



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO

*DETECCIÓN DE INMUNODEFICIENCIAS HUMORALES EN PACIENTES PEDIÁTRICOS
CON INFECCIONES DE VÍAS RESPIRATORIAS SUPERIORES RECURRENTES EN LA
CONSULTA EXTERNA DE ALÉRGI A DEL SERVICIO DE PEDIATRÍA DEL HOSPITAL
GENERAL DE MÉXICO.*

TESIS

PRESENTADA PARA OBTENER TÍTULO DE ESPECIALISTA EN

PEDIATRÍA

MÉDICA CIRUJANA: MIRIAM MARTÍNEZ PÉREZ

ASESORA: Dra. ALBINA MARTÍNEZ PÉREZ

México D.F., Agosto 2013



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DR. ALEJANDRO ECHEAGARAY DEL VILLAR

JEFE DEL SERVICIO DE PEDIATRÍA Y TITULAR DEL CURSO DE PEDIATRÍA
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO

DRA. ALBINA MARTÍNEZ PÉREZ

TUTOR DE TESIS
MÉDICA ADSCRITA AL SERVICIO DE CONSULTA EXTERNA DE ALÉRGIA
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO

DRA. CLAUDIA ALEJANDRA SAINOS RAMÍREZ

JEFE DE ENSEÑANZA DE LA UNIDAD DE PEDIATRÍA
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO

ÍNDICE

PRESENTACIÓN	1
RESUMEN	2
INTRODUCCIÓN	4
MARCO TEÓRICO.....	5
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	27
JUSTIFICACIÓN	28
OBJETIVOS	29
HIPÓTESIS	30
VARIABLES.....	30
HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS	31
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	32
DISEÑO METODOLÓGICO	32
RESULTADOS.....	33
DISCUSIÓN.....	49
CONCLUSIONES.....	50
RECOMENDACIONES	50
BIBLIOGRAFÍA	51

DETECCIÓN DE INMUNODEFICIENCIAS HUMORALES EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON INFECCIONES DE VÍAS RESPIRATORIAS SUPERIORES RECURRENTES EN LA CONSULTA EXTERNA DE ALÉRGIA DEL SERVICIO DE PEDIATRÍA DEL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO.

PRESENTACIÓN

Dentro de la práctica clínica pediátrica, la causa más frecuente de consulta está relacionada con los padecimientos infecciosos. El problema se inicia cuando estas enfermedades infecciosas se vuelven recurrentes o permiten el desarrollo de complicaciones y, por lo tanto, crean un ambiente de preocupación tanto de los padres del paciente como del médico tratante responsable.

La mayor incidencia de infecciones respiratorias recurrentes se presentan en la etapa en la que la consulta por infecciones es frecuente y se han considerado por algunos como infecciones normales, ya que su presentación es debida principalmente, a un estado de inmadurez inmunológica, considerada como fisiológica del propio niño en desarrollo, además sometido a una exposición ambiental adverso que incluye: contaminación intra y extra domiciliaria, ingreso a guarderías en etapa temprana de la vida, carencia de lactancia materna, convivencia con portadores asintomáticos, malnutrición, enfermedades alérgicas, entre otros factores.

Es por ello que el papel del pediatra es fundamental para identificar si esta recurrencia de infecciones representa una enfermedad primaria o simplemente se trata de infecciones con factores asociados transitorios, sin formar parte de alguna enfermedad de gravedad como son las inmunodeficiencias primarias, las cuales son de origen genético y con frecuencia hereditario.

Las inmunodeficiencias primarias deben sospecharse en personas que tienen infecciones respiratorias causadas por patógenos normales, infecciones recurrentes o crónicas difíciles de erradicar e infecciones por gérmenes oportunistas o no habituales.

El diagnóstico precoz de las inmunodeficiencias primarias es posible y relativamente asequible, sin embargo, a pesar de ello se encuentra frecuentemente un retraso considerable en el diagnóstico (media de 2.7 años con un rango de 0 a 25 años), lo que retrasa el tratamiento y empeora notablemente el pronóstico de éstas enfermedades, así mismo se han propuesto diversos estudios y estrategias para realizar la detección precoz de las inmunodeficiencias primarias con la finalidad de instaurar tratamientos tempranos a estos pacientes mejorando su calidad de vida así como utilizar las nuevas herramientas científicas para la detección de nuevas inmunodeficiencias y generar conocimiento científico.

RESUMEN

Antecedentes

Las infecciones respiratorias superiores son causa frecuente de consulta en pediatría

Las inmunodeficiencias son enfermedades que se tienen como manifestación infecciones de vías respiratorias superiores y son frecuentes pero sub diagnosticadas, así mismo la presentación y cronicidad de la misma lleva al paciente a muchas comorbilidades y disminución en la calidad de vida.

La asociación de infecciones respiratorias recurrentes e inmunodeficiencias humorales son patologías que en los últimos años tenido interés y auge en cuanto a la detección, diagnóstico y tratamiento, principalmente porque las infecciones respiratorias recurrentes son una entrada para el diagnóstico de inmunodeficiencias, principalmente humorales, ya que estas son las más frecuentes.

Objetivo:

Identificar inmunodeficiencias humorales en pacientes pediátricos del Hospital General de México con infecciones de vías respiratorias recurrentes.

Metodología

El presente trabajo se llevó a cabo en la consulta externa de alergia del servicio de pediatría del hospital general de México, SSA, con pacientes pediátricos de 1 a 18 años de edad con infecciones de vías respiratorias superiores recurrentes que acudieron a consulta de Enero a Julio de 2013; se les realizó biometría hemática, perfil de inmunoglobulinas, exploración física y revisión de otros factores predisponentes para estas. Con base en los resultados obtenidos, se elaboró la base de datos correspondiente para realizar el análisis estadístico.

Resultados

En este tiempo, se reclutaron 101 pacientes con infecciones respiratorias recurrentes de los cuales 5 se asociaron a inmunodeficiencias, 2 inmunodeficiencias humorales IgA y una inmunodeficiencia mixta. Se vio una asociación inversamente proporcional de la presentación de IgA con las infecciones respiratorias recurrentes, así como la IgG e IgM se presentaron directamente proporcional al número de éstas. La hipertrofia amigdalina también tuvo una relación directamente proporcional a la cifra de inmunoglobulinas.

Discusión

Las infecciones de vías respiratorias superiores recurrentes son manifestaciones de las inmunodeficiencias humorales y dentro de éstas la más frecuente es la IgA como se refiere en la literatura universal y en este universo estudiado lo que sobresale es que 101 pacientes se encontraron 2 hipogamaglobulinemias IgA. Una inmunodeficiencia mixta como es el caso de la ataxia telangiectasia.

La hipertrofia amigdalina es un instrumento de suma importancia en la exploración física del paciente ya que nos sugiere la concentración de inmunoglobulinas lo cual se encontró en este estudio y no se ha reportado en la literatura, siempre y cuando se considere la edad del paciente ya que si es menor de 1 año no es aplicable por el desarrollo linfóide.

Las enfermedades alérgicas favorecen las infecciones de vías respiratorias superiores como se describe en la literatura y se demostró en este tamaño de muestra ya que el 99% de los pacientes tenían rinitis alérgica.

Conclusiones

Las infecciones respiratorias recurrentes son un factor importante para detectar inmunodeficiencias, principalmente humorales, ya que en los 101 pacientes con infecciones respiratorias recurrentes se encontraron 3 inmunodeficiencias, 2 inmunodeficiencias humorales IgA y una inmunodeficiencia mixta asociada a ataxia telangiectasia. La hipertrofia amigdalina va directamente proporcional con la concentración de las inmunoglobulinas y la más significativa fue con la IgA, lo que indica que dentro de la exploración clínica en un paciente se debe considerar el tamaño de las amígdalas ya que esta es indicativa si hay ausencia de inmunodeficiencia. Los procesos alérgicos como la rinitis favorecen las infecciones de vías respiratorias superiores. La concentración de IgG e IgM se ven relacionada en forma indirecta con las infecciones de vías respiratorias recurrentes ya que la concentración de IgG mayor se presentó con el mayor número de infecciones ya que esta se explica que es una inmunoglobulina de memoria. Con respecto a la IgM nos indica que hay infección activa en ese momento, también se encontró que a mayor concentración en relación al número de infecciones.

Palabras clave: Infección de vías respiratorias recurrentes, inmunodeficiencias.

INTRODUCCIÓN

Las infecciones de repetición o recurrentes se consideran, hoy en día, por la Organización Mundial de la Salud (OMS) una pandemia. Durante 2010, de las enfermedades de seguimiento epidemiológico, las infecciones respiratorias agudas presentan el porcentaje más alto en los niños de 0 a 14 años de edad representando un 76.5%.

Las infecciones recurrentes en pediatría se clasifican dependiendo si existe o no una patología de base que las explique. Se define como una infección recurrente “normal” a aquella caracterizada por factores de riesgo comunes, con infecciones repetitivas y auto limitadas con respuesta rápida al manejo sintomático específico, sin evidencia de secuelas. Esos procesos se deben principalmente a inmadurez del sistema inmune *versus* falta de exposición.

La infección recurrente anormal se define como la presencia de infecciones más severas o prolongadas con respuesta tórpida, no auto limitadas y que requieren intervención, incluyendo uso de antibióticos, generalmente intravenosos. Estas infecciones se deben principalmente a inmunodeficiencias secundarias (desnutrición, VIH), alteraciones anatómicas malformaciones y, menos frecuentemente, a inmunodeficiencias primarias.

Con respecto a la presencia de infecciones recurrentes, la literatura describe que incluso un niño con adecuado funcionamiento del sistema inmune puede padecer entre 3 a 8 infecciones respiratorias por año entre los 3 y años de edad, esto para los pacientes que no asisten a jardín. Los que asisten a jardín, tienen familiares en edad escolar o están expuestos al humo del cigarrillo pueden sufrir incluso, como se menciona en algunas series, hasta 18 episodios por año.

Las inmunodeficiencias primarias tienen una incidencia que oscila entre 1/10 000-100 000 nacidos vivos, exceptuando la deficiencia aislada de IgA que se sitúa entre 1/200 y 1/1000, y que la mayoría de las veces es asintomática.⁽¹⁾

Las inmunodeficiencias deben sospecharse en personas que tienen aumento en los episodios de infecciones causadas por patógenos normales, infecciones recurrentes o crónicas difíciles de erradicar e infecciones por gérmenes oportunistas o no habituales. La posibilidad de inmunodeficiencia primaria aumenta si el niño tiene rasgos dismórficos, alteraciones óseas, cambios en la pigmentación cutánea, alteraciones en el pelo, afectación de múltiples órganos o sistemas y cuando hay historia familiar de muertes infantiles.

Las infecciones de vías respiratorias bajas son una de las manifestaciones clínicas más frecuentes de los pacientes con inmunodeficiencia primaria. Más de 2 neumonías lobares en cualquier época de la vida hacen necesario descartar una inmunodeficiencia. Sin embargo, muchas veces las infecciones pulmonares en pacientes con inmunodeficiencias cursan de una manera solapada y anodina, en forma de bronquitis o tos crónica que conducen a un deterioro pulmonar progresivo.

MARCO TEÓRICO

Las infecciones respiratorias agudas son un complejo sindromático de entidades clínicas, con diversidad epidemiológica y causal que dificulta su control y vigilancia. Son la causa más común de consulta médica pediátrica y de hospitalización ⁽²⁾.

En esta época, donde las enfermedades emergentes y re-emergentes reciben la mayor atención de la comunidad científica, las infecciones respiratorias agudas constituyen un grupo importante de alta morbilidad y baja mortalidad, y representan un motivo frecuente de incapacidad laboral y escolar con gran repercusión económica. Estas infecciones, conjuntamente con las enfermedades diarreicas y la malnutrición, son las principales causas de muerte de niños de los países subdesarrollados. ⁽³⁾

Las infecciones respiratorias recurrentes repercuten negativamente en las familias y son frustrantes para los médicos; para muchos pacientes representa una sucesión de infecciones influidas por la edad, la maduración del sistema inmunitario y el medio ambiente, y para otros son las primeras manifestaciones de atopia o inmunodeficiencias primarias o secundarias. En niños con infecciones respiratorias recidivantes debe considerarse que, la mayor parte de las veces, la historia natural es hacia la curación; esto sucede con las infecciones respiratorias altas y bajas.

Se define como una infección recurrente normal aquella caracterizada por factores de riesgo comunes, con infecciones repetitivas y autolimitadas con respuesta rápida al manejo sintomático específico sin evidencia de secuelas. Estos procesos se deben principalmente a inmadurez del sistema inmune versus falta de exposición. La infección recurrente anormal se define como la presencia de infecciones más severas y prolongadas con respuesta tórpida, no autolimitadas y que requieren intervención, incluyendo uso de antibióticos, generalmente endovenosos. Estas infecciones se deben principalmente a inmunodeficiencias secundarias (desnutrición, VIH), alteraciones anatómicas, malformaciones y, menos frecuentemente, a inmunodeficiencias primarias.

En la literatura se describe que un niño con adecuado funcionamiento del sistema inmunitario puede padecer entre 3 a 8 infecciones respiratorias por año entre los 3 a 5 años de vida, esto para los pacientes que no asisten a jardín. Los que asisten a jardín, tienen familiares en edad escolar o están expuestos al humo del cigarrillo pueden sufrir incluso, como se menciona en algunas series, hasta 18 episodios por año.

Los niños con inmunodeficiencias primarias normalmente se manifiestan con infecciones recurrentes, la edad de aparición, el tipo de infecciones, los antecedentes propios y familiares orientan al diagnóstico del tipo de inmunodeficiencia.

Tabla 1. Síntomas que sugieren inmunodeficiencia

Pacientes con aumento en la frecuencia de infecciones comparado con pacientes de edad y factores de riesgo exposicionales similares:
> 8 episodios de otitis media en 1 año
> 2 episodios de sinusitis seria en 1 año
> 2 episodios de neumonía en 1 año
Pacientes con infecciones más severas de lo esperado.
Pacientes en los cuales las infecciones duran más de lo normal, o requieren terapia antibiótica prolongada con curación incompleta entre los episodios, o que requieren intervención quirúrgica.
Pacientes con infecciones múltiples complicadas que afectan múltiples órganos o sistemas.
Pacientes con historia de autoinmunidad y pobre cicatrización.
Pacientes con infecciones con gérmenes oportunistas o inusuales.
Pacientes con candidiasis recurrente después del año de edad.
Pacientes con falla en el crecimiento.

Un determinado patógeno sugiere un tipo concreto de inmunodeficiencia como sucede con las infecciones diseminadas por micobacterias atípicas que, en ausencia de infección avanzada por el VIH, sugieren defectos en el receptor del interferón gamma (INF γ). Lo mismo sucede con las infecciones por *Aspergillus nidulans* que apuntan hacia la enfermedad granulomatosa crónica, ya que la infección por esta especie es menos frecuente en otras situaciones como la neutropenia y los trasplantes de médula ósea.

Incluso una sola infección grave o que ha exhibido un curso raro puede ser indicio suficiente para emprender el escrutinio de algunas inmunodeficiencias primarias, como por ejemplo, la sepsis neumocócica con púrpura fulminante que es muy sugestivo de los estados de asplenia o la ocurrencia de neumonía estafilocócica en un lactante como manifestación inicial de un trastorno de la función fagocítica.

Es posible que algunas inmunodeficiencias primarias se descubran al hacer una analítica de rutina en un lactante o niño asintomático o con infecciones aparentemente leves, antes de que hayan aparecido infecciones más graves y sugestivas de inmunodeficiencia. Es importante recordar que el número de linfocitos varía con la edad y que una cifra que es normal para un adulto puede ser baja en el caso de un niño. Una linfopenia persistente de menos de 4000 a 4500 linfocitos/mL en un lactante menor de un año debiera plantear la posibilidad de una inmunodeficiencia celular. Si la cifra es inferior a 2500/mL, la inmunodeficiencia combinada grave es un trastorno a descartar. La historia personal del paciente, los antecedentes familiares y la exploración física, permiten muchas veces no solo acercarse al diagnóstico sino intuir la rama del sistema inmune que está alterada.

La historia clínica debe recoger el momento de comienzo de las manifestaciones clínicas, el tipo, la frecuencias y a localización de las infecciones; la repercusión de las mismas en el estado general del paciente; la historia perinatal, incluyendo el momento de la caída del cordón umbilical; manifestaciones gastrointestinales; exantemas persistentes o similares a la dermatitis atópica; fenómenos autoinmunes. Aunque parezca paradójico, los fenómenos autoinmunes son frecuentes en algunas inmunodeficiencias primarias, por lo que se presencia fortalece a presunción diagnóstica.

