

Volumen 13/Número 2
ISSN 1409 - 0090 / 1999
Suplemento 52 - 90

Acta Pediátrica Costarricense

*Organo oficial de la
Asociación Costarricense de Pediatría*

Editor: Dra. María Luisa Avila Agüero

*I Curso de Actualización en Vacunas.
19-21 Mayo 1999
Hotel San José Palacio
San José, Costa Rica*

Acta Pediátrica Costarricense

Organo oficial de la Asociación Costarricense de Pediatría

Director

Dr. Efraín Artavia Loría

Asistente Servicio de Endocrinología
Hospital Nacional de Niños
Profesor de Pediatría
Universidad Autónoma de
Centroamérica

Infectólogo, Profesor de Pediatría
Universidad Autónoma de
Centroamérica

Dra. María de los Angeles Umaña
Pediatra, Profesora de Pediatría
Universidad de Costa Rica

Editor - Jefe

Dr. Ramón Rivera Brenes

Asistente Unidad de Cuidados
Intensivos
Hospital Nacional de Niños
Profesor de Pediatría
Universidad Autónoma de
Centroamérica

Consejo Editorial

Dra. Seidy Robles

Pediatra, Ultrasonografista
Servicio de Radiología, HNN

Dra. Carla Odio Pérez

Pediatra, Infectóloga
Servicio de Medicina 3, HNN

Dr. Rafael Jimenez, MQc

Laboratorio de Investigación, HNN

Dra. Olga Arguedas Arguedas

Pediatra, Inmunóloga
Servicio de Inmunología, HNN

Dra. Damaris Quirós

Farmacéutica, HNN

Dr. Francisco Lobo Sanahuja

Cirujano-Pediatra
Jefe servicio de Oncología, HNN

Dra. Ivette García Mena

Pediatra, Servicio de Oncología,
HNN

Editora:

Dra. María L. Avila-Agüero

Pediatra Infectóloga
Servicio de Infectología
Hospital Nacional de Niños
Profesora de Pediatría de la Universidad Autónoma
de Centro América
Directora del Post-grado de
Infectología Pediátrica de la
Universidad de Costa Rica

Director fundador

Dr. Rodolfo Hernández Gómez

Nefrólogo, Pediatra
Director Cátedra de Pediatría
Universidad Autónoma de
Centroamérica

Editores invitados:

Dra. Teresita Somogyi PhD

Microbióloga, Viróloga y
Bacterióloga
Facultad de Microbiología
Universidad de Costa Rica

Editores Asociados

Dr. Adriano Arguedas Mohs

Dr. Oscar Porras Madrigal PhD
Pediatra Inmunólogo

Jefe del Servicio de Inmunología

Hospital Nacional de Niños
Director de la Catedra de Pediatría
de la Universidad Ibero Americana

Dr. Marco Luis Herrera
Microbiólogo, Bacteriólogo
Laboratorio Clínico

Hospital Nacional de Niños
Profesor de Microbiología
Universidad Autónoma de Centro
América

Dra. Libia Herrero PhD
Microbióloga, Virologa
Decana de la Facultad de
Microbiología
Universidad de Costa Rica

Acta Pediátrica Costarricense

1409-0090/99/13-02

Contenido

ARTICULOS

Bases moleculares del reconocimiento de los antígenos	52
Bruno Lomonte	
Métodos moleculares para el desarrollo de vacunas ...	55
Fernando García	
Poliomielitis: Estrategias vacunales	60
Teresita Somogyi	
Vacuna Difteria, Tosferina y Tétanos	64
Arturo Abdelnour	
Vacunas para Cólera y Fiebre Tifoidea	65
Marco Herrera	
Vacunas para Citomegalovirus	68
Wilbert Alfaro-Bourrouet	
Vacuna contra el virus de la influenza	71
Libia Herrero	
Vacunas contra el virus de la inmunodeficiencia humana	73
.....	
Mauricio Frajman	
Vacunas contra hepatitis A y B	75
Lisette Taylor	
Vacuna contra la Malaria: Una sinopsis	78
Misael Chinchilla	

Vacunas contra meningococo: estado actual y futuras posibilidades	81
María Luisa Avila	
Vacuna de Rotavirus	85
Arturo Abdelnour	
Inmunización contra Streptococcus pneumoniae	86
Marco Herrera	
Vacunas para Virus Respiratorio Sincial	71
Wilbert Alfaro-Bourrouet	



ARTICULOS ORIGINALES

- Microbiología de la otitis media aguda en niños costarricenses..... 7
Adriano Arguedas, Cecilia Loaiza, Alexandra Pérez, Felix Vargas, Marco Herrera, Guillermo Rodríguez, Alvaro Gutiérrez, Edgar Mohs
- Cambio en la concentración de Hemoglobina después de una transfusión con dos diferentes dosis de glóbulos rojos empacados: estudio prospectivo, controlado, randomizado..... 12
Denia Ramírez, Ramón Rivera
- Tuberculosis: revisión de los últimos 10 años en el Hospital Nacional de Niños..... 17
Kathia Valverde, Manuel Soto, Ma de los Angeles Umaña, Oscar Castro
- Una alternativa al manejo de la fimosis..... 21
David Carmona
- Malrotación intestinal: estudio comparativo entre hallazgos clínicos, radiológicos e intraoperatorio..... 27
Diego Mesa, Juan Carlos Corrales, Norma Ceciliano
- Evolución clínico patológica de los pacientes pediátricos manejados en la unidad de Dengue del Hospital Monseñor Sanabria de Puntarenas..... 33
Genaro Suárez
- Impacto de un sistema de control de antibióticos sobre el uso de los mismos: un estudio prospectivo... 39
Laura Alvarez, Carla Odio, Manuel Cordero, Gloria Arias

CASO CLINICO

- Riñón intratorácico: reporte de caso..... 47
Rodolfo Hernández, Mario Romero, Marcela Hernández, Max Figueroa

COMUNICACIÓN CORTA

- Evaluación de la técnica de inhalación en niños asmáticos..... 50
Flory Hidalgo, José Chavarría
- CONGRESOS COSTA RICA 1999 – PROGRAMA..... 52

ARTÍCULO

Bases moleculares del reconocimiento de los antígenos	52
Bruno Lomonte	
Métodos moleculares para el desarrollo de vacunas ...	55
Fernando García	
Poliomielitis: Estrategias vacunales	60
Teresita Somogyi	
Vacuna Difteria, Tosferina y Tétanos	64
Arturo Abdelnour	
Vacunas para Cólera y Fiebre Tifoidea	65
Marco Herrera	
Vacunas para Citomegalovirus	68
Wilbert Alfaro-Bourrouet	
Vacuna contra el virus de la influenza	71
Libia Herrero	
Vacunas contra el virus de la inmunodeficiencia humana	73
Mauricio Frajman	
Vacunas contra hepatitis A y B	75
Lissette Taylor	
Vacuna contra la Malaria: Una sinopsis	78
Misael Chinchilla	
Vacunas contra meningococo: estado actual y futuras posibilidades	81
María Luisa Avila	
Vacuna de Rotavirus	85
Arturo Abdelnour	
Inmunización contra Streptococcus pneumoniae	86
Marco Herrera	
Vacunas para Virus Respiratorio Sincial	89
Wilbert Alfaro-Bourrouet	

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

Avances en el uso de lípidos en nutrición parenteral y enteral	96
Cesar Muñoz	
Manejo de la meningitis por Streptococcus pneumoniae en una era de resistencia a la penicilina .	102
Carla Odio, Rodolfo Hernández, María Luisa Avila	
Nuevos conceptos en el manejo de los pacientes pediátricos mordidos por serpientes venenosas	107

María Luisa Avila

ARTICULOS ORIGINALES

Estreñimiento y encopresis: epidemiología y terapéutica actual	110
Jader Rojas, Carlos Jiménez, Alfredo Mora, Alejandro Calzada	
Miastenia en niños	115
Alia Kosakova, Roberto Brian	

ARTICULOS ESPECIALES

El consentimiento libre e informado en pediatría: Un aporte para la discusión desde los derechos de los niños, niñas y adolescentes	118
Freddy Ulate	
La neonatología en Costa Rica: Influencia del curso de postgrado en su desarrollo	122
Carlos Castro	

INDICE DE AUTORES

Abdelnour A, 64, 85
Alfaro-Bourrouet W, 68, 89
Alvarez L, 39
Arguedas A, 7
Arias G, 39
Avila ML, 81, 102, 107
Calzada A, 110
Kosakova A,
Carmona D, 21
Castro O, 17
Ceciliano N, 27
Cordero M, 39
Corrales JC, 27
Chavarría J, 50
Chinchilla M, 78
Figueroa M, 47
Frajman M, 73
García F, 55
Gutiérrez A, 7
Hernández M, 47
Hernández R, 47, 102
Herrera M, 65, 86
Herrera M, 7
Herrero L, 71
Hidalgo F, 50
Jiménez C, 110
Loaiza C, 7
Lomonte B, 52
Mesa D, 27
Mohs E, 7
Mora A, 110
Muñoz C, 96
Odio C, 39, 102
Pérez A, 7
Ramírez D, 12
Rivera R, 12
Rodríguez G, 7
Rojas J, 110
Romero M, 47
Somogyi T, 60
Soto M, 17
Suárez G, 33
Taylor L, 75
Umaña MA, 17
Valverde K, 17
Vargas F, 7
Brian R, 115
Ulate F, 118
Castro C, 122

**Asociación Costarricense de Pediatría
Junta Directiva**

Dr. Efraín Artavia Loría
Presidente
Dr. Ramón Rivera Brenes
Vice-presidente
Dra. María Luisa Avila Agüero
Tesorero
Dra. Julia Fernández Monge
Secretaria
Dr. Arturo Abdelnour Vázquez
Vocal
Dr. Aristides Baltodano Agüero
Vocal
Dra. Seidy Robles
Fiscal

Consideraciones generales:

Acta Pediátrica Costarricense provee un medio para la comunicación y el intercambio de ideas y trabajos de investigación en el campo de la pediatría. La revista está dedicada a todos aquellos que de una u otra manera tienen que ver con el quehacer pediátrico, médicos generales, pediatras, enfermeras, microbiólogos, farmacéuticos, trabajadores sociales etc. Se publica en forma cuatrimestral y publica:

- *Artículos de investigación original* reportando progreso y resultados en todas las áreas de la pediatría.
- *Artículos de revisión*, reflejando el conocimiento actual en áreas especiales, así como la actualidad del tratamiento.
- *Artículos especiales*, desarrollando áreas de interés particular o controversiales.
- *Comunicaciones cortas*
- *Observaciones clínicas* con revisión de la literatura.
- *Esquemas básicos de manejo* con lo último descrito en la literatura.
- *Revisión de libros y de la literatura*
- *Reportes de Congresos*
- *Anuncios*

Los trabajos de investigación en humanos deben indicar que se ha obtenido consentimiento por escrito del padre, encargado o responsable del sujeto incluido en la investigación antes de ser incluido en la misma. Los protocolos deben ser revisados y aprobado por el comité revisor nombrado a previo en el centro donde se realizó la investigación antes de ser iniciada, por lo tanto deben estar de acuerdo con los postulados éticos y estándares de la Declaración de Helsinki de 1964. Los reportes de experimentos hechos en animales deben incluir una carta indicando que los "Principios de cuidado animal en el laboratorio" (NIH, publicación No. 86-23, revisada en 1985) fueron seguidos, así como las leyes nacionales para la protección de los animales en los respectivos países.

