

Asociación Mexicana de Pediatría

Primer Consenso sobre el Uso de Inmunoestimulantes para el Tratamiento de las Infecciones Respiratorias Recurrentes

PARTICIPANTES

Dr. Renato Berrón Pérez	Médica Sur
Dr. Ignacio Ortiz Aldana	Irapuato, Gto.
Dra. Patricia Saltigeral Simental	INP
Dr. Demóstenes Gómez Barreto	HIM
Dr. Herbert López González	Darío Fernández, ISSSTE
Dra. Blanca del Río Navarro	HIM
Dr. Carlos León Ramírez	CAAM
Dr. Francisco Espinosa Rosales	INP
Dr. Ramón García Zárate	H. de México
Dr. Ernesto Calderón Jaimes	HIM
Dr. Guillermo Wakida Kusunoki	H. de PEMEX
Dr. David Paz Martínez	Puebla, Pue.
Dr. José N. Reynés Manzur	INP
Dra. Rosa María Cortes Grimaldo	Guadalajara, Jal.
Dr. Javier Olivas Villagran	Chihuahua, Chih.
Dr. Luis Carbajal Rodríguez	INP
Dr. Raúl Peniche Rodríguez	Mérida, Yuc.
Dr. Aarón Pacheco Ríos	HIM
Dra. Sara E. Espinosa Padilla	INP
Dra. Patricia Escalante Galindo	CMN SXXI IMSS
Dra. Dolores Mogica Martínez	IMSS La Raza
Dr. Alfonso Copto García	H. Infantil Privado
Dr. Carlos Dillmann Arroyo	Monterrey, N.L.
Dr. José F. Huerta Romano	H. 20 de Noviembre
Dra. Ma. Elizabeth Ojeda Sánchez	ISSSTE
Dr. Luis Amaro Hernández	ISSSTE

Abordaje del paciente con infecciones de repetición

Las infecciones respiratorias agudas (IRA) son un serio problema de salud en los niños menores de cinco años. Para la OMS fueron la primera causa de morbi-mortalidad mundial en 1999. En las Américas se ubican entre las primeras cinco

causas de defunción y son la principal causa de consulta en los servicios de salud (40 a 60%).¹ Las IRA son también la primera causa de uso de antibióticos en los niños. En el año 2003, la Secretaría de Salud en México informó que ocupan el sexto lugar como causa de mortalidad infantil con una tasa de 40.1 X 100,000 habitantes.²

La gran frecuencia de las IRA en los niños de países en desarrollo, hace necesario establecer

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

estrategias de control políticamente viables y financieramente factibles para reducir la mortalidad mediante el reconocimiento de los casos graves y la aplicación racional de un tratamiento integral.

En los lactantes son comunes cuatro a diez infecciones respiratorias altas al año, generalmente virales, con algunas variaciones estacionales. Habitualmente son autolimitadas y mejoran con cuidados generales.

En menores de tres años las IRA predominan en el sexo masculino y son menos frecuentes en familias con alto nivel de educación. En el estudio Tecumesh se indica la incidencia de IRA por personas por año (Cuadro 1).

Cuadro 1. Incidencia anual de infecciones respiratorias por personas por año

Edad	No. personas (n = 4,905)	Incidencia anual
< 1 año	121	6.1
1-2	302	5.7
3-4	284	4.7
5-9	844	3.5
10-14	720	2.7
15-19	318	2.4

Tomado de: Monto AS. Epidemiology of Viral Respiratory Infections. Am J Med 2002; 112: 4- 12

En el caso de la otitis, la mayor incidencia es entre los seis y 36 meses de edad. Asimismo, en los primeros tres años de vida, siete de cada diez niños desarrollarán al menos un ataque de otitis media y tres de cada diez, hasta tres episodios.³

En el caso de la sinusitis, 5% de la población en edad pediátrica la presentará en una ocasión.⁴

NÚMERO DE INFECCIONES RESPIRATORIAS QUE PUEDEN SER "NORMALES" DE ACUERDO CON LA EDAD

El número de infecciones que se puede considerar "normal" es muy variable de acuerdo a la edad del paciente y sus circunstancias socioeconómicas

y ambientales. Sin embargo, las siguientes consideraciones pueden ser relevantes:

1. La mayoría de los autores están de acuerdo en que es común que los escolares sufran de seis a diez infecciones de vías respiratorias altas al año.