La historia familiar para aproximarse al diagnóstico y formular un consejo genético. Sin embargo, hay que tener en cuenta que hasta en la mitad de las inmunodeficiencias no se encuentran antecedentes familiares, es necesario indagar sobre la existencia de consanguinidad y sobre el antecedente de miembros de la familia fallecidos durante la infancia, hipersensibilidad, alergia y enfermedades malignas linforreticulares.

La exposición pasiva al humo de cigarrillo es una de las causas más importantes de infecciones recurrentes, además de que contribuye al aumento de los síntomas en pacientes asmáticos y alérgicos.

La atopía afecta al 15-20% de los niños y causa inflamación crónica de la vía aérea, lo que podría mimetizar infecciones respiratorias recurrentes. También facilita la adherencia de patógenos al epitelio respiratorio, promoviendo mayor presencia de infecciones.

En este contexto hacer diferencia entre pacientes con rinitis alérgica, sinusitis asociado a alergia, asma asociado a tos frecuente y una posible inmunodeficiencia puede ser todo un reto para el pediatra.

Los pacientes con alteraciones anatómicas también pueden presentar infecciones crónicas recurrentes que característicamente involucran un solo órgano o sistema. Los cuerpos extraños deben sospecharse cuando las infecciones son crónicas o de un sitio específico, por ejemplo, un canal aditivo, una fosa nasal. En los pacientes con sinusitis de repetición, debe descartarse alteración en el drenaje de los senos paranasales ya que con la corrección del defecto alcanzan buenos resultados.

El reflujo gastroesofágico se asocia, por un lado, a síntomas de asma, sin embargo, también favorece neumonías recurrentes por aspiración.

Los pacientes con síndrome sinopulmonar recurrente que además tienen asociados malabsorción y pólipos nasales deben ser estudiados, para descartar fibrosis quística.

Los niños con inmunodeficiencias primarias, normalmente se manifiestan con infecciones recurrentes; la edad de aparición, el tipo de infección, los antecedentes propios y familiares orientan al diagnóstico del tipo de inmunodeficiencia, en la historia clínica y en el examen físico, ha signos de alarma que pueden hacer pensar el diagnóstico de inmunodeficiencia.

Las infecciones respiratorias de vías respiratorias altas (IVRA) (faringitis, otitis media aguda, laringitis, etc.) son más frecuentes en la primera infancia que en cualquier otra época de la vida. Se ha estimado que en este periodo los niños sanos tienen una media de 6-8 IVRA cada año y hasta 6 episodios anuales de otitis media aguda y dos gastroenteritis agudas 2-3 primeros años. La frecuencia de IVRA es mayor cuando los niños acuden a guardería o sus hermanos lo hacen como consecuencia de su falta de contacto previo con los agentes víricos habituales y a la intensa exposición a los mismos.

La defensa frente a las infecciones corre a cargo de mecanismos complejos, conectados entre sí, que incluyen la integridad de las barreras cutáneo-mucosa, la inmunidad innata y la inmunidad adquirida o específica. Un fallo en cualquiera de estos mecanismos puede traducirse en un aumento de infecciones. Así sucede en el asma, la fibrosis quística, el síndrome de cilios inmóviles,, ciertos errores innatos del metabolismo, algunas alteraciones anatómicas del sistema respiratorio y, finalmente, en las inmunodeficiencias primarias, enfermedades todas que cursan con un incremento del número de infecciones.

Las inmunodeficiencias primarias son un grupo raro de enfermedades del sistema inmune, de origen genético y con frecuencia hereditarias, cuya incidencia oscila entre 1/10 000 y 1/100 000 nacidos vivos, exceptuando la deficiencia aislada de la IgA que se sitúa entre 1/200 y 1/1000 y que, la mayoría de las veces, es asintomática.

Las inmunodeficiencias deben sospecharse en personas que tienen aumento en los episodios de infecciones causadas por patógenos normales, infecciones recurrentes o crónicas difíciles de erradicar e infecciones por gérmenes oportunistas o no habituales. La posibilidad de inmunodeficiencia primaria aumenta si el niño tiene rasgos dismórficos, alteraciones óseas, cambios en la pigmentación cutánea, alteraciones en el pelo, afectación de múltiples órganos o sistemas y cuando hay historia familiar de muertes infantiles.

Las infecciones de vías respiratorias bajas son una de las manifestaciones clínicas más frecuentes de los pacientes con inmunodeficiencia primaria. Más de 2 neumonías lobares en cualquier época de la vida hacen necesario descartar una inmunodeficiencia. Sin embargo, muchas veces las infecciones pulmonares en pacientes con inmunodeficiencias cursan de una manera solapada y anodina, e forma de bronquitis o tos crónica que conducen a un deterioro pulmonar progresivo.

Un determinado patógeno sugiere un tipo concreto de inmunodeficiencia como sucede con las infecciones diseminadas por micobacterias atípicas que, en ausencia de infección avanzada por el VIH, sugieren defectos en el receptor del interferón gamma (INF γ). Lo mismo sucede con las infecciones por *Aspergillus nidulans* que apuntan hacia la enfermedad granulomatosa crónica, ya que la infección por esta especie es menos frecuente en otras situaciones como la neutropenia y los trasplantes de médula ósea.

Incluso una sola infección grave o que ha exhibido un curso raro puede ser indicio suficiente para emprender el escrutinio de algunas inmunodeficiencias primarias, como por ejemplo, la sepsis neumocócica con púrpura fulminante que es muy sugestivo de los estados de asplenia o la ocurrencia de neumonía estafilocócica en un lactante como manifestación inicial de un trastorno de la función fagocítica.

Es posible que algunas inmunodeficiencias primarias se descubran al hacer una analítica de rutina en un lactante o niño asintomático o con infecciones aparentemente leves, antes de que hayan aparecido infecciones más graves y sugestivas de inmunodeficiencia. Es importante recordar que el número de linfocitos varía con la edad y que una cifra que es normal para un adulto puede ser baja en el caso de un niño. Una linfopenia persistente de menos de 4000 a 4500 linfocitos/mL en un lactante menor de un año debiera planear la posibilidad de una inmunodeficiencia celular. Si la cifra es inferior a 2500/mL, la inmunodeficiencia combinada grave es un trastorno a descartar. La historia personal del paciente, los antecedentes familiares y la exploración física, permiten muchas veces no sólo acercarse al diagnóstico sino intuir la rama del sistema inmune que está alterada.

La historia clínica debe recoger el momento de comienzo de las manifestaciones clínicas, el tipo, la frecuencias y a localización de las infecciones; la repercusión de las mismas en el estado general del paciente; la historia perinatal, incluyendo el momento de la caída del cordón umbilical; manifestaciones gastrointestinales; exantemas persistentes o similares a la dermatitis atópica; fenómenos autoinmunes. Aunque parezca paradójico, os fenómenos autoinmunes son frecuentes en algunas inmunodeficiencias primarias, por lo que se presencia fortalece a presunción diagnóstica.

La historia familiar para aproximarse al diagnóstico y formular un consejo genético. Sin embargo, hay que tener en cuenta que hasta en la mitad de las inmunodeficiencias no se encuentran antecedentes familiares, es necesario indagar sobre la existencia de consanguinidad y sobre el antecedente de miembros de la familia fallecidos durante la infancia, hipersensibilidad, alergia y enfermedades malignas linforreticulares.

ENFERMEDADES POR INMUNODEFICIENCIA PRIMARIA (IDP)

Se han reconocido más de 200 enfermedades por inmunodeficiencia genéticamente determinada, y se conoce la base molecular del 80% de ellas. Los pacientes con enfermedades por IDP habitualmente se ven externamente normales con raras excepciones. Sólo se les reconoce

cuando desarrollan infecciones, y a menudo ni así. No hay escrutinio para cualquiera de estas condiciones en ningún momento de la vida en ningún lugar del mundo. El alergólogo/inmunólogo debe tener un umbral bajo para probar estas condiciones. Las pruebas de escrutinio no son caras. El reconocimiento temprano es la clave para el tratamiento óptimo. Una vez reconocido, el paciente inmunodeficiente debería ser investigado con todos los métodos inmunológicos y moleculares en evolución para definir completamente el defecto subyacente y capacitar la selección del tratamiento más efectivo. El alergólogo-inmunólogo deberá esforzarse en determinar el defecto molecular en pacientes con estas condiciones para proveer consejo genético a ellos y sus familias. Requiere también de un consejero genético para este objetivo

Bruton descubrió la agammaglobulinemia en 1952, y posteriormente se han descrito alteraciones que pueden involucrar uno o más componentes del sistema inmune humano, incluyendo células T, B, NK, fagocíticas y proteínas del complemento. La mayoría tienen un trato recesivo, muchos de ellos causados por mutación en los genes del cromosoma X y otros en genes autosómicos.

. Tabla 2

Localización de alteración genética en enfermedades por inmunodeficiencia primaria

Cromosoma	Enfermedad
1q21	Deficiencia de antígenos MCH clase II causada por mutación RFX5*
1q22-q25	Inmunodeficiencia severa combinada (IDSC) debida a deficiencia de la cadena CD3 ζ-*
1q23	Síndrome proliferativo autoinmune (ALPS) tipo 1b causado por deficiencia de Fas ligando (CD178)*
1q25	Enfermedad granulomatosa crónica (EGC) causada por deficiencia de gp67 ^{phox} *
1q31-q32	IDSC debida a deficiencia CD45*
1q42-q43	Síndrome de Chédiak-Higashi *
2p11	Deficiencia de cadena κ*
2p12	Deficiencia CD8 debida a deficiencia de antígeno polipeptídico α CD8 *
2q12	Linfocitopenia CD8 causada por deficiencia de ZAP-70*

Cromosoma	Enfermedad
2q33	Inmunodeficiencia común variable (IDCV) autosómica recesiva debida a deficiencia ICOS*
2q33-q34	ALPS tipos IIa y IIb causado por deficiencias de caspasa 10 u 8*
2q35	Inmunodeficiencia combinada (IDC) con microcefalia debida a deficiencia de Cernunnos*
5p13	IDSC o síndrome de Omenn debida a deficiencia de receptor de la cadena α de IL-7*
5q31.1-q33.1	Deficiencia de IL-12 p40*
6p21.3	Defectos del antígeno MHC clase I causados por deficiencias TAP1, TAP2 o Tapasin def*
6p21.3	(?) Inmunodeficiencia común variable con deficiencia selectiva de IgA
6q23-q24	Deficiencia del receptor 1 de IFN- γ debida a deficiencia de la cadena α *
7q11.23	EGC causada por deficiencia de gp47 ^{phox} *
8q21	Síndrome de ruptura de Nijmegen debido a mutaciones en <i>Nibrin</i> *
9p13	Hipoplasia cartilago cabello debida a deficiencia del componente RNA de la endorribonucleasa procesadora de RNA*
10p13	IDSC (Athabaskan, radio-sensible) debida a mutaciones en el gene <i>Artemis</i> gene*
10p13	Síndrome de DiGeorge's syndrome/velocardiofacial
10q23.2-q23.33	Agammaglobulinemia debida a deficiencia de BLNK*
10q23-q24	ALPS tipo 1a debido a deficiencia de CD95 (Fas)*
11p13	Deficiencia de la cadena α del receptor de IL-2*
11p13	IDSC o síndrome de Omenn causado por deficiencias RAG-1 o RAG-2*
11q14.3-q21	Defecto de adhesión leucocitaria (LAD) 2 debido a deficiencia de sialil Lewis ^X

Cromosoma	Enfermedad
11q22.3	Ataxia-telangiectasia (AT) atribuible a mutación AT, causando deficiencia de cinasa dependiente de DNA*
11q23	IDSC o no- IDSC debida a deficiencias de cadenas γ -, δ -, o ϵ - de CD3*
12	Síndrome hiper-IgM causado por deficiencia de uracil-glicosilasa de - DNA *
12p13	Hiper-IgM causado por deficiencia de activación inducida por citidina .deaminasa (AICDA)*
12q12	Deficiencia de IRAK4*
13q	Deficiencia de antígeno MHC clase II causada por deficiencia de RFXAP*
13q33-q34	Deficiencia de ligasa 4
14q13.1	Deficiencia de fosforilasa de purina nucleoside (PNP)*
14q32.3	Cancelación de cadena pesada de inmunoglobulina*
15q21	Síndrome de Griscelli debido a deficiencias de miosina VA o Rab27a *]
16p11.2	IDCV debido a deficiencia de CD19 *
16p13	Deficiencia de antígeno MHC clase II causada por deficiencia CIITA*
17p11.2	IDCV o deficiencia de IgA debida a deficiencia de TACI*
16q24	EGC causada por deficiencia gp22 ^{phox} *
17q11-q12	Defecto desnudo humano debido a deficiencia de <i>FOXN1</i> *
19p12	Deficiencia de antígeno MHC clase II causado por deficiencia de RFXANK *
19p13.1	Deficiencia de la cadena β del R-IL-2*
19p13.1	IDSC causada por deficiencia de cinasa Janus 3 (Jak3)*
19p13.2	Agammaglobulinemia causada por mutaciones en gene <i>Iga</i> *
20q12-q13.2	Síndrome hiper-IgM debido a deficiencia de CD40

Cromosoma	Enfermedad
20q13.2-q13.11	IDSC causada por deficiencia de deaminasa de adenosina (ADA)*
21q22.1-q22.2	Deficiencia de receptor 2 de IFN- γ receptor debida a deficiencia de la cadena β *
21q22.3	Poliendocrinopatía autoinmune displasia ectodérmica (APCED) por deficiencia de AIRE *
21q22.3	LAF tipo 1 causado por deficiencia CD18 *
22q11.2	Agammaglobulinemia causada por mutaciones en un gene subrogado de cadena ligera $\lambda 5$ *
22q11.2	Síndrome de DiGeorge's/velocardiofacial
22q13.1-q13.3	IDCV debida a deficiencia de BAFF-R
Xp21.1	EGC causada por deficiencia de gp91 ^{phox} *
Xp11.22	Síndrome de Wiskott-Aldrich (WAS) causado por deficiencia de proteína WAS (WASP)[*]
Xp11.23	IPEX debido a deficiencia de FOXP3 *
Xp11.3-p21.1	Deficiencia de properdina*
Xq13.1-q13.3	IDSC ligada a X causada por deficiencia común de la cadena γ -chain deficiencia (γ_c)*
Xq22	Agammaglobulinemia ligada a X causada por deficiencia de tirosina cinasa de Bruton (Btk)*
Xq25-26	Síndrome linfoproliferativo ligado a X causado por mutaciones el gene <i>SH2D1A</i> *
Xq26	Immunodeficiency with hyper-IgM caused by CD154 (CD40 ligand) deficiency[*]
Xq28	Displasia ectodérmica anhidrótica con inmunodeficiencia causada por mutaciones en el factor nuclear modulador esencial kappa B (NEMO)*

*** Genes clonados producto genético conocido**

ABORDAJE DIAGNÓSTICO EN ENFERMEDADES POR IDP:

Las formas principales de IDP (inmunodeficiencias combinadas, CIDs, deficiencias de anticuerpos y defectos de la inmunidad innata) se caracterizan por diferentes susceptibilidades a patógenos, así que el rasgo común son infecciones de repetición.

Historia clínica.

Infecciones: con particular atención al tipo, localización, edad de inicio y gravedad. Descripción detallada de estas puede lograr perspectivas de los posibles mecanismos subyacentes de la inmunodeficiencia.

- Un episodio de infección grave.
- 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.
- Complicaciones no habituales de infecciones “banales”.

Descartar infección por VIH es importante en el diagnóstico diferencial de inmunodeficiencia severa combinada (SCID).

Fenotipo clínico de inmunodeficiencia.

Complicaciones por vacunas de microorganismos vivos.

Caída tardía del cordón umbilical.

Formación de granulomas en piel

Crisis convulsivas durante la edad neonatal llevará a considerar síndrome de Di George (DGS).

Historia familiar; es importante en el abordaje de las IDP, por la naturaleza monogénica de la mayoría de las formas de estas alteraciones. La mayoría de los pacientes con IDP no tienen una historia familiar positiva, porque ellos representan mutaciones de novo que ocurren por primera vez o una enfermedad autosómica recesiva.

