



# 7° CONGRESO ARGENTINO DE INFECTOLOGIA PEDIATRICA SAP

**Mesa redonda: Manejo infectológico de  
pacientes en situaciones especiales.**

**Situaciones clínicas en las que es  
necesaria la profilaxis.**

Dr Miguel F Galicchio  
Médico Pediatra. Inmunología.  
Hospital de Niños Victor J Vilela  
Rosario

# PROFILAXIS EN

## ENFERMEDADES QUE RESULTAN DE DEFECTOS PRIMARIOS DEL SISTEMA INMUNE

- Más de 200 entidades bien definidas
- Gran mayoría son enfermedades
  - HEREDITARIAS
  - MONOGÉNICAS
- Frecuencia 1 : 5- 10.000 nacidos vivos

# INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS

## INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS

### Generalidades

#### EDAD DE PRESENTACIÓN

0 - 1 año	40 %
1 - 5 años	40 %
5 - 16 años	10 %
> 16 años	10 %

90%

#### Sexo

Relación M : F

1,5 - 2 : 1

## INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS

### Generalidades

#### ➤ Mayor susceptibilidad a infecciones

- A una amplia variedad de gérmenes
- Restringido a un sólo tipo de germen

#### ➤ Mayor incidencia de malignidad


#### ➤ Mayor incidencia de autoinmunidad / inflamación

#### ➤ Manifestaciones NO inmunológicas / sindromáticas



➤ La quimioprofilaxis es útil y eficaz, pues modifica el pronóstico y la evolución; debe adecuarse al tipo de IDP, germen más probable y tolerancia del individuo.

➤ La bibliografía sobre este tema es escasa, no existen estudios clínicos controlados que avalen recomendaciones y el compromiso inmunológico de las diferentes IDP es heterogéneo



**Guías de manejo: medidas generales de prevención de infecciones y quimioprofilaxis en las inmunodeficiencias primarias**

Grupo de Trabajo de Inmunología. SAP.

Archivos Argentinos de Pediatría 2011;109(3):267-273

**Antimicrobial prophylaxis for primary immunodeficiencies**

Alexandra F. Freeman and Steven M. Holland

Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology 2009;  
9:525-530

**Clinical Immunology Review Series: An approach to the management of pulmonary disease in primary antibody deficiency**

M. D. Tarzi,\* S. Grigoriadou,\* S. B. Carr,† L. M. Kuitert‡ and H. J. Longhurst\*

Clinical and Experimental Immunology 2008;155:147-155



## Medidas preventivas generales

- **Manos:** uñas cortas y limpias, lavado frecuente.
- **Higiene dental** con cepillo blando y control odontológico.
- **Ambiente:** evitar aerosolización de partículas, humedad y humo de cigarrillo.
- **Juguetes lavables,** porosos.
- **Evitar contacto directo** con tierra, plantas, flores secas.
- **Mascotas:** control veterinario estricto y alimentación con preparados comerciales o cocidos.
- **Evitar áreas en construcción.**
- **Evitar contacto con personas enfermas.**
- **Convivientes:** deben estar correctamente inmunizados (ver Consenso de Vacunas).



## Profilaxis en IDP Humorales

- Infecciones recurrentes/ crónicas óticas, sinusales, pulmonares
- **BACTERIAS:** *Pneumococo, Haemophilus influenza, Meningococo, Estafilococo aureus, Pseudomona, Campilobacter*
- **Micoplasmas, Ureaplasma.**
- **VIRUS:** *Enterovirus, Rotavirus.*
- **PROTOZOA:** *Giardia lamblia, Criptosporidium*



# Profilaxis en IDP Humorales

## *Recomendaciones generales*

Pacientes con daño permanente de órgano noble:

- bronquiectasias,
- enfermedad pulmonar crónica,
- sinusitis crónica



profilaxis antibiótica en una dosis diaria:

- trimetoprima-sulfametoxazol (TMP SMX) 4-5 mg/k/d
- amoxicilina 20-40 mg/k/d.

Algunas inmunodeficiencias humorales pueden presentar compromiso de la respuesta inmunitaria celular; *por el riesgo de infección de Pneumocystis jirovecii, se indica quimioprofilaxis para inmunodeficiencia celular.*



## *Criterio de compromiso celular para indicación de quimioprofilaxis*

- **Respuesta proliferativa a fitohemaglutinina (PHA):**  
< 45 000 cuentas por minuto\*
- **Recuento de linfocitos TCD4+ de acuerdo a la edad:**
  - < 1 año: < 1500/mm<sup>3</sup>
  - 1-5 años: < 500/mm<sup>3</sup>
  - 6-12 años: < 200/mm<sup>3</sup>

\*Valor de referencia del H.N. de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan".