El Editor-Jefe se reserva el derecho de rechazar cualquier manuscrito que no cumpla con los requisitos anteriormente citados. Los autores se harán responsables de cualquier afirmación falsa o cualquier falla para cumplir con los requisitos anteriores. La revista se encuentra abierta para la publicación de suplementos y abstracts de los Congresos Nacionales e Internacionales. Las condiciones se pueden obtener a través de su Director General.

Copyright:

Los artículos son aceptados para su publicación, solo si no han sido publicados en su totalidad o en parte por otra revista, aunque ésta sea en otro idioma (excepto en forma de abstract o resumen). Todos los manuscritos deben ser acompañados del machote firmado por los autores donde se da fe de que el manuscrito es original y no está siendo considerado o ha sido publicado por otra revista y que todos los autores conocen el contenido y están de acuerdo con el mismo. Una vez que el manuscrito es aceptado para publicación, los autores automáticamente transfieren el derecho de Copyright a la compañía editorial, en este caso a la Asociación Costarricense de Pediatría y aceptan que no será publicado en ninguna otra revista cualquiera que sea su idioma, sin el consentimiento de los dueños del Copyright. Todos los artículos publicados en esta revista están protegidos por el copyright, que cubre el derecho exclusivo de reproducir y distribuir el artículo, así como sus traducciones. Ningún material publicado en esta revista puede ser reproducido fotográficamente, ser guardado en microfilm, en bases electrónicas de datos, video, diskettes, etc. sin obtener primero el permiso necesario de los editores.

Se considera que la información presentada para su publicación en la revista es verdadera y se mantiene al día hasta la fecha de aceptación del manuscrito. Las opiniones expresadas en los artículos no son necesariamente las mismas de los editores o de la casa editorial. Ni los editores ni la casa editorial se hacen garantes por cualquier producto o servicio anunciado en esta publicación.

Ni los autores, ni los editores o la casa editorial se hacen responsables por cualquier error u omisión que se cometa durante el proceso de publicación.

Información de suscripción:

ISSN 1409-0090

Volumen 11 (3 números) y suplementos o números extraordinarios, se publicarán en 1997 (Abril, Agosto, Diciembre).

Actualmente la revista es financiada en su totalidad por la Asociación Costarricense de Pediatría y por ingresos obtenidos de la venta de publicidad a diferentes casas comerciales. Si desea recibir la revista dirija una carta o nota al director y/o editor en jefe a:

ACOPE
Apartado 1654-1000
San José, Costa Rica.

La membresía de la Asociación Costarricense de Pediatría le da derecho al miembro a recibir gratuitamente la revista mientras ésta se pueda financiar en su totalidad.

Cambios de dirección:

Es importante mantener al día la dirección de los miembros de ACOPE con el fin de evitar atrasos o desperdicio en el envío de la revista u otras notificaciones..

Preparación de manuscritos:

Todos los manuscritos deben ser enviados por duplicado al editor jefe de la revista:

Ramón Rivera

Unidad de Cuidados Intensivos
Hospital Nacional de Niños " Dr. Carlos Sáenz Herrera"
Apartado 1654-1000
San José, Costa Rica
Tel y Fax +(506) 255 2239 o +(506) 221 6821
Email: rrivera@hnn.sa.cr

Todos los manuscritos se reciben en formato de 8 1/2 x 11 pulgadas (22 x 28 cm), a máquina o impresos en computadora con calidad de impresión, secuencialmente numeradas, a doble espacio y con márgenes liberales, aproximadamente 25 líneas por página. La primera página debe incluir el título, el nombre de todos los autores con sus respectivos títulos académicos, así como afiliación institucional y/o universitaria. Se deberá incluir el nombre y la dirección exacta, teléfono, fax y correo electrónico (si aplica) del autor a quien se debe dirigir la correspondencia. De ser posible se debe incluir un diskette (el cual le será devuelto) con el texto, enumerando el nombre del archivo así como del programa utilizado.

Todos los artículos originales de investigación deben incluir un resumen de 200 palabras o menos que aparecerá después de la primera página donde se describe la investigación de la misma forma que en el contenido principal. (*Objetivo, diseño, sitio de realización, materiales y métodos, resultados y conclusiones*). Se solicita se adjunten por lo menos 5 palabras clave.

El texto debe dividirse en introducción, materiales y métodos, resultados, discusión, conclusiones y referencias. Los agradecimientos se deben colocar al final antes de la sección de referencias. En la sección de materiales y métodos se debe ser explícito con respecto al análisis estadístico que realizó en la investigación. Se debe hacer mención al o los programas de computadora utilizados (ej. Epi-Info 6, Centers for disease control and prevention, Atlanta, Georgia, U.S.A., 1994). Las referencias se colocarán numeradas de acuerdo al orden de aparición en el texto, siguiendo el formato internacional publicado en *N Eng J Med* 1991;324:424-8, con las abreviaturas para las revistas como aparecen en el Index Médico acumulado o en el Medline:

-Artículo de revista: Pérez RA, Sonora TW, Peters V. Inmunodeficiencia en los niños. *JAMA* 1912;130:345-9. Si son más de seis autores, incluir los primeros tres y luego et al.

-Libros: Zamora JL. Como presentar un manuscrito. San José: Editorial Costa Rica, 1980: 72-95.

-Capítulo de un libro: Pérez RA. La bibliografía. En: Zamora JL, ed. Como presentar un manuscrito. San José: Editorial Costa Rica, 1980: 94-9.

Las tablas, cuadros o gráficos deben ser entendibles por sí solas, deben venir en una hoja aparte y escrita a doble espacio, no debe duplicar el texto. Cada uno en una hoja aparte con un título breve. Si ésta ha sido publicada previamente, una nota al pie debe establecer con total crédito su origen. Los gráficos deben tener muy buena calidad puesto que serán publicados igual a su presentación. Si es posible al igual que el texto se entregarán en el mismo diskette, expresando el nombre y el programa utilizado (Harvard Graphics®, Power Point®, Exel®, MS Graphics®). La publicación de gráficos es en blanco y negro por lo que el paletto utilizado para los gráficos debe ser el mismo.

Es posible la publicación de fotografías y gráficos a todo color, siempre y cuando éstas sean de excelente calidad (solo originales) y en el caso de que el costo sea superior a lo que la revista considere adecuado, el o los autores deberán cubrir el costo de la separación de colores e impresión.

Artículos de Revisión:

Se es especialmente críticos con este tipo de artículos ya que generalmente son una revisión o actualización sobre un tema específico y toda aseveración debe estar acompañada de una referencia reciente al respecto. Deben tener un orden lógico con introducción, texto medio y conclusiones. Si se desea desarrollar algún tema en particular, es conveniente ponerse en contacto con el editor o el director sobre los temas de importancia en el momento. No se recibirán artículos que no hagan las referencias adecuadas en el texto. Un artículo usual de revisión debe contener al menos 20 referencias.

Acta Pediátrica Costarricense es el órgano oficial de la Asociación Costarricense de Pediatría (ACOPE). El acta se reserva todos los derechos de traducción y reproducción, de acuerdo a la Convención Panamericana e Internacional de derechos de autor. La publicación de publicidad en la revista no confiere ningún respaldo ni de la revista ni de la Asociación al o los productos anunciados. Los trabajos publicados tienen derechos de autor y están protegidos por el Copyright © que pertenece a ACOPE, la cual en un momento determinado puede surgir como defensora de los mismos.

Anuncios: Acta Pediátrica Costarricense está anuente a publicar cualquier anuncio referente a programas de educación médica continua. Cualquier solicitud de impresión de los anuncios debe dirigirse a la dirección de la Revista.

Impresión:

Impresión Comercial de la Nación S.A. <http://www.nacion.co.cr/imcom>

Diagramación y editorialización:

Dr. Ramón Rivera

Revisión:

Consejo Editorial

Tiraje 1800 ejemplares.

Impreso en San José, Costa Rica.

Abreviaturas:

alfa=	α	
amperios=	amp	
Ångström=	Å	
beta=	β	
bicarbonato=	HCO_3^-	
cada x horas=	qxh	
cada día =	q.d.	
caloría=	cal	
chi cuadrado=	χ^2	
centímetro=	cm	
centímetros de agua=	cmH_2O	
centímetros cúbicos=	cm^3	
Coefficiente correlación=	<i>r</i>	
Colaboradores=	col	
Concentración=	[]	
Consumo oxígeno=	VO_2	
Creatinina =	Cr	
decilitro =	dL	
Desviación estandard=	SD	
Dos veces al día=	b.i.d.	
Dióxido de carbono=		CO_2
epsilon=	ϵ	
gamma=	γ	
Gasto cardiaco=	Qt	
gradiente alveolo arterial=	A-aDO ₂	
grados centígrados=		°C
grados Farenheith=	°F	
gramo=	g	
hematocrito=	Hto	
hemoglobina=	Hb	
hora=	h	
hora sueño=	h.s.	
Índice cardiaco=	CI	
intradérmico=	i.d.	
intraóseo=	i.o.	
intravenoso=	i.v.	
Julios=	j	
kilocaloría=	Kcal	
Kilojulios=		Kj

kilogramo=	Kg	
kilómetro=		Km
líquido cefalorraquídeo=	LCR	
litro=	L	
mercurio=		Hg
metro=	m	
metro cuadrado=	m ²	
micra=	μ	
microgramo=	μg	
microlitro=	μL	
miliequivalentes=	mEq	
miligramo=	mg	
mililitro=	mL	
milímetro=	mm	
milímetros cúbicos=		mm ³
milímetros de mercurio=	mmHg	
milimoles=	mmol	
milivoltios=	mV	
mínimo=	min	
minuto=	min	
nanogramo=	ng	
no significativo=	NS	
ohmios=	Ohm	
osmolalidad=	Osmol	
osmolaridad=	Osm	
óxígeno=	O ₂	
pi=	π	
presión arterial media=	PAM	
presión arterial diástolica=	PAD	
presión arterial sistólica=	PAS	
presión media de la vía aérea=		Paw
presión venosa central=	PVC	
Saturación oxígeno pulso=	SpDO ₂	
segundo=	s	
Sistema nervioso central=	SNC	
Sodio=	Na ⁺	
subcutáneo=	s.c.	
sublingual=	s.l.	
Transporte oxígeno=		DO ₂
Tromboxanos=	Tx	
Unidades formadoras de colonias=	UFC	
Unidades Internacionales=	UI	
Unidades=	U	
vía oral=	p.o.	
vida media=	t _{1/2}	
voltios=	V	
Zinc=	Zn	

Avances en el Uso de Lípidos en Nutrición Parenteral y Enteral

Cesar Muñoz (*)

(*)Pediatra, endoscopista. Unidad de endoscopia digestiva, Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Saenz Herrera", Apartado 1654-1000, San José, Costa Rica.

