

11237



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO O.D.

EVALUACION DEL USO DE INMUNOMODULADOR
(VACUNA BACTERIANA SUBLINGUAL), EN LACTANTES Y
PREESCOLARES CON NEUMONIA EN EL AREA DE
ESPECIALIDADES DEL SERVICIO DE PEDIATRIA DEL
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO.

TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TITULO EN LA
ESPECIALISTA EN
PEDIATRIA MEDICA
PRESENTA:
GLORIA ANGELICA ZARAGOZA GOMEZ

SECRETARIA DE SALUD
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO
ORGANISMO FOMENTADO



DIRECCION DE ENSEÑANZA

TUTOR: DRA. ALBINA MARTINEZ PEREZ



HOSPITAL GENERAL DE MEXICO O.D.

MEXICO, D. F.

2004



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

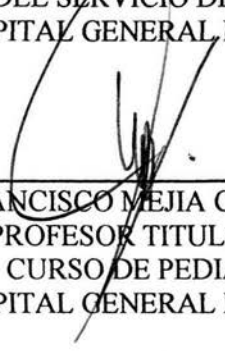
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.

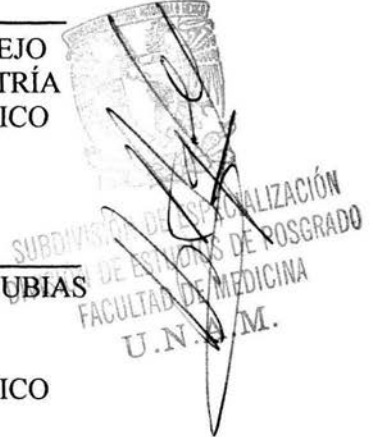
EVALUACIÓN DEL USO DE INMUNOMODULADOR (VACUNA BACTERIANA SUBLINGUAL), EN LACTANTES Y PREESCOLARES CON NEUMONÍA EN EL AREA DE ESPECIALIDADES DEL SERVICIO DE PEDIATRIA DEL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO



DR. LINO CARDIEL MARMOLEJO
JEFE DEL SERVICIO DE PEDIATRÍA
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO




DR. FRANCISCO MEJIA COVARRUBIAS
PROFESOR TITULAR DEL
CURSO DE PEDIATRIA
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO



SUBDIVISIÓN DE ESPECIALIZACIÓN
DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.



DRA. ROSA ERENBIRA DURAN RUIZ
COORDINADORA DE ENSEÑANZA DEL
SERVICIO DE PEDIATRIA
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO



DRA. ALBINA MARTINEZ PEREZ
TITULAR DE TESIS
ALERGOLOGA E INMUNÓLOGA PEDIATRA
DEL SERVICIO DE PEDIATRIA
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO

AGRADECIMIENTOS

A DIOS: POR LA FUERZA Y LA GUIA QUE ME HA DADO EN ESTE ARDUO CAMINO.

A MIS PADRES: POR SU APOYO INCONDICIONAL Y AMOR .

A MIS HERMANOS: POR DARMEN ENERGIAS Y ANIMO EN TODO MOMENTO.

A MIGUEL ANGEL: POR ESTAR SIEMPRE CONMIGO E IMPULSARME A LOGRAR MIS OBJETIVOS.

A MI DIRECTORA DE TESIS: POR BRINDARME SU GUIA EN EL CONOCIMIENTO DE LA PEDIATRIA CON ENTREGA, HUMANIDAD Y RESPONSABILIDAD.

A LA DRA. ROSA ERENDIRA DURAN: POR CULTIVAR DIA CON DIA EL AFAN DE SER MEJORE PROFESIONISTAS.

A MIS PACIENTES PEDIÁTRICOS: POR SER UN LIBRO ABIERTO AL CONOCIMIENTO, SENCILLEZ Y CONFIANZA.

INDICE

INTRODUCCION	5
ANTECEDENTES	6
JUSTIFICACION	8
MATERIAL Y MÉTODO	8
RESULTADOS	9
GRAFICAS	11
CONCLUSIONES	12
DISCUSIÓN	13
BIBLIOGRAFÍA	14

EVALUACIÓN DEL USO DE INMUNOMODULADOR (VACUNA BACTERIANA SUBLINGUAL), EN LACTANTES Y PREESCOLARES CON NEUMONÍA EN EL AREA DE ESPECIALIDADES DEL SERVICIO DE PEDIATRIA DEL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO.

INTRODUCCIÓN

Las infecciones graves de las vías respiratorias bajas especialmente la neumonía, continúan siendo un serio problema de Salud Pública, ya que junto con la gastroenteritis constituyen las dos principales causas de morbi-mortalidad en el mundo en pacientes pediátricos y sobre todo en países en desarrollo. El médico de primer contacto deberá tener en cuenta esta posibilidad diagnóstica, pues se ha demostrado que la detección temprana y el tratamiento oportuno de la neumonía puede reducir la mortalidad hasta en el 50% de los casos.

En pacientes pediátricos, las neumonías que se adquieren en la comunidad son causadas principalmente por virus en 50-70%, siendo los más comunes el *virus sincitial respiratorio (VSR)*, *adenovirus*, *influenza*, y *parainfluenza*, dichos virus causan inmunosupresión transitoria favoreciendo infecciones bacterianas agregadas; las bacterias más frecuentes son *Streptococcus pneumoniae* en 85%, seguido de *Haemophilus influenzae* y *Staphylococcus aureus*. En los pacientes que presentan neumonía después de un evento de broncoaspiración son comunes las bacterias anaeróbicas como *Bacteroides* y *Fusobacterium*.

