

Manual de prevención, diagnóstico y manejo  
de la patología infecciosa en la

# **enfermedad inflamatoria intestinal pediátrica**

---

## **ESQUEMAS PRÁCTICOS**

---

**S. Negre Policarpo**

**M. Navarro Paterna**

**A. Pereda Pérez**

---

## ÍNDICE DE CAPÍTULOS

---

<b>I.</b>	<b><i>Inmunología</i></b>	<b><i>Página 2.</i></b>
<b>II.</b>	<b><i>Riesgo infeccioso</i></b>	<b><i>Página 7.</i></b>
<b>III.</b>	<b><i>Directrices básicas</i></b>	<b><i>Página 14.</i></b>
<b>IV.</b>	<b><i>Recomendaciones adicionales sobre vacunación</i></b>	<b><i>Página 22.</i></b>
<b>V.</b>	<b><i>Infecciones virales</i></b>	<b><i>Página 26.</i></b>
<b>VI.</b>	<b><i>Infecciones bacterianas</i></b>	<b><i>Página 59.</i></b>
<b>VII.</b>	<b><i>Infecciones fúngicas</i></b>	<b><i>Página 73.</i></b>
<b>VIII.</b>	<b><i>Infecciones parasitarias</i></b>	<b><i>Página 82.</i></b>
<b>IX.</b>	<b><i>Infecciones por Micobacterias</i></b>	<b><i>Página 86.</i></b>
<b>X.</b>	<b><i>Viajes internacionales</i></b>	<b><i>Página 94.</i></b>
<b>XI.</b>	<b><i>Hijos de madre con enfermedad inflamatoria intestinal (EII)</i></b>	<b><i>Página 100.</i></b>
<b>XII.</b>	<b><i>Planificación de la actuación ante un paciente con EII</i></b>	<b><i>Página 102.</i></b>
<b>XIII.</b>	<b><i>Uso de antibióticos en la EII</i></b>	<b><i>Página 105.</i></b>
<b>XIV.</b>	<b><i>Uso de probióticos en la EII</i></b>	<b><i>Página 111.</i></b>

# CAPÍTULO I: INMUNOLOGÍA

---

---

- 1.1.- RESPUESTA INMUNE EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL.
- 1.2.- EFECTOS DEL TRATAMIENTO CORTICOIDEO.
- 1.3.- EFECTOS DE LOS INMUNOSUPRESORES.
- 1.4.- EFECTOS DE LOS ANTI-TNF.

## 1.1.- RESPUESTA INMUNE EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL:

RESPUESTA INMUNE HUMORAL	RESPUESTA INMUNE CELULAR
Funcionamiento: normal o ↑.	
Células plasmáticas: ↑ en mucosa.	Proporción T/B: normal. Respuesta proliferativa ↑.
<i>Inmunoglobulinas</i> : niveles normales (IgA, IgM, IgG).	Linfocitos T: respuesta ↑ frente a bacilos entéricos.
<i>Colitis ulcerosa</i> : IgG1. <i>Crohn</i> : IgG2.	<i>Colitis ulcerosa</i> : Th2-like (inmunorregulación inapropiada, "Th1 frustrada"). Menor citotoxicidad.
<i>Anticuerpos frente a bacterias, hongos y virus</i> : más ↑ en Crohn (ASCA específicos).	<i>Crohn</i> : Th1-like (respuesta inflamatoria exagerada). Resistencia a la apoptosis.

- IgG1: respuesta ante proteínas como la toxina tetánica, diftérica y proteínas virales. Desarrollo precoz en niños.
- IgG2: respuesta ante polisacáridos capsulares (neumococo, *H. influenzae*). Desarrollo tardío en niños.

- McKenzie H, Main J, Pennington CR, et al. Antibody to selected strains of *Saccharomyces cerevisiae* (baker's and brewer's yeast) and *Candida albicans* in Crohn's disease. *Gut*. 1990; 31: 536-538.
- Pirzer U, Schonhaar A, Fleischer B, et al. Reactivity of infiltrating T lymphocytes with microbial antigens in Crohn's disease. *Lancet*. 1991; 338: 1.238-1.239.
- Brandtzaeg P, Halstensen TS, Kett K. Immunopathology of inflammatory bowel disease. En: MacDermott RP, Stenson WF, eds. *Inflammatory Bowel Disease*. Nueva York: Elsevier Science Publishers BV, 1992; 95-136.
- Rugtveit J, Brandtzaeg P, Halstensen TS, et al. Increased macrophage subsets in inflammatory bowel disease: apparent recruitment from peripheral blood monocytes. *Gut*. 1994; 35: 669-674.
- Niessner M, Volk BA. Altered Th1/Th2 cytokine profiles in the intestinal mucosa of patients with inflammatory bowel disease as assessed by quantitative reversed transcribed polymerase chain reaction (RT-PCR). *Clin Exp Immunol*. 1995; 101: 428-435.
- Ina K, Itoh J, Fukushima K. Resistance of Crohn's disease T cells to multiple apoptotic signals is associated with a Bcl-2/Bax mucosal imbalance. *J Immunol*. 1999; 163: 1.081-1.090.
- Sands BE, Cuffari C, Katz J, Kugathasan S, Onken J, Vitek CH, et al. Guidelines for immunizations in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2004; 5: 677-692.

## 1.2.- EFECTOS DEL TRATAMIENTO CORTICOIDEO:

<b>Fagocitos</b>	↓, pero misma capacidad bactericida.
<b>Neutrófilos</b>	↑ nº circulante. ↓ migración vascular. Inhibición apoptosis.
<b>Respuesta a nuevos antígenos</b>	↓, con ↓ presentación a células T naïve.
<b>Síntesis de anticuerpos</b>	Leve ↓ por inhibición de células T (años) y catabolismo ↑.
<b>Efecto en vacunas particulares</b>	Estudios discrepantes.

- Títulos bajos de anticuerpos: significado real desconocido.

- Cox G. Glucocorticoid treatment inhibits apoptosis in human neutrophils. Separation of survival and activation outcomes. J Immunol. 1995; 154: 4.719.
- Scheinman RI, Cogswell PC, Lofquist A, Baldwin AS Jr. Role of transcriptional activation of I kappa B alpha in mediation of immunosuppression by glucocorticoids. Science. 1995; 270: 283.
- Almawi WY, Beyhum HN, Rahme AA, Rieder MJ. Regulation of cytokine and cytokine receptor expression by glucocorticoids. J Leukoc Biol. 1996; 60: 563.
- Ashwell JD, Lu FW, Vacchio MS. Glucocorticoids in T cell development and function. Annu Rev Immunol. 2000; 18: 309.
- Rhen T, Cidlowski JA. Antiinflammatory action of glucocorticoids –new mechanisms for old drugs. N Engl J Med. 2005; 353: 1.711.
- Fedor ME, Rubinstein A. Effects of long-term low-dose corticosteroid therapy on humoral immunity. Ann Allergy Asthma Immunol. 2006; 97: 113.

### 1.3.- EFECTOS DE LOS INMUNOSUPRESORES:

METOTREXATE (MTX)	AZATIOPRINA (AZA) / 6-MERCAPTOPURINA (6-MP)
<i>Dosis bajas:</i> escaso efecto sobre poblaciones linfocitarias y cociente CD4/CD8.	<i>Linfocitos B y T:</i> ↓ proliferación.
	<i>Linfocitos T:</i> ↑ apoptosis.
<i>Dosis elevadas:</i> neutropenia.	<i>Interleukinas:</i> ↓ secreción de IL-2 (↓ T CD4+).
	<i>Inmunoglobulinas:</i> ↓ síntesis.
	<i>Coestimulación linfocitaria:</i> bloqueo RAC1 (↓ enlace CD28-B7: ↓ interacción con células presentadoras de antígenos).

- Trotter JL, Rodey GE, Gebel HM. Azathioprine decreases suppressor T cells in patients with multiple sclerosis. N Engl J Med. 1982; 306: 365.
- Crilly A, McInnes IB, Capell HA, et al. The effect of azathioprine on serum levels of interleukin 6 and soluble interleukin 2 receptor. Scand J Rheumatol. 1994; 23: 87.
- Tiede I, Fritz G, Strand S, et al. CD28-dependent Rac1 activation is the molecular target of azathioprine in primary human CD4+ T lymphocytes. J Clin Invest. 2003; 111: 1.133.

## 1.4.- EFECTOS DE LOS ANTI-TNF:

FACTOR DE NECROSIS TUMORAL		BLOQUEO DE ESTOS PROCESOS
Interviene en:	Migración leucocitaria.	Fracaso en la formación y mantenimiento de los granulomas.
	↑ expresión endotelial de moléculas de adhesión.	
	↑ expresión endotelial de quimioquinas proinflamatorias.	

- Gardam MA, Keystone EC, Menzies R, et al. Anti-tumour necrosis factor agents and tuberculosis risk: mechanisms of action and clinical management. *Lancet Infect Dis.* 2003; 3: 148.
- Zhang G. Tumor necrosis factor family ligand-receptor binding. *Curr Opin Struct Biol.* 2004; 14: 154.

## CAPÍTULO II: RIESGO INFECCIOSO

---

---

- 2.1.- AGENTES INFECCIOSOS RELACIONADOS CON LA PATOGÉNESIS DE LA EII.
- 2.2.- PRINCIPALES RIESGOS INFECCIOSOS.
- 2.3.- MALNUTRICIÓN Y RIESGO INFECCIOSO.



## 2.1.- AGENTES INFECCIOSOS RELACIONADOS CON LA PATOGÉNESIS DE LA EII:

<b>Virus</b>	Citomegalovirus	Presencia de CMV en brotes de enfermedad. Infección detectada a nivel intestinal.
	Epstein-Barr	Infección de linfocitos intestinales, especialmente en colitis ulcerosa. Mayor riesgo de linfoma en la EII.
	Parotiditis	No diferencia en títulos serológicos o PCR en muestras intestinales de controles y pacientes.
	Sarampión	Asociación con vacunación y con infección en gestantes no confirmada. No detección mediante PCR.
<b>Bacterias</b>	<i>Chlamydia</i>	Detección mediante PCR en tejido intestinal ulcerado en pacientes con Crohn. No diferencias serológicas.
	<i>E.coli</i>	Coloniza íleon terminal en la enfermedad de Crohn, asociación con la formación de granulomas.
	<i>H.pylori</i>	Posible papel protector (< prevalencia en pacientes con EII).
	<i>Clostridium</i>	Incidencia incrementada, sin relación con la patogénesis.
<b>Micobacterias</b>	<i>M. paratuberculosis</i>	Histopatología similar, título de anticuerpos elevado en la enfermedad de Crohn. No relación epidemiológica clara.
<b>Hongos</b>	<i>S. cerevisiae</i>	Asociación de anticuerpos anti- <i>Saccharomyces cerevisiae</i> (ASCA) con Crohn, aunque podría tratarse de un epifenómeno.
<b>Helmintos</b>		Posible papel protector.

- Greef ED, Vandenplas Y, Veereman-Wauters G. Opportunistic infections in paediatric inflammatory bowel disease patients. Arch Dis Child 2012;97:5-7.

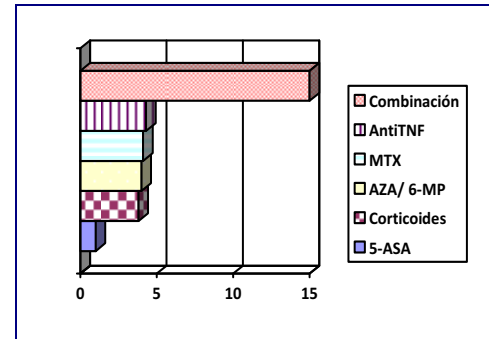
## 2.2.- PRINCIPALES RIESGOS INFECCIOSOS:

Factores de riesgo	Dependientes del tratamiento	Tratamiento inmunosupresor
		Alteraciones hematológicas derivadas del tratamiento
	Independientes del tratamiento	Cirugía
		Enfermedades asociadas
		Estado nutricional
		Edad

Características de las infecciones oportunistas	Difíciles de:		Fáciles de:	
	Diagnosticar (falta de conocimiento, presentaciones atípicas).	Tratar.	Prevenir (en su mayoría).	Tratar (en algunos casos).

Infecciones independientes del tratamiento	Crohn fistulizante	Abscesos perianales e intraabdominales.	
		Infecciones urinarias (neumaturia, fecaluria).	Cultivos polimicrobianos. Cistitis recurrentes.
	Resección intestinal	Infecciones urinarias.	
	Infecciones entéricas asociadas al 10% de los brotes de EII.		
	Mayor incidencia de <i>C.difficile</i> .		
	Menor respuesta a toxoide tetánico.		

<b>Aminosalicilatos</b>	<i>C. difficile</i> (no demostrado)
<b>Antibioterapia</b>	<i>Candida spp</i>
	<i>C. difficile</i>
<b>Corticoides</b>	<i>Herpesvirus</i>
	<i>S. aureus</i>
	<i>Candida spp</i>
	<i>P. jiroveci</i>
<b>AZA / 6-MP</b>	VVZ diseminado, CMV, VEB, VHA, VHB
	Neumonía intersticial
<b>AntiTNF</b>	VHB, VHC (dudas), CMV, VHS, VVZ
	Micobacterias
	<i>Nocardia, Listeria monocytogenes</i>
	<i>Histoplasma, Coccidioides, Criptococcus, Aspergillus</i>
	<i>P. jiroveci</i>
<b>Combinación</b>	Individual + efecto sinérgico



- Toruner M et al. Risk factors for opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2008; 134: 929-936.

### 2.3.- MALNUTRICIÓN Y RIESGO INFECCIOSO:

<p>↑ infecciones oportunistas</p> <p>↓ respuesta vacunal</p>	<p>↓ función fagocítica.</p>
	<p>↓ producción de citoquinas y anticuerpos.</p> <p>↓ afinidad de los anticuerpos.</p>
	<p>Alteración del sistema del complemento.</p>

<p>Riesgo nutricional</p>	<p>Ingesta inadecuada y aumento de gasto.</p>	<p>Anorexia por ↑ nivel de citoquinas proinflamatorias. Dolor abdominal. Alteración de sabores (metronidazol). Obstrucción parcial intestino delgado.</p>
	<p>Malabsorción y maldigestión.</p>	<p>Fármacos (corticoides - calcio, sulfasalacina - folato). Sobrecrecimiento bacteriano (esteatorrea, vitaminas liposolubles, B12). Pérdida intestinal de proteínas.</p>
	<p>Cirugía (déficit global y selectivo).</p>	<p>Íleon: vitamina B12. Yeyuno: calcio, hierro. Síndrome de intestino corto.</p>

- Mayor riesgo en pacientes con Enfermedad de Crohn.
- Lo más común: déficit de micronutrientes (aunque el déficit de macronutrientes es relevante en niños).

<b>Déficit de micronutrientes y riesgo infeccioso</b>	Zinc (65%, especialmente Crohn)	<ul style="list-style-type: none"> <li>↓ respuesta citoquímica Th1.</li> <li>↓ actividad hormonal del timo.</li> <li>↓ linfopoyesis.</li> </ul>	<p>Niveles varían con la albúmina. Puede asociar baja concentración de fosfatasa alcalina (metaloenzima). ↑ pérdidas si ostomías, fistulas o diarrea. Suplementar diariamente (cuidado con hipocupremia secundaria).</p>
	Selenio	<ul style="list-style-type: none"> <li>↑ progresión VIH.</li> </ul>	<p>Macrocitosis, disfunción muscular y encefalitis. Frecuente si resección intestinal &gt; 200 cm. No recomendaciones claras.</p>
	Vitamina A (5%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>↑ gravedad de sarampión.</li> <li>↑ gravedad VIH.</li> <li>↑ gravedad rotavirus.</li> <li>↑ gravedad infecciones bacterianas.</li> </ul>	<p>Evitar suplementos excesivos (mayor riesgo de fracturas y pseudotumor cerebri).</p>
	Vitamina D (16-36%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>↓ respuesta inmune innata.</li> </ul>	<p>Suplementar.</p>

<b>Malnutrición crónica subclínica</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>↓ respuesta vacunal inicial.</li> <li>↓ duración de la respuesta vacunal.</li> </ul>
<b>Tratamiento con micronutrientes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>↑ respuesta vacunal.</li> <li>↓ incidencia de infecciones.</li> </ul>

<b>Seguimiento</b>	Depende de	Actividad de la enfermedad.
		Localización de la enfermedad.
		Estado nutricional general (IMC).
		Factores de riesgo específicos (nutrición parenteral exclusiva, etc).
	EII inactiva: hemograma con morfología en cada visita. Vitamina D cada 1-2 años. Albúmina.	
EII activa, Crohn y niños: mayor frecuencia. Calcio, fósforo, magnesio. Zinc en función de gravedad y localización de la enfermedad. Selenio y cobre si diarrea profusa y gran malnutrición.		

- Pirlich M. Prevalence of malnutrition in hospitalized medical patients: impact of underlying disease. *Dig Dis* 2003 **21**: 245-251.
- O'Sullivan M, O'Morain C. Nutrition in inflammatory bowel disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006 **20**: 561-573.
- Scrimshaw NS. Historical concepts of interactions, synergism and antagonism between nutrition and infection. *J Nutr* 2003 **133**: 316S-321S.

## CAPÍTULO III: DIRECTRICES BÁSICAS

---

---

- 3.1.- INMUNOPROFILAXIS EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL PEDIÁTRICA. GENERALIDADES.
- 3.2.- ¿ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL EQUIVALE A INMUNOSUPRESIÓN?
- 3.3.- VACUNAS Y TRATAMIENTO CORTICOIDEO.
- 3.4.- VACUNAS Y TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR.
- 3.5.- PAUTA BÁSICA DE VACUNACIÓN.

### 3.1.- INMUNOPROFILAXIS EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL. GENERALIDADES:

<b>Historial de vacunación</b>	Vacunas pendientes de administrar.
	Nuevas recomendaciones vacunales.
	Vacunas administradas en momento subóptimo.
<b>Inmunosupresión</b>	Ausente: recomendaciones estándar pediátricas.
	Presente: recomendaciones individualizadas.
<b>Balance entre:</b>	Momento deseable: respuesta inmune óptima.
	Tiempo disponible hasta inmunosupresión: protección urgente.
	Seguridad vacunal.

<b>Seguridad vacunal</b>	No mayores efectos adversos en la EII sin inmunomoduladores.
	No inicio ni exacerbación de EII (relación con sarampión no demostrada).
	Efectos adversos con vacunas de microorganismos muertos / inactivados similares a controles.

- Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP): Use of vaccines and immune globulins for persons with altered immunocompetence. MMWR Recomm Rep 1993;42:1-18.
- Prevention of varicella. Update recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep 1999;48:1-5.
- Harper SA, Fukuda K, Uyeki TM, et al. Prevention and control of influenza: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep 2004;53:1-40.
- Melmed GY, Ippoliti AF, Papadakis KA, Tran TT, Birt JL, Lee SK, Frenck RW, Targan SR, Vasiliauskas EA. Patients with Inflammatory Bowel Disease Are at Risk for Vaccine-Preventable Illnesses. Am J Gastroenterol 2006;101:1834-1840.



### 3.2.- ¿ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL EQUIVALE A INMUNOSUPRESIÓN?:

		Duración de la inmunosupresión
<b>Glucocorticoides</b>	Prednisona $\geq 20$ mg/día o equivalente o $\geq 2$ mg/kg/día durante $\geq 2$ semanas.	Hasta 1-3 meses de su finalización.
<b>Dosis efectivas AZA/6-MP</b>  <b>MTX</b>  <b>Infliximab</b>	Efecto en la seguridad vacunal no establecido.	Hasta 3 meses de su finalización.
<b>Malnutrición caloricoproteica significativa</b>	Considerar los micronutrientes.	Mientras exista.

- Toxoide tetánico: respuesta inmune reducida a los booster, tanto con colitis ulcerosa como en enfermedad de Crohn, independientemente del tratamiento.

- Stevens R, Oliver M, Brogan M, et al. Defective generation of tetanus-specific antibody producing B cells after in vivo immunization of Crohn's disease and ulcerative colitis patients. *Gastroenterology*. 1985;88:1860-1866.
- Royal College of Pediatrics and Child Health. Immunisation of the Immunocompromised Child. Best Practice Statement. 2002. ISBN 1-900954-67-2.
- American Academy of Pediatrics. Immunizations in special clinical circumstances. Red Book: report of the Committee on Infectious Diseases, 26<sup>th</sup> ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2003: 66-98.
- Weber DJ, Rutala WA. Immunization of immunocompromised persons. *Immunology and Allergy Clinics of North America* 2003; 23 (4): 605-34.

### 3.3.- VACUNAS Y TRATAMIENTO CORTICOIDEO:

- Administración de vacunas de virus vivos en pacientes bajo tratamiento corticoideo (NE 5, GR D):

Dosis fisiológicas de mantenimiento	
Dosis bajas-moderadas (diarias o días alternos) < 2 mg/kg/día (20 mg/día)	Pueden administrarse.
Dosis elevadas < 14 días	Se pueden administrar inmediatamente tras la suspensión (ideal: esperar 10 días).
Dosis elevadas > 14 días	NO administrar hasta 1 mes tras la suspensión (ideal: esperar 3 meses).

- Otras vacunas: ↓ respuesta (ideal: esperar 3 meses valorando riesgo-beneficio, ante la duda: administrar (preferible cobertura infecciosa actual y revacunación posterior)).

### 3.4.- VACUNAS Y TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR:

- Vacunar como mínimo **3 semanas antes** del comienzo del tratamiento inmunosupresor (**1 mes en el caso de vacunas de virus vivos**) (NE 5, GR D).
- Algunas consideraciones particulares:

Gripe	<b>1 mes</b> tras el tratamiento. El recuento de linfocitos debe ser <b>&gt; 1000/mm<sup>3</sup></b> .
DTP, VPI, Hib, MenC	Considerar como no vacunados (respuesta incierta). Revacunar <b>3 meses</b> tras el tratamiento.
Triple vírica y varicela	<b>3-6 meses</b> tras el tratamiento inmunosupresor. (Varicela: dar 2 dosis separadas 4-8 semanas).

- Triple vírica: no informes de infección. En adolescentes con historial vacunal desconocido se deben medir títulos. La evidencia de inmunidad implica la no necesidad de nuevas vacunas. Si no existe seroprotección debe administrarse durante inmunocompetencia, si no se va a iniciar la inmunosupresión en las siguientes 6 semanas.
- Se puede administrar la triple vírica a contactos domiciliarios de pacientes inmunodeprimidos sin riesgo de extensión viral o efectos adversos.
- Zóster (> 60 años): la vacuna no está contraindicada en contactos de pacientes inmunosuprimidos. Si exantema (menos frecuente que con vacuna de varicela): evitar contacto con la persona y cubrir la zona afectada para disminuir riesgos.