El examen físico puede proveer también importantes pistas.

Ausencia de amígdalas y tejido linfoide en pacientes con agammaglobulinemia

Albinismo parcial caracteriza desórdenes pigmentarios de dilución.

Ataxia-telangiectasia: ataxia y telangiectasias oculares.

Microcefalia es común en IDPs asociadas con defectos de la reparación de DNA.

Petequias y otras manifestaciones hemorrágicas con eccema son altamente sugestivas de síndrome de Wiskott-Aldrich (WAS)-

Estatura corta en pacientes con alteraciones inmuno-óseas tienen estatura corta.

Eritrodermia generalizada es típica del síndrome de Ommen pero también puede ocurrir en IPEX, SCID con injerto de células T maternas y DGS completo atípico, y ocasionalmente en deficiencia de NEMO

LABORATORIO:

Las pruebas inmunológicas de laboratorio son muy importantes para validar la sospecha de IDP. **Linfopenia**, una marcada reducción de las cuentas de T linfocitos en particular, es la marca de SCID pero debe excluirse en todos los casos la infección por VIH. Es muy importante comparar las cuentas linfocitarias con las de sujetos controles sanos parados con edad. La presencia de células T maternas injertadas o de células T autólogas residuales en pacientes con CID (inmunodeficiencia combinada) podría resultar en cuentas linfocitarias relativamente preservadas y (aún normales) de linfocitos T y por esto confundir el cuadro.

Linfocitopenia T. La mayoría de los linfocitos T tienen un fenotipo de activación/memoria (CD45R0+) y esto es una falta viral de linfocitos T vírgenes (CD45RA+) Los círculos de escisión del receptor de célula T receptor (TRECs), consistentes en uniones circularizadas de señales son un biproducto de la recombinación V(D)J y son exportados a la periférica por linfocitos T nuevamente generados que dejan el timo. Los niveles de TRECs en los linfocitos circulantes son particularmente altos en recién nacidos y lactantes (reflejando una función tímica activa) y disminuyen progresivamente con la edad. No se detectan TRECs en lactantes con IDSC; se ha propuesto la evaluación de los niveles de TREC por medio de PCR en recién nacidos para la discriminación de SCID, y se ha iniciado recientemente un estudio piloto has en Wisconsin y Massachussets.

Disminución de respuesta a mitógenos; in vitro a mitógenos está ausente en pacientes con SCID; sin embargo, el número y las respuestas proliferativas de linfocitos T circulantes están a menudo variables en los pacientes con otras formas de CID.

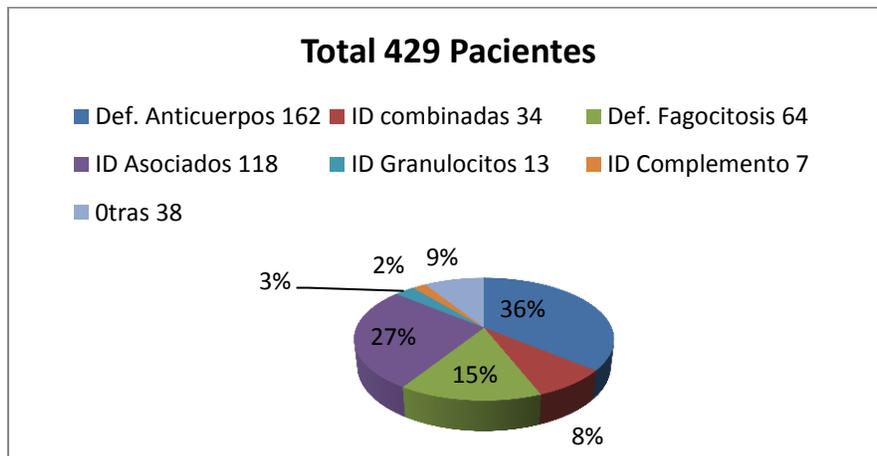
Deficiencia de anticuerpos: La evaluación de pacientes con supuestas deficiencias de anticuerpos deberá incluir:

- Determinación de linfocitos B (CD19 o CD20) están ausentes en pacientes con agammaglobulinemia congénita, algunos pacientes adultos con CVIDs, y pacientes con timoma.
- Mediciones de inmunoglobulinas totales y valoración de anticuerpos específicos, tanto a antígenos proteicos como polisacáridos

- El diagnóstico diferencial incluye algunas formas de SCID y mielodisplasia. Los niveles séricos de inmunoglobulinas deberán ser comparados con valores de sujetos control pareados con edad. Es importante recordar que durante los primeros meses de vida, las IgGs son predominantemente de origen materno. Es por esto que niveles séricos aparentemente normales de IgG puedan ser detectados durante los primeros 2-3 meses de vida, aún en pacientes con capacidad alterada de producir anticuerpos.
- Hay una gran variabilidad en la capacidad de producir IgA, y algunos individuos alcanzan niveles normales sólo después de los primeros años de vida. La demostración de niveles séricos muy bajos de IgG e IgA, con aumento de niveles séricos de IgM es sugestiva de defectos de CSR (recombinación en el cambio de clases) causados tanto por problemas intrínsecos de células B (AID: activación inducida por citidina desaminasa o UNG: uracil N-glicosidasa) o intercomunicación alterada entre linfocitos T y B (CD40 L o deficiencia de CD40 o defecto NEMO). El término síndrome hiper-IgM, que es comúnmente utilizado para identificar estos desórdenes, es de hecho incorrecto, porque la mayoría de los pacientes con estos desórdenes tienen niveles séricos normales de IgM.
- La determinación de niveles séricos de subclases de IgG tiene valor limitado y no debiera utilizarse como prueba de discriminación. Se provee información más importante por la valoración de títulos de anticuerpos. En particular, anticuerpos contra toxoide tetánico y diftérico representan robustos ensayos para medir la respuesta de anticuerpos a antígenos proteicos (T dependiente).
- Es importante recordar que el uso de vacunas conjugadas a neumococo, H. influenzae o meningococo despierta respuestas T dependientes

Gráfico 1

EPIDEMIOLOGÍA DE INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS EN MÉXICO



En México, la baja prevalencia de estas enfermedades se debe al subdiagnóstico de médicos poco familiarizados con ellas y a la inaccesibilidad de los estudios de diagnóstico en la mayor parte de los hospitales.

En Europa y otros países se han juntado esfuerzos para formar un registro de pacientes con inmunodeficiencias primarias que permita estimar su prevalencia y realizar guías de diagnóstico y tratamiento. En México no hay un registro similar; sin embargo, de 1998 a 2004 se ha triplicado el número de casos reportados. Se calcula una incidencia mínima de 0.16 a 0.24 por cada 100,000 nacimientos para la enfermedad granulomatosa crónica (EGC), la inmunodeficiencia combinada severa (SCID) y la agammaglobulinemia ligada al cromosoma X (ALX), lo cual se encuentra por debajo de lo reportado en otros países.²⁸

Deficiencia de IgA secretora

- o Frecuencia elevada 1:500-600 nacidos vivos
- o Sospecha IgA sérica menor de 70 mg/dl
- o IgA en secreciones (saliva) < 20 mg/dl
- o Infecciones respiratorias y gastrointestinales

Deficiencia de subclases de IgG

- o Paciente hombre o mujer con infecciones recurrentes/graves
- o Mayor de 7 años
- o Los valores normales son: IgG1 402-715 mg/dl, IgG2 216-523 mg/dl, IgG3 36-139 mg/dl, IgG4 9-109 mg/dl},
- o Debe haber disminución de 1-3 subclases en la 5ª percentil para la edad, en dos determinaciones
- o Niveles normales de IgM e IgM
- o Pobres respuestas a algunas vacunas

Cuadro 1

Disease	B cell numbers	Serum Ig	Associated Features	Inheritance	Genetic Defects/presumed pathogenesis
2. Severe reduction in at least 2 serum immunoglobulin isotypes with normal or low numbers of B cells					
a) Common variable immunodeficiency disorders*	Normal or decreased	Decrease in IgG & IgA; IgM may be normal	May have autoimmune, lymphoproliferative and/or granulomatous disease	Variable	Unknown
b) ICOS deficiency	Normal or decreased	Decrease in IgG & IgA; IgM may be normal	Recurrent bacterial infections	AR	Mutation in ICOS
c) CD19 deficiency	Normal	Decrease in IgG & IgA; IgM may be normal	Recurrent bacterial infections	AR	Mutation in CD19
d) TACI deficiency	Normal	Decrease in IgG & IgA; IgM may be normal	May have autoimmune or lymphoproliferative disease	AD or AR	Mutation in TACI
e) BAFF receptor deficiency	Normal or decreased	Decrease in IgG & IgA; IgM normal	Recurrent bacterial infections	AR	Mutation in BAFFR
4. Isotype or light chain deficiencies with normal numbers of B cells					
a) Ig heavy chain deletions	Normal	IgG1, IgG2, or IgG4 absent; IgA1 and IgE may be absent	May be asymptomatic	AR	Chromosomal deletion at 14q32
b) K chain deficiency	Normal	Immunoglobulins have only lambda light chains	Asymptomatic	AR	Mutation in Kappa constant gene
c) Isolated IgG subclass deficiency	Normal	Reduction in one or more IgG subclass	May be asymptomatic or have recurrent viral / moderate bacterial infections	Variable	Unknown
d) IgA with IgG subclass deficiency	Normal	Reduced IgA with decrease in one or more IgG subclass;	Recurrent bacterial infections	Variable	Unknown
e) Selective IgA deficiency	Normal	IgA decreased	May be asymptomatic, have allergies or autoimmune disease	Variable	Unknown

Inmunodeficiencia común variable

- o Niveles de inmunoglobulinas séricas totales menores de 500 mg/dl
- o Alteraciones diversas en linfocitos T (CD4+ disminuido)
- o Disminución de células B CD27+ (memoria) < 0.5% (aumento de células B inmaduras, CD19+21-) esplenomegalia, citopenias inmunes.
- o Células B CD27+ > 0.5%, producción normal IgS in vitro, disminución en sangre periférica (diferenciación de IgM?: CD27-CD70, CD134-CD134L y los receptores de IL-6)
- o Defectos TACI, BAFF, BAFF-R, APRIL

Síndrome de Hiper-IgM

- Defecto en superficie de célula T (CD40L)
- Niveles disminuidos de IgG, IgA e IgE
- Niveles aumentados IgM (>1.5-10 mg/ml)
- Infecciones recurrentes de vías respiratorias
- Defecto co-estimulación CD40L-CD40
- Sin cambio de clase ni desarrollo células B de memoria
- Ausencia de centros germinales
- Defecto de la activación de macrófagos
- Susceptibilidad a patógenos intracelulares

Alteraciones en neutrófilos:

- Linaje Mieloide
- Trastorno de los procesos fagocíticos
- Infección microbiana recurrente
- Procesos afectados: quimiotaxis, adherencia, fagocitosis, lisis intracelular
- Deficiencias cuantitativas del número de neutrófilos
- Agranulocitosis < 800 / mm³
- Neutropenia < 1500 / mm³
- Inversión de la relación neutrófilo/linfocito
- Progenitor mielóide; defectos de G-CSF

Enfermedad Granulomatosa Crónica (EGC)

- Ligada a X
- Defecto de la vía oxidativa – H₂O₂– ácido hipocloroso-destrucción de bacterias fagocitadas
- Respuesta inflamatoria excesiva
- Granulomas subcutáneos
- Defecto citocromo b558
- Alteración de la función de CPA
- IFN γ restaura la función deficitaria del macrófago
-

Síndrome de Chediak-Higashi

- Fagocitos con gránulos gigantes
- Incapaces de destruir bacterias
- Defecto de una proteína que regula la formación, fusión y tránsito de vesículas lisosomales
- Se afecta la función de las células NK pero no de los linfocitos CD8+

Síndrome de Di-George:

- Defecto embrionario 3ª y 4ª bolsas faríngeas
- Todas las poblaciones de células T (CD4+, CD8+) niveles ↓, sin respuesta a mitógenos
- Susceptibilidad a hongos, bacterias intracelulares y virus
- Anormalidades faciales características
- Hipoparatiroidismo
- Cardiopatía congénita
- Niveles normales de células B
- Sin respuesta a vacunas

Síndrome de Nezelhoff:

- Hipoplasia tímica hereditaria

Síndrome de hiper-IgE

- o Eccema precoz,
- o Abscesos recurrentes,
- o Infecciones respiratorias con neumatoceles pulmonares,
- o Características faciales toscas, anomalías dentarias y esqueléticas
- o Marcada elevación sérica de IgE (2 000-60 000 UI/ml)
- o Candidiasis mucocutánea,
- o

Inmunodeficiencia combinada grave (SCID)

- o **Causa principal:**
 - o Defecto de la cadena γ del receptor de IL-2
 - o La cadena γ del receptor de IL-2 es común a los receptores de IL-15, IL-4, IL-9 e IL-7
- o **Otra causa:**
 - o Defecto de cinasa Jak3
 - o Similar al defecto de la cadena γ del receptor de IL-2
 - o Defecto de la cadena α del receptor de IL-7: alteración en maduración de células T y B, células NK normales (receptor de IL-15 sin afectación)
- o **Alteraciones inmunológicas**
 - o Afecta desarrollo de las células T y B
 - o Disminución de niveles de linfocitos circulantes
 - o Incapacidad de respuestas T dep
 - o Falta de desarrollo de timo
 - o No hay respuesta a mitógenos
 - o Linajes mieloides y eritroides normales
 - o Infección mortal, hongos y virus

TRATAMIENTO DE INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS:

HUMORALES:

- o Agamma/hipogammaglobulinemia, deficiencia selectiva de subclases de IgG, CVID= reemplazo de inmunoglobulina (endovenosa, subcutánea)
- o Deficiencia de IgA: inmunoestimulación

CELULARES:

- o CD3, CD8 (ZAP 70) absolutas, síndrome del linfocito desnudo: trasplante de células madre
- o CD4: factor de transferencia, IL-2

COMBINADAS GRAVES:

- o Trasplante de células madre

ENFERMEDAD GRANULOMATOSA CRÓNICA:

- o Interferón gamma

SÍNDROME DE DI-GEORGE:

- o Trasplante de timo
- o Trasplante de células madre

PERSPECTIVAS EN TRATAMIENTOS MOLECULARES:

- o Ataxia-telangiectasia: mutación monogénica, fijación de la mutación con químicos (PTC 124)¹

INMUNODEFICIENCIAS SECUNDARIAS

DEFINICIÓN:

Son alteraciones en respuesta inmune adquiridas, en individuos previamente inmunocompetentes.

EPIDEMIOLOGÍA:

Se desconoce, está en relación a la condición que la desencadenó. Por ejemplo:

- Asociación a enfermedad sistémica u órgano-específicas
 - ➔ Diabetes
 - ➔ Desnutrición
 - ➔ Obesidad
 - ➔ Cáncer
 - ✓ Neoplasias sólidas
 - ✓ Leucemias
 - ✓ Linfomas
 - ➔ Enfermedades hepáticas
 - ➔ Enfermedades renales
- En relación a procedimientos terapéuticos
 - ➔ Radioterapia
 - ➔ Quimioterapia
 - ➔ Timectomía
 - ➔ Esplenectomía
 - ➔ Amigdalectomía

Además de la repercusión que la enfermedad de base tiene “per se” existen alteraciones de respuesta inmune asociadas a ella.