Por las dificultades técnicas para el diagnóstico etiológico y la gran cantidad de agentes patógenos causantes de neumonía, la mayoría de los tratamientos deben establecerse sobre bases empíricas tomando en consideración los factores epidemiológicos: medio ambiente, estado nutricional, aspectos inmunológicos, etc.

Cuando la neumonía se adquiere en la comunidad y el paciente no amerita hospitalización, diversos antimicrobianos pueden ser utilizados con éxito, dependiendo de la edad del paciente, y buscando un tratamiento integral y verlo en forma holística.

El interés de este trabajo se basó en que los problemas de infecciones de vías respiratorias inferiores como la neumonía es la primera causa de morbimortalidad en pacientes pediátricos; otro de los problemas en nuestro país que favorecen dichas infecciones es la desnutrición y considerando que las infecciones virales y bacterianas causan inmunosupresión transitoria; la desnutrición causa inmunosupresión mixta de ahí el interés de agregar al manejo de la neumonía un inmunomodulador por las alteraciones inmunológicas que favorecen las infecciones y que retardan la mejoría con los tratamientos habituales; así como el incremento de estancia hospitalaria por la mala evolución lo que genera grandes gastos económicos.

ANTECEDENTES

La neumonía es un padecimiento agudo de etiología infecciosa producido por virus y bacterias, aunque en circunstancias especiales puede ser ocasionada por otros microorganismos como parásitos y hongos. Para su estudio clínico se divide en cuatro grandes grupos : **neumonía adquirida en la comunidad**, es aquella infección producida por microorganismos de adquisición extrahospitalaria; **neumonía nosocomial**, es la que se adquiere durante la hospitalización; **neumonía en pacientes inmuno –comprometidos**, que afecta a pacientes con neoplasias y los infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana; y **neumonía por microorganismos atípicos**.

Las infecciones agudas de las vías respiratorias constituyen la patología infecciosa más común de la humanidad y son la primera causa de muerte en niños menores de cinco años, estimándose que en los países en vías de desarrollo causan hasta 4 millones de muertes cada año. La neumonía y/o bronconeumonía a menudo ponen en peligro la vida del paciente ya que puede llegar a comprometer seriamente la ventilación y disfunción alveolar, así como la función cardiorrespiratoria en general.

Existen factores de riesgo para el desarrollo de neumonía: bajo peso al nacer, malnutrición, inmunosupresión, tabaquismo pasivo y el aire contaminado de las grandes ciudades densamente pobladas, la enfermedad pulmonar crónica, neutropenia y otras enfermedades concomitantes como las alergias y el reflujo gastroesofágico. Todos estos factores tienen como común denominador la disminución o abolición de los mecanismos de defensa a nivel local y/o sistémico, como son el reflejo tusígeno, la actividad mucociliar, la producción de surfactante y la actividad de los macrófagos alveolares.

La mayoría de los autores coinciden en la gran importancia que tienen los virus como agentes causales , con cifras que oscilan entre 50 y 70%. En las neumonías bacterianas que se adquieren en la comunidad en general predomina *Streptococcus pneumoniae* y puede ser agente causal hasta en el 80%.

Los pacientes con neumonía adquirida en la comunidad típicamente presentan : tos, expectoración mucopurulenta, fiebre, calosfríos y dolor torácico pleurítico. En los lactantes menores las manifestaciones iniciales pueden incluir vómito, convulsiones y signos de meningismo. Los mayores de cuatro años pueden quejarse de cefalea, dolor abdominal y diarrea. A medida que la infección avanza pueden aparecer signos de insuficiencia respiratoria, como aleteo nasal, quejido espiratorio, tiraje intercostal, retracción xifoidea, así como disminución de la movilidad del hemitórax afectado. Finalmente, se podrá integrar un síndrome de consolidación pulmonar, al encontrar estertores crepitantes, aumento de la transmisión de la voz y disminución del murmullo vesicular.

El diagnóstico de neumonía adquirida en la comunidad se basa en el cuadro clínico, exámenes de laboratorio y radiológicos; con especial énfasis en los signos de fiebre, manifestaciones respiratorias agudas, leucocitosis y evidencia radiológica de infiltrados en el parénquima pulmonar.

Los principales antimicrobianos utilizados son: penicilina, ampicilina, amoxicilina y cefalosporinas de segunda y tercera generación.

Las inmunodeficiencias más comunes a nivel pediátrico son las secundarias y de éstas la más importante es la malnutrición: obesidad y desnutrición éstas entidades, afectan tanto a la inmunidad inespecífica como es la fagocitosis como la inmunidad específica tanto humoral como celular.

Otras causas de inmunodeficiencias secundarias son: infecciones virales, bacterias y parasitarias principalmente; padecimientos hematológicos y la utilización de inmunosupresores; las cirugías, traumatismos, quemaduras, enfermedades metabólicas como la diabetes, insuficiencia renal, síndrome nefrótico, así como enfermedades psiquiátricas: depresión, angustia, estrés, etc.

Aunque son menos frecuentes las inmunodeficiencias primarias deben ser consideradas, la más frecuente es la inmunodeficiencia humoral y éstas favorecen las infecciones bacterianas.

Tomando en consideración que las infecciones de las vías respiratorias se presentan con mayor frecuencia en pacientes pediátricos, debido a la inmadurez transitoria del sistema inmunológico, es frecuente que se requiera la administración de algunos inmunomoduladores. Entre los productos que se han utilizado se encuentran el lavamisol, fármaco utilizado como antiparasitario, pero la dosis para tener el efecto inmunomodulador debe ser de 2 a 3 mg por semana, aunque deberá considerarse su efecto tóxico en la médula ósea.