### 3.5.- PAUTA BÁSICA DE VACUNACIÓN:

VACUNA	Edad en meses						Edad en años			
	0	2	4	6	12-15	15-18	2-3	4-6	11-14	14-16
Hepatitis B	x	x	x	x						
Difteria, tétanos, tos ferina		DTPa	DTPa	DTPa		DTPa		Tdpa		Tdpa
Poliomielitis		x	x	x		x				
<i>H.influenzae b</i>		x	x	x		x				
Meningococo C		x	x		x					
Neumococo		x	x	x	x					
Triple vírica					x		x			
Papiloma humano									x	
Varicela					x		x		x	
Gripe				x						
Hepatitis A					x					

- Hepatitis B: son equivalentes la pauta 0-1-6 meses, 0-2-6 meses y 2-4-6 meses (la última no es adecuada en hijos de madre portadora del virus). En vacunados con la primera dosis al nacer se acepta también la pauta 0-2-4-6 (4 dosis). En niños y adolescentes no vacunados se administrará a cualquier edad según la pauta 0-1-6 meses.
- Difteria, tétanos y tos ferina: la 6ª dosis (14-16 años) será de Tdpa (preparado para adultos de baja carga antigénica de difteria y tos ferina). Administrar cada 10 años la Tdap posteriormente.
- Papiloma humano: 3 dosis entre los 11 y 14 años (0-2-6 meses para Gardasil ® y 0-1-6 meses para Cervarix ®). Estudio actualmente en marcha para comparar la respuesta en pacientes con EII entre 9 y 26 años recibiendo inmunosupresores con pacientes control.
- Varicela: primera dosis a los 12-15 meses y segunda a los 3-4 años. Fuera de estas edades se vacunará a los susceptibles con 2 dosis, transcurriendo un intervalo de 1 mes como mínimo entre ambas.
- Gripe: vacunación anual con 1 dosis en mayores de 9 años. Entre los 6 meses y los 9 años se administrarán en la primovacación 2 dosis con un intervalo de 1 mes entre ambas, siendo posteriormente y de forma anual la revacunación con 1 dosis. Entre los 6-35 meses la dosis será de 0'25 mL, mientras que a partir de los 36 meses será de 0'5 mL.
- Hepatitis A: se administrarán a partir de los 12 meses de edad 2 dosis con un intervalo entre ambas de 6-12 meses.

- Sands BE, Cuffari C, Katz J, Kugathasan S, Onken J, Vitek C, Orenstein W. Guidelines for immunizations in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2004;10:677-692.
- Melmed GY, Ippoliti AF, Papadakis KA, Tran TT, Birt JL, Lee SK, Frenck RW, Targan SR, Vasiliauskas EA. Patients with inflammatory bowel disease are at risk for vaccine-preventable illnesses. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1834-40.
- Mamula P, Markowitz JE, Piccoli DA, Klimov A, Cohen L, Baldassano RN. Immune response to influenza vaccine in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:851-6.
- Marin M, Guris D, Chaves SS, Schmid S, Seward JF: Prevention of varicella: recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2007;56:1-40.
- Kane S, Khatibi B, Reddy D. Higher incidence of abnormal Pap smears in women with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2008;103:631-6.
- Harpaz R, Ortega-Sanchez IR, Seward JF: Prevention of herpes zoster: recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2008;57:1-30.
- Lu Y, Jacobson DL, Ashworth LA, Grand RJ, Meyer AL, McNeal MM, Gregas MC, Burchett SK, Bousvaros A. Immune Response to Influenza Vaccine in Children With Inflammatory Bowel Disease. *Am J Gastroenterol* 2009.
- Melmed GY. Vaccination strategies for patients with inflammatory bowel disease on immunomodulators and biologics. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:1410-6.
- Lu Y, Jacobson D, Bousvaros A. Immunizations in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:1417-1423.
- Kotton CN. Vaccines and inflammatory bowel disease. *Dig Dis* 2010;28:525-35.
- Melmed GY, Agarwal N, Frenck RW, Ippoliti AF, Ibanez P, Papadakis KA, Simpson P, Barolet-Garcia C, Ward J, Targan SR, Vasiliauskas EA. Immunosuppression impairs response to pneumococcal polysaccharide vaccination in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2010;105:148-54.
- Wasan SK, Baker SE, Skolnik PR, Farraye FA. A practical guide to vaccinating the inflammatory bowel disease patient. *Am J Gastroenterol* 2010;105:1231-1238.
- Yeung J, Fedorak RN, Goodman KJ. Gastroenterologists and patients have inadequate immunization knowledge which subsequently may lead to increased infection risk in immunocompromised IBD patients. *Gastroenterol* 2010;138: S-523.
- Wasan SK, Coukos J, Farraye FA. Gastroenterologist (GI) knowledge and behavior in vaccinating the inflammatory bowel disease (IBD) patient. *Gastroenterol* 2010;138:S-534.
- Radzikowski A, Banaszkiwicz A, Lazowska-Przeorek I, Grzybowski- Chlebowczyk U, Wos H, Pytrus T, Iwanczak B, Kowalska- Duplaga K, Fyderek K, Gawronska A, Karolewska-Bochenek K, Kotowska M, Albrecht P. Immunogenicity of hepatitis A vaccine in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2010.
- Lu Y, Bousvaros A. Varicella vaccination in children with inflammatory bowel disease receiving immunosuppressive therapy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;50:562-5.
- Rahier JF, Moutschen M, Van Gompel A, et al. Vaccinations in patients with immune-mediated inflammatory diseases. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49:1815-27.

## **CAPÍTULO IV: RECOMENDACIONES ADICIONALES SOBRE VACUNACIÓN**

---

---

- 4.1.- VACUNAS EN CONVIVIENTES.
- 4.2.- PAUTA ACELERADA DE VACUNACIÓN EN MENORES DE 7 AÑOS.
- 4.3.- PAUTA ACELERADA DE VACUNACIÓN EN MAYORES DE 7 AÑOS.

#### 4.1.- VACUNAS EN CONVIVIENTES:

- El término “conviviente” afecta a contactos domiciliarios y a profesionales sanitarios (potenciales transmisores de infecciones).

Triple vírica Varicela Hepatitis A	Recomendadas en susceptibles (no contraindicadas en contactos domiciliarios a pesar de inmunosupresión del paciente).
Neumococo	Recomendada.
Gripe	Recomendada anualmente.
VPO	Contraindicada por posibilidad de diseminación viral (usar VPI).
BCG	Indicada sólo si lo está en el contacto.

- Royal College of Pediatrics and Child Health. Immunisation of the Immunocompromised Child. Best Practice Statement. 2002. ISBN 1-900954-67-2.
- American Academy of Pediatrics. Immunizations in special clinical circumstances. Red Book: report of the Committee on Infectious Diseases, 26<sup>th</sup> ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2003: 66-98.
- Weber DJ, Rutala WA. Immunization of immunocompromised persons. *Immunology and Allergy Clinics of North America* 2003; 23 (4): 605-34.
- Kamboj, M, Sepkowitz KA. Risk of transmission associated with live attenuated vaccines given to healthy persons caring for or residing with an immunocompromised patient. *Infect Control Hosp Epidemiol*; 2007;28:702-707.



## 4.2.- PAUTA ACELERADA DE VACUNACIÓN EN MENORES DE 7 AÑOS:

Indicada en (aunque lo ideal es aplicar la pauta general siempre que sea posible)	Pacientes que no han sufrido la infección y no han recibido la vacuna.
	Pacientes que han recibido las vacunas de forma incompleta.
	Pacientes que han recibido las vacunas pero no han respondido.
	Pacientes que han recibido las vacunas en una edad demasiado precoz.

Primera visita	1 mes	2 meses	6 meses	14 meses
DTPa	DTPa	DTPa		DTPa
VPI	VPI	VPI		VPI
H.influenzae b	H.influenzae b	H.influenzae b		
VHB			VHB	
Triple vírica	Triple vírica			
Meningitis C				

- Navarro JA. Calendarios vacunales retrasados o interrumpidos. En Salleras L. Vacunaciones preventivas. 2ª Ed. Masson. Barcelona. 2003. P. 731-737.
- Plotkin SA, Orenstein WA, Picazo JJ. Vacunas. Ed Médica AWWWE, SL. Madrid. 2007.

## 4.2.- PAUTA ACELERADA DE VACUNACIÓN EN MAYORES DE 7 AÑOS:

Indicada en (aunque lo ideal es aplicar la pauta general siempre que sea posible)	Pacientes que no han sufrido la infección y no han recibido la vacuna.
	Pacientes que han recibido las vacunas de forma incompleta.
	Pacientes que han recibido las vacunas pero no han respondido.
	Pacientes que han recibido las vacunas en una edad demasiado precoz.

Primera visita	1 mes	2 meses	6 meses
Difteria y tétanos adulto	Difteria y tétanos adulto		Difteria y tétanos adulto
VPI	VPI		VPI
H.influenzae b		H.influenzae b	
VHB	VHB		VHB
Triple vírica	Triple vírica		
Meningitis C			

- Navarro JA. Calendarios vacunales retrasados o interrumpidos. En Salleras L. Vacunaciones preventivas. 2ª Ed. Masson. Barcelona. 2003. P. 731-737.
- Plotkin SA, Orenstein WA, Picazo JJ. Vacunas. Ed Médica AWWE, SL. Madrid. 2007.

## CAPÍTULO V: INFECCIONES VIRALES

---

---

- |       |                             |        |                                       |
|-------|-----------------------------|--------|---------------------------------------|
| 5.1.- | CITOMEGALOVIRUS.            | 5.7.-  | VIRUS HERPES SIMPLE.                  |
| 5.2.- | VIRUS DE EPSTEIN-BARR.      | 5.8.-  | VIRUS INFLUENZA – GRIPE.              |
| 5.3.- | VIRUS DE LA HEPATITIS A.    | 5.9.-  | VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA. |
| 5.4.- | VIRUS DE LA HEPATITIS B.    | 5.10.- | VIRUS JC.                             |
| 5.5.- | VIRUS DE LA HEPATITIS C.    | 5.11.- | VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO.            |
| 5.6.- | VIRUS HERPES HUMANO TIPO 6. | 5.12.- | VIRUS VARICELA-ZÓSTER.                |

## 5.1.- CITOMEGALOVIRUS (CMV):

<b>Riesgo de infección</b>	10-20% antes de la pubertad (100% en edad avanzada). Común en inmunocomprometidos (prevalencia real desconocida).	
<b>Clínica</b>	La mayoría son asintomáticas. Presentación habitual: síndrome mononucleósico. Puede afectar a cualquier órgano. Queda en estado latente.	
<b>Enfermedad inflamatoria intestinal</b>	Infección por CMV:	Detección serológica o ADN.
	Enfermedad por CMV:	Daño tisular: hepatitis, colitis, esofagitis, neumonía, encefalitis, retinitis.
	Reactivaciones:	Con frecuencia subclínicas, curso breve y autolimitado.
	Inmunosupresión:	Ocasional reactivación de infección latente. Reactivación subclínica frecuente: no suspender tratamiento ni tratar la infección. Infección grave: suspender tratamiento.
<b>Colitis ulcerosa</b>	Posible relación causal CMV – resistencia a tratamiento inmunomodulador.	
	Colitis por CMV:	Simula exacerbación aguda de la enfermedad inflamatoria. Peor pronóstico. Mayor tasa de colectomías.
	El CMV infecta áreas de inflamación intestinal activa y puede producir en muchos casos daño colónico.	

<b>Prevención</b>	No existe vacuna. No indicada la quimioprofilaxis.
<b>Screening</b>	No es preciso (NE 2, GR B): la infección latente o subclínica no contraindica el tratamiento inmunosupresor (NE 2, GR B).

<b>Diagnóstico</b>	Obligatorio si refractariedad al tratamiento (prevalencia > 30%) (NE 3, GR C).	
	Método ideal: PCR (NE 3, GR C). Es rápida, sensible, cuantitativa y aplicable en diversas muestras.	
	Alternativa: antigenemia (rápido, útil para monitorizar infección y tratamiento antiviral).	
	Serología	Infección reciente: IgM, cambio en la concentración de IgG, avidéz de IgG.
		IgG negativa: riesgo de infección primaria.
IgG positiva: no útiles los controles serológicos.		
Histología (cuerpos de inclusión): más frecuentes en colon derecho. Tomar múltiples biopsias de zonas inflamadas y ulceradas. Asociar siempre inmunohistoquímica.		

		Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
<b>Histología</b>	Tinción H-E	10-87	92-100
	Inmunohistoquímica	78-93	92-100
<b>Serología</b>	IgM CMV	100	99
	IgG CMV	98-100	96-99
<b>Cultivo viral</b>	Convencional	45-78	89-100
	Shell vial	68-100	89-100
<b>Antigenemia</b>		60-100	83-100
<b>Test DNA</b>	PCR	65-100	40-100

<b>Tratamiento</b>	Tipo de infección	Reactivación subclínica	No tratamiento de la infección. No interrumpir inmunomoduladores.
		Sintomatología leve	
		Reactivación grave	Inicio rápido de tratamiento antiviral. Suspender los inmunomoduladores. (NE 2, GR B).
		Sintomatología grave / sistémica	
	Colitis grave con CMV en mucosa	Tratamiento antiviral. Interrumpir inmunomoduladores hasta mejoría clínica.	
	Fármaco	De elección	Ganciclovir 2-3 semanas.
		Alternativa	Cambio a valganciclovir oral a los 3-5 días de iniciado el ganciclovir, hasta completar tratamiento.
		Si resistencia o intolerancia (mielotoxicidad)	Foscarnet 2-3 semanas.

- Berk T, Gordon SJ, Choi HY, Cooper HS. Cytomegalovirus infection of the colon: a possible role in exacerbations of inflammatory bowel disease. *The American journal of gastroenterology* 1985;80:355–60.
- Orloff JJ, Saito R, Lasky S, Dave H. Toxic megacolon in cytomegalovirus colitis. *Am J Gastroenterol* 1989;84:794–7.
- Goodgame RW. Gastrointestinal cytomegalovirus disease. *Ann Intern Med* 1993;119:924–35.
- Vega R, Bertran X, Menacho M, Domenech E, Moreno de Vega V, Hombrados M, et al. Cytomegalovirus infection in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1053–6.
- Papadakis KA, Tung JK, Binder SW, Kam LY, Abreu MT, Targan SR, et al. Outcome of cytomegalovirus infections in patients with inflammatory bowel disease. *The American journal of gastroenterology* 2001;96:2137–42.
- Kambham N, Vij R, Cartwright CA, Longacre T. Cytomegalovirus infection in steroid-refractory ulcerative colitis: a case-control study. *Am J Surg Pathol* 2004;28:365–73.
- Haerter G, Manfras BJ, de Jong-Hesse Y, Wilts H, Mertens T, Kern P, et al. Cytomegalovirus retinitis in a patient treated with anti-tumor necrosis factor alpha antibody therapy for rheumatoid arthritis. *Clin Infect Dis* 2004;39:e88–94.
- Slifkin M, Doron S, Snyderman DR. Viral prophylaxis in organ transplant patients. *Drugs* 2004;64:2763–92.
- Kishore J, Ghoshal U, Ghoshal UC, Krishnani N, Kumar S, Singh M, et al. Infection with cytomegalovirus in patients with inflammatory bowel disease: prevalence, clinical significance and outcome. *J Med Microbiol* 2004;53:1155–60.
- Dimitroulia E, Spanakis N, Konstantinidou AE, Legakis NJ, Tsakris A. Frequent detection of cytomegalovirus in the intestine of patients with inflammatory bowel disease. *Inflammatory bowel diseases* 2006;12:879–84.
- Kandel A, Lashner B. Cytomegalovirus colitis complicating inflammatory bowel disease. *The American journal of gastroenterology* 2006;101:2857–65.
- Matsuoka K, Iwao Y, Mori T, Sakuraba A, Yajima T, Hisamatsu T, et al. Cytomegalovirus is frequently reactivated and disappears without antiviral agents in ulcerative colitis patients. *Am J Gastroenterol* 2007;102:331–7.
- Lavagna A, Bergallo M, Daperno M, Sostegni R, Costa C, Leto R, et al. Infliximab and the risk of latent viruses reactivation in active Crohn's disease. *Inflammatory bowel diseases* 2007;13:896–902.
- Minami M, Ohta M, Ohkura T, Ando T, Ohmiya N, Niwa Y, et al. Cytomegalovirus infection in severe ulcerative colitis patients undergoing continuous intravenous cyclosporine treatment in Japan. *World J Gastroenterol* 2007;13:754–60.

## 5.2.- VIRUS DE EPSTEIN-BARR (VEB):

<b>Riesgo de infección</b>	Afecta a más del 90% de la población adulta. Seropositividad > 96% en > 60 años.
<b>Clínica</b>	Infección primaria asintomática o mononucleosis infecciosa leve y autolimitada. Queda latente en linfocitos B de inmunocompetentes. Rara persistencia o recurrencia de síntomas. Asociación con neoplasias (linfoma, carcinoma, sarcoma), especialmente en inmunodeprimidos. Casos esporádicos de hemorragia digestiva y úlceras.
<b>Enfermedad inflamatoria intestinal</b>	Descritos casos de mononucleosis infecciosa con desenlace fatal tras la primoinfección (Crohn + Azatioprina). Reactivación autolimitada tras inicio de inmunomoduladores. Detección de VEB en tejido intestinal mediante PCR o inmunohistoquímica: prevalencia 40-50% (> en colitis ulcerosa).
<b>Prevención</b>	No hay vacuna disponible. Quimioprofilaxis no recomendada.
<b>Screening</b>	No recomendado (NE 2a, GR B).



<b>Diagnóstico</b>	Serológico	Infección primaria: IgM VCA en ausencia de IgG EBNA1. La aparición de anticuerpos puede ser retardada y los niveles indetectables.
		Infección reciente: IgG EBNA1 en ausencia de IgM VCA. La IgM VCA puede permanecer positiva algunos meses tras la primoinfección.
	PCRrt: más sensible y precisa. Muy útil si la serología es indeterminada.	
	Tomar biopsias de colon y realizar inmunohistoquímica y PCR en caso de diarrea y clínica compatible con infección primaria: el tratamiento de la infección y el de la exacerbación de la enfermedad inflamatoria son opuestos.	

<b>Tratamiento según tipo de infección</b>	Inmunocompetente. Mononucleosis.	No.
	Inmunocompetente. Infección grave.	Puede tratarse.
	Inmunodeprimido. Infección grave.	Tratamiento inmediato con ganciclovir. Suspender inmunomoduladores. (NE 4, GR D).
	Linfoma	Suspender inmunomoduladores (regresión espontánea). Si no regresión: quimioterapia. (NE 4, GR D).

<b>Infección crónica grave activa por VEB (SCAEBV)</b>	Trastorno inflamatorio no neoplásico por infección de células T y/o NK.	
	Clínica	Linfocitos T: fiebre elevada y elevación de IgG VCA e IgG EBNA1.
		Linfocitos NK: hipersensibilidad a picaduras, linfocitosis granular e IgE elevada.
		Clínica gastrointestinal: rara. Puede presentarse como enfermedad inflamatoria corticodependiente + clínica de infección crónica al disminuir la corticoterapia.
	Criterios diagnósticos (deben estar todos)	Enfermedad por VEB de > 3 meses de duración. ↑ de anticuerpos o ↑ presencia de VEB tisular (linfocitos T intestinales) o en sangre periférica. Ausencia de anomalías inmunológicas previas u otras infecciones que lo justifiquen.
	Mortalidad	43% a los 5-12 meses (mayor si > 8 años, trombopenia e infección de células T).
	Complicaciones	Linfoma, CID, hemofagocitosis, fallo hepático, aneurismas coronarios, encefalitis, úlcera gástrica.
Tratamiento	Mejoría clínica con corticoides, aunque induzcan reactivación del VEB.	

- Shaw JH, Mulvaney N. Hodgkin's lymphoma: a complication of small bowel Crohn's disease. *Aust N Z J Surg* 1982;52:34–6.
- Morrison PD, Whittaker M. A case of Hodgkin's disease complicating Crohn's disease. *Clin Oncol* 1982;8:271–2.
- Liote F, Pertuiset E, Cochand-Priollet B, D'Agay MF, Dombret H, Numeric P, et al. Methotrexate related B lymphoproliferative disease in a patient with rheumatoid arthritis. Role of Epstein-Barr virus infection. *J Rheumatol* 1995;22:1174–8.
- Babcock GJ, Decker LL, Volk M, Thorley-Lawson DA. EBV persistence in memory B cells in vivo. *Immunity* 1998;9:395–404.
- Garrido Serrano A, Perez Martin F, Guerrero Igea FJ, Galbarro Munoz J, Palomo Gil S. Fatal infectious mononucleosis during azathioprine treatment in Crohn's disease. *Gastroenterol Hepatol* 2000;23:7–8.
- Li S, Borowitz MJ. Primary Epstein-Barr virus-associated Hodgkin disease of the ileum complicating Crohn disease. *Arch Pathol Lab Med* 2001;125:424–7.
- Dayharsh GA, Loftus Jr EV, Sandborn WJ, Tremaine WJ, Zinsmeister AR, Witzig TE, et al. Epstein-Barr virus-positive lymphoma in patients with inflammatory bowel disease treated with azathioprine or 6-mercaptopurine. *Gastroenterology* 2002;122:72–7.
- Reijasse D, Le Pendeven C, Cosnes J, Dehee A, Gendre JP, Nicolas JC, et al. Epstein-Barr virus viral load in Crohn's disease: effect of immunosuppressive therapy. *Inflammatory bowel diseases* 2004;10:85–90.
- Funch DP, Walker AM, Schneider G, Ziyadeh NJ, Pescovitz MD. Ganciclovir and acyclovir reduce the risk of post-transplant lymphoproliferative disorder in renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2005;5:2894–900.
- Bauer CC, Aberle SW, Popow-Kraupp T, Kapitan M, Hofmann H, Puchhammer-Stockl E. Serum Epstein-Barr virus DNA load in primary Epstein-Barr virus infection. *J Med Virol* 2005;75:54–8.
- Juffermans NP, Jager A, Kersten MJ, van Oers MH, Hommes DW. Epstein-Barr virus-related lymphomas in patients with inflammatory bowel disease. *Ned Tijdschr Geneesk* 2005;149:1859–63.
- Weinstock DM, Ambrossi GG, Brennan C, Kiehn TE, Jakubowski A. Preemptive diagnosis and treatment of Epstein-Barr virus-associated post transplant lymphoproliferative disorder after hematopoietic stem cell transplant: an approach in development. *Bone Marrow Transplant* 2006;37:539–46.
- Schwartz LK, Kim MK, Coleman M, Lichtiger S, Chadburn A, Scherl E. Case report: lymphoma arising in an ileal pouch anal anastomosis after immunomodulatory therapy for inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1030–4.
- Bai M, Katsanos KH, Economou M, Kamina S, Balli C, Briassoulis E, et al. Rectal Epstein-Barr virus-positive Hodgkin's lymphoma in a patient with Crohn's disease: case report and review of the literature. *Scand J Gastroenterol* 2006;41:866–9.

