

# DETECCION Y MANEJO DE INFECCION RECURRENTE PATOLOGICA ESTUDIO PILOTO, ANTIOQUIA 1994-1995

Diana García de O.<sup>1</sup>, Carlos Julio Montoya G.<sup>1</sup>, Helí Salgado V.<sup>1</sup>, Rubén Darío Gómez A.<sup>1</sup>, Jorge Humberto Botero<sup>1</sup>, Pablo Javier Patiño<sup>1</sup>, Fernando Montoya M.<sup>1</sup>, Gabriel Bedoya<sup>1</sup>, Leonardo Vargas V.<sup>1</sup>, Andrés Jaramillo<sup>1</sup>, Fabiola Toro<sup>1</sup>, Juan Alvaro López.<sup>1</sup>, Juan Esteban Pérez<sup>1</sup>, Luz Elena Castrillón<sup>2</sup>

En Julio de 1994 se inició en Antioquia el Programa de Detección y Manejo del Síndrome de Infección Recurrente Patológica (SIRP), coordinado por personal de la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia, el cual brinda servicio de atención ambulatoria a través de la consulta de inmunodeficiencias, donde se realiza estudio de casos sospechosos del síndrome de infección recurrente patológica, para establecer un diagnóstico específico y orientar el tratamiento correspondiente.

Durante el primer año de funcionamiento del programa se realizaron un total de 353 consultas de primera vez y de control, para un promedio de 30 al mes; consultas atendidas por integrantes del equipo investigador y las cuales hacen parte del proceso de entrenamiento de residentes de diferentes especialidades clínicas.

En los primeros meses de funcionamiento del programa fue poco el número de remisiones, cifra que se fue incrementando gradualmente en la medida que se hacía difusión del servicio; se registró un aumento notable hasta los primeros meses de 1995, cuando empezó la anormalidad laboral en los hospitales del sector público del departamento.

Se recibieron en total 62 pacientes, de los cuales 23, el 37% correspondían a casos probables de

SIRP; la precisión diagnóstica fue del 48%, porcentaje aceptable si se tiene en cuenta el corto tiempo de experiencia en la remisión y análisis de los enfermos, así como la gran variedad de patologías que no son por defectos inmunes y que también producen infecciones recurrentes.

Se destaca el significativo número de pacientes remitidos con alergias, lo que refleja la alta prevalencia de esta problemática en el medio, para la cual no existen protocolos institucionales de manejo, lo que sumado a las deficiencias en los conocimientos básicos del personal de la salud, dificulta el control adecuado de estos pacientes.

## CASOS PROBABLES DE SINDROME DE INFECCION RECURRENTE PATOLOGICA

De los 23 casos probables de SIRP captados durante el primer año de funcionamiento del programa, el 95.6% fue estudiado desde el punto de vista clínico y de laboratorio; el porcentaje de pérdida de pacientes fue muy bajo, sólo un paciente dejó de asistir a la consulta programada y no fue posible su localización posterior. Se destaca el gran cumplimiento de los pacientes con las citas para diagnóstico y control, por lo cual muchos de ellos siguen

<sup>1</sup> Grupo de Investigación, línea de investigación: Patogénesis de las Inmunodeficiencias Primarias - Fisiología de las Células Fagocíticas, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia.

<sup>2</sup> Bact. Laboratorio Departamental de Salud Pública, D.S.S.A.

en el programa aunque son casos de infección recurrente patológica de origen no inmunológico.

Se registraron casos probables en todos los grupos de edad; siete en el de 15-44 años, seis en el de 1 a 4 años y 5-14 años respectivamente; se captaron tres casos menores de un año y uno mayor de 45 años.

El 74%, 17 pacientes de los clasificados como casos probables de SIRP, fueron sometidos a exámenes de laboratorio para descartar o confirmar una inmunodeficiencia primaria; a dos se les realizaron pruebas para confirmar y evaluar el estado de su patología de base (SIRP no inmunológico por reflujo gastroesofágico y alergia respiratoria).