Entre algunos de los antibióticos utilizados como inmunomoduladores están los macrólidos, como la eritromicina, claritromicina, etc, que producen un incremento en la fagocitosis y en la actividad de células NK, en la producción de la interleucina 2 y, de ésta manera, modulan la respuesta inmunológica favoreciendo la disminución de los procesos infecciosos.

Existe una gama de vacunas polivalentes orales, locales y en aerosol; tienen un efecto sobre la concentración de inmunoglobulinas, principalmente en el incremento de la IgA secretora y la IgG, así como un aumento de CD4 y, de esta manera, tienen un efecto inmunomodulador. Existen otros productos como la timomodulina, aunque con un costo mayor que los anteriores, también producen una mayor actividad en la fagocitosis, en el incremento de las inmunoglobulinas, en la producción de linfocitos T; además, tienen efecto sobre la producción de las citocinas disminuyendo las infecciones por medio de los mecanismos descritos.

La vacuna bacteriana de extractos de *Staphylococcus aureus*, utilizada en dosis pequeñas, tiene actividad en forma inespecífica, estimula la producción de anticuerpos de IgA, IgG principalmente, así como el aumento significativo de superóxidos, liberación de enzimas lisosomales, índice fagocitario, su uso con un lapso de tres a seis meses con resultados satisfactorios en las infecciones respiratorias, mastitis, etc.

JUSTIFICACION

En la actualidad los inmunomoduladores se utilizan para modificar la respuesta inmunológica en enfermedades alérgicas, infecciones, autoinmunidad, neoplasias por los efectos benéficos que se han demostrado en estudios previos y siendo la neumonía, una causa importante de morbimortalidad en países en vías de desarrollo y por su alta incidencia en nuestro Hospital, se decide realizar este estudio agregando al manejo habitual un inmunomodulador no invasivo, de bajo costo y de fácil administración.

MATERIAL Y METÓDO

Se realizó un estudio longitudinal, prospectivo y comparativo. Se estudiaron 26 pacientes en el área de Especialidades del Servicio de Pediatría los cuales se diagnosticaron con un cuadro neumónico y se comenta a los padres agregar a su manejo vacuna bacteriana sublingual, en caso de aceptar dicho manejo se les proporciona la hoja de consentimiento informado al padre o tutor. Se procede a recolectar información del expediente clínico: datos clínicos así como la citología hemática; la administración de la vacuna fue de lunes a viernes por un lapso de 4 meses con un control de citología a los 15 días y el seguimiento de dichos pacientes por 4 meses por la consulta de Inmunología y Alergia. El grupo control se obtuvo de los meses de ingresos del año pasado de pacientes con neumonía por tal motivo los datos clínicos y de laboratorio se obtuvieron del expediente clínico. Los dos grupos fueron de 13 pacientes, el grupo problema estuvo constituido de 13 pacientes: 11 lactantes y 2 preescolares se agregó a su manejo habitual la administración de vacuna bacteriana sublingual 3 gotas de lunes a viernes. El grupo control fueron 13 pacientes: 11 lactantes y 2 preescolares; el periodo de estudio comprendido fue de mayo a agosto del 2004, El inmunomodulador empleado fue lisado bacteriano de *Staphylococcus aureus* 1x1200,000.

RESULTADOS

Para el análisis de variables se empleo el método estadístico de ANOVA.

En el grupo control se observó que el 53.8% de los casos fueron del sexo masculino y el 46.2% femenino.

En relación a la edad, en el grupo control 2 casos corresponden al mes de vida, 1 caso a 3 meses, 1 caso a 6 meses, 1 caso a 7 meses, 1 caso a 8 meses, 1 caso a 10 meses, 4 casos a 12 meses, 1 caso a 15 meses y 1 caso a 36 meses.

En el grupo problema 2 casos corresponden a 3 meses, 3 casos a 4 meses, 1 caso a 5 meses, 2 casos a 7 meses, 1 caso a 9 meses, 1 caso a 10 meses, 1 caso a 12 meses, 1 caso a 21 meses y 1 caso a 24 meses.

En el grupo control se presentaron 2 casos de desnutrición de primer grado, 3 casos de segundo grado y 8 casos sin desnutrición.

En el grupo problema 1 caso de desnutrición de primer grado, 2 casos de segundo grado, 3 casos de tercer grado y 7 casos sin desnutrición.

En relación a la citología hemática, en el grupo control al ingreso se reportan 12430.76 leucocitos y a los 15 días 11400 leucocitos.

En el grupo problema al ingreso se reportan 10961.50 leucocitos, a los 15 días 8469.23 leucocitos.

Los neutrófilos en el grupo control al ingreso fue de 5495.3 y a los 15 días de 5920. En el grupo problema al inicio 4665.54, a los 15 días 3667.6.

Los linfocitos en el grupo control a su ingreso de 5433.3, a los 15 días 4759. En el grupo problema al ingreso 4674.92 y a los 15 días 4020.0.

Los monocitos en grupo control se reportan de 941 y a los 15 días de 579.3. En el grupo problema al ingreso 371.6, a los 15 días de 403.

Los eosinófilos en el grupo control al ingreso es de 293.1, a los 15 días de 175. En el problema al ingreso 280.9 a los 15 días de 155.

Las bandas en el grupo control al ingreso reportan 585.1, y a los 15 días 70. En el problema al ingreso 57.69, a los 15 días 24.09.

Las plaquetas en grupo control al ingreso de 354.1, a los 15 días 283.23. El grupo problema al ingreso 316.9, a los 15 días 245.4.

