



Universidad Nacional Autónoma de México



Facultad de Medicina

Pediatría

Hospital General de México

Inmunomodulación en apendicitis complicada

TESIS PARA OBTENER TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

PEDIATRÍA

DRA: CLAUDIA ALTAMIRANO BARRAGAN

ASESOR:

DRA ALBINA MARTINEZ PEREZ

Médico Pediatra INMUNÓLOGA ALERGOLOGA

México Distrito Federal a 22. De Julio. 2015.



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.



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.

AGRADECIMIENTOS

Sin duda el primer agradecimiento es a Dios, que me permitió llegar a este momento, a un escalón más de alcanzar mi sueños, Gracias a el motor de mi corazón que es mi Papa que me dio energía y fuerza para seguir, a mi mami que sin ella no hubiera sido posible continuar ya que fue mi columna, mis manos, mis piernas que me mantuvieron en pie en todo momento y a mis ojos mis Hermanas lupita y victoria, que me mostraron el camino sin dudas ni miedos.

Pero no quisiera ser injusta, no me fue fácil y tuve que echar mano de todos mis cariños, mis tíos, mis primos y mis abuelos que aun que no los tengo ya con migo jamás dejaron de creer y de rezar por mí. A mis profesores que con suma paciencia y dedicación me mostraron lo hermoso que es nuestra profesión y en especial a mi profesora y tutora de tesis la Dra. Albina Martínez. . Muchas gracias al compartir su conocimiento en todo momento.

Y al final pero no menos importantes a los que me mostraron que el cansancio, y los desvelos son mínimos a la recompensa de una sonrisa ó un abrazo. Y a aquellos que no lograron su salud y me dejaron enseñanza, muchas gracias , por permitirme ayudarte y tomar tu manita cuando ya habíamos hecho todo..... muchas gracias mis niños.

Dios con migo quien contra mi.

Índice .

• CONTENIDO.....	2
Resumen	
• INTRODUCCION.....	3
Marco Teórico	
Justificación	
Objetivo	
Hipótesis	
Tipo de estudio	
• RESULTADOS.....	18
• DISCUSION.....	20
• CONCLUSIONES.....	20
• REFERENCIAS.....	21

La apendicitis aguda es una causa frecuente de dolor abdominal en el niño. En el servicio de urgencia pediátrica, corresponde a la causa de intervención quirúrgica más común. La sintomatología depende de múltiples factores principalmente de la edad y las horas de evolución del cuadro. El diagnóstico es difícil de realizar ya que otras patologías tanto intra como extra abdominales pueden presentar síntomas similares. Es por ello que, ante la sospecha clínica, el médico debe solicitar exámenes complementarios de laboratorio y radiológicos que permitan realizar el diagnóstico diferencial de manera de disminuir las laparotomías negativas y evitar las complicaciones.

Summary

Acute appendicitis, is a common cause of abdominal pain in children, and the most frequent surgical condition in the paediatric emergency department. Multiple factors modify the clinical presentation, such as age and history of disease. Differential diagnosis is important because signs and symptoms can be shared with other intra and extra-abdominal disorders. Blood tests and imaging studies are useful for differential diagnosis in order to decrease negative laparotomy incidence and avoid the complications of delayed intervention.

Keywords: Abdominal pain. Acute appendicitis. Diagnosis . Hite blood cell count. C- reactive protein

Diseño :revisión observacional, sistemática

Objetivo: estudiar la eficacia de la administración de diversos inmunomoduladores , para mejorar la respuesta inmunológica en pacientes pediátricos que han sido sometidos a intervenciones quirúrgicas complicadas

INTRODUCCION

La apendicitis aguda es la urgencia quirúrgica abdominal más frecuente en los escolares, en los Estados Unidos, más de 70,000 niños son diagnosticados anualmente, o aproximadamente, 1 por 1000 niños por año.

En México no hay un control estadístico exacto, ya que muchos pacientes se operan en instituciones particulares. Se calcula que el 8% de la población se somete a un procedimiento de apendicetomía y cerca de un tercio de los pacientes son menores de 18 años. La primera referencia médica para una enfermedad similar a apendicitis apareció hace aproximadamente 500 años. El término peri-tiflitis fue empleado en este proceso patológico. La primera apendicetomía exitosa se le acredita a Armyad, quien drenó un absceso escrotal y reseco un apéndice perforado al través del escroto en 1735. En 1989, Mc Burney reportó una apendicetomía antes de la ruptura del apéndice y describió el sitio de “mayor dolor”, denominado ahora punto o signo de Mc Burney.

La apendicitis aguda es la inflamación del apéndice vermiforme; es un padecimiento grave, con importantes complicaciones que pueden llevar a la muerte, en particular cuando se retrasan el diagnóstico y la terapéutica oportuna. En pediatría así como en el Hospital General de México la apendicitis es causa frecuente de cirugía de urgencia.

Casi 6 % de la población sufre este padecimiento en algún momento de su vida. Aunque clásicamente se ha considerado una enfermedad de personas de 10-30 años, afecta a todos los grupos de edad. Su diagnóstico se dificulta al máximo en personas de muy corta edad, ancianos, embarazadas y en quienes sufren otros padecimientos, como el síndrome de inmunodeficiencia adquirida o diabetes. Sin embargo, su identificación también se complica en otros pacientes, y ello ocurre incluso al médico más capacitado. Los primeros síntomas de este padecimiento pueden ser semejantes a los que se presentan en las enfermedades infecciosas, lo cual a menudo lleva al médico general a equivocar el diagnóstico. Cuando así sucede suelen prescribirse analgésicos y antibióticos que, lejos de resolver el problema, sólo enmascaran la enfermedad durante dos o tres días; en ese lapso pueden desarrollarse abscesos, perforación o peritonitis generalizada, complicaciones todas que suponen una gran morbilidad.

En 70 a 80 % de los especímenes de apendicitis se observa apéndice no roto, y perforación en el 20-30 % restante. Del total, 1 % de los casos se relaciona con manifestaciones tardías, demoras en el diagnóstico y morbimortalidad creciente. La mortalidad es baja en casos de apéndice no roto (0.1 – 0.2 %) y más alta con la apendicitis rota (3-5 %). Las complicaciones inmediatas más frecuentes son la infección de heridas de tejidos blandos, absceso intra abdominal, íleo paralítico y hospitalización prolongada. Entre las tardías se cuentan las obstrucciones del intestino delgado por adherencias. La perforación y peritonitis son causa de infertilidad en mujeres.

Otras entidades patológicas que afectan al apéndice y que son causas relativamente infrecuentes de diagnóstico erróneo de apendicitis incluyen la enfermedad de Crohn apendicular, diverticulitis apendicular, oxiuriasis, bario espesado, cuerpos extraños, cánceres y complicaciones mecánicas como intususcepción y torsión. Las enfermedades de órganos adyacentes a menudo ocasionan que se realice un diagnóstico erróneo. Entre los padecimientos que simulan apendicitis se cuentan la linfadenitis mesentérica, enfermedad pélvica inflamatoria, gastroenteritis aguda y enfermedad de Crohn. No obstante, las nuevas pruebas diagnósticas de que disponen los clínicos, ningún estudio sustituye la precisión diagnóstica del médico experimentado.

El conocimiento cabal del desarrollo del apéndice y la rotación embrionaria del colon (o rotación incompleta) son indispensables para comprender que el apéndice puede encontrarse en cualquier parte de la cavidad peritoneal.

El hecho de que el surgimiento de apendicitis se asemeje al desarrollo del tejido linfoide en el aparato digestivo ha originado teorías de que el apendicitis obedece a obstrucción luminal secundaria a hiperplasia linfoide.

Estos planteamientos cobran credibilidad porque la apendicitis suele ocurrir después de un síndrome del tipo de la influenza, infecciones respiratorias inferiores, mononucleosis, sarampión, enterocolitis bacteriana u otras enfermedades inflamatorias que ocasionan hiperplasia linfoide generalizada. Algunas causas más de obstrucción luminal que guardan relación conocida con apendicitis con los fecalitos, bario espesado, semillas, oxiuros, estrecheces y carcinoma. Los fecalitos se han identificado en 50 % de las apendicitis agudas sin complicaciones, en 66 % de los apéndices gangrenados y en 90 % de las perforaciones

Anatomía patológica

La luz del apéndice es casi virtual (sólo alcanza una décima de centímetro cúbico); por ello basta medio mililitro de secreciones para distender el apéndice al máximo. Cuando ocurre esto aparecen infiltración de polimorfonucleares y edema de la mucosa, submucosa y capa muscular; además, los vasos sanguíneos se trombosan, surgen algunos puntos necróticos y en 8 a 10 horas se lesionan todas las capas. La necrosis es más profunda en zonas antimesentéricas, donde por lo general ocasiona perforación. Se observa asimismo exudado fibrinoso en la superficie serosa.