## Profilaxis en IDP Humorales

Inmunodeficiencia Común Variable  
Agamaglobulinemia  
Síndrome de Hiper IgM

-Indicación de GGEV  
-Profilaxis ATB: TMP-SMX  
-G-CSF

Déficit de anticuerpos con inmunoglobulinas normales /elevadas  
Deficiencia selectiva de anticuerpos

Depende de la recurrencia de infecciones respiratorias:  
-profilaxis con TMP-SMX o amoxicilina, y/o  
-GGEV sustitutiva.

Déficit selectivo de IgA

-Asintomática  
-No tiene indicación de profilaxis específica

## Profilaxis en Deficiencias del Sistema Complemento

- Se han descrito deficiencias genéticas en todos los componentes del sistema complemento.
- En general, presentan una predisposición a la autoinmunidad o a las infecciones bacterianas, predominantemente por gérmenes capsulados (*Neisserias*).
- En estos casos se indica profilaxis con
  - amoxicilina 20 mg/kg/día o
  - azitromicina 10 mg/kg, una vez a la semana, de por vida.
- Deben recibir vacunas especiales

# Profilaxis en IDP celulares y combinadas

- VIRUS

*Herpes CMV EBV*

---

- PROTOZOARIOS

*Pn jirovecci Toxoplasma gondii*

*Cryptosporidium*

---

- HONGOS

*Candida Aspergillus*

*Histoplasma capsulatum*

*Cryptococcus neoformans*

---

- BACTERIAS

*Salmonella*

*Micobacterias TBC, bovis, BCG, atípicas*

*Nocardia*

## Profilaxis en IDP celulares y combinadas

- El compromiso celular se evalúa por:
  - el número de linfocitos T CD4+ con respecto a la edad o
  - la respuesta proliferativa con fitohemaglutinina (PHA)

### *Criterio de compromiso celular para indicación de quimioprofilaxis*

- **Respuesta proliferativa a fitohemaglutinina (PHA):**  
< 45 000 cuentas por minuto\*
- **Recuento de linfocitos TCD4+ de acuerdo a la edad:**
  - < 1 año: < 1500/mm<sup>3</sup>
  - 1-5 años: < 500/mm<sup>3</sup>
  - 6-12 años: < 200/mm<sup>3</sup>

\*Valor de referencia del H.N. de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan".

## Profilaxis en IDP celulares y combinadas

➤ Prevención de la infección por *Pneumocystis jirovecci*,

TMS-SMX 4-5 mg/kg/día o

TMP 150 mg/m<sup>2</sup>/d-SMX 750 mg/m<sup>2</sup>/d

trisemanal (lu-mi-vi) o días alternos en 1-2 tomas/día.

➤ Si hubiera efectos adversos, las alternativas son

-dapsona: 1 mg/kg/día (máximo 100 mg) VO, en una dosis, en pacientes > 1 mes de edad; o

-pentamidina: 300 mg en aerosol, única dosis, mensual (en > 5 a)

-Si existiera intolerancia, pentamidina: 4 mg/kg/dosis, EV, cada 2-4 semanas.

## Profilaxis en IDP celulares y combinadas

- Los **hemoderivados** deben ser irradiados por el riesgo de reacción de injerto contra huésped y filtrados, para evitar la transmisión de CMV.
- Están absolutamente contraindicadas las **vacunas** a gérmenes vivos en estos pacientes y las vacunas antivaricela y antipoliomielitis oral para los convivientes
- El **agua** para consumo e higiene debe ser hervida o embotellada. Los **alimentos** deben ser cocidos, pasteurizados o envasados y están contraindicados los vegetales crudos.
- Evitar el contacto con **animales**.



