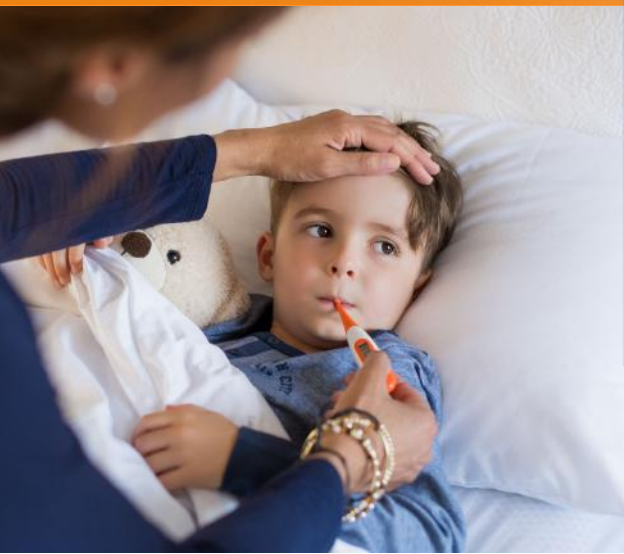


Infecciones respiratorias y ORL en la consulta pediátrica

Dra. Mar Begara

15 de diciembre de 2022



¿Qué vamos a ver en esta formación?

1

Introducción

Infecciones respiratorias en niños

2

¿Cómo es la inmunidad de los niños?

Peculiaridades del sistema inmunitario en los más pequeños.

3

Importancia de los virus herpes en las infecciones respiratorias infantiles

Asma e infecciones

4

Factores asociados a recurrencia de las infecciones en niños

Inmunodeficiencia

5

Síndrome de inflamación de mucosas en niños

La mucosa respiratoria como parte del sistema inmunitario de mucosas

6

Abordaje terapéutico de las infecciones respiratorias en niños

Valor añadido de la microinmunoterapia

Casos clínicos: Ejemplos de aplicación y metodología terapéutica





1

INFECCIONES RESPIRATORIAS EN NIÑOS

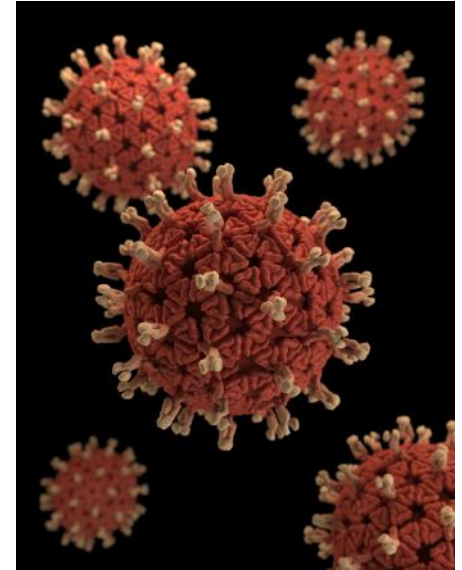


Infecciones respiratorias en niños

La **patología infecciosa** la **causa más importante de consulta** extrahospitalaria.

Según la Asociación Española de Pediatría, las enfermedades infecciosas constituyen el **64,7%** del total de las consultas pediátricas, predominando la etiología vírica (35,8%) frente a la bacteriana (26,1% [0,2% corresponden a tuberculosis]), fúngica (1,4%) y parasitaria (1,4%).

La **infección respiratoria** es el **cuadro clínico más frecuente** (68,7%), seguido de las infecciones gastrointestinales (8%), de piel y tejidos blandos (4,7%) e infección del tracto urinario (ITU) (4%).



Infecciones respiratorias en niños

Las infecciones respiratorias en pediatría comprenden desde infecciones leves del tracto respiratorio superior hasta neumonía grave y potencialmente mortal.

Cada año, **más de 2 millones de niños menores de 5 años mueren de neumonía** (casi el 20% de todas las muertes dentro de este grupo de edad).

En los países en vías de desarrollo, las infecciones respiratorias agudas (IRA: catarros, rinosinusitis, otitis, neumonías, bronquitis) son la principal causa de morbilidad y suponen el 50% de las consultas médicas, el 30% de las ausencias laborales y el 75% de las prescripciones de antibióticos.

30% - Componente de tipo alérgico.

10% - Inmunodeficiencia primaria o secundaria.



Infecciones respiratorias en niños

La mayoría afectan al tracto respiratorio superior (rinitis, faringoamigdalitis, otitis, sinusitis) y son de curso benigno.

Pueden implicar al **tracto inferior** (laringotraqueobronquitis, epiglotitis, bronquiolitis, neumonía) constituyendo una de las causas más importantes de mortalidad en la infancia en todo el mundo.

Otitis media aguda (OMA): Una de las infecciones más frecuentes de la infancia, que llega a afectar al menos una vez al 90 % de los menores de 4 años.

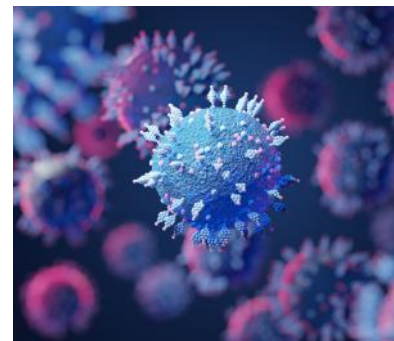


Infecciones respiratorias en niños

En hasta el 80% de las infecciones de las vías respiratorias en niños menores de 2 años hay una **etiología viral**. En principio, se excluyen la utilización de antimicrobianos.

Entre los patógenos virales, el **virus respiratorio sincitial (VSR)** es el más detectado en niños menores de 2 años .

La **bronquiolitis por VRS** es la principal causa de hospitalización en lactantes durante el primer año de vida y una de las principales causas de consulta en urgencias pediátricas.



Infecciones respiratorias en niños

Los principales **agentes causales de las IRA son los virus**, y el agente etiológico más frecuente es el ortopneumovirus humano (hOPV), anteriormente nombrado **virus sincicial respiratorio humano**, seguido del metapneumovirus humano (hMPV), responsable del 5-15% de hospitalizaciones en infantes, posteriormente respiravirus y ortorubulavirus humano (anteriormente conocidos como virus de parainfluenza humano), influenza virus (IV), coronavirus y rinovirus, entre otros.

Actualmente, se han constatado casos de IRA en los que **más de un patógeno actúa como agente causal.**



Infecciones respiratorias en niños

Bacterias: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pyogenes* y *Moraxella catarrhalis* (todos ellos afectados por elevadas tasas de resistencia). **Infección vs colonización.**

"Nuevos patógenos": *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Alloiococcus otitidis*, *Turicella otitidis*, etc.

Patógenos "olvidados": *Corynebacterium diphtheriae*, *Bordetella pertussis*, *Mycobacterium tuberculosis*.

Aumento generalizado de resistencia a los antimicrobianos.

El 50-90% de las cepas de *S. pneumoniae* aisladas de pacientes con OMA tienen resistencia a penicilina, el 30% de las cepas de *H. influenzae* y más del 90% de *M. catarrhalis* son productoras de betalactamasas. Además *S. Pyogenes* tiene una resistencia a macrólidos cercana al 30%.

J.A. García-Rodríguez y M.J. Fresnadillo Martínez. *Microbiología de la infección respiratoria pediátrica. An Esp Pediatría* 2002; 56 [supl 1]: 2-8



Infecciones respiratorias vías altas y OMA

- **Otitis media aguda (OMA):** Muy frecuentes en la edad pediátrica, el 75% de los niños presentan en algún momento un episodio de OMA.
- *S. pneumoniae* se aísla en el 30-40 %, *H. influenzae* en el 15-27%, *S. pyogenes* en el 3-5%.
- Menos frecuentes: *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *M. pneumoniae* y *C. pneumoniae*
- El principal proceso patológico para el que se prescriben antibióticos en la infancia .
- 62% virus junto a bacterias.



OMA ¿curación espontánea?

La OMA es una enfermedad con una curación espontánea del 80-90%. No obstante, esta curación espontánea no es igual en los diferentes patógenos causales: 80% en *M. catarrhalis*, 50% en *H. influenzae* y 16 % en *S. pneumoniae*.

Es necesario observar 24-48h, con antiinflamatorios.

No demorar el empleo de antibióticos en los pacientes pertenecientes a grupos de riesgo: inmunodeficientes, antecedentes de OMA recurrente y pacientes con malformaciones craneofaciales.

McCracken GH Jr. Treatment of acute otitis media in an era of increasing microbial resistance. Pediatr Infect Dis J, 17 (1998), pp. 576-9



OMA ¿curación espontánea?

Las recomendaciones iniciales de antibioterapia:

- Administrar antibióticos en la OMA infantil en niños con importante afectación sistémica.
- Administrar antibióticos en la OMA infantil en niños con riesgo de complicaciones, que incluiría los siguientes grupos: inmunodeficientes, antecedentes de OMA recurrente y pacientes con malformaciones craneofaciales.
- Menores de seis meses de edad.
- Menores de dos años de edad con OMA bilateral.
- Cualquier edad cuando debutan con otorrea.
- No mejoría tras 72 horas de tratamiento exclusivamente sintomático.
- Otorrea no resuelta espontáneamente tras siete días.

García Vera C. Otitis media aguda. Rev Pediatr Aten Primaria. Supl. 2013;(22):49-59.



Infecciones respiratorias vías bajas

Las bronquitis en la infancia están casi exclusivamente producidas por virus. Entre las **causas bacterianas** destaca **M. pneumoniae**.

Las **bronquiolitis** son frecuentes en niños de 2-10 meses (1-2% de los niños). El **agente etiológico** predominante es el **VRS**. También pueden estar implicados los virus parainfluenza, rinovirus, influenza o adenovirus.

La **neumonía adquirida en la comunidad del niño** es una de las causas más importantes de mortalidad infantil. La máxima incidencia se da entre el primer año de edad y los 5 años, durante la estación invernal. La mayoría son de **etiología vírica**.



Bronquiolitis

VSR: Agente más frecuente en pacientes con diagnóstico de bronquiolitis invernal. Otros virus: en el 47% de los casos. HBoV aparece principalmente en diciembre y primavera. HMPV y metapneumovirus en primavera. HRV en otoño.

Infecciones únicas: frecuentes y apoyan el papel patogénico de estos virus en la bronquiolitis viral aguda.

Detección dual y múltiple de diferentes virus en pacientes con bronquiolitis aguda: en casi una cuarta parte de los pacientes sin otras características clínicas graves.

Los niños con infección única por VSR: tratamiento en la unidad de cuidados intensivos con más frecuencia que otros.

Calvo ; Pozo.F et al. Detección de nuevos virus respiratorios en lactantes hospitalizados con bronquiolitis: un estudio prospectivo de tres años



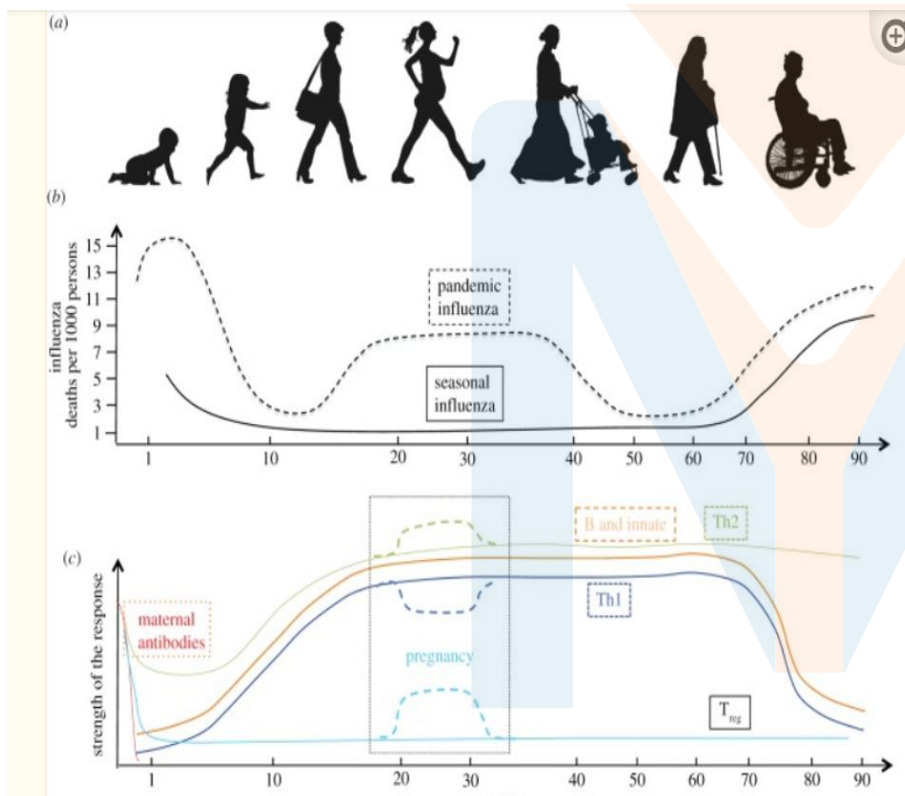


2

PECULIARIDADES DEL SISTEMA INMUNITARIO EN NIÑOS PEQUEÑOS



Inmadurez del sistema inmunitario en niños



A. Katharina Simon, Georg A. Hollander and Andrew McMichael. *Evolution of the immune system in humans from infancy to old age.* Nuffield Department of Medicine, Weatherall Institute of Molecular Medicine, and 2 Department of Paediatrics, Weatherall Institute of Molecular Medicine, University of Oxford

Inmunodeficiencia del recién nacido y el niño pequeño

- Alteraciones de la inmunidad innata: **reserva** de almacenamiento de neutrófilos disminuida.
- Disminuida **función de neutrófilos** (es decir, fagocitosis, estallido oxidativo, quimiotaxis y adhesión); capacidad para desarrollar una trampa extracelular de neutrófilos.
- Disminución de **la actividad de las Natural Killer**, de la señalización del **receptor tipo Toll**, de la producción de **citoquinas**, y de componentes del **complemento**.



Inmunodeficiencia del recién nacido y el niño pequeño

En los primeros años de vida hay:

- **Menos células B** de la zona marginal en el tejido linfoide y una menor expresión de CD21 en las células B.
- **Falta de madurez de los órganos linfoides secundarios**, incluido el tejido linfoide asociado a la mucosa de los tractos gastrointestinal y respiratorio.
- La **ausencia de desarrollo de las células de memoria** debido al relativo aislamiento que proporciona el entorno materno.
- Prematuros: ausencia de transferencia de IgG materna <32S.

Shearer WT. Secondary immunodeficiencies, including HIV infection. J Allergy Clin Immunol. 2010 Feb;125(2 Suppl 2):S195-203. doi: 10.1016/j.jaci.2009.08.040

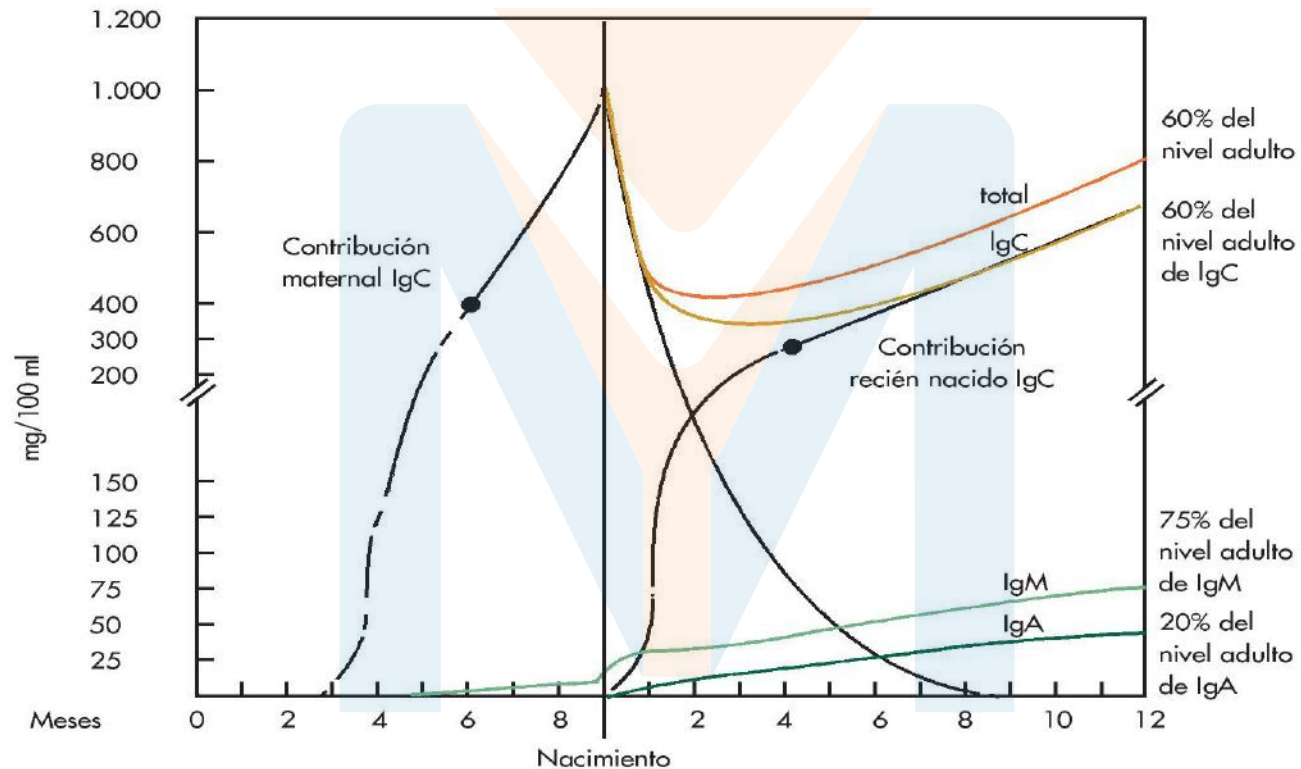


Inmunodeficiencia del recién nacido y el niño pequeño

El período neonatal



Evolución de las inmunoglobulinas en niños

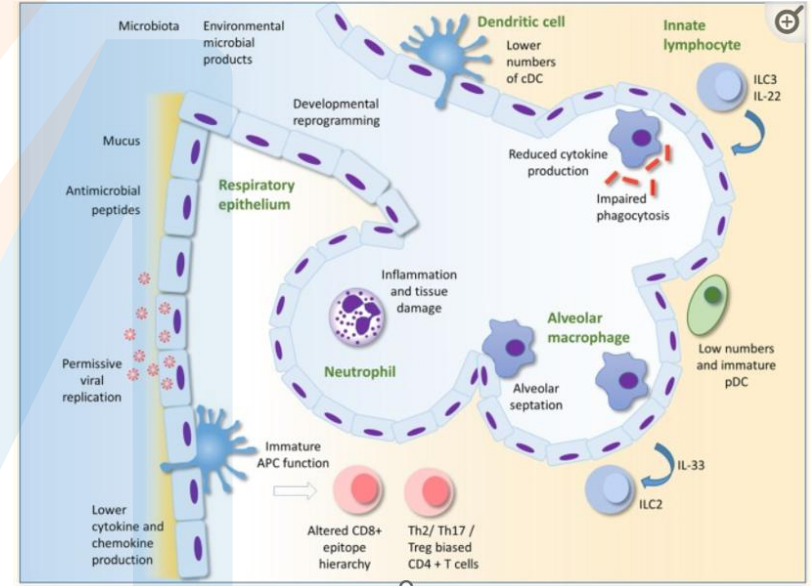


Macrófagos alveolares

Los **macrófagos luminales** de las vías respiratorias funcionan como centinelas de un estado saludable y **no responden de forma proinflamatoria a los antígenos que no alteran la estructura pulmonar.**

La **ubicación tisular única** y la función de los macrófagos alveolares los distinguen de otras poblaciones de macrófagos (es importante clasificar los macrófagos según el sitio que ocupan).