DEFINICION

Apendicitis aguda: es la inflamación del apéndice cecal o vermiforme; que inicia con obstrucción de la luz, por diferentes causas como fecalitos (contenido intestinal), parásitos, cuerpos extraños, procesos inflamatorios inespecíficos y tumores. Esto trae en consecuencia aumento de la presión intraluminal, obstrucción vascular y perforación de la pared. Apendicitis complicada: la presencia de necrosis apendicular, absceso peri apendiculares y en la cavidad y fistulas intestinales. Apendicetomía: la remoción quirúrgica del apéndice, ya sea por vía abierta o laparoscópica.

INCIDENCIA

El pico máximo de presentación es entre los 11 y 12 años. Puede ser una complicación tardía de padecimientos del tipo de la Enfermedad de Hirschsprung. El padecimiento es raro en la época pre-escolar y por tal motivo el diagnóstico tardío conlleva a un sinnúmero de complicaciones incluso fatales. La denominación de apendicitis crónica es controversial y responde a procesos inflamatorios crónicos.

Patogenia

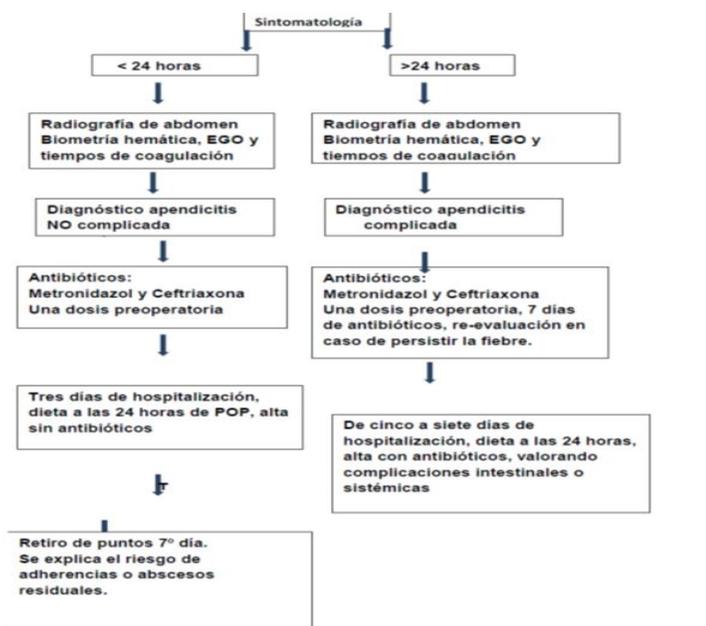
La inflamación del apéndice vermicular se inicia con una obstrucción de su luz por diferentes circunstancias, dentro de las cuales están los fecalitos, parásitos, hiperplasia linfoide o un proceso inflamatorio intrínseco. Esto favorece una invasión bacteriana provocando infección local de la submucosa con formación de abscesos y posteriormente necrosis, si no se extrae el apéndice se produce una perforación con extensión del proceso inflamatorio e infeccioso al peritoneo adyacente y puede diseminarse a toda la cavidad abdominal terminando en una peritonitis En generalizada o sepsis abdominal.

El fecalito obstruye la luz y se forma un asa cerrada en la porción distal del apéndice que se distiende rápidamente al aumentar la secreción mucosa. Se eleva la presión hasta 50 o 60 cmH₂O y la distensión estimula las terminaciones nerviosas, con aparición de dolor sordo y difuso; esto incrementa la peristalsis y aparece el cólico característico. El ensanchamiento de la luz apendicular sigue en aumento por la multiplicación bacteriana, que produce gas, pus, o necrosis. Se excede la presión de las venas y éstas se colapsan e impiden el retorno de la sangre; en tanto, la circulación continúa por las arterias y provoca congestión hemática, edema y estasis. La distensión progresiva del apéndice emite reflejos por vía nerviosa y ocasiona náusea, vómito y aumento del dolor.

El proceso inflamatorio involucra pronto a la serosa apendicular y al peritoneo parietal, con lo cual el dolor se traslada a la fosa iliaca derecha; la mucosa apendicular es invadida por bacterias y éstas se extienden a capas más profundas; todo ello desencadena necrosis y absorción de sustancias provenientes de tejidos muertos y de toxinas bacterianas, lo que produce fiebre, taquicardia y leucocitosis. Al continuar la distensión apendicular se ocluye la circulación de arteriolas, se agrava la necrosis, las paredes no resisten y finalmente el apéndice se perfora. El organismo reacciona rodeando la zona con asas de intestino y epiplón, para limitar la diseminación a un área restringida, pero esto origina absceso apendicular; entonces se presenta el íleo paralítico para focalizar el proceso. Sin embargo, otras veces el proceso infeccioso no se localiza y con la rotura apendicular se diseminan diversos líquidos en la cavidad abdominal, ocasionando peritonitis generalizada.

PRESENTACIÓN

Tradicionalmente el cuadro apendicular evoluciona de un proceso inflamatorio simple hacia la perforación en un lapso de 24 a 36 horas y la formación de los abscesos a partir del 2º día. Se puede encontrar fecalitos (materia fecal calcificada) en el 20 % de los pacientes. En otros casos hay hiperplasia de los folículos linfoides. También se han encontrado infecciones por salmonella, shygella y parásitos como la amiba y ascaris. El dolor es difuso, inicialmente sugiere síntomas gastrointestinales. En el 90 % de los casos se puede presentar anorexia; la distensión del apéndice genera una activación de las fibras dolorosas viscerales y el dolor se localiza periumbilical. Al distenderse más el apéndice aparece náusea, vómito para finalmente presentar fiebre, todo esto lleva a desarrollar leucocitosis y taquicardia, secundario a liberación de mediadores relacionados con isquemia tisular.



Figural.- cuadro clínico de inicio de sintomatología

Cuadro clínico

El síntoma más común es el dolor abdominal, que inicia habitualmente en el mesogastrio o epigastrio, si bien en la cuarta parte de los casos se manifiesta desde el principio en la fosa iliaca derecha. Después, pasadas las primeras cuatro a seis horas, el dolor procede del cuadrante inferior derecho del abdomen. Debe considerarse que el sitio del dolor depende de la orientación del apéndice; así, en el emplazamiento retrocecal duele el flanco derecho y el dolor se irradia a la espalda o se manifiesta como dolor testicular; en cambio, en el apéndice pélvico el dolor es suprapúbico. Otro síntoma frecuente es la anorexia, que acompaña a la apendicitis en 50 a 90 % de las veces; también son frecuentes náuseas, vómito, diarrea (10 % de los casos). Casi todos los pacientes sufren al principio anorexia y después dolor abdominal y vómito. Los hallazgos de la exploración física son decisivos, especialmente los datos abdominales. En el cuadrante inferior derecho se presentan hiperestesia e hiperbaralgesia, dolor intenso bien definido en el punto de McBurney, rigidez muscular y dolor a la descompresión. Otros datos menos frecuentes son la positividad a las maniobras del psoas (dolor del cuadrante inferior derecho a la extensión del muslo en decúbito lateral izquierdo) y de Rovsing (la palpación del cuadrante inferior izquierdo suele producir dolor en el cuadrante inferior derecho). En el apéndice ubicado en la pelvis los signos abdominales son escasos; es más probable detectar una masa palpable al tacto rectal o vaginal. Para reducir la posibilidad de error se requiere conocer si el paciente recibió analgésicos o antibióticos, ya que éstos enmascaran por lo general el cuadro. La apendicitis en el paciente pediátrico es más grave por la alta incidencia de perforación y por la peritonitis que se desarrolla al demorar el diagnóstico; además, la enfermedad progresa con mayor rapidez. Por ese motivo el dolor abdominal en niños exige diagnósticos mejores y más oportunos. La apendicitis del anciano también es grave. Al comparar los fallecimientos de todas las edades se advierte que la mitad de ellos ocurre en ancianos, quizá debido a que estos pacientes manifiestan pocos síntomas y a que el dolor es menos intenso y los leucocitos casi no se incrementan; además, las enfermedades intercurrentes deterioran al paciente. La apendicitis es común durante el embarazo (uno de cada 2 200). Se relaciona con dolor en posición más cefálica que la normal, sin dejar de ser compatible con la migración del ciego, a partir del cuadrante inferior derecho a la posición subcostal, conforme evoluciona el embarazo. La apendicitis perforada durante la gestación se acompaña de mayor riesgo para la madre y feto a causa de complicaciones sépticas.