**INMUNIDAD MEDIADA POR CÉLULAS**  
**Proceso Diagnóstico**

**URGENCIA DIAGNÓSTICA**



***Lactante menor de 6 meses con:***

- **Candidiasis recurrente / persistente**
- **Diarrea recurrente / persistente / intratable**  
Rotavirus, Mycosporidium – Cryptosporidium, etc.
- **Neumonitis / neumonía**  
P jiroveci, CMV, VSR, bacterianas, Etc.
- **Infección diseminada por BCG**
- **Detención curva ponderal**
- **Atrofia tejido linfoide**  
Ganglios linfáticos  
Amígdalas  
Ausencia sombra tímica (Rx)

## Profilaxis en Inmunodeficiencia combinada grave (IDCG)

- El trasplante de precursores hematopoyéticos y la terapia génica son las opciones terapéuticas curativas.
- Dado el grave compromiso de la inmunidad humoral y celular se indica **GGEV mensual y tratamiento profiláctico para bacterias, virus y hongos.**
- Si bien no hay consenso en la bibliografía, recomendamos a los **pacientes vacunados con BCG**, quimioprofilaxis tuberculostática con 4-5 drogas, 2 de ellas por vía parenteral. Las dosis recomendadas son:
  - isoniazida 10 mg/kg/día;
  - rifampicina 10-20 mg/kg/día;
  - aminoglucósido
  - macrólido con quinolona o sin ella.
- **BCG** es obligatoria en la Argentina; como esto no ocurre en otros países, no existen publicaciones internacionales; esta recomendación surge exclusivamente de la experiencia local.

## Profilaxis en Inmunodeficiencia combinada grave (IDCG)

- La **profilaxis para bacterias** está cubierta con el esquema tuberculostático. Si no la recibe se debe indicar TMP-SMX 5 mg/kg/día, en una dosis, diariamente (*Pneumocystis jirovecci*)
- **Candida** profilaxis fluconazol 5 mg/kg/día, en una dosis, todos los días
- **Virus sincicial respiratorio**: palivizumab 15 mg/kg IM mensual, estacional.
- Primoinfección por el virus **herpes simple/varicela zoster** está cubierta con la GGEV. Para la prevención de la reactivación/ recurrencia: aciclovir 15 mg/ kg/día EV o 30 mg/kg/día, en 3 tomas, diariamente.
- **Hemoderivados**: deben irradiarse, para evitar la reacción de injerto contra huésped y filtrarlos, o provenir de donante seronegativo para evitar la infección por CMV.
  - Para la prevención en la infección asintomática: control de la antigenemia y ganciclovir en dosis de mantenimiento de 5 mg/kg/d, en una dosis diaria.
  - Si el lactante no ha tenido contacto con el CMV (evaluado por técnicas de detección directas) y la madre tiene serología positiva para CMV, debe suspenderse la lactancia materna.



## Profilaxis en Inmunodeficiencia combinada grave (IDCG)

- Profilaxis *Virus Epstein-Barr* transfundir con hemoderivados filtrados o provenientes de donante seronegativo.
- Evitar el contacto con **animales**.
- Utilizar **agua** para consumo e higiene hervida o embotellada.
- Los **alimentos** deben ser cocidos, pasteurizados o envasados y se contraindican los vegetales crudos.
- Se indica **aislamiento** previamente al trasplante de precursores hematopoyéticos.



## PROFILAXIS EN ENFERMEDAD GRANULOMATOSA CRONICA (EGC)

- *Estafilococo aureus*
- *Nocardia*
- *Serratia marcescens*
- *Burkholderia cepacia*
- *Aspergillus*
- *Micobacterias*
- *Bacterias Gram (-)*



# **PROFILAXIS EN ENFERMEDAD GRANULOMATOSA CRONICA (EGC)**

- 1- Profiláxis antibacteriana**
- 2- Profiláxis antimicótica**
- 3- Uso de Interferón  $\gamma$**

# PROFILAXIS EN EGC

## PROFILAXIS ANTIBACTERIANA

**TRIMETOPRIMA SULFAMETOXAZOL (TMP- SMX):** 5 mg/kg/día

Cale et al: Clin Exp Immunol  
2000;120:351- 355

0- 6 m:	120 mg/día
6 m - 5 a:	240 mg/día
6a - 12 a:	480 mg/día
> 12 a:	960 mg/día

### **Ventajas:**

Amplia actividad anti estafilococo, bacterias entéricas gram (-)  
y *Nocardia*  
No efecto sobre flora intestinal aneróbica (barrera natural)  
Acumulación en fagocitos  
Actividad lítica intracelular

### **Desventajas:**

Uso de TMP SMX con  $\beta$  lactámicos y AMG, ↓ flora anaerobia  
intestinal..... Colonización x germenres resistentes.  
Alergia a sulfas: cefalosporinas 2°/3°, TMP RFP, cipro.