2. Más del 80% de estas infecciones son virales y autolimitadas

3. La asistencia a guarderías puede duplicar el número de infecciones respiratorias al año.⁵

4. Es difícil definir el concepto de infección recurrente; para algunos autores más de una infección de vías respiratorias al mes podría considerarse como recurrente.

5. La mayor incidencia es entre los seis y 18 meses de edad.⁶

Desde el punto de vista epidemiológico, los individuos del sexo masculino procedentes de áreas urbanas y suburbanas son más susceptibles. El invierno y el hacinamiento son factores predisponentes, mientras que el tabaquismo en los padres y los combustibles domésticos son factores etiológicos determinantes.^{7,8}

En el estudio Tecumesh se halló que la causa principal de las IRA son los virus y de ellos, el rinovirus es responsable del 34% de los casos, seguido de coronavirus 14 %, influenza 9%, parainfluenza 4%, sincitial respiratorio 4%, adenovirus 2 % y otros 2%. El 8% fue de origen bacteriano (*Pneumococo*, otros estreptococos, *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* y *Moraxella catarrhalis*). En el 23% de los casos no se determinó la etiología o eran procesos no infecciosos.^{9,10}

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DEL NIÑO CON INFECCIÓN RECURRENTE

Mecanismos de defensa

Los mecanismos de defensa del organismo para controlar las agresiones del exterior y la invasión por microorganismos infecciosos pueden agruparse en tres niveles de complejidad: barreras anatómicas, respuesta inmune innata y respuesta inmune adquirida.

Las barreras anatómicas están representadas por todos los epitelios y mucosas que tienen contacto con el exterior. Cada uno de los diferentes epitelios o mucosas ha desarrollado diversos mecanismos que junto con la integridad anatómica generan un ambiente hostil para la mayoría de los microorganismos patógenos. Por poner un ejemplo, a nivel respiratorio, estas barreras están representadas por mecanismos dependientes de la mucosa y epitelio respiratorios y comprenden la eliminación de partículas contaminantes que dependen del transporte mucociliar y la filtración aerodinámica; los reflejos como estornudos, tos, espasmo laríngeo y broncoconstricción; factores químicos antimicrobianos como la lisozima, lactoferrina; la interferencia bacteriana ejercida por la microbiota saprófita normal y fenómenos antiadherencia ejercidos principalmente por la fibronectina.

La respuesta innata o natural corresponde a varios mecanismos humorales y celulares que participan en la respuesta inflamatoria, a la fagocitosis, sistema del complemento, reactantes de fase aguda, citocinas, células NK y células productoras de mediadores químicos como las células cebadas y eosinófilos.

La respuesta adaptativa depende de los linfocitos T y B; es el nivel más elaborado de respuesta y tiene características particulares como la especificidad, diversidad, memoria, perfeccionamiento, autolimitación y discriminación. Para fines didácticos, la respuesta inmune específica puede dividirse en respuesta inmune de anticuerpos o humoral y respuesta inmune celular, mediada por los linfocitos T y células accesorias.

Entre los factores causantes de infecciones respiratorias recurrentes se encuentran la inmadurez inmunológica, la alergia, los defectos anatómicos y funcionales, las inmunodeficiencias secundarias y primarias.

Inmadurez inmunológica

Aunque la mayoría de los niños nace con un sistema inmune anatómicamente íntegro, durante los

primeros meses de vida, se considera "inexperto" y tiene una función deficiente.

La inmunidad de anticuerpos depende del paso transplacentario de IgG y de la IgA secretora presente en la leche materna. El transporte activo de la IgG se intensifica en el tercer trimestre del embarazo, por lo que los prematuros son especialmente deficientes de anticuerpos.

En los lactantes generalmente existe una respuesta celular deficiente; la respuesta inmune local, incluidos los anticuerpos también son defectuosos y la respuesta a los antígenos polisacáridos no se ha desarrollado adecuadamente. En los primeros meses de vida, también son defectuosos la fagocitosis y otros mecanismos inespecíficos como la lisis de gérmenes mediada por el complemento.

Esta inmadurez fisiológica generalmente no da problemas al lactante que vive en un ambiente privilegiado, "microambiente casero", protegido contra los patógenos comunes a través de la IgG transplacentaria y de la IgA secretora obtenida a través de una lactancia materna exclusiva. Sin embargo, esta inmadurez tiene relevancia clínica cuando existen factores negativos, como prematuridad, carencia de lactancia materna, ingreso temprano a guarderías o a la escuela, predisposición atópica, exposición a tóxicos ambientales como la contaminación o el humo del tabaco y cambios en la microflora por el uso frecuente de antibióticos.