Para la realización de las pruebas diagnósticas se tuvo en cuenta la organización de los servicios de salud por niveles de complejidad; es así como en algunos organismos de primer y segundo nivel se efectuaron pruebas como: glicemia, coprológico, cit químico de orina. En el Laboratorio Departamental de Salud Pública se realizaron pruebas como: electroforesis de proteínas, dosificación de inmunoglobulinas séricas, C3 y C4, prueba presuntiva para VIH y gram y directo de secreciones.

En el laboratorio de inmunología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia se realizaron las siguientes pruebas: intradermorreacciones para PPD y Candidina, Quimiotaxis *in vitro* bajo agarosa de neutrófilos de sangre periférica, Quimioluminiscencia (producción de intermediarios reactivos del oxígeno por los neutrófilos), prueba de NBT, producción de Anión Superóxido por los neutrófilos, poblaciones celulares por citometría de flujo, moléculas de adhesión de leucocitos por citometría de flujo, blastogénesis de células mononucleares de sangre periférica con mitógenos.

Tras la evaluación clínica y de laboratorio, siete pacientes fueron clasificados como casos de SIRP no inmunológico, 11 se catalogaron como caso de inmunodeficiencia primaria y un solo caso fue clasificado como compatible por imposibilidad en su seguimiento.

Se determinaron las siguientes causas como responsables del síndrome:

#### **No inmunológicas:**

- Reflujo gastroesofágico: 3
- Alergias: 2
- Torchs: 1
- Malformación Urinaria: 1

#### **Inmunológicas:**

- Inmunodeficiencias secundarias:
  - \* Leucemia linfoblástica aguda: 1
- Inmunodeficiencias primarias:
  - \* Hipogamaglobulinemia congénita: 3
  - \* Síndrome de Wiskott Aldrich: 3
  - \* Síndrome de Hiper IgE: 2
  - \* Inmunodeficiencia común variable: 1
  - \* Déficit selectivo de IgA: 1
  - \* Edema Angioneurótico: 1

En cuatro casos no se determinó la causa a pesar de que se realizó un riguroso análisis clínico y de laboratorio, pruebas que resultaron normales y descartaron cualquier diagnóstico de inmunodeficiencia; ellos continúan en control periódico en el programa.

A una paciente no fue posible realizarle los exámenes de laboratorio confirmativos, por no existir la prueba de dosificación del inhibidor de C1 en el país, para confirmar edema angioneurótico hereditario.

### **CASOS CONFIRMADOS DE SINDROME DE INFECCION RECURRENTE PATOLOGICA DE ORIGEN INMUNOLOGICO**

Se confirmaron 11 casos de SIRP inmunológico; los menores de 15 años fueron los más afectados con 9 casos. Las patologías estudiadas se presentan fundamentalmente en gente joven, especialmente en niños entre los 6 meses y los 5 años, con todas las implicaciones individuales, familiares y sociales que esto tiene.

Hay un predominio del sexo masculino en los individuos afectados con el 64% (7 de los casos), cifra que está de acuerdo con reportes de la literatura donde las inmunodeficiencias primarias más frecuentes se transmiten con un patrón genético recesivo ligado al cromosoma x.

Al revisar el sitio de residencia de los casos confirmados se observa que 7 proceden de municipios del área metropolitana de Medellín, 2 de la zona de oriente (Rionegro y Marinilla), uno del suroeste (Andes) y uno del departamento del Chocó (Quibdó); el 82% habita en la zona urbana de sus municipios.

La ocupación más frecuente de los afectados es la de "menor de edad" (8 casos); uno es estudiante de primaria y dos son empleados (secretaria y educadora).

**Antecedentes:** La gran mayoría de los pacientes inició síntomas en el período comprendido entre los 6 meses y los 5 años de vida, cifra acorde con lo esperado, pues la inmunidad conferida por el paso de la IgG materna en la gestación se agota entre los 4 y 6 meses de vida, época en la cual el individuo inicia la producción de sus propios anticuerpos.

Dos casos iniciaron síntomas en los 6 primeros meses de edad, y dos lo hicieron en la edad adulta a los 19 y 45 años respectivamente.

En cuanto a los antecedentes familiares de SIRP, solo un caso con diagnóstico de Síndrome de Wiskott Aldrich reportó un hermano que falleció a los 5 años con igual diagnóstico, presentando trastornos hemorrágicos e infecciones recurrentes.

En ningún paciente se encontraron antecedentes de enfermedad eruptiva durante la gestación.