Diabetes Mellitus:

En pacientes controlados con glucosa, hemoglobina glucosilada y pH normales, se ha detectado que

- Pacientes con diabetes tipo 1
 - ➔ Mayor reactividad de granulocitos
 - ➔ Liberación de calor con partículas de zimosán y forboldibutirato
- Insulina: endógena o exógena favorece síntesis de proteínas en leucocitos
- Pacientes con DT2 y normales no se observa el aumento de reactividad detectado en la previa, pero presentan
 - ➔ Respuesta deficiente en la producción de anticuerpos contra H. influenzae:
 - ➔ Títulos disminuidos antes de la vacunación
 - ➔ Disminución de la seroconversión después de la vacuna
 - ➔ Producción de IL-2 alterada, no hay una respuesta adecuada de células mononucleares periféricas después de la vacunación

- Asociación con esteatosis hepática:
 - ➔ Aumento de mortalidad perioperatoria
- Enfermedad periodontal con mayor progresión que otros individuos controles
 - ➔ Cociente CD4/CD8: pacientes 2.3 + 1.0% .Controles 1.8 +0.8% (p<0.5)
 - ➔ Mayor pérdida de hueso alveolar

Desnutrición proteico energética:

- Induce alteraciones en respuesta inmune:
 - ➔ Celular
 - ➔ Sistema de complemento (C₃)
 - ➔ Función microbicida de PMN
 - ➔ Respuesta secretoria de IgA
- Ancianos: la disminución de albúmina sérica es proporcional al aumento de tamaño de la ↑ placa aterosclerosa

Desnutrición calórico-proteica y deficiencia de Zn

- ➔ Eje hipotálamo-hipófisis-adrenal con hiperactividad: Elevación de cortisol
- ➔ Atrofia tímica, hematopoyesis alterada
- ➔ Alteración en citocinas
- ➔ Disminución de linfocitos con función Th1 y por ende, producción de IL-2
- ➔ Afectación en tráfico de células

Desnutrición en anorexia nerviosa

- ➔ Niveles de cortisol aumentados proporcionales al : tiempo de evolución
- ➔ Alteraciones linfocitarias: disminución de células CD4⁺
- ➔ Disminución del cociente CD4/CD8

También en desnutrición se observan:

- Hiperactividad noradrenérgica
- Alteración en función de macrófagos (disminución de activación NF-κB)
- Aumento en histidina libre e histamina en cerebro y tejidos periféricos
- Hipoleptinemia
- Anticuerpos neutralizantes (rabia, polisacárido de neumococo)
- Colonización intestinal por oportunistas, disminución de la flora normal
- Infecciones: virus, bacterias, protozoarios, helmintos

Obesidad

Preadipocitos y adipocitos

- Exhiben funciones metabólicas e inmunológicas, y su actividad está aumentada
- Sus mediadores tienen efectos en respuesta inmune innata y adquirida
 - ➔ Expresión de receptores Toll-like (TLR 1 a TLR9)
 - ➔ Síntesis de CTRP (CTRP-1 a CTRP-7)
 - ➔ Expresión de C_{1q}
- Productores de grandes cantidades de adipocinas, con actividades inflamatorias y anti-inflamatorias
 - ➔ Citocinas inflamatorias: IL-6, TNF, TGF- β
 - ➔ Sintetasa inducible de óxido nítrico
 - ➔ Quimiocinas: MCP-1 (CCL2)
 - ➔ Adiponectina
 - ➔ Lipina
 - ➔ Leptina
 - ➔ Resistina

Neoplasias

- NF- κ B regula procesos celulares, funciones anti-apoptóticas de células neoplásicas
- Cáncer de ovario: función anormal de células B
 - ➔ Disminución de células con inmunoglobulinas de superficie
 - ➔ Disminución de producción de anticuerpos
- Cáncer colorrectal:
 - ➔ Índice de progresión/ nichos de células CD8+
 - ➔ Elevación de IgA sérica y complejos inmunes circulantes/ ACE
- Gliomas: refractarios a tratamiento
 - ➔ BHE excluye elementos del sistema inmunológico del tumor y del parénquima cerebral
 - ➔ Falta de tejidos linfáticos secundarios organizados para apoyar respuestas inmunes locales eficientes en SNC
 - ➔ Bajos niveles de expresión en proteínas del MCH en el SNC
 - ➔ Aparente escasez de las APC más eficientes
 - ➔ Factores inmunosupresores derivados de tumor (TGF- β)
- **Mieloma múltiple estable**
- Riesgo aumentado de infecciones bacterianas
- Inmunosupresión humoral policlonal

- **Leucemia**
- Inmunoglobulinas normales, aumentadas o disminuidas

- Respuesta inmune celular de acuerdo al fenotipo y carga tumoral
- **Linfoma y enfermedad de Hodgkin**
- Títulos normales de anticuerpos
- Respuestas proliferativas de linfocitos
- Respuestas *in vitro* a mitógenos disminuidas
- Elevación de enzimas leucocitarias

Insuficiencia hepática

Alteraciones en respuesta inmune:

- Por hipoalbuminemia
- Disminución en la producción de factores de complemento
- Leucopenia: neutrófilos, fagocitosis e inmunidad celular sobre todo cuando hay hipersplenismo
- Alteración de macrófagos peritoneales

Infecciones:

- Neumonía
- Peritonitis espontánea
- Dérmicas
- Urinarias
- Virales
 - ➔ Influenza
 - ➔ Herpes

EN 71 PACIENTES CON CHILD-PUGH-TURCOTT B (7-9)

Se detectó disminución de linfocitos totales y subpoblaciones T

- En pacientes con hepatitis crónica C hay
 - ➔ Aumento de linfocitos T CD3+ activado) y CD45RO+CD4+
- Hepatitis crónica B
 - ➔ Aumento de linfocitos T CD8+ y TCR $\gamma\delta$ +
- Cirrosis alcohólica
 - ➔ Aumento de linfocitos T CD8, CD45RA+CD8+; aumento de linfocitos CD45RO+CD4+
- Hepatitis autoinmune
 - ➔ Aumento de linfocitos T CD8+ y TCR $\gamma\delta$ +

VALORACIÓN PARA APOYO POR INMUNOLOGÍA CLÍNICA:

Se refiere al paciente por procesos infecciosos recurrentes, resistentes a tratamiento o crónicos.

Historia clínica completa

Determinación de biometría hemática, química sanguínea, pruebas funcionales hepáticas, inmunoglobulinas séricas, subpoblaciones linfocitarias

TRATAMIENTO:

Se insiste en un control metabólico estricto para evitar mayor alteración en respuestas inmunes-

En casos crónicos se agregan inmunoestimulantes inespecíficos, si no hay contraindicación

- Vacuna bacteriana
- Glicofosfopeptical
- Danazol

En algunos casos se asocia factor de transferencia, con un esquema ajustado a las necesidades de cada paciente, tomando como dato clave la cuenta total de linfocitos y subpoblaciones linfocitarias.

Pueden darse combinaciones de estos medicamentos, según el resultado de la valoración

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las infecciones de vías respiratorias superiores se presentan con gran frecuencia en la edad pediátrica y se encuentra dentro de las primeras causas de consulta externa en pediatría, representando un 76.5% en los niños de 0 a 14 años. Dentro de los factores de riesgo se encuentra la exposición pasiva al humo de cigarrillo, este causando un proceso irritativo a nivel del epitelio de las vías respiratorias así como disminuye la respuesta innata y adquirida favoreciendo inmunodeficiencias secundarias y de esta manera siendo uno de los factores más importantes para el desarrollo de infecciones de vías respiratorias superiores e inferiores así como contribuyendo al aumento de síntomas en pacientes con enfermedades alérgicas, siendo éstas últimas problema de salud pública, dentro de la más frecuente es la rinitis alérgica, favoreciendo la sinusitis.

La atopía afecta al 15-20% de los niños y causa inflamación crónica de la vía aérea, lo que podría mimetizar infecciones respiratorias recurrentes. También facilita la adherencia de patógenos al epitelio respiratorio, promoviendo mayor presencia de infecciones.

Los pacientes con alteraciones anatómicas también pueden presentar infecciones crónicas recurrentes que característicamente involucran un solo órgano o sistema. Los cuerpos extraños deben sospecharse cuando las infecciones son crónicas o de un sitio específico, por ejemplo, un canal auditivo, una fosa nasal. En los pacientes con sinusitis de repetición, debe descartarse alteración en el drenaje de los senos paranasales ya que con la corrección del defecto alcanzan buenos resultados.

El reflujo gastroesofágico se asocia, por un lado, a síntomas de asma, sin embargo, también favorece neumonías recurrentes por aspiración.

Las inmunodeficiencias se clasifican en primarias y secundarias, éstas últimas las más frecuentes, las causas son malnutrición, el uso de esteroides, enfermedades metabólicas, cirugía, quimioterapia, infecciones virales crónicas, bacterianas, parasitarias, estrés entre otros factores. La obesidad en nuestro país es un problema de salud pública que afecta tanto a la unidad innata como a la adquirida, principalmente a la inmunidad celular y por ende favorece las infecciones de vías respiratorias.

Las inmunodeficiencias primarias se clasifican en humorales, celulares, mixtas, por complemento, neutropenias, etc. Las inmunodeficiencias humorales se reportan dentro del 50 al 60 % y dentro de las manifestaciones más frecuentes de éstas son infecciones de vías respiratorias superiores e inferiores, infección a nivel de piel, vías urinarias, gastroenteritis recurrente, infección por *Giardia lamblia*.

JUSTIFICACIÓN

Las infecciones de vías respiratorias superiores son consideradas como una pandemia según la Organización Mundial de la Salud; en nuestro país se considera como un problema de salud pública en la edad pediátrica. Las inmunodeficiencias primarias son subdiagnosticadas ya que se piensa poco en ellas, sin embargo se deben de identificar ya que como se reporta en la literatura la incidencia de hipogamaglobulinemia IgA por mencionar alguna de ellas es de 1 en 500 nacimientos, en este hospital (hay alrededor de 500 nacimientos al mes) por ende deberíamos de diagnosticar con mayor frecuencia esta patología que en la mayoría de las ocasiones pasa desapercibida, favoreciendo gastos económicos a la familia y a la sociedad. Otras de las inmunodeficiencias son por hipogamaglobulinemia IgG, que dentro de sus manifestaciones se encuentran infecciones de vías respiratorias superiores e inferiores lo cual lleva aumento de la morbimortalidad si no se da tratamiento temprano, habiendo un retraso de 14 años en el diagnóstico de este padecimiento.

Si el diagnóstico de estas inmunodeficiencias se realiza en etapas tempranas de la vida disminuyen los gastos y aumenta la calidad de vida en los pacientes y en su familia.

OBJETIVOS

Determinar la incidencia de inmunodeficiencias humorales en pacientes con infecciones respiratorias superiores recurrentes en pacientes pediátricos.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

Conocer las enfermedades asociadas a las inmunodeficiencias

Conocer la incidencia de las enfermedades alérgicas con inmunodeficiencias

HIPÓTESIS

Las infecciones de vías respiratorias superiores recurrentes son manifestaciones de inmunodeficiencias humorales.

Las infecciones de vías respiratorias superiores recurrentes no son manifestaciones de inmunodeficiencias humorales.

VARIABLES

Independientes: gastroenteritis, eosinofilia.

Dependientes: inmunodeficiencias (IgG, IgM, IgE, IgA)

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Nombre: _____ Expediente: _____

Residencia: _____ Teléfono: _____ Edad : _____ Género _____

Peso _____ kg, Talla _____ cm Hipertrofia amígdalas _____ Otitis _____ /año

Faringoamigdalitis _____ /año Rinosinusitis _____ /año Gastroenteritis _____

Infección de vías urinarias _____

Diagnósticos: Dermatitis atópica _____ Rinosinusitis _____ Asma _____

Citometría hemática

FECHA	LEUCOS	NEUTROS	LINFOS	MONOS	EOSINO	BASOF	HTO	HB

Inmunoglobulinas

FECHA	IgG	IgA	IgM	IgE

ANALISIS ESTADISTICO

Estadística descriptiva

1. Tablas de Frecuencia, Tablas de Contingencia
2. Medidas de resumen estadístico: media, mediana y moda
3. Medidas de dispersión: Rango, Desviación estándar, percentiles
4. Graficas de barra

Estadística diferencial

- 1.-Anova de 1,2 y 3 factores
- 2.-Pruebas de comparaciones múltiples de Tukey
- 3.-Pruebas de independencia Ji Cuadra
- 4.-Análisis de Correlación y Regresión

DISEÑO METODOLÓGICO

Observacional, prospectivo, longitudinal y analítico.

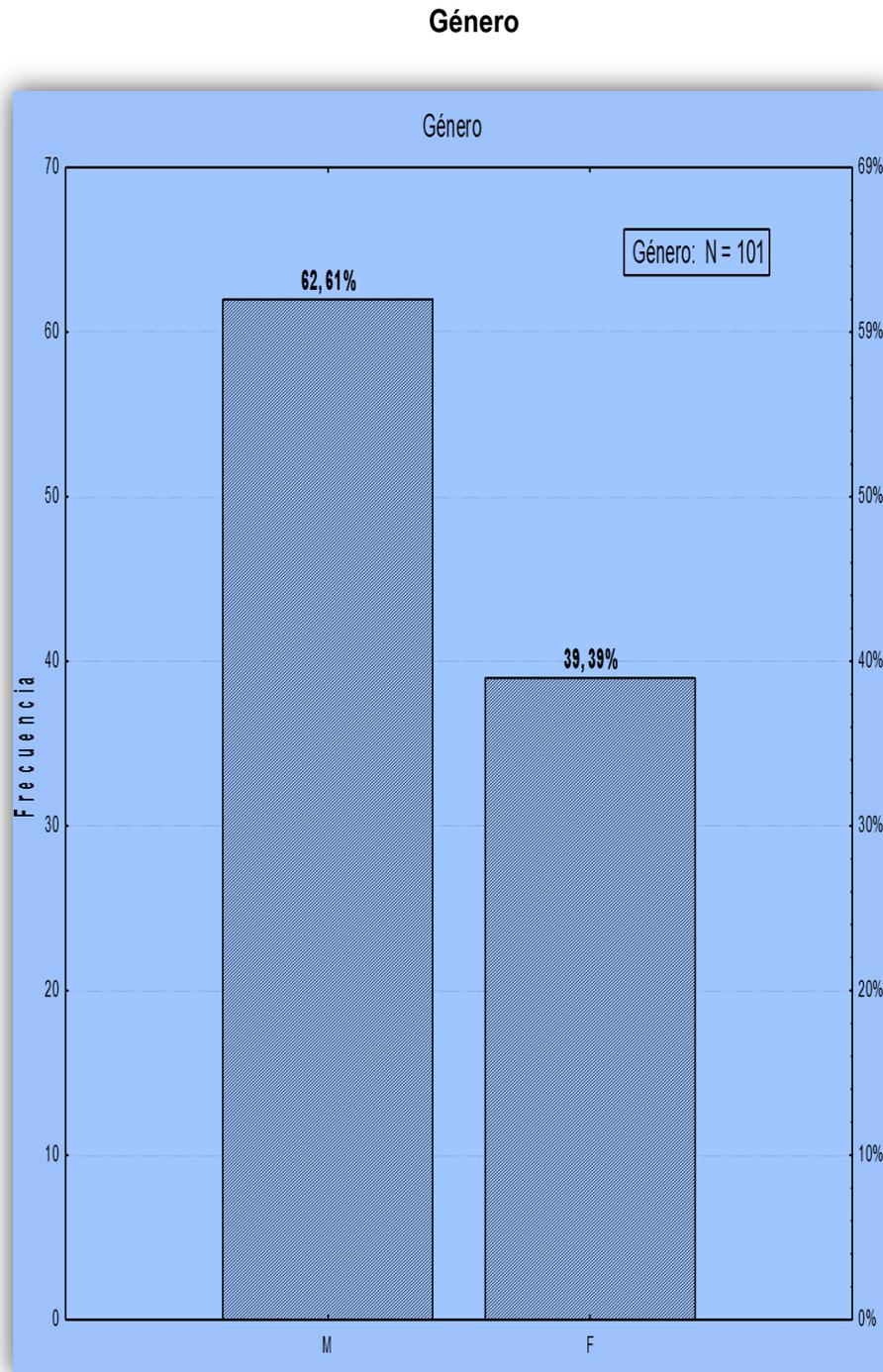
Se reclutaron 101 pacientes de la consulta externa de alergia e inmunología del servicio de pediatría del Hospital General de México en el periodo de Enero a Julio 2013 con edades comprendidas entre 1 a 18 años de edad con los siguientes criterios de inclusión:

1. 8 ó más cuadros de faringoamigdalitis por año
2. 1 a 2 otitis por año
3. 1 a 2 sinusitis por año
4. Biometría hemática completa
5. Perfil de inmunoglobulinas

RESULTADOS

De los 101 pacientes reclutados el 62 (61%) pacientes del género masculino y del femenino fueron 39 pacientes (39%).