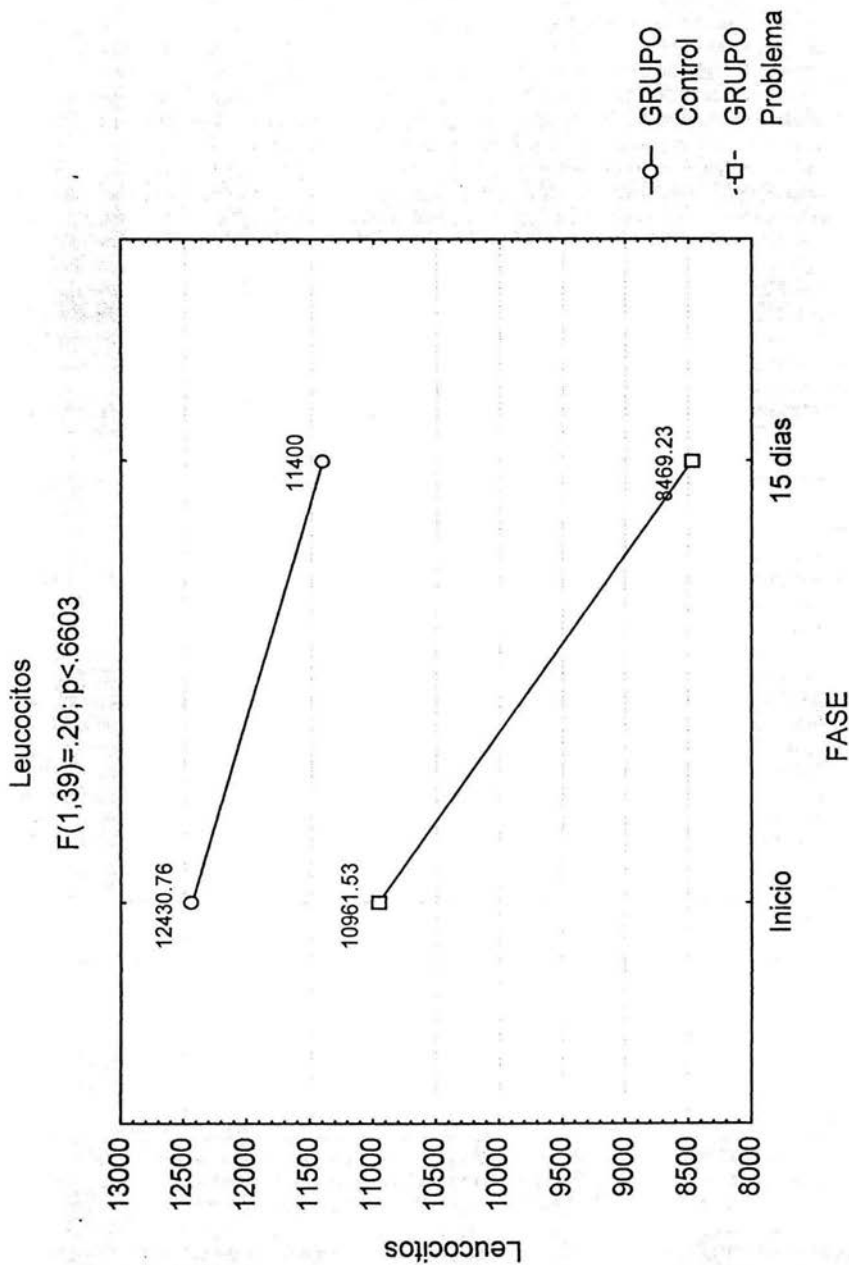
Con respecto a los días de estancia hospitalaria, en el grupo control el promedio fue de 15 días y en el grupo problema fue de 12 días.

Los días de tratamiento con antimicrobianos en promedio en el grupo control fue de 11.4 días y en el grupo problema de 9.1 días.

En el grupo control se reportan 2 casos con Síndrome de Down, 2 casos con Cardiopatía congénita y 4 casos con Enfermedad por reflujo gastroesofágico. En el grupo problema 2 casos con Síndrome de Down, 3 casos con cardiopatía congénita y 3 casos con Enfermedad por reflujo gastroesofágico.

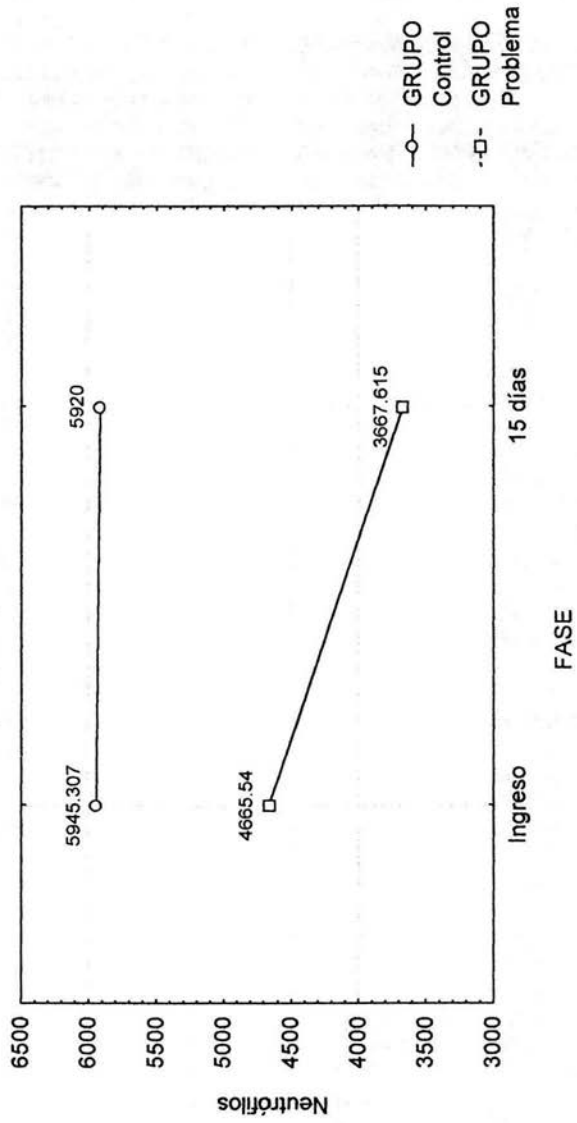
Los signos y síntomas que se presentaron en los pacientes control y problema fueron en promedio para los 2: Tos en el 80.8%, hipertermia 61.5%, aleteo nasal 38.5%, tiros intercostales 57.7%, retracción xifoidea 34.6%, rinorrea 53.8%, estertores 73.1%, hiporexia 50% e hipoactividad 36.6%.