# PROFILAXIS EN EGC

## PROFILAXIS ANTIBACTERIANA

Década del '70: se inicia su uso en forma profiláctica

- Gallin et al (Ann Intern Med 1982;99:657-674): Recent advances in CGD.  
Con TMP-SMX: 1 episodio bacteriano severo cada 40 meses  
Sin TMP-SMX: 1 episodio bacteriano severo cada 10 meses
- Regelman et al (Advances in host defense mechanisms 1983; vol 3: 3-24):  
CGD: historical and clinical experience at University of Minnesota Hospitals.  
40% ptes con TMP-SMX no infección x 1 año  
5% ptes sin TMP-SMX no infección x 1 año
- Mouy et al (J Pediatr 1989; 114: 555-560): Incidence, severity and prevention of infections in CGD. 34 ptes con EGC  
↓ de incidencia de 2,06 a 0,43 infecciones x pte /año
- Gallin et al (J of Inf Dis 1990; 162: 723-726): TMP SMX prophylaxis in the management of CGD. 36 ptes: 16 LX 20 AR  
Media de infecciones no fúngicas: AR 7,1 a 2,4 LX 15,8 a 6,9  
No incremento de inf fúngicas en ambos grupos



# PROFILAXIS EN EGC

## PROFILAXIS ANTIBACTERIANA

La profilaxis antibacteriana, desde el diagnóstico, con TMP-SMX disminuye la incidencia de infecciones bacterianas sin incrementar la incidencia de infecciones fúngicas.

➤ Segal et al: *Medicine* 2000; 79:170-200: Genetic, biochemical and clinical features of CGD.

Reducción 50% de infecciones bacterianas

➤ Liese J et al: *J Pediatr* 2000;137: 687- 693: Long- term follow up and outcome of 39 patients with CGD.

Incidencia global de infecciones severas (IS): 3,7 IS/ 100 paciente mes (1 IS cada 2 años) Otros estudios europeos: 1,8 y 4,2 IS/ 100 PM

Estudios americanos: 7 y 9,7 IS/100 PM

# PROFILAXIS EN EGC

## PROFILAXIS ANTIMICOTICA

**ITRACONAZOL:** 3 - 5 mg/kg/día

Gallin et al: Itraconazole to prevent fungal infections in Chronic Granulomatous Disease. N Engl J Med 2003; 348: 2416-22

> 13 a o > 50 kg: 200 mg/día

< 13 a o < 50 kg: 100 mg/día

↑ Absorción: ingesta con comida

Buena tolerancia

Escasos EI: náuseas, dolor abdominal

Contraindicado en embarazo/ lactancia

# PROFILAXIS EN EGC

## PROFILAXIS ANTIMICOTICA

➤ Mouy R et al (J Pediatr 1994;125:998-1003): Long term itraconazole prophylaxis against Aspergillus infections in 32 patients with CGD.

	<u>Itraconazol</u> (n: 30)	<u>No profilaxis</u> (n: 64)	<u>Ketoconazol</u> (n: 31)
Infec x Aspergillus	3	24	10
Infec x Aspergillus/ pte/año	0,034	0,115	0,095

➤ Liese J et al (J Pediatr 2000;137: 687- 693): Long- term follow up and outcome of 39 patients with CGD. 8 ptes con profilaxis itraconazol (LX) no aspergillus.

➤ Cale et al (Clin Exp Immunol 2000;120:351-355): Follow up of patients with CGD diagnosed since 1990. 19/21 ptes profilaxis con itraconazol 12 al DX y 7 edad media 2 años

# PROFILAXIS EN EGC

## PROFILAXIS ANTIMICOTICA

➤ Gallin J et al (N Engl J Med 2003;348:2416-22): Itraconazole to prevent fungal infections in CGD.

-39 ptes (LX 26 AR 13) Alternaron 1 año profilaxis itraconazol y placebo.

1 pte infección micótica severa con itraconazol vs 7 con placebo

5 ptes infecciones micóticas superficiales con placebo

# PROFILAXIS EN EGC

## INTEFERON GAMMA

**Dosis:** 50 mg/m<sup>2</sup> , vía SC, 3 veces x semana.

Marciano B et al (Clin Inf Dis 2004;39:692-699): Long term IFN $\gamma$  therapy for patients with CGD. Superficie corporal > 0,5 m<sup>2</sup>: 50 mcg/m<sup>2</sup>  
Superficie corporal < 0,5 m<sup>2</sup>: 0,15 mcg/kg

IMUKIN (frasco ampolla 0,5 ml = 100 mg)

