

Curso Pediatría I semestre 2020



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CHILE

Departamento
de Pediatría y Cirugía Infantil Sur

Infecciones recurrentes

Prof. Dr. Arnoldo Quezada

Profesor Titular
aquezada@med.uchile.cl

Abril 2020

Dr. Arnoldo Quezada Lagos



Contenidos

- Desarrollo de la respuesta inmune
- Definición infecciones recurrentes
- Diagnóstico
- Inmunodeficiencias primarias
- Neumonía recurrente



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CHILE

Departamento
de Pediatría y Cirugía Infantil Sur



Respuesta inmune

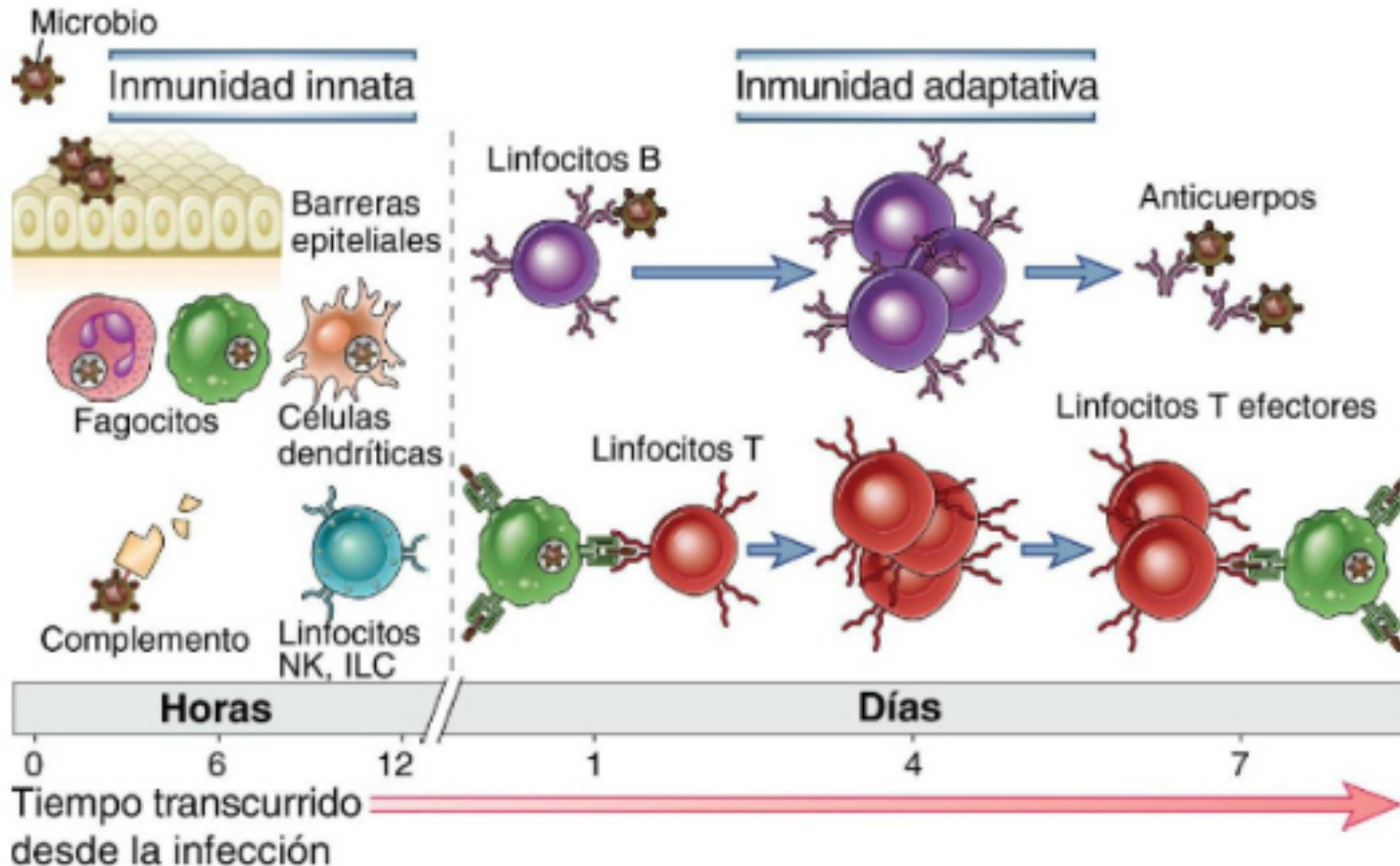
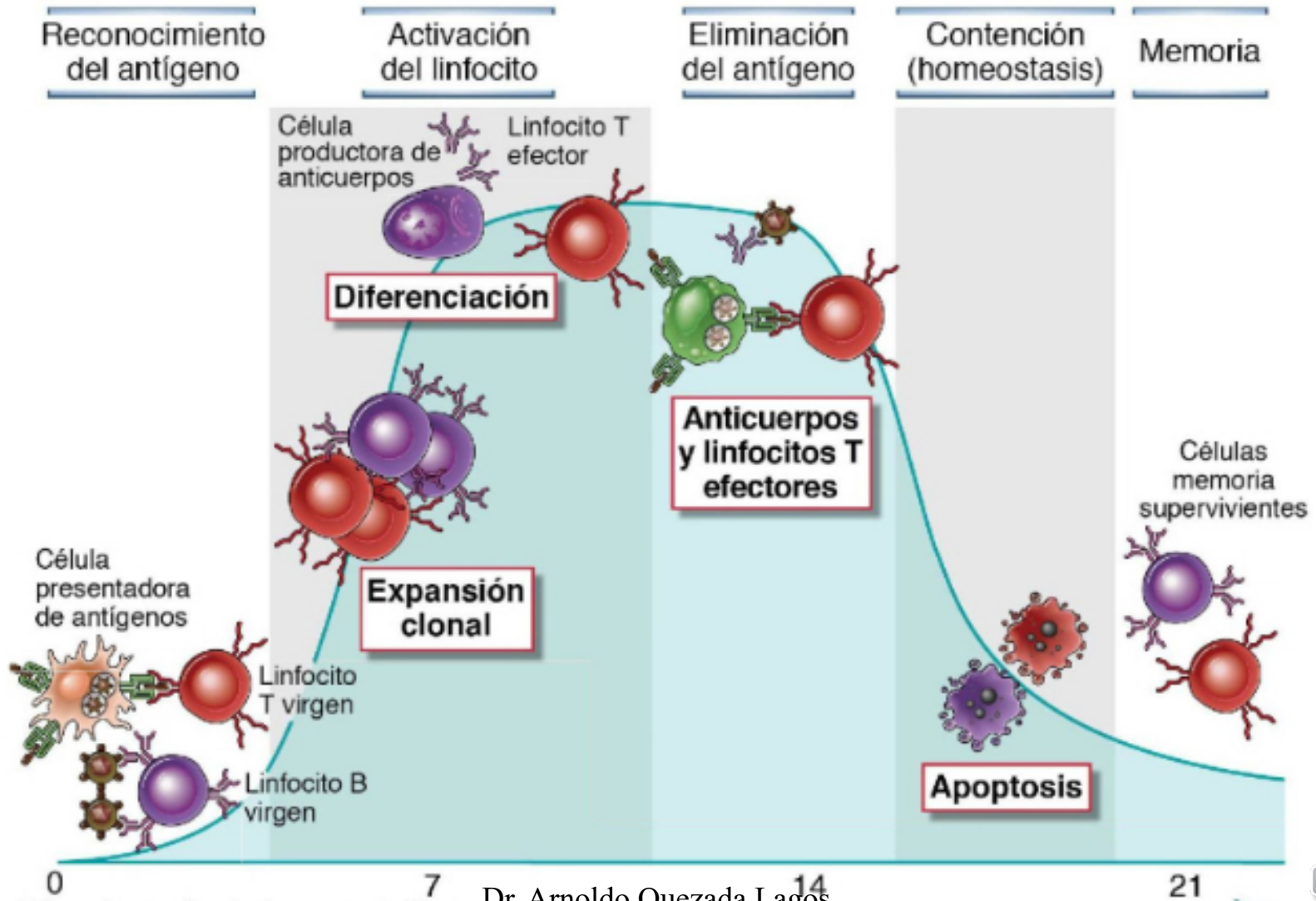


FIGURA 1-1 Inmunidades innata y adaptativa. Los mecanismos de la inmunidad innata proporcionan la defensa inicial contra las infecciones. Las respuestas inmunitarias adaptativas aparecen después y requieren la activación de los linfocitos. La cinética de las respuestas inmunitarias innata y adaptativa son aproximaciones y pueden variar en diferentes infecciones. *ILC*, célula linfocítica innata; *NK*, citolítico natural.