Alergia

Actualmente existe una prevalencia de enfermedad alérgica de alrededor del 20% en nuestro medio, por lo que es muy importante tomar en cuenta a este grupo de enfermedades en el diagnóstico diferencial del niño con síntomas respiratorios recurrentes.

La enfermedad alérgica respiratoria (rinitis o asma) puede imitar los síntomas de una infección respiratoria. Sin embargo, la inflamación crónica del epitelio respiratorio en estas enfermedades,

altera los mecanismos de barrera y de respuesta inmune inespecífica. También aumenta la expresión de muchas moléculas de adhesión que funcionan como receptores de virus que ocasionan infecciones respiratorias.

Finalmente, el desequilibrio propio de la respuesta alérgica, que favorece una respuesta predominante de anticuerpos de tipo IgE (Th2) y disminuye la producción de interferón gamma (Th1), altera aún más los mecanismos de inmunidad celular, que son muy importantes para eliminar patógenos intracelulares.

Defectos de anatómicos o funcionales

Un paciente con infección recurrente, especialmente si se localiza siempre en el mismo sitio, obliga a descartar un defecto estructural o funcional.

En las infecciones respiratorias, deben tomarse en cuenta problemas de deglución, enfermedad por reflujo gastroesofágico, problemas obstructivos como la hipertrofia de adenoides o la obstrucción de la trompa de Eustaquio por restos alimenticios, malformaciones congénitas de vías respiratorias altas o bajas (por ej. fístulas traqueoesofágicas), tumores o cuerpos extraños y defectos en la movilización de secreciones, como sucede en la fibrosis quística y en las enfermedades con motilidad ciliar alterada. (Sthiem)

Inmunodeficiencias secundarias

Muchos padecimientos de la niñez ocasionan defectos en el control de gérmenes de forma secundaria.

- Desnutrición
 - Aguda y crónica, protéico-calórica o de micronutrientes (vitaminas y minerales); pérdidas (síndrome nefrótico, mala absorción intestinal, quemaduras, etc.).
- Infecciones crónicas
 - VIH/SIDA, citomegalovirus, Epstein Barr virus y otros.
- Medicamentos

- Inmunosupresores citotóxicos, corticoides.
- Enfermedades inmunológicas
 - Leucemia, linfomas, autoinmunidad.
- Enfermedades crónicas
 - Diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica
- Mutilación quirúrgica
 - Timectomía, adenoamigdalectomía, esplenectomía

Todos estos factores causantes de inmunodeficiencia secundaria pueden coexistir con otros predisponentes de infección recurrente como inmadurez, alteraciones anatómicas, etc. (Sthiem).

Inmunodeficiencias primarias

En el diagnóstico diferencial del paciente con infección recurrente deben tomarse en cuenta las inmunodeficiencias primarias, cuya prevalencia es baja. Sin embargo, en conjunto, su frecuencia es relativamente alta, como uno de cada 500 niños (deficiencia selectiva de IgA). Las inmunodeficiencias graves, ocurren aproximadamente en uno de cada 8,000 recién nacidos.

El amplio espectro clínico de estas enfermedades dificulta su diagnóstico; sin embargo, hay factores clínicos que se identifican con una buena historia clínica y exploración física que deben alertar sobre esta posibilidad. El grupo de médicos que participaron en este consenso acordaron que las señales de alarma para pensar en la posibilidad diagnóstica de una inmunodeficiencia primaria son los siguientes:

- Historia familiar de muerte temprana, especialmente de varones en la rama materna.
- Endogamia, que debe ser cuidadosamente interrogada por los apellidos completos de los padres, la procedencia geográfica (comunidades pequeñas o aisladas), pertenencia a grupos religiosos minoritarios (por Ej. menonita, judíos ortodoxos).

- Falla para ganar peso, crecer o ambos.
- Características de las infecciones:
 - Un episodio de infección grave: meningitis, septicemia, artritis séptica.
 - Dos o más episodios de neumonía.
 - Cuatro o más otitis en el último año.
 - Dos o más sinusitis en un año.
 - Diarrea prolongada o recurrente.
 - Infecciones cutáneas con abscesos recurrentes, abscesos en otros órganos, estomatitis recurrente o ambos problemas.
 - Complicaciones no habituales de infecciones "banales" (celulitis periorbitaria, mastoiditis, otorrea crónica).
 - Ausencia o hipotrofia de tejido linfoide.
 - Fenotipo clínico de inmunodeficiencia (DiGeorge, cabellos plateados, Wiskott Aldrich, ataxia telangiectasia, etc.)
 - Complicaciones por la aplicación de vacunas compuestas por microorganismos vivos como BCG, polio oral, etc.
 - Caída tardía del cordón umbilical (después de 30 días).