Los macrófagos alveolares existen en un **entorno complejo y único**. Las necesidades siempre cambiantes de los pulmones significan que la plasticidad funcional y fenotípica de los macrófagos alveolares es esencial para el inicio y resolución apropiada de la inflamación pulmonar.



Laura Lambert and Fiona J. Culley. Innate Immunity to Respiratory Infection in Early Life. PMID: [29184555](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29184555/)



3

IMPORTANCIA DE LOS VIRUS HERPÉTICOS EN LAS INFECCIONES RESPIRATORIAS EN NIÑOS



Importancia de los virus herpes

Table 2. Relationship between clinical illness and infective agent in children with acute respiratory infections

Clinical illness	Virus isolated												Total no. of samples		
	None		Adenovirus		Herpesvirus		Enterovirus		Respiratory syncytial virus		Influenza-virus			Para-influenza virus	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%		No.	%
Upper respiratory tract infection	42	61.8	8	11.8	9	13.2	2	2.9	0		5	7.4	3	4.4	68 ^a
Tracheitis/Bronchitis	107	66.0	32	19.7	7	4.3	11	6.8	1	0.6	0		4	2.5	162
Pneumonia/Broncho-pneumonia	111	62.4	45	25.3	9	5.1	6	3.4	5	2.8	2	1.1	0		178
Bronchiolitis	178	60.5	62	21.1	12	4.1	13	4.4	26	8.8	1	0.3	3	1.0	294 ^b
Uncertain	62	72.9	14	16.5	4	4.7	5	5.9	0		0		0		85
Total	500	63.5	161	20.5	41	5.2	37	4.7	32	4.1	8	1.0	10	1.3	787

^a One swab contained adenovirus and influenza virus.

^b One swab contained adenovirus and respiratory syncytial virus.

Montanaro D, Ribera G, Attena F, Schioppa F, Romano F. Viruses associated with acute respiratory infections in children admitted to hospital in Naples, 1979-82. *Bull World Health Organ.* 1983;61(6):981-6. PMID: 6325032; PMID: PMC2536234.



Importancia de los virus herpes

Estudio sobre el papel de **las infecciones virales causadas por el virus del herpes simple (HSV), el virus de Epstein-Barr (EBV), el Citomegalovirus (CMV) y el herpesvirus humano tipo 6 (HHV-6)** en 36 niños con enfermedades recurrentes del tracto respiratorio en la edad de 1 a 18 años. Los sueros sanguíneos y las células sanguíneas se estudiaron mediante ELISA, reacción indirecta de inmunofluorescencia y método de cultivo rápido.

Se encontró que los **36 niños (100%) estaban infectados con HSV, EBV, CMV y HHV-6**. Con mayor frecuencia, en 19 niños (52,8%) se revelaron signos de HHV-6 activo. En el mismo número de niños encuestados, fue posible identificar EBVI activo (16 niños — 44,4%) y CMVI (16—44,4%). Se diagnosticó HSVI activo en 13 niños (36,1%). Las infecciones por el virus del herpes se detectaron con mayor frecuencia en el grupo de edad de niños de 3 a 7 años.

Todos los niños con enfermedades respiratorias recurrentes deben ser examinados para detectar infecciones por herpesvirus.

M.Yu. Lysenkova , NV Karazhas , EV Melekhina , TN Rybalkina , PA Veselovsky , EM Burmistrov , RE Boshyan , AD Muzyka , AV. Infecciones por herpesvirus en niños con enfermedades respiratorias recurrentes. Gorelov <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2018-17-2-17-21>



Infecciones parasitarias y asma

Las sibilancias transitorias se han atribuido principalmente a infecciones virales, aunque la sensibilización a aero-alérgenos y alérgenos alimentarios puede ocurrir a una edad temprana. En los países en desarrollo, **las infecciones intestinales por helmintos también se han asociado con trastornos relacionados con la alergia o la atopia.**

Neuza M Alcântara-Neves, Samuel J Badaró, Mariese C A dos Santos, Lain Pontes-de-Carvalho, Maurício L Barreto. The presence of serum anti-Ascaris lumbricoides IgE antibodies and of Trichuris trichiura infection are risk factors for wheezing and/or atopy in preschool-aged Brazilian children



Infecciones respiratorias y asma

El propósito de este estudio fue examinar si la adquisición de poliomavirus y herpesvirus en los primeros cuatro años de vida está asociada con fenotipos relacionados con la alergia a los cuatro y seis años de edad y evaluar el papel de los biomarcadores inmunitarios en estas asociaciones.

Se observaron asociaciones estadísticamente significativas para EBV, HPyV6 y la carga de poliomavirus de la piel con eczema a la edad. 4 , así como para WUPyV y poliomavirus respiratorios con asma a los 4 años.

Marianna Karachaliou, Silvia de Sanjose, Theano Roumeliotaki, Katerina Margetaki, Marina Vafeiadi, Tim Waterboer, Leda Chatzi, and Manolis Kogevas. Heterogeneous associations of polyomaviruses and herpesviruses with allergy-related phenotypes in childhood



Infecciones respiratorias y asma

Infección por el virus respiratorio sincitial y asma: M.A. Martín Mateosa:
Prof. Titular de Pediatría. Servicio de Inmunología y Alergia. Unidad Integrada de Pediatría. Hospital Clínico-Hospital San Juan de Dios. Universidad de Barcelona. Anales ped.

<6M 51%

>6M 29%



Infecciones respiratorias y asma

Sujetos asmáticos, atópicos y sanos no atópicos demostraron que existe una **deficiencia marcada de inducción de IFN-, una falla de la apoptosis y un aumento en la replicación viral en los tejidos de los asmáticos atópicos.**

Este nuevo mecanismo comunicado nos explicaría, en parte, por que los sujetos asmáticos serían más susceptibles a las infecciones y sugeriría que aquellos factores que **aumenten la respuesta inmunitaria innata** podrían servir para prevenir las exacerbaciones asmáticas desencadenadas por infecciones virales.

J.A. Castro-Rodríguez. Relación entre asma e infecciones virales. An Pediatr (Barc). 2007;67(2):161-8



Niños y COVID-19

Los pacientes pediátricos con COVID-19 pueden experimentar una enfermedad más leve con manifestaciones clínicas atípicas y linfopenia rara.

La alta incidencia de síntomas de enfermedad crítica y vómitos premia la atención en niños menores de 1 año.

Tasa de enfermedad crítica en niños menores de 1 año: 14% (superior al 5% en todos los niños).

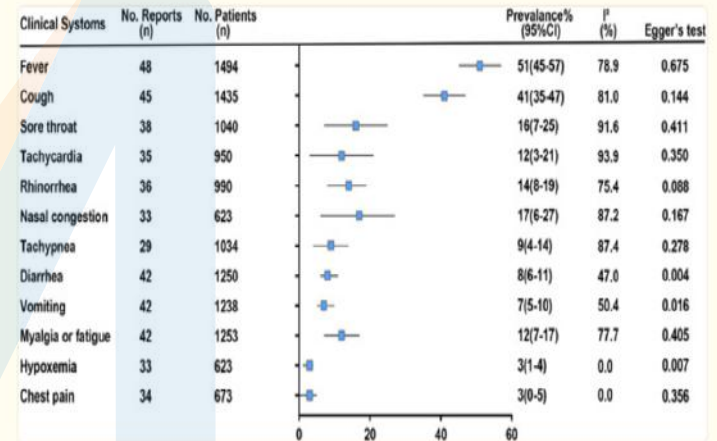


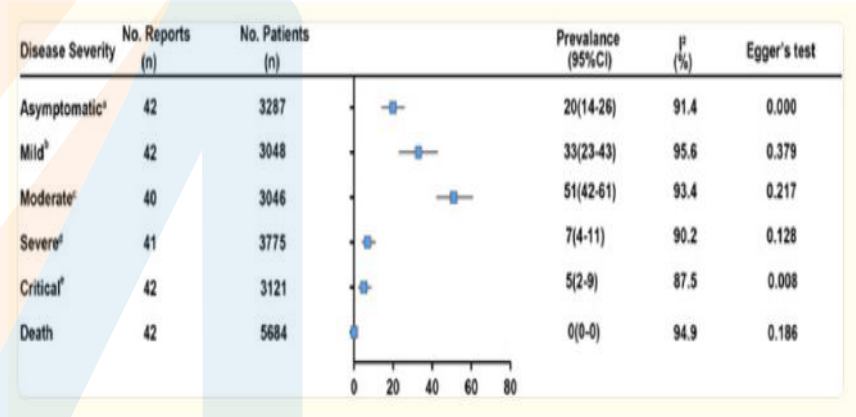
Figura 4

Resultados agregados de presentación clínica en niños con COVID-19. COVID-19, enfermedad por coronavirus 2019

Niños y COVID-19

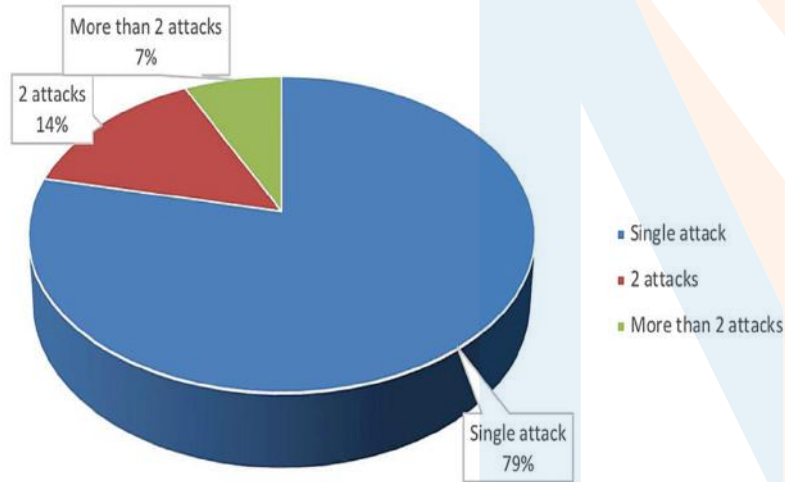
La reducción de linfocitos en niños fue solo del 16%, pero en adultos subió al 43,1%. El motivo de estas diferencias puede estar relacionado con la respuesta inmunitaria de diferentes organismos al nuevo coronavirus. El nivel de CK-MB se elevó en el 37% de todos los niños, que es uno de los biomarcadores clásicos de cardiotoxicidad. Dimero D 11%. El análisis de subgrupos reveló además que la CK-MB estaba elevada en casi un 88% en niños menores de 1 año.

Las imágenes normales ocurrieron en el 41% de los pacientes pediátricos en nuestro metanálisis.



COVID-19 y herpes en niños

Frequency of HSV attacks during COVID-19 infection



Este estudio demostró una posible asociación entre la infección por COVID-19 y la infección o reactivación primaria por HSV.

El efecto neuronal directo de COVID-19 además del estrés psicológico, la fiebre y la desregulación inmunológica relacionados con COVID-19 podrían desempeñar un papel potencial en la reactivación del HSV o la infección primaria durante COVID-19.

Shanshal M, Ahmed HS. COVID-19 and Herpes Simplex Virus Infection: A Cross-Sectional Study. *Cureus*. 2021 Sep 16;13(9):e18022. doi: 10.7759/cureus.18022. PMID: 34667693; PMCID: PMC8520410.

Gripe

A nivel mundial, 28.000 niños menores de 18 años mueren cada año por infecciones del tracto respiratorio inferior relacionadas con la influenza, y la mayoría de estas muertes ocurren en niños menores de 4 años, y países poco desarrollados.

Menos del 10% precisan asistencia médica.

Oluwole, O. S. A. (2015). Seasonal Influenza Epidemics and El Niños. Frontiers in Public Health, 3. doi:10.3389/fpubh.2015.00250





4

FACTORES ASOCIADOS A RECURRENCIA DE LAS INFECCIONES EN NIÑOS



Infecciones recurrentes en niños

Debe sospecharse Inmunodeficiencia Primaria
ante niños con "demasiadas infecciones" causadas por
patógenos normales,
infecciones recurrentes o crónicas difíciles de erradicar
o
infecciones por gérmenes oportunistas o no habituales



- Anamnesis exhaustiva
- Exploración física
- Pruebas complementarias 1º nivel

Infecciones recurrentes en niños

➤ Anamnesis exhaustiva

Antecedentes familiares: consanguinidad, historia muertes prematuras

Antecedentes personales: retraso caída cordón

Historia de infecciones: nº infecciones, duración, edad, patógenos, fiebre origen desconocido, alteración DPE, diarrea persistente

➤ Exploración física cuidadosa general

Fallo crecimiento, rasgos dismórficos, alteraciones óseas, cambios pigmentación cutánea, alteraciones pelo, afectación de múltiples órganos o sistemas, enfermedades malignas, procesos autoinmunes.

➤ Pruebas complementarias 1º nivel: hemograma completo, bioquímica general y cuantificación de Igs: IgG, IgA, IgM, IgE



Inmunodeficiencias

Inmunodeficiencia: cuando la capacidad del sistema inmunitario para combatir las enfermedades infecciosas se ve comprometida.

Un error congénito de la inmunidad (inmunodeficiencia primaria [IDP]), (inmunodeficiencia secundaria [IDS]) a: infecciones, enfermedades crónicas o uso de fármacos, que afectan a un huésped con un sistema inmunitario intrínsecamente normal.

Las IDS son mucho más comunes que las IDP.

La causa más común es la desnutrición (la deficiencia de proteínas y calorías y las deficiencias de micronutrientes sobre todo, vitamina D).

Otras causas incluyen enfermedades metabólicas y síndromes multisistémicos genéticos, y iatrogenia (glucocorticoides, inmunosupresores.).



Infecciones respiratorias recurrentes en niños

Déficit de IgA:

- Es la inmunodeficiencia más común 1/300-700.
- Asintomática. Infecciones respiratorias y gastro-intestinales de repetición.
- Puede asociarse a enfermedades autoinmunes como la enfermedad celíaca.
- En algunos casos puede progresar a ID variable común.
- Controlar y valorar evolución... ¿tratamiento integrativo?



Infecciones respiratorias recurrentes en niños

Inmunodeficiencias

➤ ID Secundarias

Son más frecuentes que las primarias.
Afectan más a células T.

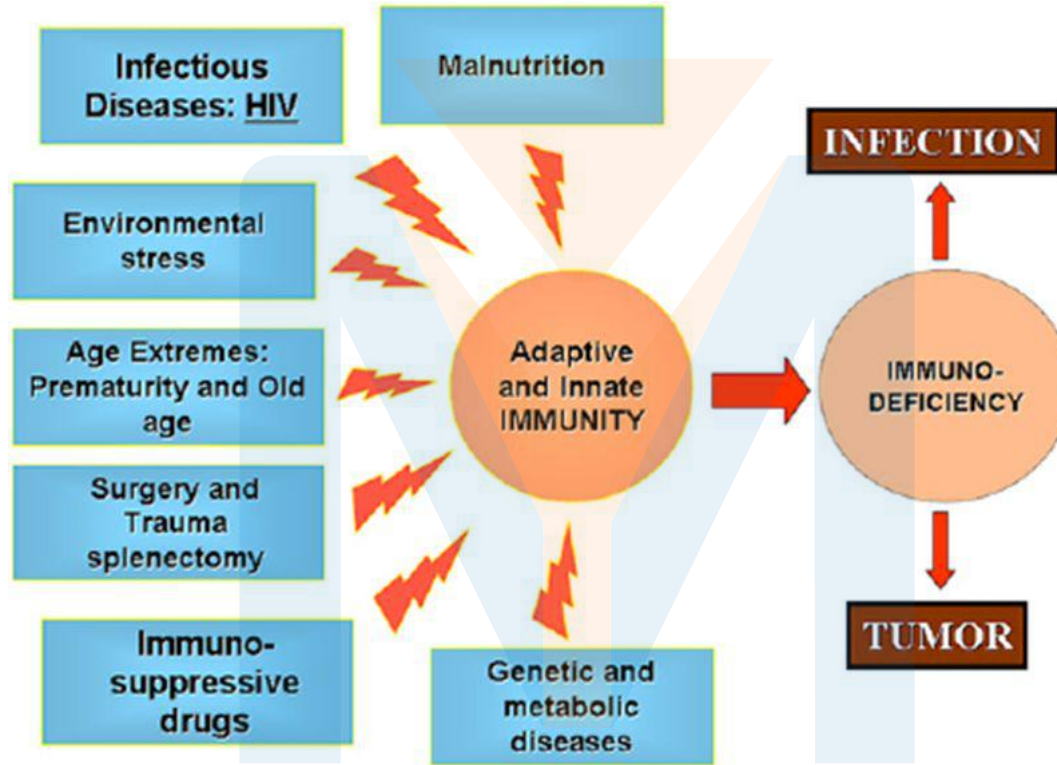
Debidas a: medicamentos inmunosupresores, malnutrición, infecciones por virus como VIH, síndromes pierde proteínas, enf. neoplásicas, diabetes.