Etapas de la respuesta inmune



Desarrollo de la respuesta inmune

- RN nace con niveles de IgG de adulto (transplacentaria)
- Leche materna proporciona IgA local (mucosas) y células inmunes
- RN PT varias alteraciones inmunes, paso de IgG limitado
- RN BP fallas en fagocitosis



Desarrollo de la respuesta inmune

- Hasta los 2 años: déficit en la inmunidad celular, humoral, respuesta local y respuesta inadecuada a antígenos polisacáridos
- Deficiencias en la memoria inmunológica los primeros años de vida
- IgA secretora es baja en lactantes lo que explica las infecciones virales (compensa lactancia)
- IgA aumenta lentamente alcanzando valor adulto a los 7 a 8 años (algunos autores a los 15 años)
- IgM (gram negativos) valores normales al año e IgG a los 2 años
- Órganos linfoides (timo, amígdalas) proporcionalmente de mayor tamaño en lactantes



Infecciones recurrentes

- Infecciones por año: 6 a 10 hasta aproximadamente 5 -7 años
- Generalmente virales, mayor a menor edad
- Concentradas en meses fríos
- En algunos estudios los niños alérgicos pueden llegar a 12-14 IRAS por año



Anamnesis

- Edad, género, prematurez, retraso en caída del cordón
- Frecuencia, localización, severidad y complicaciones de infecciones
- Intervalo libre de síntomas
- Fármacos inductores de inmunosupresión
- Manifestaciones de enfermedad autoinmune o atopía
- Cirugías (amigdalectomía, esplenectomía, abscesos)
- Reacciones adversas a medicamentos, vacunas
- Antecedentes familiares: muerte precoz, atopía, enfermedades autoinmunes, neoplasias linforreticulares, drogadicción o factores de riesgo para SIDA



Examen físico

- Antropometría
- Lesiones de piel
- Dismorfias faciales
- Amígdalas, ganglios linfáticos
- Visceromegalia
- Malformaciones asociadas (esqueléticas o cardíacas)



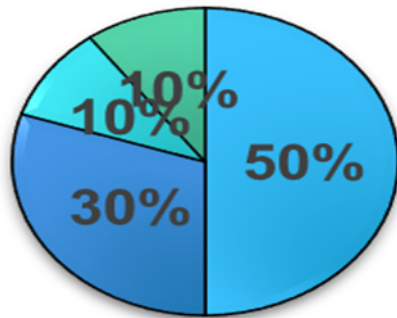
Categorías diagnósticas

- Niño probablemente sano
- Niño alérgico
- Niño con enfermedad crónica o inmunodeprimido
- Niño inmunodeficiente primario



ENFRENTAMIENTO DEL NIÑO CON INFECCIONES RECURRENTE (IR)

- Uno de los motivos de consulta más frecuentes en la atención pediátrica



- Niño probablemente Sano
- Paciente atópico

A. Quezada. "Alergia e Inmunología Respiratoria" Editorial Mediterráneo. 2013.

Dr. Arnoldo Quezada Lagos



Corresponde aproximadamente al 50% de los casos.

Niño Sano

- 6-8 infecciones del tracto respiratorio al año, particularmente durante la época de otoño e invierno.
- 10-12 según reportes si es que existen factores de riesgo (jardín infantil, familias numerosas, expuestos al humo de tabaco, biomasa o contaminación ambiental)

El-Alzami-Ed Issidri et al. "Pediatric recurrent respiratory tract infections: when and how to explore the immune system". Pan African Medical Journal. 2016; 24:53.