### 5.3.- VIRUS DE LA HEPATITIS A (VHA):

<b>Riesgo de infección</b>	Prevalencia elevada, especialmente si malas condiciones sociosanitarias (transmisión fecal-oral y por otros fluidos).
<b>Clínica</b>	Infección aguda (nunca crónica): fiebre, anorexia, fatiga, náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, mialgias. Coluria precede a ictericia. Fallo hepático: 0'1% (> si hepatopatía crónica previa).
<b>EII</b>	No existen informes sobre diferencias significativas en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal.
<b>Prevención</b>	Vacuna aislada (o combinada con VHB) en todos los pacientes con EII. Virus inactivados. 2 administraciones separadas 6-12 meses. Booster 10 años después.
	Protección del 94-100% a las 2-4 semanas de la primera administración. Los anticuerpos persisten más de 8 años (vitalicia tras serie completa). Respuesta desconocida en la EII (NE 4, GR C): realizar serologías seriadas para asegurar adquisición de inmunidad (NE 5, GR D).
<b>Diagnóstico</b>	Serología: fase aguda IgM positiva e IgG negativa (IgM permanece positiva 3-6 meses). Valoración de lesión hepática: GOT, GPT y coagulación.
<b>Tratamiento</b>	Sintomático. Medidas higiénicas, vacunar contactos y suministrar gammaglobulina hiperinmune (0'02 cc/Kg) en las 2 semanas postexposición si oportuno.

- Keeffe EB. Is hepatitis A more severe in patients with chronic hepatitis B and other chronic liver diseases? *Am J Gastroenterol.* 1995;90: 201-205.
- AAP Committee on Infectious Diseases. Hepatitis A vaccine recommendations. *Pediatrics.* 2007;119:189-199.
- Radzikowski A, Banaszkiewicz A, Lazowska-Przeorek I, Grzybowska- Chlebowczyk U, Wos H, Pytrus T, Iwanczak B, Kowalska- Duplaga K, Fyderek K, Gawronska A, Karolewska-Bochenek K, Kotowska M, Albrecht P. Immunogenicity of hepatitis A vaccine in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 1117-24.

## 5.4.- VIRUS DE LA HEPATITIS B (VHB):

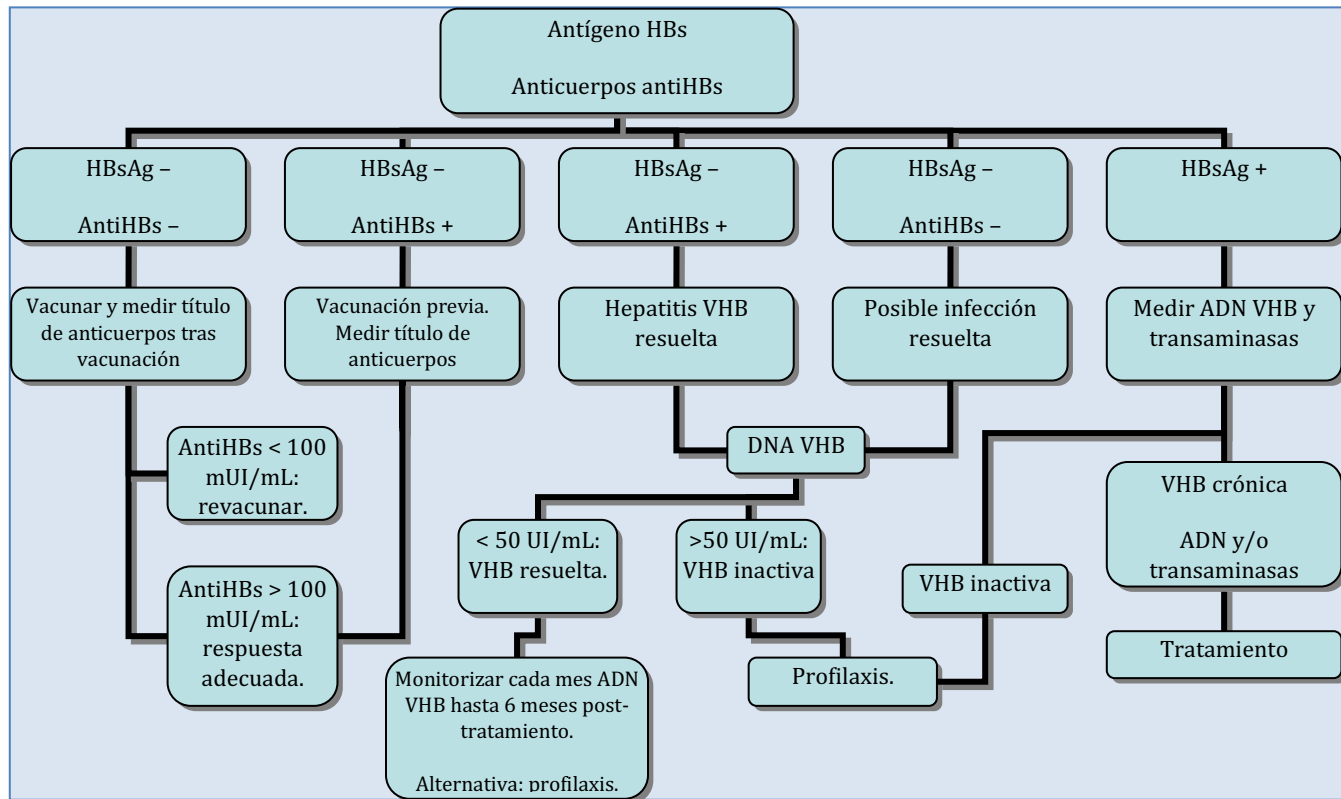
Riesgo en la EII	No estudios prospectivos concluyentes en la EII (aproximadamente 7-8% en España, como en población general).	
	Corticoides: mayor replicación (estímulo transcripción en genoma viral y efecto sobre sistema inmune).	
	Reactivación de la replicación en el 20-50% si tratamiento inmunosupresor.	
	Reactivaciones graves con antiTNF (infliximab / adalimumab), incluso si antes asintomáticos, con transaminasas normales y carga viral indetectable (NE 4, GR C).	
Clínica	Tipos	Subclínica (anicterica): 70%. Hepatitis icterica: 30%. Fallo hepático fulminante: infrecuente.
	Curso clínico	Progresión a hepatitis crónica: depende de la edad en el momento de infección (5% adultos, 10-20% entre 1-5 años, 90% perinatal). Fase temprana: replicación viral elevada, enfermedad hepática activa. Fase tardía: replicación escasa, remite gran parte de la enfermedad. Si adquisición perinatal: replicación viral activa en las primeras décadas con ausencia de lesión hepática (fase de inmunotolerancia).
	"Flares"	↑ brusco de transaminasas por ↑ de respuesta inmune frente al virus. Se asocian a la retirada de inmunosupresores, especialmente corticoides (50% de los pacientes con hepatitis crónica activa, típico a las 4-6 semanas de la retirada).
Screening	Antígeno HBs, anticuerpos antiHBs y antiHBc en todos los pacientes (NE 2b, GR B), en el momento del diagnóstico de EII.	
	Un antiHBc + con AgHBs indetectable puede ser una infección VHB crónica en inmunodeprimidos o coinfectados con VHC-VIH.	

<b>Infección aguda durante tratamiento</b>	No casos descritos de infección aguda, pero sí reactivaciones (20-50% si inmunosupresores o quimioterapia).
	Si evidencia de infección realizar HBeAg, antiHBe y DNA VHB.
	Retrasar tratamiento inmunosupresor hasta la resolución de la infección aguda (NE 5, GR D).
<b>Infección crónica activa</b>	Administrar tratamiento (NE 1, GR B): análogos nucleósidos-ótidos (NE 5, GR D).
	No se recomienda el tratamiento con IFN alfa (puede exacerbar Crohn). En el caso de la colitis ulcerosa puede administrarse IFN alfa (menos probable efecto adverso).
<b>“Flare” durante el tratamiento</b>	Mejoría clínica demostrada con tratamiento antiviral (aunque pueden resolverse espontáneamente, no podemos predecir la evolución): iniciar precozmente (no previene descompensación hepática si ya hay ictericia) (NE 2, GR B). Monitorizar tratansaminasas y tiempo de protrombina.

Evidencia previa de infección	HBsAg -	<p><b>Infrecuente la reactivación</b> (tanto en antiHbc y antiHBs +, como en antiHbc aislado).</p> <p><b>No se recomienda</b> profilaxis de rutina.</p> <p>Evaluación rutinaria de <b>GOT/GPT, serología</b> (incluyendo antígeno HBe y anticuerpos antiHBe) y <b>ADN VHB</b> (NE 2, GR B).</p>
		<p>Iniciar tratamiento si ADN en suero o si aumentan transaminasas.</p>
	HBsAg +	<p>Descritos flares sintomáticos y graves con infliximab.</p> <p>Evaluación rutinaria de <b>GOT/GPT, serología</b> (incluyendo antígeno HBe y anticuerpos antiHBe) y <b>ADN VHB</b> (NE 4, GR C).</p> <p><b>Profilaxis</b> (análogos nucleósidos-ótidos) <b>desde 2 semanas antes</b> de corticoides, AZA o antiTNF y <b>hasta 6 meses-1 año de su retirada</b>.</p> <p>Independiente de la viremia (NE 2, GR C). Reduce reactivaciones 80%.</p> <p>Si inmunosupresores van a ser empleados &gt; 12 meses: <b>análogos diferentes a lamivudina</b> (mutaciones de resistencia YMDD en un 14-62% al año y 60-70% a 5 años): entecavir, tenofovir.</p> <p><b>Evitar interferón alfa</b> (exacerba Crohn y puede inducir supresión de médula ósea).</p>
Pacientes con carga viral basal > 2000 UI/mL y/o HBeAg + (mayor riesgo)	<p>Profilaxis prolongada (retirada precoz &gt; riesgo de recaída tardía).</p> <p>Monitorizar resistencias a lamivudina (ideal: usar entecavir o tenofovir).</p> <p>Monitorizar cada mes (12 meses) ADN-VHB y transaminasas (independientemente del cese de profilaxis).</p>	

<b>Prevención</b>	Vacuna recombinante: todos los pacientes seronegativos. Pauta: 0-1-6 meses, preferiblemente antes del inicio de inmunosupresores.		
<b>Vacuna durante tratamiento inmunosupresor</b>	Pueden necesitarse altas dosis para conseguir respuesta (NE 3b, GR C).		
	Si ya 2 dosis y última al menos 2 semanas antes de inmunosupresores: administrar la 3ª.		
<b>Seroconversión tras vacunación</b>	Depende del nº de inmunomoduladores (NE 3b, GR B).		
	<b>Medir respuesta serológica</b>	< 10 mUI/mL (no respondedor).	Revacunar. Control serológico a los 2-3 meses de la última dosis. Si no respuesta posterior: revacunar con régimen estándar pero doble dosis, o administrar vacuna combinada A + B (efecto coadyuvante).
		10-100 mUI/mL (respondedor bajo).	Dosis booster y control serológico a los 2-3 meses. Si no respuesta, repetir hasta completar pauta de revacunación si precisa.
		>100 mUI/mL (buen respondedor).	No precisa nuevas dosis.





- La pérdida de antiHBs y aparición de AgHBs define serorreversión. La disminución en el título de anticuerpos puede preceder a su pérdida y a una potencial serorreversión.

- Lok AS, Liang RH, Chiu EK, Wong KL, Chan TK, Todd D. Reactivation of hepatitis B virus replication in patients receiving cytotoxic therapy. Report of a prospective study. *Gastroenterology* 1991;100:182–8.
- Rehermann B, Ferrari C, Pasquinelli C, Chisari FV. The hepatitis B virus persists for decades after patients' recovery from acute viral hepatitis despite active maintenance of a cytotoxic T lymphocyte response. *Nat Med* 1996;2:1104–8.
- Yotsuyanagi H, Yasuda K, Iino S, Moriya K, Shintani Y, Fujie H, et al. Persistent viremia after recovery from self-limited acute hepatitis B. *Hepatology* 1998;27:1377–82.
- Marusawa H, Uemoto S, Hijikata M, Ueda Y, Tanaka K, Shimotohno K, et al. Latent hepatitis B virus infection in healthy individuals with antibodies to hepatitis B core antigen. *Hepatology* 2000;31:488–95.
- Cheng AL, Hsiung CA, Su IJ, Chen PJ, Chang MC, Tsao CJ, et al. Steroid-free chemotherapy decreases risk of hepatitis B virus (HBV) reactivation in HBV-carriers with lymphoma. *Hepatology* 2003;37:1320–8.
- Esteve M, Saro C, Gonzalez-Huix F, Suarez F, Forne M, Viver JM. Chronic hepatitis B reactivation following infliximab therapy in Crohn's disease patients: need for primary prophylaxis. *Gut* 2004;53:1363–5.
- Del Valle Garcia-Sanchez M, Gomez-Camacho F, Poyato- Gonzalez A, Iglesias-Flores EM, de Dios-Vega JF, Sancho- Zapatero R. Infliximab therapy in a patient with Crohn's disease and chronic hepatitis B virus infection. *Inflammatory bowel diseases* 2004;10:701–2.
- Millonig G, Kern M, Ludwiczek O, Nachbaur K, Vogel W. Subfulminant hepatitis B after infliximab in Crohn's disease: need for HBV-screening? *World J Gastroenterol* 2006;12: 974–6.
- Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007;45:507–39.
- Madonia S, Orlando A, Scimeca D, Olivo M, Rossi F, Cottone M. Occult hepatitis B and infliximab-induced HBV reactivation. *Inflammatory bowel diseases* 2007;13:508–9.

## 5.5.- VIRUS DE LA HEPATITIS C (VHC):

<b>Riesgo en la EII</b>	0'2-2% de la población europea está infectada. Podría haber un mayor riesgo en la EII por cirugía y transfusiones. Prevalencia en España: 0'79% (Crohn) – 1'59% (colitis ulcerosa).	
	Corticoides: no parecen tener efecto deletéreo.	
	Azatioprina: actividad antiviral frente a flavivirus in vitro.	
	Metotrexate: no parece tener efectos deletéreos.	
	AntiTNF: no parecen tener efectos adversos (NE 3, GR C).	
<b>Clínica</b>	Primoinfección	Normalmente asintomática y anictérica. 55-85% de los casos.
	Infección crónica	Cirrosis hepática en un 20% a los 20 años. Carcinoma hepatocelular: riesgo 1-2%/año.
<b>Screening</b>	No existe consenso. Nosotros recomendamos screening previo a tratamiento inmunosupresor. Si existe VHC, monitorizar transaminasas y carga viral (NE 5, GR D).	
	Los inmunomoduladores no están contraindicados en la infección activa (anticuerpos VHC +, RNA VHC +).	
<b>Prevención</b>	No hay vacunación ni quimioprofilaxis.	
<b>Infección aguda durante tratamiento</b>	Tratamiento conforme a la práctica habitual, sin suspender los inmunomoduladores (NE 5, GR D).	
	No hay informes de infección durante el tratamiento inmunomodulador.	

<b>Tratamiento</b>	El tratamiento óptimo incluye el interferón alfa pegilado y la ribavirina. La duración del tratamiento depende del genotipo viral (la mayoría genotipo 1, requiriendo al menos 48 semanas de tratamiento) y de la respuesta inicial.
	El tratamiento antiviral del VHC en asociación a enfermedad de Crohn no está recomendado: el interferón puede empeorar la enfermedad.
	En la colitis ulcerosa no parece tener un efecto adverso el tratamiento.
	Considerar el tratamiento en pacientes con EII estable, con monitorización estrecha para evidenciar exacerbaciones de la EII durante el mismo.
	Asociación antiTNF + interferón alfa pegilado y ribavirina: parece mejorar respuesta virológica. Se han descrito recaídas virológicas en pacientes con introducción inmediata de corticoides tras el tratamiento de VHC, por lo que deberían evitarse en la medida de lo posible.

- Campbell S, Ghosh S. Infliximab therapy for Crohn's disease in the presence of chronic hepatitis C infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001;13:191-2.
- Peterson JR, Hsu FC, Simkin PA, Wener MH. Effect of tumour necrosis factor alpha antagonists on serum transaminases and viraemia in patients with rheumatoid arthritis and chronic hepatitis C infection. *Annals of the rheumatic diseases* 2003;62:1078-82.
- Tilg H, Vogelsang H, Ludwiczek O, Lochs H, Kaser A, Colombel JF, et al. A randomised placebo controlled trial of pegylated interferon alpha in active ulcerative colitis. *Gut* 2003;52: 1728-33.
- Magliocco MA, Gottlieb AB. Etanercept therapy for patients with psoriatic arthritis and concurrent hepatitis C virus infection: report of 3 cases. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:580-4.
- Parke FA, Reveille JD. Anti-tumor necrosis factor agents for rheumatoid arthritis in the setting of chronic hepatitis C infection. *Arthritis and rheumatism* 2004;51:800-4.
- Stangl JR, Carroll KL, Illichmann M, Striker R. Effect of antimetabolite immunosuppressants on Flaviviridae, including hepatitis C virus. *Transplantation* 2004;77:562-7.
- Zein NN. Etanercept as an adjuvant to interferon and ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus infection: a phase 2 randomized, double-blind, placebo controlled study. *J Hepatol* 2005;42:315-22.
- Vauloup C, Krzysiek R, Greangeot-Keros L, Wendling D, Goupille P, Brault R, et al. Effects of tumor necrosis factor antagonist treatment on hepatitis C-related immunological abnormalities. *Eur Cytokine Netw* 2006;17:290-3.
- Aslanidis S, Vassiliadis T, Pырpasopoulou A, Douloumpakas I, Zamboulis C. Inhibition of TNFalpha does not induce viral reactivation in patients with chronic hepatitis C infection: two cases. *Clin Rheumatol* 2007;26:261-4.
- Vivarelli M, Burra P, La Barba G, Canova D, Senzolo M, Cucchetti A, et al. Influence of steroids on HCV recurrence after liver transplantation: A prospective study. *J Hepatol* 2007;47: 793-8.
- Scherzer TM, Staufer K, Novacek G, Steindl-Munda P, Schumacher S, Hofer H, et al. Efficacy and safety of antiviral therapy in patients with Crohn's disease and chronic hepatitis C. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2008;28(6):742-8.

## 5.6.- VIRUS HERPES HUMANO TIPO 6 (VHH6):

<b>Situación actual</b>	Se necesitan más estudios para poder extraer conclusiones prácticas con respecto a esta entidad.
	El VHH-6 parece ser un microorganismo ubicuo, si bien se ha descubierto su relación con numerosas patologías autoinmunes.
	El tratamiento de la primoinfección es sintomático, no pudiendo predecirse en el momento actual la aparición de enfermedades autoinmunes secundarias.

- Asada H, Yalcin S, Bakachandra K, Higashi K, Yamanishi K. Establishment of titration system for human herpesvirus 6 and evaluation of neutralizing antibody response to the virus. *J. Clin. Microbiol* 1989; 27:2204-7.
- Ishiguro N, Yamada S, Takahashi T, Takahashi Y, Togashi T, Okuno T, Yamanishi K. Meningo-encephalitis associated with HHV-6 related exanthem subitum. *Acta Paediatr. Scand.* 1990; 79:987-9.
- Asano Y, Yoshikawa T, Suga S, Yazaki T, Kondo K, Yamanishi K. Fatal fulminant hepatitis in an infant with human herpesvirus 6 infection. *Lancet* 1990; 335:862-3.
- Secchiero P, Carrigan DR, Asano Y, Benedetti L, Crowley RW, Komaroff AL, Gallo RC, Lusso P. Detection of human herpesvirus 6 in plasma of children with primary infection and immunosuppressed patients by polymerase chain reaction. *J. Infect. Dis.* 1995; 171:273-80.
- Suga S, Yoshikawa T, Asano Y, Nakashima T, Yazaki T, Fukuda S, Kojima S, Matsuyama T, Ono Y, Oshima S. IgM neutralizing antibody responses to human herpesvirus-6 in patients with exanthem subitum or organ transplantation. *Microbiol. Immunol.* 1992; 36:495-506.
- Tajiri H, Tanaka-Taya K, Ozaki Y, Okada S, Mushiake S, Yamanishi K. Chronic hepatitis in an infant associated with human herpesvirus 6 infection. *J. Pediatr.* 1997; 131:473-5.

## 5.7.- VIRUS HERPES SIMPLE (VHS):

<b>Riesgo en la EI</b>	VHS-1: prevalencia mundial a los 40 años 45-95%.		
	VHS-2: incremento progresivo con el inicio de la actividad sexual. Pico a los 15-24 años. Mayor en mujeres.		
	Mayor riesgo de diseminación en caso de infección en inmunocomprometidos.		
<b>Clínica</b>	Infección primaria	Asintomática / leve. Autolimitada.	Oral-labial (normalmente VHS-1). Genital (normalmente VHS-2).
		Infección latente posterior en ganglios nerviosos.	
	Reactivaciones en inmunocomprometidos tienen importante morbimortalidad (meningitis, encefalitis, neumonía, esofagitis, hepatitis, colitis).		
<b>Screening</b>	No es necesario ya que la infección pasada o latente no contraindica el tratamiento inmunomodulador (NE 2, GR B).		
	Se debe buscar mediante PCR o inmunohistoquímica el virus en biopsias intestinales en caso de refractariedad a inmunomoduladores (NE 4, GR D).		
<b>Prevención</b>	No existe vacuna.		
	En caso de herpes labial o genital recurrente (> 4 episodios) o en pacientes con infecciones graves, administrar tratamiento supresor antivírico oral con aciclovir (400 mg 2 veces al día), valaciclovir (500 mg al día) o famciclovir (250 mg 2 veces al día) (NE2, GR C).		

<b>Infección aguda durante tratamiento</b>	Iniciar tratamiento antiviral con aciclovir intravenoso (o alternativa) y suspender inmunomoduladores hasta mejoría de la clínica si la infección es grave (hepatitis, encefalitis, colitis o neumonitis) (NE 4, GR C).
	Hay muchos casos de reactivaciones sistémicas subclínicas / leves y autolimitadas, que no requieren tratamiento ni interrupción de inmunomoduladores.
	Aunque rara, la colitis por VHS puede inducir recaídas o simularlas, con gran riesgo de colectomía.

<b>Tratamiento</b>	Es de elección el aciclovir.
	Alternativas: valaciclovir (profármaco de aciclovir), penciclovir y famciclovir.
	No iniciar inmunomoduladores si éstos no se estaban administrando (pueden empeorar o diseminar la infección). Posponer inicio de antiTNF hasta que las lesiones cutáneas hayan curado.