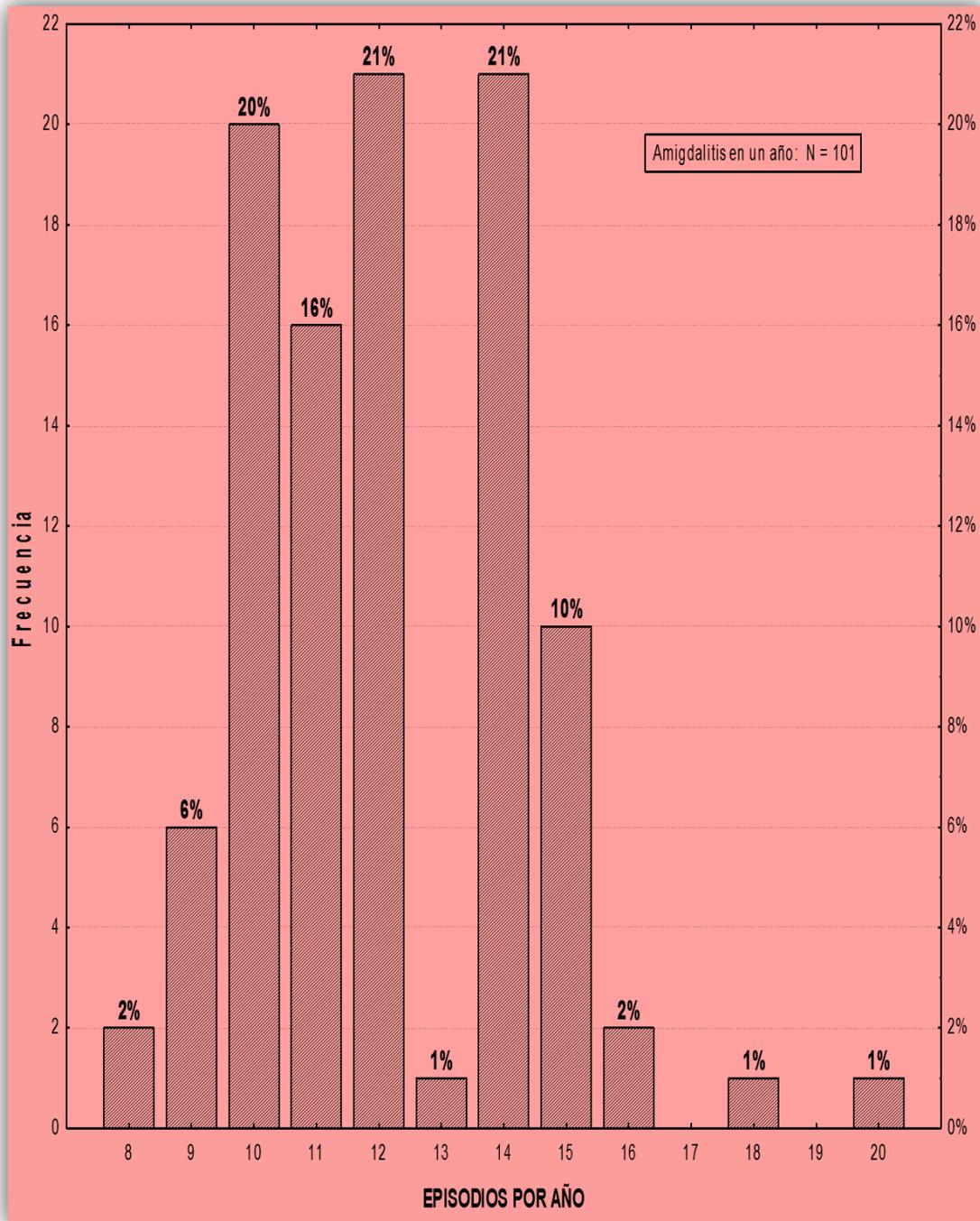
Gráfico 2



Predominio de sexo masculino en infecciones de vías respiratorias superiores.

Grafico 3

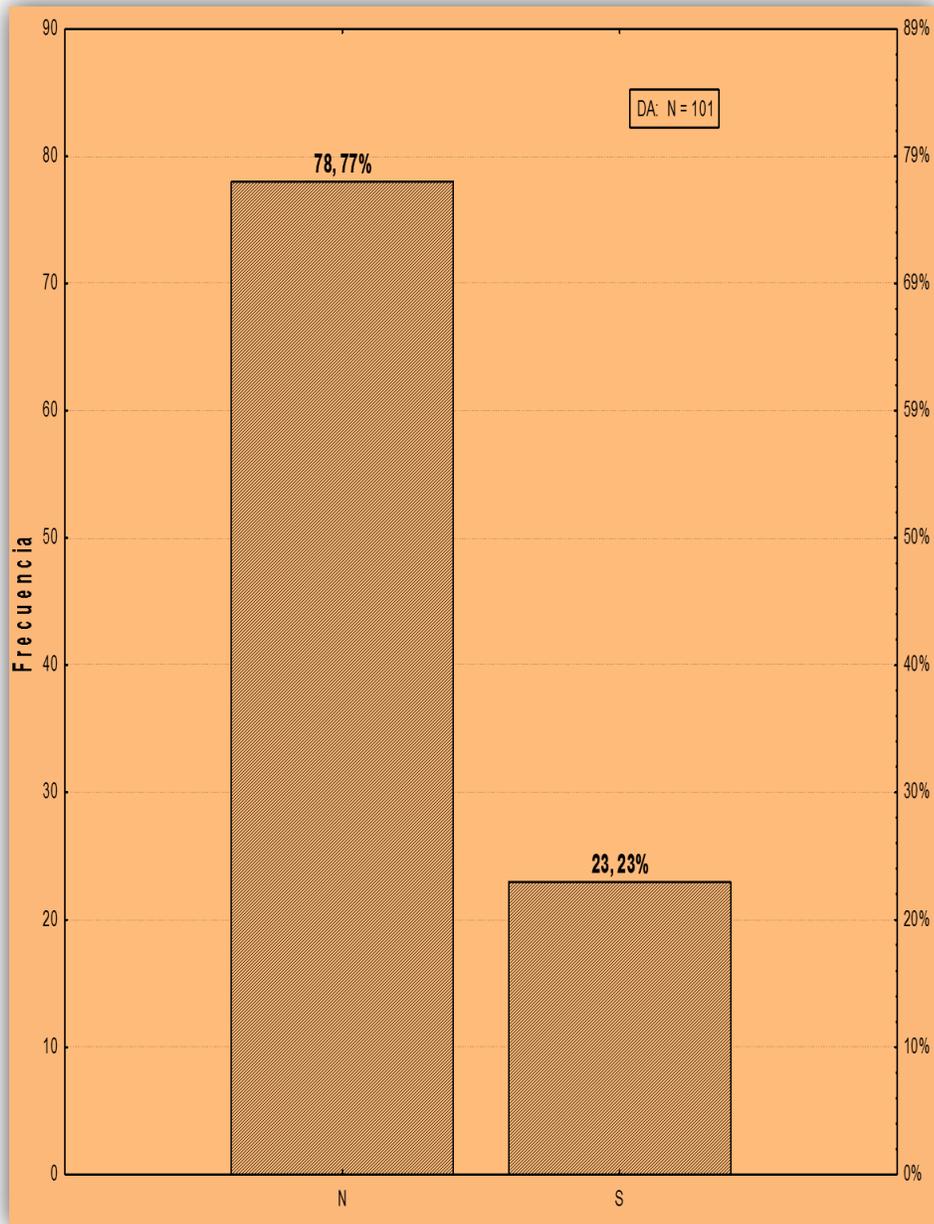
Faringoamigdalitis (por año)



La enfermedad alérgica más frecuente asociada a las infecciones de vías respiratorias superiores recurrentes fue la rinitis alérgica en un 99%

Gráfico 4

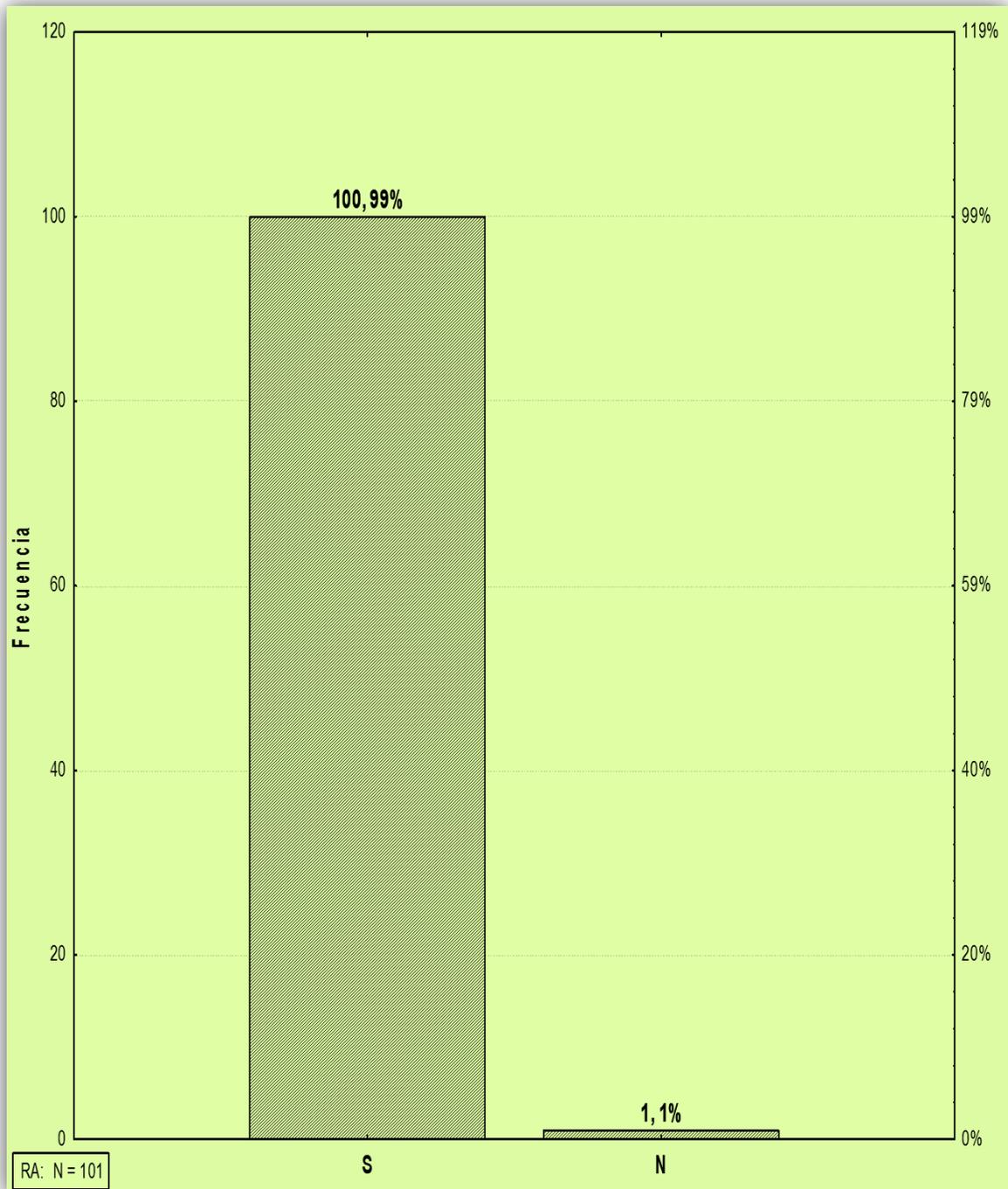
Dermatitis atópica



La dermatitis atópica se presentó en 78 pacientes (77%)

Gráfico 5

Rinitis alérgica

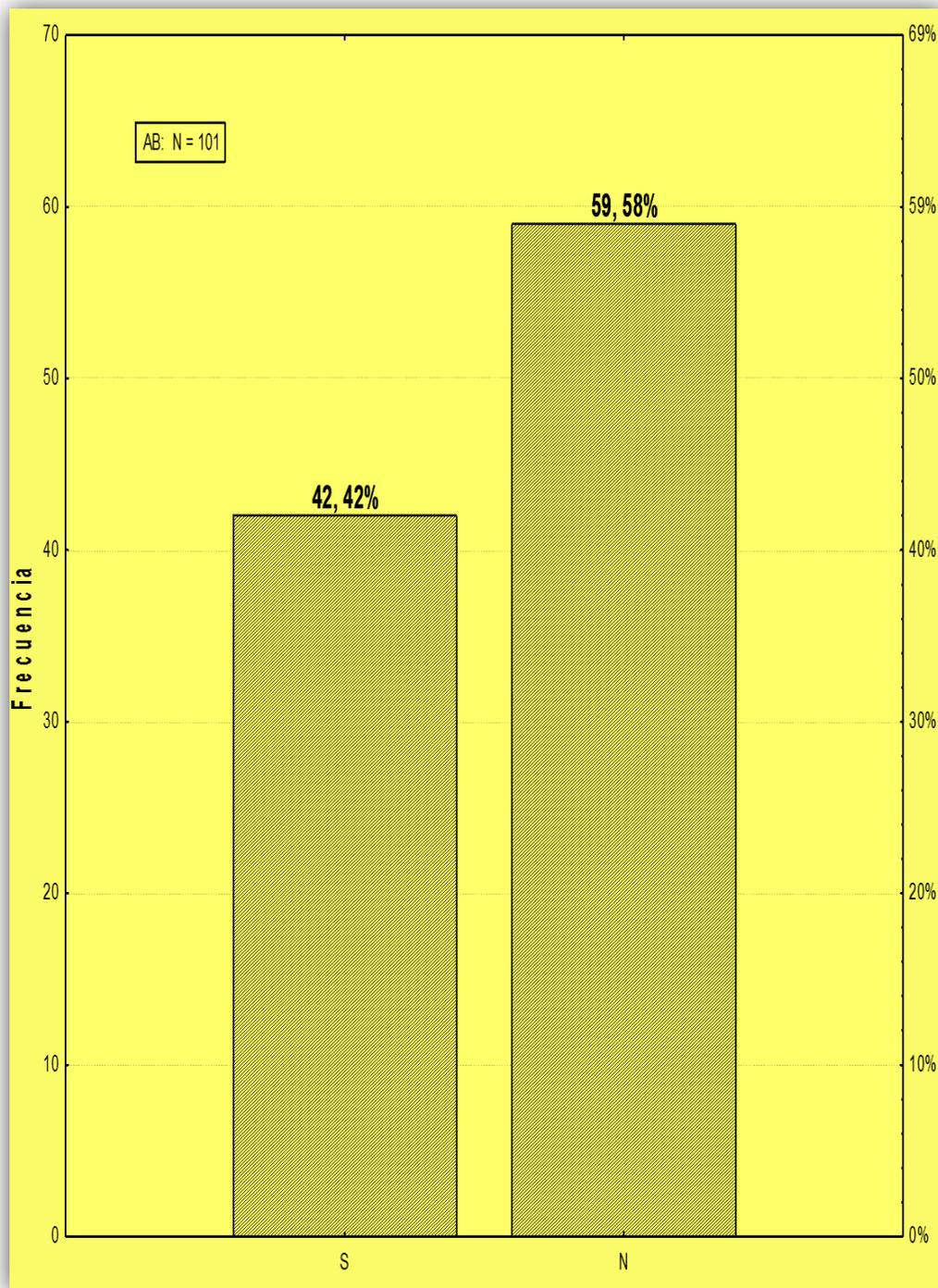


Incidencia de rinitis alérgica en paciente con infecciones respiratorias superiores recurrentes.