Acta Pediátrica Costarricense 1999; 13: 96-101.

El uso de emulsiones lipídicas seguras en la alimentación parenteral del ser humano representa uno de los avances más notables en el sostén nutricional artificial del enfermo, su impacto en el grupo pediátrico ha sido mayor que en el de los adultos, debido a los problemas que ha sido necesario vencer por las limitaciones que el niño tiene para su metabolismo particularmente en el grupo neonatal.

Igualmente importante ha sido el notable avance en el conocimiento de la trascendencia de los lípidos en la nutrición infantil, que ha sobrepasado el concepto tradicional de fuente calórica solamente, para situarnos en un promisorio campo relacionado con el papel de los ácidos grasos esenciales y sus derivados en el desarrollo neurosensorial y cognitivo de los recién nacidos de pretérmino y los de bajo peso al nacer. Las investigaciones del último lustro han sido de particular importancia para una mejor comprensión de los lípidos desde el punto de vista farmacológico, lo que los ha catapultado a la escena como modulares de la función inmune a través de la producción de eicosanoides, con una aplicación cada vez más clara sobre diversas entidades nosológicas.

En el presente artículo se incluyen los aspectos más relevantes del uso de lípidos endovenosos en Pediatría considerando algunos aspectos bioquímicos y físicos de las diferentes emulsiones, las particularidades metabólicas sobre todo del grupo neonatal y avances importantes en el conocimiento de nuevas aplicaciones de estos nutrientes.

Importancia de los lípidos en nutrición: En la alimentación parenteral los lípidos se usaron desde un principio con dos fines específicos: a) proveer ácidos grasos esenciales y b) tener una fuente calórica rica con un efecto osmótico prácticamente nulo; sin embargo, su importancia va más allá de estos fines y en la tabla 1 se establecen los aspectos más importantes del rol de los lípidos en la nutrición Pediátrica; la riqueza de las emulsiones está dada por los triglicéridos de cadena larga (TGL) y media

(TGM), los fosfolípidos y el glicerol que se encuentran en los productos disponibles en el mercado cuyas composiciones se pueden apreciar en la tabla 2 (1).

El advenimiento de los lípidos abrió también las posibilidades de incrementar la carga calórica en recién nacidos de bajo peso y prematuros, en quienes las consideraciones de aporte de fluidos son de la máxima importancia; igualmente, se pudo aumentar el aporte energético por vía periférica, con protección del endotelio venoso, previniendo muchas de las complicaciones metabólicas y de catéter en la alimentación parenteral central de recién nacidos y niños mayores de (1,4).

Tabla 1: Rol de Lípidos en Nutrición Pediátrica

Fuente energética de alto valor
Estructuración hormonal
Composición de membranas celulares
Reserva energética
Estructuras de mediadores inmunológicos
Vehículo de absorción de vitaminas.
Desarrollo cerebral y retiano

Tabla 2: Composición de las fases de las Emulsiones Lipídicas

Fases	Cárcamo 10%	Soya 10%	Mezcla 50/50 10%	Estructurados
Lipídica	TCL	TCL	TCL/TCM	TCL/TCM
Acuosa			Glicerina 2.5%	
Emulsificante			Fosfolípidos de huevo al 1.2%	

Tipos de emulsiones lipídicas disponibles: Cuatro tipos de emulsiones lipídicas se pueden obtener actualmente, como puede verse en la tabla 3; difieren considerablemente en su composición las tres primeras (tabla 4), que están formadas por triglicéridos de cadena larga; las mezclas físicas de TCL y TCM tienen en nuestro caso 50% de uno y otro triglicérido como se ve en la tabla 5; las emulsiones de lípidos estructurados tienen necesariamente una composición variable como se verá más adelante, pero su composición estará siempre dada por TGL y TCM con radios molares diferentes, según sea el tipo de condición nosológica en la cual se usará dicho producto.

En este último tipo de emulsión, el aceite de soya tiene entre una 50-54% de ácido linoleico y los TCM contienen triglicéridos neutros, principalmente

ácido caprílico (60%) y cáprico (40%); los TCM no se usan solos en la nutrición endovenosa pues pueden ser tóxicos en dosis elevadas, causando acidosis metabólica además de que no contienen ácidos grasos esenciales.

Tabla 3: Tipos de Emulsiones Lipídicas en alimentación parenteral.

Emulsión de aceite de soya al 10%
Emulsión de aceite de cárcamo al 10%
Mezclas 50/50 de soya y cárcamo al 10%
Mezclas físicas de TCL y TCM al 10 y 20%
Lípidos estructurados (radio molar variable)

Tabla 4: Composición de emulsiones lipídicas tradicionales.

Componente	Cárcamo 10%	Soya 10%	Mezcla 50/50 10%
Ac Linoleico	77%	50-54%	55.8%
Ac Oleico	13%	26%	17.7%
Ac Palmítico	7%	10%	8.8%
Ac Esteárico	2.5%	-	3.4%
Ac Linolénico	0.1%	8-9%	4.2%
α - Tocoferol	20 mg/L	1 mg/L	16 mg/L
Colesterol	20 mg/L	200 mg/L	12.9 mg/L
pH aprox	8	5.5	8
Tamaño partícula	0.4 μ	0.5 μ	0.4 μ

Tabla 5: Composición de Emulsión Lipídica TCM/TCL al 20%

Componente	Concentración
Aceite de soya	10 g
Triglicéridos de cadena media	10 g
Fosfolípidos de yema	1.2 g
Glicerol1	2.5 g
Agua c.s.p.	100 g
Osmolaridad	380 g
Tamaño de partícula	0.35 u
pH	6.5-8.5

Conforme pasó el tiempo, se logró desarrollar un nuevo tipo de lípido "hecho a la medida" mediante un proceso de transesterificación de TCM con TCL por medio de hidrólisis, conservando una estructura central de glicerol sobre la cual se recompone la molécula deseada con solo alterar el radio molar en la distribución de TCM con TCL (5,6,7); de esta manera se puede obtener un lípido "estructurado" con cualquier combinación deseada.

Este tipo de triglecéricos estructurados ofrece las ventajas de los TCM en términos de dar un eficiente sustrato energético, mientras provee una buena pero no excesiva cantidad de ácidos grasos esenciales; este tipo de producto es estructural y metabólicamente diferente de la simple mezcla física de TCM y TCL con efectos tales como una superior

retención de nitrógeno y preservación de la función inmune (6). Lo anterior ha permitido desarrollar un nuevo concepto que puede ser definido como "farmacología nutricional", con posible uso de diferentes fuentes de lípidos para propósitos específicos, creando combinaciones de distintos ácidos grasos para alcanzar objetivos metabólicos y nutricionales definidos.

Un buen ejemplo es el de la modificación del componente TCL con uso de ácidos grasos omega 3 en lugar del comúnmente utilizado omega 6 con ventajas metabólicas e inmunológicas que se discutirán más adelante. En general, las emulsiones lipídicas en las que intervienen TCM y TCL aseguran una buena administración calórica y de ácidos grasos esenciales, sin saturación del S.R.E. y sin los efectos inmunosupresores atribuidos a los TCL, con un metabolismo de los TCM no dependiente de la carnitina (5).

ASPECTOS ESPECIALES DEL METABOLISMO DE LOS LÍPIDOS EN PEDIATRÍA

El metabolismo de los lípidos I.V en los niños, particularmente en los neonatos, está condicionado por una serie de factores que determinan tanto su uso exitoso como las posibles complicaciones que puedan presentarse durante su aplicación terapéutica; dentro del grupo neonatal surgen los prematuros y los de bajo peso al nacer como un problema especial debido a las deficiencias enzimáticas que dichos pacientes presentan y que se resumen en la tabla 6.

Tabla 6: Deficiencias Enzimáticas en Prematuros y de Bajo Peso al Nacer

Enzima	Consecuencia
<i>Lipoproteína lipasa</i>	↓ aclaramiento plasmático de triglicéridos
<i>Lipasa hepática acil transferasa</i>	↓ hidrólisis de Tg y fosfolípidos Falta aclaramiento plasmático del colesterol.
<i>Acil-carnitina transferasa</i>	Falta de incorporación de TCL en mitocondrias para β - oxidación

Los lípidos administrados endovenosamente son aclarados del torrente sanguíneo por la lipoproteína lipasa en la misma forma que las grasas ingeridas en la dieta; esto ocurre en el endotelio capilar del músculo y de los adipocitos, liberando ácidos grasos libres (AGL) que pueden reesterificarse nuevamente a triglicéridos en el adipocito o bien, ser usados como fuente de energía en el hígado, corazón o músculo esquelético. (1).