- Shlien RD, Meyers S, Lee JA, Dische R, Janowitz HD. Fulminant herpes simplex hepatitis in a patient with ulcerative colitis. Gut 1988;29:257-61.
- Ruther U, Nunnensiek C, Muller HA, Rupp W, Gforer S, Bader H, et al. Herpes simplex-associated exacerbation of Crohn's disease. Successful treatment with acyclovir. Dtsch Med Wochenschr 1992;117:46-50.
- Wolfsen HC, Bolen JW, Bowen JL, Fenster LF. Fulminant herpes hepatitis mimicking hepatic abscesses. J Clin Gastroenterol 1993;16:61-4.
- Liebau P, Kuse E, Winkler M, Schlitt HJ, Oldhafer K, Verhagen W, et al. Management of herpes simplex virus type 1 pneumonia following liver transplantation. Infection 1996;24: 130-5.
- El-Serag HB, Zwas FR, Cirillo NW, Eisen RN. Fulminant herpes colitis in a patient with Crohn's disease. J Clin Gastroenterol 1996;22:220-3.
- Smith JS, Robinson NJ. Age-specific prevalence of infection with herpes simplex virus types 2 and 1: a global review. J Infect Dis 2002;186(Suppl 1):S3-S28.
- Taplitz RA, Jordan MC. Pneumonia caused by herpesviruses in recipients of hematopoietic cell transplants. Semin Respir Infect 2002;17:121-9.
- Slifkin M, Doron S, Snyderman DR. Viral prophylaxis in organ transplant patients. Drugs 2004;64:2763-92.
- Alimohamadi SM, Malekzadeh R, Mirmadjless SH, Mohamadnejad M, Zamani F. Herpes simplex virus encephalitis during immunosuppressive treatment of ulcerative colitis. Med Gen Med 2004;6:7.
- Blaszyk H, Hyman NH, Cooper K. Herpes simplex virus colitis in ulcerative colitis, simulating malignancy. Histopathology 2006;49:316-8.
- Schunter M. Herpes simplex colitis complicating ulcerative colitis: a case report and brief review on superinfections. JCC 2007;1:41-6.
- Gupta R, Warren T, Wald A. Genital herpes. Lancet 2007;370:2127-37.
- Martinez V, Caumes E, Chosidow O. Treatment to prevent recurrent genital herpes. Curr Opin Infect Dis 2008;21:42-8.

## 5.8.- VIRUS INFLUENZA - GRIPE:

<b>Riesgo de infección</b>	↑ si tratamiento con inmunomoduladores (NE 4, GR C). No datos de incidencia en EII pediátrica.	
<b>Prevención</b>	La vacuna anual trivalente inactivada es eficaz (NE 1a, GR A), por lo que se recomienda anualmente (NE 2, GR B). Administrar idealmente cuando el recuento de linfocitos sea $> 1000/\text{mm}^3$ . No se recomienda la vacuna de virus vivos atenuados.	
<b>Seroconversión tras vacunación</b>	Corticoides y metotrexate: ↓ pero suficiente.	<b>No es necesario monitorizar</b> (NE 2a, GR B). Tampoco con tratamientos dobles.
	AntiTNF: ↓ ↓ pero suficiente.	
	Tiopurinas y ciclosporina: ↓ ↓ ↓ <b>tasa de seroconversión vacunal</b> (NE 2a, GR B).	¿Régimen de <b>2 dosis</b> ?
<b>Vacuna: efecto sobre la actividad de la EII</b>	No (NE 4, GR D).	
<b>Diagnóstico durante epidemias</b>	Clínico (fiebre y traqueobronquitis, con / sin clínica de vías respiratorias superiores). Tests antigénicos rápidos.	



<b>Tratamiento antiviral precoz  (NE 5, GR D).</b>	<b>EII: iniciar en las primeras 36 horas</b> del contacto con infectado (reduce 50% tiempo evolución) en el caso de oseltamivir, y en las primeras 30 horas en el caso de zanamivir.
	No se recomienda el uso de amantadina o rimantadina por la alta tasa de resistencias y ausencia de efecto frente a gripe B.
	Emplear antivirales si clínica aguda compatible en momento de prevalencia elevada en la comunidad, o si tests antigénicos rápidos positivos, en caso de que no hayan recibido la vacuna en un período mayor a las 2 semanas previas al momento de exposición (vacunados antes están teóricamente protegidos).
	En algunos países, como Suecia y Alemania se recomienda la profilaxis postexposición a los contactos en domicilio.

- Huang KL, Armstrong JA, Ho M. Antibody response after influenza immunization in renal transplant patients receiving cyclosporin A or azathioprine. *Infect Immun* 1983;40: 421-4.
- Monto AS, Fleming DM, Henry D, de Groot R, Makela M, Klein T, et al. Efficacy and safety of the neuraminidase inhibitor zanamivir in the treatment of influenza A and B virus infections. *J Infect Dis* 1999;180:254-61.
- Soesman NM, Rimmelzwaan GF, Nieuwkoop NJ, Beyer WE, Tilanus HW, KemmerenMH, et al. Efficacy of influenza vaccination in adult liver transplant recipients. *J Med Virol* 2000;61:85-93.
- Nicholson KG, Aoki FY, Osterhaus AD, Trotter S, Carewicz O, Mercier CH, et al. Efficacy and safety of oseltamivir in treatment of acute influenza: a randomised controlled trial. Neuraminidase Inhibitor Flu Treatment Investigator Group. *Lancet* 2000;355:1845-50.
- Duchini A, Hendry RM, Nyberg LM, Viernes ME, Pockros PJ. Immune response to influenza vaccine in adult liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2001;7:311-3.
- Hayney MS, Welter DL, Francois M, Reynolds AM, Love RB. Influenza vaccine antibody responses in lung transplant recipients. *Prog Transplant* 2004;14:346-51.
- Melmed GY, Ippoliti AF, Papadakis KA, Tran TT, Birt JL, Lee SK, et al. Patients with inflammatory bowel disease are at risk for vaccine-preventable illnesses. *Am J Gastroenterol* 2006;101: 1834-40.
- Fomin I, Caspi D, Levy V, et al. Vaccination against influenza in rheumatoid arthritis: the effect of disease modifying drugs, including TNF alpha blockers. *Ann Rheum Dis* 2006;65:191-4.
- Fomin I, Caspi D, Levy V, Varsano N, Shalev Y, Paran D, et al. Vaccination against influenza in rheumatoid arthritis: the effect of disease modifying drugs, including TNF alpha blockers. *Annals of the rheumatic diseases* 2006;65:191-4.
- Treanor JJ, Campbell JD, Zangwill KM, et al. Safety and immunogenicity of an inactivated subvirion influenza A (H5N1) vaccine. *N Engl J Med* 2006;354:1343-51.
- Del Porto F, Lagana B, Biselli R, et al. Influenza vaccine administration in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. Safety and immunogenicity. *Vaccine* 2006;24:3217-23.
- Mamula P, Markowitz JE, Piccoli DA, Klimov A, Cohen L, Baldassano RN. Immune response to influenza vaccine in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:851-6.

- Kapetanovic MC, Saxne T, Nilsson JA, Geborek P. Influenza vaccination as model for testing immune modulation induced by anti-TNF and methotrexate therapy in rheumatoid arthritis patients. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:608–11.
- Scharpe J, Evenepoel P, Maes B, Bammens B, Claes K, Osterhaus AD, et al. Influenza vaccination is efficacious and safe in renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2008;8:332–7.
- Gelinck LB, van der Bijl AE, Beyer WE, Visser LG, Huizinga TW, van Hogezaand RA, et al. The effect of anti-tumour necrosis factor alpha treatment on the antibody response to influenza vaccination. *Annals of the rheumatic diseases* 2008;67:713.
- Conti F, Rezai S, Valesini G. Vaccination and autoimmune rheumatic diseases. *Autoimmun Rev* 2008;8:124-8.
- Lu Y, Jacobson DL, Ashworth LA, et al. Immune response to influenza vaccine in children with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2009;104:444e53.
- Ginsberg M, Hopkins J, Maroufi A, et al. Swine influenza A (H1N1) infection in two children of Southern California, March-April 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009;58:400-2.
- Clark TW, Pareek M, Hoschler K, et al. Trial of 2009 influenza A (H1N1) monovalent MF59-adjuvanted vaccine. *N Engl J Med* 2009;361:2424-35.
- Greenberg ME, Lai MH, Hartel GF, et al. Response to a monovalent 2009 influenza A (H1N1) vaccine. *N Engl J Med* 2009;361:2405-13.
- Rahier JF, Yazdanpanah Y, Viget N, et al. Review article: influenza A (H1N1) virus in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31:5-10.
- Vajo Z, Tamas F, Sinka L, et al. Safety and immunogenicity of a 2009 pandemic influenza A H1N1 vaccine when administered alone or simultaneously with the seasonal influenza vaccine for the 2009e10 influenza season: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2010;375:49-55.

## 5.9.- VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH):

<b>Riesgo en la EII</b>	Transmisión por contacto sexual, sangre / derivados y vertical.	
	Corticoides: efecto no estudiado. Podrían tener un papel coadyuvante, pero se necesitan más estudios.	
	Azatioprina: casos aislados sugieren exacerbación de la infección, por lo que debe monitorizarse estrechamente.	
	AntiTNF: pocos estudios, aunque no parecen mostrar efecto deletéreo. El diagnóstico de EII en pacientes VIH positivos debe ser valorado de forma conjunta con los especialistas en VIH, dada la posibilidad de infecciones oportunistas que simulen EII (NE 5, GR D).	
<b>Clínica</b>	Primoinfección	Síndrome VIH agudo.
	Fase de latencia	Prolongada y asintomática.
	Enfermedad avanzada	Déficit progresivo cuanti/cualitativo de linfocitos T helper. Infecciones oportunistas y tumores, que definen el estado de SIDA.
<b>Screening</b>	Rutinario antes de iniciar el tratamiento inmunomodulador (NE 4, GR D).	
	Realizarlo de forma periódica en pacientes de alto riesgo.	
	Serología y antígeno p24. PCR sólo si se sospecha infección aguda.	
<b>Prevención</b>	Medidas generales.	
	Profilaxis postexposición a material contaminado, con consulta a los especialistas en VIH.	

<b>Infección aguda durante tratamiento</b>	No hay informes.
	La infección debe ser tratada de acuerdo con las guías locales por los especialistas en VIH.
	Los inmunomoduladores no están contraindicados (NE 4, GR D).
	Debe considerarse la suspensión de los inmunomoduladores si no hay respuesta al HAART desde el punto de vista clínico y recuento de CD4+.

<b>Tratamiento</b>	Debe seguir las recomendaciones habituales (NE 1, GR B) y ser aplicado por los especialistas en VIH.
	Se desconocen los efectos de la reconstitución inmune tras HAART en el curso de la EII.
	Teóricamente disminuyen las complicaciones infecciosas.
	Pueden existir interacciones entre los inmunomoduladores y el HAART: <a href="http://www.hiv-druginteractions.org">www.hiv-druginteractions.org</a> .

- Fuchs D, Werner ER, Dierich MP, Wachter H. Cell-mediated immunoreactivity in AIDS. *Immunol Today* 1989;10:150.
- Duh EJ, Maury WJ, Folks TM, Fauci AS, Rabson AB. Tumor necrosis factor alpha activates human immunodeficiency virus type 1 through induction of nuclear factor binding to the Nf kappa B sites in the long terminal repeat. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1989;86:5974-8.
- Bloemena E, Weinreich S, Schellekens PT. The influence of prednisolone on the recirculation of peripheral blood lymphocytes in vivo. *Clin Exp Immunol* 1990;80:460-6.
- Keat A, Rowe I. Reiter's syndrome and associated arthritides. *Rheum Dis Clin North Am* 1991;17:25-42.
- Valdez H, Lederman MM. Cytokines and cytokine therapies in HIV infection. *AIDS Clin Rev* 1997;187-228.
- Purgus R, Tamalet C, Poignard P, Spire B, George F, Robert A, et al. Long-term nonprogressive human immunodeficiency virus-1 infection in a kidney allograft recipient. *Transplantation* 1998;66:1384-6.
- Wallis RS, Kalayjian R, Jacobson JM, Fox L, Purdue L, Shikuma CM, et al. A study of the immunology, virology, and safety of prednisone in HIV-1-infected subjects with CD4 cell counts of 200 to 700 mm<sup>3</sup>. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003;32: 281-6.
- Wallis RS, Kyambadde P, Johnson JL, Horter L, Kittle R, Pohle M, et al. A study of the safety, immunology, virology, and microbiology of adjunctive etanercept in HIV-1-associated tuberculosis. *Aids* 2004;18:257-64.
- Calabrese LH, Zein N, Vassilopoulos D. Safety of antitumour necrosis factor (anti-TNF) therapy in patients with chronic viral infections: hepatitis C, hepatitis B, and HIV infection. *Annals of the rheumatic diseases* 2004;63(Suppl 2):ii18-24.
- Beltran B, Nos P, Bastida G, Iborra M, Hoyos M, Ponce J. Safe and effective application of anti-TNF-alpha in a patient infected with HIV and concomitant Crohn's disease. *Gut* 2006;55:1670-1.

## 5.10.- VIRUS JC (POLIOMAVIRUS):

<p><b>Riesgo en la EII</b></p>	<p>Infección ubicua en Europa, con predominio en edades jóvenes, permaneciendo el virus latente en el 60-80% de los adultos, aunque se desconoce el riesgo de LMP (leucoencefalopatía multifocal progresiva).</p> <p>Se ha descrito un riesgo de 1/1500 con el uso de natalizumab (anticuerpo anti-alfa-4-integrina), por lo que fue retirado (actualmente se emplea en EEUU para la esclerosis múltiple y el Crohn en pacientes refractarios a inmunomoduladores y antiTNF, bajo el programa “theTOUCH<sup>TM</sup> PrescribingProgram”, pero no ha sido autorizado en Europa en el caso del Crohn).</p> <p>Riesgo aumentado con otros anticuerpos monoclonales. El riesgo no parece incrementarse con antiTNF.</p>
<p><b>Clínica</b></p>	<p>Primoinfección asintomática.</p> <p>Viruria asintomática (se incrementa con la edad).</p> <p>LMP: infección cerebral oportunista de desenlace habitualmente fatal, asociada a inmunosupresión profunda.</p> <p>Desmielinización, astrocitosis gigante y destrucción glial: déficit neurológico focal de progresión rápida sin signos de hipertensión intracraneal (hemiparesia, alteraciones visuales, pérdida cognitiva). Menos frecuentes la afasia, ataxia y/o afectación de pares craneales.</p>
<p><b>Screening</b></p>	<p>Se necesitan más estudios acerca de la utilidad de la carga viral de JC en sangre, orina o LCR en la predicción del riesgo de LMP (positividad en controles).</p> <p>La serología no es útil.</p> <p>Realizar RMN cerebral con contraste y punción lumbar (bioquímica y carga viral de JC) si clínica neurológica de nueva aparición (especialmente letargia y cambios de personalidad) en pacientes con gran inmunosupresión (especialmente si tratamiento con natalizumab) (NE 5, GR D).</p>

<b>Reactivación viral durante tratamiento</b>	No hay ningún tratamiento aislado eficaz para la LMP.
	Se deben suspender los inmunomoduladores.
	Realizar una valoración coordinada con Neuropediatría e Infectología Pediátrica, con referencia a centros expertos en el manejo de estos pacientes.
	Se ha sugerido un cierto beneficio con el uso de la citarabina durante 5 días.
	En pacientes con formas inflamatorias en estudio por RMN y con deterioro neurológico se deben emplear dosis elevadas de corticoides intravenosos, de forma que disminuya el edema cerebral (aunque se incremente la inmunosupresión).

- Kleinschmidt-DeMasters BK, Tyler KL. Progressive multifocal leukoencephalopathy complicating treatment with natalizumab and interferon beta-1a for multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2005;353:369-74.
- Langer-Gould A, Atlas SW, Green AJ, Bollen AW, Pelletier D. Progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient treated with natalizumab. *N Engl J Med* 2005;353:375-81.
- Van Assche G, Van Ranst M, Sciot R, Dubois B, Vermeire S, Noman M, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after natalizumab therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2005;353:362-8.
- Koralnik IJ. Progressive multifocal leukoencephalopathy revisited: Has the disease outgrown its name? *Ann Neurol* 2006;60:162-73.
- Vulliamoz S, Lurati-Ruiz F, Borruat FX, Delavelle J, Koralnik IJ, Kuntzer T, et al. Favourable outcome of progressive multifocal leukoencephalopathy in two patients with dermatomyositis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:1079-82.
- Yousry TA, Major EO, Ryschkewitsch C, Fahle G, Fischer S, Hou J, et al. Evaluation of patients treated with natalizumab for progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med* 2006;354:924-33.
- Berger JR. Progressive multifocal leukoencephalopathy. *Handb Clin Neurol* 2007;85:169-83.
- Kharfan-Dabaja MA, Ayala E, Greene J, Rojiani A, Murtagh FR, Anasetti C. Two cases of progressive multifocal leukoencephalopathy after allogeneic hematopoietic cell transplantation and a review of the literature. *Bone Marrow Transplant* 2007;39:101-7.

## 5.11.- VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO (VPH):

Riesgo de infección	Es el virus de transmisión sexual más común del mundo.	
	↑ riesgo de frotis cervical patológico (VPH 16-18), aún mayor si tratamiento inmunomodulador.	
	AZA durante años: verrugas cutáneas diseminadas (casos aislados).	
	Tumores más frecuentes tras años de inmunomoduladores. El carcinoma anal y de células escamosas son complicaciones infrecuentes de la EII, más frecuentes en el Crohn fistulizante y pueden estar asociados al VPH.	
Clínica	Tipos de bajo riesgo	Verrugas anogenitales o displasia leve.
	Tipos de alto riesgo	Displasia de alto grado y carcinoma anal y cervical.
	Verrugas cutáneas.	

Prevención	<b>Vacunación</b> profiláctica en <b>todas las mujeres de 11-12 años</b> (NE 2a, GR B). Protección > 95%.	
	Si vacuna retrasada u olvidada: <b>dar antes de los 18 años.</b>	
	Tipos de vacunas	Cuatrivalente (Gardasil ®): 6,11, 16 y 18.
		Bivalente (Cervarix ®): 16 y 18.
<b>Seguras.</b> No virus vivos.		

Screening	Sistemático y regular para cáncer cervical en mujeres con EII (NE 2a, GR B).	
	Frotis cervical (como en población general).	
	El screening no se recomienda en varones (no hay evidencia de que el tratamiento reduzca el riesgo de progresión a cáncer anal).	

<b>Contraindicaciones inmunosupresión</b>	Infección actual o pasada: <b>no lo contraindica</b> (NE 2a, GR B).
---	---

<b>Infección durante el tratamiento</b>	Grandes verrugas cutáneas o condilomas: considerar suspensión (NE 5, GR D). Valoración de tratamiento por Dermatología. Balance entre retirada de AZA y riesgo de exacerbación de EII.
---	---

<b>Tratamiento</b>	No existen antivirales. Carcinoma: cirugía, quimioterapia y radioterapia.
--------------------	--

- Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, Herrero R, Castellsague X, Shah KV, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003;348:518-27.
- Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol* 2005;6:271-8.
- Dunne EF, Nielson CM, Stone KM, Markowitz LE, Giuliano AR. Prevalence of HPV infection among men: A systematic review of the literature. *J Infect Dis* 2006;194:1044-57.
- Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, Moscicki AB, Romanowski B, Roteli-Martins CM. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. *Lancet* 2006;367:1247-55.
- Bhatia J, Bratcher J, Korelitz B, Vakher K, Mannor S, Shevchuk M, et al. Abnormalities of uterine cervix in women with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2006;12:6167-71.
- Saslow D, Castle PE, Cox JT, Davey DD, Einstein MH, Ferris DG, et al. American Cancer Society Guideline for human papillomavirus (HPV) vaccine use to prevent cervical cancer and its precursors. *CA Cancer J Clin* 2007;57:7-28.
- Arbyn M, Dillner J. Review of current knowledge on HPV vaccination: an appendix to the European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening. *J Clin Virol* 2007;38:189-97.
- Marais DJ, Sampson CC, Urban MI, Sitas F, Wiliamson AL. The seroprevalence of IgG antibodies to human papillomavirus (HPV) types HPV-16, HPV-18, and HPV-11 capsid-antigens in mothers and their children. *J Med Virol* 2007;79:1370-4.
- Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, Rodriguez AC, Wacholder S. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet* 2007;370:890-907.
- Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M, Lawson HW, Chesson H, Unger ER. Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2007;56:1-24.
- Palefsky J. Human papillomavirus infection in HIV-infected persons. *Top HIV Med* 2007;15:130-3.
- Kane S, Khatibi B, Reddy D. Higher incidence of abnormal Pap smears in women with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2008;103:631-6.



## 5.12.- VIRUS VARICELA – ZÓSTER (VVZ):

Riesgo de infección	Seroprevalencia > 90% en climas templados en adultos.	
	↑ riesgo de diseminación / complicaciones (neumonía, hepatitis, encefalitis, trombopenia, CID), en infección primaria y en reactivaciones (zóster).	
Clínica	Infección primaria	Casi siempre sintomática: fiebre, malestar general y exantema típico (varicela).
	Fase de latencia	En ganglios vertebrales. Asintomática.
	Reactivaciones	Herpes-zóster, principalmente en mayores de 50 años, inmunodeprimidos y situaciones de estrés. Exantema unilateral, doloroso, con vesículas, en uno o más dermatomas.
Prevención	<b>Vacuna de virus vivos:</b> 12-18 meses + booster a los 11-12 años en niños con EII sin tratamiento inmunomodulador.	
	Vacuna contraindicada hasta 3 meses de suspender tratamiento inmunosupresor (ver “Capítulo 3: Directrices Básicas”).	
	<b>Adultos no inmunizados inmunocompetentes (IgG negativa):</b> 2 dosis de vacuna de virus vivos separadas 4-8 semanas, al menos 3 semanas antes de iniciar inmunomoduladores (preferible al diagnóstico de EII). (NE 5, GR D).	
	Suspender 5-ASA hasta 6 semanas tras la vacunación: riesgo de síndrome de Reye.	
Screening	Serología: IgG + confirma la infección por VVZ en caso de historia de varicela desconocida o dudosa.	
	En no inmunizados con historia médica de varicela y herpes zóster negativa, inmunizar (ver prevención) (NE 5, GR D).	

Infección previa al tratamiento	Infeción pasada <b>no</b> contraindica el tratamiento.
	<b>No iniciar tratamiento inmunosupresor si varicela o zóster</b> activos (NE 4, GR D).
	Contraindicación <b>relativa</b> : zóster recurrente (ver gravedad y frecuencia).

