective treatment. Chest tomography was performed, showing cavitated cystic lesion in the left lung field, with an apparent infiltrate, renal function, electrolytes and arterial blood gas within normal parameters and a positive result sputum BAAR, for which antifimic treatment was started.

Conclusions: It is of great importance that all health professionals who care for this type of patient have full knowledge of this pathology, of possible complications and the risk of latent infection due to the disease or due to immunosuppression therapies. Emphasis should be placed on carrying out strategies and protocols for the correct monitoring of patients within the National Health System.

Keywords: Scleroderma Systemic, Mycobacterium tuberculosis

Recibido: 25-6-2020

Revisado: 11-8-2020

Aceptado: 14-9-2020

Introducción.

La esclerosis se define como una enfermedad de etiología autoinmune caracterizada por una evolución crónica que produce acumulación anómala y progresiva de células de tejido conjuntivo, que supondrán más adelante el endurecimiento de los tejidos y órganos. (1) El término esclerosis sistémica hace referencia a la afectación multiorgánica en esta patología, que además produce manifestaciones externas como endurecimiento y engrosamiento de la piel a la que se denomina esclerodermia. (2)

Epidemiológicamente la esclerosis tiene una baja incidencia a nivel mundial afectando más a las mujeres que a los hombres (proporción 4:1) en edades comprendidas de 20 a 50 años, siendo rara en niños. Se han registrado <150 casos por millón de habitantes en el norte de Europa y Japón, 276-443 por millón de habitantes en el sur de Europa, Norteamérica y Australia. Se ha descrito una relación entre la etnicidad, la progresión de la enfer-

medad y la mortalidad siendo aguda en la raza negra. (2-3)

En Latinoamérica existe una prevalencia de 296 casos por millón de habitantes. En el Ecuador la prevalencia es baja (3-5 casos por 100.000 habitantes). Se ha descrito que el mayor número de casos se concentra en Quito y Cuenca en donde existe menor número de población indígena y más individuos blancos y mestizos, lo que sugiere una influencia de población europea en la presencia de esta patología (4).

El cuadro clínico es variable y los síntomas difieren entre los pacientes. Se ha descrito afectación cutánea aislada hasta enfermedad sistémica con múltiples manifestaciones orgánicas, por lo tanto, su presentación es heterogénea, lo cual dificulta el diagnóstico y tratamiento oportuno (5)

Diversos estudios señalan que la mortalidad se relaciona directamente con ciertas complicaciones principalmente a nivel pulmonar (tuberculosis, fibrosis pulmonar, enfermedad pulmonar intersticial e hipertensión pulmonar) y afección cardíaca

(6-7). La afectación pulmonar es común en pacientes con esclerosis sistémica y es causante de morbilidad y mortalidad sustancial. Así mismo se ha descrito que las alteraciones en el sistema inmunitario propias de la enfermedad aunado a la medicación pueden predisponer a que los pacientes estén sujetos a la infección por *Mycobacterium tuberculosis*. Sin embargo, la relación entre esclerosis y Tuberculosis aún está clara (8). La hipoxia digital causada por la alteración vascular y /o calcinosis podría aumentar el riesgo de infección cutánea. La neumonía en estos pacientes se asocia generalmente por broncoaspiración dado por alteraciones en la motilidad esofágica. El tratamiento inmunosupresor aumentaría el riesgo de infecciones oportunistas. (9)

Objetivo

Describir los efectos del uso prolongado de inmunosupresores y la susceptibilidad a infecciones por patógenos oportunistas.

Material y métodos

Estudio descriptivo retrospectivo, presentación de caso clínico de una paciente femenina diagnosticada con esclerosis múltiple con tratamiento inmunosupresor prolongado que es diagnosticada de manera fortuita con tuberculosis.