Una pequeña porción de AGL se transporta en la sangre unida a la albúmina debido a que tienen carácter polar, llegando de nuevo al hígado para

síntesis de lipoproteínas, los TCL liberados deben cruzar la membrana mitocondrial para sufrir beta oxidación paso que no puede darse en ausencia ó deficiencia de carnitina considerada ahora como un nutriente condicionalmente esencial en neonatos normales y prematuros (9, 10, 11); la limitada capacidad oxidativa del prematuro y del pequeño para edad gestacional se relaciona también con bajos niveles de carnitina y de la enzima ya citada, notándose un descenso de los niveles plasmáticos de carnitina en los primeros tres días de edad si esta no se da exógenamente, diferentes estudios sugieren que el aporte exógeno del nutriente puede tener beneficios reales en el neonato, incrementando la cetogénesis y produciendo una mejor utilización de la grasa parenteral lo que favorece el crecimiento, en este momento, la suplementación de carnitina debe ser considerada en pacientes de pretérmino menores de 34 semanas de gestación y en recién nacidos a término con nutrición parenteral por más de 4 semanas (12-14).

En el paciente pediátrico, el aclaramiento plasmático de triglicéridos es una reacción de primer orden en tanto las concentraciones no superen los 200 mg/dl; a niveles mayores se satura el sistema de lipoproteína lipasa, haciéndose mucho más lento el proceso, que pasa en este momento a depender de la concentración plasmática de triglicéridos; en esta fase el aclaramiento se lleva a cabo por fagocitosis a cargo de células reticuloendoteliales y hepáticas, con la consiguiente saturación de dicho sistema; esta incapacidad de aclaramiento ha sido bien documentada desde hace largo tiempo en neonatos pequeños para edad gestacional y en prematuros de 32 semanas de edad o menores (15).

EFFECTO DE LA CARGA LIPÍDICA SOBRE EL S.R.E. Y LA FUNCIÓN INMUNOLÓGICA

En la última década, las recomendaciones para el uso de lípidos en niños y particularmente en neonatos, incluían las preocupaciones relativas al efecto de la carga lipídica sobre el S.R.E. y las alternativas observadas en la función de los leucocitos en cuanto a capacidad migratoria, quimiotaxis y fagocitosis, ocurriendo esto cuando las emulsiones disponibles se componían sobre todo de TCL (16); en el pasado distintos estudios se refirieron al efecto sobre la función de polimorfonucleares en el neonato (17), sobre función inmunológica (18), sobre función pulmonar (19) y sobre morbilidad en prematuros enfermos (20); en algunos de ellos, los resultados no eran claros, pero algunos aspectos que aumentan los efectos de la intolerancia lipídica pueden esbozarse con facilidad, como se puede apreciar en la tabla 7.

Tabla 7: Factores Contribuyentes a Intolerancia Lipídica

Sepsis
Prematuridad
Bajo peso al nacer

Acidosis metabólica
Hipoglicemia
Velocidad de infusión rápida
Dosis alta
Uso de heparina
Hipoxemia
Paciente críticamente enfermo

Ha quedado bien establecido que los efectos deletéreos de los lípidos son mayores en niños pequeños para edad gestacional y en prematuro y que dichos efectos se verán aumentados por dosis mayores y velocidades de infusión rápida (16 horas) lo mismo que por la enfermedad de fondo, pues pacientes críticamente enfermos tendrán una depresión de la actividad de la lipoproteína lipasa ya que tanto interleukina-1 como la caquectina y posiblemente otras mediadoras, disminuyen la actividad de dicha enzima, el uso estandarizado de la heparina en la nutrición parenteral también causa la citada depresión enzimática aún a dosis bajas (21).

La composición de los lípidos y la concentración de los mismos afecta la capacidad de aclaramiento en neonatos y las infusiones al 20% causan menos hiperlipemia que la emulsión al 10% debido a una menor concentración de fosfolípidos y liposomas, encontrándose que la tolerancia a la concentración al 20% es buena aún a dosis de 4 g/kg/día; la concentración al 10% con TCL aumenta las concentraciones de triglicéridos plasmáticos y lleva al acúmulo de colesterol y fosfolípidos en lipoproteínas de baja densidad (VLDL) de manera que debe preferirse emulsiones con menor contenido de fosfolípidos para prematuros de muy bajo peso y posiblemente otras poblaciones de pacientes con aclaramiento disminuido de triglicéridos (4.22).

Muchos de los fundamentos para establecer estas pautas obedecieron a trabajos experimentales, sin embargo el aspecto práctico clínico, sería preguntar si el uso de lípidos endovenosos particularmente en neonatos aumenta la masa de infección en forma neta, este hecho ha tenido algún apoyo por lo menos en un estudio (23) en donde en una unidad de cuidado intensivo neonatal se demostró una fuerte asociación entre la administración de lípidos y la aparición de bacteremia por estafilococos coagulasa negativa en 38 casos comparados con 76 controles que no recibieron lípidos; sin embargo, en condiciones más críticas y propensas al estado infeccioso como es el caso del trasplante de médula ósea, la administración IV de emulsiones lipídicas a dosis modestas (no > 30% de las calorías no proteicas) no demostró en un estudio randomizado de 512 pacientes que hubiese un aumento en la tasa de infección debido al uso del nutriente mencionado (24); es muy posible entonces que debamos en el futuro manejar con prudencia las concentraciones de ácido linoleico por lo que se mencionará más adelante, pero sobre todo controlar la velocidad de

infusión de las emulsiones, como mecanismo importante para la aparición de efectos adversos como se ha sugerido recientemente (25).

En relación a la función inmune se ha venido llevando a cabo una intensa y prometedora investigación tanto en los roles desempeñados por los ácidos linoleico y linoléico como por los correspondientes derivados de su metabolismo en distintas condiciones nosológicas, lo cual ha llevado al estudio intenso de los ecosistemas y la hoy denominada inmunomodulación (5,27), que sería factible efectuar a través de la producción de lípidos estructurados como se mencionó antes.

La evidencia sugiere que los lípidos pueden ejercer efectos potentes y duraderos tanto sobre la inmunidad específica como la no específica de ácidos grasos esenciales produce atrofia de tejido linfoide, depresión en la respuesta de anticuerpos y aumento de la susceptibilidad a infecciones y aunque se conoce que el aporte apropiado de ácidos grasos esenciales (AGE) es crítico para los mecanismos de defensa, aportes excesivos pueden ser inmunosupresores.

Aportes elevados tanto enteral como parenteralmente disminuyen la inmunidad celular, inhiben la síntesis de inmunoglobulinas y la producción de complemento, afectan negativamente a los neutrófilos, comprometen la función de las células reticuloendoteliales y están asociados a un aumento en la tasa de infección (5). La inmunosupresión causada por aporte excesivo de lípidos bien puede revelar alteración de funciones de la membrana celular o bien alteraciones y desbalances en la producción de eicosanoides.

Los eicosanoides son mediadores bioquímicos endógenos de 20 carbonos derivados de las familias omega-3 y omega-6 de ácidos grasos y tienen un papel fundamental en la regulación de comunicaciones intercelulares que están involucradas en fenómenos tales como agregación plaquetaria, vasotonía e inflamación, infección y acciones del sistema inmune.

Mediante fenómenos de elongación y desaturación el ácido linoleico (AL) 18:2 n-6 llega a producir ácido araquidónico (AA) 20:4 n-6, que a su vez da origen a compuestos dienoicos ó serie 2 de prostanoídes dentro de los que se encuentran prostaglandinas, prostaciclina y tromboxanos y leucotrienos de la serie 4; estos productos finales del metabolismo del AL son conocidos inductores de inflamación o inmunosupresión (5, 27).

Los mismos fenómenos citados en el ácido linoléico (ALN) 18:3 n-3 producen ácido eicosapentaenoico (EPA) 20:5 n-3 que a su vez origina prostanoídes trienoicos ó series 3 como

prostaglandinas y tromboxanos A3 y leucotrienos de la serie 5 que son menos vasoconstrictores, proinflamatorios e inmunosupresores que los derivados al AL. Sabemos también que los derivados del ALN inhiben competitivamente la formación de eicosanoides de la familia del AL, situaciones que permiten entonces plantear aplicaciones prácticas para modular respuestas en distintas condiciones clínicas, de esta forma es posible fijar ratios óptimos en el contenido de ALN/AL en emulsiones lipídicas, haciendo que estas sean lo menos inmunosupresoras posible como ha sido obtenido experimentalmente cuando la relación de n-3/bn-6 es de 1:21 (28).

Con los aspectos contemplados previamente, se hace factible comprender que los avances en el uso de las emulsiones lipídicas tendrán mucho que ver con el diseño de lípidos estructurados, con los cuales será virtualmente posible elaborar la fuente grasa óptima para determinadas condiciones; en este sentido se puede estudiar la guía para el aporte de lípidos en diferentes condiciones clínicas que se adjunta como un anexo a este artículo y que proviene del trabajo clásico de Gottschlich (5); como se puede ver, es factible enfrentar al futuro manejo de problemas tan importantes como las enfermedades autoinmunes, quemaduras, cáncer, sepsis, trasplante de órganos, nutrición infantil y síndromes de malabsorción y otros, manipulando la fuente lipídica para obtener una concentración de derivados metabólicos que favorezca la evolución positiva de dichas enfermedades y es todavía factible incrementar esta inmunorregulación entendiendo en forma más profunda las relaciones metabólicas de los lípidos con otras fuentes energéticas, como es el caso de la glucosa.

La hiperglicemia es un determinante negativo en pacientes sépticos y estresados de diverso origen, causando glicosilación de inmunoglobulinas y disminuyendo la respuesta inmune; hoy día sabemos que la infusión de TCL y TCM inhibe el metabolismo periférico de la glucosa en el ser humano por la disminución de la oxidación de la misma a nivel celular, quizás por un mecanismo de competencia en la utilización de la oxidación de combustible (29). Conociendo este importante hecho será factible manejar más racional y fisiológicamente el aporte de glucosa y lípidos en pacientes enfermos, para su beneficio.

Los aspectos clínicos prácticos ya han comenzado a aparecer y por primera vez se ha demostrado que el aporte de lípidos estructurados se asoció a un aumento en la tasa de oxidación de la grasa corporal total cuando se comparó con la tasa de oxidación con emulsiones de TCL en pacientes con estrés metabólico postquirúrgico; estos datos revelan que la utilización de emulsiones conteniendo TCL y TCM estructurados representa una buena fuente calórica alternativa en pacientes con estrés metabólico con mínimo consumo energético y con un

mecanismo independiente del transporte y oxidación de la glucosa (7)

Aporte de Lípidos y Aspectos Cognitivos: Gran preocupación se ha externado en los últimos cinco años en relación a lo que debe ser la nutrición óptima de los niños recién nacidos, particularmente los prematuros. En este sentido, las grasas son una importante fuente calórica para estos niños en quienes la nutrición temprana apropiada tendrá efectos confundentes en el desarrollo neuropsensorial futuro. Con los avances tecnológicos y científicos actuales, es factible ver pacientes en unidades de retos muy importantes, más allá del simple apoyo nutricional.