**Procesos infecciosos previos:** Diez de los 11 pacientes confirmados tenían al momento del diagnóstico historia de episodios infecciosos previos, siendo los más frecuentes: diarrea y bronconeumonía, presente en siete enfermos; otitis media supurada, abscesos de tejidos blandos y eczema en 6 casos; bronquitis en 5; artritis séptica, púrpura, piodermatitis y sepsis en 3 pacientes. Otras afecciones menos frecuentes fueron candidosis mucocutánea, rinitis, amigdalofaringitis, osteomielitis, molusco contagioso y varicela, entre otras.

En cuanto a los órganos o sistemas afectados por infecciones o secuelas, se encontró que el aparato respiratorio bajo es el que con mayor frecuencia se ve comprometido (82%), seguido por piel-anexos y aparato digestivo en 7 pacientes (64%), los oídos

en cerca de la mitad de los casos, y con menos frecuencia los sistemas osteomuscular, nervioso y urinario.

Al analizar los microorganismos responsables de los episodios infecciosos se debe tener en cuenta que solo algunas instituciones de mediana y alta complejidad están en capacidad de hacer cultivos y clasificación de gérmenes patógenos, por lo cual una gran proporción de estos procesos infecciosos fueron tratados sin comprobación de la etiología microbiana.

La frecuencia de las bacterias aisladas fue: *Staphylococcus aureus* en 5 casos; *Haemophilus influenzae* tipo b en dos pacientes; otros como *Streptococcus pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella spp*, *Pseudomonas spp*, *Morganella morganii*, *Salmonella typhi*, *Streptococcus D* y *viridans* y *Helicobacter pilory* también fueron aislados.

En cuanto a los virus, sólo se aisló Rotavirus en un caso, y con excepción de *Giardia lamblia* no se identificaron parásitos.

**Causas de SIRP:** al estudiar las causas de las inmunodeficiencias primarias en los 11 casos confirmados, se encontró que en cinco pacientes esta se debía a defectos de la inmunidad humoral específica; las deficiencias celulares y de anticuerpos se presentaron en tres casos; los defectos en la fisiología de las células fagocíticas se identificaron en 2 pacientes; finalmente los trastornos del complemento se presentaron en un paciente.

Los anteriores datos no revelan diferencias con la frecuencia de las inmunodeficiencias primarias reportadas en otros estudios realizados en algunos centros del mundo, los cuales muestran un predominio de las deficiencias humorales con el 50%, seguido por las deficiencias celulares que explican el 40% de los casos; sólo el 6% se debe a alteraciones de las células fagocíticas, y a defectos en las proteínas del complemento en el 4% de los casos.

Cuatro de los 11 pacientes confirmados presentan algún tipo de secuela, la cual estaba presente al momento del diagnóstico, como resultado de infecciones severas de difícil manejo a repetición; son estas: necrosis de la cabeza del fémur, retraso marcado del desarrollo motor y siconeuro-lógico, bronquiectasias, alteración restrictiva de la función pulmonar y desnutrición crónica.

**Seguimiento de casos:** la totalidad de los casos captados con SIRP inmunológico se encuentran bajo seguimiento para tratamiento y control, dirigido especialmente a prevenir la aparición de nuevos episodios infecciosos. Durante el seguimiento se hace énfasis especial en instruir al enfermo y a su familia sobre la responsabilidad e importancia de llevar un estilo de vida saludable, incluyendo aspectos como nutrición, medidas de autocuidado, manejo del medio ambiente y cumplimiento con la terapia.

Tres de los pacientes reciben antibióticos e inmunoterapia (en los casos de inmunodeficiencia humoral); en dos casos con gamaglobulina venosa aplicada cada mes; al otro se le administra cada 25 días plasma fresco. Estos tratamientos no llevan a la curación, pero disminuyen en forma notable el riesgo de infecciones.

Los antibióticos se prescriben de acuerdo con la impresión clínica o por la definición del microorganismo infectante en el laboratorio. En algunos casos se administran antibióticos profilácticos como Trimetropín-sulfa, Amoxicilina y Doxiciclina entre otros, durante los períodos asintomáticos.