En este momento el dolor se localiza en el punto de Mc Burney. Si el apéndice es retrocecal el dolor se localiza en el flanco derecho ó en la región lumbar. Al existir perforación de la pared apendicular surgen abscesos que condicionan peritonitis generalizada. En este momento puede presentarse rigidez de la pared abdominal, pujo y tenesmo rectal, diarrea, fiebre mayor de 39°C. Los lactantes no manifiestan este cuadro clínico y generalmente se presentan como un cuadro intestinal obstructivo

Diagnostico

El dato más constante es la leucocitosis (entre 10 000 y 16 000 por mm³), acompañada de un predominio porcentual de los neutrófilos y presencia de formas en banda; ésta es una reacción inespecífica del proceso infeccioso y no es exclusiva de la apendicitis (también aparece en otros padecimientos abdominales). Cifras mayores a 18 000 se observan en el absceso apendicular, la peritonitis generalizada o en el absceso hepático. El examen general de orina es normal excepto en el apéndice retrocecal, que involucra al uréter o a la vejiga; esto puede hacer pensar al clínico en una infección de vías urinarias. Las placas simples de abdomen en posición de pie y en decúbito, muestran una o dos asas distendidas por gas, ubicadas en el cuadrante inferior derecho del abdomen; puede apreciarse el fecalito y también el borramiento de la sombra del músculo psoas derecho, la ausencia de gas en colon y una zona de opacidad en el cuadrante inferior derecho.

Diagnóstico diferencial

Deben distinguirse todos los padecimientos que ocasionan abdomen agudo. Sin embargo, el diagnóstico es difícil (la exactitud aceptada es del 85 %). Un buen grupo quirúrgico puede equivocarse el diagnóstico hasta en 15 %, es decir, interviene 15 apéndices sanos de cada 100, con lo cual asegura no dejar sin atención ninguna apendicitis aguda. La razón es obvia: operar un apéndice sano no produce mayor daño; en cambio, una apendicitis sin atención quirúrgica condena al paciente a la muerte. Las enfermedades que suelen confundirse con apendicitis son colitis, adenitis mesentérica, padecimientos ginecológicos (quiste torcido de ovario, piosálpinx, rotura de fólculo ovárico y salpingitis), infección de vías urinarias y diverticulitis de Meckel. Para establecer el diagnóstico correcto deben articularse el interrogatorio de antecedentes, los signos del padecimiento actual y la exacta exploración física del abdomen, además de los datos de laboratorio y gabinete. No debe olvidarse que ante la duda razonable es preferible operar. En caso de no intervenir quirúrgicamente se mantiene al paciente hospitalizado, en ayunas, con soluciones parenterales, sin administrar analgésicos ni antibióticos, y se valoran sus condiciones cada dos horas por el mismo grupo de facultativos. Nunca debe aplazarse la decisión para el día siguiente.

Inmunomodulación:

Es una terapia que consiste en la manipulación, del sistema inmunológico, en todos los cuadros de desequilibrio tanto en respuesta deficiente como exagerada, se requieren distintas intervenciones, si estamos frente a reacciones, de hipersensibilidad alérgica o incompatibilidad de sistemas se puede enfocar la prevención, con algunas inmunoterapias (vacunas) específicas, sin embargo, si se trata de alguna inmunodeficiencia debemos tratar la causa subyacente, y utilizar herramientas, farmacoterapéuticas adecuadas (antivirales regulación metabólica – nutricional,) incluyendo en algunos casos administración de gammaglobulina (como en el caso estudiado en este estudio)(anticuerpos.) pero hay un denominador en este contexto diverso, el sistema inmune esta “desbalanceado” ya que si algún componente del mismo, (anticuerpos o célula) se encuentran mas alterados, inevitablemente repercutirá, en todas las funciones del organismo, Diferentes etapas y criterios médicos adecuada a cada organismo uno puede intervenir mejorando la función, del sistema inmune, pero siempre seguirá siendo la circunstancia ideal, el poder prevenir el progresivo desequilibrio de este sistema.

Por lo que se define al inmunomodulador: aquella sustancia, roteína, o vector químico, que actúa favoreciendo el balance regulatorio y respuesta final, integrada al sistema inmune para prevenir o ayudar, a corregir una disfunción del mismo.

La manipulación del sistema inmunológico a diferentes niveles para que su funcionamiento sea eficaz. Los inmunomoduladores más empleados son: lisado leucocitario, hormona tímida sintética (pidotimod), estimulante de colonias granulocíticas (G-CSF), de colonias monocíticas (GM-CSF) y células madre hematopoyéticas para la generación y revitalización de órganos dañados; su uso tiene gran potencial para estimular los mecanismos de defensa tanto en profilaxis como en el tratamiento contra diferentes infecciones y enfermedades.

Cuando la producción normal de leucocitos se altera debido a factores fisiológicos como ejercicio, estrés, infección, edad o alteraciones en la producción de estas células en la médula ósea (MO) puede generar patologías como la anemia aplásica, inmunodeficiencias o leucemias. En estos casos una transfusión de leucocitos es un tratamiento benéfico; sin embargo, en la práctica clínica existen dos inconvenientes. El primero es que los leucocitos poseen antígenos leucocitarios humanos (HLA) en la superficie que estimulan la producción de los anticuerpos contra estos antígenos y provocan reacciones febriles transfusionales. Dado que existen tres tipos de HLA (A, B y DR), un trasplante exitoso de leucocitos sólo se da cuando donador y receptor son compatibles, lo cual ocurre entre hermanos, ya que los genes del sistema HLA se heredan; 50% de la madre y 50% del padre. El otro inconveniente es que los leucocitos pueden ser vehículos de partículas virales como citomegalovirus. Estos problemas se han superado con el desarrollo de la terapia inmunomoduladora, debido al impacto clínico en los pacientes que padecen diversas patologías mediadas por linfocitos T. En la actualidad, millones de personas en el mundo padecen enfermedades como cáncer, diabetes o síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida), que conducen a una alteración del sistema inmunológico, dejándolas en un estado vulnerable frente a diversas infecciones. En estos casos, además del tratamiento con medicamentos es necesario implementar una terapia con el propósito de modular la respuesta inmune

Para fines preventivos o terapéuticos, el sistema inmunológico puede ser manipulado de manera específica, por inmunización activa o inmunoterapia hiposensibilizante o de manera no específica mediante inmunomodulación. Los inmunomoduladores o inmunoestimulantes, que incluyen sustancias biológicas y compuestos químicamente definidos, han sido empleados satisfactoriamente en la prevención y el tratamiento de enfermedades virales y bacterianas producto de la inmunodeficiencia, cuando los tratamientos contra neoplasias (radio y quimioterapia) rompen el equilibrio del sistema inmune, La modulación de la respuesta inmune, puede ocurrir por mecanismos directos o indirectos. Los mecanismos directos de inmunomodulación involucran la interacción de un inmunomodulador y/o su metabolito con un componente de las células del sistema inmune. De esta manera, el estímulo modulador induce una modificación directamente en las funciones de las células del sistema inmune. Por otro lado, los mecanismos indirectos de la modulación involucran la interacción del inmunomodulador y/o su metabolito con un componente que no pertenece a las células efectoras del sistema inmunológico. Esta interacción con dicho componente, estimula o inhibe la liberación de un mensajero biológico que posee una actividad inmunomoduladora. Por lo tanto, un mecanismo directo de inmunomodulación es medible tanto in vivo como in vitro, mientras que un mecanismo indirecto es medible solamente in vivo.

El modo de acción de muchos inmunomoduladores no es del todo conocido, aunque generalmente sus principales células blanco en el sistema inmune son los linfocitos T y B, monocitos/macrófagos, granulocitos y células NK. Sin embargo, se han propuesto diversas hipótesis que podrían explicar la acción de algunas de estas sustancias. Muchos de los mecanismos de acción de los inmunomoduladores están basados en la alteración que producen en la actividad de las células inmunes, tales como cambios en la expresión de genes, procesamiento del ARN mensajero, transporte intracelular de proteínas, síntesis proteica y la secreción y expresión de proteínas en la superficie celular, lo cual produce cambios celulares que pueden influir en la inducción, mantenimiento y regulación de la respuesta inmune. En muchos casos, se ha observado que la acción de los inmunomoduladores está relacionada con el mecanismo y equilibrio de segundos mensajeros que participan en las rutas de transducción de las señales celulares, como la adenosina-monofosfato cíclico (cAMP) y la guanina-monofosfato cíclico (cGMP). Por ejemplo, se ha demostrado que el aumento de los niveles de cAMP inhibe la función efectora de los linfocitos lo que produce inmunosupresión, mientras que niveles altos de cGMP promueven un incremento de la actividad de los linfocitos maduros lo que se traduce en inmuoestimulación.

Según la clasificación realizada por Mulcahy y Quinn y modificada años más tarde por Reddy y Frey en 1990, los inmunomoduladores pueden dividirse en tres categorías según su origen: a) procariótico o microbiológico; b) eucariótico o celular y c) de origen farmacológico o sintético.