Contacto durante tratamiento:	Si inmunosupresión, seronegativos y contacto cercano: gammaglobulina <b>intravenosa polivalente (hiperinmune si disponible)</b> .	
	Administrar en las <b>primeras 96 h</b> tras la exposición.	
	Vigilancia posterior 28 días.	
	Diagnóstico clínico (alta sospecha): iniciar inmediatamente tratamiento antiviral (aciclovir, foscarnet).	
Excepción	Vacunación de contactos domiciliarios: no está contraindicada (pese a inmunosupresión). Si exantema asociado a la vacuna (5%): evitar el contacto. Si se produce el contacto: enfermedad leve (no se recomienda la inmunoglobulina).	

Infección durante el tratamiento	Infrecuente (tanto primaria como reactivación).	
	Valorar suspensión de inmunomoduladores en caso de zóster recurrente (dependiendo de su gravedad y frecuencia), así como en la varicela (dependiendo de la gravedad, hasta mejoría de los síntomas) (NE 5, GR D).	
	Posibilidad de diseminación: extremar la vigilancia y tratar de forma precoz con aciclovir intravenoso (NE 1, GR B).	
	Son alternativa para el zóster el valaciclovir y el famciclovir.	
	En casos resistentes al aciclovir puede emplearse foscarnet.	

- Antonelli MA, Moreland LW, Brick JE. Herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis treated with weekly, low-dose methotrexate. *Am J Med* 1991;90:295-8
- van der Veen MJ, van der Heide A, Kruize AA, Bijlsma JW. Infection rate and use of antibiotics in patients with rheumatoid arthritis treated with methotrexate. *Annals of the rheumatic diseases* 1994;53:224-8
- Ching DW. Severe, disseminated, life threatening herpes zoster infection in a patient with rheumatoid arthritis treated with methotrexate. *Annals of the rheumatic diseases* 1995;54:155
- Deutsch DE, Olson AD, Kraker S, Dickinson CJ. Overwhelming varicella pneumonia in a patient with Crohn's disease treated with 6-mercaptopurine. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1995;20:351-3
- Arvin AM. Varicella-zoster virus. *Clin Microbiol Rev* 1996;9:361-81
- Mouzas IA, Greenstein AJ, Giannadaki E, Balasubramanian S, Manousos ON, Sachar DB. Management of varicella infection during the course of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1997;92:1534-7
- Golden HE. Herpes zoster encephalomyelitis in a patient with rheumatoid arthritis treated with low dose methotrexate. *J Rheumatol* 1997;24:2487-8
- Lyon CC, Thompson D. Herpes zoster encephalomyelitis associated with low dose methotrexate for rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1997;24:589-91
- Korelitz BI, Fuller SR, Warman JI, Goldberg MD. Shingles during the course of treatment with 6-mercaptopurine for inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1999;94:424-6
- Leung VS, Nguyen MT, Bush TM. Disseminated primary varicella after initiation of infliximab for Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2004;99:2503-4; Vergara M, Brullet E, Campo R, Calvet X, Blanch L. Fulminant infection caused by varicella herpes zoster in patient with Crohn disease undergoing treatment with azathioprine. *Gastroenterol Hepatol* 2001;24:47
- Stephens MC, Shepanski MA, Mamula P, Markowitz JE, Brown KA, Baldassano RN. Safety and steroid-sparing experience using infliximab for Crohn's disease at a pediatric inflammatory bowel disease center. *Am J Gastroenterol* 2003;98:104-11
- Lemyze M, Tavernier JY, Chevalon B, Lamblin C. Severe varicella zoster pneumonia during the course of treatment with azathioprine for Crohn's disease. *Rev Mal Respir* 2003;20:773-6
- Soon SY, Ansari A, Yaneza M, Raoof S, Hirst J, Sanderson JD. Experience with the use of low-dose methotrexate for inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004;16:921-6
- Sands BE, Cuffari C, Katz J, Kugathasan S, Onken J, Vitek C, et al. Guidelines for immunizations in patients with inflammatory bowel disease. *Inflammatory bowel diseases* 2004;10: 677-92
- Tougeron D, Mauillon J, Tranvouez JL. Severe varicella infection during treatment with infliximab for Crohn's disease. *Gastroenterol Clin Biol* 2006;30:1410-3; Vonkeman H, ten Napel C, Rasker H, van de Laar M. Disseminated primary varicella infection during infliximab treatment. *J Rheumatol* 2004;31:2517-8
- Kinder A, Stephens S, Mortimer N, Sheldon P. Severe herpes zoster after infliximab infusion. *Postgrad Med J* 2004;80:26
- Hambleton S, Gershon AA. Preventing varicella-zoster disease. *Clin Microbiol Rev* 2005;18:70-80
- Aberra FN, Lichtenstein GR. Methods to avoid infections in patients with inflammatory bowel disease. *Inflammatory bowel diseases* 2005;11:685-95
- Arias M, Arias-Rivas S, Dapena D, Mera A. Brachial plexitis and myelitis and herpes-zoster lumbar plexus disorder in patient treated with infliximab. *Neurologia* 2005;20:374-6
- Choi HJ, Kim MY, Kim HO, Park YM. An atypical varicella exanthem associated with the use of infliximab. *Int J Dermatol* 2006;45:999-1000
- Marin M, Guris D, Chaves SS, Schmid S, Seward JF. Prevention of varicella: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2007;56:1-40

## CAPÍTULO VI: INFECCIONES BACTERIANAS

---

---

- 6.1.- CLOSTRIDIUM DIFFICILE.
- 6.2.- LEGIONELLA PNEUMOPHILA – LEGIONELA.
- 6.3.- LISTERIA MONOCYTOGENES.
- 6.4.- NOCARDIA.
- 6.5.- SALMONELLA.
- 6.6.- STAPHYLOCOCCUS AUREUS.
- 6.7.- STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE - NEUMOCOCO.
- 6.8.- STREPTOCOCCUS PYOGENES – ESTREPTOCOCO GRUPO A.

## 6.1.- CLOSTRIDIUM DIFFICILE:

<b>Riesgo en la EII</b>	EII: factor de riesgo independiente de infección, con adquisición predominantemente comunitaria. Mayor riesgo en pacientes con colitis, así como en tratados con azatioprina o 6-mercaptopurina (no así con antiTNF).	
	Predictor de necesidad elevada de hospitalización, colectomía y mayor mortalidad (NE 2, GR B). Incremento significativo desde 1998 hasta 2004: actualmente 5-19% de muestras de heces son positivas en pacientes con EII en recaída.	
	Mayor riesgo con el uso de clindamicina, penicilina, cefalosporinas y fluoroquinolonas.	
<b>Clínica</b>	Patogenicidad	Depende de la producción de toxinas: A (enterotoxina) y B (citotoxina).
	Presentación típica	Diarrea acuosa (> 5 deposiciones Bristol 6-7 o dolor cólico asociado a peristaltismo aumentado con líquido intrasas en 36 horas), malestar general, fiebre, leucocitosis, dolor abdominal.
	Inmunomoduladores	Factor de riesgo independiente de mortalidad (estudios escasos en la EII).
<b>Cepa hipervirulenta NAP1/BI/027</b>	Incremento de 2003 a 2006 en el número de infecciones, gravedad, refractariedad a tratamiento estándar y recaídas, en Norteamérica y Europa.	
	Mayor producción de toxinas.	
	Producción de toxina binaria (no presente en otras cepas). Relacionada con el uso de fluoroquinolonas.	
<b>Screening</b>	De rutina en cualquier brote de pacientes con enfermedad colónica (NE 3, GR D).	
	Testar tanto la toxina A como la B (NE 2, GR B).	

<b>Prevención</b>	Quimioprofilaxis: no recomendada.
	Procedimientos higiénicos: recomendado el lavado de manos con jabón (NE 2, GR B). Las soluciones alcohólicas no eliminan las esporas y los desinfectantes pueden inducir esporulación.
	Limpieza de zonas de contacto en la habitación con soluciones de hipoclorito: disminuye la contaminación por <i>C. difficile</i> .
	Los pacientes con alta sospecha de infección (y los diagnosticados) deben ser aislados o agrupados. Emplear traje y guantes desechables en las habitaciones de pacientes infectados. Probióticos: no hay suficiente evidencia sobre eficacia y seguridad.

<b>Infección aguda durante tratamiento</b>	No hay datos suficientes para justificar la retirada o no del tratamiento inmunomodulador (NE 5, GR D).
	Valorar el riesgo-beneficio de los inmunomoduladores.
	Corticoides: valor terapéutico en casos graves, por lo que no es conveniente retirarlos.
	Buscar siempre la toxina A y B (A es negativa en más del 3% de las cepas). Imagen endoscópica: eritema parcheado o difuso. La ausencia de pseudomembranas no excluye la infección.

		Tiempo de realización	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
Enzimoinmunoanálisis (toxina A y/o B)			63-99	75-100
PCR			87	96
Endoscopia			50	
Cultivo	Agar selectivo (cicloserina, cefoxitina, otros)	48 h		
Test de citotoxicidad (toxina B) GOLD STANDARD		24-48 h.		

<b>Tratamiento</b>	Primera medida (recuperación en el 25% de pacientes).		Retirada de antibióticos (todos se asocian con la infección, especialmente los de amplio espectro, salvo los aminoglucósidos). <b>Mayor riesgo con fluoroquinolonas.</b>
	Gravedad	Leve-moderado	Metronidazol (primera línea en 1 <sup>o</sup> -2 <sup>o</sup> episodio, riesgo de resistencia en enterococos) / vancomicina (si resistencias locales o recurrencias múltiples, más barata) (NE 1, GR B).
		Grave	Vancomicina (NE 1, GR B) si taquicardia, fiebre, trastorno electrolítico, deshidratación, hipotensión, íleo, peritonitis o megacolon tóxico.
	Si recurrencias múltiples (menos frecuentes que en población general – 0'1 Vs 9%): dosis intermitentes de vancomicina (cada 3 días durante 2-3 semanas) y considerar retirada de inmunomoduladores (NE 2, GR B).		

- Johnson S, Gerding DN. Clostridium difficile-associated diarrhea. Clin Infect Dis 1998;26:1027-34.
- Brazier JS, Stubbs SL, Duerden BI. Prevalence of toxin A negative/B positive Clostridium difficile strains. J Hosp Infect 1999;42:248-9.
- Bulusu M, Narayan S, Shetler K, Triadafilopoulos G. Leukocytosis as a harbinger and surrogate marker of Clostridium difficile infection in hospitalized patients with diarrhea. Am J Gastroenterol 2000;95:3137-41.
- Mayfield JL, Leet T, Miller J, Mundy LM. Environmental control to reduce transmission of Clostridium difficile. Clin Infect Dis 2000;31:995.
- Barbut F, Richard A, Hamadi K, Chomette V, Burghoffer B, Petit JC. Epidemiology of recurrences or reinfections of Clostridium difficile-associated diarrhea. J Clin Microbiol 2000;38:2386-8.
- Dallal RM, Harbrecht BG, Boujoukas AJ, Sirio CA, Farkas LM, Lee KK, et al. Fulminant Clostridium difficile: an underappreciated and increasing cause of death and complications. Ann Surg 2002;235:363-72.
- Boyce JM, Pittet D. Guideline for Hand Hygiene in Health-Care Settings: recommendations of the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee and the HICPAC/SHEA/APIC/ IDSA Hand Hygiene Task Force. Infect Control Hosp Epidemiol 2002;23:S3-40.
- Barbut F, Lalande V, Burghoffer B, Thien HV, Grimprel E, Petit JC. Prevalence and genetic characterization of toxin A variant strains of Clostridium difficile among adults and children with diarrhea in France. J Clin Microbiol 2002;40:2079-83.
- Barbut F, Delmee M, Brazier JS, Petit JC, Poxton IR, Rupnik M, et al. A European survey of diagnostic methods and testing protocols for Clostridium difficile. Clin Microbiol Infect 2003;9:989-96.

- Wilcox MH, Fawley WN, Wigglesworth N, Parnell P, Verity P, Freeman J. Comparison of the effect of detergent versus hypochlorite cleaning on environmental contamination and incidence of *Clostridium difficile* infection. *J Hosp Infect* 2003;54:109–14.
- Mylonaki M, Langmead L, Pantès A, Johnson F, Rampton DS. Enteric infection in relapse of inflammatory bowel disease: importance of microbiological examination of stool. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004;16:775–8.
- Meyer AM, Ramzan NN, Loftus Jr EV, Heigh RI, Leighton JA. The diagnostic yield of stool pathogen studies during relapses of inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol* 2004;38: 772–5.
- Oldfield 3rd EC. *Clostridium difficile*-associated diarrhea: risk factors, diagnostic methods, and treatment. *Rev Gastroenterol Disord* 2004;4:186–95.
- Bouza E, Munoz P, Alonso R. Clinical manifestations, treatment and control of infections caused by *Clostridium difficile*. *Clin Microbiol Infect* 2005;11(Suppl 4):57–64.
- McFarland LV. Meta-analysis of probiotics for the prevention of antibiotic associated diarrhea and the treatment of *Clostridium difficile* disease. *Am J Gastroenterol* 2006;101:812–22.
- Lamontagne F, Labbe AC, Haecck O, Lesur O, Lalancette M, Patino C, et al. Impact of emergency colectomy on survival of patients with fulminant *Clostridium difficile* colitis during an epidemic caused by a hypervirulent strain. *Ann Surg* 2007;245: 267–72.
- Eckstein BC, Adams DA, Eckstein EC, Rao A, Sethi AK, Yadavalli GK, et al. Reduction of *Clostridium Difficile* and vancomycinresistant *Enterococcus* contamination of environmental surfaces after an intervention to improve cleaning methods. *BMC Infect Dis* 2007;7:61.
- Rodemann JF, Dubberke ER, Reske KA, Seo da H, Stone CD. Incidence of *Clostridium difficile* infection in inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5: 339–44.
- Issa M, Vijayapal A, Graham MB, Beaulieu DB, Otterson MF, Lundeen S, et al. Impact of *Clostridium difficile* on inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5: 345–51.
- Owens RC. *Clostridium difficile*-associated disease: changing epidemiology and implications for management. *Drugs* 2007;67:487–502.
- Elliott B, Chang BJ, Gollodge CL, Riley TV. *Clostridium difficile* associated diarrhoea. *Intern Med J* 2007;37:561–8.
- Zar FA, Bakkanagari SR, Moorthi KM, Davis MB. A comparison of vancomycin and metronidazole for the treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhea, stratified by disease severity. *Clin Infect Dis* 2007;45:302–7.
- van den Berg RJ, Vaessen N, Endtz HP, Schulin T, van der Vorm ER, Kuijper EJ. Evaluation of real-time PCR and conventional diagnostic methods for the detection of *Clostridium difficile* associated diarrhoea in a prospective multicentre study. *J Med Microbiol* 2007;56:36–42.
- Ananthakrishnan AN, McGinley EL, Binion DG. Excess hospitalisation burden associated with *Clostridium difficile* in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 2008;57:205–10.
- Monaghan T, Boswell T, Mahida YR. Recent advances in *Clostridium difficile*-associated disease. *Gut* 2008;57:850–60



## 6.2.- LEGIONELLA PNEUMOPHILA:

<b>Riesgo en la EII</b>	Transmisión aérea, siendo los reservorios las torres de aire acondicionado, fuentes, humidificadores y condensadores. Mayor riesgo de infección si tratamiento inmunomodulador, especialmente de infecciones invasivas y mortales.
<b>Clínica</b>	Neumonía.
<b>Screening</b>	Buscar este microorganismo en todo paciente EII tratado con inmunosupresores y que presente neumonía (NE 4, GR D). Se puede emplear cultivo, rtPCR, serología y detección antigénica en orina.
<b>Prevención</b>	No existe vacuna ni quimioprofilaxis. Limpieza y mantenimiento continuo de los reservorios de agua.
<b>Infección aguda durante tratamiento</b>	Retirar el tratamiento inmunosupresor hasta la resolución de la infección activa (NE 5, GR D). Considerar riesgo-beneficio de mantenerlo en caso de infecciones recurrentes. Tratamiento curativo: macrólidos o fluoroquinolonas.

- Wondergem MJ, Voskuyl AE, van Agtmael MA. A case of legionellosis during treatment with a TNFalpha antagonist. *Scand J Infect Dis* 2004;36:310-1.
- Wallis RS, Broder M, Wong J, Lee A, Hoq L. Reactivation of latent granulomatous infections by infliximab. *Clin Infect Dis* 2005;41(Suppl 3):S194-8.
- Li Gobbi F, Benucci M, Del Rosso A. Pneumonitis caused by Legionella pneumoniae in a patient with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF-alpha therapy (infliximab). *J Clin Rheumatol* 2005;11:119-20.
- Dixon WG, Watson K, Lunt M, Hyrich KL, Silman AJ, Symmons DP. Rates of serious infection, including site-specific and bacterial intracellular infection, in rheumatoid arthritis patients receiving anti-tumor necrosis factor therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis and rheumatism* 2006;54:2368-76.
- Tubach F, Ravaut P, Salmon-Ceron D, Petitpain N, Brocq O, Grados F, et al. Emergence of Legionella pneumophila pneumonia in patients receiving tumor necrosis factor-alpha antagonists. *Clin Infect Dis* 2006;43:95-100.
- Diederer BM. Legionella spp. and Legionnaires' disease. *The Journal of infection* 2008;56:1-12.

### 6.3.- LISTERIA MONOCYTOGENES:

<b>Riesgo en la EII</b>	Riesgo mayor de infección del sistema nervioso central y sistémica en pacientes tratados con inmunomoduladores y, especialmente, con antiTNF (NE 4, GR C).
<b>Clínica</b>	Gastroenteritis leve.
	Tratamiento inmunomodulador: sepsis, meningocelalitis, colecistitis y artritis. 30% de mortalidad en infección sistémica (incluso con tratamiento).
<b>Screening</b>	Sospechar inmediatamente en pacientes con antiTNF con meningitis u otra clínica neurológica (NE 5, GR D).
	Despistaje en estos pacientes mediante punción lumbar, lo antes posible.
<b>Prevención</b>	No consumir: leche no pasteurizada, queso fresco o no pasteurizado, carne poco cocinada, vegetales crudos (NE 5, GR D).
	Si meningocelalitis sin detección de <i>Listeria</i> , cubrir igualmente.
<b>Infección aguda durante tratamiento</b>	Suspender los antiTNF. No existe consenso en cuanto a su reintroducción posterior.
	Tratamiento curativo: ampicilina, amoxicilina o cotrimoxazol.

- Gluck T, Linde HJ, Scholmerich J, Muller-Ladner U, Fiehn C, Bohland P. Anti-tumor necrosis factor therapy and *Listeria monocytogenes* infection: report of two cases. *Arthritis and rheumatism* 2002;46:2255-7.
- Slifman NR, Gershon SK, Lee JH, Edwards ET, Braun MM. *Listeria monocytogenes* infection as a complication of treatment with tumor necrosis factor alpha-neutralizing agents. *Arthritis and rheumatism* 2003;48:319-24.
- Aparicio AG, Munoz-Fernandez S, Bonilla G, Miralles A, Cerdeno V, Martin-Mola E. Report of an additional case of anti-tumor necrosis factor therapy and *Listeria monocytogenes* infection: comment on the letter by Gluck et al. *Arthritis and rheumatism* 2003;48:1764-5 author reply 1765-66.
- Bowie VL, Snella KA, Gopalachar AS, Bharadwaj P. *Listeria* meningitis associated with infliximab. *Ann Pharmacother* 2004;38:58-61.
- Kesteman T, Yombi JC, Gigi J, Durez P. *Listeria* infections associated with infliximab: case reports. *Clin Rheumatol* 2007;26:2173-5.
- Liu D, Lawrence ML, Ainsworth AJ, Austin FW. Toward an improved laboratory definition of *Listeria monocytogenes* virulence. *Int J Food Microbiol* 2007;118:101-15.
- Izbeki F, Nagy F, Szepes Z, Kiss I, Lonovics J, Molnar T. Severe *Listeria* meningocelalitis in an infliximab-treated patient with Crohn's disease. *Inflammatory bowel diseases* 2008;14:429-31.

## 6.4.- NOCARDIA:

<b>Riesgo en la EI</b>	Germen ubicuo en el suelo.	
	AntiTNF: riesgo de infecciones cutáneas y sistémicas (especialmente si corticoterapia asociada) (NE 4, GR C).	
<b>Clínica</b>	Contacto directo	Infecciones locales.
	Inhalación	Infecciones pulmonares necrotizantes.
	Diseminación hematológica a sistema nervioso central en el 33%.	
<b>Screening</b>	Análisis de esputo, lavado broncoalveolar o líquido pleural. Tinción de gram y ácido-alcohol.	
<b>Prevención</b>	Evitar contacto directo de heridas e inhalar polvo contaminado (NE 5, GR D).	
<b>Infección aguda durante tratamiento</b>	Suspender indefinidamente los antiTNF.	
	Tratamiento: cotrimoxazol / ceftriaxona hasta desaparición total de lesiones (meses). Si inmunocompromiso y/o afectación neurológica: mantener el tratamiento como mínimo 1 año (indefinidamente mientras persista la inmunosupresión).	

- Vohra P, Burroughs MH, Hodes DS, Norton KI, Kaufman DM, LeLeiko NS, et al. Disseminated nocardiosis complicating medical therapy in Crohn's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997;25:233-5.
- Wing EJ, Gregory SH. *Listeria monocytogenes*: clinical and experimental update. *J Infect Dis* 2002;185(Suppl 1):S18-24.
- Slifman NR, Gershon SK, Lee JH, Edwards ET, Braun MM. *Listeria monocytogenes* infection as a complication of treatment with tumor necrosis factor alpha-neutralizing agents. *Arthritis and rheumatism* 2003;48:319-24.
- Singh SM, Rau NV, Cohen LB, Harris H. Cutaneous nocardiosis complicating management of Crohn's disease with infliximab and prednisone. *Cmaj* 2004;171:1063-4.
- Fabre S, Gibert C, Lechiche C, Jorgensen C, Sany J. Primary cutaneous *Nocardia otitidiscaviarum* infection in a patient with rheumatoid arthritis treated with infliximab. *J Rheumatol* 2005;32:2432-3.
- Yildiz O, Doganay M. Actinomycoses and *Nocardia* pulmonary infections. *Curr Opin Pulm Med* 2006;12:228-34.

## 6.5.- SALMONELLA:

<b>Riesgo en la EII</b>	Inmunomoduladores: mayor riesgo de infecciones graves sistémicas e intestinales (NE 4, GR C). En ocasiones infecciones invasoras mortales.
<b>Clínica</b>	Infección precoz a nivel gastrointestinal. Clínica diseminada: sepsis, meningitis, infección urinaria, artritis, etc.
<b>Screening</b>	Considerar siempre en pacientes con fiebre. Coprocultivo, hemocultivo y urocultivo.
<b>Prevención</b>	Evitar huevos crudos (incluyendo mayonesa), leche no pasteurizada y carne poco cocinada (incluyendo carpaccio) (NE 5, GR D).
<b>Infección aguda durante tratamiento</b>	Cubrir siempre Salmonella en fiebre sin foco o fiebre entérica: fluoroquinolonas o cefalosporinas de tercera generación. Suspender inmunomoduladores hasta resolver la infección activa (NE 5, GR D). Puede haber infecciones recurrentes y portadores asintomáticos: se recomiendan coprocultivos seriados para detectar aclaramiento.