Un paciente de 36 semanas de edad gestacional se nutrirá generalmente por vía enteral, mientras que uno de 26 semanas será nutrido parenteralmente, lo cual tendrá consecuencias especiales en cada caso y poseerá riesgos específicos tanto en excesos nutricionales como en posibles deficiencias; en el campo del metabolismo de los lípidos, el niño de 36 semanas de edad gestacional requerirá ácidos grasos para incrementar el peso cerebral dos veces durante su infancia, mientras que el neonato de 23 semanas requerirá dichos nutrientes para incrementar dicho peso cinco a seis veces durante el mismo período (31); el niño de pretérmino estará en un riesgo mucho mayor de desarrollar deficiencia de ácidos grasos esenciales, mientras lucha por obtener sustratos energéticos y estructurales para crecer, por autopsias fetales se ha confirmado la acumulación progresiva de AA y ácido docosahexaenoico ADH en tejido cerebral durante el último trimestre del embarazo, se conoce también que un aporte temprano y adecuado de ADH es esencial para el desarrollo retiniano, como ha sido demostrado en la correlación de pruebas de agudeza visual y aporte ADH en la dieta.

Los datos disponibles revelan una relación de causa efecto entre aportes tempranos de ADH y el desarrollo neuromotor posterior en niños de pretérmino, se ha determinado también que el AA posee una acción similar a factor de crecimiento, la cual parece ser capaz de modular algunos procesos bioquímicos que regulan la morfología celular y la diferenciación (4,32). La reducción en el aporte de AA se ha asociado a una reducción en el crecimiento en peso y talla en niños de pretérmino (3), hecho que unido a los expresados antes ha llevado a la incorporación de estos productos lipídicos en diferentes formulaciones enterales para neonatos y desde luego, a una mejor comprensión de la necesidad de aportar estos nutrientes en las emulsiones parenterales.

OTROS AVANCES EN EL USO DE EMULSIONES LIPÍDICAS

El uso de emulsiones no se ha limitado exclusivamente a la nutrición parenteral en los últimos cinco años, con frecuencia creciente se han utilizado las emulsiones como vehículos para el aporte de diversos fármacos, los productos llamados de primera generación sirvieron para dar medicamentos como benzodiazepinas, anestésicos, oxígeno, vitaminas y prostaglandinas en diversos tipos de condiciones y utilizando generalmente la infusión de Intralipid® al 10% como base; los productos de segunda generación incluyen agentes anestésicos (Propofol), productos de imagenología, oxigenadores y antineoplásicos en emulsiones que son versiones ligeramente distintas de la mencionada antes (32).

Es importante conocer estos hechos debido a algunos de estos fármacos son utilizados simultáneamente en pacientes que reciben soporte nutricional con otras fuentes lipídicas, dándose elevaciones muy significativas de los triglicéridos, con perjuicio para el paciente, como se ha reportado con agentes anestésicos.

CONCLUSIONES

El manejo apropiado del aporte lipídico, particularmente en modelos animales, puede afectar la respuesta a la enfermedad, al trauma y a la infección. Cada día es más claro que una selección apropiada de lípidos puede dar beneficios nutricionales así como efectos farmacológicos a los pacientes y que debe darse particular importancia a un uso racional como fuente calórica y a la necesidad de hacer consideraciones sobre el contenido y la proporción de ácidos grasos n-3 y n-6, ya que este factor es determinante en el mantenimiento de la salud, el desarrollo de los niños y el tratamiento de las enfermedades.

Algunos de los avances científicos más importantes en esta década se relacionan con el descubrimiento de fuentes lipídicas nuevas y alternativas; si los resultados preliminares en el uso de ácidos grasos de cadena corta, triglicéridos de cadena media, ácidos grasos omega-3 y las emulsiones lipídicas en mezcla ó estructurados, se confirman en los años venideros no habrá ninguna duda de que proveerán medios sorprendentes y útiles para el manejo enteral y parenteral en beneficio del ser humano.

REFERENCIAS

1. Helms R. Overview of parenteral lipid use in Pediatrics in "Lipid Metabolism in Pediatrics": update 1991 P.G. Course Nr 9. 15th Clinical Congress A.S.P.E.N. San Francisco, 1991.
2. Hamosh M, Lipid Metabolism in Pediatric Nutrition *Pediatr Clin North Am* 42:839; 1995.
3. Uauy R. Whad kind of fat do children need? In "Lipid Metabolism in Infants and Children" 21st Clinical Congress Book A.S.P.E.N. San Francisco, 1997 pp 63-66.

4. Giovanni M, Riva E, Agostoni C. Fatty acids in pediatric nutrition *Pediatr Clin North Am* 42:861;1995
5. Gosstchlich M. Selection of Optimal Lipid Sources in Enteral and Parenteral Nutrition *Nutr Clin Pract* 7:152; 1992.
6. Jensen GL, Structured Triglycerides 18th Clinical Congress Book A.S.P.E.N. San Antonio TX, 1992. Pp 112 -115
7. Hyltlander A, Sandstrom R, Lundholm K. Metabolic Effects of Structure Triglycerides in Humans. *Nutr Clin Pract* 10:91; 1995
8. Hamosh M. Digestion and Clearance of Lipids with Special Emphasis on the Tiny Baby P.G. Course Nr9 15th Clinical Congress A.S.P.E.N. San Francisco, 1991.
9. Novak M, Monks EF, Chan D et al Carnitine in the Perinatal Metabolism of Lipids: I) Relationship between maternal and fetal plasma levels of carnitine and acylcarnitine. *Pediatrics* 67:95; 1981.
10. Schmidt – Sommerfeld E, Penn D, Wolf H. Carnitine blood concentrations and fat utilization in parenterally alimeted newborn infants. *J Pediatr* 100:260; 1983.
11. Helms R, Mauer EC, Hay WW et al Effect of Intravenous L – carnitine on growth parameters and fat metabolism during parenteral nutrition in neonates *JPEN* 14/5: 448; 1990.
12. Christensen M, Helms R, Mauer E et al Plasma carnitine concentracions and lipid metabolism in infants receiving parenteral nutrition *J.Pediatr* 115:794; 1989.
13. Bonner C, DeBrie K, Hug G et al Effect of parenteral L-carnitine supplementation on fat metabolism and nutrition in premature neontaes. *J. Pediatr* 126:287; 1995.
14. Lunderga F. The role of carnitine in fat metabolism 21st Clinical Congress Book A.S.P.E.N. San Francisco, 1997 pp 69-75.
15. Andrew G, Chan G, Schiff Lipid metabolism in the neonate *J Pediatr* 88:273, 1976.
16. American Academy of Pediatrics. Commitee on Nutrition. Use of intravenous fat emulsions in pediatric patients. *Pediatrics* 66:738; 1981.
17. Usmani S, Harper R, Usmani S. Effect of a lipid emulsion (Intralipid) on polymorphonuclear leukocyte functions in the neonate *J Pediatr* 113:132; 1988.
18. Dahlstrom K, Goulet O, Roberts R, Ricour C, Ament M. Lipid tolerance in children receiving long-term parenteral nutrition: A biochemical and immunologic study. *J Pediatr* 113:985; 1998.
19. Lloyid T, Boucek M. Effect of Intralipid o the neonatal pulmonary bed: and echographic study. *J. Pediatr* 108:130; 1986.
20. Hammerman C, Aramburo MJ. Decreased lipid intake reduces morbidity in sick premature neonates. *J.Pediatr* 113:1083; 1988.
21. Sper ML, Stahl GE, Hamosh M et al. Effect of heparin dose and infusion rate on lipid clearance and bilirubin in premature infants receiving intravenous fat emulsions. *J Pediatr* 112:94; 1988.
22. Haumont D, Deckelbaum R, Richelle M, Carpentier Y et al Plasma lipid and plasma lipoprotein concentrations in low birth weight infants given parenteral nutrition with twenty o ten percent lipid emulsion *J Pediatr* 115:787; 1989.
23. Adamkin D. Use of intravenous fat emulsions: part 1. *Perinatology – Neonatology*, May – June 1986. p.p.9-14
24. Freeman J, Goldman D, Smith NE et al Association of lipid emulsion and coagulase-negative staphylococcal bacteremia in neonatal intensive care units. *N Engl J Med* 323:301; 1990.
25. Lenssen P, Brummer B, Bowden R et al Intravenous lipid dose and incidence of bacteremia and fungemia in patients undergoing bone marrow transplantation. *Am J Clin Nutr* 67:927; 1998
26. Klein S, Miles JM, Metabolic effects of Long-chain and Medium-chain Triglyceride emulsions in Humans. *JPEN* 18:396; 1994.
27. Bristrian B. Lipids. 16th Clinical Congress Book A.S.P.E.N. 1992 p.p. 141-143.
28. Mascioli EA – Medium – Chain Triglycerides 18th Clinical Congress Book A.S.P.E.N. San Antonio 1994 p.p.106-107.
29. Grimm H, Tibbel A, Norlind B et al. Immunoregulation by Parenteral Lipids: Impact of the n-3 to n-6 Fatty Acid Ratio. *JPEN* 18:417; 1994.
30. Stouthard J, Endert E, Romlin J et al. Infusion of Long - Chain or Medium – Chain Triglycerides Inhibits Peripheral Glucose Metabolism in Men. *JPEN* 18:436; 1994.
31. Heird WC, Jensen CL, Gómez MR Practical aspects of acheving positive energy balance in low birth weight infants. *J Pediatr* 120 (suppl) : s139; 1992.
32. Borum P. Lipid and the Preterm Infant: Utilization of Fatty Acids Delivered to the Blood 18th Clinical Congress Book A.S.P.E.N. San Antonio 1994 p.p.: 215 – 128.
33. Makrides M, Neumann M, Simmer K et al . Are long-chain fatty acids essential nutrients in infancy? *Lancet* 345:1463; 1995.
34. Lyons R, Jeppson R, Bartolow L et al. IV Lipids: An Alternative Delivery System for Vitamins and Beyond 18th Clinical Congress Book A.S.P.E.N. San Antonio 1994 p.p. 272 – 277.