➤ ID Primarias

Son hereditarias, afectan más células B y suelen manifestarse en el primer año de vida.



Inmunodeficiencias secundarias en niños



Chinen, J., & Shearer, W. T. (2010). Secondary immunodeficiencies, including HIV infection. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 125(2), S195–S203. doi:10.1016/j.jaci.2009.08.040

Exposiciones ambientales, tóxicos, radiaciones

Exposiciones ambientales



Radiación ionizante

- Radiografías, rayos gamma. Daño del ADN por roturas y cambios de bases de nucleótidos. Mutaciones somáticas y fallas de la división celular
- Inducción de apoptosis en poblaciones susceptibles de linfocitos
- Mutaciones somáticas fracaso de proteínas celulares regulan división celular (p53)
- Disminución rápida (horas) de linfocitos circulantes. Células B



Radiación UV

- Factor de riesgo más fuerte para ca de piel
- Supresión de la función del sistema inmunitario a nivel de la piel + mutagénesis e interrupción del ciclo celular en células epiteliales cutáneas
- Exposición crónica disminuye la función de todas las células residentes de la piel: linfocitos, mastocitos, mononucleaes (macrófagos y CD)

Bonilla F. en UpToDate. Secondary immunodeficiency due to underlying disease states, environmental exposures and miscellaneous causes. Richard Stiehm editor. Actualizado a diciembre de 2014.

Nutrientes e inmunidad

El **estado óptimo de nutrientes** específicos es crucial para mantener la actividad inmunitaria. The European Food Safety Authority (EFSA) evaluó y demostró evidencia en 6 vitaminas (D, A, C, Folato, B6, B12) y cuatro minerales (zinc, hierro, cobre y selenio).

Individualidad: el efecto de la genética (polimorfismos) influencia en los niveles de estos nutrientes en nuestro organismo.



Nutrientes e inmunidad

Importancia de mantener un buen estado nutricional, 10 nutrientes analizados para la salud del sistema inmunitario, destacando la importancia de la vitamina D y el hierro en el contexto de la COVID-19.

Besides, the ecological study demonstrates that intake levels of relevant micronutrients—especially Vitamins D, C, B12, and iron—are inversely associated with higher COVID-19 incidence and/or mortality, particularly in populations genetically predisposed to show lower micronutrient status. In conclusion, nutrigenetic data provided by joint assessment of 10 essential nutrients for the functioning of the immune system and of the genetic factors that can limit their bioavailability can be a fundamental tool to help strengthen the immune system of individuals and prepare populations to fight against infectious diseases such as COVID-19.



nutrients



Article

Current State of Evidence: Influence of Nutritional and Nutrigenetic Factors on Immunity in the COVID-19 Pandemic Framework

Sebastià Galmés ^{1,2,3,4} , Francisca Serra ^{1,2,3,4,*}  and Andreu Palou ^{1,2,3} 



Vitamina D y asma

Bener, A., Ehlayel, M. S., Tulic, M. K., & Hamid, Q. (2012). Vitamin D Deficiency as a Strong Predictor of Asthma in Children. *International Archives of Allergy and Immunology*, 157(2), 168–175. doi:10.1159/000323941

Ly, N. P., Litonjua, A., Gold, D. R., & Celedón, J. C. (2011). Gut microbiota, probiotics, and vitamin D: Interrelated exposures influencing allergy, asthma, and obesity? *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 127(5), 1087–1094. doi:10.1016/j.jaci.2011.02.015

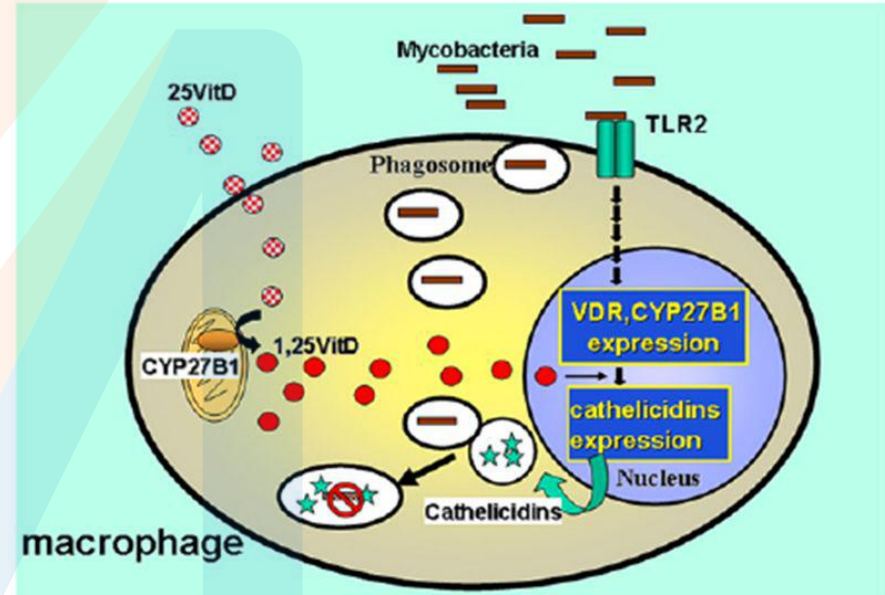


Papel de la vitamina D (VitD) en la activación de macrófagos

La **activación del receptor tipo Toll 2 (TLR2)** aumenta la expresión de CYP21B1, enzima mitocondrial que convierte la vitamina D en su forma activa, 1,25OH vitamina D.

La expresión del receptor nuclear de vitamina D (VDR) cuando se une a la vitamina 1,25OH D promueve la síntesis de catelicidina.

Las catelicidinas son proteínas bactericidas intracelulares.



Chinen J, Shearer WT. Secondary immunodeficiencies, including HIV infection. *J Allergy Clin Immunol.* 2010 Feb;125(2 Suppl 2):S195-203. doi: 10.1016/j.jaci.2009.08.040

Inmunodeficiencia secundaria a infecciones

Algunos agentes infecciosos o sus toxinas y metabolitos en cantidades excesivas para el sistema inmunitario producen anergia de las células T (tras síndrome de choque tóxico inducido por superantígeno estafilocócico).

La destrucción del tejido por microbios o la inflamación facilita el acceso de otros microbios para desarrollar infecciones secundarias.

Las infecciones por el sarampión, el CMV y el virus de la influenza, Cosackie, Echo... pueden inducir linfopenia y también anergia de las células T; son transitorios.

La infección de la médula ósea por organismos virales y bacterianos producen neutropenia o pancitopenia, particularmente en huéspedes inmunodeprimidos, ParvoB19.

Los pacientes con infecciones además dejan de comer o se les administran antibióticos que pueden conducir a disbiosis.

Lindblom A, Heyman M, Gustafsson I, Norbeck O, Kaldensjö T, Vernby A, et al. La infección por parvovirus B19 en niños con leucemia linfoblástica aguda se asocia con citopenia que resulta en interrupciones prolongadas de la quimioterapia . Clin Infect Dis 2008; 46 :528-36.



Inmunodeficiencia secundaria por infección parasitaria

Los parásitos como *Giardia lamblia*, necátor americano, *Entoameba histolítica*, *Strogiloide estercolaris* y Fasciola hepática producen inmunosupresión por sintetizar análogos de los receptores de citoquinas, inducir la secreción de citoquinas inmunosupresoras y porque polarizan la respuesta inmune hacia patrón Th2, quedando así disminuido el patrón Th1 (respuestas celulares y de IgG. 17).

Además, los parásitos causan malabsorción intestinal que también disminuye la función del sistema inmunitario.



Inmunodeficiencia secundaria a Anemia

11 veces más posibilidades de padecer de inmunodeficiencias secundarias.

Aplanamiento de las vellosidades intestinales y disminución en la activación de los linfocitos T.

La hipoxia tisular producida por la anemia afecta a órganos con funciones inmunológicas (hígado, bazo, timo o ganglios linfáticos).

El hierro forma parte de algunos mecanismos asociados a la inmunidad como la lactoferrina y algunas defensinas.



Inmunodeficiencia secundaria a disbiosis

Los niños con disbiosis padecerán 14 veces más de inmunodeficiencias secundarias que los que presenten un microbioma humano equilibrado y estable.

Se da una inmadurez en la composición y funcionamiento del microbioma en el 70% de los pacientes desnutridos e inmunodeficientes.

La microbiota normal es la fuente antigénica fundamental para activar a los linfocitos T gamma delta que defienden la mucosa.

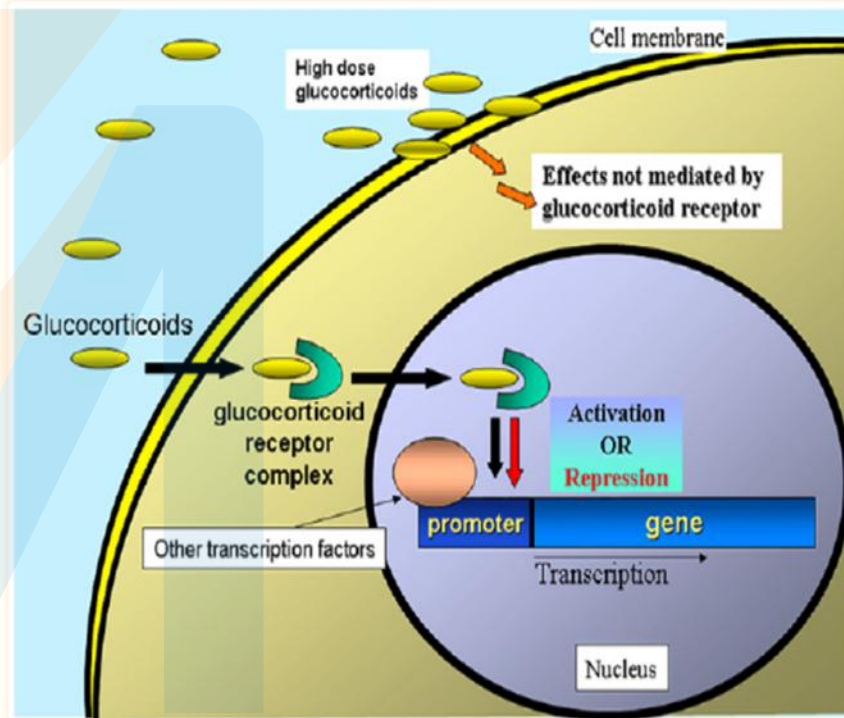
Las disbiosis, causan diarreas que desnutre, anemia, disregulación y supresión inmunológica.

Persistent gut microbiota immaturity in malnourished Bangladeshi children. Nature volume 510, pages417–421 (2014)



Inmunodeficiencia secundaria a glucocorticoides

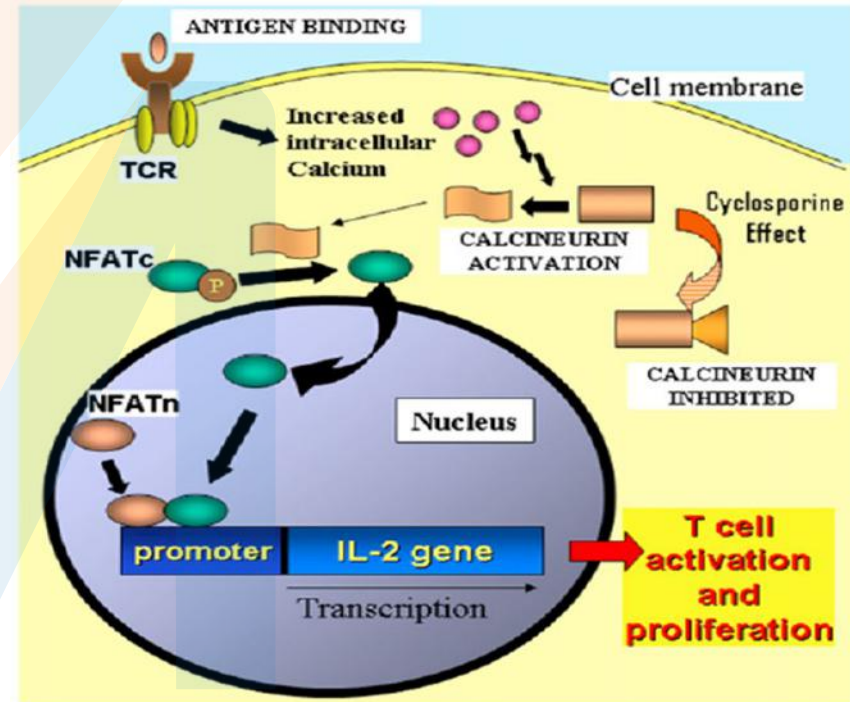
- Disminución de (IL-1, IL-6 y TNF- α) y alteración de la quimiotaxis leucocitaria, la adhesión celular, la fagocitosis y la anergia de los linfocitos.
- La linfopenia ocurre como resultado de la actividad proapoptótica y la inhibición de las respuestas proliferativas mediadas por IL
- A grandes dosis, las respuestas de anticuerpos y las respuestas de hipersensibilidad de tipo retardado se suprimen de forma reversible.
- Aumenta susceptibilidad a infecciones virales, bacterianas y fúngicas.
- La candidiasis oral y la enfermedad del herpes Zóster a menudo se presentan con el uso crónico de corticosteroides sistémicos.



Chinen J, Shearer WT. Secondary immunodeficiencies, including HIV infection. *J Allergy Clin Immunol.* 2010 Feb;125(2 Suppl 2):S195-203. doi: 10.1016/j.jaci.2009.08.040

Inmunodeficiencia secundaria a inhibidores de calcineurina

- Los inhibidores de la calcineurina, Ciclosporina, Tracolimus, pimecrolimus... se unen a proteínas citoplasmáticas de la familia de las inmunofilinas e inhiben su interacción con la calcineurina, que es esencial para la activación de la transcripción de IL-2 y la función de las células T.
- La ventaja es que preservan las funciones de los macrófagos y los neutrófilos, lo que reduce el espectro de susceptibilidad a las infecciones.
- Sin embargo, provocan infecciones de las vías respiratorias y de la piel, generalmente de causa viral, hipertensión y disfunción renal; menos mayor frecuencia de trastornos linfoproliferativos y neoplasias cutáneas.



Chinen J, Shearer WT. Secondary immunodeficiencies, including HIV infection. *J Allergy Clin Immunol.* 2010 Feb;125(2 Suppl 2):S195-203. doi: 10.1016/j.jaci.2009.08.040

Inmunodeficiencias primarias

Tabla I. Los 10 signos de alarma de inmunodeficiencia primaria (*Jeffrey Modell Foundation Medical Advisory Board*)^(2,4,8)

1. ≥ 4 otitis medias en un año
2. ≥ 2 sinusitis graves en un año
3. ≥ 2 neumonías graves en un año
4. ≥ 2 meses de tratamiento antibiótico con poco efecto
5. Fallo de medro
6. Abscesos profundos en órganos y/o piel
7. Muguet persistente o candidiasis cutánea después del año de vida
8. Necesidad de antibióticos intravenosos para eliminar infecciones
9. ≥ 2 infecciones sistémicas, incluida septicemia
10. Historia familiar de inmunodeficiencia primaria

<https://www.pediatriaintegral.es/publicacion-2018-07>



Exámenes complementarios en infecciones recurrentes

- Hemograma:
 - Linfopenia / Leucopenia
 - Neutropenia
 - Eosinofilia
 - Leucocitosis/Neutrofilia extrema: déficit de adhesión leucocitaria.
 - Anemia
- Radiografía de tórax en el lactante: presencia de sombra tímica. La ausencia de la misma, especialmente en lactantes con linfopenias debe hacernos sospechar de IDCG
- Niveles de inmunoglobulinas.
- En relación a la edad del paciente.
- Niños con hipogammaglobulinemia: debe descartarse la posibilidad de pérdida proteica.
- Durante los primeros años, algunos niños presentan hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia, pero este no debe conllevar mayor susceptibilidad a infecciones.
- Sospechada una IDP, el paciente debe ser remitido a un centro de referencia.





5

SÍNDROME DE INFLAMACIÓN DE MUCOSAS, LA MUCOSA RESPIRATORIA COMO PARTE DEL SISTEMA INMUNE DE MUCOSAS



SÍNDROME DE INFLAMACIÓN DE MUCOSAS

Pacientes alérgicos, síntomas simultáneos:

- Vías respiratorias
- Tracto gastrointestinal
- Tracto genitourinario
- Alteraciones del desarrollo
- Piel



MALT

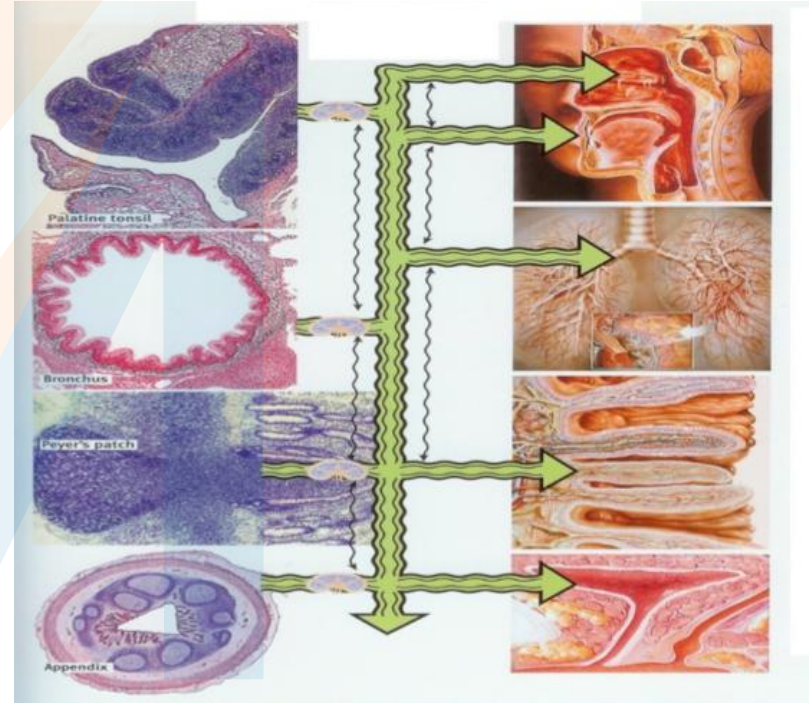
- El MALT consiste en agregados de tejido linfoide no capsulado, linfocitos dispersos u organizados. Que se localizan en la lámina propia y áreas submucosas, de todas las mucosas: de los tractos gastrointestinal, respiratorio y genitourinario, ojos.
- En la placa epitelial de la mucosa digestiva encontramos **linfocitos intraepiteliales**.
- Las células plasmáticas de los tejidos MALT son más numerosas que la suma de las células plasmáticas de bazo, ganglios y médula ósea.