GRAFICAS



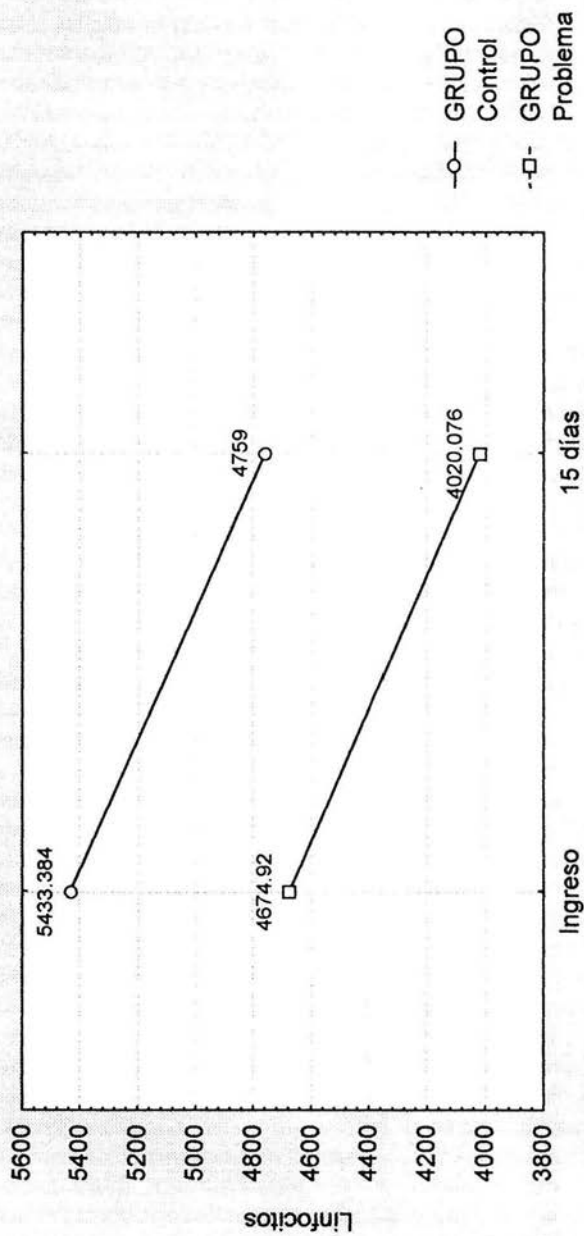
Neutrófilos

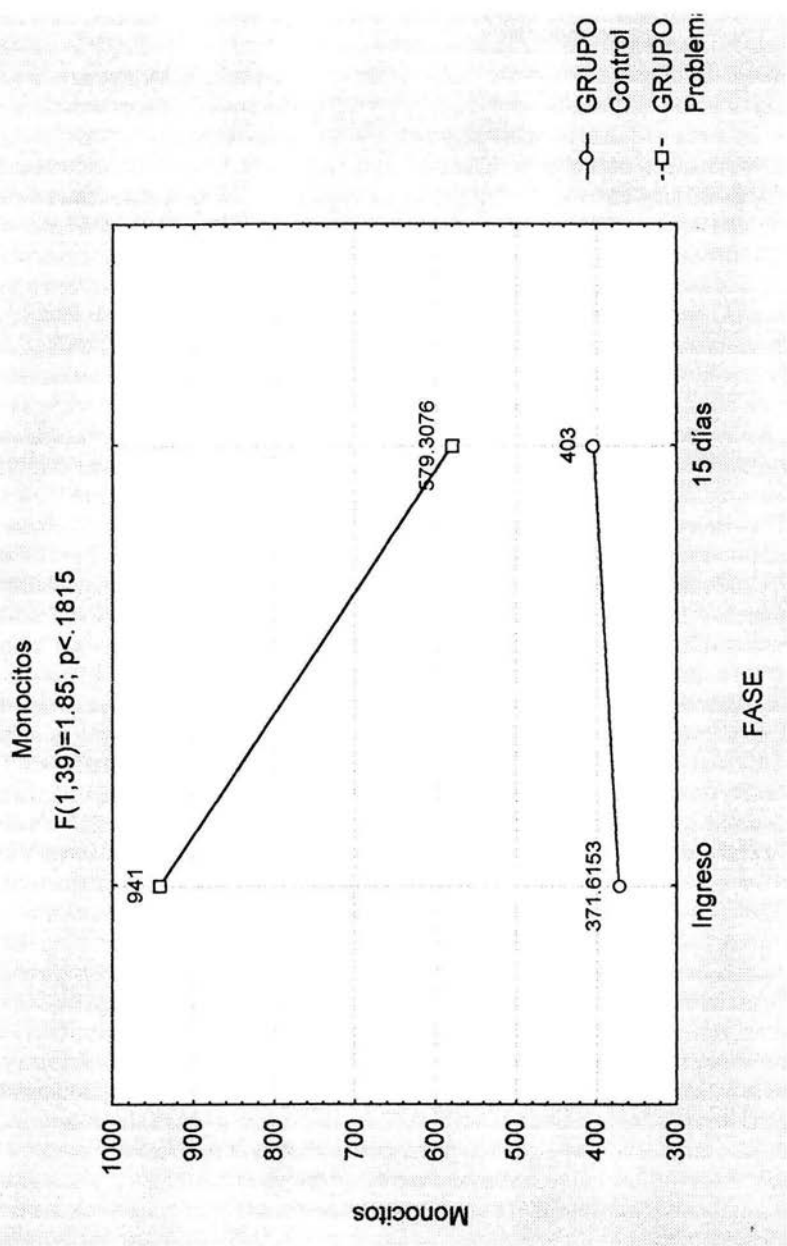
$F(1,39)=.22; p<.6451$



Linfocitos

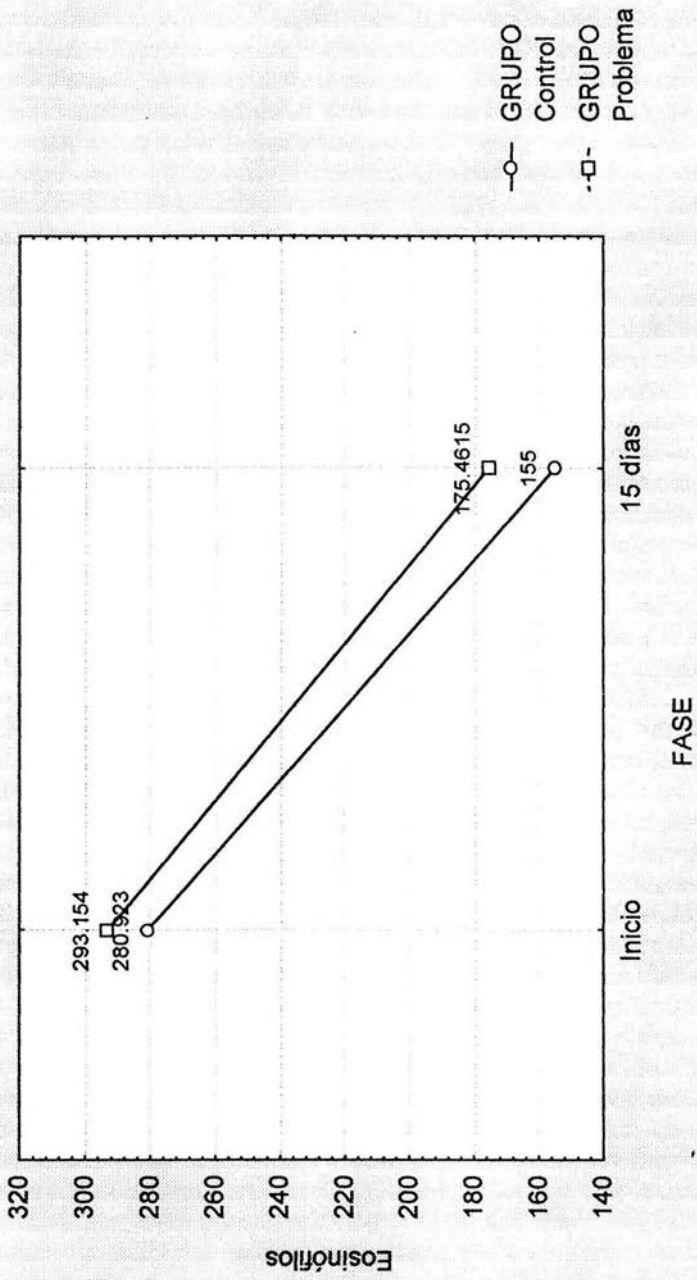
$F(1,39)=.00; p<.9896$





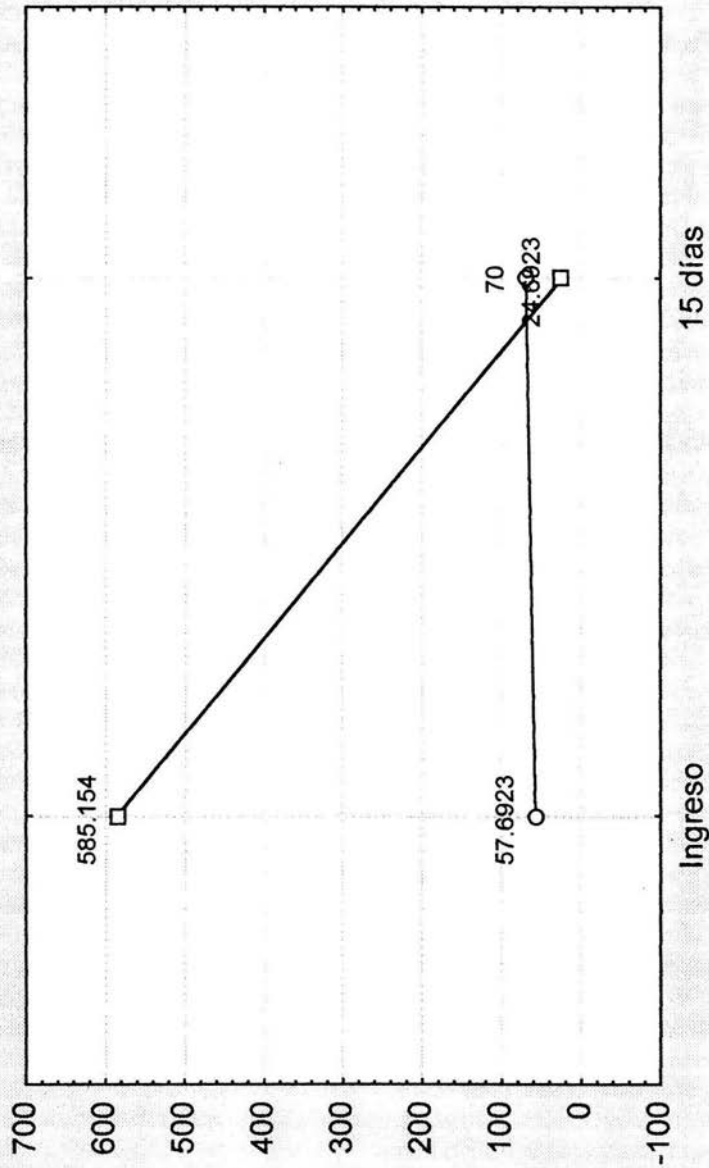
Eosinófilos

$F(1,39) = .00; p < .9749$



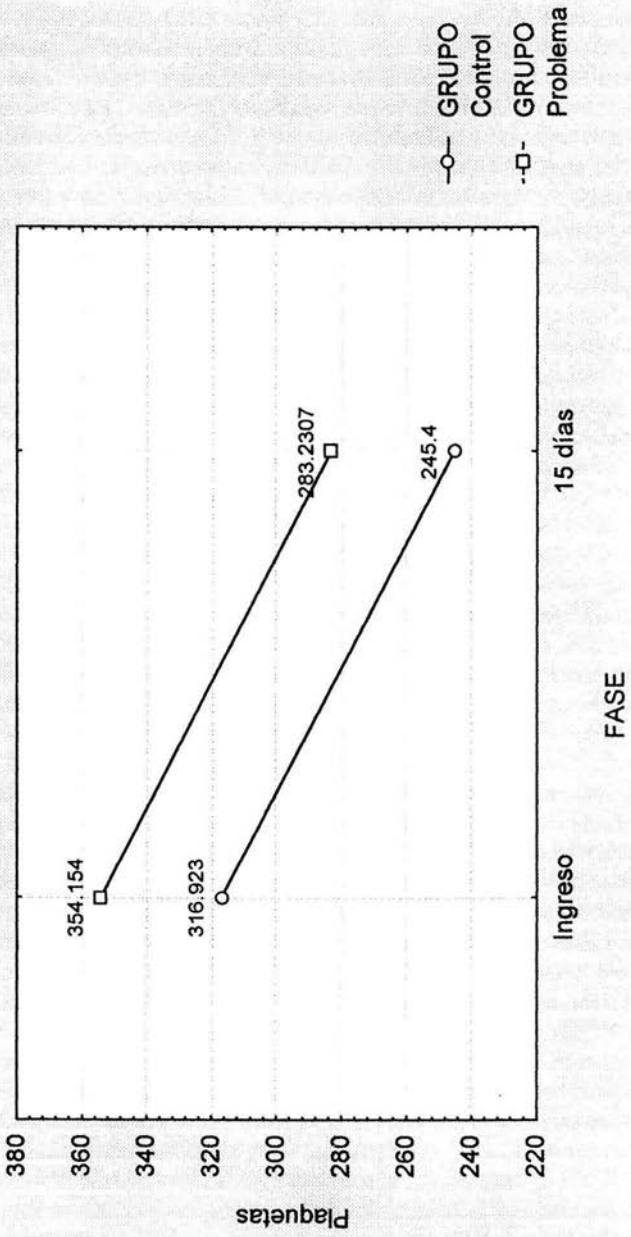
Bandas

$F(1,39)=1.02; p<.3176$

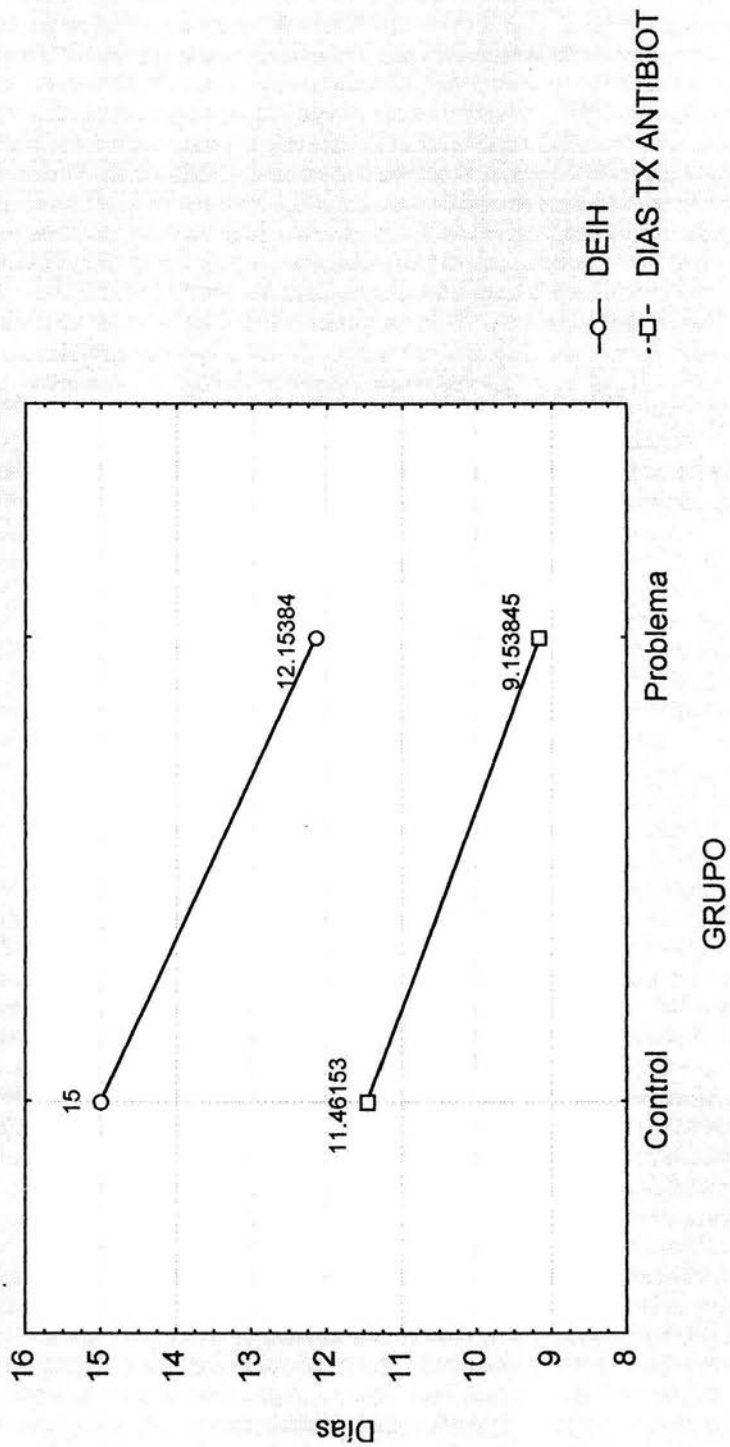


Plaquetas

$F(1,40)=.00; p<.9948$



Días de estancia Intrahospitalaria vs Días de Tratamiento con Antibiótico



CONCLUSIONES

1. Los pacientes que utilizaron inmunomodulación requirieron de menos tiempo de tratamiento.
2. La estancia hospitalaria en el grupo problema fue 3 días menor, algunos requirieron hasta menos de 1 semana, lo que disminuye costos y aumenta beneficios.
3. El uso de vacuna bacteriana sublingual disminuyó la presencia de bandas, así como disminución de la neutrofilia.
4. La inmunomodulación en los pacientes con neumonía favorece la evolución clínica.