BASES MOLECULARES DEL RECONOCIMIENTO DE LOS ANTÍGENOS

Bruno Lomonte (*)

(*) MQC, PhD. Instituto Clodomiro Picado, Facultad de Microbiología, Universidad de Costa Rica.

Acta Pediátrica Costarricense 1999; 13: 52-54.

Aunque todos los organismos pertenecientes al reino animal poseen una serie de mecanismos inmunitarios que persiguen mantener su integridad y rechazar la invasión de material foráneo, solo los vertebrados cuentan con un sofisticado sistema de reconocimiento específico, capaz de discriminar entre las distintas formas que puede presentar dicho material, en especial los microorganismos [1,6].

El tipo celular que permitió el surgimiento de un sistema inmune específico es el linfocito, presente en todos los vertebrados, desde los peces más primitivos hasta los mamíferos superiores. Su característica principal es la capacidad de reconocimiento selectivo de los antígenos, a través de proteínas de superficie celular especializadas para tal fin.

Los linfocitos se organizaron, desde su aparición, en dos tipos principales: linfocitos T y linfocitos B. Dentro de cada una de estas estirpes celulares encontramos una diversificación importante en los animales superiores, incluyendo el ser humano. Tanto los linfocitos T como los B poseen subpoblaciones especializadas, cuyas características y organización funcional se comprenden cada vez mejor, gracias al intenso análisis científico a que están sometidas.

El conocimiento detallado sobre el reconocimiento de los antígenos por parte de los linfocitos T y B ha permitido una mejor comprensión de las respuestas inmunes específicas, con sus consecuentes aplicaciones médicas. Entre estas, se pueden destacar: (1) el desarrollo de nuevas generaciones de vacunas, centrado actualmente no solo en la clásica prevención de enfermedades infecciosas, sino también de enfermedades autoinmunes, degenerativas, o neoplásicas; y (2) el refinamiento u optimización cada vez mayor de los sistemas de diagnóstico de laboratorio.

El presente resumen tiene como objeto hacer un breve repaso y actualización del proceso de reconocimiento de los antígenos por el sistema inmune específico, en el desarrollo de sus distintas modalidades de respuesta. Estos principios generales son de utilidad para valorar mejor la evolución y las tendencias actuales del desarrollo de vacunas.

LOS ANTÍGENOS

La naturaleza química de las moléculas que pueden ser reconocidas como extrañas por el sistema inmune es muy amplia, abarcando primordialmente proteínas y carbohidratos, aunque también lípidos y ácidos nucleicos [4,5]. Las dos primeras categorías han sido las más estudiadas, ya que tienden a ser los componentes más inmunogénicos de los microorganismos y parásitos. La posibilidad de manipular las proteínas mediante técnicas de laboratorio bien establecidas (tales como el clonaje y la expresión de sus genes respectivos, así como la síntesis química de péptidos de longitud considerable), han facilitado su estudio inmunológico [2,9,10]. Por otra parte, la mayor complejidad estructural de los carbohidratos, sumada a las dificultades inherentes a su síntesis artificial, plantean un reto mayor para su estudio.

Desde principios del siglo XX, se conocía que las sustancias de bajo peso molecular (menores a los 3000-5000 daltons) no inducen respuesta inmune por sí solas, comportándose como haptenos. La unión química de un hapteno a algún antígeno, el cual cumple una función de "transportador", hace posible el desarrollo de una respuesta específica contra el primero, tanto por parte de linfocitos T como B. Por otra parte, las moléculas de mayor tamaño se comportan usualmente como inmunógenos, siempre y cuando cumplan otros requisitos, tales como su carácter de "extraño" para el organismo y su degradabilidad [8].

¿Qué reconoce el sistema inmune específico en los antígenos? Los linfocitos T y B poseen receptores capaces de unirse en forma complementaria a porciones relativamente pequeñas de un antígeno, denominadas originalmente "determinantes antigénicos" o también, más

recientemente, epitopos. Las dimensiones de los epitopos pueden variar según una serie de factores complejos, aún debatidos, pero una guía general considera de 6 a 12 aminoácidos (en las proteínas) o monosacáridos (en los polisacáridos).

Interesantemente, los análisis estructurales de los epitopos reconocidos por los linfocitos T y B en los antígenos han mostrado algunas diferencias importantes, y sugieren algunas reglas generales sobre sus respectivas preferencias [9,10]. A la vez, es claro que aunque la totalidad de la extensión de una molécula de antígeno es potencialmente inmunogénica, en la práctica un individuo solo reconoce algunos epitopos que dominan en su respuesta inmune.

La predicción teórica de los epitopos de un antígeno a partir de su información estructural es de sumo interés, especialmente en el campo del desarrollo de vacunas. Sin embargo, a pesar de que esta línea de investigación progresa considerablemente, las reglas para la predicción aún no están completamente establecidas, y los resultados de los mejores algoritmos estudiados no alcanzan aún el grado de confiabilidad deseable. La complejidad de los sistemas biológicos de reconocimiento y respuesta no ha podido reducirse todavía a reglas estructurales sencillas.

Los epitopos pueden categorizarse en dos tipos principales, denominándose (1) continuos o secuenciales a aquellos formados por residuos adyacentes, y (2) discontinuos a los que están integrados por residuos o elementos distantes en la secuencia del antígeno, que son yuxtapuestos por los pliegues tridimensionales propios de su conformación nativa. Estos últimos han sido denominados también como epitopos conformacionales, pues se deduce que la desnaturalización o pérdida de la conformación nativa del antígeno resulta en la separación de los elementos que forman el epitopo, con la consiguiente desaparición de su capacidad de unión [9,10].

LOS RECEPTORES PARA ANTÍGENO

Como se mencionó, los linfocitos utilizan proteínas de superficie especializadas para el reconocimiento de antígenos. Aunque estos receptores son distintos en los linfocitos T y B, ambos poseen un origen evolutivo común: la estructura básica denominada "dominio tipo inmunoglobulina". Este versátil bloque estructural evolucionó mediante procesos de duplicación y divergencia de un gen ancestral, originando un amplio grupo de proteínas llamado en la actualidad "superfamilia de las inmunoglobulinas". La misma incluye no solo a los citados receptores, sino también moléculas accesorias muy relevantes como CD₃, CD₄, CD₈, moléculas de histocompatibilidad clase I y clase II, moléculas de adhesión intercelular, y muchas otras.

Los linfocitos B utilizan inmunoglobulinas de membrana (mIg) como eje central del complejo proteico que funciona como su receptor para antígeno, produciendo posteriormente estas mismas proteínas en forma secretada -los anticuerpos- durante su etapa terminal de células plasmáticas. Las mIg se encuentran formando un complejo multimolecular con el heterodímero de membrana Ig-a/Ig-b, capaz de iniciar la activación del linfocito B ante el reconocimiento del antígeno.

Las inmunoglobulinas tienen la capacidad de reconocer o unirse a antígenos de cualquier naturaleza química, tanto en su estado nativo, como desnaturalizados. Los antígenos pueden encontrarse libres (solubles) o en las superficies de células y partículas. En términos generales, los epitopos reconocidos por los linfocitos B tienden a ser regiones altamente expuestas de los antígenos, de naturaleza hidrofílica, relativamente móviles, y frecuentemente conformacionales. Sin embargo, la amplia capacidad de reconocimiento de las inmunoglobulinas permite que se genere también una importante respuesta contra fragmentos desnaturalizados de los antígenos que surgen de los procesos degradativos, por lo que muchos epitopos B son secuenciales.

Por otra parte, los linfocitos T maduros se diferencian en dos subpoblaciones principales: los que expresan la proteína CD₄, con funciones primordialmente reguladoras de la actividad de numerosos tipos celulares (linfocitos Th o cooperadores), y los que expresan CD₈, que al activarse adquieren un fenotipo citotóxico (Tc), con pocas excepciones. La mayoría de los linfocitos T maduros (95% en sangre y linfa) utilizan un receptor para antígeno denominado TCR. Una población menor de linfocitos T, concentrados en ciertos sitios anatómicos, utiliza el TCR, aún poco caracterizado. Por esta razón, la mayor parte de la información sobre el reconocimiento de antígenos por los linfocitos T se refiere al TCR oo.

A pesar de su homología con las inmunoglobulinas, el TCR se distingue de estas tanto a nivel estructural como funcional. Después de años de intenso estudio, se determinó que el TCR solo reconoce fragmentos peptídicos de los antígenos cuando se encuentran asociados a las moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (CPH) en la superficie de otras células. Esto significa que el TCR no es capaz de interactuar eficazmente con formas solubles o libres del antígeno. Implica además que el antígeno debe ser de naturaleza proteica, y ser procesado o fragmentado en péptidos para dar inicio al reconocimiento y activación de los linfocitos T. En consecuencia, los epitopos T son secuenciales o continuos. De hecho, el análisis de los epitopos T en las proteínas muestra que son segmentos generalmente poco expuestos en la superficie, con al menos una porción hidrofóbica, con longitudes de 8-11 o de 12-25 aminoácidos, dependiendo de su

asociación con moléculas del CPH clase I o clase II, respectivamente [3,4,7].

Los linfocitos Th reconocen péptidos asociados a moléculas del CPH clase II. Estos péptidos provienen de la internalización de antígenos exógenos por parte de células presentadoras o accesorias, y posterior degradación en vacuolas endocíticas, asociación con CPH clase II y exposición final en la superficie celular. Entre las principales células que poseen moléculas CPH clase II para poder presentar péptidos a los linfocitos Th se encuentran distintos tipos de macrófagos, células dendríticas y linfocitos B.

Por otra parte, los linfocitos Tc reconocen péptidos asociados a moléculas del CPH clase I, las cuales se encuentran en prácticamente todas las células nucleadas del organismo. Estos péptidos corresponden a fragmentos de proteínas endógenas, sintetizadas por las células, que se ubican en su citoplasma, y que son procesadas por sus rutas metabólicas normales de recambio proteico.