MALT

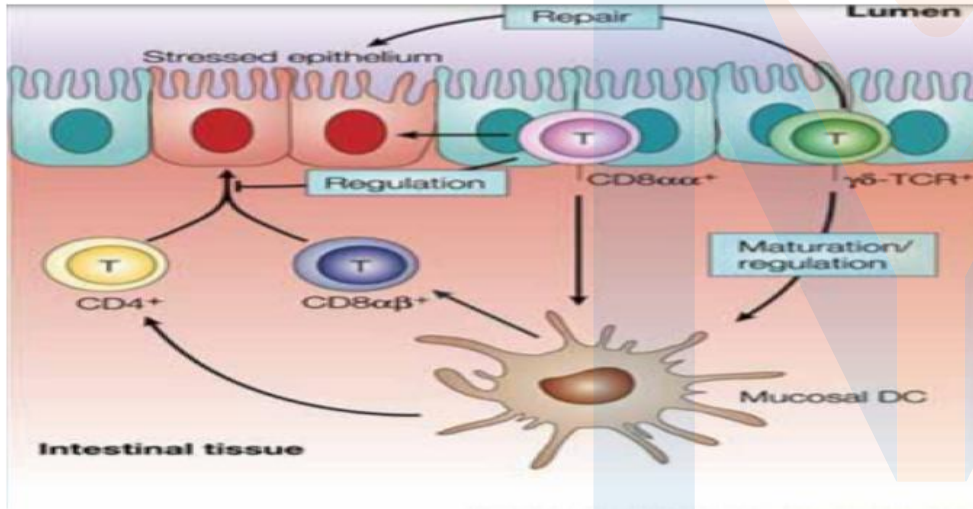
MALT también constituye estructuras organizadas en:

1. **Amígdalas.** linguales (en la base de la lengua), palatinas (en la parte posterior de la boca) y faríngeas o adenoides.
2. **Placas de Peyer** (en el íleon). Son 30 a 40 nódulos no capsulados en esta parte del intestino delgado.
3. **Apéndice.** En el inicio del intestino grueso.

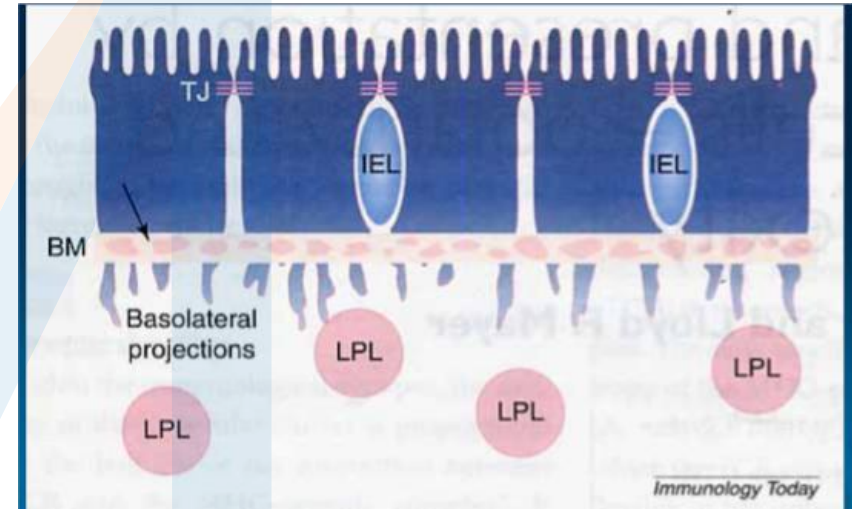


Sistema inmunitario en mucosas

Intestino: Es la puerta de entrada de la mayor cantidad de antígenos, por ello posee más del **50% de las células T del organismo**, siendo además esta población la que representa más del **80%** de la población celular linfoide de la mucosas.



Nature Rev Immunol 2004, 4:290-300; Immunol Today 2000, 21:109-157



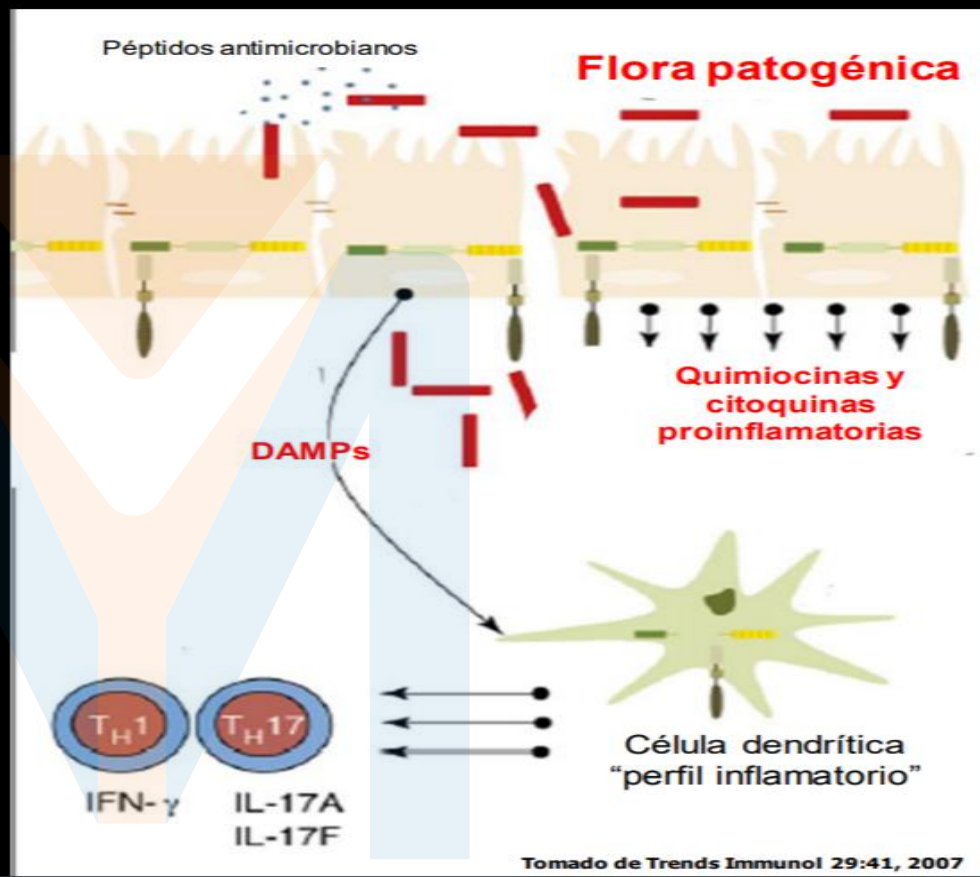
Immunol Today 2000, 21:109-157; Int Congress Series 2005, 1285: 84-93

El epitelio condiciona la funcionalidad de las CD y el perfil de los LT que se diferencian en el GALT.

Infeción y daño del epitelio mucoso

El endotelio produce quimionas y citoquinas proinflamatorias.

INFLAMACIÓN
(TH1, TH17)

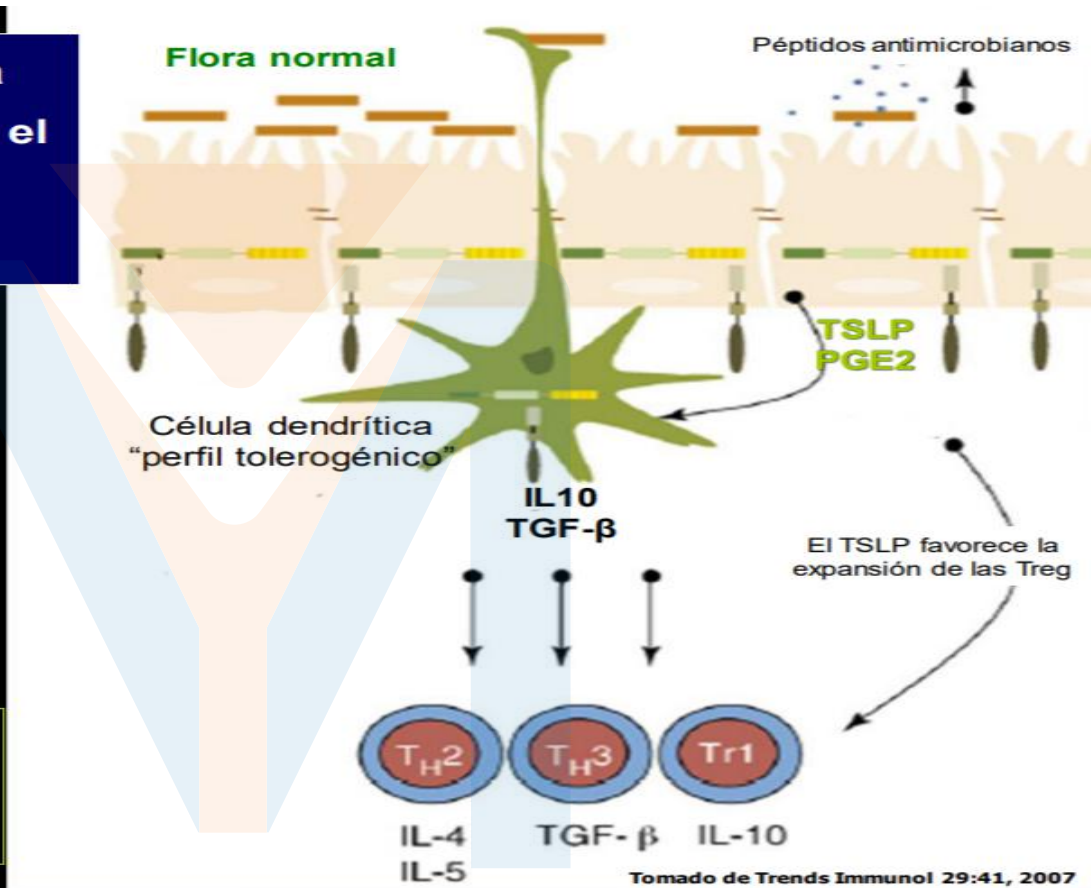


El epitelio condiciona la funcionalidad de las CD y el perfil de los LT que se diferencian en el GALT.

Condiciones homeostáticas

El endotelio produce TSLP y PGE2

Ambiente anti-inflamatorio (TH2, Treg)



Infecciones respiratorias: EJE INTESTINO-PULMÓN

La microbiota puede modular la función inmunitaria en sitios mucosos distantes, como el sistema respiratorio, y por lo tanto, puede desempeñar un papel en el desarrollo de las ITR.

Los datos de modelos animales también sugieren que la disbiosis puede influir en la gravedad de las ITR. Por otro lado, las infecciones virales pueden alterar la composición de la microbiota.

Vínculos patogénicos emergentes entre la microbiota y el eje intestino-pulmón.

Budden, K. F., Gellatly, S. L., Wood, D. L. A., Cooper, M. A., Morrison, M., Hugenholtz, P., & Hansbro, P. M. (2016). Emerging pathogenic links between microbiota and the gut-lung axis. Nature Reviews Microbiology, 15(1), 55–63. doi:10.1038/nrmicro.2016.142



Eje intestino-pulmón: asma

Asma	Proteobacterias (especie <i>Haemophilus</i> , <i>Neisseria</i> , <i>Pseudomonas</i> , <i>Rickettsia</i> y <i>Moraxella</i>) y Firmicutes (<i>Lactobacillus</i>)		Sobrerrepresentado en pacientes asmáticos y/o asociado a un asma no controlada	Hilty et al., 2010 ; Marri et al., 2013 ; Huang et al., 2015 ; Denner et al., 2016 ; Zhang et al., 2016 ; Durack et al., 2017 ; Sverrild et al., 2017
	Bacteroidetes y Fusobacteria <i>Moraxella catarrhalis</i> , <i>Bacteroides</i> , <i>Haemophilus</i> y <i>Streptococcus</i>		Reducido en pacientes asmáticos Asociado con peor FEV ₁ y mayor recuento de neutrófilos en esputo	Zhang et al., 2016 Green et al., 2014 ; Sverrild et al., 2017
	<i>Malassezia</i>		Sobrerrepresentado en pacientes asmáticos	van Woerden et al., 2013
	<i>Aspergillus fumigatus</i>		Associated with corticosteroid treatment	Fraczek et al., 2018
	<p>Early-life perturbations</p> <ul style="list-style-type: none"> - Low gut microbial diversity - Increased bacterial abundance of <i>Clostridium</i>, <i>Streptococcus</i> and <i>Bacteroides fragilis</i> - Decreased bacterial abundances of <i>Lachnospira</i>, <i>Veillonella</i>, <i>Faecalibacterium</i>, <i>Rothia</i> <i>Bacteroides</i> and <i>Bifidobacterium</i> - Increased fungal abundances of <i>Saccharomyces</i> and <i>Pichia kudriavzevii</i> - Decreased fungal abundances of <i>Candida tropicalis</i> and <i>Debaryomyces hansenii</i> 		Increased risk of childhood asthma development	Björkstén et al., 2001 ; Penders et al., 2007 ; Vael et al., 2008 ; van Nimwegen et al., 2011 ; Abrahamsson et al., 2012 ; Arrieta et al., 2015, 2018 ; Stiemsma et al., 2016



Infecciones respiratorias: EJE INTESTINO-PULMÓN

SCFA (Butirato, propionato, acetato):

- Pueden inhibir directamente el crecimiento y la virulencia de los patógenos.
- Pueden unirse a su receptor de ácidos grasos libres 2 (FFAR2) y FFAR3 e inhibir la actividad de las histonas desacetilasas (HDAC), activando una cascada de señalización que regula la respuesta de defensa del huésped.
- Ácidos butíricos bloquearon la expresión de genes asociados con la activación de fibroblastos inducida por el factor de crecimiento transformante β 1 (TGF $-\beta$ 1), exhibiendo una potente actividad antifibrótica.
- Propiedades biológicas antiinflamatorias.
- Disminuyen enfermedades alérgicas respiratorias.

El butirato y el propionato limitan la supervivencia y la migración de los eosinófilos a través de sus efectos inhibitorios sobre las HDAC.

Los SCFA inhiben la activación y presentación de linfocitos por parte de las células dendríticas (DC), reducen las células T CD4+ productoras de IL-4 y disminuyen los niveles de inmunoglobulina E (IgE).

Además, pueden regular a la baja la expresión génica relacionada con la activación de los mastocitos, inhibir la desgranulación de los mastocitos inducida por antígenos y reducir la liberación de muchos mediadores inflamatorios (incluido el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), la interleucina 6 (IL-6)).

Max C. JacobsID*, Jacqueline M. Lankelma, Nora S. Wolff, Floor Hugenholtz, Alex F. de Vos, Tom van der Poll, W. Joost Wiersinga. *Effect of antibiotic gut microbiota disruption on LPS-induced acute lung inflammation*

DOI: [10.4236/abb.2022.139024](https://doi.org/10.4236/abb.2022.139024)

[10.1126/science.aar4301](https://doi.org/10.1126/science.aar4301) PMID: 29302003 *Inflamación pulmonar*





6

ABORDAJE DE INFECCIONES RESPIRATORIAS NIÑOS

Infecciones respiratorias: anamnesis

- Antecedentes familiares.
- Alergias, problemas digestivos, enfermedades autoinmunes.
- Exposición a tóxicos.
- Alteración del equilibrio inmunitario.
- Embarazo: estrés, alimentación, tóxicos, infecciones, antibioterapia.
- Parto: antibioterapia, tipo de parto, “biberón pirata”.
- Ingreso en neonatos.
- Alimentación, lactancia materna, fórmulas, complementaria.
- Reflujo gastroesofágico, cólicos, ictericia, diarreas, estreñimiento, apetito, dermatitis, Muguet.
- Bronquilitis, ITU.
- Tratamientos recibidos.



Infecciones recurrentes historia clínica

- Control del embarazo y despistaje VIH.
- Sexo del paciente y edad de presentación de los síntomas.
- Retraso de caída del cordón y onfalitis.
- Infecciones previas (número, localización, gravedad, microorganismos implicados, tratamiento realizado) y complicaciones.
- Afectación del estado general, nutricional y del desarrollo.
- Vacunaciones recibidas y complicaciones (especialmente, si administración de vacunas de virus vivos, como rotavirus y BCG).
- Antecedente de transfusiones.
- Patología de base y uso de medicaciones que puedan condicionar citopenias y/o inmunodeficiencia secundaria (cotrimoxazol, anticomiciales, corticoides, etc.).
- Antecedentes familiares (consanguinidad, lactantes fallecidos por infección, historia familiar de autoinmunidad, cáncer o IDPs).
- Patología autoinmune e inflamatoria asociada: artritis, enfermedad inflamatoria intestinal, citopenias autoinmunes o hipertiroidismo autoinmune. La incidencia de patología autoinmune e inflamatoria asociada es muchísimo mayor en niños con IDP en comparación con la población general. Por ejemplo, la incidencia de anemia hemolítica es 830 mayor en niños con IDP que en población infantil.



Abordaje de pacientes con infecciones respiratorias

Analíticas:

Descartar déficit nutricionales, macro-nutrientes (vitaminas, minerales, prealbúmina, albúmina...).

Descartar causas de alteración del sistema inmunitario asociado a mucosas.
Disbiosis intestinal-premeabilidad intestinal.

Tóxicos: internos y externos ("hogar sin tóxicos", detoxificación). Polimorfismos de detoxificación.

Micotoxinas, metales pesados...

Reactivación o primoinfección de virus herpes.



Abordaje de pacientes con infecciones de repetición

Analíticas recomendadas:

Hemograma, bioquímica.

Perfil de virus lentos: Epstein barr, CMV, Herpes I y II, Zóster..