Resultados

Descripción del caso clínico

Paciente femenina de 46 años, ecuatoriana, residente en la provincia Santo Domingo de los Tsáchilas, soltera, jubilada, con antecedentes de esclerosis sistémica en tratamiento hace 18 años con prednisona 5 y 10 mg, micofenolato mofetil de 500 mg cada día, además de cáncer de endometrio diagnosticado hace 10 años tratado con resección quirúrgica más 6 sesiones de quimioterapia y 25 de radioterapia. Informa que hace 4 años le realizan ileostomía por secuela de radioterapia. Hipotiroidismo en tratamiento con levotiroxina 50 mcg vía oral cada día. Antecedentes alérgicos a la ciprofloxacina. Antecedente Familiares de Diabetes mellitus tipo 2 y hepatitis no especificada. Hallazgos clínicos

La paciente refiere pérdida de peso en los últimos 5 años de 9 kg que se agudizó en los últimos meses. Presenta desde hace 1 mes de evolución alza térmica diaria no cuantificada acompañada de tos seca, disnea, disfagia y dolor en hemitórax izquierdo por lo que acude a Centro médico Ambulatorio por 3 ocasiones en donde se prescribe paracetamol y nebulizaciones con salbutamol sin presentar mejoría. Se dirige al Hospital para realización de TAC de tórax de control por patología de base siendo valorada y decidiendo su ingreso. Al examen físico presenta Frecuencia cardiaca de 106 Lpm, Tensión Arterial: 100/60 mm/hg, saturación de Oxígeno : 94%, FIO₂ : 0.24. Temperatura de 37. 5° C. Consciente, Orientado, con febrícula, no alérgica, mucosas orales semihúmedas. orofaringe se muestra levemente congestiva, Pulmones con disminución del murmullo vesicular bilateral, en ambos campos pulmonares se auscultan crepitantes “en velcro”. En manos se evidencia desviación cubital de falanges con presencia de nódulos de características fibróticas más notorios en eminencia tenar y pulgar de mano derecha (Figura 1).

Figura 1. Calcinosis en manos de la paciente



Fuente: Datos tomados de la historia clínica

Método diagnóstico e intervención terapéutica

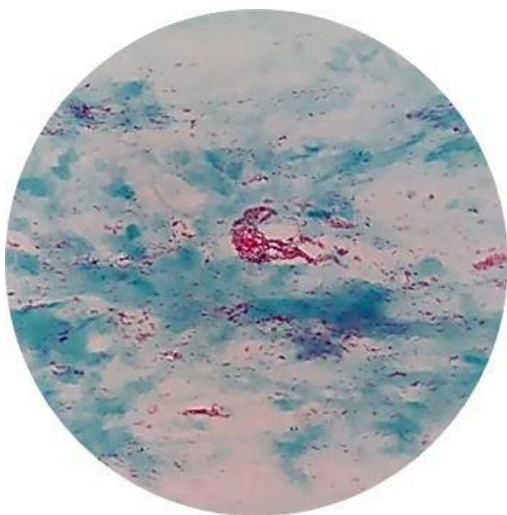
Se realiza Tomografía de tórax que evidencia lesión quística cavitada en campo pulmonar izquierdo, con aparente infiltrado a ese nivel (Figura 2). Paraclínica muestra neutrofilia sin leucocitosis. Función renal, electrolitos y gasometría arterial dentro de parámetros normales. BAAR de esputo resultado positivo +++ (Figura 3). Se inicia tratamiento antifímico.

Figura 2. Tomografía pulmonar que evidencia lesión quística cavitada.



Fuente: Datos tomados de la historia clínica

Figura 3. Baciloscopia de esputo realizada a paciente



Fuente: Datos tomados de la historia clínica

Seguimiento y resultados de la intervención
Después de varias semanas se da el alta y es referida a un centro de primer nivel de atención para continuar tratamiento por tuberculosis pulmonar. Mientras se realiza el control y seguimiento del paciente en primer nivel de atención y estando en la Fase 1, toma 25 mg del tratamiento antifímico (2 HRZE/ 4HR), presenta malestar general más

dificultad respiratoria y aumento de la tos más expectoración de color verde, se realiza control por BAAR de esputo resultado positivo +++. Por aumento de sintomatología se deriva a segundo nivel de atención en donde es diagnosticada de neumonía recibiendo tratamiento antibiótico (ceftriaxona 1 g /día por 10 días) y antifímico. Transcurrido varias semanas presenta mejoría por lo que es dada de alta y enviada a continuar tratamiento y seguimiento en el primer nivel de atención.

Discusión

La esclerosis sistémica es una enfermedad rara, crónica e incapacitante de etiología genética, caracterizada por la afectación microvascular y activación del sistema inmunitario. Se produce por el aumento de los depósitos de proteínas de matriz extracelular en la piel y los tegumentos más profundos. Causando anomalías estructurales, degenerativas y fibrosis difusa, afectando a órganos internos como corazón, riñones, esófago, intestino, piel, articulaciones y entre otros. (2,10).