El asma es otra de las enfermedades asociadas y se presentó en 42 pacientes que representaron el 42%

Gráfico 6

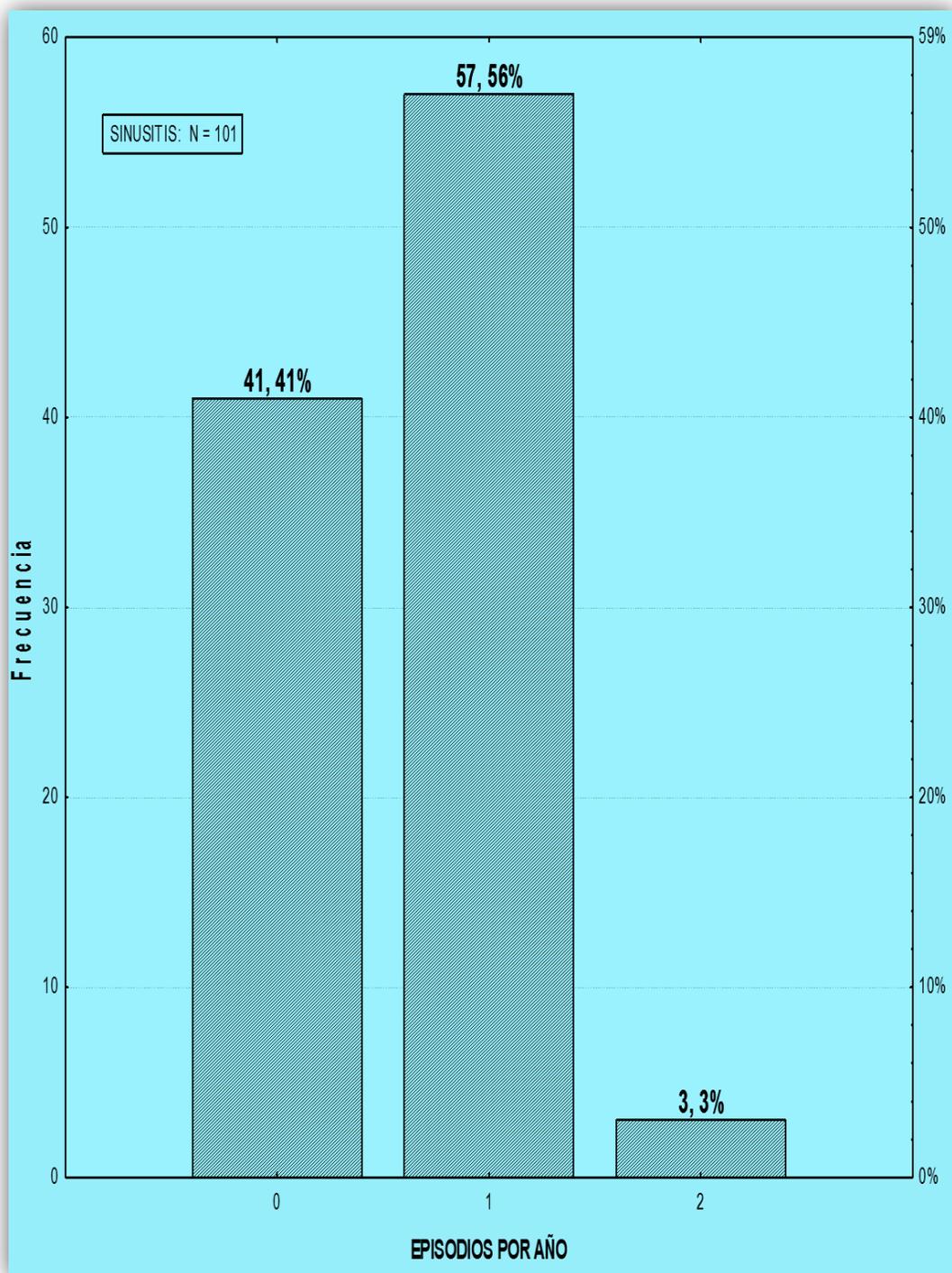
Asma



La rinosinusitis se presentó con una frecuencia de 41 pacientes (41%).

Gráfico 7

Sinusitis



La otitis media se presentó solo en un 19%

Gráfico 8

Otitis media

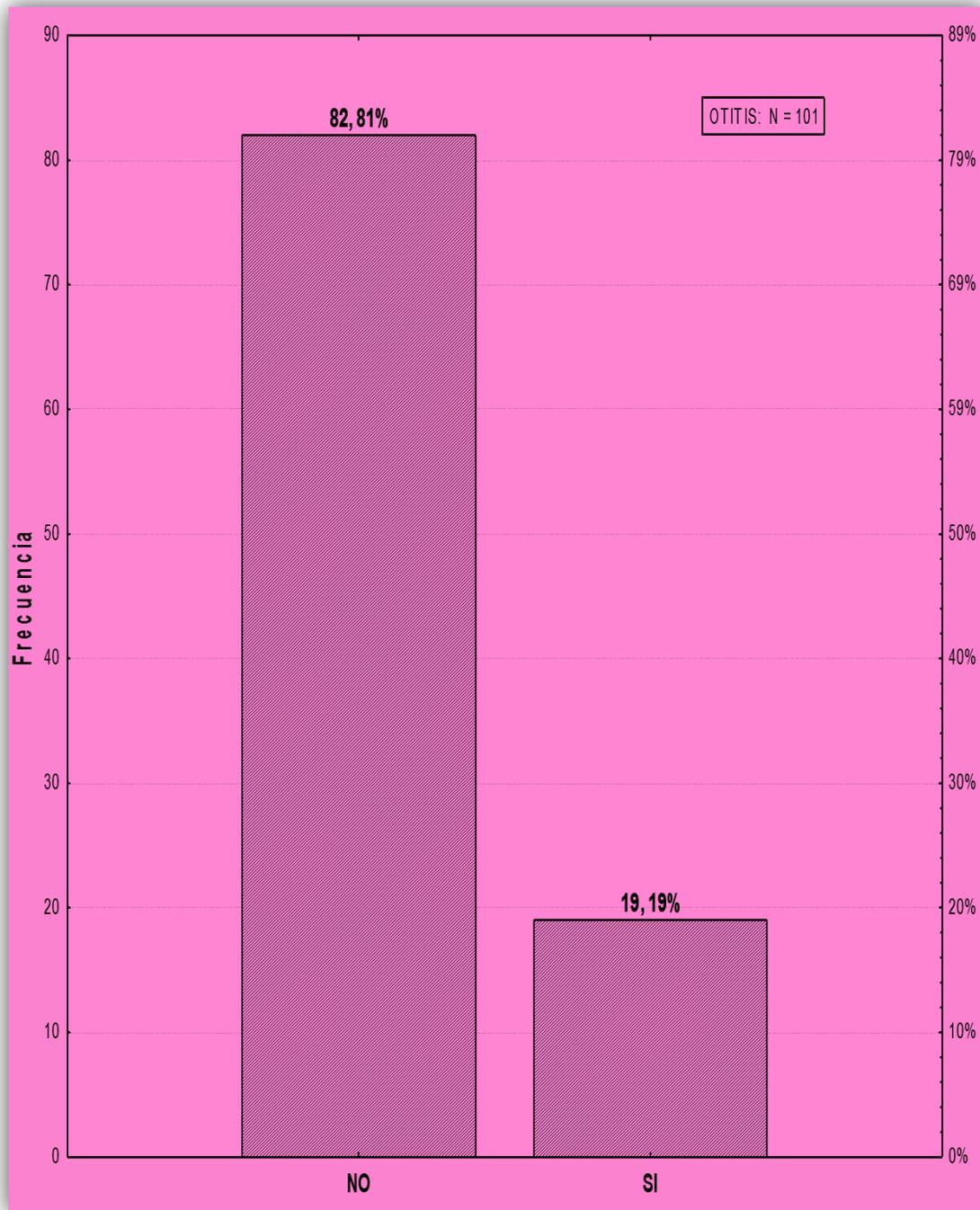
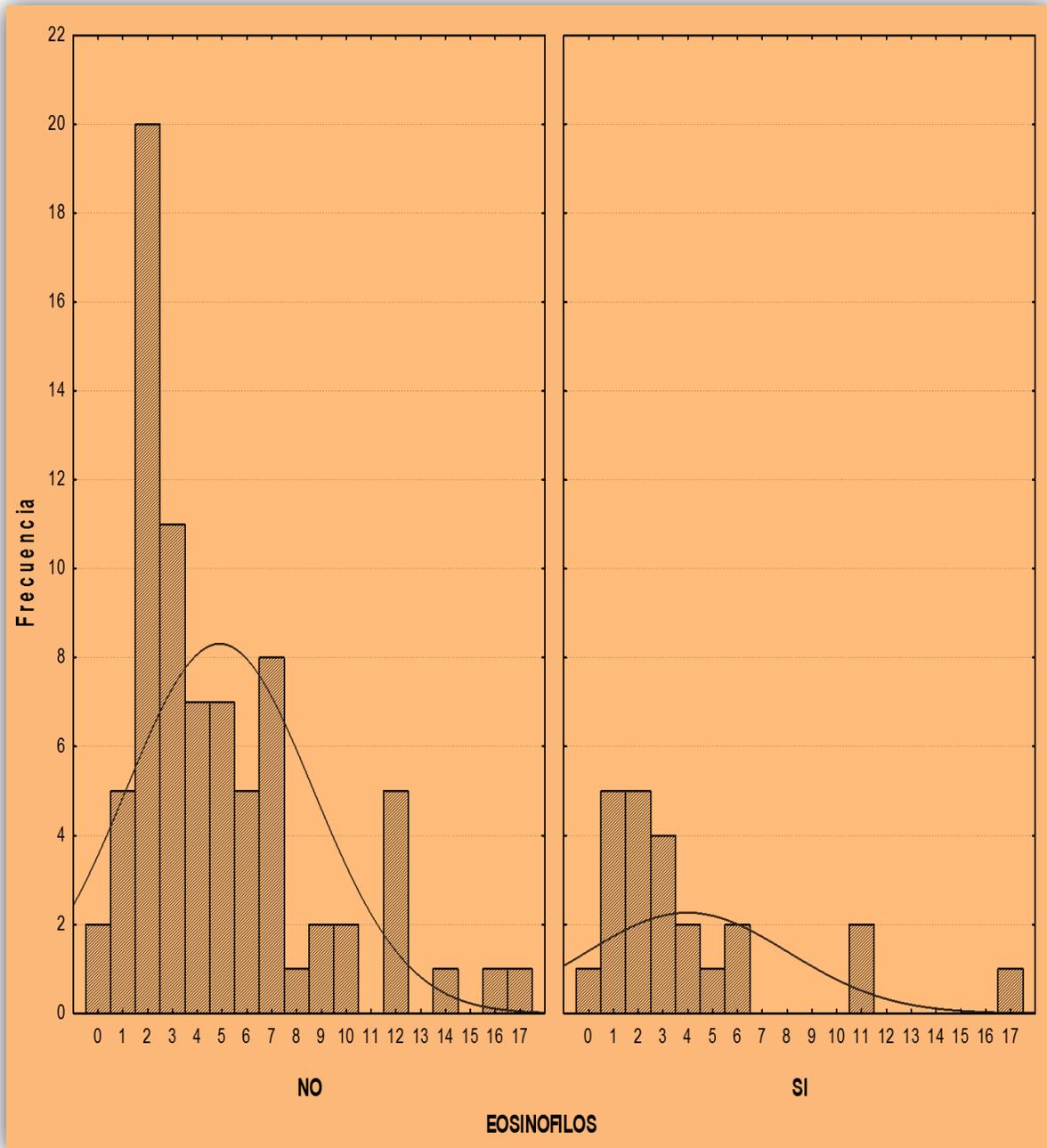


Gráfico 9

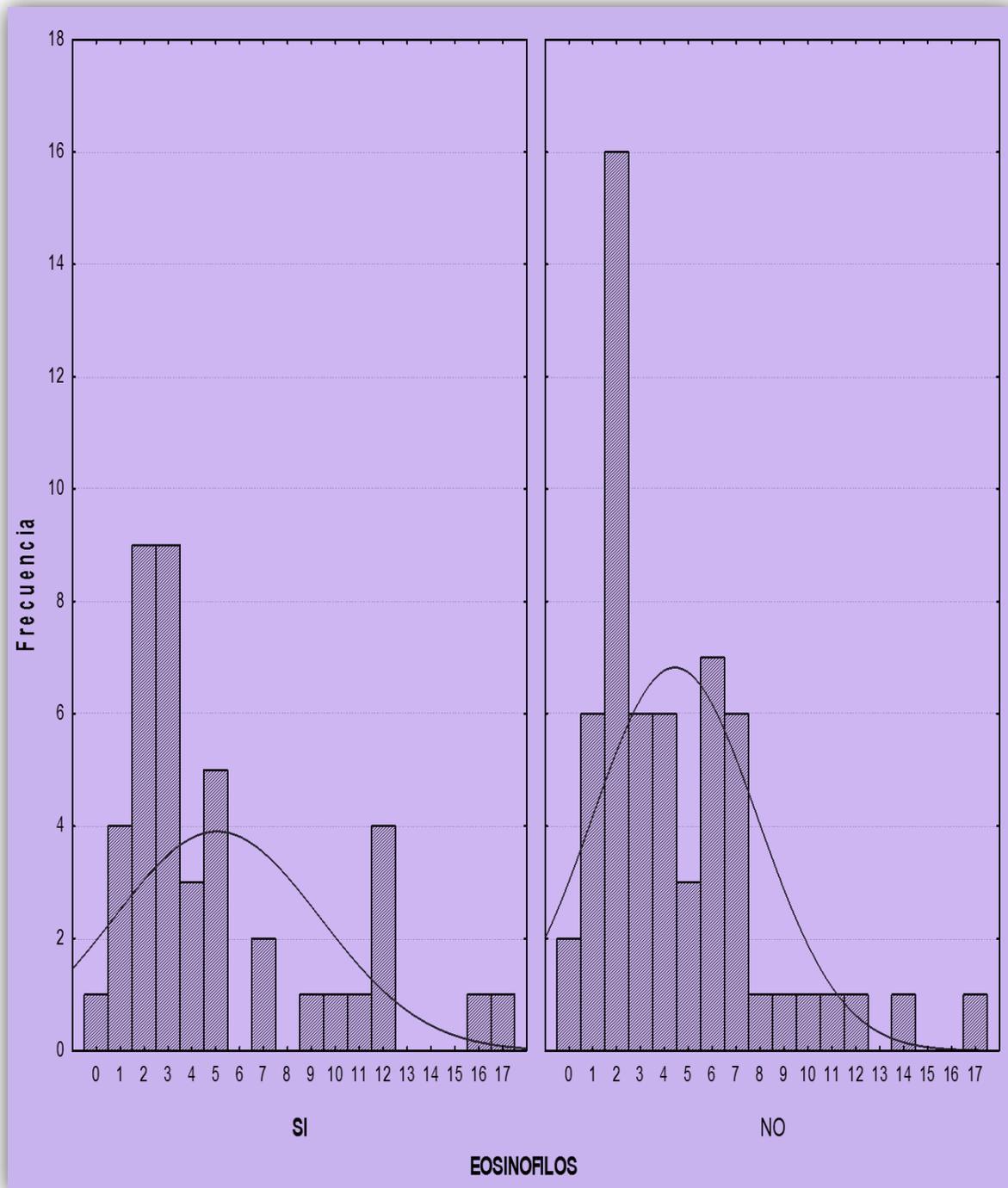
Distribución de Eosinófilos vs Dermatitis atópica



La relación de asma bronquial y eosinofilia es directamente proporcional.

Gráfico 10

Distribución de Eosinofilos vs Asma



La respuesta de inmunoglobulina IgA se encuentra inversamente proporcional al número de infecciones de vías respiratorias.