- The International CGD cooperative study group (N Engl J 1991;324:509-516)  
A controlled trial of IFN $\gamma$  to prevent infection in CGD.  
(doble ciego, randomizado, fase III, prospectivo)  
128 ptes: 63 ptes IFN $\gamma$  / 65 ptes placebo  
Tiempo a la 1era infección severa: 77% c/IFN $\gamma$  sin infección en 12 mese:  
(P=0,0006) 30% s/IFN $\gamma$  sin infección en 12 meses  
Al menos 1 infección severa: grupo placebo 30/65 (46%)  
(P=0,002) grupo con IFN $\gamma$  14/63 (22%)  
Nº total de infecciones severas: 20 (IFN $\gamma$ )VS 56 (placebo)(P=0,0001)  
Bien tolerado, sin evidencias de toxicidad

# PROFILAXIS EN EGC

## INTERFERON GAMMA

- Marciano B et al (Clin Inf Dis 2004;39:692-699): Long term IFN $\gamma$  therapy for patients with CGD. 76 ptes (fase IV, prospectivo)
  - Seguimiento 9 años
  - Incidencia de infecciones severas: 0,3 casos /pte- año
  - Infecciones bacterianas severas: 0,18 casos /pte- año
  - Infecciones micóticas severas: 0,12 casos /pte- año
  - 37% EI: fiebre, fatiga, mialgias (mejoran con premedicación)
- Cale et al (Clin Exp Immunol 2000;120:351-355): Follow up of patients with CGD diagnosed since 1990. 21 ptes: ninguno recibió IFN $\gamma$ .
- Weening LG et al (Lancet 1995; 346:220-3): Recombinant human IFN $\gamma$  in patients with CGD- european follow up study.
  - 28 ptes tratados x 880 días (97- 1375 días)
  - 12 ptes infección severa dentro del lapso
  - Media tiempo libre de infección: 993 días

## Profilaxis en Síndrome Hiper IgE

- Se indica profilaxis para *Staphylococcus* con TMP-SMX, 5 mg/kg/día.
- Si existe infección candidiásica recurrente: profilaxis antimicótica con fluconazol, 5 mg/kg/día.
- En el caso de haber desarrollado cavidades en pulmón (neumatoceles) o episodio de infección sistémica fúngica: profilaxis antimicótica con itraconazol: 3-5 mg/kg/día.
- Si desarrolla bronquiectasias, considerar la colonización por *Pseudomonas* y la infección por micobacterias; indicar tobramicina por vía inhalatoria y azitromicina VO.

## Susceptibilidad a infección diseminada por Micobacterias (MSMD)

### SOSPECHA CLÍNICA:

- Complicaciones de la inmunización con BCG
- Infección por micobacterias no tuberculosas
  - M. Kansassi
  - BCG
  - M. Complejo avium
  - M. Fortuitum
- Salmonella
- Micosis endémicas: Histoplasma, Coccidioides, Paracoccidioides



Defectos de la vía IFN gama- IL12





## Susceptibilidad a infección diseminada por *Micobacterias* (MSMD)

- **Tratamiento:** Antituberculostáticos  
(INH/RFP/ETB/macrólido/quinolona)  
Interferón gamma
- **Profilaxis:** Azitromicina 250 mg V.O  
Interferon gamma

## Profilaxis en esplenectomía

La extirpación quirúrgica o la disminución en la función del bazo (hipoesplenismo) producen:

- déficit de aclaramiento del torrente sanguíneo de antígenos tanto intracelulares como extracelulares,
- déficit de la función macrofágica
- alteración de producción de IgM,
- pérdida de la respuesta específica a antígenos polisacáridos;



déficit inmunitario tanto específico como inespecífico, con predisposición a la infección bacteriémica grave por gérmenes encapsulados:

*Streptococcus Pneumoniae*

*Haemophilus influenzae tipo b*

*Neisseria meningitidis*

## Profilaxis en esplenectomía

El riesgo de infección grave tras la esplenectomía es mayor en menores de 16 años y pacientes cuya enfermedad subyacente comporte inmunodeficiencia o enfermedad hemática maligna o que reciban tratamientos que alteran su inmunidad.

Profilaxis de la sepsis tras la esplenectomía: 3 ejes

- **Vacunación:**
  - Antineumococo (PCV13 o PN23)
  - Antimeningococo (A,C,W135,Y)
  - Antihaemophilus
  - Antigripal anual
- **Profilaxis antibiótica**
  - Amoxicilina 20 mg/kg/día cada 12 hs
  - Penicilina 40000 U/kg/día cada 12 hs
  - Amoxicilina clavulánico 10 mg/kg/día
- **Educación del paciente y sus familiares.**



**Gracias por su atención**