Inmunomoduladores de origen procariótico o microbiológico

En este tipo de modificadores de la respuesta inmune, la inmunoterapia está dada por la administración de la forma no patogénica o atenuada de un microorganismo como en el caso del bacilo de Calmette-Guérin o por alguno de sus componentes bacterianos, como en el Adyuvante Completo de Freund, los lipopolisacáridos, el Muramil Dipéptido y el Lípido A.

El Bacilo de Calmette y Guérin o BCG, es un inmunógeno altamente complejo que induce una respuesta inmune básicamente de tipo celular. En 1921 Calmette y Guérin, después de 13 años y de 230 pases de cultivo de una cepa de *Micobacterium bovis*, consiguieron un bacilo no patógeno pero sí inmunógeno, cuyo empleo logró, con eficacia variable, disminuir la incidencia de la tuberculosis y meningitis tuberculosa por su efecto inmuoestimulador protector sistémico.

Se piensa que una gran variedad de células inmunocompetentes, así como células uroepiteliales y aún las mismas células neoplásicas de la vejiga, participan en el mecanismo inmunológico que ocurre durante la terapia intravesical con el BCG.¹⁰ Los efectos anti-tumorales del BCG parecen estar relacionados a mecanismos inmunológicos, los cuales son reflejados por un incremento transitorio de varias citocinas y la presencia de leucocitos inmunocompetentes activados en la orina dentro de las 24 horas posterior a la instilación. Algunos estudios han reflejado una respuesta inflamatoria, por la presencia de citocinas IL-1, IL-6, IL-8, IL-18 y TNF- α mientras que otros datos indican una activación específica de células T, mediante la producción de IL-2 e IFN- γ .¹¹

Otros estudios han revelado que los linfocitos T CD4⁺ y los monocitos actúan como células accesorias en la citotoxicidad mediada por células inducidas por el BCG.¹² Ciertamente, otro gran número de moléculas y células deben participar en la inmunomodulación inducida por el BCG, como la familia de moléculas de adhesión, las proteínas de choque térmico, los receptores tipo Toll, el óxido nítrico, las células dendríticas y sus subpoblaciones, las células T reguladoras (T-regs) y las recientemente descritas células Th17,¹⁰ todas ellas deben intervenir como efectoras y moduladoras tanto en la respuesta inmune innata como en la adaptativa.

El BCG es un ejemplo de inmunomodulador que puede tener efecto en varios niveles del sistema inmune.

Los adyuvantes son sustancias utilizadas para aumentar la respuesta celular/humoral a un inmunógeno usado, ya sea de manera experimental o como vacuna para prevenir una enfermedad infecciosa. En general, entre los mecanismos que los adyuvantes utilizan para potenciar la respuesta inmune se encuentran: el efecto "depósito", la presentación de antígeno, la distribución del antígeno, una modulación/activación inmune y la inducción de linfocitos citotóxicos. El Adyuvante incompleto de Freund, es fundamentalmente aceite mineral. El Adyuvante Completo de Freund (ACF) desarrollado en 1937, es la combinación de una emulsión de aceite mineral y micobacterias muertas, uno de los adyuvantes más potentes conocidos para la estimulación de la inmunidad celular y humoral. El ACF modifica la respuesta inmunológica a través de los microorganismos muertos o sus productos bacterianos como Muramil Dipéptido (MDP), Lipopolisacáridos (LPS), Lípido A. Tiene la gran desventaja de que su uso está restringido únicamente para animales de laboratorio, debido a que contiene aceite mineral que no es metabolizado por el humano y los elementos micobacterianos pueden conducir a reacciones granulomatosas.

Con el descubrimiento de los receptores tipo Toll (TLR), se ha comprendido mejor el mecanismo celular de reconocimiento de las micobacterias y la respuesta, así como la acción del ACF. El TLR2 y el TLR4 son críticos para el reconocimiento inicial y para la respuesta inmune a las infecciones micobacterianas por los macrófagos y células dendríticas. La activación de diferentes TLRs conduce a diversas respuestas celulares y de citocinas, las cuales alteran la respuesta celular y humoral. Los componentes micobacterianos del ACF tienden a producir una fuerte reacción de hipersensibilidad retardada y dirigen la respuesta inmune hacia un perfil tipo Th1.

Los peptidoglicanos de las paredes bacterianas poseen propiedades inmunomoduladoras y su estudio como agentes inmunoestimuladores data desde 1974, cuando se estableció que la actividad inmunoestimulante del adyuvante de Freund depende de la fracción péptido muramil de la pared de *Mycobacterium tuberculosis*. El Muramil Dipéptido (MDP) es la unidad estructural más pequeña responsable de la actividad adyuvante del peptidoglicano de las paredes celulares bacterianas. El MDP ha mostrado diversos efectos biológicos sobre las células inmunocompetentes *in vitro* y un aumento en las actividades fagocíticas y microbicidas de monocitos y macrófagos. Puede también inducir la respuesta mitogénica de las células B, e incrementar la expresión de moléculas inmunoestimuladoras, como moléculas del Complejo Mayor de Histocompatibilidad clase II, el CD40 y moléculas de adhesión-1 sobre monocitos y células B. Otros componentes bacterianos que actúan como inmunoestimulantes, son los lipopolisacáridos (LPS), constituyentes característicos de la pared celular de las bacterias gramnegativas. El LPS contiene una fracción llamada lípido A, integrada por ácidos grasos unidos por enlace estérico a moléculas de N-acetilglucosamina. Otra fracción es la región R, que está compuesta de hexosas, y la tercera fracción es el denominado antígeno O, que es específico para cada especie bacteriana. En algunas bacterias se encuentra además una proteína de unos 7.2 KDa., localizados en el exterior de la membrana. La actividad adyuvante de los lipopolisacáridos fue descrita por primera vez por Johnson y colaboradores, en 1956 y representan las endotoxinas de las bacterias gramnegativas. La mayoría de los estudios reportan que activan directamente a los macrófagos, y su propiedad adyuvante puede deberse a su habilidad para estimular la producción y liberación de citocinas como la IL-1. Los LPS tienen efectos directos sobre los linfocitos, son mitógenos de células B independientes de células T y poseen una variedad de actividades biológicas en organismos superiores, incluso en los humanos: por ejemplo, la pirogenicidad y toxicidad letal. Desde otro punto de vista, los LPS muestran funciones fisiológicas esenciales para las bacterias y su supervivencia.

Estos polímeros complejos tienen sitios de unión para anticuerpos y otros componentes del suero, por lo tanto están involucrados en el reconocimiento y la eliminación de bacterias que realiza el sistema de defensa del hospedero. Los LPS son considerados inmunomoduladores potentes por su capacidad de activar linfocitos B, granulocitos y células mononucleares. Tanamoto y colaboradores, propusieron que las propiedades biológicas de los LPS residen en la porción de lípido A de la molécula y esta hipótesis ha sido confirmada por la producción de una gran familia de compuestos sintéticos del lípido A con múltiples actividades incluyendo el fenómeno de Schwartzman, la pirogenicidad, mitogenicidad y letalidad.

Los componentes de las paredes celulares de las bacterias gramnegativas tales como lipoproteínas, LPS y proteína I, constituyen componentes inmunológicamente activos y altamente funcionales, activando linfocitos B humanos y de ratón; así como macrófagos/monocitos.

Varios laboratorios han preparado análogos sintéticos de los constituyentes de las paredes celulares bacterianas biológicamente activos; como el lípido A, parte de los LPS de las bacterias gramnegativas y el MDP (dipéptido muramilo sintético) derivado de peptidoglicano bacteriano. Los estudios para la búsqueda de un inmunomodulador también se concentran en encontrar moléculas que sean inocuas para el humano, ya que esto es un referente importante en el estudio de moléculas de origen bacteriano.

En conclusión, sabemos que la superficie bacteriana tiene un arreglo de proteínas, lípidos y carbohidratos localizados principalmente en la pared celular; estos componentes pueden ser moduladores de la respuesta inmune y por tanto inducir protección. El proceso de identificación de estos dominios estructurales capaces de generar protección inmunológica, está bajo un intenso estudio; tradicionalmente la evaluación y eliminación de agentes candidatos para su uso como inmunomoduladores han estado basadas en el sistema de ensayo y error. La técnica tradicional realiza el análisis de las paredes celulares bacterianas completas, identificando proteínas inmunoreactivas mediante inmunotransferencia, purificación y determinación de secuencias parciales de aminoácidos, clonación y recientemente mediante el análisis nucleotídico de genes para su expresión mediante tecnología de ADN recombinante. Dichas metodologías consumen mucho tiempo y únicamente son identificados un número limitado de candidatos. Actualmente, el análisis de proteínas podría identificar estructuras con potencial modulador.