Laboratorio inicial

En un paciente en quien se sospecha una inmunodeficiencia primaria, deben solicitarse inicialmente los siguientes estudios:

- BH
- Inmunoglobulinas IgG, IgM, IgA, IgE

Evaluación del paciente con sospecha de defecto de anticuerpos

Los pacientes con defectos de anticuerpos habitualmente sufren infecciones después de los seis meses, cuando disminuyen los niveles de IgG materna y se suspende la lactancia materna.

La mayoría de los pacientes con defectos de anticuerpos, tiene biometrías normales con o sin leucocitosis y diversos patrones de alteración en los niveles de inmunoglobulinas.

El defecto más común es la deficiencia selectiva de IgA que puede ser asintomática o manifestarse

como cuadros repetidos de infección respiratoria superior o alergia.

Las formas más graves de defectos de anticuerpos habitualmente se manifiestan por infecciones recurrentes de vías respiratorias altas y bajas causadas por gérmenes encapsulados (neumococo, *H. influenzae*, *S. aureus*). También cursan con diarrea crónica especialmente por *G. lamblia*.

Clínicamente, los defectos con ausencia de linfocitos B tienen hipotrofia o ausencia de amígdalas.

Cuando se detectan niveles elevados de IgE, de acuerdo a las manifestaciones clínicas, debe pensarse en enfermedad alérgica o en un síndrome de hiper IgE.

Si las inmunoglobulinas son normales pero clínicamente existe un defecto de anticuerpos, se deben cuantificar las subclases de IgG, ya que existen defectos de cada una de las cuatro subclases de este anticuerpo. Cuando se descarta esta posibilidad, pero el paciente tiene un cuadro clínico sugestivo, debe evaluarse la respuesta inmune a polisacáridos, pues los defectos a este nivel pueden tener las mismas manifestaciones clínicas.

Evaluación del paciente con sospecha de defecto en la fagocitosis

Los defectos de fagocitosis habitualmente se detectan en una biometría hemática por la presencia de neutropenia o de leucocitosis y neutrofilia. Sin embargo, en ocasiones puede encontrarse una BH normal.

Los defectos primarios habitualmente se manifiestan inicialmente con infecciones en los primeros meses de vida. Las infecciones más frecuentes son de las vías respiratorias: otitis, sinusitis, neumonías o cutáneas con abscesos, pero con frecuencia cursan también con síntomas orales: estomatitis de repetición. Los gérmenes que más frecuentemente causan infecciones son bacterias extracelulares tanto Gram + como Gram - y hongos.

Las neutropenias pueden ser primarias o secundarias al uso de medicamentos o a auto-inmunidad. Las neutropenias primarias pueden ser continuas o cíclicas.

El defecto primario más común en la función de los fagocitos es la enfermedad granulomatosa crónica, un defecto en el estallido respiratorio que ocasiona la muerte de los patógenos fagocitados. Sin embargo, existen defectos en la adhesión y migración de los leucocitos que pueden ser primarios o secundarios a otras enfermedades crónicas y casi siempre cursan con diversos grados de leucocitosis y neutrofilia.

Evaluación del paciente con sospecha de defectos celulares o mixtos

Los niños en quienes se sospechan estos defectos habitualmente inician con infecciones graves desde los primeros meses de vida que pueden deberse a diversos tipos de germen: bacterias, hongos, virus, parásitos. Es frecuente que las infecciones sean causados por gérmenes poco patógenos como el *P. carinii*.

En los estudios iniciales habitualmente se detecta linfopenia menor de 1000 linfocitos/mm³ e hipogammaglobulinemia (G, M y A).

Cuando se piensa en una inmunodeficiencia de este tipo, debe iniciarse una evaluación rápida de las diferentes poblaciones de linfocitos (T, B, NK) para tener un diagnóstico más preciso del posible defecto molecular, aislar al paciente, evitar transfusiones y la aplicación de vacunas, se deben administrar inmunoglobulina de reemplazo y antibióticos de amplio espectro. Debe evaluarse en forma simultánea la posibilidad de un trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.

DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN DE INMUNOESTIMULANTES

Definición

Los inmunoestimulantes son un grupo heterogéneo de sustancias químicas o biológicas,

Cuadro 2. Características clínicas y de laboratorio de las diferentes inmunodeficiencias primarias

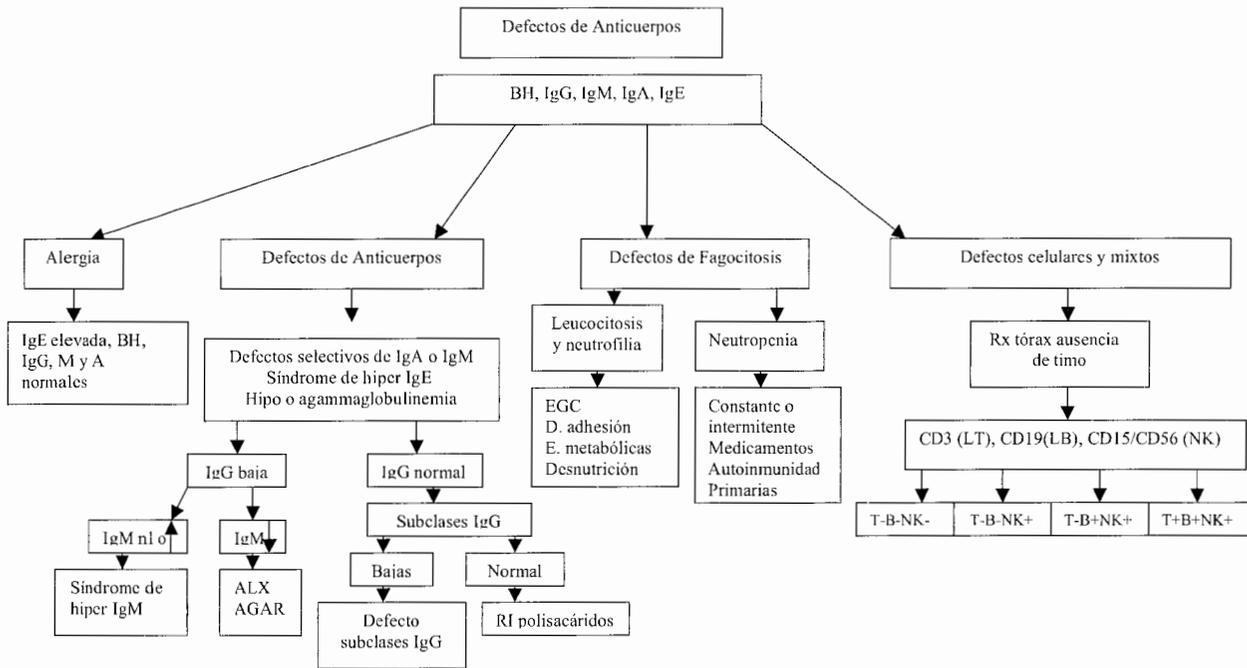
	<i>Defectos de Anticuerpos</i>	<i>Defectos de Fagocitosis</i>	<i>Defectos celulares y mixtos</i>
Frecuencia (de las IDP)	~ 50%	~ 20%	15 - 20%
Edad de inicio de infecciones	> 6 meses	~ 3 meses	< 3 meses
Tipo de infecciones	Infecciones respiratorias altas y bajas, diarrea crónica	Infecciones respiratorias, abscesos piel y otros órganos, estomatitis, gingivitis	Infecciones graves que ponen en peligro la vida
Gérmenes	Bacterias encapsuladas, <i>G. lamblia</i>	Bacterias extracelulares Gram+ Gram- y hongos	Todo tipo: bacterias, virus, parásitos, hongos
Tejido linfoide	Ausencia o hipotrofia de ganglios y amígdalas	Normal o hipertrofia	Hipotrofia de tejido linfoide, ausencia o atrofia tímica
BH	Normal	Leucocitosis con neutrofilia o neutropenia	Linfopenia
Nivel de Inmunoglobulinas	Bajo (diversos patrones)	Normal o elevado	Bajo o normal

IDP: inmunodeficiencia primaria

usualmente compuestas de lisados estandarizados o extractos de diferentes cepas bacterianas que se utilizan para la activación inespecífica del sistema inmune.

La fuente de los inmunoestimulantes puede ser sintética o biológica.