El diagnóstico es clínico, pero se podrían solicitar algunos exámenes de laboratorio, los cuales incluyen: capilaroscopia, velocidad de sedimentación globular, PCR, hemograma completo, química sanguínea, perfil lipídico, perfil hepático, coagulación y proteinograma entre otros. En los estudios inmunoserológicos: anticuerpos antinucleares, anti-Ro, anti-LA, anti -SM, anti -RNP, antitopoisomerasa I y complemento. Además de imágenes y electrocardiograma. Es importante referir a un centro de mayor complejidad para iniciar el tratamiento oportuno y evitar complicaciones. (11)

Entre los tratamientos no farmacológicos se han descrito diferentes medidas como son: evitar cambios de temperatura, exposición al frío, el tabaco y fármacos vasoconstrictores. Se recomienda además la práctica de ejercicio diario y fisioterapia para prevenir deformidades. La instauración alimentaria dependerá mucho del tramo intestinal afectado. La resequedad de la piel se previene con el uso de hidratantes y se debe evitar traumatismos y golpes. (12-13)

La prescripción de tratamientos farmacológicos dependerá mucho del tiempo y el diagnóstico. La administración de medicación de manera oportuna mejorará el pronóstico de vida evitando llegar a la fibrosis irreversible. (14) El manejo es individualizado dependiendo de cada una de las afectaciones y complicaciones que presente. Para la afecta-

ción cutánea se recomienda el uso de metotrexato, ciclofosmida y micofenolato mofetilo, aunque no hay aun eficacia demostrada en la calcinosis. Los anti inflamatorios no esteroideos, corticoides en dosis bajas, azatriopina, metotrexato, hidroxiclo-roquina está recomendada en la afectación articular. En afectaciones digestivas tales como estreñimiento deben utilizarse ablandadores de heces y laxantes osmóticos como lactulosa, polietilenglicol. En la disfunción esofágica se recomienda inhibidores de la bomba de protones y anti H₂, además de procinéticos como metoclopramida y domperidona que ayudaran a la motilidad y vaciamiento gástrico.

El tratamiento pulmonar va a depender del grado de extensión, funcionalidad e inflamación de este órgano, se recomienda el uso inicial de ciclofosfamida y el mantenimiento con micofenolato. Si no se consigue remisión se recomienda el uso de rituximab o trasplante de células hematopoyéticas, llegando inclusive a un trasplante.

En complicaciones cardiacas como pericarditis, miocarditis aguda se tratará de la forma habitual. En afectación renal se usarán los IECA para descender presiones diastólicas elevadas, además se usarán antagonistas de calcio y ARA II en el caso de que no se normalice en 72 horas. En crisis renales esclerodérmica gran parte de pacientes necesitarán sustitución renal y de estos el 50% requerirán diálisis por insuficiencia renal terminal. (14-15)

En las enfermedades de carácter autoinmune se ve la necesidad del uso de fármacos que disminuyan el estatus inmunitario del paciente, lo cual se ha relacionado con la presentación de infecciones oportunistas que agravan la condición de salud. El uso prolongado de corticoides más medicamentos inmunosupresores como se presenta en nuestro caso fue uno de los detonantes para la infección causando tuberculosis pulmonar y neumonía. En el 2015 la Organización mundial de la Salud estimó para Ecuador 8.400 casos nuevos de Tuberculosis (51,6/100 mil habitantes) sin embargo el Sistema Nacional de Salud diagnosticó y notificó 5.215 casos, cumpliendo con el 62.08% de lo estimado, de los cuales fueron 118 casos previamente ya tratados. En la Provincia de Santo Domingo de Tsáchilas en donde habita la paciente, según los últimos datos estadísticos que corresponden al 2016, se registraron 163 casos nuevos de Tuberculosis, por lo que esta provincia ocupó la sexta posición a nivel nacional. (16-17)

Se ha descrito que la tuberculosis representa una de las infecciones oportunistas de mayor impor-

tancia en pacientes inmunosuprimidos e inmunocomprometidos. La expresión clínica de la TB en pacientes inmunodeprimidos está relacionada con el grado de inmunodepresión de los pacientes; sin embargo las bases del tratamiento en este tipo de pacientes son las mismas que en la población general.