- Bodey GP, Fainstein V. Infections of the gastrointestinal tract in the immunocompromised patient. *Annu Rev Med* 1986;37: 271-81.
- Netea MG, Radstake T, Joosten LA. Salmonella septicemia in rheumatoid arthritis patients receiving anti-tumor necrosis factor therapy: association with decreased interferon-gamma production and Toll-like receptor 4 expression. *Arthritis and rheumatism* 2003;48: 1853-7.
- Fu A, Bertouch JV. Disseminated *S typhimurium* infection secondary to infliximab treatment. *Arthritis and rheumatism* 2004;50:3049.
- Katsarolis I, Tsiodras S, Panagopoulos P, Giannitsioti E, Skarantavos G, Ioannidis T, et al. Septic arthritis due to *Salmonella enteritidis* associated with infliximab use. *Scand J Infect Dis* 2005;37:304-5.
- Helms M, Simonsen J. Foodborne bacterial infection and hospitalization: a registry-based study. *Clin Infect Dis* 2006;42:498-506.
- Makkuni D, Kent R, Watts R, Clunie G. Two cases of serious foodborne infection in patients treated with anti-TNF-alpha. Are we doing enough to reduce the risk? *Rheumatology (Oxford)* 2006;45:237-8.
- DuPont HL. The growing threat of foodborne bacterial enteropathogens of animal origin. *Clin Infect Dis* 2007;45:1353-61.
- Ethelberg S, Olsen KE, Gerner-Smidt P, et al. The significance of the number of submitted samples and patient-related factors for faecal bacterial diagnostics. *Clin Microbiol Infect* 2007;13:1095-9.
- Rijkeboer A, Voskuyl A, Van Agtmael M. Fatal *Salmonella enteritidis* septicemia in a rheumatoid arthritis patient treated with a TNF-alpha antagonist. *Scand J Infect Dis* 2007;39:80-3.

## 6.6.- STAPHYLOCOCCUS AUREUS:

<b>Riesgo en la EII</b>	El riesgo de infecciones en general y de infecciones graves aumenta con el tratamiento inmunomodulador, especialmente si incluye antiTNF (NE 1, GR B).
<b>Clínica</b>	Mayor incidencia de forúnculos, abscesos y paroniquia.
	Mayor incidencia de infecciones invasivas en pacientes tratados con biológicos.
	Frecuentes presentaciones atípicas y rápidamente progresivas.
	Mayor incidencia de <i>S.aureus</i> meticilin resistente (SAMR).
<b>Screening</b>	Vigilancia clínica, descartando lesiones preexistentes al tratamiento inmunosupresor, especialmente antiTNF.
<b>Prevención</b>	Cuidado de heridas y puertas de entrada habituales.
	Medidas de prevención de infección nosocomial y reducción en la medida de lo posible de la estancia hospitalaria.

<b>Infección aguda durante tratamiento</b>	<p>Sospecha clínica elevada.</p> <p>Iniciar tratamiento antibiótico empírico incluyendo cobertura de <i>S.aureus</i> en los casos en que se sospeche.</p> <p>Cirugía precoz en los casos que lo precisen.</p>
--	---

- Wehkamp J, Stange EF, Fellermann K. Defensin-immunology in inflammatory bowel disease. *Gastroentérologie Clinique et Biologique* 2009 ; 33 (S3) : 137-44.
- Lawrance C, Radford-Smith GL, Bampton PA, Andrews JM, Tan PK, Croft A, Gearry RB, Florin THJ. Serious infections in patients with inflammatory bowel disease receiving anti-tumor-necrosis-factor-alpha therapy: An Australian and New Zealand experience. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2010; 25 (11): 1732-38.
- Glocker E, Grimbacher B. Inflammatory Bowel Disease: is it a primary immunodeficiency? *Cellular and Molecular Life Sciences* 2012; 69 (1): 41-8.

## 6.7.- STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE:

<b>Riesgo en la EII</b>	<p>↑ infecciones invasivas o no (NE 4, GR C). Neumonía bacteriana: infección muy prevalente. Se ha descrito asociación con diversos inmunosupresores e inmunomoduladores, así como con antiTNF.</p>
<b>Clínica</b>	Neumonía, sepsis, meningitis.

<b>Prevención</b>	<b>Vacunación antineumocócica y revacunar cada 5 años</b> (si continúa el inmunocompromiso, con revacunación polisacárida) (NE 5, GR D).
-------------------	--

<b>Vacuna según edad</b>	< 5 años	13-valente.
	2-5 años	Cambio secuencial a 23-valente (polisacárida).
	> 5 años	23-valente.
<b>Seroconversión tras vacunación</b>	Conjugada	No existen datos.
	Polisacárida	<p>Corticoides, antiTNF: normal (NE 2a, GR B). AZA: normal (NE 2b, GR C). MTX: ↓↓ (NE 2a, GR B).</p>

Conjugada 13-valente	<p><b>1-2 años:</b> 2 dosis separadas 2 meses.</p> <p><b>2-5 años:</b> 2 dosis separadas 2 meses. Si antes 7-valente, dar también 2 dosis de 13-valente.</p>
Cambio secuencial conjugada - polisacárida	<p>Administrar la vacuna conjugada <b>antes</b> de la polisacárida.</p> <p>2 dosis de vacuna separadas mínimo 2 meses.</p> <p>Completar con 23-valente, como mínimo 2 meses tras 13-valente.</p>
Polisacárida 23-valente	<p><b>Administración ideal:</b> al diagnóstico de EII o al menos 2 semanas antes de iniciar los inmunomoduladores.</p> <p><b>Si va a concluir</b> tratamiento inmunosupresor <b>dar 2 dosis:</b> una inmediata y otra 3 meses tras la suspensión.</p>

Screening	<p>Si es posible, tomar muestras (hemocultivo, cultivo de LCR, frotis de vías respiratorias) antes del inicio del tratamiento (aunque esto no debe retrasarlo).</p>
-----------	---

Infección durante tratamiento	<p>Suspender inmunomoduladores hasta resolver la infección activa (NE 5, GR D).</p> <p>Sospecha de neumonía: cobertura empírica de <i>S.pneumoniae</i>.</p> <p>Ver sensibilidad local (inmunosupresión ↑ resistencia a penicilina).</p>
-------------------------------	---

- Ritz MA, Jost R. Severe pneumococcal pneumonia following treatment with infliximab for Crohn's disease. *Inflammatory bowel diseases* 2001;7:327.
- Elkayam O, Caspi D, Reitblatt T, Charboneau D, Rubins JB. The effect of tumor necrosis factor blockade on the response to pneumococcal vaccination in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Semin Arthritis Rheum* 2004;33: 283–8.
- Farah R, Lisitsin S, Shay M. Bacterial meningitis associated with infliximab. *Pharm World Sci* 2006;28:123–5.
- Kapetanovic MC, Saxne T, Sjöholm A, Truedsson L, Jonsson G, Geborek P. Influence of methotrexate, TNF blockers and prednisolone on antibody responses to pneumococcal polysaccharide vaccine in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2006;45:106–11.
- Elkayam O, Ablin J, Caspi D. Safety and efficacy of vaccination against streptococcus pneumonia in patients with rheumatic diseases. *Autoimmun Rev* 2007;6:312–4.
- Blonski W, Lichtenstein GR. Safety of biologic therapy. *Inflammatory bowel diseases* 2007;13:769–96.
- Kaine JL, Kivitz AJ, Birbara C, Luo AY. Immune responses following administration of influenza and pneumococcal vaccines to patients with rheumatoid arthritis receiving adalimumab. *J Rheumatol* 2007;34:272–9.
- Visvanathan S, Keenan GF, Baker DG, Levinson AI, Wagner CL. Response to pneumococcal vaccine in patients with early rheumatoid arthritis receiving infliximab plus methotrexate or methotrexate alone. *J Rheumatol* 2007;34:952–7.



## 6.8.- STREPTOCOCCUS PYOGENES:

<b>Situación actual</b>	No existen suficientes estudios en relación con este microorganismo para extraer conclusiones efectivas.
	Se ha descrito una mayor incidencia de erisipela, pero no de escarlatina.
	Descritos casos aislados de fiebre reumática en relación con infecciones estreptocócicas tratadas en pacientes con antiTNF, aunque de forma aislada.
	Son necesarios más estudios para extraer conclusiones con respecto al tratamiento, si bien es lógico tratar como en pacientes inmunocompetentes, manteniendo una elevada sospecha con respecto a infecciones invasivas, en las que puede ser necesario añadir coadyuvantes al tratamiento, así como realizar cirugía precoz.
	No existen criterios suficientes para establecer recomendaciones con respecto a los inmunosupresores, debiendo realizarse un balance entre la gravedad de la infección y de la enfermedad de base.

- Lapaquette P, Darfeuille-Michaud A. Abnormalities in the Handling of Intracellular Bacteria in Crohn's Disease. J Clin Gastroenterol 2010; 44: S26-S29.
- Caprilli R, Lapaquette P, Darfeuille-Michaud A. Eating the enemy in Crohn's disease: An old theory revisited. Journal of Crohn's and Colitis 2010; 4(4): 377-83.
- Liadaki K, Petinaki E, Skoulakis C, Tsirevelou P, Klapsa D. Toll-Like Receptor 4 Gene (TLR4), but Not TLR2, Polymorphisms Modify the Risk of Tonsillar Disease Due to S.pyogenes and H.influenzae. Clin Vaccine Immunol February 2011 vol. 18 no. 2 217-222.

## CAPÍTULO VII: INFECCIONES FÚNGICAS

---

---

- 7.1.- GENERALIDADES.
- 7.2.- ASPERGILLUS.
- 7.3.- CANDIDA.
- 7.4.- CRIPTOCOCCUS.
- 7.5.- HISTOPLASMA.
- 7.6.- PNEUMOCYSTIS JIROVECI.

## 7.1.- GENERALIDADES:

Riesgo en la EI	No cuantificado.
	Al inhibir la inmunidad celular específica de células T, facilitan la infección fúngica oportunista y favorecen su diseminación los corticoides, ciclosporina, tacrolimus, micofenolato de mofetilo y los antiTNF (NE 4, GR C).
Clínica	Infecciones sistémicas excepcionales, pero con mortalidad elevada, como es el caso de la neumonía fúngica (NE 4, GR D), que es la manifestación más frecuente.
	La mayoría de los casos son candidiasis no sistémicas.
Screening	No indicado antes del tratamiento inmunosupresor (NE 5, GR D), ni siquiera para hongos endémicos ( <i>Histoplasma</i> , <i>Coccidioides</i> ).
	Exploración física: candidiasis oro-genital, intértrigo.
	Valorar en pacientes procedentes de áreas endémicas, así como en caso de infecciones previas.
Prevención	Control ambiental.
	Quimioprofilaxis primaria no indicada. Quimioprofilaxis secundaria: debe ser valorada en conjunción con infectólogos expertos (NE 5, GR D).

<b>Infección aguda durante tratamiento</b>	Sospechar en todo paciente con disnea, tos o confusión de causa no explicada (NE 5, GR D). Realizar RX de tórax, TAC torácico o RMN y punción lumbar.
	Suspender el tratamiento inmunosupresor en caso de infección fúngica (salvo en candidiasis oral o genital) (NE 5, GR D).
	Reiniciar el tratamiento tras finalizar el de la infección fúngica, valorando la posibilidad de quimioprofilaxis secundaria.
<b>Síndrome de reconstitución inflamatoria inmune</b>	Se da tras suspensión de inmunosupresores en pacientes con infección. Se debe a la recuperación del sistema inmune, con gran respuesta inflamatoria y empeoramiento clínico paradójico (pese a mejoría microbiológica).
	Se da especialmente con antiTNF en pacientes con tuberculosis e infecciones fúngicas invasivas.
	Se trata con un curso breve de corticoides en asociación al tratamiento antiinfeccioso.

- Greef ED, Vandenplas Y, Veereman-Wauters G. Opportunistic infections in paediatric inflammatory bowel disease patients. Arch Dis Child 2012;97:5-7.

## 7.2.- ASPERGILLUS:

Clínica y diagnóstico	Respiratoria.
	La clínica compatible y los infiltrados en el TAC o el signo del halo son indicadores de inicio de tratamiento.
	2 ELISA frente a galactomanano en suero positivos junto a clínica y radiología compatible se interpretan como “probable aspergilosis invasora”.
	El diagnóstico definitivo requiere procedimientos invasivos (biopsia habitualmente, pero no todos los hongos ramificados son <i>Aspergillus</i> ).
Infección aguda durante tratamiento	Tratamiento: voriconazol hasta la resolución clínica.
	Alternativa: anfotericina B y anfotericina B liposomal.

- van der Klooster JM, Bosman RJ, Oudemans-van Straaten HM, van der Spoel JI, Wester JP, Zandstra DF. Disseminated tuberculosis, pulmonary aspergillosis and cutaneous herpes simplex infection in a patient with infliximab and methotrexate. *Intensive Care Med* 2003;29:2327-9.

### 7.3.- CANDIDA:

<b>Clínica y diagnóstico</b>	Mayor incidencia si accesos venosos centrales, disrupción de la barrera mucosa intestinal (Crohn) y uso de inmunosupresores.
	Candidemia y abscesos fúngicos en múltiples localizaciones.
	<i>Gold standard:</i> cultivo positivo de zona corporal estéril (sangre, articulaciones, LCR,...).

<b>Infección aguda durante tratamiento</b>	<b>C.albicans</b>	El germen más frecuente (> 60%). De elección: fluconazol > 2 semanas tras el último hemocultivo positivo (o desde resolución de la clínica si no hay candidemia). Si afectación renal: aclaramiento disminuido.
	<b>C. no albicans</b>	Actualmente en aumento. Anfotericina B intravenosa > 2 semanas tras el último hemocultivo positivo (o desde resolución de la clínica si no hay candidemia).
	De 2ª elección: caspofungina intravenosa > 2 semanas tras el último hemocultivo positivo o desde la resolución de la clínica si no hay candidemia.	

- Pappas PG, Rex JH, Lee J, Hamill RJ, Larsen RA, Powderly W. A prospective observational study of candidemia: epidemiology, therapy, and influences on mortality in hospitalized adult and pediatric patients. Clin Infect Dis 2003; 37:634-43.
- Pappas PG. Invasive candidiasis. Infect Dis Clin N Am 2006; 20:485-506.
- Spellberg BJ, Fliller SG, Edwards JE. Current treatment strategies for disseminated candidiasis. Clin Infect Dis 2006; 42: 244-51.

## 7.4.- CRIPTOCOCCUS:

<b>Clínica y diagnóstico</b>	Clínica más frecuente: meningitis (en ocasiones sin meningismo).
	LCR: escasos leucocitos, glucosa normal o baja. Test antigénico frente a criptococo positivo (aglutinación de látex, que puede ser también positiva en plasma, pero no sirve para monitorizar el tratamiento).
	Puede producir neumonía.

<b>Infección aguda durante tratamiento</b>	Tratamiento antifúngico de inducción.	De elección: anfotericina B (1 mg/kg/día IV) + 5-fluocitosina (100 mg/kg/día/4 dosis, vo, monitorizando entre 40-60 mcg/mL, por riesgo de mielosupresión) durante 6-10 semanas (NE 2, GR B).
		Alternativa: anfotericina B liposomal (5 mg/kg/día IV) + fluocitosina.
		Punción lumbar de control a las 2 semanas de iniciar la inducción: si positiva continuar con régimen de inducción con controles cada 2 semanas hasta esterilidad del LCR. Si negativo en primer control se puede suspender a las 4 semanas.
	Consolidación	Fluconazol 10-12 mg/kg/día 8 semanas (NE 1, GR A).
	Mantenimiento	Fluconazol 6 mg/kg/día 6-12 meses (NE 2, GR C).
	Si no hay afectación del sistema nervioso central (salvo infección diseminada (2 localizaciones no contiguas o título de antígeno superior a 1:512) o infiltrados pulmonares difusos): fluconazol aislado durante 3 meses.	
	Manejo de la hipertensión intracraneal (determina el pronóstico).	

- True DG, Penmetcha M, Peckham SJ. Disseminated cryptococcal infection in rheumatoid arthritis treated with methotrexate and infliximab. J Rheumatol 2002;29:1561-3.
- Hage CA, Wood KL, Winer-Muram HT, Wilson SJ, Sarosi G, Knox KS. Pulmonary cryptococcosis after initiation of anti-tumor necrosis factor-alpha therapy. Chest 2003;124:2395-7.
- Murai H, Tokunaga H, Kubo I, Kawajiri M, Iwaki T, Taniwaki T, et al. Myeloradiculitis caused by Cryptococcus neoformans infection in a patient with ulcerative colitis: a neuropathological study. J Neurol Sci 2006;247:236-8.
- Munoz P, Giannella M, Valerio M, Soria T, Diaz F, Longo JL, et al. Cryptococcal meningitis in a patient treated with infliximab. Diagn Microbiol Infect Dis 2007;57:443-6.

## 7.5.- HISTOPLASMA:

<b>Clínica y diagnóstico</b>	Norteamérica, cuenca del río de la Plata (Argentina), África central.
	Hallazgo incidental en RX de tórax.
	Puede presentarse como infección diseminada.
	Extremar precauciones en pacientes con historia reciente (2 años) de histoplasmosis a la hora de iniciar antiTNF: considerar profilaxis con itraconazol.
	El antígeno polisacárido en fluidos corporales (incluido LCR) es más precoz que la serología (que puede ser negativa en inmunodeprimidos y tardar 2-6 semanas en positivizarse) y sirve para monitorizar el tratamiento.
En pacientes con antecedentes de histoplasmosis, realizar antígeno de Histoplasma en orina antes de iniciar antiTNF y cada 2-3 meses tras su inicio.	
Si incremento en el antígeno urinario: buscar signos y síntomas de enfermedad activa.	
Si persistencia de elevación: iniciar empíricamente antifúngico si se mantiene el antiTNF.	
<b>Infección aguda durante tratamiento</b>	De elección: anfotericina B liposomal 3 semanas, seguida de itraconazol 2-3 meses. De segunda línea: anfotericina B seguida de itraconazol. Enfermedad leve: ketoconazol 3-6 meses.

- Lee JH, Slifman NR, Gershon SK, Edwards ET, Schwieterman WD, Siegel JN, et al. Life-threatening histoplasmosis complicating immunotherapy with tumor necrosis factor alpha antagonists infliximab and etanercept. *Arthritis and rheumatism* 2002;46:2565-70.
- Nakelchik M, Mangino JE. Reactivation of histoplasmosis after treatment with infliximab. *The American journal of medicine* 2002;112:78.
- Wood KL, Hage CA, Knox KS, Kleiman MB, Sannuti A, Day RB, et al. Histoplasmosis after treatment with anti-tumor necrosis factor-alpha therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167: 1279-82.
- Jain VV, Evans T, Peterson MW. Reactivation histoplasmosis after treatment with anti-tumor necrosis factor alpha in a patient from a nonendemic area. *Respir Med* 2006;100: 1291-3.



## 7.6.- PNEUMOCYSTIS JIROVECI:

Riesgo en la EI	Riesgo infeccioso muy elevado en caso de linfopenia $< 600 /\text{mm}^3$ y, especialmente $\text{CD4} < 300 /\text{mm}^3$ : <b>monitorización hematológica.</b>
	Incremento de riesgo con antiTNF: media entre introducción y neumonía de 8'5 semanas.
Clínica y diagnóstico	Neumonía intersticial, con fiebre, disnea, tos y pérdida de peso.
	Diagnóstico por identificación en secreciones broncoalveolares mediante microscopio estándar e inmunofluorescencia. PCR: alta sensibilidad y especificidad.

Prevención	No existen vacunas.	
	Medidas generales: nutrición, optimización de tratamiento inmunomodulador.	
	Triple terapia inmunomoduladora (con inhibidor de la calcineurina o antiTNF)	Cotrimoxazol 3 veces / semana (NE 4, GR D).
	Doble terapia (con inhibidor de la calcineurina o antiTNF) Corticoides a dosis elevadas durante más de 3 meses Corticoides a dosis elevadas + Azatioprina / 6-mercaptopurina o metotrexate	No existe consenso, pero suele recomendarse dada la falta de toxicidad y la gravedad de la infección.
	Linfopenia $< 600 /\text{mm}^3$ y/o $\text{CD4} < 300 /\text{mm}^3$	Cotrimoxazol 3 veces / semana.
Infección aguda durante tratamiento	De elección: cotrimoxazol 3 semanas.	
	De segunda elección: pentamidina intravenosa (vigilar interacciones medicamentosas).	
	Alternativa: clindamicina + primaquina.	

- Bernstein CN, Kolodny M, Block E, Shanahan F. Pneumocystis carinii pneumonia in patients with ulcerative colitis treated with corticosteroids. *Am J Gastroenterol* 1993;88:574–7.
- Stenger AA, Houtman PM, Bruyn GA, Eggink HF, Pasma HR. Pneumocystis carinii pneumonia associated with low dose methotrexate treatment for rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1994;23:51–3.
- Quan VA, Saunders BP, Hicks BH, Sladen GE. Cyclosporin treatment for ulcerative colitis complicated by fatal Pneumocystis carinii pneumonia. *Bmj* 1997;314:363–4.
- Scott AM, Myers GA, Harms BA. Pneumocystis carinii pneumonia postrestorative proctocolectomy for ulcerative colitis: a role for perioperative prophylaxis in the cyclosporine era? Report of a case and review of the literature. *Dis Colon Rectum* 1997;40:973–6.
- DiRienzo AG, van Der Horst C, Finkelstein DM, Frame P, Bozzette SA, Tashima KT. Efficacy of trimethoprim-sulfamethoxazole for the prevention of bacterial infections in a randomized prophylaxis trial of patients with advanced HIV infection. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2002;18:89–94.
- Tai TL, O'Rourke KP, McWeeney M, Burke CM, Sheehan K, Barry M. Pneumocystis carinii pneumonia following a second infusion of infliximab. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41:951–2.
- Takenaka R, Okada H, Mizuno M, Nasu J, Toshimori J, Tatsukawa M, et al. Pneumocystis carinii pneumonia in patients with ulcerative colitis. *J Gastroenterol* 2004;39:1114–5.
- De Castro N, Neuville S, Sarfati C, Ribaud P, Derouin F, Gluckman E, et al. Occurrence of Pneumocystis jiroveci pneumonia after allogeneic stem cell transplantation: a 6- year retrospective study. *Bone Marrow Transplant* 2005;36: 879–83.
- Campbell S, Travis S, Jewell D. Cyclosporin use in acute ulcerative colitis: a long-term experience. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005;17:79–84.
- Green H, Paul M, Vidal L, Leibovici L. Prophylaxis of Pneumocystis pneumonia in immunocompromised non-HIVinfected patients: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Mayo Clinic proceedings* 2007;82:1052–9.
- Sharma K, Rao P, Krishnamurthy P, Ali SA, Beck G. Pneumocystis carinii jiroveci pneumonia following infliximab infusion for Crohn disease: emphasis on prophylaxis. *South Med J* 2007;100:331–2.
- Poppers DM, Scherl EJ. Prophylaxis against Pneumocystis pneumonia in patients with inflammatory bowel disease: toward a standard of care. *Inflammatory bowel diseases* 2008;14:106–13.