Más que el número de infecciones es importante considerar

- Tipo, patrón, severidad y duración de infección
- Resistencia a tratamiento
- Patógenos poco usuales
- Complicaciones

Los niños sanos se caracterizan por

- Periodos asintomáticos entre infecciones y más prolongados, con examen físico normal
- Sin infecciones en verano
- Infecciones de principalmente de etiología viral y autolimitadas
- Sin antecedentes familiares ni consanguinidad
- Sin lesiones cutáneas ni mucosas, sin complicaciones óticas, nasales o faríngeas, sin alteraciones cardiovasculares, respiratorias, gastrointestinales, osteoarticulares ni alteraciones en la curva de crecimiento pondoestatural



Prematurez

- Menores niveles de IgG materna. Menor función pulmonar nacimiento
- inmunidad innata
- <32 semanas, tienen una menor producción de neutrófilos, reducción de la masa de neutrófilos total y menor capacidad proliferativa de ellos

Tabaquismo Pasivo

- Reducción en la producción de **radicales libres** por fagocitos y **supresión de la actividad fagocítica**,
- el tabaco induce la adherencia bacteriana y el riesgo de inflamación en infecciones del tracto respiratorio y urinario

Contaminación ambiental

- Aumento de inflamación de vía aérea y alveolar

Metabólico

- Interacción microbiota intestinal con Inmunidad Respiratoria
- Múltiples factores



Factores que influyen en infecciones recurrentes de los niños

- Exposición agentes infecciosos
 - Salas cunas, jardín infantil y colegios, hermanos
- Contaminación tabáquica intradomiciliaria
- Atopía o asma
- Factores anatómicos o defectos ciliares
- Cuerpos extraños
- Reflujo gastroesofagico
- Fibrosis quística



Corresponde aproximadamente al 30% de los casos

Mala respuesta a antibióticos, pero responde a antialérgicos

Antecedentes familiares

Estigmas de atopia



Patogenia

- Estado de inflamación crónica en las vías aéreas
- Aumento de ICAM \Rightarrow infecciones virales
- Alteración en la permeabilidad del epitelio.

Diagnóstico Diferencial

- Déficit IgA
- Inmunodeficiencia común variable (IDCV)
- Síndrome de Wiskott Aldrich (WAS)
- Síndrome de Hiper IgE (HIES)
(estas suelen ser más severas y refractarias al tratamiento estándar)



- Leucemia, linfoma, cáncer
- Inmunosupresores o corticoides
- Transplante de órganos
- I Renal crónica
- Diabetes
- S. Down
- SIDA
- Otros



Inmunodeficiencias secundarias

- Desnutrición
 - Déficit Vitamina A asociado a infecciones respiratorias y gastrointestinales
 - Déficit Zinc alteraciones celulares
- SIDA
- Secundarias a tratamientos inmunosupresores
- Secundarias a tratamientos anticonvulsivantes
- Enteropatías perdedoras de proteínas



- Las IDP se pueden presentar a cualquier edad. 55% en la infancia
- Clásicamente ID Combinada Severa (SCID):
Nacimiento
- En Pediatría las ID más frecuentes son las humorales:
 - Hipogamaglobulinemia transitoria de la infancia
 - Déficit de subclases de IgG
 - Déficit específico de anticuerpos
 - Déficit selectivo de IgA



- Manifestación más frecuente de IDP
- Formas de presentación: Severa, atípica, prolongada o a repetición
- Por microorganismos inhabituales
- Complicaciones asociadas
- Mala respuesta a tratamiento antibióticos
- Con o sin inmunización previa para en microorganismo involucrado

Agente aislado
orienta al tipo de
IDP

Bacterias
capsuladas

Bacteria,
virus y
hongos

ID Humoral

ID Celular

J Allergy Clin Immunol Pract. 2013. 546-556.