La infección por *Mycobacterium tuberculosis* se ha relacionado con la esclerosis, en pacientes que como en este caso reciben terapias con corticoides más inmunosupresores por tiempo prolongado. Nuestra paciente acude por varias ocasiones a un centro de atención médica sin que nadie sospeche de tuberculosis y de manera fortuita es diagnosticada por una tomografía pulmonar realizada por control de su patología esclerótica. En estos pacientes se recomienda que antes de iniciar terapia inmunosupresora o con glucocorticoides sobre todo si se va a extender por varios meses se realice prueba de Mantoux (tuberculina) o el test IGRA en el caso de contar con este, para detectar tuberculosis latente la cual podría ser tratada con isoniazida 5mg/kg/día (máximo 300 mg/día) durante 9 meses. En el caso de ser alérgico a la isoniazida se recomienda la rifampicina 10mg/kg/día (máximo 600 mg) durante 4 meses, esto evitará la activación del *Mycobacterium Tuberculosis*. (16, 18)

En España ya se han realizado estudios para verificar la efectividad de estas pruebas y el tratamiento oportuno de la tuberculosis latente en paciente que inician tratamiento inmunosupresor teniendo una reducción muy importante de esta enfermedad. (19)

Otras infecciones las producen los citomegalovirus sobre todo en combinaciones de ciclofosfamida y glucocorticoides; la *Listeria monocytogenes* causante de meningoencefalitis, sepsis en mujeres embarazadas, inmunodeprimidos y neonatos sobre todo cuando han sido tratados con glucocorticoides, inmunosupresores y agentes anti TNF. La infección por *Pneumocystis jiroveci* puede ser fulminante, por lo que se recomienda profilaxis con cotrimoxazol si se encuentra en tratamiento con ciclofosfamida. El *Strongyloides stercoralis* es el causante de meningitis y sepsis sobre todo en regiones endémicas como Sudamérica. (20-22)

Por otra parte, existe un alto riesgo de Neumonía adquirida en la comunidad por el uso de corticoides a dosis acumuladas de 15.0 g y 69.6 g. (23).

Es de vital importancia que todo el profesional de salud que se enfrenta a este tipo de pacientes tenga el conocimiento pleno sobre esta enfermedad, de las posibles complicaciones, sobre todo el riesgo

de infección latente propia de la enfermedad o por las terapias de inmunodepresión. Se debe enfatizar en la realización de estrategias y protocolos para el correcto seguimiento de pacientes dentro del Sistema Nacional de Salud, así como el control intradomiciliario para evitar la concurrencia a zonas de alto riesgo de infección como Centros de Salud y Hospitales. El diagnóstico oportuno, el tratamiento adecuado y el seguimiento constante en su entorno, podrán hacerle frente a esta enfermedad que año a año cobra varias vidas.

Conclusiones

Es de gran importancia que todos los profesionales de la salud que atienden a este tipo de pacientes tengan el conocimiento de las posibles complicaciones y el riesgo de infección latente propia de la enfermedad o por las terapias de inmunodepresión de manera prolongada. Se debe enfatizar en la realización de estrategias y protocolos para el correcto seguimiento de pacientes dentro del Sistema Nacional de Salud.

Conflicto de interés

Los autores declaran no tener conflicto de interés.