El descubrimiento de estas dos rutas de procesamiento y presentación de antígenos a los linfocitos T, y de la manera en que se lleva a cabo su reconocimiento sobre las distintas clases de moléculas del CPH, ha tenido importantes implicaciones en la comprensión de las respuestas hacia los agentes infecciosos y otros antígenos. A la

vez, ha permitido idear estrategias más racionales para la manipulación de las respuestas inmunes, a través del desarrollo de sistemas de administración de antígenos dirigidas hacia una u otra ruta celular de procesamiento. Por ejemplo, actualmente se sabe que la administración de un virus inactivado, o de componentes aislados de un virus, no logra generar una respuesta eficiente de linfocitos T citotóxicos contra el mismo, dado que para esto se requiere de un proceso de replicación activa del virus dentro de las células. En dicho ejemplo, los antígenos virales pasarían a la ruta de procesamiento de material exógeno, con lo cual se podría generar una respuesta de anticuerpos, pero no de linfocitos Tc, ya que no se va a tener la presencia de proteínas virales en el citoplasma. Sin embargo, la administración de material viral inactivado dentro de vesículas artificiales como los liposomas, capaces de fusionarse con las membranas celulares y liberar su contenido al citoplasma, puede llevar a la inducción de una respuesta de linfocitos Tc considerable. Se han ideado varios otros sistemas para llevar antígenos al compartimento citoplasmático y manipular de esta manera su acceso a la ruta endógena de procesamiento.

Este campo de estudio básico ha demostrado ser fundamental para la búsqueda de nuevas y mejores formas de vacunación contra las principales enfermedades infecciosas que afectan al hombre y a los animales.

REFERENCIAS

1. Abbas AK, Lichtman AH & Pober JS. Cellular and Molecular Immunology. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1994, 457 pp.
2. Calderón L. & Lomonte B. Inhibition of the myotoxic action of *Bothrops asper* myotoxin II in mice by immunization with its synthetic peptide 115-129. *Toxicon* 1999; 37: 683-687.
3. Davis MM & Chien Y. Issues concerning the nature of antigen recognition by ab and gd T-cell receptors. *Immunol. Today* 1995; 16:316-318.
4. Greenspan N & Cooper L. Complementarity, specificity and the nature of epitopes and paratopes in multivalent interactions. *Immunol. Today* 1995; 16: 226-230.
5. Janeway CA & Travers P. Immunobiology: the Immune System in Health and Disease. Garland Publishing Inc., New York, 1996, 552 pp.
6. Kuby J. Immunology. W.H. Freeman and Company, New York, 1997, 664 pp.
7. Lechler R & Pla M. The credentials of a T-cell epitope. *Immunol. Today* 1995;16: 561-563.
8. Lomonte B. Nociones de Inmunología. 1998. Editorial Lara, Segura & Asociados, San José, 1997, 40 pp.
9. Van Regenmortel, M.H.V. Synthetic Peptides as Antigens. Elsevier, Amsterdam, 1988.
10. Van Regenmortel, MHV. Synthetic peptides help in diagnosing viral infections. *ASM News* 1998; 64: 332-338.

Vacunas para Citomegalovirus

Wilbert Alfaro-Bourrouet, ()*

(*) MQC, MSC. LABORATORIO DE INMUNOLOGIA NACIONAL DE NIÑOS "DR. CARLOS"

Acta Pediátrica Costarricense 1999; 13: 68-70.

El Citomegalovirus (CMV) es un virus de la familia Herpesviridae, ubicuo y que ha infectado todas las poblaciones humanas. Generalmente convive latente con el hospedero sin producir sintomatología, después de una infección primaria leve o inaparente (11).

En términos de salud pública, el efecto más importante del CMV es cuando la infección primaria ocurre durante el primer trimestre de embarazo. Aproximadamente el 1% de todos los fetos son infectados "in útero" (13). Las manifestaciones de la infección congénita sintomática incluyen: retardo de crecimiento intrauterino, coriorretinitis, púrpura e ictericia neonatal, éstas ocurren en un 10-15% de los infectados y puede ser fatal. Las secuelas tardías se presentan en alrededor del 15% de los niños nacidos con infección subclínica e incluyen sordera, ceguera y retardo psicomotor (9). Las consecuencias económicas de la infección congénita por CMV en USA se estiman en \$1 billón (9,13).

El CMV también se ha asociado en un 59% con enfermedad severa y hasta mortal en individuos seronegativos para CMV que reciben órganos de donadores seropositivos (13).

Los principales objetivos de una vacuna para CMV son: prevenir las infecciones congénitas, prevenir la enfermedad en receptores de transplante seronegativos con órganos de donadores seropositivos y además podría tener un objetivo terapéutico si la respuesta generada post-vacunación fuese capaz de suprimir las reactivaciones naturales del virus (13).

VACUNAS VIVAS ATENUADAS

Dos vacunas vivas han sido desarrolladas para CMV, una en Inglaterra utilizando la cepa Ad-169 después de 15 pasajes y otra en USA a partir de la cepa Towne después de 129 pasajes en fibroblastos embrionarios humanos (5,13).

La vacuna Ad-169 se probó tanto oral como intradérmica, pero sólo mostró inmunogenicidad en población sana cuando se administró vía intradérmica a altas dosis (5).

La seguridad e inmunogenicidad de la cepa vacunal Towne ha sido probada en animales y en varias poblaciones humanas (1,3,12).

Para evaluar la inmunogenicidad en personas sanas, se utilizó una población de sacerdotes católicos CMV seronegativos y se retaron después de la vacunación con CMV cepa Toledo. Este estudio demostró que la respuesta de anticuerpos generada por la inyección subcutánea de las cepas Towne y Toledo, es similar a la generada después de la infección natural por CMV. Los anticuerpos neutralizantes inducidos por vacunación son capaces de proteger del reto con la cepa Toledo a bajas concentraciones (10 y 100 UFP) pero es incapaz de proteger cuando se utilizan 1000 UFP, produciéndose en estos últimos individuos un síndrome leve de mononucleosis (7, 10).

La vacuna Towne fue comparada con placebo en receptores de transplante renal seronegativos, quienes recibieron riñones de donadores seropositivos. En este estudio se logró demostrar que la incidencia de infección por CMV post transplante fue igual entre los que recibieron vacuna y los que recibieron placebo (84 y 73% respectivamente), sin embargo, se notó un efecto de la vacuna en cuanto a desarrollo de enfermedad y severidad de ésta (11). Los vacunados presentaron enfermedad en un 45% contra un 60% de los no vacunados, y además, sólo se presentaron casos de enfermedad severa en aquellos que recibieron placebo. A pesar de esto, la protección

generada por la vacuna no llega a alcanzar la protección generada por la infección natural con CMV, en los receptores seropositivos que recibieron órganos de donadores seropositivos, la enfermedad se presentó únicamente en un 25% de los casos (11).

Otro hallazgo importante de este estudio fue que la sobrevida del injerto a 60 meses fue de un 60% en los vacunados contra un 25% en los no vacunados (11).

A pesar de que se ha demostrado protección contra la infección parenteral y que a la vacuna prácticamente no se le han demostrado efectos secundarios, la vacuna Towne ha fallado para prevenir infección natural por CMV e infecciones secundarias, probablemente porque dicha vacuna induce bajos títulos de anticuerpos neutralizantes a nivel de mucosas contra el CMV salvaje (1,2).

VACUNAS DE SUBUNIDADES

Aunque la vacuna Towne revela datos prometedores en ciertas poblaciones, algunos investigadores la objetan dada la capacidad del CMV de transformar células "in vitro" y de su tendencia a la reactivación a partir del estado de latencia, de ahí que se hayan desarrollado vacunas de subunidades (11).

De las 3 principales glicoproteínas de la envoltura viral, se ha escogido la gB para estudios en vacunas por las siguientes razones: contiene epitopos neutralizables, más de la mitad de los anticuerpos neutralizantes provenientes del suero de pacientes convalecientes son anticuerpos anti-gB, la inoculación con gB genera anticuerpos neutralizantes en animales y humanos, y las proteínas análogas a la gB en CMV de ratón y de cuilo protegen de la infección viral adquirida naturalmente y vía transplacentaria (13).

La gB representa el 5% de la proteína de envoltura del virus, tiene un peso de 55-58 kDa e inoculada mezclada con $Al(OH)_3$ como adyuvante, ha sido capaz de generar respuesta proliferativa de linfocitos anti CMV y anticuerpos neutralizantes contra el virus que permanecieron elevados durante 1 año (11).

Dadas las dificultades éticas para las investigaciones de vacunas que eliminen la transmisión transplacentaria de CMV en humanos, prácticamente todos los estudios a este nivel se refieren a modelos en cuilos (13).

Los cuilos hembras inmunizados con la proteína análoga de la gB del CMV humano, mezclada con el adyuvante de Freund completo y luego retadas con CMV de cuilo en estadios tempranos de embarazo, mostraron menores síntomas de infección, carga viral materna reducida, estados de viremia más cortos y menores tasas de transmisión transplacentaria, comparados con una población de animales no vacunados, demostrando la posible utilidad de la proteína gB como vacuna (6).

VACUNAS RECOMBINANTES.

En vista de que el CMV humano no crece a títulos lo suficientemente altos como para hacer la proteína gB nativa atractiva como fuente vacunal, se han utilizado recombinantes de dicha proteína en adenovirus y vaccinia (13).

La vacuna gB recombinante en adenovirus 5 ha demostrado ser capaz de inducir anticuerpos neutralizantes contra CMV en hamster (8). En humanos dicha vacuna recombinante (gB/MF 59) ha generado respuesta IgA e IgG en suero, saliva y lavados nasales, lo que podría proteger eventualmente de la infección natural por el virus salvaje (14).

El problema potencial de las vacunas basadas en gB es el descubrimiento de 4 genotipos para esta proteína (4). Aunque las diferencias genotípicas no parecen correlacionar con diferencias antigénicas, si se han asociado ciertos genotipos con la clínica, el tipo 1 es más común en infección congénita, mientras que los tipos 3 y 4 se han asociado más en enfermedad en transplantados (13).

Otras investigaciones van dirigidas en buscar la principal proteína viral que genere respuesta T citotóxica en vacunados, y en este sentido la proteína pp65 parece ser la más importante (13).

Mucho se ha experimentado respecto a vacunas para CMV y aunque algunas han dado resultados satisfactorios, hasta el momento no se cuenta con una vacuna 100% efectiva y segura para ser aplicada en todas las poblaciones de riesgo, más bien pareciera ser que se llegará a vacunas diferentes utilizables en cada situación particular.