5. EL uso de extractos bacterianos por vía oral no se ve favorecido en los pacientes con neumonía y Síndrome de Down con cardiopatía congénita, así como Enfermedad por reflujo gastroesofágico.

DISCUSIÓN

El uso de inmunomoduladores de alto costo como gammaglobulina, factor de transferencia, factor estimulante de colonias, interferones, anticuerpos monoclonales, etc tienen efectos adversos de gran importancia y algunos de ellos su administración es invasiva. El uso de extractos bacterianos por vía subcutánea causa angustia, estrés y dolor al lactante de ahí el interés de extractos bacterianos por vía sublingual. No se observaron efectos adversos aunque cabe señalar que las inmunodeficiencias moderadas y severas como en el caso del Síndrome de Down tienen poco efecto, lo que sugiere en dichos pacientes el uso de uno o más inmunomoduladores para obtener efectos más satisfactorios. El costo beneficio de este inmunomodulador tiene grandes expectativas en un país subdesarrollado como el nuestro ya que los extractos bacterianos son de bajo costo y de fácil administración y posee efectos en la citología hemática y da líneas de investigación para identificar si actúa a nivel de la inmunidad específica, cuantificando inmunoglobulinas y subpoblación linfocitaria.

BIBIOGRAFIA

1. Arredondo GJL, Segura CE, Dillman ACM, Mancilla RJ. Neumonía adquirida en la comunidad en pacientes pediátricos. Boletín Médico del Hospital Infantil de México. 2003; 60: 235-45.
2. Martínez PA, Cavaría JMT, Miranda FAJ, Uso de la vacuna bacteriana de *Staphylococcus* en pacientes pediátricos con sinusitis crónica. Revista Alergia México, 1999, 1: 3-7.
3. Renoux G. The general immunopharmacology of levamisole. Drugs. 1980; 19:89-99.
4. Hirohata S, Nakanishi K. Supression of cytokine production of human memory T Cell by Roxithromycin. Alerugi. 1995; 44 (11): 1322-30.
5. Petrunov B, Nenkov P, Tsvetanov I, Dragulev B. The action on the immune system of respivax, a polybacterial vaccine for de preoral immunotherapy and immunoprophylaxis of non-specific respiratory tract infections. Microbiol Epidemiol Immunobiol, 1991; 34-9.
6. Evans R. Environmental control and immunotherapy for allergy disease. J Allergy Clin Immunol, 1992;90: 462-8.
7. Venturi MC, Biolchini A, Bardare M. Local immunotherapy prevention of recurrent respiratory infections in children. Minerva Pediatr, 1991; 43 (9): 557-61.
8. Paupé J. Immunotherapy with an oral bacterial extract for upper respiratory infections. Respiration, 1991;58(3-4): 150-4.
9. Roitt IM, Delves PJ, Inmunodeficiencias, Inmunología fundamentos, 2003, 347-65.
10. Morikawa K, Oseko F, Morikawa S, Iwamoto K, Immunomodulatory effects of three Macrolides, midecamycin acetate, Josamycin and Claritromycin on human T-lymphocyte function in vitro. Antimicrob Agents Chemother, 1994, 38 (11); 2643-7.