Gráfico 11

Respuesta media de IgA (según número de eventos de amigdalitis)

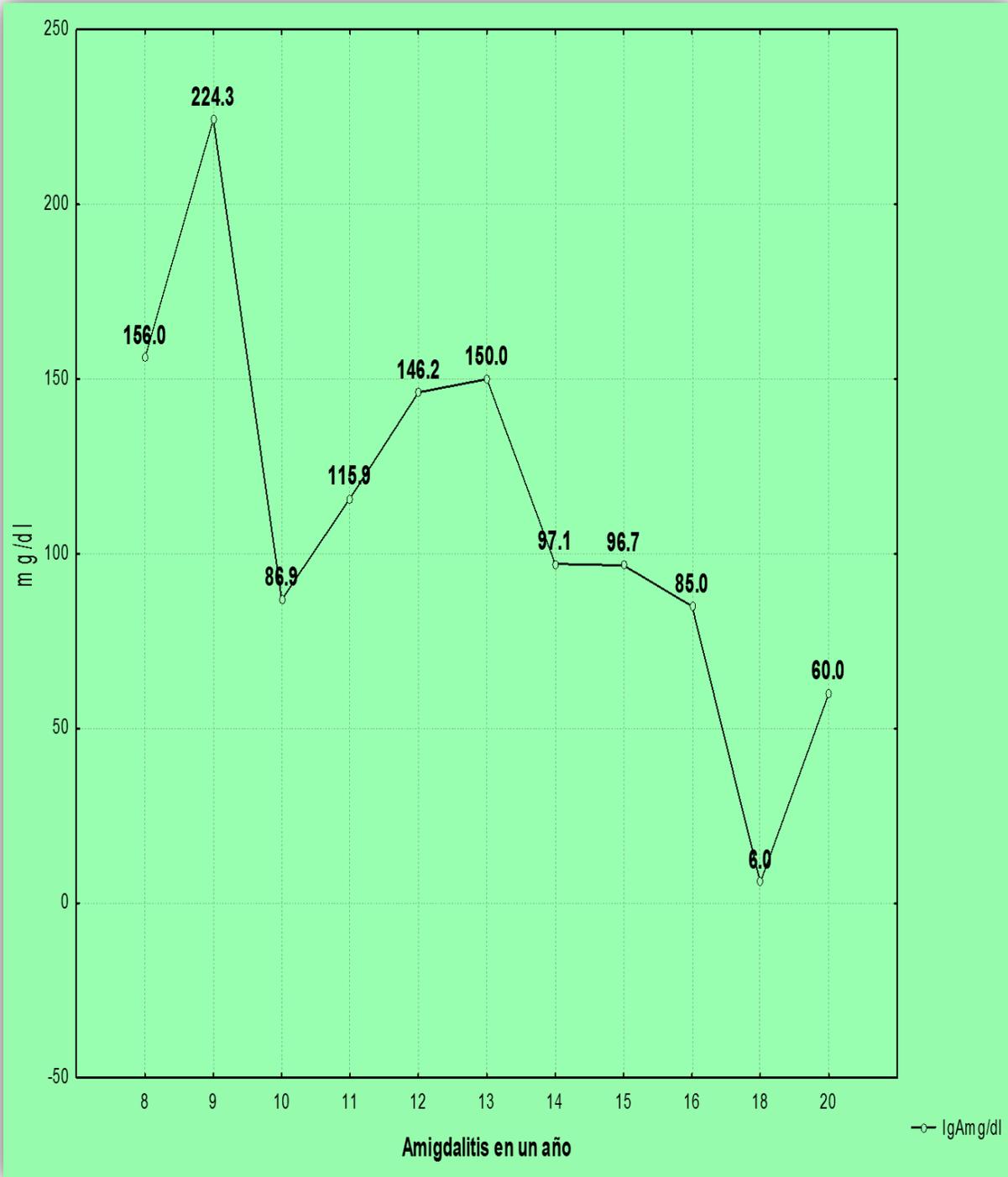


Gráfico 12

Respuesta Media de IgE (según número de eventos de amigdalitis)

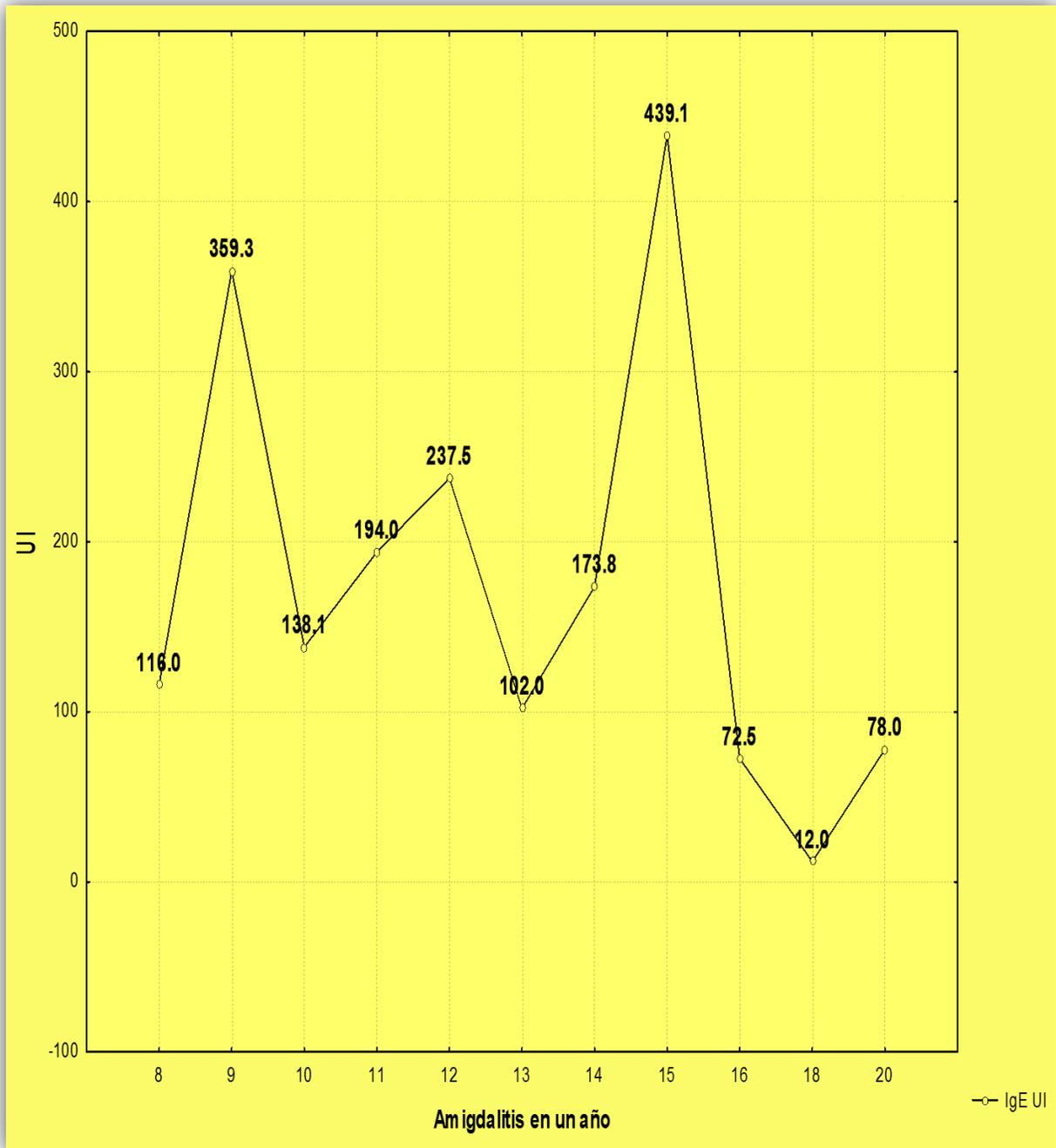


Gráfico 13

Respuesta media de IgA, IgG e IgM (según número de eventos de amigdalitis)

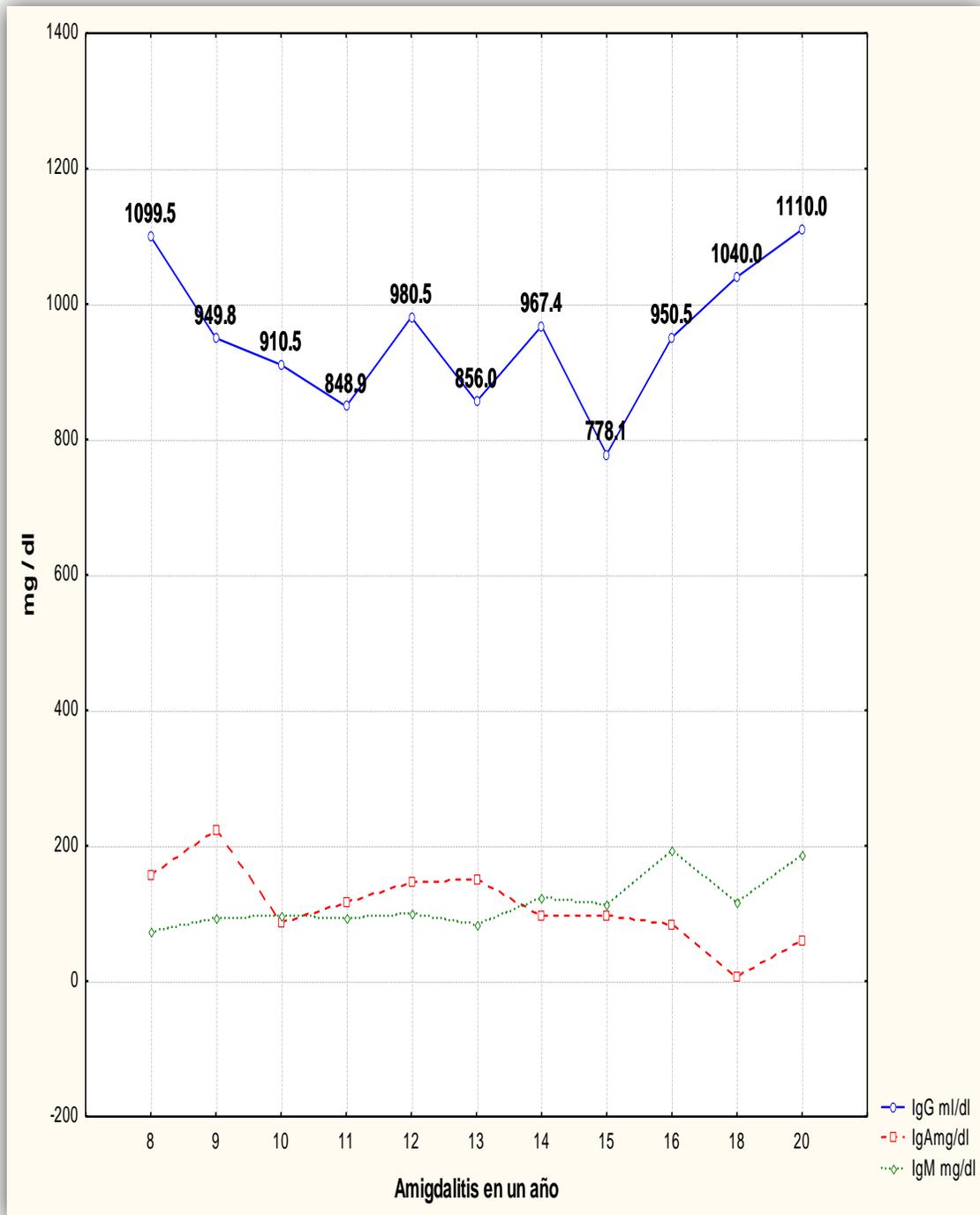
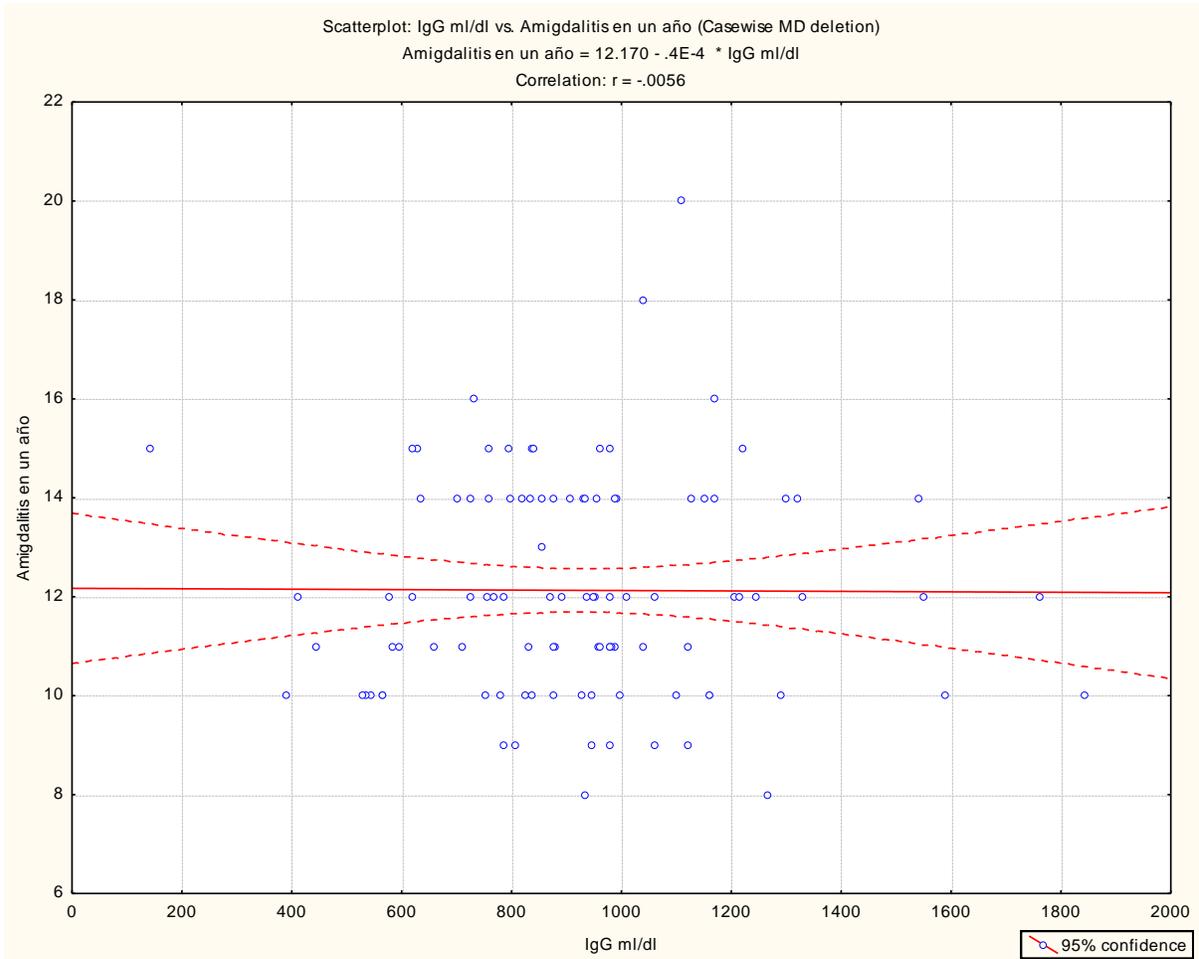


Gráfico 14

IgG md/dl Amgdalitis (en un año)

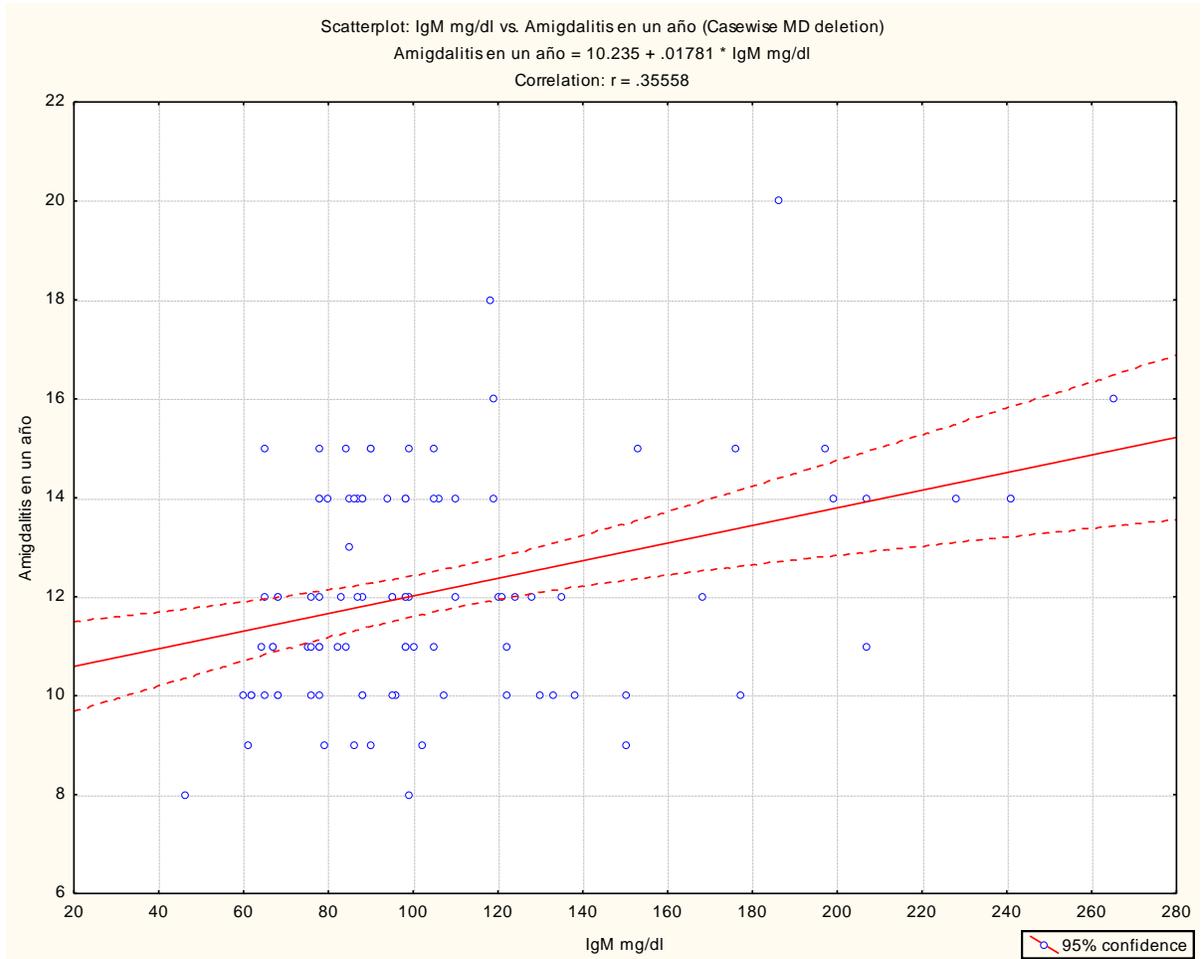


Correlations (INMUNODEFICIENCIAS)	
Marked correlations are significant at p < .05 (N=101 (Casewise deletion of missing data))	
Variable	Amigdalitis en un año
IgAmg/dl	-0.21

La concentración de IgA va inversamente proporcional con el número de infecciones respiratorias con p significativa de 0.21.