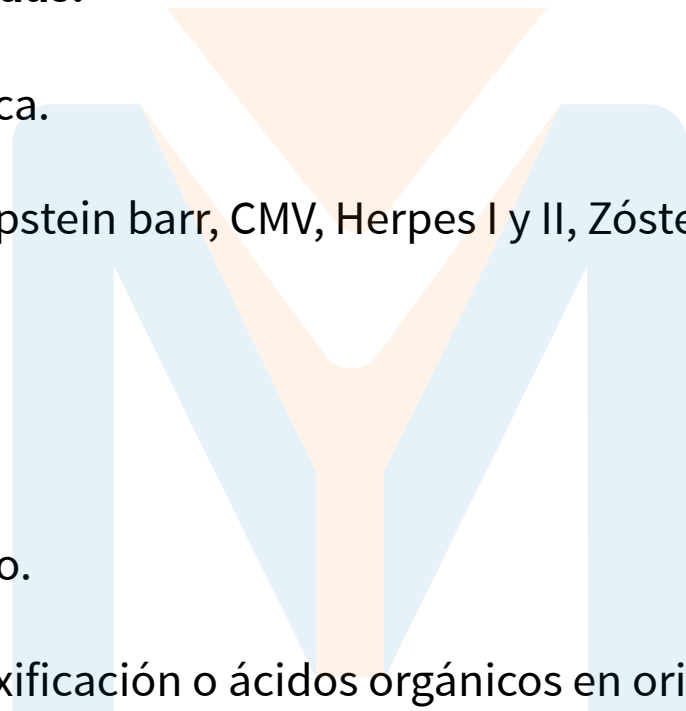
Tipaje linfocitario.

Estudio intestinal.

Análisis metales en pelo.

Polimorfismos de detoxificación o ácidos orgánicos en orina.

Micotoxinas en orina.



Abordaje de pacientes con infecciones respiratorias

Exploración:

Constitución, estado de nutrición, e hidratación.

Eczemas, Muguet, dermatitis pañal, dientes, uñas y pelo.

Auscultación cardíaca y pulmonar, abdomen; distensión, borborismo, masas, hepatomegalia, o esplenomegalia.

ORL: faringe, oídos, hipertrofia adenoidea, o amigdalar, otitis serosas, adenopatías.

Desarrollo psicomotor..





7

PLAN TERAPÉUTICO: MICROINMUNOTERAPIA

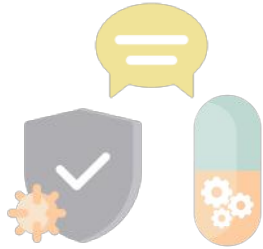


¿Qué es la microinmunoterapia?

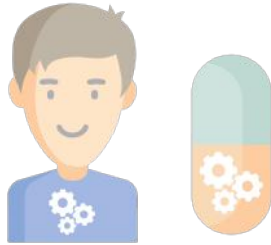
La microinmunoterapia (inmunoterapia en bajas dosis), es un **tratamiento inmunomodulador** dirigido a regular el sistema inmunitario utilizando **sustancias como las citoquinas en bajas dosis**.



¿Por qué microimmunoterapia?









La microimmunoterapia busca tratar el sistema inmunitario en su mismo lenguaje :
mismo idioma, misma dosis.



Cuenta con tratamientos generalmente bien tolerados en todas las edades, que ayudan a realizar un trabajo de fondo, cuando existe desequilibrio inmunitario.

6 razones por las que la microimmunoterapia es útil en Pediatría

-  Alivia los síntomas de la infección aguda, y el agotamiento asociado a la infección.
-  Al dirigirse a regular la inmunidad de base, previene las complicaciones derivadas de la infección y ejerce un efecto a largo plazo, ayudando a reducir el número de episodios infecciosos y el uso sistemático de antibióticos.
-  El sistema inmune de los niños está sin entrenar y tiende a responder con aumento de la inflamación. En microimmunoterapia contamos con herramientas para modular los principales mediadores inflamatorios de forma suave y respetuosa con el organismo de los pequeños.
-  De interés especialmente cuando se dan infecciones de repetición y existen signos de inmunodeficiencia (el tratamiento sintomático no es suficiente)
-  En microimmunoterapia existen fórmulas específicas para ayudar al sistema inmune a mantener bajo control los herpesvirus.
-  La forma de administración resulta fácil para los niños y hay adherencia al tratamiento.

Particularidades del tratamiento: Secuencial y sublingual

Secuencial: La respuesta inmunitaria se caracteriza por **una serie de eventos**, estrictamente regulados, en los que diferentes tipos celulares se activan o desactivan, secretando mediadores **de forma secuencial y organizada en el tiempo**.

Las fórmulas de microinmunoterapia también **siguen una secuencia específica** con el fin de imitar la cascada de eventos de la reacción inmunitaria.

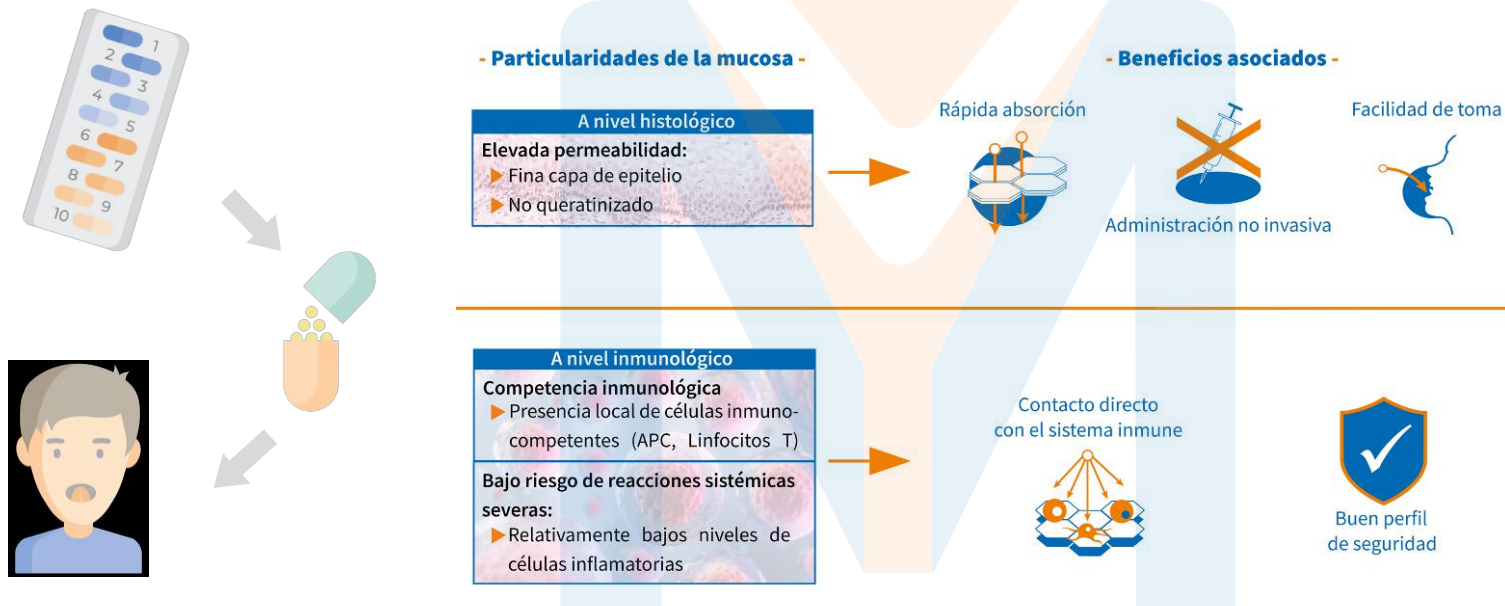


El medicamento se toma siguiendo un orden.



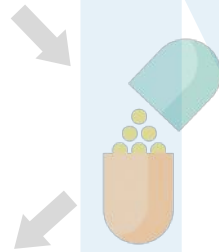
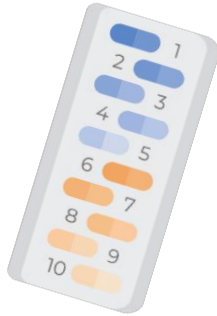
Particularidades del tratamiento: Secuencial y sublingual

Sublingual: Se aprovechan las **características inmunocompetentes de la mucosa sublingual** en el modo de **administración**.



➔ Se depositan los glóbulos debajo de la lengua hasta su completa disolución.

Importante recordar al paciente: administración sublingual

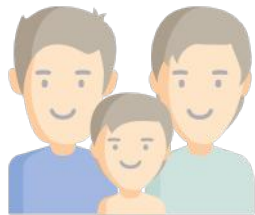


Coger cualquiera de los tres blisters que hay en la caja. Empezar por la cápsula número 1 y **respetar el orden numérico** hasta llegar a la 10.

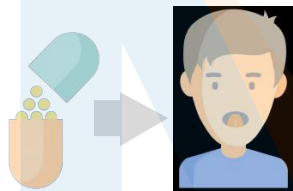
Abrir la cápsula con la cabeza hacia arriba para no derramar su contenido (glóbulos).

Depositar los glóbulos **debajo de la lengua** hasta su total disolución.

Beneficios de las fórmulas de microimmunoterapia



Adaptado a todo
tipo de pacientes



Facilidad de toma



Buena
tolerabilidad



Compatible con otros
tratamientos

Sinergia con otros tratamientos



- Antibióticos
- Antivirales
- Antigripales

Fórmula EID: Campos de aplicación en Pedriatría

En infecciones de repetición, tanto en tratamiento como en prevención:

- Infecciones virales, agudas y crónicas.
- Convalecencia.
- Prevención infecciones: guardería, estacional, etc.
- Infecciones oportunistas.
- Estados de inmunodeficiencia (hiporreactividad inmunitaria)



En base a la práctica y experiencia clínica de los médicos de las asociaciones internacionales de microimmunoterapia (AEMI, IFMI, MeGeMIT)

¿Por qué utilizar la fórmula EID?

Fórmula EID

Apoya a la inmunidad innata y adaptativa, aporta un soporte inmunitario de base.







Contrarrestar los mecanismos que alteran o inactivan la defensa antimicrobiana, evitando la sobre-activación inmune.

Aumentar la actividad fagocítica y potenciar la secreción de citoquinas proinflamatorias (favorece Th1)

Para prevenir infecciones en niños, adultos y mayores es recomendable tomarlo de 1 a 3 meses a partir de septiembre. Se puede utilizar en sinergia y conjuntamente con otros tratamientos (antivirales, antigripales, antibióticos...)

Fórmula EID: Posología*

Sistema inmunitario en hiporreactividad

2-4		al día 	Hasta desaparición de los síntomas.
1		al día 	De 3 a 6 meses.
1		al día 	En prevención de ORL (de sept./oct.a ene./feb.)

**Elaborado en base a la práctica y experiencia clínica de los médicos de las asociaciones internacionales de microinmunoterapia (AEMI, IFMI, MeGeMIT)*

Fórmula EBV: Campos de aplicación en Pediatría

- Mononucleosis infecciosa
- Patologías asociadas a reactivación del Epstein-Barr.



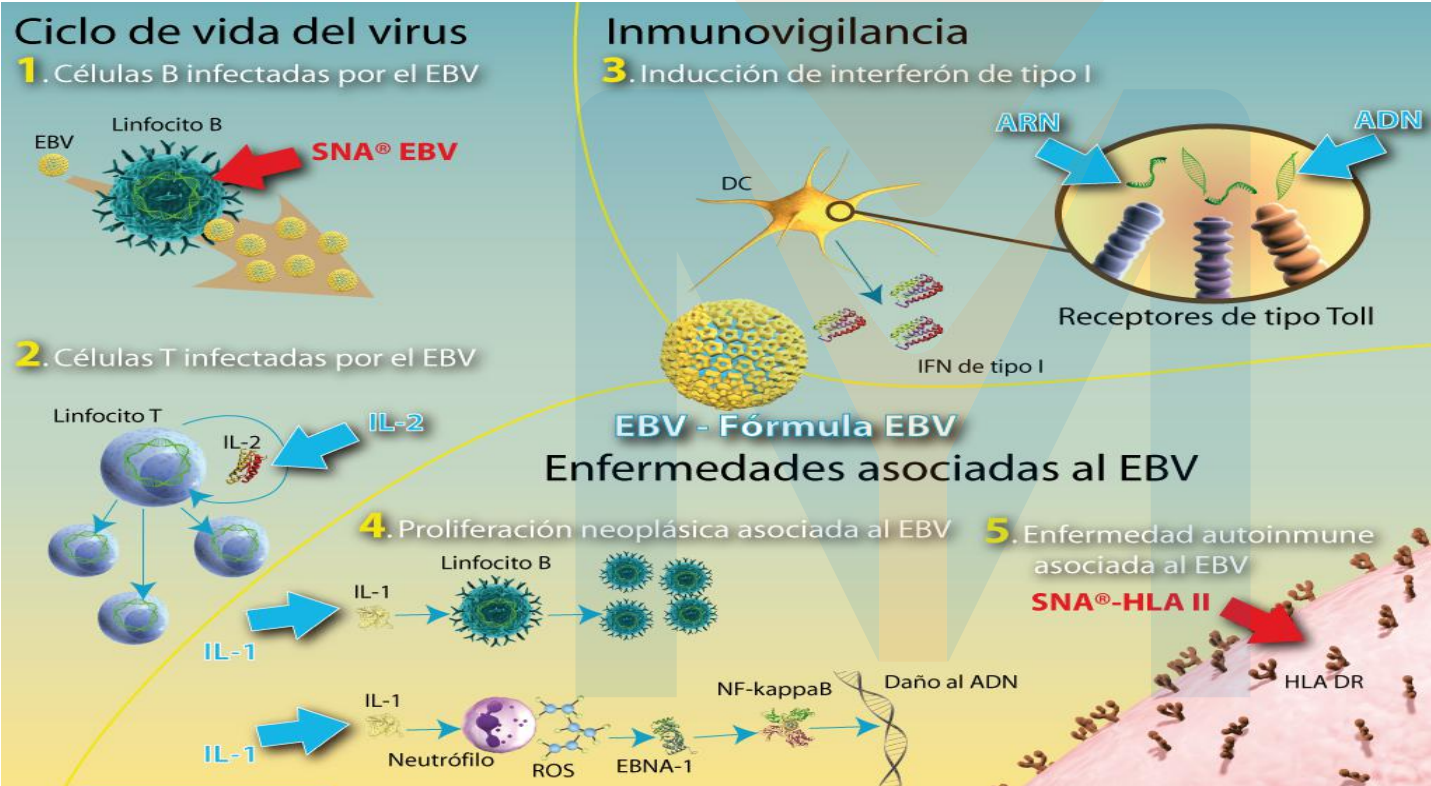
El EBV es uno de los herpesvirus que suele estar detrás de las infecciones respiratorias recurrentes en los niños.



En base a la práctica y experiencia clínica de los médicos de las asociaciones internacionales de microinmunoterapia (AEMI, IFMI, MeGeMIT)



La microimmunoterapia en el EBV: Fórmula EBV



Sustancias activas con objetivo modulación al alza.

Sustancias activas con objetivo mantenimiento.

Sustancias activas con objetivo modulación a la baja.

¿Por qué utilizar la fórmula EBV?

Fórmula EBV



Estimula una **respuesta inmune** eficiente contra el EBV.



Frena la **multiplicación** del EBV y previene la propagación de célula a célula.



Permite **controlar la infección persistente** por EBV y las enfermedades asociadas con la fase viral lítica y latente

Fórmula EBV: Posología*

1-2

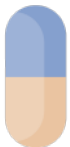


al día



Hasta desaparición de los síntomas.

1



al día



De 6 a 12 meses.

**Elaborado en base a la práctica y experiencia clínica de los médicos de las asociaciones internacionales de microinmunoterapia (AEMI, IFMI, MeGeMIT)*



Fórmula ARTH

Objetivos de las sustancias activas:

Regulación a la baja:

Interleuquina 1 (IL-1)

Interleuquina 2 (IL-2)

Factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α)

Ácido Nucleico Específico SNA[®]-HLA I

Ácido Nucleico Específico SNA[®]-HLA II

Ácido Nucleico Específico. SNA[®]-ARTH

Floris I, García-González V, Palomares B, Appel K, Lejeune B. The Micro-Immunotherapy Medicine 2LARTH[®] Reduces Inflammation and Symptoms of Rheumatoid Arthritis In Vivo. Int J Rheumatol. 2020 Jan 23;2020:1594573. doi: 10.1155/2020/1594573.

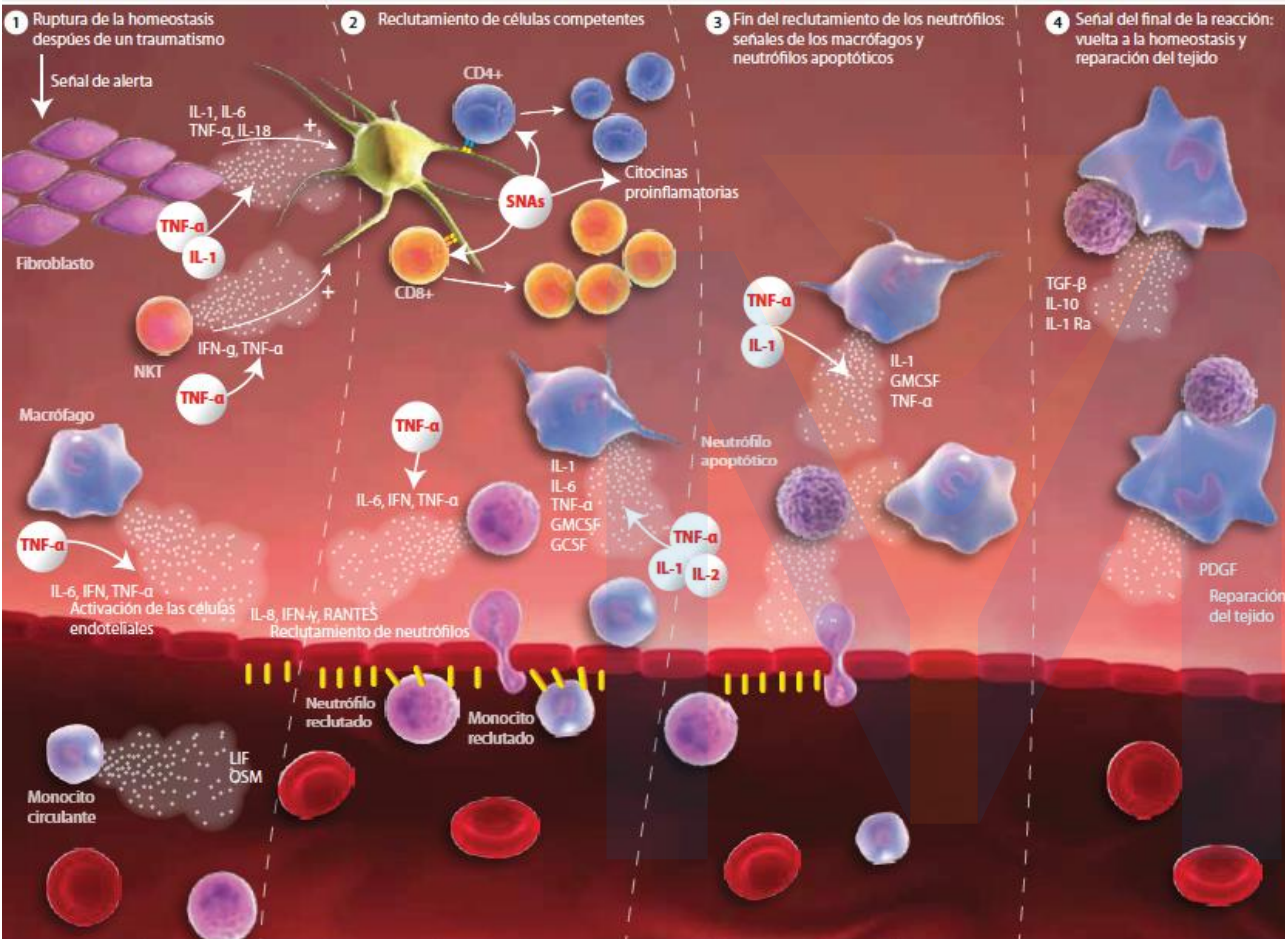
Floris I, Appel K, Rose T, Lejeune B. 2LARTH[®], a micro-immunotherapy medicine, exerts anti-inflammatory effects in vitro and reduces TNF- α and IL-1 β secretion. J Inflamm Res. 2018 Oct 29;11:397-405. doi: 10.2147/JIR.S174326



Microimmunoterapia

www.aemi.es

© 2022 AEMI - Material reservado a profesionales sanitarios



¿Por qué utilizar la fórmula ARTH?