Otros adyuvantes

En el caso de la vacunación, la interfase entre reconocimiento del antígeno por parte de los efectores del sistema inmune innato y la producción de efectores de la respuesta inmune adquirida, es la base de su eficacia protectora. Como se discutió anteriormente, los adyuvantes pueden mejorar enormemente la respuesta inmune protectora y en la actualidad su conocimiento profundo es la clave para el desarrollo de mejores vacunas. El adyuvante clásico de mayor uso en la actualidad, por su efectividad así como por su seguridad y efectos adversos mínimos en su uso humano y animal, son las sales de aluminio (fosfato de aluminio e hidróxido de aluminio), descubiertas en la primera mitad del siglo XX. Estos adyuvantes, además de depositarse de manera particulada en los tejidos e inducir la fagocitosis del antígeno, activan a los macrófagos, estimulan la respuesta Th2 y se utilizan frecuentemente cuando el efector inmunológico buscado son los anticuerpos, ya que estimulan la producción de IgG1. No estimulan de manera importante la inmunidad celular, ya que el adyuvante se adsorbe a proteínas, se debe tener en consideración las condiciones fisicoquímicas de antígeno y adyuvante en este proceso.

Recientemente, han sido descritos nuevos aspectos del mecanismo de acción del hidróxido de aluminio, incluyendo la activación del sistema inmune innato y la producción de IL-1, a través de la activación del complejo de proteínas NPLR3 en monocitos y la inducción a células dendríticas inmunogénicas. En este nuevo enfoque de adyuvantes en los llamados "Sistemas de Adyuvantes" (Adjuvant System, AS) se busca combinar uno conocido como el aluminio con una molécula inmunoestimulante; tal es el caso del sistema adyuvante llamado AS04 que combina a esta sal con un agonista del TLR4, el monofosforil lípido A (MPL). El MPL es producido por detoxificación y purificación de lipopolisacáridos (LPS), originando una molécula no tóxica con propiedades inmunoestimuladoras de TLR-4. El sistema AS04 origina una respuesta transitoria local de citocinas que incrementa la activación de monocitos, células dendríticas y células T específicas de antígeno. Este sistema de adyuvantes se ha incorporado a algunas vacunas tales como Cervarix, aprobada para el uso en contra del papilomavirus humano y en la vacuna de antígeno de superficie de hepatitis B (FENDrix), desarrollada para pacientes con enfermedad renal y alto riesgo de hepatitis B.

Asimismo, se evalúan adyuvantes naturales, sintéticos o modificados, que puedan utilizarse para modular la respuesta inmune contra patógenos específicos o en ciertas poblaciones. Tal es el caso de los adyuvantes MF59, una emulsión de escualeno-tween y trioleato de sorbitan, el cual es un compuesto natural orgánico originalmente extraído del hígado del tiburón. El MF59 está aprobado en Europa y se encuentra presente en diversas vacunas tales como la de la influenza. Otro ejemplo es el AS03, emulsión de aceite-agua y vitamina E y el AS02 que contiene MPL y QS21 de emulsión aceite-agua. El QS21 es un producto natural, saponina, extracto de la corteza del árbol Quillaja saponaria, nativo de Sudamérica.

Este adyuvante se ha usado en la vacuna experimental contra la malaria, RTS,S, que contiene una proteína recombinante del parásito. Dentro de los adyuvantes que utilizan saponinas se incluyen los complejos inmunoestimulantes llamados ISCOM (Immunostimulating Complex), desarrollados desde los años 80. Los ISCOM son partículas dodecaédricas de 30 a 40 nm que se componen de saponinas, colesterol, fosfolípidos y el antígeno.

Objetivo:

estudiar la eficacia de la administración de diversos inmunomoduladores , para mejorar la respuesta inmunológica en pacientes pediátricos que han sido sometidos a intervenciones quirúrgicas complicadas

HIPOTESIS :

el conocimiento detallado del modo de acción de los adyuvantes incorporados a las vacunas, permitirá un mejor diseño de las mismas, con el objetivo de generar una respuesta inmune celular y humoral más efectiva, inducir una protección de largo plazo y una mejor memoria inmunológica y permitir su uso efectivo en hospederos con un sistema inmune deteriorado por la edad y/o enfermedad concomitante. Y, como en toda inmunización activa, buscando que esto suceda sin efectos adversos.

Inmunomoduladores originados de células eucarióticas: Citocinas

Las citocinas son proteínas solubles no antígeno específicas, producidas mayoritariamente por leucocitos que regulan las células del sistema inmune y los procesos inflamatorios. Estas moléculas reguladoras intervienen en la respuesta protectora contra neoplasias y las infecciones. Aunque algunas citocinas son producidas por células mononucleares, ya sea constitutivamente o en respuesta a señales de activación, su inducción ha mostrado estar disminuida en pacientes con enfermedades infecciosas crónicas por lo que podrían beneficiarse mediante la administración exógena de estas moléculas. Cuando se utilizan citocinas para inducir una inmunoestimulación, las ventajas locales son: 1) generar altas concentraciones de citocinas de manera local, similar a la respuesta propia del organismo contra antígenos extraños; 2) aprovechar los efectos paracrinos de las citocinas en forma sostenida que activen el sistema inmune.¹⁴ Algunas citocinas estimulan la producción de otras, de manera que interactúan, ya sea en forma sinérgica o antagónica y así sus efectos locales y sistémicos, están íntimamente involucrados en el control de las infecciones del hospedero.

JUSTIFICACION

Los avances en el entendimiento del papel de las citocinas en los desórdenes inflamatorios e inmunes, han conducido al desarrollo de terapias basadas en citocinas, debido a sus múltiples funciones reguladoras y efectoras en muchas enfermedades. Éstas moléculas, sus receptores y sus rutas de señalización, son candidatos prometedores para una participación terapéutica. El entendimiento preciso del balance crítico entre citocinas pro-inflamatorias y reguladoras en las infecciones microbianas, es fundamental para poder usar y regular con certeza y seguridad los efectos benéficos que se buscan mediante la terapia con citocinas, explotando así su gran potencial para aumentar la resistencia contra diversos patógenos. Los linfocitos T cooperadores (Th1) son cruciales para orquestar las respuestas de citocinas y de suma importancia para la eliminación de las enfermedades infecciosas. Estas células producen IFN- γ , TNF- β e IL-2 requeridas para el desarrollo efectivo de la respuesta inmune mediada por células contra microorganismos intracelulares. Por otro lado, las células T cooperadoras (Th2) producen IL-4 e IL-5 que potencian la inmunidad humoral a antígenos dependientes de células T y la inmunidad contra infecciones con helmintos. Por lo tanto, los pacientes en quienes la producción de citocinas está alterada o en aquellos que llevan a cabo tratamientos de quimioterapia (lo que causa un aumento de la susceptibilidad a las infecciones) pueden beneficiarse de la terapia con citocinas exógenas.

Las posibilidades terapéuticas de las citocinas han sido investigadas de manera más activa en neoplasias que en las enfermedades infecciosas, por ejemplo las que inducen la estimulación de la proliferación, diferenciación y activación de las células hematopoyéticas y linfoides, indican su posible papel terapéutico y profiláctico en las infecciones. A pesar del potencial terapéutico de las citocinas, es necesario reconocer que en algunos casos se requieren altas dosis para ser efectivas, lo que trae efectos adversos graves. Adicionalmente, algunos pacientes pueden no responder a una terapia de citocinas in vivo, debido a su estado inmunocomprometido o a factores inhibidores del hospedero que afectan la proliferación, activación y diferenciación de linfocitos. En estos casos, las citocinas pueden ser utilizadas para una activación de linfocitos in vitro y para la inducción de crecimiento y diferenciación de progenitores hematopoyéticos.

Estas poblaciones, propagadas y activadas *in vitro*, pueden ser transferidas a pacientes para facilitar su defensa antimicrobiana. Otro uso de la terapia con citocinas que ha sido aplicado satisfactoriamente es el tratamiento de citocinas recombinantes. Un hallazgo importante observado por Arendse fue que ratones vacunados con IL-9 incrementaban la resistencia a la leishmaniasis cutánea y en otros estudios ratones vacunados con IL-12 eran protegidos contra la encefalomiелitis experimental autoinmune.