Gráfico 15

IgM mg/dl vs. Amigdalitis (en un año)

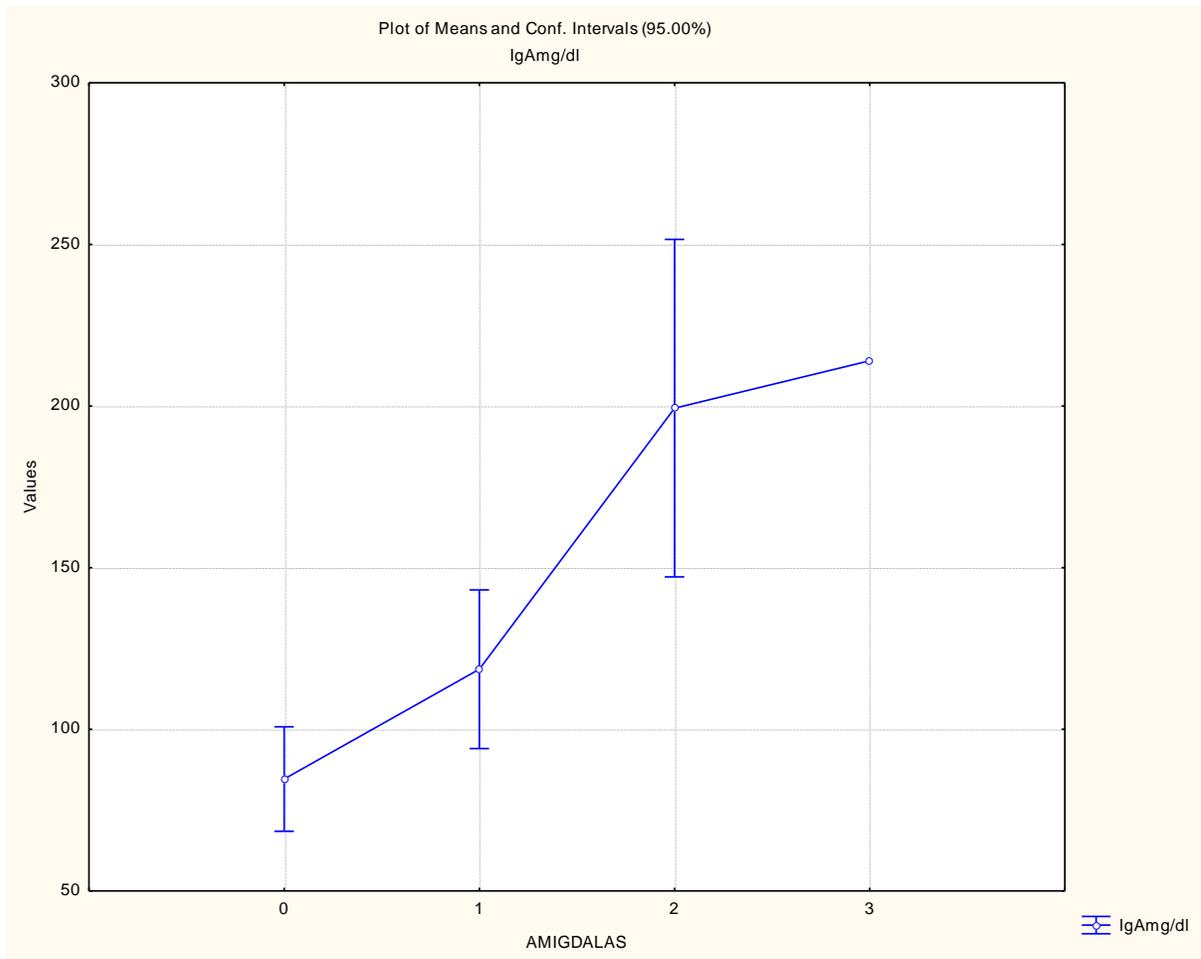


Correlations (INMUNODEFICIENCIAS)	
Marked correlations are significant at p < .05	
N=101 (Casewise deletion of missing data)	
Variable	Amigdalitis en un año
IgM mg/dl	.3556 p=.000

La concentración de IgM representa la enfermedad activa es directamente proporcional con el número de infecciones

Gráfico 16

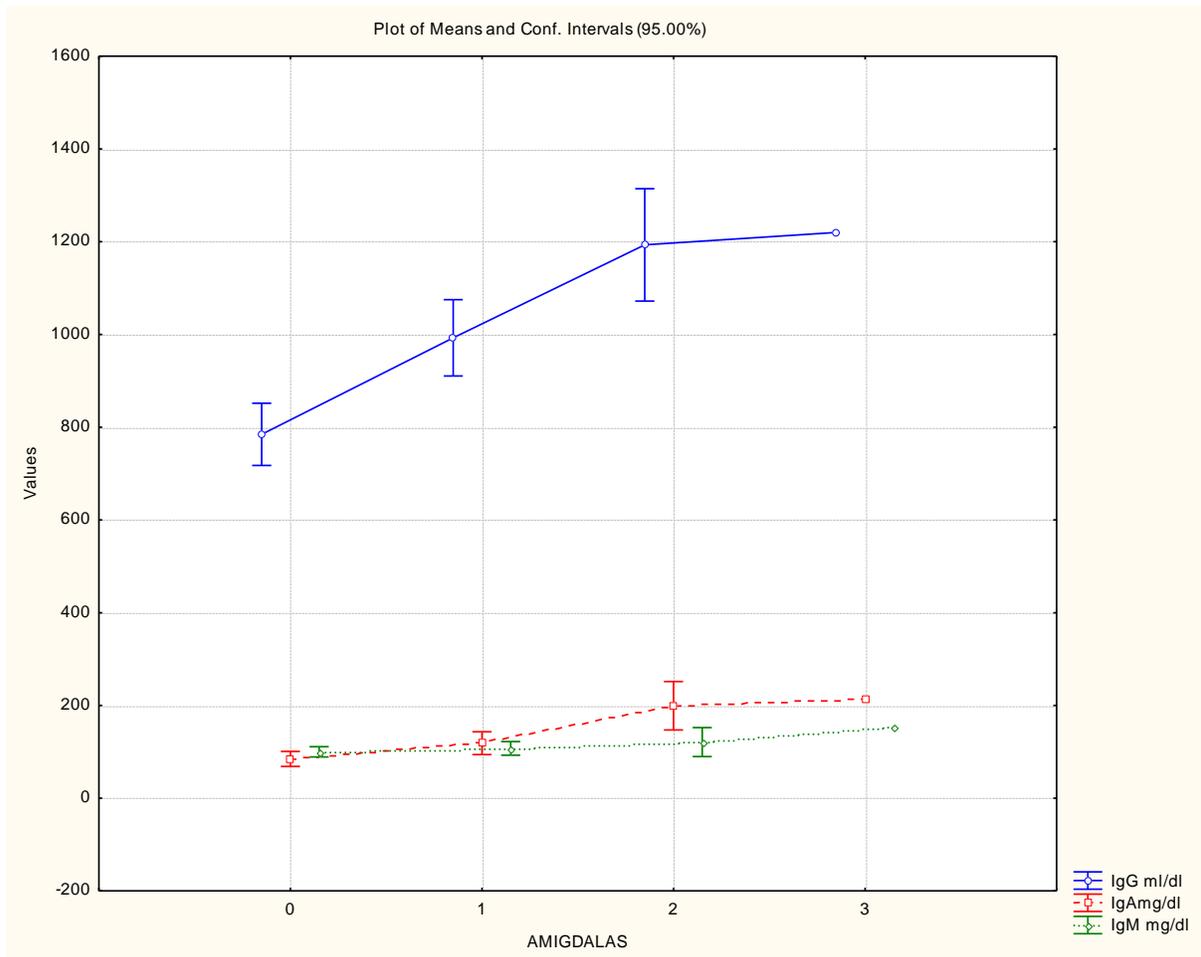
Amígdalas (tamaño)



En esta gráfica se muestra el tamaño de las amígdalas que es directamente proporcional con la concentración sérica de IgA

Gráfico 17

Hipertrofia amigdalina



El grado de hipertrofia amigdalina se encuentra directamente proporcional con la concentración de inmunoglobulinas, principalmente IgA, IgG e IgM.

DISCUSIÓN

Las infecciones de vías respiratorias superiores recurrentes son manifestaciones de las inmunodeficiencias humorales y dentro de éstas la más frecuente es la IgA como se refiere en la literatura universal y en este universo estudiado lo que sobresale es que 101 pacientes se encontraron 2 hipogamaglobulinemias IgA. Una inmunodeficiencia mixta como es el caso de la ataxia telangiectasia.

La hipertrofia amigdalina es un instrumento de suma importancia en la exploración física del paciente ya que nos sugiere la concentración de inmunoglobulinas lo cual se encontró en este estudio y no se ha reportado en la literatura, siempre y cuando se considere la edad del paciente ya que si es menor de 1 año no es aplicable por el desarrollo linfoideo.

Las enfermedades alérgicas favorecen las infecciones de vías respiratorias superiores como se describe en la literatura y se demostró en este tamaño de muestra ya que el 99% de los pacientes tenían rinitis alérgica.

CONCLUSIONES

1. Las infecciones de vías respiratorias superiores son manifestaciones de las inmunodeficiencias humorales como se demuestra en este estudio, ya que en los 101 pacientes con infecciones respiratorias recurrentes se encontraron 3 inmunodeficiencias, 2 inmunodeficiencias humorales IgA y una inmunodeficiencia mixta asociada a ataxia telangiectasia.
2. La hipertrofia amigdalina va directamente proporcional con la concentración de las inmunoglobulinas y la más significativa fue con la IgA, lo que indica que dentro de la exploración clínica en un paciente se debe considerar el tamaño de las amígdalas ya que esta es indicativa si hay ausencia de inmunodeficiencia.
3. Los procesos alérgicos como la rinitis favorecen las infecciones de vías respiratorias superiores
4. La hipertrofia de amígdalas se ve asociado con los procesos alérgicos ya que se demuestra que la concentración máxima de IgE se relaciona con el tamaño de amígdalas.
5. La concentración de IgG e IgM se ven relacionada en forma indirecta con las infecciones de vías respiratorias recurrentes ya que la concentración de IgG mayor se presentó con el mayor número de infecciones ya que esta se explica que es memoria. Con respecto a la IgM nos indica que hay infección activa en ese momento, también se encontró que a mayor concentración en relación al número de infecciones.

RECOMENDACIONES

Se debe de considerar que en pacientes con infecciones de vías respiratorias recurrentes se deberá descartar principalmente procesos alérgicos e inmunodeficiencias, de ésta tipo IgA.

BIBLIOGRAFÍA

1. Alfonso C, María I. *Caracterización del niño con infección respiratoria aguda grave*. Boletín de MGI 2003; 7(3).
2. Ballow M. *Approach to the patient with recurrent infections*. Clin Rev Allergy Immunol 2008; 34(2):129-40.
3. Batista Moliner R, Feal Cañisares P. *Las infecciones respiratorias agudas: un problema siempre emergente*. Resumed 1998; 11: 63-69.
4. Buescher ES. *Evaluation of the Child with Suspected Immunodeficiency*. In: Long SS, Pickering LK, Prober CG, editors. Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases. 3rd edition. 2008.
5. Ceriani Cernadas JM, Ramonet M, González Pena H, et al. *Conducta médica frente a lactantes y niños pequeños con infección respiratoria aguda alta: resultados de un estudio de observación*. Arch Argent Pediatr 2002; 100:136.
6. Cifuentes Al. *Infecciones respiratorias agudas en pediatría ambulatoria*. <http://escuela.med.puc.cl/paginas/publicaciones/ManualPed/InfecRespAg.html>
7. Ciprandi G, Tosca M, Fasce L. *Allergic children have more numerous and severe respiratory infections than non- allergic children*. Pediatr Allergy Immunol 2006; 17:389-391.
8. Ciria-Martín A. et al. *Factores de riesgo para infecciones respiratorias altas recurrentes en niños preescolares*. Revista Alergia México 2012; 59 (3):113-122.
9. Comité Asesor de Vacunas de la AEP. *Vacunaciones en situaciones especiales. Inmunodeficiencias primarias. Manual de Vacunas en Pediatría*. 2a ed. Madrid: AEP; 2001. p. 424-5.
10. *Control de las infecciones respiratorias agudas*. Situación actual del problema. http://www.sld.cu/sistema_de_salud/metodologica/epidemiologia.html
11. De Vries E. For the clinical working party of the European Society for Immunodeficiencies. *Patient-centred screening for primary immunodeficiency: a multistage diagnostic protocol designed for non-immunologist*. Clin Exper Immunol. 2006;145:204-14.
12. Dorman SE, Picard C, Lammas D, Heyne K, van Dissel JT, Baretto R, et al. *Clinical features of dominant and recessive interferon gamma receptor 1 deficiencies*. Lancet. 2004;364:2113-21.
13. Duarte MG. *Perfil clínico de crianzas en menores de 5 años con infección respiratoria aguda*. J Pediatr 2008; 76:207-212.
14. Gómez F, Valente MH, et al. *Incidencia de Infecciones Respiratorias Agudas en niños del centro de salud escuela Pr. Samuel B. Pessoa*. Sao Paulo, Brasil. <http://www.scielops.org/pdf/spm/v44n3/a02v44n3.pdf>.
15. González Valdés JA. *Las infecciones respiratorias y su control*. Programa Respiratorio Ped. Centro Habana. 2006.
16. Karevold G, Kvestad E, Nafstad P, Kvaerner KJ. *Respiratory infections in schoolchildren: co-morbidity and risk factors*. Arch Dis Child 2006; 91:391-395.

17. León López R, Gallego Machado BR, et al. *Infecciones respiratorias agudas y factores asociados*. Rev, Cubana Med Gen Integr v.21 n.5-6. Ciudad de la Habana sep-dic 2005.
18. Mary E, William T. *Evaluation of the immunodeficient patient*. Chapter 30. *Pediatrics Current* 2009.
19. Noroski L, Shearer WT. *Screening for primary immunodeficiencies in the clinical laboratory*. Clin Immunol Immunopathol. 1998;86:237-45.
20. O’Gorman MRG. *Role of Flow cytometry in the diagnosis and monitoring of primary immunodeficiency*. Clin Lab Med. 2007;27:591-626.
21. Ruíz Contreras J. *El niño con infecciones frecuentes*. En: AEP ap ed. Curso de Actualización Pediatría 2010. Madrid: Exlibris Ediciones; 2010. P: 15-22.
22. Segal BH, De Carlo ES, Kwon-Chung KJ. *Aspergillus nidulans infection in chronic granulomatous disease*. Medicine. 1998;77:345-54.
23. Styrt B. *Risk of infection and protective strategies for the asplenic patient*. Infect Dis Clin Pract. 1996;5:94-100. Working party of the British Committee for Standards in Haematology Clinical Haematology Task Force. Guidelines for the prevention and treatment in patients with absent or dysfunctional spleen. B Med J. 1996; 312:430-4.
24. Terrés –Speziale AM, Méndez MM et al. *Contaminación atmosférica e infecciones respiratorias en la Ciudad de México*. Patol 1996; 43:104-112.
25. Coria Ramírez, E, Espinosa Padilla S, Espinosa Rosales F, Vargas Camaño ME, Blancas Galicia L. Panorama epidemiológico de las inmunodeficiencias primarias en México. Rev Alergia México 2010;57(5):159-163