Experiencia clínica con la fórmula ARTH

Fórmula ARTH

Regula específicamente la sobreexpresión de mediadores inflamatorios como la interleuquina 1 (IL-1) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α).

Compatible con la toma de otros medicamentos y puede utilizarse en pautas prolongadas.

Buena tolerabilidad en cualquier tipo de paciente, incluido los niños.

Fórmula ARTH: Posología*

2-4



al día



Inflamación aguda y subaguda

Según criterio del profesional. Hasta remisión de los síntomas.

1-2



al día



Inflamación crónica

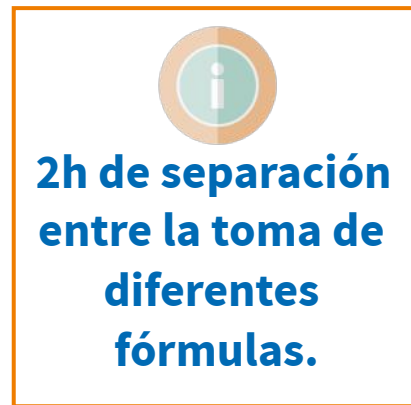
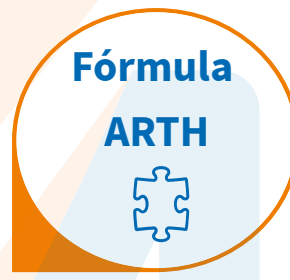
De 3 a 4 meses

**Elaborado en base a la práctica y experiencia clínica de los médicos de las asociaciones internacionales de microimmunoterapia (AEMI, IFMI, MeGeMIT)*



Sinergias en microimmunoterapia

En función del caso clínico, se pueden **combinar varias fórmulas de microimmunoterapia**:





8

CASOS CLÍNICOS



Caso clínico 1



10 años

- Asma severo.
- Tratamiento diario con corticoides inhalados y broncodilatadores. Escasa mejoría, presentando Asma con el ejercicio moderado.
- **Antecedentes familiares:** Madre alergia al polen, hermana de 14 años alérgica a polen y ácaros, asmática.
- Embarazo, normal. Cesárea, lactancia artificial.
- Bronquiolitis al mes de vida, ingresado. Dermatitis atópica, precoz. Estreñimiento desde lactante.
- Adenitis mesentérica, en dos ocasiones.
- Alergia mediada por IgE; pera, caballa, olivo.
- Refiere estreñimiento, dolores abdominales y gases abundantes con mal olor.



Caso clínico 1

Prueba	Resultado	Unidades	Valores de referencia
V.S.1ª hora	3	mm	(1 - 15)

INMUNOLOGIA

Prueba	Resultado	Unidades	Valores de referencia
Transglutaminasa Antic. anti IgA	0.897	U/mL	(Inf. 7.99) Negativo
<i>Con un resultado de Anticuerpos antitransglutaminasa Ig A Negativo, se debe descartar un déficit de Ig A</i>			
Antigliadina deaminada Ac. Ig G	17.5	U/mL	* (Inf. 10)

BIOQUIMICA GENERAL (Tecnología química seca/líquida)

Prueba	Resultado	Unidades	Valores de referencia
Glucosa basal	87	mg/dl	(70 - 110)
Urea	35	mg/dl	(13 - 42)
Creatinina	0.6	mg/dl	(0.52 - 1.06)
Colesterol	177	mg/dl	(115 - 200)
Colesterol HDL	80	mg/dl	* (30 - 70)
Colesterol LDL	88.60	mg/dl	(Inf. 150)
Triglicéridos	42	mg/dl	(20 - 200)
Factor de riesgo (aterogenicidad)	2.21		(Inf. 4.5)
Hierro	115	µg/dl	(39 - 155)
Selenio	67	mcg/L	(40 - 150)
Zinc	97	mcg/dL	(72.6 - 127)
Cobre en suero	72	mcg/dl	(70 - 140)
Ceruloplasmina	25	mg/dL	(22 - 61)



Caso clínico 1

GGT	19 U/L	(8 - 78)
Lactato deshidrogenasa	253 U/L	* (120 - 246)

Indices:

Prueba	Resultado	Unidades	Valores de referencia
Filtrado glomerular estimado (MDRD-4)	199	mL/min/1.73 m ²	(Sup. 90) Filtrado normal (60 - 89.9) Filtrado ligeramente disminuido (30 - 59.9) Filtrado disminuido* (15 - 29.9) Filtrado severamente disminuido* (Inf. 14.99) Fallo renal.*

HLA-DQA1*05: **NEGATIVO**
HLA-DQA1*03: **NEGATIVO**
HLA-DQB1*02: **POSITIVO**
HLA-DQB1*03:02: **NEGATIVO**

Interpretación:

Presenta un solo alelo del heterodímero DQ2.5 (HLA-DQB1*02).

Riesgo genético **MODERADO** de desarrollar Enfermedad Celíaca (en base a los datos que relacionan la enfermedad celíaca y los alelos de riesgo del HLA recogidos hasta el momento)

Hemoglobina glicosilada (Hba1c)

Prueba	Resultado	Unidades	Valores de referencia
%HBA1c NGSP	5.8	%	* (Inf. 5.7) (5.7 - 6.5) Prediabético* (Sup. 6.5) Diabético*
HBA1c IFCC	39.89	mmol/mol	



Caso clínico 1

Prueba	Resultado	Unidades		Valores de referencia
Leucocitos	6.63	10 ³ /μL		(4.8 - 10.8)
Hematíes	4.47	10 ⁶ /μL	*	(4.7 - 6.1)
Hemoglobina	12.6	g/dl	*	(14 - 18)
Hematocrito	38.2	%	*	(42 - 52)
Volumen corpuscular medio	85.5	fl		(80 - 96)
Hemoglobina corpuscular media	28.2	pg		(27 - 32.1)
Concentr. Hb corpuscular media	33	g/dl		(31 - 37)
Indice de anisocitosis	13.8	%		(11.5 - 17.5)
Volumen plaquetar medio	10.8	fl		(7.2 - 13)
Plaquetocrito	0.25	%		(0.120 - 0.360)
Plaquetas	230	10 ³ /μL		(130 - 400)

Fórmula leucocitaria

	Resultado %		Resultado x10 ³ /μl	
Neutrófilos	31.6	(40 - 74)	2.1	(1.90 - 8.0)
Linfocitos	45.9	(18.0 - 45.0)	3.04	(0.90 - 5.20)
Monocitos	10.4	(3.4 - 12.0)	0.69	(0.16 - 1.34)
Eosinófilos	11.8	(0.0 - 7.0)	0.78	(0.00 - 0.80)
Basófilos	0.3	(0 - 1.5)	0.02	(0.00 - 0.20)



Caso clínico 1: Virus herpético (EBV)

Prueba	Resultado	Unidades		Valores de referencia
Citomegalovirus IgG	42.4	U/ml	*	(Inf. 4.99) Negativo (5 - 7.99) Dudoso (Sup. 8) Positivo*
(Técnica de Inmunoanálisis de Quimioluminiscencia)				
Epstein-Barr (cápside viral) Antic IgM	<10.00	U/mL		(Inf. 20) Negativo (20 - 39) Dudoso* (Sup. 40) Positivo*
(Técnica de Inmunoanálisis de Quimioluminiscencia)				
Epstein-Barr (cápside viral) Antic IgG	52.4	U/mL	*	(Inf. 19) Negativo (Sup. 20) Positivo*
(Técnica de Inmunoanálisis de Quimioluminiscencia)				
Epstein-Barr Ac IgG frente a Ag nuclear (EBNA-1)	770	U/mL	*	(Inf. 4) Negativo (5 - 19) Dudoso (Sup. 20) Positivo*
(Técnica de Inmunoanálisis de Quimioluminiscencia)				
Epstein-Barr Ac IgG frente a Ag precoz	<5	U/mL		(Inf. 9) Negativo (10 - 39) Dudoso (Sup. 40) Positivo*
(Técnica de Inmunoanálisis de Quimioluminiscencia)				
Herpes simple I Ac. IgG	0.13	Índice		(Inf. 0.9) *Negativo (0.9 - 1.10) *Zona límite (Sup. 1.10) *Positivo*
ATENCIÓN: En fecha 23/5/2022 este ensayo pasa de realizarse por una nueva técnica de CLIA.				
Herpes simple II Ac. IgG	0.66	Índice		(Inf. 0.9) *Negativo (0.9 - 1.10) *Zona límite (Sup. 1.10) *Positivo*
ATENCIÓN: En fecha 23/5/2022 este ensayo pasa de realizarse por una nueva técnica de CLIA, variando sus rangos de referencia.				
Varicela Zoster Antic IgG	11.69	mUI/mL		(Inf. 50) Negativo (50 - 100) Dudoso (Sup. 100.1) Positivo*
(Técnica de Inmunoanálisis de Quimioluminiscencia)				
Borrelia burgdorferi Ac. IgG	3.6			(Inf. 20) Negativo (20.1 - 25) Zona límite (Sup. 25.1) Positivo*
Parvovirus B19 Anticuerpos IgG	8	Índice	*	(Inf. 0.9) * (0.9 - 1.1) *Zona límite*

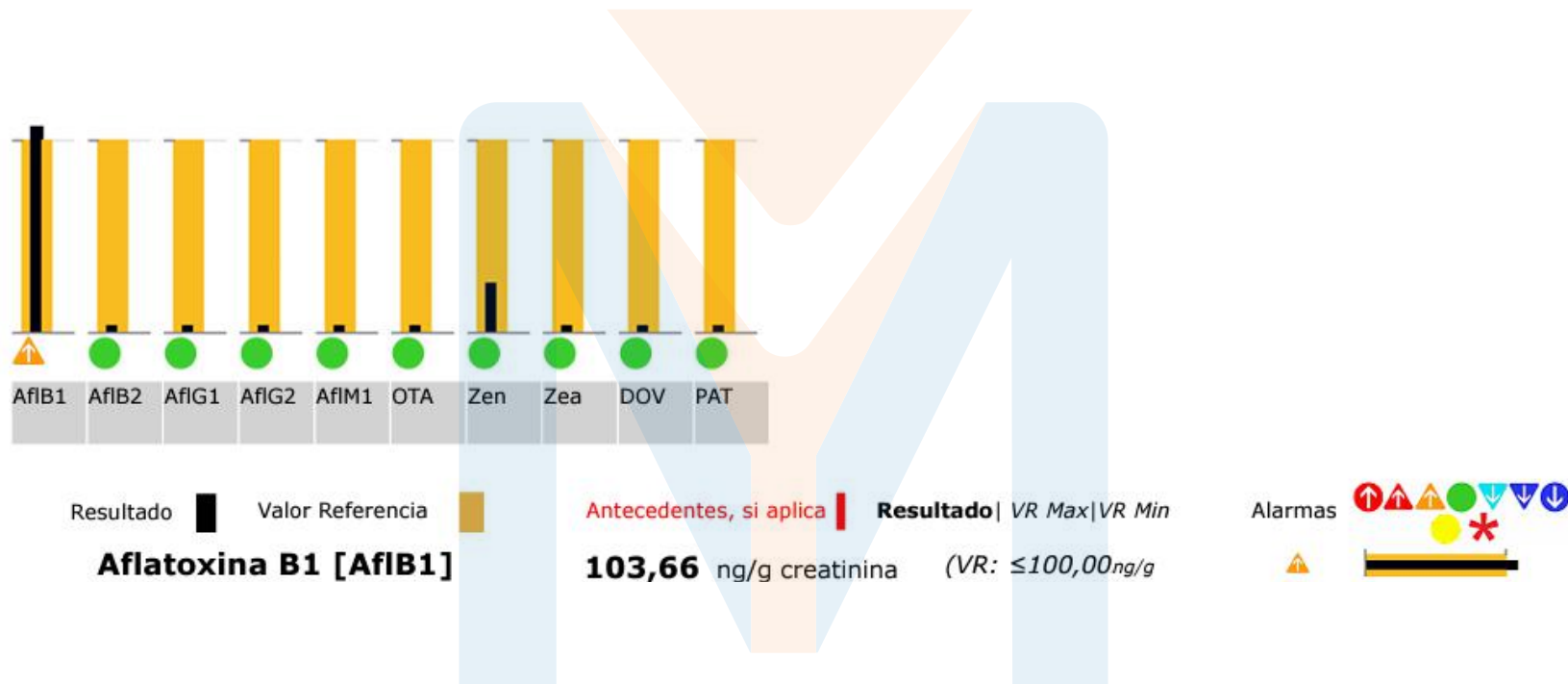


Caso clínico 1: Metales pesados

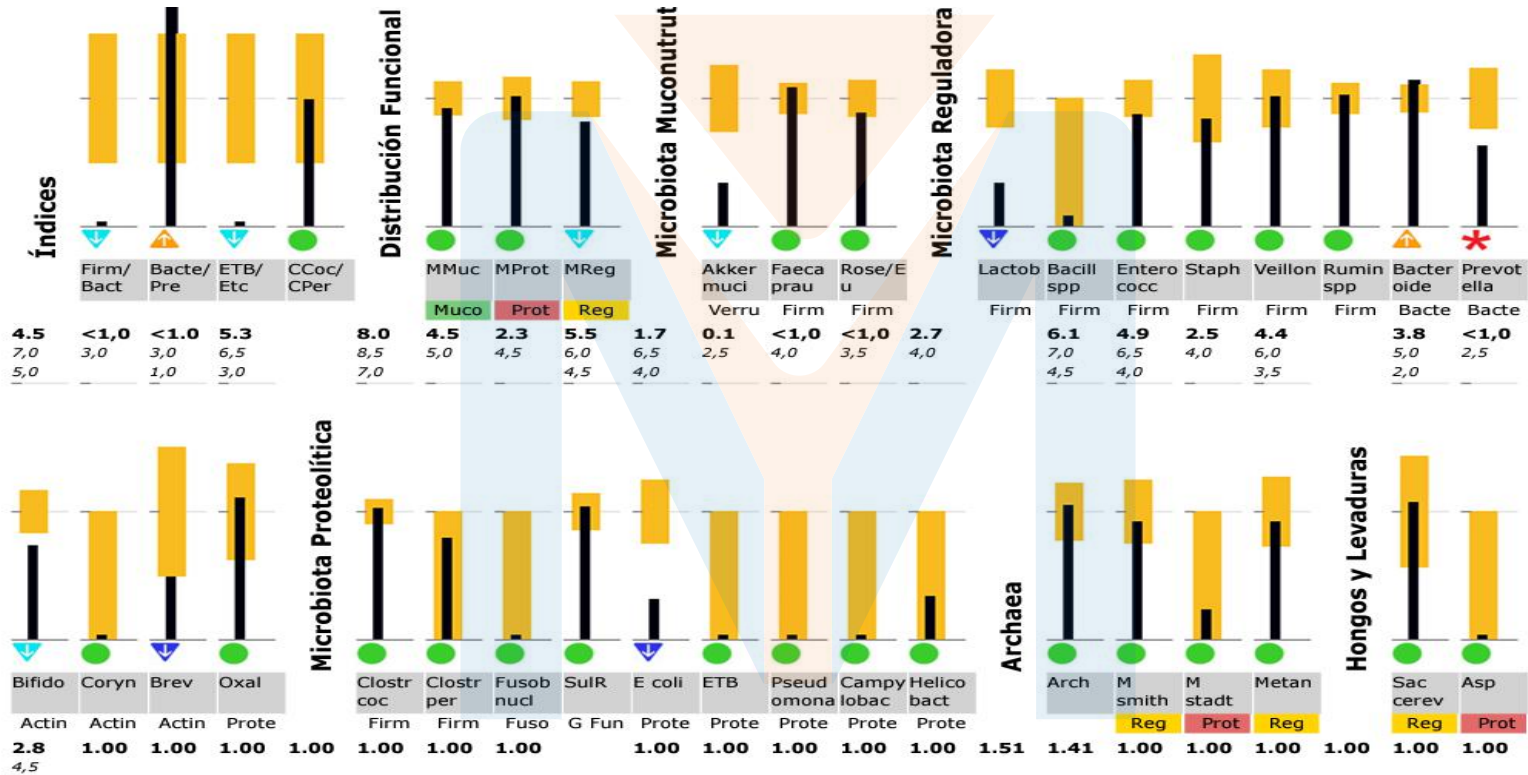
ELEMENTOS TÓXICOS EN CABELLO

Prueba	Resultado	Unidades	Valores de referencia	
Litio	0.02	µg/g cabello	(Inf. 0.10)	
Mercurio	0.34	µg/g cabello	(Inf. 0.90)	
Arsénico	0.14	µg/g cabello *	(Inf. 0.06)	
Cadmio	0.02	µg/g cabello	(Inf. 0.05)	
Plomo	0.87	µg/g cabello	(Inf. 1.00)	
Níquel	0.13	µg/g cabello	(Inf. 0.50)	
Aluminio	10.1	µg/g cabello	(Inf. 14)	
Titanio	0.87	µg/g cabello	(Inf. 1.30)	
Antimonio	0.09	µg/g cabello *	(Inf. 0.06)	
Estaño	0.12	µg/g cabello	(Inf. 1.80)	
Bario	0.87	µg/g cabello	(Inf. 1.50)	
Berilio	<0.01	µg/g cabello	(Inf. 0.02)	
Bismuto	<0.01	µg/g cabello	(Inf. 2.0)	
Uranio	0.56	µg/g cabello *	(Inf. 0.10)	
Talio	<0.001	µg/g cabello	(Inf. 0.02)	
Oro	0.01	µg/g cabello	(Inf. 1.20)	
Plata	0.31	µg/g cabello	(Inf. 0.95)	
Platino	<0.001	µg/g cabello	(Inf. 0.01)	
Tungsteno/Wolframio	<0.05	µg/g cabello	(Inf. 0.5)	