Signos de alerta para ID primaria (dos o más)

1. Historia familiar de IDP

2. Abscesos recurrentes cutáneos, profundos u de órganos

3. Candidiasis oral persistente o infecciones fúngicas cutáneas

4. ≥ 4 OMA en 1 año

5. ≥ 2 sinusitis (severas) en 1 año

6. ≥ 2 neumonías en 1 año

7. ≥ 2 infecciones profundas, incluyendo sepsis

8. Necesidad de ATB EV

9. Necesidad de ATB ≥ 2 meses

10. Retraso del crecimiento pondoestatural

Dr. Arnoldo Quezada Lagos



INFECCIONES RECURRENTE

En el mismo sitio
(respiratorias)

Causa asociada:

- SBO, asma
- RGE, Trast. deglución
- Cuerpo extraño
- Enf. Neuromuscular
- Fibrosis Quística
- Def. metabólicos o enzimáticos
- Enf. Intersticiales
- Tumores

Sospechar causa anatómica:

- Malformaciones
- Fístulas
- Defectos ciliares

Distintos sitios

Sospechar ID secundaria:

- Leucemia, linfoma, cáncer
- Inmunosupresores o corticoides
- Transplante de órganos
- I Renal crónica
- Diabetes
- S. Down
- SIDA
- Otros

Signos de alarma

Al inmunólogo para estudio de IDP



Condiciones que sugieren mayor estudio en infecciones respiratorias recurrentes

- Acrónimo nemotécnico SPOR:
 - Severa
 - Persistente y sin respuesta esperada
 - Oportunista (ej. *Pneumocystis*)
 - Recurrente
- Infección respiratoria y extra pulmonar u otra enfermedad
- Antecedentes familiares: muertes inexplicadas, infecciones o enfermedades multisistémicas