## CAPÍTULO VIII: INFECCIONES PARASITARIAS

---

---

8.1.- GENERALIDADES.

8.2.- STRONGYLOIDES.

8.3.- TOXOPLASMA.

## 8.1.- GENERALIDADES:

<b>Riesgo en la EI</b>	Especialmente en caso de procedencia de áreas endémicas o viaje a las mismas.
<b>Screening</b>	No indicado antes del tratamiento inmunosupresor (NE 5, GR D). Valorar en pacientes procedentes de áreas endémicas y en caso de antecedentes de infección previa.
<b>Prevención</b>	No hay vacunas. Informar siempre del riesgo de viajar a estas zonas. Evitar zonas rurales y viajes largos.

- Greef ED, Vandenplas Y, Veereman-Wauters G. Opportunistic infections in paediatric inflammatory bowel disease patients. Arch Dis Child 2012;97:5-7.

## 8.2.- STRONGYLOIDES:

<b>EII</b>	Infecciones graves si inmunosupresión.
<b>Clínica</b>	<p>Hemorragia alveolar y enfermedad diseminada en pacientes con altas dosis de corticoides / inmunomoduladores (superinfección).</p> <p>Sospechar en todo paciente procedente de área endémica que presente neumonía (puede presentarse incluso años tras adquirir la infección). En estadios iniciales la clínica es escasa. En casos severos la clínica digestiva es frecuente: sangrado intestinal (confusión con brote de enfermedad inflamatoria, con incremento erróneo de la inmunosupresión).</p> <p>Infecciones bacterianas asociadas: sepsis por gramnegativos por transporte de bacterias en el interior de las larvas. Buscar infección parasitaria subyacente.</p>
<b>Screening</b>	<p>Hemograma para valorar eosinofilia (puede ser menor por el tratamiento corticoideo).</p> <p>Larvas en heces o líquido duodenal: principal método diagnóstico. La sensibilidad aumenta al 100% con 7 muestras. En caso de diseminación pueden observarse larvas en el esputo.</p> <p>Serología: si microscopía directa persistentemente negativa.</p> <p>IgG normalmente positiva en caso de diseminación. Reacciones cruzadas con nematodosis.</p>
<b>Sospecha de infección previa a inmunosupresor</b>	Inicio empírico de ivermectina o imidazol, con control del paciente por infectólogos expertos, en caso de clínica compatible y/o serología positiva y/o parasitológico positivo y/o hipereosinofilia de etiología desconocida en paciente viajero (NE 5, GR D).
<b>Infección aguda durante tratamiento</b>	<p>Inicio rápido de ivermectina parenteral en caso de sospecha de diseminación, 2-3 días.</p> <p>De 2ª elección: albendazol.</p>

- Narciso-Schiavon JL, Martinez JD, Lemos LVB, Poletti PB, Sipahi HM, Guz B. Strongylides hyperinfection simulating inflammatory bowel disease. Gastroenterol Endosc Dig 2007; 26 (4): 133-5.
- Shomron BH, Bujanover Y, Goldstein S, Nadler M, Lang A, Kopylov U, Katz L, Lahat A, Schwartz E, Avidan B. Travel-Associated Health Risks for Patients With Inflammatory Bowel Disease. Clin Gastroenterol Hepat 2012; 10 (2): 160-5.

### 8.3.- TOXOPLASMA:

<b>Clínica</b>	Encefalitis focal.	
	Diagnóstico definitivo: clínica compatible, prueba de imagen (1 ó más lesiones con efecto masa en RMN-TAC) y detección de microorganismo en biopsia cerebral.	
<b>Screening</b>	Serología	IgG +: infección pasada.
		IgM -: suele excluir infección reciente.
		IgM +: puede persistir hasta 18 meses tras la infección aguda.
<b>Infección aguda durante tratamiento</b>	De elección: Dosis de choque de pirimetamina, seguida de pirimetamina-sulfadiacina durante 3 semanas. Asociar ácido fólico (supresión de médula ósea).	
	Segunda elección: clindamicina + pirimetamina + ácido fólico.	
	Iniciar el tratamiento de forma empírica, apoyándose en la respuesta clínica y radiológica al mismo y en la ausencia de diagnóstico alternativo.	
	Se realizará biopsia cerebral en los pacientes con mala respuesta.	

- Abraham C, Medzhitov R. Interactions between the host innate immune system and microbes in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2011; 140 (6): 1729-37.
- Shapira Y, Agmon-Levin N, Selmi C, Petrikova J, Barzilai O, Ram M, Bizzaro N, Valentini G, Matucci-Cerinic M, Anaya JM, Porat Katz B, Shoenfeld Y. Prevalence of anti-toxoplasma antibodies in patients with autoimmune diseases. *J Autoim* 2012 online (<http://dx.doi.org/10-1016/j.jaut.2012.01.001>).

## CAPÍTULO IX: INFECCIONES POR MICOBACTERIAS

---

---

- 9.1.- TUBERCULOSIS.
- 9.2.- OTRAS MICOBACTERIAS.

## 9.1.- TUBERCULOSIS:

Riesgo en la EII	Una de las infecciones crónicas graves más prevalentes a nivel mundial, con incidencia en aumento y aparición de formas extremadamente resistentes.	
	Riesgo superior en la EII por uso de inmunomoduladores y, especialmente, antiTNF.	
	AntiTNF	Infección extrapulmonar > 55%.
		Infección diseminada > 25%.
Mortalidad > 13%.		

Screening	Búsqueda activa de TBC latente mediante exploración física, RX de tórax y Mantoux y/o tests de liberación de interferón gamma (TIGRA) antes de iniciar corticoides, inmunomoduladores y, especialmente, antiTNF (NE 1b, GR A) (disminuye incidencia en un 78%).
	Registrar en la historia clínica el país de procedencia, la existencia de estancias prolongadas en países con alta endemidad, contactos previos conocidos con pacientes infectados, Mantoux previos (fecha y medida) y fecha de administración de la última dosis de BCG.
	El resultado de la intradermorreacción de Mantoux debe indicarse mediante la medición de la induración en milímetros. Si es negativo se indicarán los milímetros exactos en lugar de indicar "negativo".
	En pacientes inmunodeprimidos se realizará un 2º Mantoux a las 1-8 semanas del previo si éste es negativo (NE 5, GR D).



<b>TBC latente</b>	Mantoux positivo inicial o tras el booster, sin infección de TBC activa radiológica (calcificación superior a 5 mm, engrosamiento pleural, opacidades lineales).
	Retrasar el tratamiento con antiTNF al menos 3 semanas tras el inicio del tratamiento frente a TBC, con supervisión de infectólogos pediátricos expertos (NE 5, GR D).
	Se debe iniciar en el momento del diagnóstico de TBC latente el tratamiento completo para la misma (NE 1b, GR A), que dependerá de las recomendaciones locales sobre resistencias y de la situación del paciente (NE 5, GR D).
	Si alta sospecha clínica de tuberculosis, iniciar profilaxis independientemente de Mantoux (aunque sea negativo).
<b>Profilaxis</b>	Considerar posibilidad de cepas multirresistentes en función de la procedencia geográfica del paciente y su historia previa.
	La profilaxis con isoniacida (INH) durante 6-9 meses no siempre previene la infección: emplear régimen más agresivo en pacientes de riesgo, incluyendo los pacientes procedentes de África subsahariana.
	Monitorizar síntomas clínicos de tuberculosis activa (NE 4, GR D).
<b>Infección aguda durante tratamiento (I)</b>	Considerar siempre posible TBC si fiebre persistente o deterioro clínico (aunque no sugiera TBC) durante el tratamiento inmunomodulador.
	Si se confirma el diagnóstico suspender antiTNF e iniciar tratamiento antituberculoso, con supervisión por infectólogos / neumólogos pediátricos expertos. En caso necesario pueden reintroducirse los antiTNF a los 2 meses con tratamiento antituberculoso directamente observado (NE 4, GR D), (lo ideal: completar tratamiento frente a TBC antes de iniciar antiTNF).
	Se han descrito casos aislados de reacción paradójica, con empeoramiento clínico al suspender los antiTNF, por recuperación de inflamación dependiente de TNF, pese a mejoría microbiológica. En estos casos la clínica mejoró con la reintroducción de los antiTNF.

<b>Infección aguda durante tratamiento (II)</b>	Salvo en la TBC multirresistente y extremadamente resistente, no es preciso suspender 5-ASA, corticoides ni azatioprina o metotrexate (NE 4, GR D).
	Monitorización clínica y bioquímica fundamental, aunque no hay estudios que indiquen un mayor riesgo de hepatotoxicidad por INH en la EII (NE 4, GR C). En otras poblaciones afecta al 0'15% de los pacientes (independiente de modificaciones de la dosis).
	Suspender o cambiar el tratamiento si se elevan las transaminasas más de x3 (incrementos menores se dan en un 10-20%), con síntomas de hepatitis o ictericia (o en caso de incrementos mayores de x5 asintomáticos).

<b>Mantoux</b>	Mantoux positivo: induración con tamaño igual o superior a 5 mm.
	Falsos negativos Tratamiento corticoideo > 1 mes. Inmunomoduladores > 3 meses. EII activa sin inmunosupresión.
	Falsos positivos BCG previa en menores de 30 años. Sensibilización a micobacterias no tuberculosas. Booster en infectados por micobacterias no tuberculosas.
	Realizar booster a las 1-8 semanas del primer Mantoux en todos los pacientes con EII (diagnostica un 15% de casos adicionales de TBC latente). Hasta un 71% de anergia en la EII sin booster.

<b>Tests liberación de Interferón Gamma para tuberculosis (TIGRA)</b>  <b>(I)</b>	Detectan 2 proteínas de <i>M.tuberculosis</i> : ESAT-6 y CFP-10 (ausentes en BCG y la mayoría de micobacterias ambientales).		
	Técnicas	Quantiferon-TB Gold In-Tube® (Cellestis Limited, Carnegie, Victoria, Australia).	ELISA tras estimulación de muestras de sangre con antígenos específicos.
		T-SPOT-TB® (Oxford Immunotec, Oxford, UK).	ELISPOT (detección del número de células que producen IFN-gamma) tras estimular células mononucleares aisladas de sangre periférica.
Más sensibles y específicos que el Mantoux en inmunocompetentes. Necesarios más estudios en inmunodeprimidos.			

<b>Tests liberación de Interferón Gamma para tuberculosis (TIGRA)</b>  <b>(II)</b>	Control positivo: detección de casos de anergia (especialmente útil en inmunodeprimidos y en pacientes con EII).	
	Falsos negativos en pacientes con recuentos inferiores a 100 células T / mm <sup>3</sup> .	
	Sensibilidad similar al Mantoux en pacientes vacunados con BCG pero sensibilidad muy superior (de elección TIGRA si está disponible) (NE 4, G D).	
	Ausencia de efecto booster (evita controles y tratamientos innecesarios, así como segunda visita para lectura del test).	
	Mayor capacidad para predecir progresión a TBC activa (15% de positivos).	
	Desventaja: necesidad de laboratorio validado y sistema de transporte y almacenamiento adecuados.	

- Hernandez-Cruz B, Ponce-de-Leon-Rosales S, Sifuentes-Osornio J, Ponce-de-Leon-Garduno A, Diaz-Jouanen E. Tuberculosis prophylaxis in patients with steroid treatment and systemic rheumatic diseases. A case-control study. *Clin Exp Rheumatol* 1999;17:81–7.
- Dye C, Scheele S, Dolin P, Pathania V, Raviglione MC. Consensus statement. Global burden of tuberculosis: estimated incidence, prevalence, and mortality by country. WHO Global Surveillance and Monitoring Project. *Jama* 1999;282:677–86.
- Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwieterman WD, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001;345:1098–104.
- Broekmans JF, Migliori GB, Rieder HL, Lees J, Ruutu P, Loddenkemper R, et al. European framework for tuberculosis control and elimination in countries with a low incidence. Recommendations of the World Health Organization (WHO), International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD) and Royal Netherlands Tuberculosis Association (KNCV) Working Group. *Eur Respir J* 2002;19:765–75.
- Jasmer RM, Nahid P, Hopewell PC. Clinical practice. Latent tuberculosis infection. *N Engl J Med* 2002;347:1860–6.
- Vanhoof J, Landewe S, Van Wijngaerden E, Geusens P. High incidence of hepatotoxicity of isoniazid treatment for tuberculosis chemoprophylaxis in patients with rheumatoid arthritis treated with methotrexate or sulfasalazine and anti-tumour necrosis factor inhibitors. *Annals of the rheumatic diseases* 2003;62:1241–2.
- Obrador A, Lopez San Roman A, Munoz P, Fortun J, Gassull MA. Consensus guideline on tuberculosis and treatment of inflammatory bowel disease with infliximab. Spanish Working Group on Crohn Disease and Ulcerative Colitis. *Gastroenterol Hepatol* 2003;26:29–33.
- Ewer K, Deeks J, Alvarez L, Bryant G, Waller S, Andersen P, et al. Comparison of T-cell-based assay with tuberculin skin test for diagnosis of Mycobacterium tuberculosis infection in a school tuberculosis outbreak. *Lancet* 2003;361:1168–73.
- Hommes DW, van Deventer SJ. Infliximab therapy in Crohn's disease: safety issues. *Neth J Med* 2003;61:100–4.
- Carmona L, Gomez-Reino JJ, Rodriguez-Valverde V, Montero D, Pascual-Gomez E, Mola EM, et al. Effectiveness of recommendations to prevent reactivation of latent tuberculosis infection in patients treated with tumor necrosis factor antagonists. *Arthritis and rheumatism* 2005;52:1766–72.
- Rampton DS. Preventing TB in patients with Crohn's disease needing infliximab or other anti-TNF therapy. *Gut* 2005;54: 1360–2.
- Dye C, Watt CJ, Bleed DM, Hosseini SM, Raviglione MC. Evolution of tuberculosis control and prospects for reducing tuberculosis incidence, prevalence, and deaths globally. *Jama* 2005;293:2767–75.
- Mazurek GH, Jereb J, Lobue P, Iademarco MF, Metchock B, Vernon A. Guidelines for using the QuantiFERON-TB Gold test for detecting Mycobacterium tuberculosis infection, United States. *MMWR Recomm Rep* 2005;54:49–55.
- Hamdi H, Mariette X, Godot V, Weldingh K, Hamid AM, Prejean MV, et al. Inhibition of anti-tuberculosis T-lymphocyte function with tumour necrosis factor antagonists. *Arthritis Res Ther* 2006;8:R114.

- Sichletidis L, Settas L, Spyrtos D, Chloros D, Patakas D. Tuberculosis in patients receiving anti-TNF agents despite chemoprophylaxis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006;10:1127–32.
- Saliu OY, Sofer C, Stein DS, Schwander SK, Wallis RS. Tumornecrosis- factor blockers: differential effects on mycobacterial immunity. *J Infect Dis* 2006;194:486–92.
- Menzies D, Pai M, Comstock G. Meta-analysis: new tests for the diagnosis of latent tuberculosis infection: areas of uncertainty and recommendations for research. *Ann Intern Med* 2007;146: 340–54.
- Gomez-Reino JJ, Carmona L, Angel Descalzo M. Risk of tuberculosis in patients treated with tumor necrosis factor antagonists due to incomplete prevention of reactivation of latent infection. *Arthritis and rheumatism* 2007;57:756–61.
- Naseer A, Naqvi S, Kampmann B. Evidence for boosting Mycobacterium tuberculosis-specific IFN-gamma responses at 6 weeks following tuberculin skin testing. *Eur Respir J* 2007;29:1282–3.
- Aberra FN, Stettler N, Brensinger C, Lichtenstein GR, Lewis JD. Risk for active tuberculosis in inflammatory bowel disease patients. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:1070–5.
- Hatemi G, Melikoglu M, Fresko I, Masatlioglu S, Tascilar K, Yazici H. Infliximab does not suppress the tuberculin skin test (purified protein derivative). *J Rheumatol* 2007;34:474–80.
- Piana F, Ruffo Codecasa L, Baldan R, Miotto P, Ferrarese M, Cirillo DM. Use of T-SPOT.TB in latent tuberculosis infection diagnosis in general and immunosuppressed populations. *New Microbiol* 2007;30:286–90.
- Takahashi H, Shigehara K, Yamamoto M, Suzuki C, Naishiro Y, Tamura Y, et al. Interferon gamma assay for detecting latent tuberculosis infection in rheumatoid arthritis patients during infliximab administration. *Rheumatol Int* 2007;27:1143–8.
- Theis VS, Rhodes JM. Review article: minimizing tuberculosis during anti-tumour necrosis factor-alpha treatment of inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27: 19–30.
- Schoepfer AM, Flogerzi B, Fallegger S, Schaffer T, Mueller S, Nicod L, et al. Comparison of interferon-gamma release assay versus tuberculin skin test for tuberculosis screening in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2008;103: 2799–806.
- Matulis G, Juni P, Villiger PM, Gadola SD. Detection of latent tuberculosis in immunosuppressed patients with autoimmune diseases: performance of a Mycobacterium tuberculosis antigen- specific interferon gamma assay. *Annals of the rheumatic diseases* 2008;67:84–90.
- Bocchino M, Matarese A, Bellofiore B, Giacomelli P, Santoro G, Balato N, et al. Performance of two commercial blood IFNgamma release assays for the detection of Mycobacterium tuberculosis infection in patient candidates for anti-TNF-alpha treatment. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008;27:907–13.
- Zabana Y, Domenech E, San Roman AL, Beltran B, Cabriada JL, Saro C, et al. Tuberculous chemoprophylaxis requirements and safety in inflammatory bowel disease patients prior to anti-TNF therapy. *Inflammatory bowel diseases* 2008;14:1387–91.

## 9.2.- OTRAS MICOBACTERIAS:

Riesgo en la EII	Especialmente con el uso de antiTNF (como <i>M.tuberculosis</i> ), tanto infliximab como adalimumab.
	Datos de la FDA: 10.7/100.000 habitantes para micobacterias no tuberculosas frente a 108.1/100.000 habitantes para <i>M.tuberculosis</i> (datos de población general).
	Datos de la IDSA (Infectious Diseases Society of America) en pacientes adultos: prácticamente el doble de incidencia que la infección tuberculosa, siendo el más frecuente <i>M.avium</i> (datos para EII).
Clínica	Patología pulmonar. Adenopatías.
	Las infecciones subclínicas son mucho menos frecuentes que la tuberculosis latente y las infecciones son menos virulentas que en el caso de la tuberculosis.
Actitud	En caso de enfermedad activa iniciar antiTNF sólo si se administra de forma concomitante tratamiento frente a la micobacteria (NE 5, GR D).

- Adams R, Remington J, Steinberg J, et al. Tropical fish aquariums. A source of Mycobacterium marinum infections resembling sporotrichosis. JAMA. 1970;211: 457-61.
- King A, Fairley J, Rasmussen J. Disseminated cutaneous Mycobacterium marinum infections. Int J Dermatol. 1983;119:268-70.
- Gluckman S. Mycobacterium marinum. Clin Dermatol. 1995;13:273-276.
- Kean J, Gershon S, Wise R, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. N Eng J Med. 2001;345:1098-104.
- Rallis E, Koumantaki-Mathioudaki E, Frangoulis E, et al. Severe sporotrichoid fish tank granuloma following infliximab therapy. Am J Clin Dermatol. 2007;8: 385-8.
- Winthrop K, Chang E, Yamashita S, et al. Nontuberculous mycobacteria infections and anti-tumor necrosis factor alpha therapy. Emerg Infect Dis. 2009;15: 1556-61.
- Ramos JM, García-Sepulcre MF, Rodríguez JC, et al. Mycobacterium marinum infection complicated by anti-tumour necrosis factor therapy. J Med Microbiol. 2010;59: 617-21.

## CAPÍTULO X: VIAJES INTERNACIONALES

---

---

- 10.1.- MEDIDAS GENERALES.
- 10.2.- VACUNACIÓN. GENERALIDADES.
- 10.3.- VACUNAS ESPECÍFICAS.

## 10.1.- MEDIDAS GENERALES:

Riesgos principales	Recaída, exacerbación o complicación de la EII por	Infecciones gastrointestinales. Pérdida de adhesión terapéutica.
		Cambios alimentarios. Pérdida de medicación.
Infecciones endémicas, con mayor riesgo en caso de inmunosupresión.		
Consulta previa al viaje	Valoración de riesgos según itinerario, tipo de viaje, tiempo de estancia, situación del paciente y grado de inmunosupresión.	
	Si tratamiento inmunomodulador: evitar países endémicos para fiebre amarilla (vacuna de virus vivos atenuados), que incluyen Sudamérica y África subsahariana, fundamentalmente. Redactar documento para el paciente que incluya un resumen de su historial, medicación actual y medidas a tomar en caso de exacerbación de la EII en lugares remotos.	
Consulta tras el viaje	Hemograma: para identificar eosinofilia y otras alteraciones.	
	Coprocultivo: para identificar enteropatógenos. Parásitos en heces (mínimo x3), incluyendo <i>Cryptosporidium</i> . Infección más común en pacientes con diarrea prolongada. Valorar siempre <i>Strongyloides</i> si viaje a zona endémica.	
Riesgo de infección	Escasos estudios en pacientes con EII. Efecto desconocido de los inmunomoduladores (NE 5, GR D).	
	Gérmenes enteropatógenos	Reactivación de EII inactiva (NE 4, GR C). Primer brote en pacientes no diagnosticados (observado con <i>Salmonella</i> , <i>Shigella</i> y <i>Yersinia</i> ).
Consumir siempre agua embotellada y abierta ante el viajero. No tomar hielo. Evitar nadar en zonas que puedan estar contaminadas.		