El IFN- γ derivado de célula T, es una importante citocina secretada por el subtipo Th1 de las células T y al igual que otras citocinas, tiene una gran variedad de efectos sobre numerosos tipos celulares. Un efecto bien descrito, es la habilidad de aumentar la actividad microbicida y microbioestática del macrófago; este parece estar mediado por un incremento en la liberación de moléculas microbicidas como óxido nítrico e intermediarios reactivos del oxígeno. Las citocinas o sus combinaciones pueden tener uso terapéutico en algunas enfermedades infecciosas. Por ejemplo, la IL-1, IL-3 y los factores de crecimiento hematopoyéticos, solos o en combinación, pueden ser benéficos en el tratamiento de infecciones asociadas con neutropenias o septicemia neonatal; o en la prevención de infecciones que acompañan a la anemia aplásica, a la quimioterapia, en inmunodeficiencias o en quemaduras. La IL-2, la IL-12, el TNF- α y los interferones (IFNs), pueden ser útiles en potenciar la defensa antimicrobiana del hospedero estimulando sus células efectoras. Además, los IFNs pueden tener un efecto directo inhibitorio sobre la replicación del ciclo de ciertos agentes microbianos

Las citocinas también han sido descritas como una espada de doble filo, ya que se les han atribuido tanto efectos benéficos como dañinos. Entre los efectos adversos que se atribuyen a las citocinas, se han reportado que la IL-12 induce diferentes mecanismos que resultan tanto en protección como exacerbación. Por ejemplo, que la administración de IL-12 exógena confiere protección en ratones BALB/c susceptibles a la infección por *Yersinia enterocolitica*, pero exacerba la yersiniosis en ratones C57BL. La administración de IL-4 a un grupo de ratones un día previo a retarlos con *Pseudomonas aeruginosa*, mejoró la supervivencia y disminuyó la producción de TNF- α ; en cambio la IL-4 administrada simultáneamente a la infección con *P. aeruginosa* incrementó la mortalidad y los niveles de TNF- α en ratones subletalmente infectados. En ratones deficientes de IL-13 se demostró una supervivencia significativamente aumentada en la infección de *Schistosoma mansoni*, mientras que se observó una mortalidad incrementada en ratones deficientes de IL-4 y de IL-4/IL-13 sugiriendo un papel perjudicial de la IL-1. Se ha observado que una producción exagerada de citocinas inflamatorias como TNF, IL-1 e IL-6 juega un papel deletéreo en algunas infecciones como VIH, malaria y sepsis.

El síndrome de filtración capilar es la principal toxicidad dependiente de la dosis, en la terapia con citocinas, específicamente IL-2. Este síndrome se caracteriza por un incremento en la permeabilidad vascular acompañada por una extravasación de fluidos y proteínas que produce edema intersticial y falla orgánica. La patogénesis del daño a las células endoteliales es compleja y puede involucrar la activación o daño de células endoteliales y leucocitos, la liberación de citocinas y de mediadores de la inflamación, la alteración de la adhesión célula-célula, matriz-célula y en la función del citoesqueleto. La eficacia de las citocinas exógenas capaces de potenciar mecanismos normales de defensa del hospedero, puede estar reducida a pacientes inmunocomprometidos que carecen de células efectoras o que contienen factores relacionados con la enfermedad que impiden la activación de linfocitos.

Los interferones son citocinas descritas originalmente en 1957 con una acción que interfería con la replicación viral. Fueron clasificadas inicialmente según la célula que los secretaba: el IFN- α o leucocitario (producido por fagocitos mononucleares), el IFN- β o fibroblastoides (producido por fibroblasto) y el IFN- γ (producido por linfocitos y células NK). En la actualidad se clasifican según sus receptores y la homología de sus secuencias.

Los interferones tales como el IFN-a y el INF-b, y otros más son clasificados como tipo I, y el IFN-g es el único clasificado como tipo II. El mecanismo de acción del IFN-a y el INF-b se relaciona con la inhibición de la replicación y la propagación viral. Asimismo activa y regula la expresión del Complejo Mayor de Histocompatibilidad clase I. El IFN-g estimula y activa a los macrófagos, neutrófilos y células NK en sus funciones fagocíticas y citotóxicas, además de incitar la expresión de moléculas del Complejo Mayor de Histocompatibilidad de clase I. El IFN-a (INTRON A) está indicado en el tratamiento de hepatitis B y C y como adyuvante en mieloma. Por otro lado el IFN-g (ACTIMMUNE) está recomendado como terapia adyuvante en la enfermedad granulomatosa crónica, una inmunodeficiencia primaria con defecto en la función fagocítica en los neutrófilos y en la osteopetrosis maligna.

De acuerdo a la revisión realizada por Villar y Dongari-Bagtzogloo, existe información actual acerca de la aplicación de las citocinas en la terapéutica contra enfermedades infecciosas crónicas de origen bacteriano, parasítico, fúngico y viral (Cuadro 1). El conocimiento de nuevos métodos para la administración de citocinas es necesario para facilitar el tratamiento de las infecciones crónicas y limitar su toxicidad. Las adaptaciones del virus, bacterias y parásitos a la presencia de citocinas plantean problemas nuevos y será necesario elucidar los mecanismos moleculares responsables de proteger las actividades antagónicas de las citocinas. La aplicación juiciosa y el conocimiento de las limitaciones son imperativas en la terapia de citocinas utilizada en el manejo de las enfermedades infecciosas.

Material y métodos : Se realiza estudio observacional , asi como analítico a razón de un caso, para determinar la eficacia , de un diagnsotico oportuno asi comola intervención de inmunomoduladores, como método de prevenir y capacitar al sistema inmune deficiente .

Diseño :revisión observacional, sistemática

Caso clínico :

Se trata de masculino de 4 años de edad, originario del Distrito federal ,el cual cuenta con antecedentes perinatales , ser hijo de mare de 30 años que no lleva control prenatal, con 3 ultrasonidos los cuales se reportan como normales , se decide interrupción vía vaginal obteniendo producto único vivo que llora y respira al nacer respondiendo a maniobras básicas de reanimación se califica con Apgar 8/9, Silverman 1, Capurro 38.5 semanas de gestación , peso de 3000gr, se egresa binomio sin complicaciones, posteriormente su desarrollo psicomotor sin complicaciones, completando esquema completo de vacunación hasta ultima hospitalización,

Acude a esta institución el día 12.04.14 por presentar dolor abdominal de tipo cólico con una intensidad en la escala de EVA 9/10 el cual era incapacitante , el cual se inició en epigastrio , 8 horas posteriores se instaura en Mesogastrio , para que a las 12 horas de iniciada la sintomatología de refiriera como punto final hipocondrio derecho , al mismo tiempo se presenta anorexia, con nauseas, y vómitos en 10 ocasiones de contenido gastroalimentario, el responsable del menor administra antibiótico a razón de trimetoprim /Sulfametoxazol, así como AINE, en 4 ocasiones, no presentando mejoría .

A su ingreso se solicitan paraclínicos los cuales se reportan Biometría: Leucos 3700, Neutros 2700, Linfocitos 700, monos 300, Hb 10.4, Htc 27.4, plaquetas 445 mil. Química Tiempos (RX) de abdomen con las siguientes características : Mala definición de la línea grasa del musculo psoas del lado derecho, engrosamiento de las paredes del ciego, , Íleo reflejo, no se observa apendicolito, por lo que se solicita ultrasonido abdominal reportando: diámetro transverso de 6 mmm así como no compresibilidad de estructuras adyacentes, cambios sugestivos de inflamación reportados como aumento de ecogenisidad de la grasa periapendicular asociada a una ausencia de deformación a la compresión, aumento de la vasculatura en Doppler color.

A la exploración física : Datos positivos: hipersensibilidad en cuadrante inferior derecho(CID) defensa, y rigidez muscular involuntaria , punto de Mc Burney,Signos de Rovsing, signo de psoas y obturador, summer,Von Blumberg, talopercusion y Dunphy. Positivo .

Se ingresa a quirófano con un reporte : se encuentra liquido purulento 300cc distensión de asas intestinales, , natas fibrinopurulentas, apéndice perforada en su tercio distal, fecalito de 1x1x1 cm con base de ciego respetada , peritonitis generalizada, plastrón de epiplón , con disección, hacia retroperitoneo, con presencia de colon despulido, tejido muy friable, se localiza apéndice retrocecal, subseroso, subhepatico, de 6cm aproximadamente, se corta y realiza hemostasia así como lavado de cavidad . Egresando con diagnósticos de peritonitis generalizada + apendicetomía fase IV,