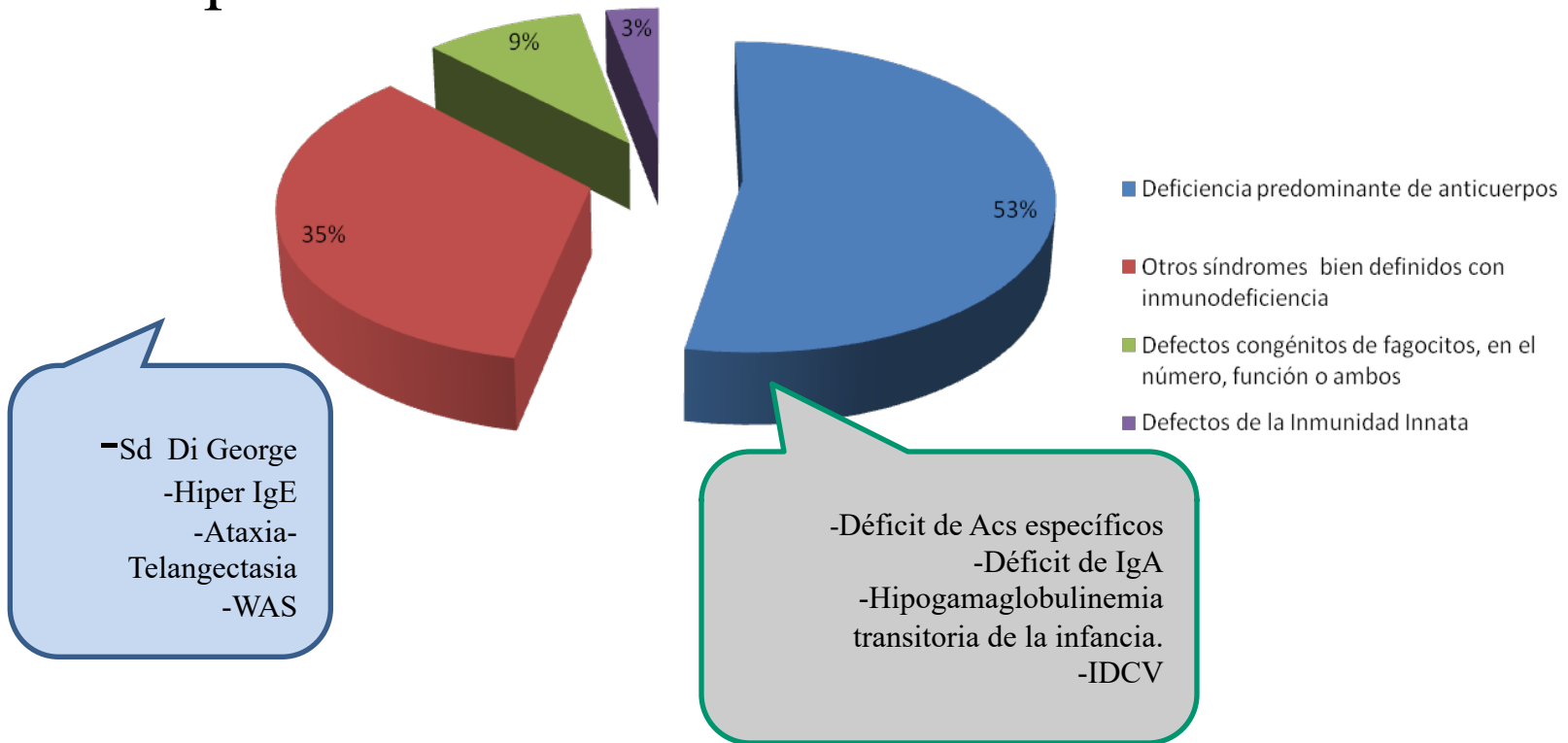
Exámenes de laboratorio

- **estudio de la inmunidad celular:**
 - recuento absoluto de linfocitos
 - subpoblaciones linfocitarias
 - pruebas de transformación blástica (blastogénesis)
- **estudio de la inmunidad humoral:**
 - cuantificación de inmunoglobulinas, IgE total
 - eventualmente medición de anticuerpos específicos
- **estudio de la fagocitosis:**
 - Prueba de Nitrobluetetrazolium (NBT)
 - estallido respiratorio
- **estudio del complemento:**
 - C3 y C'H50 (Complemento hemolítico)
- **estudio molecular - genético**



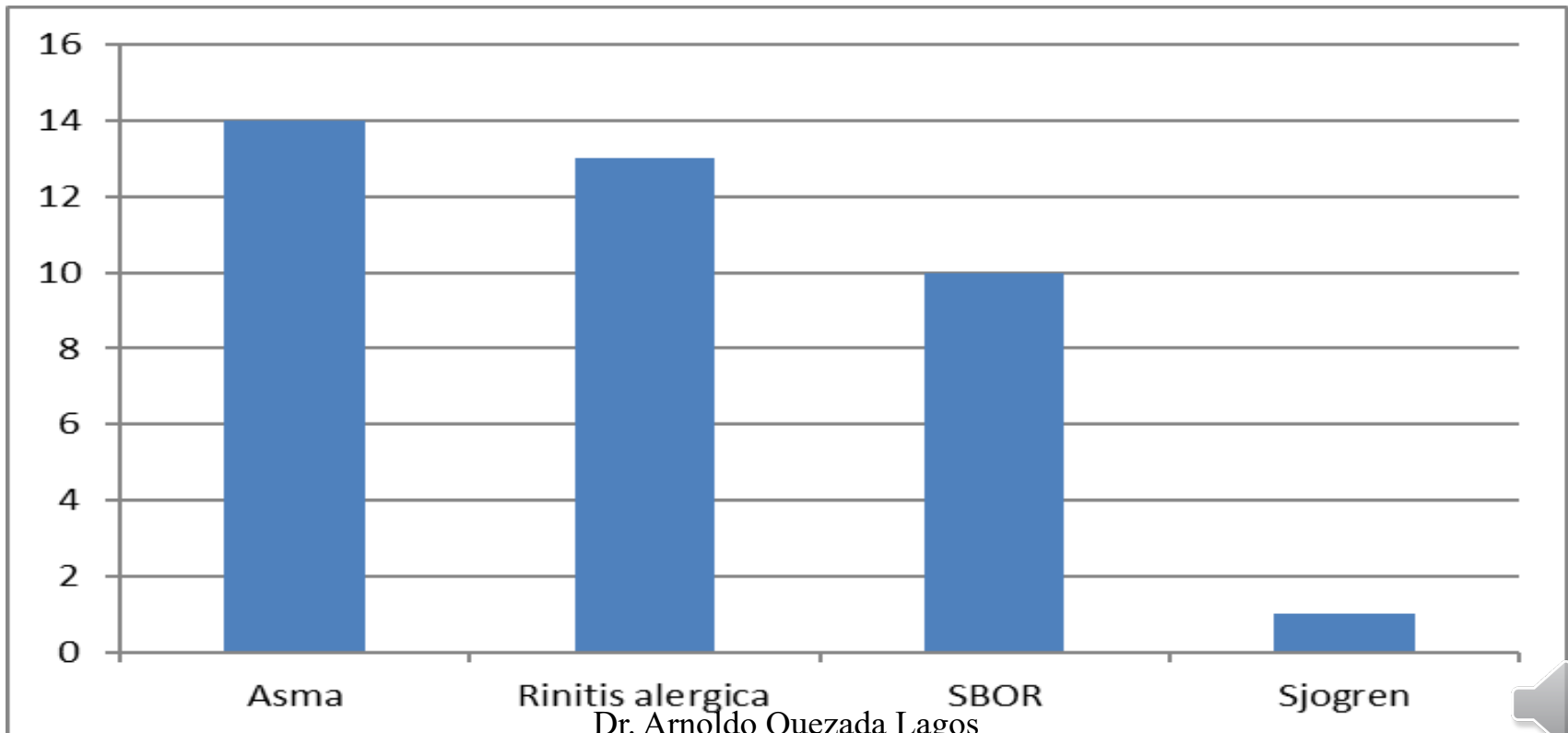
“Primary Immunodeficiencies Diseases in Children: Tertiary Care Medical Center in Chile”