<b>TBC</b>	Mayor riesgo en viajes internacionales (similar a la población local en viajes prolongados), con manifestación incluso meses o años tras el viaje (NE 2, GR B).	
	Si viaje con duración > 1 mes y/o tratamiento inmunomodulador y/o posible exposición prolongada a pacientes con TBC activa.	Mantoux y/o TIGRA antes del viaje (2 pruebas si Mantoux, NE 5, GR D). Si resultado negativo, repetir test a las 10 semanas del regreso.
<b>Diarrea del viajero</b>	Problema de salud más frecuente en relación con viajes internacionales.	
	Duración	Habitual: 1 semana.
		10%: 2 semanas o superior.
		5%: superior a 4 semanas.
	Riesgo en la EII: desconocido, pero puede confundirse con exacerbación.	
Riesgo por inmunomoduladores: superior para <i>Salmonella</i> , <i>Cryptosporidium</i> , <i>Microspora</i> , <i>Isospora</i> y <i>Cyclospora</i> . No se recomienda la rifamixina oral. Si diarrea del viajero durante el viaje: tratamiento precoz con azitromicina y buscar asistencia médica. Si persiste la clínica a pesar del tratamiento más de 48 h, obligatorio realizar análisis de heces y parasitológico (NE 5, GR D).		
<b>Paludismo / malaria</b>	No hay un riesgo superior en la EII, independientemente del tratamiento (excepciones: anesplenia, embarazo, VIH asociado).	
	Medidas preventivas: como en población general (fundamental la quimioprofilaxis y evitar picaduras de mosquitos (no sólo por malaria, sino por sobreinfección bacteriana)).	
	Muy importante: comprobar interacción de antimaláricos con el tratamiento de la EII y viceversa.	

- Treacher DF, Jewell DP. Yersinia colitis associated with Crohn's disease. *Postgrad Med J* 1985;61:173-4.
- Afzalpurkar RG, Schiller LR, Little KH, Santangelo WC, Fordtran JS. The self-limited nature of chronic idiopathic diarrhea. *N Engl J Med* 1992;327:1849-52.
- DuPont HL, Capsuto EG. Persistent diarrhea in travelers. *Clin Infect Dis* 1996;22:124-8.
- Thielman NM, Guerrant RL. Persistent diarrhea in the returned traveler. *Infect Dis Clin North Am* 1998;12:489-501.
- Kilhamn J, Brevinge H, Svennerholm AM, Jertborn M. Immune responses in ileostomy fluid and serum after oral cholera vaccination of patients colectomized because of ulcerative colitis. *Infect Immun* 1998;66:3995-9.
- Cobelens FG, van Deutekom H, Draayer-Jansen IW, Schepp- Beelen AC, van Gerven PJ, van Kessel RP, et al. Risk of infection with Mycobacterium tuberculosis in travellers to areas of high tuberculosis endemicity. *Lancet* 2000;356:461-5.
- Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. American Thoracic Society. *MMWR Recomm Rep* 2000;49:1-51.
- Okhuysen PC. Traveler's diarrhea due to intestinal protozoa. *Clin Infect Dis* 2001;33:110-4. 399.
- Castelli F, Pezzoli C, Tomasoni L. Epidemiology of travelers' diarrhea. *J Travel Med* 2001;8:S26-30.
- Loutfy MR, Wilson M, Keystone JS, Kain KC. Serology and eosinophil count in the diagnosis and management of strongyloidiasis in a non-endemic area. *Am J Trop Med Hyg* 2002;66: 749-52.
- Stallmach A, Carstens O. Role of infections in the manifestation or reactivation of inflammatory bowel diseases. *Inflammatory bowel diseases* 2002;8:213-8.
- Adedayo O, Grell G, Bellot P. Hyperinfective strongyloidiasis in the medical ward: review of 27 cases in 5 years. *South Med J* 2002;95:711-6.
- Kilhamn J, Lundin SB, Brevinge H, Svennerholm AM, Jertborn M. T- and B-cell immune responses of patients who had undergone colectomies to oral administration of Salmonella enterica serovar Typhi Ty21a vaccine. *Clin Diagn Lab Immunol* 2003;10:426-30.
- Adachi JA, Ericsson CD, Jiang ZD, DuPont MW, Martinez- Sandoval F, Knirsch C, et al. Azithromycin found to be comparable to levofloxacin for the treatment of US travelers with acute diarrhea acquired in Mexico. *Clin Infect Dis* 2003;37:1165-71.
- Guidelines for the investigation of contacts of persons with infectious tuberculosis. Recommendations from the National Tuberculosis Controllers Association and CDC. *MMWR Recomm Rep* 2005;54:1-47.
- Hill DR, Ericsson CD, Pearson RD, Keystone JS, Freedman DO, Kozarsky PE, et al. The practice of travel medicine: guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2006;43:1499-539.
- Khan S, Erlichman J, Rand EB. Live virus immunization after orthotopic liver transplantation. *Pediatr Transplant* 2006;10: 78-82.

## 10.2.- VACUNACIÓN. GENERALIDADES:

<b>Si no inmunosupresión</b>	Recomendaciones para viajeros sanos. Según destino y tipo de viaje (NE 5, GR D).
<b>Vacunas inactivadas</b>	Pueden administrarse.
	Momento ideal: antes del inicio del tratamiento inmunomodulador (NE 4, GR C).  Vacuna polisacárida tifoidea parenteral. Vacuna polisacárida meningocócica. Cólera oral de virus muertos. Encefalitis japonesa inactivada. Encefalitis por garrapatas inactivada.
<b>Vacunas de virus vivos (incluye exposición familiar)</b>	No seguras (posibilidad de enfermedad incluso atenuadas) (NE 5, GR D). Tifoidea Ty21a. Fiebre amarilla. Gripe atenuada de virus vivos. BCG.

### 10.3.- VACUNAS ESPECÍFICAS:

<b>Tétanos</b>	<p>↓ respuesta, independientemente del tratamiento (tanto en EC como CU).</p>
<b>Fiebre tifoidea</b>	<p><b><i>Salmonella enterica serovar Typhi Ty21a</i></b>: colonización colónica (respuesta ↓ en colectomizados).</p> <p><b>Vacuna inactivada polisacárida parenteral <i>S.typhi Vi</i></b>: resultado similar a controles (NE 2b, GR C).</p> <p><b>De elección en colectomizados</b> (NE 5, GR D).</p>
<b>Fiebre amarilla</b>	<p><b>Contraindicada</b> en inmunodeprimidos y en &lt; 9 meses de edad: riesgo de encefalitis posvacunal.</p> <p>Viaje imprescindible y no se puede vacunar: remitir carta en castellano, francés e inglés a <b>Sanidad Exterior</b>, junto con historial resumido. Este documento no garantiza poder entrar en el país de destino.</p>
<b>Hepatitis A</b>	<p><b>Vacunar siempre.</b></p> <p>Respuesta desconocida: <b>serologías seriadas</b> (NE 5, GR D).</p>
<b>BCG</b>	<p>No recomendada de forma general en viajeros.</p> <p>Considerar en niños menores de 5 años que viajen a países con alta endemividad durante más de 1 año.</p>

## **CAPÍTULO XI: HIJOS DE MADRE CON ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL**

---

---

11.1.- ACTITUD FRENTE A LA VACUNACIÓN.

## 11.1.- ACTITUD FRENTE A LA VACUNACIÓN:

<b>Infliximab, adalimumab, certolizumab</b>	Cruza la placenta.
	Persiste en la sangre del neonato hasta 6 meses tras el parto.
	La vacuna de rotavirus (virus vivos) no debería administrarse.
	Otras vacunas de virus vivos se administran a los 12 meses de edad (varicela, triple vírica), por lo que pueden administrarse.
	Tras vacunación de varicela, si el adulto no está inmunizado y el niño presenta exantema, evitar contacto.
	Las vacunas inactivadas se pueden administrar de acuerdo con el calendario normal, independientemente de los inmunosupresores maternos durante el embarazo.
<b>AntiTNF, tiopurinas</b>	A los 7 meses de edad medir anticuerpos frente al toxoide tetánico y H.influenzae b en expuestos a antiTNF y/o tiopurinas en la gestación. Si los niveles son indetectables, dar dosis booster.

- Van der Woude CJ, Kolacek S, Dotan I, Øresland T, Vermeire S, Munkholm P, Mahadevan U, Mackillop L, Dignass A. European evidenced-based consensus on reproduction in inflammatory bowel disease. J Crohn's Colitis 2010; 4: 493–510

## **CAPÍTULO XII: PLANIFICACIÓN DE LA ACTUACIÓN ANTE UN PACIENTE CON EII**

---

---

12.1.- ESQUEMA DE ACTUACIÓN ANTE UN PACIENTE CON EII.

## 12.1.- ESQUEMA DE ACTUACIÓN ANTE UN PACIENTE CON EII:

<b>Anamnesis</b>	Historial de infecciones pasadas y presentes	Víricas: especialmente varicela y herpes simple recurrente.	
		Bacterianas: especialmente infecciones urinarias recurrentes, neumonías de repetición y otitis media.	
		Antecedentes de TBC o contacto.	
		Fúngicas: especialmente candidiasis oral y genital, así como intertrigo.	
	Parasitarias: incluyendo viajes internacionales.		
Factores de riesgo de infección	País de origen.		
	Contactos.		
	Viajes internacionales. Tratamiento previo inmunosupresor. Estado nutricional. Comorbilidades.		
Inmunización	Calendario vacunal (con fechas) y vacunas pendientes. Antecedentes de varicela. Vacunación antigripal, antineumocócica, VPH y VHA. BCG.		
Modo de vida	Viajes internacionales, vivienda, convivientes, etc.		
<b>Exploración física</b>	Completa, incluyendo:		
	Valoración nutricional.	Valoración odontológica.	Posibles signos de infección local o sistémica activa o pasada.



Exámenes complementarios	Generales al diagnóstico	Hemograma con morfología. Sedimento de orina. Serología VHA, VHB (antígeno HBs, anticuerpos antiHBs y antiHBc), VHC, VIH (serología y antígeno p24), VVZ. Mantoux y/o TIGRA. Toxina A y B de <i>C.difficile</i> . Coprocultivo.
	Específicos	Según los hallazgos de la anamnesis, exploración física y hallazgos generales. Ver apartados específicos para gérmenes concretos.

Plan general de actuación	Anamnesis, exploración física y pruebas complementarias.	Apartados 2.3 / 12.1. Específicos en función de hallazgos.
	Información al paciente y familiares sobre la enfermedad, riesgo infeccioso particular y prevención.	Apartados 1.1 / 1.2 / 1.3 / 1.4 / 2.1 / 2.2 / 2.3 / 3.1 / 3.2 / 3.3 / 3.4 / 3.5 / 4.1, 11.1. Específicos en función de cada paciente.
	Valorar de forma conjunta con la familia estrategias preventivas enfocadas al paciente.	Específicos en función de cada paciente.
	Planificación y aplicación de la inmunoprofilaxis.	Apartados 3.1 / 3.2 / 3.3 / 3.4 / 3.5 / 4.1 / 4.2 / 4.3.
	Planificación y aplicación de la quimioprofilaxis.	Apartados 5.4 / 5.7 / 5.8 / 5.12 / 7.6 / 9.1 / 10.1.
	Reevaluación continua del plan de actuación, especialmente con los cambios en el tratamiento y/o introducción de nuevos inmunomoduladores o terapia biológica.	
	Actuación frente a las infecciones intercurrentes. Rápido acceso al especialista.	Capítulos 5 / 6 / 7 / 8 / 9 / 10.
	Si clínica neurológica no olvidar los apartados 5.10 / 6.3 / 6.4 / 6.5 / 7.2 / 7.4 / 7.5 / 8.3.	

## CAPÍTULO XIII: USO DE ANTIBIÓTICOS EN LA EII

---

---

- 13.1.- GENERALIDADES.
- 13.2.- ENFERMEDAD DE CROHN.
- 13.3.- COLITIS ULCEROSA.
- 13.4.- OTRAS SITUACIONES.

### 13.1.- GENERALIDADES:

<b>Antibióticos</b>	Papel fundamental en el tratamiento de complicaciones infecciosas.	
	Beneficio en el tratamiento de la propia EII no bien establecido, aunque se usan en gran medida.	
	Base fisiopatológica: posible papel de bacterias luminales (disbiosis) y hongos (ASCAS en Crohn) en la EII.	
	Mecanismo de acción	Disminución de la concentración de bacterias y hongos en la luz intestinal.
		Alteración de la microbiota favoreciendo bacterias beneficiosas.
		Tratamiento de microabscesos.
		Disminución de la traslocación bacteriana.
	Efecto inmunomodulador.	
Riesgos	Selección de cepas resistentes y de gérmenes patógenos ( <i>Clostridium</i> , p. ej).	

### 13.2.- ENFERMEDAD DE CROHN:

Enfermedad activa	Estudios poco concluyentes.	
	Escaso beneficio de metronidazol (frente a <i>Bacteroides</i> , entre otros) o combinación de metronidazol y ciprofloxacino (frente a <i>E.coli</i> , entre otros) en el Crohn colónico (no en intestino delgado de forma aislada).	
	No supresión permanente de las bacterias eliminadas.	
	Tuberculostáticos	Posible relación entre Crohn y micobacterias. No efecto demostrado.
Rifamixina	Escasos estudios, no concluyentes.	
Recurrencia postquirúrgica	Se necesitan más estudios.	
	Base fisiopatológica: la recurrencia tiene lugar sólo si la mucosa se reexpone al contenido luminal (posible papel bacteriano).	
	Combinación de metronidazol + azatioprina es superior al metronidazol aislado.	
Enfermedad fistulizante	Escasos estudios.	
	Metronidazol en fístulas perianales simples de nueva aparición: remisión en > 50%.	
	Inconveniente: efectos adversos neurológicos.	
	Alternativas: ciprofloxacino o combinación.	
	Debe ir seguido del drenaje del absceso.	
En casos refractarios asociar AZA / 6-MP o antiTNF.		
La exclusión de abscesos mediante imagen y su eliminación mediante drenaje u otras técnicas debe preceder al tratamiento con antiTNF (NE2b, GR B).		

### 13.3.- COLITIS ULCEROSA:

---

Colitis ulcerosa	Beneficio no demostrado.
	Papel en las complicaciones sépticas asociadas a colitis fulminante. Posible papel de rifamixina o combinaciones de antibióticos, pero se necesitan más estudios.

### 13.4.- OTRAS SITUACIONES:

---

<b>Pouchitis</b>	Base fisiopatológica: sobrecrecimiento de bacterias comensales.
	Respuesta a metronidazol, ciprofloxacino y rifamixina.
	Ciprofloxacino: mejor tolerancia.
	Combinación de ciprofloxacino con metronidazol, tinidazol o rifamixina: posible efectividad en la enfermedad refractaria.
	En caso de resistencia a pesar de combinación: valorar en función de antibiograma de los gérmenes coliformes.
<b>Sobrecrecimiento bacteriano</b>	Común en la enfermedad de Crohn (estenosis, resección de válvula ileocecal, fistulas, etc).
	Efecto clínico variable con ciprofloxacino, metronidazol y rifamixina.
	Efecto transitorio.

- Gilat T, Hacoheh D, Lilos P, et al. Childhood factors in ulcerative colitis and Crohn's disease. An international cooperative study. *Scand J Gastroenterol* 1987;22:1009-24.
- Wurzelmann JI, Lyles CM, Sandler RS. Childhood infections and the risk of inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 1994;39:555-60.
- Andersen TF, Madsen M, Jorgensen J, et al. The Danish National Hospital Register. A valuable source of data for modern health sciences. *Dan Med Bull* 1999;46:263-8.
- Shanahan F. Inflammatory bowel disease: immunodiagnostics, immunotherapeutics, and ecotherapeutics. *Gastroenterology* 2001;120:622-35.
- Sullivan A, Edlund C, Nord CE. Effect of antimicrobial agents on the ecological balance of human microflora. *Lancet Infect Dis* 2001;1:101-14.
- Fanaro S, Chierici R, Guerrini P, et al. Intestinal microflora in early infancy: composition and development. *Acta Paediatr Suppl* 2003;91:48-55.
- Guarner F, Malagelada JR. Gut flora in health and disease. *Lancet* 2003;361:512-19.
- Loftus EV Jr. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology* 2004;126:1504-17.
- Card T, Logan RF, Rodrigues LC, et al. Antibiotic use and the development of Crohn's disease. *Gut* 2004;53:246-50.
- Bedford Russell AR, Murch SH. Could peripartum antibiotics have delayed health consequences for the infant? *Br J Obstet Gynaecol* 2006;113:758-65.
- Pedersen CB, Gotzsche H, Moller JO, et al. The Danish Civil Registration System. A cohort of eight million persons. *Dan Med Bull* 2006;53:441-9.
- Garcia Rodriguez LA, Ruigomez A, Panes J. Acute gastroenteritis is followed by an increased risk of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2006;130:1588e94.
- Hildebrand H, Malmborg P, Askling J, et al. Early-life exposures associated with antibiotic use and risk of subsequent Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 2008;43:961-6.
- Frisch M, Pedersen BV, Andersson RE. Appendicitis, mesenteric lymphadenitis, and subsequent risk of ulcerative colitis: cohort studies in Sweden and Denmark. *BMJ* 2009;338:716.
- Gradel KO, Nielsen HL, Schonheyder HC, et al. Increased short- and long-term risk of inflammatory bowel disease after salmonella or campylobacter gastroenteritis. *Gastroenterology* 2009;137:495-501.

## CAPÍTULO XIV: USO DE PROBIÓTICOS EN LA EII

---

---

### 14.1.- PROBIÓTICOS Y EII.



## 14.1.- PROBIÓTICOS Y EII:

Posibles usos	No evidencia en inducción de remisión / mantenimiento de remisión clínica o quirúrgica en la enfermedad de Crohn.	
	Efecto en la prevención de la pouchitis primaria y secundaria tras altas dosis de VSL-3 ® (adultos).	
	Crohn pediátrico: no se ha apreciado beneficio claro (estudios con <i>Lactobacillus GG</i> ).	
	Colitis ulcerosa: posible efecto similar a los 5-ASA.	
	Diarrea por <i>C.difficile</i> : se necesitan más estudios. No evidencia en la prevención de recurrencias.	
	Efecto en la prevención de diarrea asociada a antibióticos	<i>S.bouardii</i> 250 mg cada 12 horas.
	<i>L. rhamnosus GG</i> : 10 <sup>10</sup> ufc, c/12-24 h.	
	NE 1, GR A.	

Seguridad	<p>Microorganismos vivos y transferencia génica.</p> <p>Descritas bacteriemias con <i>Lactobacillus</i> y sepsis con <i>Bacillus</i>.</p> <p>Descritas fungemias con <i>S.bouardii</i> (la dosis debe ser inferior a 50 mg/kg/día).</p>
-----------	---

- Reiff C, Kelly D. Inflammatory bowel disease, gut bacteria and probiotic therapy. Int J Med Microbiol 2010; 300 (1): 25-33.

# ÍNDICE

CAPÍTULOS Y ESQUEMAS (I)		PÁGINA
<b>I.</b>	<b>Inmunología.</b>	2
1.1.	Respuesta inmune en la enfermedad inflamatoria intestinal.	3
1.2.	Efectos del tratamiento corticoideo.	4
1.3.	Efectos de los inmunosupresores.	5
1.4.	Efectos de los anti-TNF.	6
<b>II.</b>	<b>Riesgo infeccioso.</b>	7
2.1.	Agentes infecciosos relacionados con la patogénesis de la EII.	8
2.2.	Principales riesgos infecciosos.	9
2.3.	Malnutrición y riesgo infeccioso.	11
<b>III.</b>	<b>Directrices básicas.</b>	14
3.1.	Inmunoprofilaxis en la EII. Generalidades.	15
3.2.	¿EII equivale a inmunosupresión?	16
3.3.	Vacunas y tratamiento corticoideo.	17
3.4.	Vacunas y tratamiento inmunosupresor.	18
3.5.	Pauta básica de vacunación.	19

<b>CAPÍTULOS Y ESQUEMAS (II)</b>		<b>PÁGINA</b>
<b>IV.</b>	<b>Recomendaciones adicionales sobre vacunación.</b>	<b>22</b>
	4.1. Vacunas en convivientes.	23
	4.2. Pauta acelerada de vacunación en menores de 7 años.	24
	4.3. Pauta acelerada de vacunación en mayores de 7 años.	25
<b>V.</b>	<b>Infecciones virales.</b>	<b>26</b>
	5.1. Citomegalovirus.	27
	5.2. Virus de Epstein-Barr.	31
	5.3. Virus de la Hepatitis A.	35
	5.4. Virus de la Hepatitis B.	36
	5.5. Virus de la Hepatitis C.	42
	5.6. Virus Herpes Humano Tipo 6.	44
	5.7. Virus Herpes Simple.	45
	5.8. Virus Influenza - Gripe.	47
	5.9. Virus de la Inmunodeficiencia Humana.	50
	5.10. Virus JC.	52
	5.11. Virus del Papiloma Humano.	54
	5.12. Virus Varicela-Zóster.	56

CAPÍTULOS Y ESQUEMAS (III)		PÁGINA
<b>VI.</b>	<b>Infecciones bacterianas.</b>	59
	6.1. <i>Clostridium difficile</i> .	60
	6.2. <i>Legionella pneumophila</i> - Legionela.	64
	6.3. <i>Listeria monocytogenes</i> .	65
	6.4. <i>Nocardia</i> .	66
	6.5. <i>Salmonella</i> .	67
	6.6. <i>Staphylococcus aureus</i> .	68
	6.7. <i>Streptococcus pneumoniae</i> - Neumococo.	69
	6.8. <i>Streptococcus pyogenes</i> - Estreptococo grupo A.	72
<b>VII.</b>	<b>Infecciones fúngicas.</b>	73
	7.1. Generalidades.	74
	7.2. <i>Aspergillus</i> .	76
	7.3. <i>Candida</i> .	77
	7.4. <i>Cryptococcus</i> .	78
	7.5. <i>Histoplasma</i> .	79
	7.6. <i>Pneumocystis jiroveci</i> .	80

<b>CAPÍTULOS Y ESQUEMAS (IV)</b>		<b>PÁGINA</b>
<b>VIII.</b>	<b>Infecciones parasitarias.</b>	82
8.1.	Generalidades.	83
8.2.	<i>Strongyloides</i> .	84
8.3.	<i>Toxoplasma</i> .	85
<b>IX.</b>	<b>Infecciones por Micobacterias.</b>	86
9.1.	Tuberculosis.	87
9.2.	Otras micobacterias.	93
<b>X.</b>	<b>Viajes internacionales.</b>	94
10.1.	Medidas generales.	95
10.2.	Vacunación. Generalidades.	98
10.3.	Vacunas específicas.	99
<b>XI.</b>	<b>Hijos de madre con enfermedad inflamatoria intestinal (EII).</b>	100
11.1.	Actitud frente a la vacunación.	101
<b>XII.</b>	<b>Planificación de la actuación ante un paciente con EII.</b>	102
12.1.	Esquema de actuación ante un paciente con EII.	103

<b>CAPÍTULOS Y ESQUEMAS (V)</b>		<b>PÁGINA</b>
<b>XIII.</b>	<b>Uso de antibióticos en la EII.</b>	105
13.1.	Generalidades.	106
13.2.	Enfermedad de Crohn.	107
13.3.	Colitis ulcerosa.	108
13.4.	Otras situaciones.	109
<b>XIV.</b>	<b>Uso de probióticos en la EII.</b>	111
14.1.	Probióticos y EII.	112

DOCUMENTO AVALADO POR