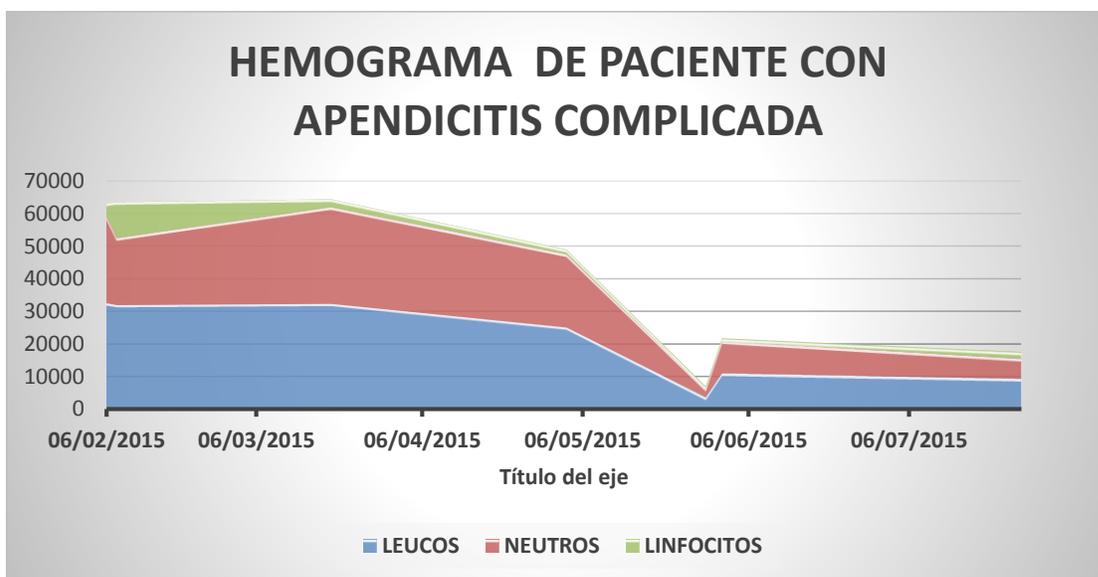
Se inicia esquema antimicrobiano a razón de metronidazo 30mg/kg/día y ceftriaxona 75mg/kg/día, cumpliendo esquema por 5 días sin mejoría clínica se interconsulta al servicio de Infectología el cual valora cambio de antibiótico a razón de amikacina 15mg /kg/día e Imipenem 100mg/kg/día . Se cumplen 5 días de esquema. Sin embargo es esquema y manejo se agudiza cuadro de irritación peritoneal, por lo que se decide realizar, laparotomía exploradora encontrando perforación de ciego, realizándose cecostomía. El día 8 de febrero se ingresa por tercera vez a quirófano ya que no mejora las condiciones abdominales, encontrando material purulento y fecaloide, por cecostomía, a cavidad más absceso en hueco pélvico, por lo que se realiza ileostomía, cursando con choque séptico , ingresando a la unidad de terapia intensiva pediátrica por 21 días , se maneja con aporte aminergico por 15 días , así como transfusión de paquetes globulares en 7 ocasiones y plaquetas en 4 ocasiones y plasma , recuperando cifras normales . por estado Hemodinámico estable se valora nuevamente por el servicio de cirugía la posibilidad de nueva intervención laparoscópica , encontrando sangrado en cavidad abdominal, y coagulo en espacio subfrenico, sin evidencia de sitio de sangrado activo se coloca drenaje Saratoga, se realiza cambio antimicrobiano a razón de vancomicina 10mg/kg/dosis, piperacilina /tazobactam 200mg/kg/día, fluconazol 6mg/kg/día, Gentamicina 2.5mg/kg/dosis y Meropenem 10mg/kg/dosis, cumpliendo esquema antimicrobiano, 20 días posteriores se decide cierre de ileostomía y reconexión de la misma.

Nutricionalmente paciente fue colocado en ayuno aproximadamente 23 días por lo que se solicita valoración a nutrición estableciendo nutrición parenteral por 19 días posteriormente se realiza Vía Oral con suplementos alimenticios , sin alteraciones sin repercusiones gastrointestinales, se evoluciona paulatinamente a estabiliza dieta normal a requerimientos . Egresando con micronutrientes como tratamiento por 3 meses, controles inmunologicos

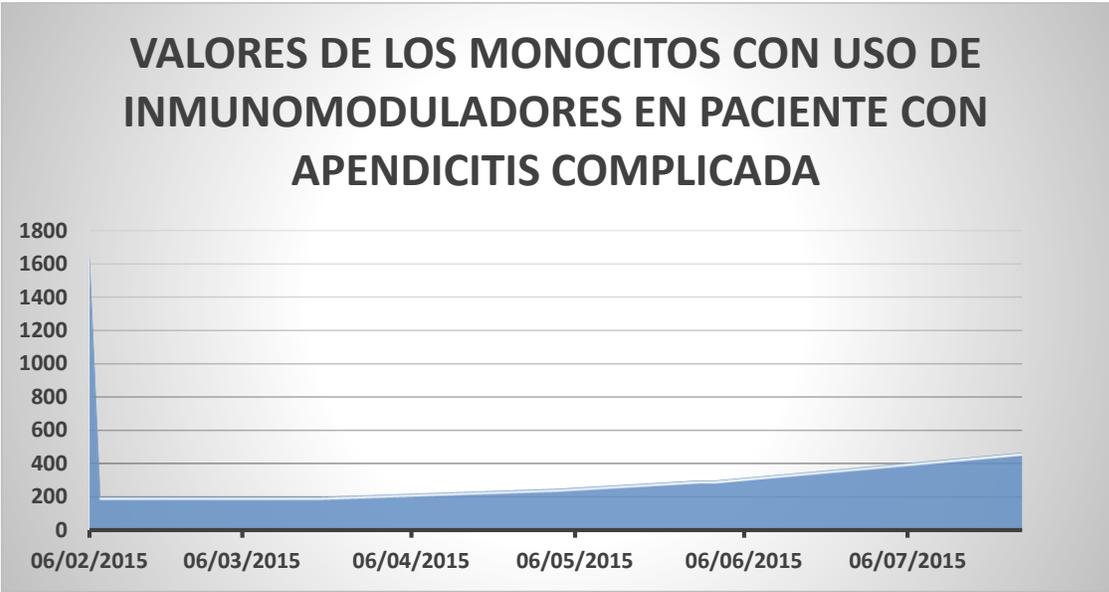
Se solicita interconsulta al servicio de Inmunología día 23 de marzo la cual considera: que continúa en fase inflamatoria dado leucocitosis a expensas de neutrófilos con bandemia y trombocitopenia así como incremento de inmunoglobulinas IgM. Se inicia tratamiento con inmunomoduladores a base de Gamaglobulina a dosis de inmunomodulación, así como factor de transferencia una unidad cada 24 horas por 10 dosis. se realiza nuevos controles al termino de esquema establecido por el servicio por lo que se considera DX INMUNODEFICIENCIA MIXTA. Se continúa con inmunoglobulina human cada tercer día dado la alteración innata y celular alterada

Resultados ;

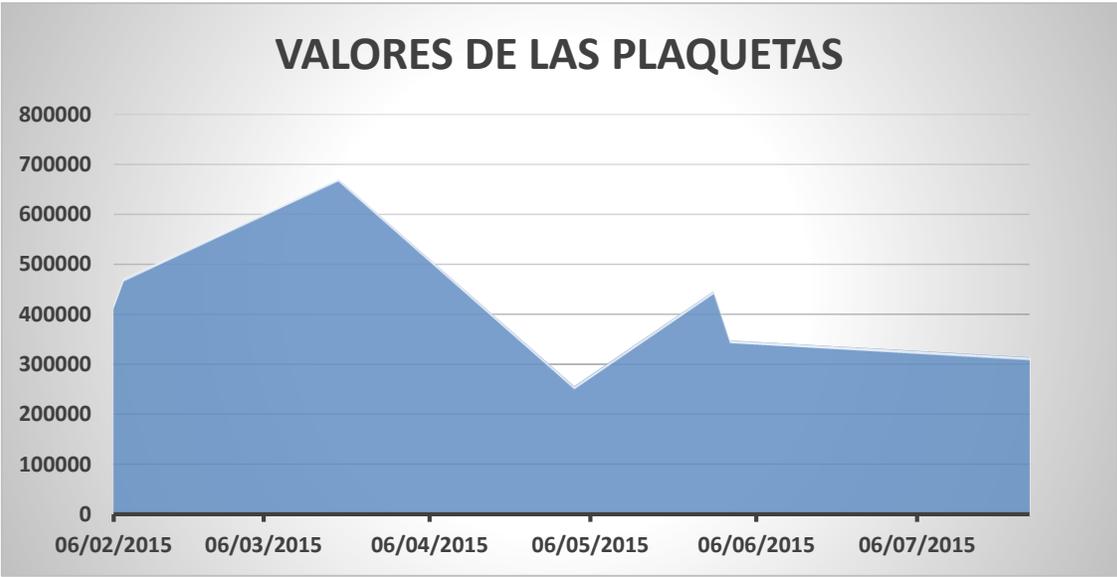
En su ingreso el paciente curso con leucocitosis hasta de 32500, así como neutrofilia de 26750, linfocitos dentro de parámetros normales monocitosis y trombocitosis. Estas cifras fueron en febrero del año en curso, y el día de hoy se encuentran con leucos de 9300, neutrófilos de 6140, linfocitos de 2050, monocitos de 465, plaquetas de 314000, como se muestran en la gráfica 1. 2 y 3. La PCR en su ingreso fue de 365mg/dl.