Referencias bibliográficas

- 1) Vera O, Saucedo C, Cruz M, Mendoza S, Selpucede J. Esclerosis sistémica sin esclerodermia en pacientes mexicanos. Serie de casos: Reumatología clínica. 2016; 14(4):1-3.
- 2) Esclerosis Sistémica (Esclerodermia). Concejo Nacional de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. 2017. Disponible en: <http://www.cofbadajoz.com/wp-content/uploads/2018/03/ESCLEROSIS-SISTE%CC%81MICA.pdf>
- 3) Elhai M, Avouac J, Kahan A, Allanoire Y. Esclerodermia Sistémica: EMC. 2015; 14 (285) 1-15
- 4) Pérez C, Anaya J. Esclerosis sistémica en pacientes colombianos. Experiencia de un centro y revisión de la literatura. 2015; 1-53.
- 5) Janto A, Triantafyllias K, Schwarting A. Influence of time to diagnosis of patients with systemic sclerosis on lung function and comorbidities: a preclinical and clinical analysis. Z Rheumatol. 2019. Doi: 10.1007 / s00393-019-00738-6.
- 6) Stock CJW, De Lauretis A, Visca D, Daccord C, Kokosi M, Kouranos V, Margaritopoulos G, George PM, Molyneaux PL, Nihtyanova S, Chua F, Maher TM, Ong V, Abraham DJ, Denton CP, Wells AU, Wain LV, Renzoni EA. Defining genetic risk factors for scleroderma-associated interstitial lung disease : IRF5 and STAT4 gene variants are associated with scleroderma while STAT4 is protective against scleroderma-associated interstitial lung disease. Clin Rheumatol. 2020. Doi: 10.1007 / s10067-019-04922-6
- 7) Schinke S, Riemekasten G. Systemic sclerosis. Internist (Berl). 2019; 60 (12): 1251-1269. Doi: 10.1007 / s00108-019-00699-7.
- 8) Shuo-Ming Ou, Wen-Chien Fan, Kun-Ta Cho, Chiu-Mei Yeh, Vincent Yi-Fong Su, Man-Hsin Hung, Yu-Sheng Chang et al.. Systemic Sclerosis and the Risk of Tuberculosis. The Journal of Rheumatology. 2014; 41 (8) 1662-1669; DOI: <https://doi.org/10.3899/jrheum.131125>
- 9) Alegre J, Beltrán E, Chalmeta I, Fernández N, Ivorra J, Román. Esclerosis Sistémica: Enfermedades Reumáticas: Actualización SVR. 2013; (14): 193- 234.
- 10) Hassan M. Consenso sobre esclerodermia. Sociedad de Argentina de dermatología. 2015; 1-84.
- 11) Mendioroz L, Sanz I. Enfermedades autoinmunes sistémicas en atención primaria. FMC. 2016; 23 (9): 513-27.
- 12) Carreira P, Martín M, y Pablos J. Esclerodermia. Medicina. 2017; 12 (25): 1448-57.
- 13) Recasens M, Puig C y Vera S. Nutrición en la esclerosis sistémica. Reumatología clínica. 2012; 8 (12): 135-140.
- 14) Elhai M, Avouac J, Kahan A, Allanoire Y. Esclerodermia Sistémica: EMC. 2015; 14 (285) 1-15
- 15) Carreira P, Martín M, y Pablos J. Esclerodermia. Medicina. 2017; 12 (25): 1448-57.
- 16) Armas D, León F, Cedeño R, Naranjo G, Solano D, Ortega N. et al. Prevención, diagnóstico, tratamiento y control de la tuberculosis. Guía práctica clínica; 2da edición. 2018; 1-155
- 17) Casos nuevos de personas con tuberculosis según zona y provincia de establecimiento de salud. Ministerio de Salud Pública del Ecuador, disponible en: <https://public.tableau.com/profile/johana.mozo#!/vizhome/PROVININCIDENCIATBP2016/MENU?publish=yes>
- 18) Machuca I, Vidal E, Torre J, Rivero A. Tuberculosis en pacientes inmunodeprimidos. Enfermedades Infecciosas y Microbiología clínica. 2017; 36 (6) : 366-374.

- 19) Loreto C, Gómez J, Rodríguez V, Montero D, Pascual E, Mola E. et al. Effectiveness of Recommendations to Prevent Reactivation of Latent Tuberculosis Infection in Patients Treated With Tumor Necrosis Factor Antagonists. *Arthritis & Rheumatism*.2005; 52(6): 1766–1772.
- 20) Ramos A, Pintos I, Muñoz E. Infecciones en el paciente inmunocomprometido (I). Paciente neutropénico. Tratamiento esteroideo y otros inmunosupresores. *Medicina*.2018; 12(55): 237-44.
- 21) Marcosa M, Álvarez M, Niubób J, Pumarolaa T. Infecciones en el paciente inmunodeprimido . *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2008; 26 (9): 58-65.
- 22) Ramos A. Infecciones en el paciente inmunodeficiente. Qué papel tienen los fármacos? *Reumatol Clin*. 2008 ; 4(3): 1-6.
- 23) Cavallasca J, Costa C, Maliandi M, Contini L, Fernandez E, Musuruana J. Infecciones graves en pacientes con enfermedades autoinmunes tratados con ciclofosfamida. *Reumatología clínica*. 2015; 11(4): 221-223.