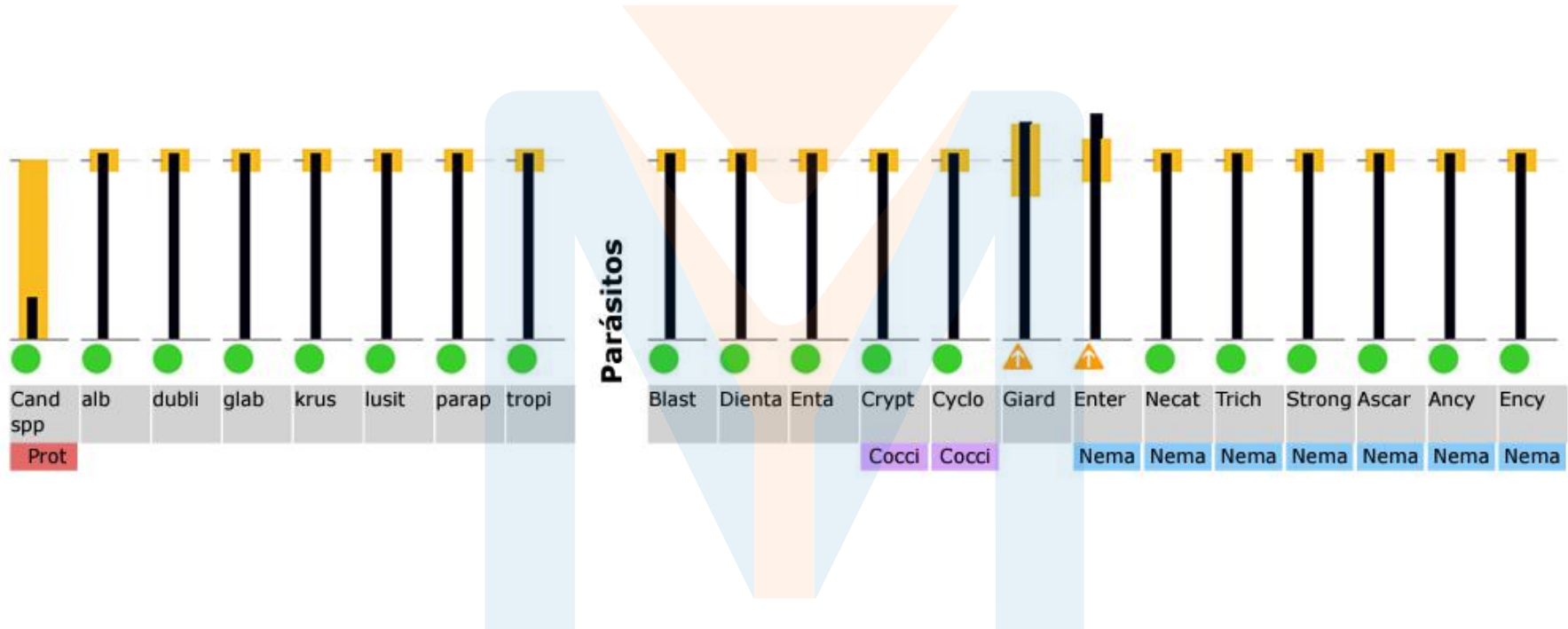
Caso clínico 1: Micotoxinas



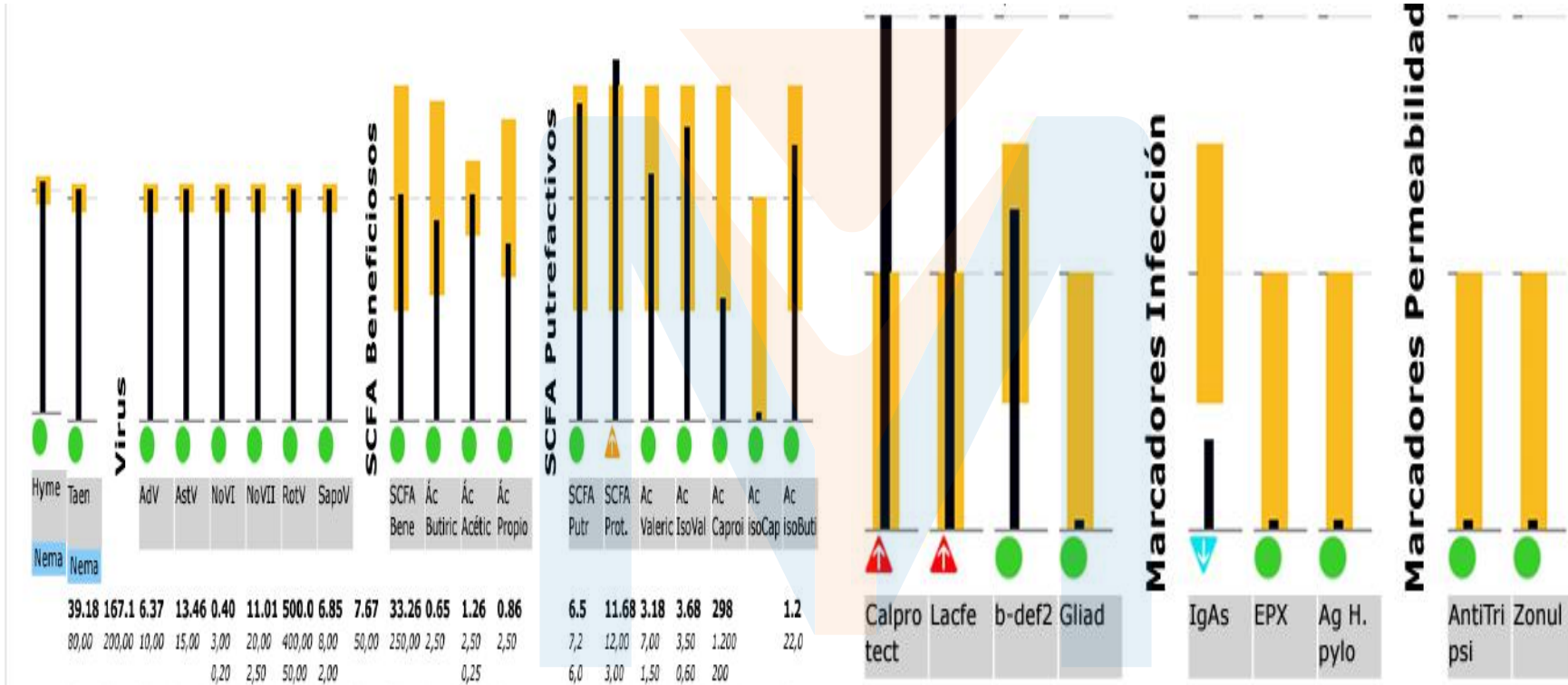
Caso clínico 1: Disbiosis



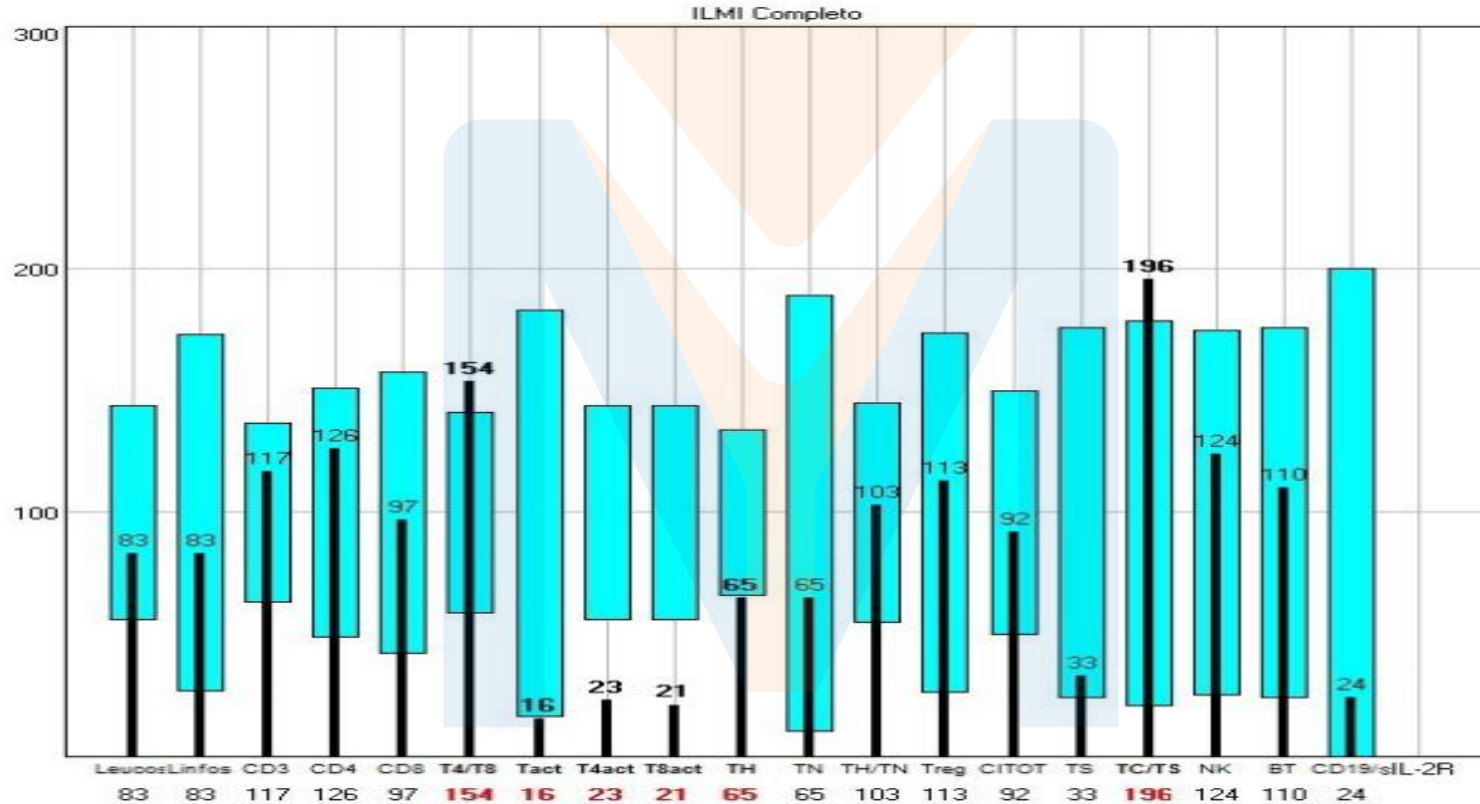
Caso clínico 1: Disbiosis



Caso clínico 1: Disbiosis



Caso clínico 1: Tipaje



Caso clínico 1: Detox-oxidación

Gen	Polimorfismo	SNP	Fenotipos	
CYP1A1	rs4646903	*2	—	↑
CYP1A2	rs2069514	*1C	—	↑
CYP1A2	rs762551	*1F	—	↑
CYP1B1	rs1056836	*3	—	↑

Gen	Polimorfismo	SNP	Fenotipos	
CAT	rs1001179	-262C>T	—	↑
GPX	rs1050450	599C>T	—	↓
NFE2L2	rs6721961	-617T>G	↓	—
NQO1	rs1800566	C609T	—	↓
SOD2	rs4880	Ala16Val	—	↓



Caso clínico 1: Plan terapéutico

- Dieta sin gluten, sin lácteos de vaca, sin soja y sin alérgenos a los que estaba sensibilizado.
- Suplementos de vitamina D, Omega 3/6, polivitamínico, Complejo vitaminas B metiladas, Q10, zinc, cobre, Oligoelementos.
- Tratamiento para la disbiosis intestinal.
- Drenaje y eliminación de tóxicos.
- Aceite de perilla, Quercitina. Disminuir Histamina.
- **Microimmunoterapia:**
 - **Fórmula EID:** 1/1/1 durante 1 mes. Después 1/0/1 durante 3 meses.
 - **Fórmula EBV:** 1/0/1 durante 1 mes. Después 1/0/0 durante 3 meses.



Caso clínico 2

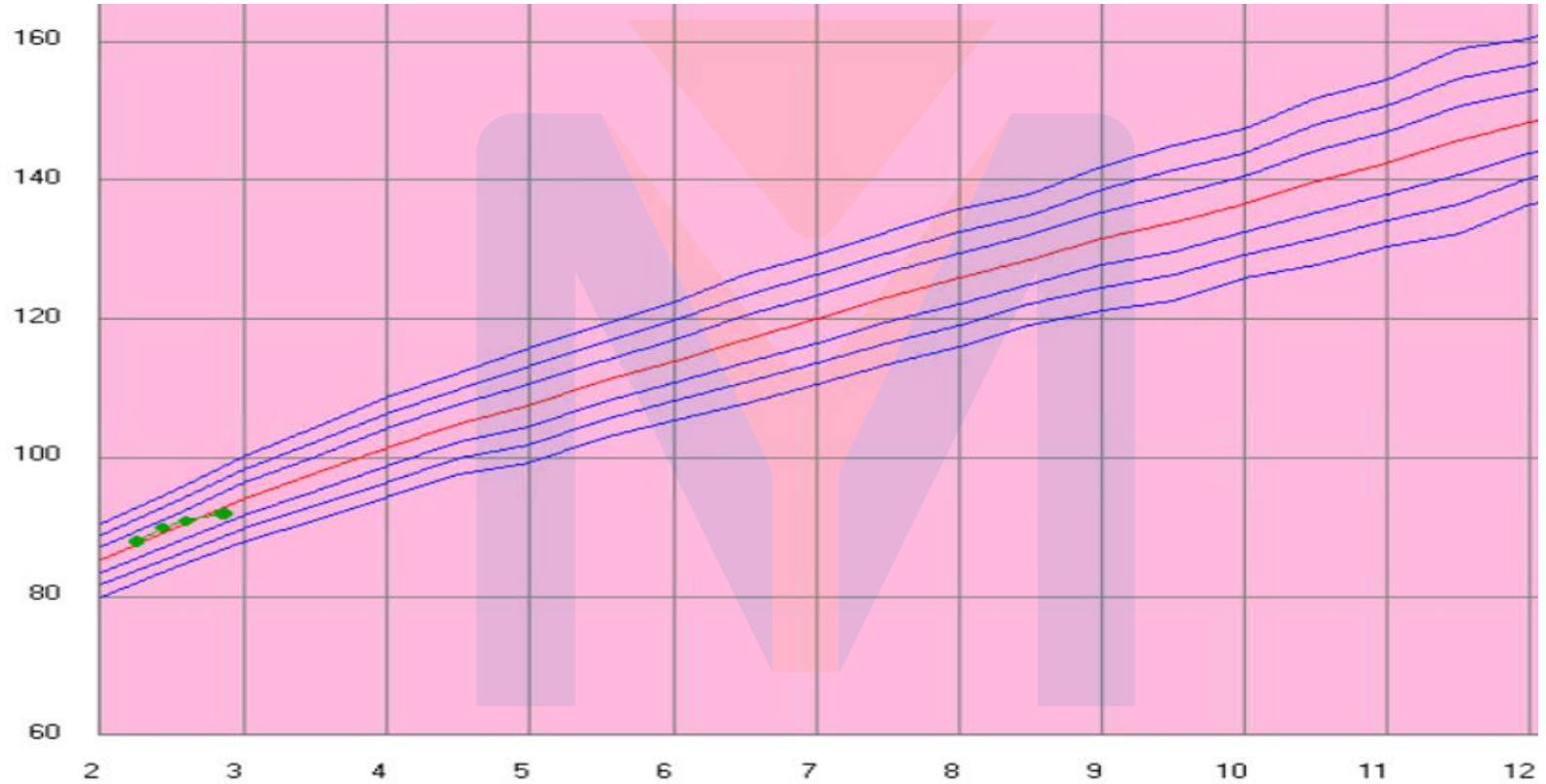


3 años

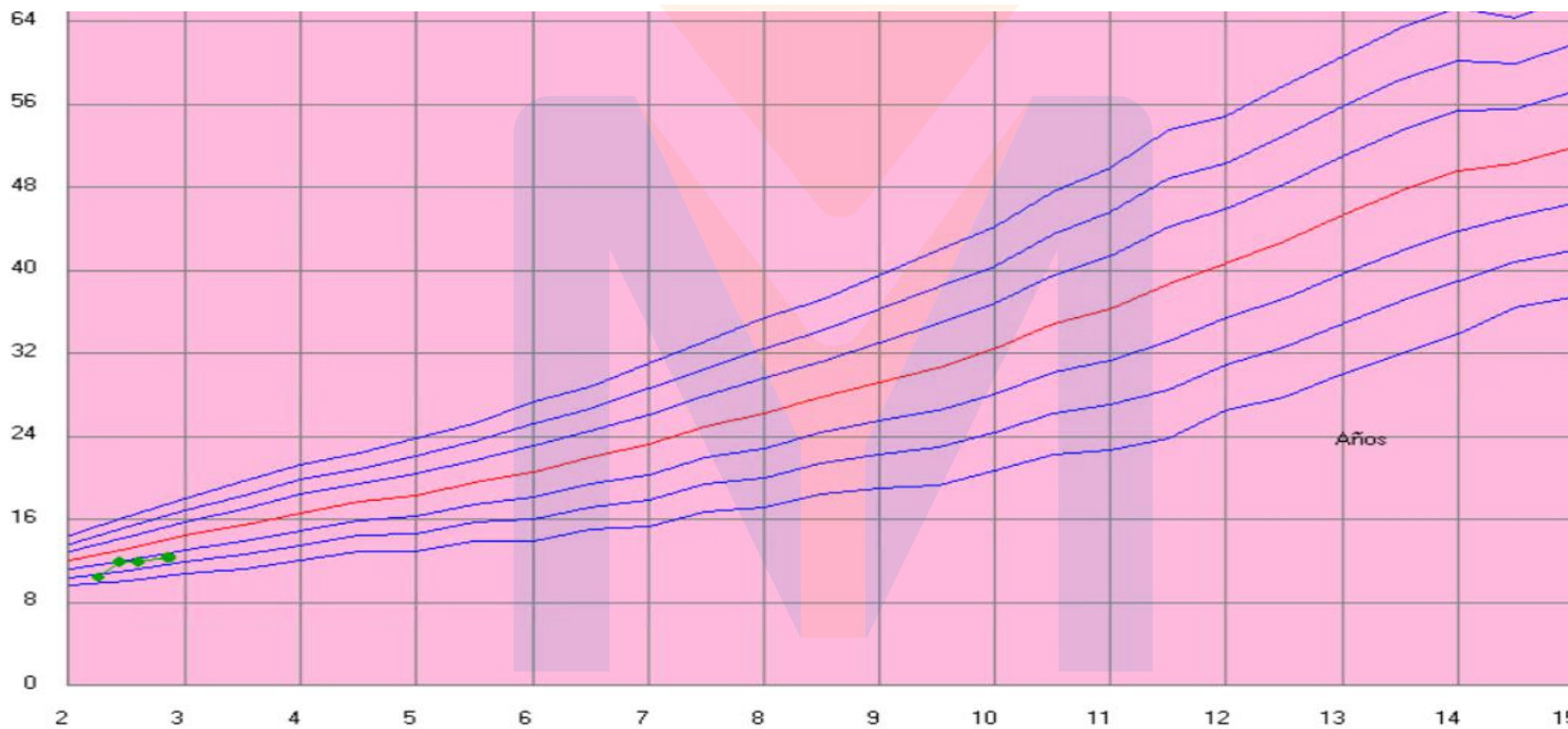
- **OMA de repetición.** Tratamiento con antibioterapia, cirugía de adenoides y drenajes timpánicos.
- FIV, cesárea, BPEG, lactancia artificial, cólicos del lactante y RGE, tratada con Ranitidina durante el primer año de vida.
- Mala ganancia ponderal, diarreas frecuentes, poco apetito.
- Antecedentes familiares: Madre disbiosis intestinal, vómitos durante todo el embarazo, estrés en el trabajo en el embarazo. Herpes frecuentes en el labio. Padre atópico.
- Mononucleosis de adolescente.
- Exploración: Distensión abdominal, poco panículo adiposo. Otitis serosa, drenajes ya eliminados.