Gráfica 1



Gráfica2



Gráfica 3

Discusión

La edad de la apendicitis en pacientes pediátrico como en este paciente y la distribución por género es similar con las publicaciones internacionales. Dentro de las causas de las complicaciones se encuentran el retraso al llegar al hospital, el 53 % fue la atención directa de un facultativo que no llegó al diagnóstico., el 100 % se caracterizó por consumir medicamentos antes o después de la consulta lo que dificulta al diagnóstico y distorsionar el cuadro clínico, es evidente que estos fármacos pueden enmascarar la evolución, reducir temporalmente los síntomas, modificar la cuenta leucocitaria y motivar al paciente a retardar la atención hospitalaria.. El error en el diagnóstico y la automedicación fueron factores para el retraso en el tratamiento y la presentación de apendicitis avanzada.

En la clínica, el tratamiento antibiótico en las infecciones graves en pacientes inmunocomprometidos no siempre es satisfactorio. Varios factores contribuyen a esto. Un factor importante es la falla de los mecanismos de defensa del hospedero en proveer un soporte adecuado al tratamiento en el sitio de infección. Los medicamentos antimicrobianos han sido un instrumento que ha salvado la vida de millones de personas en el mundo; sin embargo, el valor terapéutico de los antibióticos está siendo desgastado por la resistencia emergente de los microorganismos a estos medicamentos. La lucha por el control de las enfermedades infecciosas, lejos de estar por terminar, ha adquirido una nueva intensidad; se necesitan nuevos enfoques e ideas terapéuticas que actúen junto con las terapias establecidas. Los agentes inmunoestimuladores son capaces de potenciar los mecanismos de defensa del hospedero para proveer la protección contra la infección. La principal promesa de los nuevos inmunomoduladores radica en que su modo de acción, al estimular a los efectores inmunológicos del hospedero, es diferente de la acción microbicida directa de antibióticos, antivirales y antifúngicos conocidos. Medicamentos químicamente definidos y seguros, de uso actual en el humano, utilizados a dosis terapéuticas y con actividad inmunomoduladora, así como el uso de adyuvantes efectivos e inoocuos, representan una opción para la eliminación del agente infeccioso.

Es por ello que el uso de inmunomoduladores es una medida para mejorar la respuesta inmune y tener mejores resultados en la morbimortalidad, ya que estos pacientes cursan con un estado de estrés , que inmunosuprime la respuesta inmunológica.

Conclusiones:

1.- Paciente con desnutrición lo cual este estado modifica principalmente la respuesta innata y celular

Lo que favorece complicaciones como en este paciente , como se puede observar en las gráficas , que el paciente tiende a tener linfopenia relativa

2.- El uso de inmunomoduladores como Factor de transferencia y Gamaglobulina mejoran la respuesta innata y adquirida .

3.- El mejorar la respuesta inmunológica reduce la estancia hospitalaria, disminuye el uso de antibióticos de amplio espectro y de esta manera reduce los costos a la familia y la institución

4.- El uso de inmunoestimulantes en la terapia intensiva reduciría las complicaciones (una via de investigación para mis compañeros R1 y R2).

REFERENCIAS :

1. Baeza HC. Apendicitis. En: Baeza HC, editor. Manual de procedimientos quirúrgicos en pediatría. México, D. F.:JGH; 1999. p. 106–11.
2. Tovilla MJM, de la Torre ML, Nieto ZJ. Abdomen agudo en el niño. En: Nieto ZJ, Bracho BE, editores. Cirugía para el pediatra. México, D. F.: McGraw–Hill Interamericana Editores; 2001. p. 40–4.
3. Paris CA, Klein EJ. Abdominal pain in children and the diagnosis of appendicitis. *West J Med.* 2002; 176: 104–7.
4. Pera C. Cirugía. Fundamentos, indicaciones y opciones técnicas. Barcelona, España: Ediciones Científicas y Técnicas S.A.; 1983.p.681.
5. Rothrock SG, Pagane J. Acute appendicitis in children: emergency department diagnosis and management. *Ann Emerg Med.* 2000; 36:39–51.
6. Kokoska ER, Minkes RK, Silen ML, Langer JC, Tracy Jr TF, Snyder CL, et al. Effect of pediatric surgical practice on the treatment of children with appendicitis. *Pediatrics.* 2001; 107: 1298–301.
7. Baeza HC. Apendicitis en lactantes y recién nacidos. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 1982; 39; 671–4.
8. Baeza HC, Guido O. Apendicitis en menores de tres años. *Rev Gastroenterol Mex.* 1994; 59:213–7.
9. Baraev TM. Morphology and pathology of the appendix and their clinical significance. *Arch Patol.* 2000; 62:57–9
10. Ciani S, Chuaqui B. Histological features of resolving acute, non–complicated phlegmonous appendicitis. *Pathol Res Pract.* 2000; 196:89–93.
11. Carr NJ. The pathology of acute appendicitis. *Annal Diagn Pathol.* 2000; 4:46–58.
12. Becker K, Hofler H. Pathology of appendicitis. *Chirurg.* 2002; 73:777–81.
13. García–Peña BM, Taylor GA, Fishman SJ, Mandl KD. Costs an effectiveness of ultrasonography and limited computed tomography for diagnosing appendicitis in children. *Pediatrics.* 2000; 106:672–6.
14. Bratton SL, Haberkern ChM, Waldhausen JHT. Acute appendicitis risks of complications: Age and medical insurance. *Pediatrics.* 2000; 106:75–8.
15. Garcia–Peña BM, Taylor GA, Fishman SJ, Mandl KD. Effect of an imaging protocol on clinical outcomes among pediatric patients with appendicitis. *Pediatrics.* 2002; 110: 1088–92.

16. Pelleteir DL, Frongill EA, Schroeder DG, Habicht JP. Efectos de la malnutrición en la mortalidad de menores de 5 años en países en vías de desarrollo. *Bol Of Sanit Panam* 2011;120(5):425-31.
17. Schoeder DG, Brown KH, Brown KH. El estado nutricional como factor predictivo de la supervivencia infantil: síntesis de la asociación y cuantificación de su impacto nutricional. *Bol Of Sanit Panam* 2000;19(5):25-32.
18. Chandra RK. Numerical and functional deficiency in T helper cell in protein energy malnutrition. *Clin Exp Immunol* 1998;51:126-32.
19. Wade S, Loening W, Coovadia HM, Smythe PM. Thymulin (ZA-FTS). Activity in protein-energy malnutrition: new evidence for interaction between malnutrition and infection and thymic function. *Am J Clin Nutr* 2013;47:305-11.
20. Parent G, Chevalier P, Zalles L, Sevilla M, Dhenin JM, et al. In vitro lymphocyte differentiating effects of thymulin (Zn-FTS) on lymphocyte subpopulations of severely malnourished children. *Am J Clin Nutr* 2011;48:335-42.
21. Jambon B. Thymulin (Facteur thymic serique) and Zinc contents of the thymus glands of malnourished children. *Am J Clin Nutr* 2014;48:335-42.
22. Chevalier P. Study of thymus and thymocytes in Bolivian preschool children during recovery from severe protein energy malnutrition. *J Nutr Immunol* 2010;30:27-30.
23. Maire B. Absence of variation in Factor Thymique serique activity in moderately and severely malnourished children. *Am J Clin Nutr* 2011;36:129-33.
24. Chandra RK. Nutrition, immunity and infection: present, knowledge and future direction. *Lancet* 2000;40:688-91.
25. Bardana EJ. Recent developments in immunomodulatory therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2014;75(4):423-37.

26. Kirkpatrick CV. Structural nature and functions of transfer Factor. *Am NY Acad Sci* 2013;23(685):362-8.
27. Rodríguez R. Biomodulina T. Múltiples usos. *Avances Méd Cuba* 2000;9:60-2.
28. Ripa S, Ripa R. Zinc and immune function. *Minerva Med* 2013;86(7-8):315-8.
29. Fagiolo V, Amador A, Borghesan F, Zamarchi R, Veronese ML, De-Silvestro G, et al. Immune dysfunction in the elderly: effects of thymic hormone administration on several in vivo and in vitro immune functions parameters. *Aging-Milano* 2013;2(4):347-55.
30. Funderberg HH, Pizza G. Transfer factor. *New frontiers. Prog Drug Res* 2000;42:309-10.
31. Chevalier P, Sevilla R, Zalles L, Sejas E, Belmonte G. Effect of zinc supplementation on nutritional immune deficiency. *Nutr Res* 2012;40:85-92.
32. Jambon B, Ziegler O, Maire B, Hutin MF, Parent G, Fall M, et al. Inmunocompetencia y función hormonal linfocitaria del timo en el niño desnutrido. *Rev Chil Nutr* 2000;16:227-30.