La clasificación de los inmunoestimulantes biológicos puede basarse en la actividad en los diversos sitios o en las vías de activación de la respuesta inmune tanto humoral como celular o por los mecanismos de acción que se emplean para esta modificación tanto específicos como inespecíficos. Cuadros 3 y 4.



Cuadro 3. Componentes sintéticos

- a) Levamisol
- b) Pidotimod
- c) Glicofosfopeptical

Cuadro 4. Inmunoestimulantes de origen biológico

- a) Derivados de micobacterias (BCG, Muramil Dipéptido)
- b) Bacterias gram-positivas (*Streptococcus pyogenes*, *pneumoniae*, *mitis* y *haemolyticus* entre otros y *Staphylococcus aureus*)
- c) Bacterias gram-negativas (*K. pneumoniae*, *M. catarrhalis*, *H. influenzae*)
- d) Fracciones bacterianas (Lipopolisacáridos, glicoproteínas de *K. pneumoniae*: RU41740 y fracciones de membrana y ribosomas D53)
- e) Derivados tímicos
- f) Extractos de leucocitos (Factor de transferencia)
- g) Citocinas (Interferón alfa e IL-2, IL-7, IL-12, interferón gamma)

Desde el punto de vista de su mecanismo de acción, los inmunoestimulantes pueden actuar de manera específica o inespecífica.

Indicaciones de los inmunoestimulantes

En general, los inmunoestimulantes están indicados en pacientes con infecciones recurrentes,

Cuadro 5. Clasificación de los inmunoestimulantes de acuerdo a su mecanismo de acción

	Específica	Inespecífica
Activa	<ul style="list-style-type: none"> • Vacunación 	<ul style="list-style-type: none"> • Derivados biológicos • Químicos sintéticos.
Pasiva	<ul style="list-style-type: none"> • Anticuerpos heterólogos, • Gammaglobulina hiperinmune 	<ul style="list-style-type: none"> • Gammaglobulina polivalente.
Adoptiva	<ul style="list-style-type: none"> • Linfocitos sensibilizados • Células T activadas por citocinas, • Extractos de linfocitos (Factor de Transferencia). 	<ul style="list-style-type: none"> • Células K activadas por citocinas.

en quienes se ha hecho un adecuado diagnóstico diferencial para identificar etiologías que requieren tratamiento específico y en los que se concluye que cursan con defectos de la respuesta inmune. Por ejemplo, pacientes con inmadurez propia de los niños y otros problemas, carencia de lactancia materna, ingreso temprano a guarderías o escuelas, predisposición atópica, exposición a

tóxicos ambientales como la contaminación o el humo del tabaco y cambios en la microflora por el uso frecuente de antibióticos, así como en inmunodeficiencias secundarias por desnutrición, por el uso de inmunosupresores, por infecciones crónicas etc.¹¹

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. OPS/OMS Las condiciones de salud en las Américas. Publicación Científica. Edición de 1994. Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud. Washington, D.C.
2. Informe de Mortalidad. Secretaria de Salud, 1999.
3. Torales TN. Infección de vías aéreas superiores. En González SN, Torales TN, Gómez BD. Infectología Clínica Pediátrica. Sexta ed. México, Trillas, 1997;pp69-98.
4. Wald RE. Diagnosis and Management of Sinusitis in children. En: Feigin DR. Seminars in Pediatric Infectious Disease. Philadelphia. W.B. Saunders Company 1999;pp:4-11
5. Flores HS, Reyes MH, Pérez CR, Guiscafré GH. The day care center as a risk for acute respiratory infections. Arch Med Res 1999;30:216-23
6. Couriel J. Assessment of the child with recurrent chest infections, British Medical Bulletin 2002;61:115-32
7. Aguilar AR, Alvarado GG, Jiménez GF et al. Infección respiratoria aguda (IRA) en niños de la consulta ambulatoria: Algunos aspectos epidemiológicos. Diagnóstico (Perú) 1987;20:14-7
8. Aguilar AR, Alvarado GG, Morales MR. Infección respiratoria aguda (IRA) en niños; Diagnóstico, etiología, tratamiento y mortalidad. Diagnóstico (Perú) 1986;18:74-79
9. Monto AS. Epidemiology of viral respiratory infections. Am J Med 2002;112:4s-12s
10. Couriel J. Assessment of the child with recurrent chest infections. Brit Med Bull 2002;61:115-32
11. Quezada A. Uso de inmunoestimulantes orales en pediatría. Rev Chil Pediatr 1999;70:232-3.