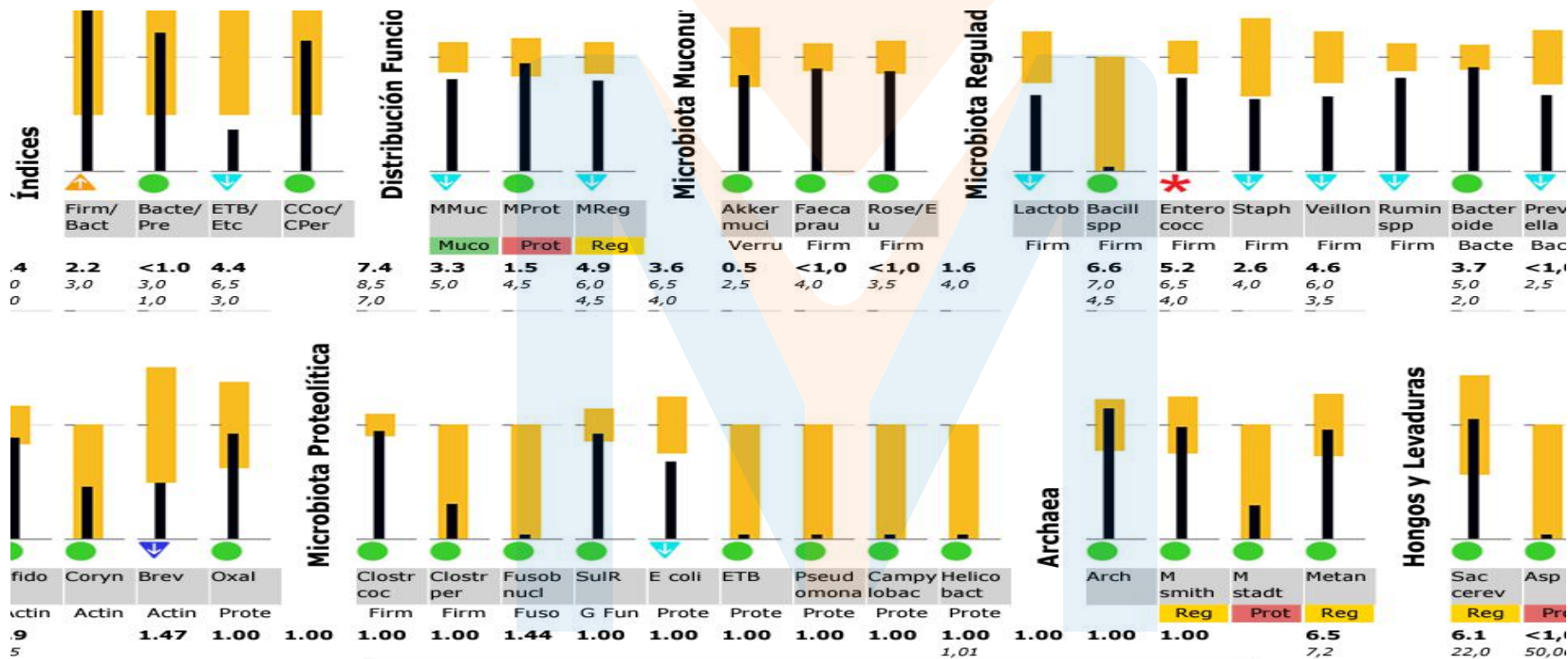
Caso clínico 2: Talla



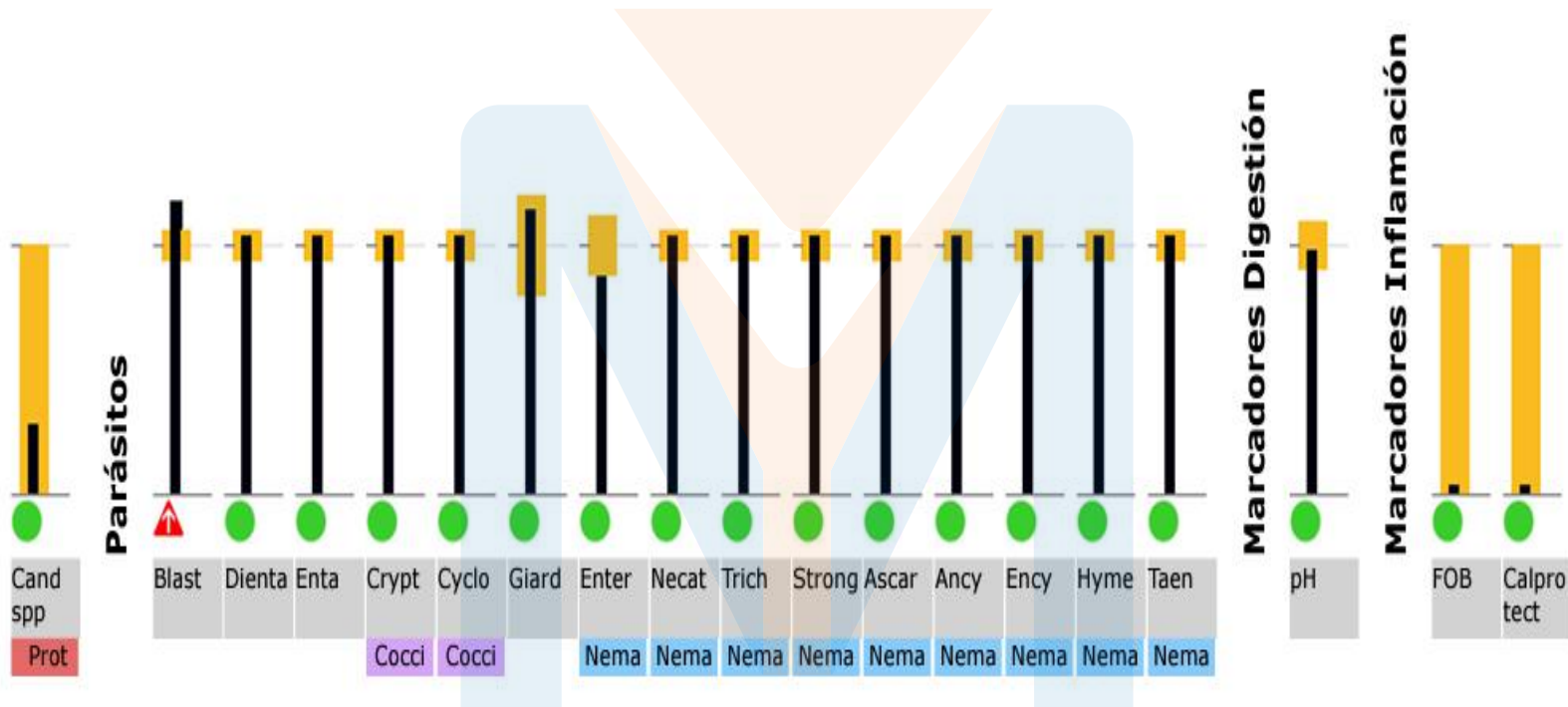
Caso clínico 2: Peso



Caso clínico 2: Disbiosis



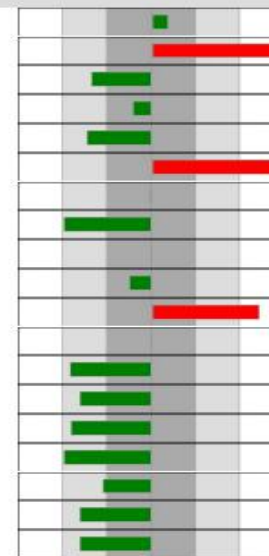
Caso clínico 2: Parásitos



Caso clínico 2: Metales pesados

ELEMENTOS TÓXICOS EN CABELLO

Prueba	Resultado	Unidades	Valores de referencia
Litio	0.06	µg/g cabello	(Inf. 0.10)
Mercurio	1.72	µg/g cabello	* (Inf. 0.90)
Arsénico	0.01	µg/g cabello	(Inf. 0.06)
Cadmio	0.02	µg/g cabello	(Inf. 0.05)
Plomo	0.14	µg/g cabello	(Inf. 1.00)
Níquel	0.60	µg/g cabello	* (Inf. 0.50)
Aluminio	6.9	µg/g cabello	(Inf. 14)
Titanio	<0.01	µg/g cabello	(Inf. 1.30)
Antimonio	0.03	µg/g cabello	(Inf. 0.06)
Estaño	0.68	µg/g cabello	(Inf. 1.80)
Bario	1.67	µg/g cabello	* (Inf. 1.50)
Berilio	<0.01	µg/g cabello	(Inf. 0.02)
Bismuto	0.09	µg/g cabello	(Inf. 2.0)
Uranio	0.01	µg/g cabello	(Inf. 0.10)
Talio	<0.001	µg/g cabello	(Inf. 0.02)
Oro	<0.01	µg/g cabello	(Inf. 1.20)
Plata	0.22	µg/g cabello	(Inf. 0.95)
Platino	<0.001	µg/g cabello	(Inf. 0.01)
Tungteno/Wolframio	<0.05	µg/g cabello	(Inf. 0.5)



Caso clínico 2: Analítica

HEMATOLOGIA-HEMOSTASIA

Prueba	Resultado	Unidades		Valores de Referencia
Leucocitos	6.67	10 ³ /μL		(4.8 - 10.8)
Hematíes	4.28	10 ⁶ /μL		(4.2 - 5.4)
Hemoglobina	13.8	g/dl		(12 - 16)
Hematocrito	45.4	%		(37 - 47)
Volumen corpuscular medio	106.1	fl	*	(81 - 99)
Hemoglobina corpuscular media	32.2	pg	*	(27 - 32.1)
Concentr. Hb corpuscular media	30.4	g/dl	*	(32 - 37)
Indice de anisocitosis	13.8	%		(11.5 - 17.5)
Volumen plaquetar medio	10.4	fl		(7.2 - 13)
Plaquetocrito	0.26	%		(0.120 - 0.360)
Plaquetas	253	10 ³ /μL		(130 - 400)

Fórmula leucocitaria

	Resultado %		Resultado x10 ³ /μl	
Neutrófilos	55.3	(40 - 74)	3.68	(1.90 - 8.0)
Linfocitos	37	(19.0 - 48.0)	2.47	(0.90 - 5.20)
Monocitos	5.4	(3.4 - 12.0)	0.36	(0.16 - 1.34)
Eosinófilos	1.9	(0.0 - 7.0)	0.13	(0.00 - 0.80)
Basófilos	0.4	(0 - 1.5)	0.03	(0.00 - 0.20)



Caso clínico 2: Virus herpéticos (EBV)

VIRUS	
Anticuerpos anti Epstein Barr VCA IgG	
Resultado	>750 U/mL
Interpretación	Positivo
Negativo: < 20 U/mL Positivo: > 20 U/mL	
Anticuerpos anti Epstein Barr VCA IgM	
Resultado	<10 U/mL
Interpretación	Negativo
Negativo: < 20 U/mL Indeterminado: 20-40 U/mL Positivo: > 40 U/mL	
Ac Epstein Barr Ag nuclear IgG	
Resultado	27.7 U/mL
Interpretación	Positivo
Valores esperados: Negativo: <5 U/mL Indeterminado: 5-20 U/mL Positivo: >20 U/mL	
La positividad de Ac EBV ag nuclear indica infección pasada y recuperada.	
Anticuerpos anti Herpes Simplex 1 IgG	
Resultado	10.9 Índice
Interpretación	Positivo
Negativo : < 0,8 Indeterminado: 0,8 - 1,1 Positivo : > 1,1	
Anticuerpos anti Herpes Simplex 1 IgM	
Resultado	0,89 Índice
Interpretación	Negativo
Negativo : índice <1,1	
Anticuerpos anti Herpes Simplex 2 IgG	
Resultado	5,35 Índice
Interpretación	Positivo
Negativo : < 0,8 Indeterminado: 0,8 - 1,09 Positivo : >= 1,1	

Caso clínico 2: Plan terapéutico

- Estrategia terapéutica enfocada a mejorar la inmunidad de mucosas.
- Evitar resistencia a antibióticos
- Apoyo Nutricional.
- Drenaje-detoxificación.
- Apoyo intestinal
- Gestión emocional. Proponer hábitos de vida saludables (alimentación saludable, ejercicio, horas de sueño suficientes).
- Sueño.
- Tratamiento antiviral.
- Limpieza de micotoxinas, metales pesados...
- Tratamiento sintomático no agresivos, disminuir uso AB, corticoides e inmunosupresores.



Caso clínico 2: Plan terapéutico

Polimorfismos detoxificación

EXPOSICIÓN	FASE I	FASE II	TOXICIDAD
↑	↑ Rápida	↓ Lenta	↑↑↑
		Normal	↑↑
	Normal	↓ Lenta	↑
		Normal	↓
↓	↑ Rápida	↓ Lenta	↑
		Normal	↓
	Normal	↓ Lenta	↓↓
		Normal	↓↓↓

Caso clínico 2: Plan terapéutico

- Dieta sin gluten, sin lácteos de vaca, sin soja y sin alérgenos a los que estaba sensibilizado.
- Suplementos de vitamina D, Omega 3/6, polivitamínico, Q10, Zinc, Complejo vitaminas B metiladas, cobre, oligoelementos.
- Tratamiento de la disbiosis intestinal.
- Drenaje y eliminación de tóxicos.
- Aceite de perilla, Quercitina, disminuir histamina.
- **Microinmunoterapia:**
 - **Fórmula EID:** 1/0/1 durante un mes. Después, 1/0/0 durante 3 meses.
 - **Fórmula ARTH:** 1 cápsula al día durante dos meses.
 - **Fórmula EBV:** 1/0/1 durante 1 mes. Después 1/0/0 durante 3 meses.





9

CONCLUSIONES



Conclusiones

- Las infecciones respiratorias son la principal causa de consulta pediátrica, en urgencias. Y causa frecuente de antibioterapia innecesaria, en muchas ocasiones. Siendo la **OMA**, la **primera causa de uso de antibióticos en niños**. La mayoría son víricas.
- Conviene **descartar** la participación de los **virus herpes**, sobre todo en IRA recurrentes.
- Características de la inmunidad en niños:
- El primer paso es **disminuir la inflamación de las mucosas respiratorias**, asociada a la inflamación del MALT.
- **Inmunoregulación** en niños: tendencia Th1 disminuida, TH2 aumentada.



Conclusiones



La **microimmunoterapia** es una gran herramienta terapéutica en pediatría **especialmente en niños con infecciones de repetición**:

- Se enmarca en un **abordaje integrativo** y no un tratamiento sintomático aislado.
- Ejerce un **tratamiento de fondo** y de forma suave para el organismo de los niños.
- Ayuda a **evitar el uso sistemático de otros tratamientos** con efectos secundarios más importantes.
- Trata los síntomas pero también ejerce **efectos a largo plazo**, ayudando a prevenir los episodios infecciosos, reducir su frecuencia y las complicaciones derivadas.
- Es **fácil de tomar** para los pequeños y presenta una buena adherencia al tratamiento.



Fórmula ARTH

¿Cómo adquirir este medicamento?

Nombre comercial del medicamento: **2LARTH**

Se puede comprar en **farmacias online en Bélgica:**

- Corbiopharm: <https://www.pharmaciecorbion.be>
- Luxpharma: <https://www.luxpharma.be>

(Temporalmente no disponible en España)



¿Tienes preguntas, dudas?

Te ayudamos a entender, nadie mejor que tú para valorar globalmente a tu paciente.



Servicio de asesoramiento
clínico en microimmunoterapia



¡GRACIAS POR SU ATENCIÓN!

Encuentre más recursos sobre la aplicación de la microimmunoterapia en la [página web de AEMI](#):



Regístrese en el espacio profesional

Síguenos en **redes sociales**



Suscríbase a la **newsletter**