- 32 pacientes



IDP- Comorbilidad

- Asma: 14 → 44%; Rinitis alérgica: 13 → 40,6%
- SBOR: 10 → 32%
- Patología AI → 1 Déficit de IgA y S. Sjogren



Inmunodeficiencias primarias como causa de neumonía recurrente

- 208 niños con historia de NR durante 5 años
- 10 casos de IDP:
 - 6 déficit IgA, 1 Agammaglobulinemia ligada al X, 1 I Común Variable, 1 S. Wiscott-Aldrich, 1 S. Hiper IgM
- Promedio de neumonías 5 (rango de 2 a 12)
- Enfermos con déficit de IgA tenían menos episodios de neumonía y menos hospitalizaciones que aquellos con otras inmunodeficiencias
- Características de las infecciones: mayor frecuencia, principalmente respiratorias, mayor severidad y/o duración, mala respuesta al tratamiento, complicaciones severas o inesperadas y secuelas graves



Inmunodeficiencias primarias como causa de neumonía recurrente

Table 1. Demographic and clinical characteristics of PID's patients

Case no.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Gender	F	F	M	M	F	M	F	M	M	M
Age at first pneumonia	12 m	2 m	8 m	3 m	12 m	4 y	21 m	1 m	3 m	18 y
Age at PID diagnosis	2 y	1 y	3 y	8 y	8 y	5 y	4 y	1 y	10 m	19 y
Number of pneumonias	2	4	3	7	3	5	4	3	5	13
Number of hospitalizations	1	3	0	4	1	4	5	2	4	13
ICU admissions	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0
Complications	no	no	no	no	Chronic lung damage	no	Chronic interst pneum.	Transv. myelitis	Intra-cranial Hemor.	no
Diagnosis	IgA def.	IgA def.	IgA def.	IgA def.	IgA +IgG ₂ def.	IgA def+ HCV	Hyper-IgM	XLA	WAS	CVID
IVIG	no	no	no	no	no	no	yes	yes	yes	yes

PID = Primary immunodeficiency; ICU = Intensive care unit; XLA = X-linked agammaglobulinemia; WAS = Wiscott-Aldrich syndrome; CVID = Common variable immunodeficiency; IVIG = Intravenous immunoglobulin; HCV = Hypocomplementemic vasculitis



Conclusiones

- La historia clínica y el examen físico acuciosos permiten agrupar los niños con infecciones recurrentes en sanos, alérgicos, inmunodeficientes secundarios y primarios
- Existen banderas rojas para sospechar IDP
- Entre las IDP, los defectos de anticuerpos (IDP humorales) son las más frecuentes





Dr. Arnoldo Quezada Lagos

GRACIAS POR LA ATENCIÓN