Los pacientes con síndrome de hiperinmunoglobulinemia E reciben en forma permanente Dicloxacilina oral y vitamina C, además de terapia tópica para sus afecciones cutáneas; la candidosis en mucosas se maneja con Ketoconazol.

En los pacientes con Síndrome de Wiskott Aldrich se utilizan transfusiones cuando se presenta anemia severa o cuando las cifras de plaquetas son críticas y hay manifestaciones hemorrágicas.

En 8 de los pacientes en seguimiento se ha notado una marcada mejoría, expresada por una disminución en la presencia de infecciones y un atenuamiento en la gravedad de las mismas. El manejo integral de los afectados ha llevado a una significativa disminución en el número y duración de las hospitalizaciones.

En el tiempo de ejecución del programa sólo han tenido que ser hospitalizados 6 pacientes, uno de ellos en tres oportunidades distintas. Ninguna de éstas se ha realizado con fines diagnósticos. El promedio de días de hospitalización ha sido de 17, cifra que se ve afectada por una paciente que

durante este período ha tenido dos hospitalizaciones, la primera de 67 días y la segunda de 35 días.

El índice de letalidad en este primer año es muy bajo sólo ha fallecido un paciente, si se tiene en cuenta la complejidad y severidad de las inmunodeficiencias. En el grupo de personas en seguimiento hay un paciente con pronóstico reservado.

En general las actividades del programa han sido evaluadas como aceptables, y si bien tener 11 nuevos diagnósticos de inmunodeficiencias primarias en un año es un hecho para destacar, éstos no son un reflejo real de la situación de las inmunodeficiencias en la región, ya que se sugiere que la prevalencia de este problema es mucho más alta, si se tienen en cuenta los perfiles epidemiológicos. Con un esfuerzo más enérgico y disciplinado en los próximos años se logrará un acercamiento más real a la situación de las inmunodeficiencias primarias en Antioquia.

## BENEFICIOS OBTENIDOS DEL PROGRAMA

Los aportes más importantes del programa en las diferentes áreas son:

- El establecimiento de un diagnóstico específico en pacientes que durante largo tiempo presentaron infecciones recurrentes graves y sin terapia definitiva. Esto posibilita un manejo más racional, prevención de secuelas y una mejor calidad de vida.
- Con el control permanente por la consulta externa y la instauración de tratamientos antinfecciosos tempranos se ha disminuido la severidad de estos episodios, las secuelas y las complicaciones. Se ha reducido de manera importante la frecuencia y duración de las hospitalizaciones.
- La captación de pacientes y la confirmación de diagnósticos específicos permite continuar con el apoyo brindado por diferentes laboratorios farmacéuticos, los cuales han donado productos biológicos como gamaglobulinas venosas, antibióticos y productos recombinantes.

- Se logró el objetivo de crear un sistema de referencia y contrarreferencia de pacientes con SIRP.
- En numerosos organismos de salud se han desarrollado actividades de educación continua sobre la infección recurrente; esta actividad contribuye a incrementar el caudal de conocimientos del personal de salud y a realizar una atención más racional de los pacientes.
- La investigación de la patogénesis de las inmunodeficiencias encontradas, ha permitido ampliar los conocimientos y las posibilidades de estudio en bioquímica y genética molecular del síndrome de hiperIgE y del síndrome de enfermedad granulomatosa crónica, obteniéndose resultados no descritos en la literatura médica mundial.
- El programa de Inmunodeficiencias Primarias

en Antioquia ha sido inscrito dentro del registro latinoamericano de esta problemática, con lo cual se espera contribuir para que el país sea líder en la búsqueda activa, investigación y manejo permanente de pacientes con estas patologías.

## AGRADECIMIENTOS

Deseamos hacer un reconocimiento muy especial a las personas que de diferente forma han colaborado en la elaboración y marcha de este programa, en especial a las enfermeras Martha Ligia Echeverry U., y Lina María Vélez L., de la Oficina de Epidemiología de la Dirección Seccional de Salud de Antioquia; al Doctor Sigifredo Ospina, Director del Laboratorio Departamental de Salud Pública; al Doctor Santiago Estrada, médico Microbiólogo del Laboratorio Departamental de Salud Pública, y al Doctor Ricardo Cardona Villa, Inmunólogo del Instituto de los Seguros Sociales.