REFERENCIAS

- 1) Adler S, Starr S, Plotkin S, Hempfing S, Buis J, Manning M, Best A. Immunity induced by primary human Cytomegalovirus infection against secondary infection among women of childbearing age. *J Infect Dis*: 1995; (171) 26-32.
- 2) Adler S, Hempfing S, Starr S, Plotkin S, Riddell S. Safety and immunogenicity of the Towne strain cytomegalovirus vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17, 200-206.
- 3) Britt W, Fay J, Seals J, Kensil C. Formulation of an immunogenic human Cytomegalovirus vaccine: Response in mice. *J Infect Dis* 1995; (171) 18-25.
- 4) Chou S, Dennison K. Analysis of interstrain variation in Cytomegalovirus glycoprotein B sequences encoding neutralization-related epitopes. *J Infect Dis* 1991; (163) 1229-1234.
- 5) Elek SD, Stern H. Development of a vaccine against mental retardation caused by cytomegalovirus infection in utero. *Lancet* 1974; 1, 1-5.
- 6) Gönczöl E, Ianacone J, Furlini G, Ho W, Plotkin S. Humoral immune response to Cytomegalovirus Towne vaccine strain and to Toledo low-passage strain. *J Infect Dis* 1989; 159 (5) 851-859.
- 7) Porath A, McNutt R, Smiley L, Weigle, K. Cost benefit of a proposed live Cytomegalovirus vaccine in the prevention of congenital disease. *Rev Infect Dis* 1990; 12 (1) 31-40.
- 8) Plotkin S, Starr S, Friedman H, Gönczöl E, Weibel R. Protective effects of Towne Cytomegalovirus vaccine against low-passage Cytomegalovirus administered as a challenge. *J Infect Dis* 1989; 159 (5) 860-865.
- 9) Plotkin S, Starr S, Friedman H, Gönczöl E, Brayman K. Vaccines for the prevention of human Cytomegalovirus infection. *Rev Infect Dis* 1990;12 (S7) 827-838.
- 10) Plotkin S, Higgins R, Kurtz J, Morris P, Campbell D, Shope T, Spector S, Dankner W. Multicenter trial of Towne strain attenuated virus vaccine in seronegative renal transplant recipients. *Transplantation* 1994; (58) 1176-1178.
- 11) Plotkin S. Cytomegalovirus vaccines. En: Plotkin, S and Orenstein, W (ed) *Vaccines*. W.B Saunders 1999: 903-908
- 12) Harrison C, Britt W, Chapman N, Mullican J, Tracy S. Reduced congenital Cytomegalovirus (CMV) infection after maternal immunization with a guinea pig CMV glycoprotein before gestational primary CMV infection in the guinea pig model. *J Infect Dis* 1995; (172) 1212-1220.
- 13) Marshall G, Ricciardi R, Rando R, Puck J, Ge R, Plotkin S, Gönczöl E. An Adenovirus recombinant that express the human Cytomegalovirus major envelope glycoprotein and induces neutralizing antibodies. *J Infect Dis* 1990; (162) 1177-1181.
- 14) Wang J, Adler S, Hempfing S, Burke, R, Duliège A, Starr S, Plotkin S. Mucosal antibodies to human Cytomegalovirus glycoprotein B occur following both natural infection and immunization with human Cytomegalovirus vaccines. *J Infect Dis* 1996; (174) 387-392.

Vacunas Para Cólera y Fiebre Tifoidea

MARCO LUIS HERRERA HIDALGO ()*

**El Consentimiento Libre e Informado en Pediatría:
Un aporte para la discusión desde los derechos
de los niños, niñas y adolescentes.**

Dr. Freddy Ulate Mora

La oportunidad de que una persona acepte o niegue formar parte de una investigación, se ha estipulado en diversos documentos al estipular la obligatoriedad del consentimiento informado (1), tal es caso de la Declaración de Helsinki, en la cual aparecen los siguientes elementos:

1. La obligatoriedad de que cada sujeto potencial debe ser informado de los objetivos, métodos, beneficios anticipados, peligros potenciales y molestias que el estudio pueda provocar.
2. Cada individuo debe conocer la libertad que tiene para abstenerse de participar en el experimento o retirarse del mismo si así lo desea.
3. El consentimiento informado, de ser posible debe ser obtenido por escrito.
4. Se debe cuidar que el sujeto no esté en una relación dependiente, ya que podría consentir bajo presión. En ese caso el consentimiento informado deberá obtenerlo un médico que no participe en la investigación y que sea completamente independiente.
5. En caso de incompetencia legal, el consentimiento informado debe ser obtenido del guardián legal de acuerdo con la legislación nacional.
6. En caso de incapacidad físico-mental, o cuando el sujeto sea un menor, el permiso del familiar responsable reemplaza al del sujeto de acuerdo con la legislación nacional".

Como se puede observar, el concepto de menor es en la realidad tomado como equivalente al de incapacidad física o mental, lo cual en la cotidianidad ha hecho que la participación de los niños, niñas y adolescentes dependa exclusivamente de una visión adultocentrista, lo cual de hecho ha excluido los derechos de los niños, entre los cuales se encuentran el derecho a emitir su opinión, peligro muy común aún entre los expertos en niñez, quienes "podemos llegar a creer que sabemos quiénes son los chicos, qué necesitan, qué desean, qué detestan, qué temen y qué aman" (2), problema que se acrecenta por la ausencia de enfoque calidad de los servicios con un enfoque derechos, lo cual a su vez se relaciona con la ausencia de un programa permanente de educación para el ejercicio del derecho a la salud (3). Desde la ratificación en nuestro país de la Convención de los Derechos del Niño el 26 de enero de 1990, ya no es posible obviar más la obligatoriedad de visualizar a los niños y niñas desde otra perspectiva filosófica: el interés superior y el ser sujeto de derechos.

Esto es más claro aún desde la publicación del Código de la Niñez y la Adolescencia (CNA) en 1998 (4), el cual en su Artículo 1 dice: "Este código constituirá el marco jurídico mínimo para la protección integral de los derechos de las personas menores de edad. Establece los principios fundamentales tanto de la participación social o comunitaria como de los procesos administrativo y judicial que involucren los derechos y las obligaciones de esta población"

El cambio en la forma en que se percibe a los niños, niñas y adolescentes, lleva a pasar de percibirlos sólo como objetos de protección a ser sujetos de derechos, lo que también significa el derecho de reconocer su capacidad de opinar sobre su propia vida, constituyendo esto un verdadero paso evolutivo intelectual al pasarse de la llamada "Doctrina de la Situación Irregular" a la Doctrina de Protección Integral (5), lo cual constituye de hecho un nuevo paradigma en la forma de ver a los niños y su integración social junto con los adultos.

En la Doctrina de la Situación Irregular se concibe a los niños como "objeto pasivo de protección-represión, de intervención-interferencia de las instituciones, mientras que la Doctrina de la Protección Integral lo concibe como sujeto pleno de derechos, lo que implica cambiar las estructuras organizacionales, la forma de entender y actuar de las personas adultas, mejorar las formas de atención directa a la niñez y adolescencia e introducir nuevos conocimientos, valores, actitudes, habilidades y destrezas de trabajo con los niños y adolescentes. Uno de los espacios en que se deciden situaciones que se relacionan con los niños, es el del llamado consentimiento informado-CI en investigación y servicios en salud. El concepto actual de CI se ha ampliado al agregarle la calificación de libre, también llamada voluntaria (6) lo que implica no sólo el respeto a la libertad de los individuos, sino también la consecución de lo que más lo conviene (el interés superior del niño) al estar adecuadamente informado (7), por lo anterior seguiremos hablando de consentimiento libre e informado-CLI..

Diversas organizaciones internacionales como American Psychological Association, Society for Research and Child Development en 1973 y American Academy of Pediatrics, en 1995, han establecido las pautas para la realización de investigaciones en sujetos humanos (8-9-10) respetando los derechos humanos, sin embargo persisten aún problemas cuando el CLI se debe aplicar en la población pediátrica, en particular en los grupos de menor edad y dentro de estos a los niños in útero, al neonato y al niño menor de 5 años de edad. Estas dificultades están relacionadas con el grado de maduración individual y los cuatro factores que determinan la capacidad para el consentimiento informado (11): razonamiento, comprensión, voluntad y naturaleza de la decisión a tomar.

Estos cuatro factores en la población menor de 15 años de edad, se deben tomar en cuenta a través de sus representantes, los cuales a su vez deben estar capacitados para esta función, a esta modalidad se le llama "Consentimiento por poderes o de representación" (12). Sin embargo, aplicando el enfoque de derechos, esta representación, aunque no toma en cuenta al niño o niña de la misma manera que a un adolescente mayor de 15 años o a un adulto, debe hacerse por medio de expertos en infancia y derechos, los cuales a través de sus conocimientos, deberán procurar que se tome en cuenta más activamente al niño. Las características de la aplicación del CLI en adolescentes, tienen características peculiares debido a que aparece un cambio por primera vez en su vida: el paso del pensamiento concreto al abstracto (13), el cual permite distinguir la información con más precisión, ver incompatibilidades básicas, retener secuencias de causa efecto, utilizar conceptos complejos, avanzar al razonamiento efectivo, adquirir la capacidad de manipular verbalmente las relaciones entre las ideas en ausencia de bases concretas y empíricas, razonar sin referencia a la experiencia directa, realizar operaciones hipotéticas entre las ideas y formular leyes generales con relación a categorías muy alejadas de la realidad inmediata (14), todos aspectos de fundamental importancia para garantizar un CLI efectivo.

Jean Piaget, afirma que "la gran novedad que caracteriza al pensamiento adolescente y que comienza a manifestarse alrededor de los 11 o 12 años, pero que recién llega a su equilibrio a los 14 o 15 años, consiste en la desvinculación de la lógica concreta de los objetos...lo que le permite manipular ideas...elaborar o comprender teorías y conceptos ideales o abstractos. El niño se contenta con vivir en el presente, en el dominio de la realidad cotidiana, el adolescente en cambio, es capaz de hacer proyectos para el futuro, de concebir intereses no inmediatos" (15), es importante citar asimismo la importancia que junto al desarrollo intelectual tiene el desarrollo moral, el cual hasta en la adolescencia llega al relativismo moral, fase que permite hacer juicios morales basado en el razonamiento más que en patrones absolutos (16).

Partiendo del principio de que toda persona (incluyendo a los adultos) debe ser asesorada para dar el consentimiento informado, lo anterior significa que entre los 11 y los 15 años de edad, aunque el CLI debiera ser dado entre padres o encargados y expertos, los adolescentes en este grupo de edades pueden participar activamente en la decisión final, lo cual debe darse completamente después de los 15 años de edad. Los siguientes son aspectos que aparecen en el CNA y que pueden ser útiles para desarrollar el enfoque de Derechos de los Niños, Niñas y adolescentes para el establecimiento del CLI.

1-La definición de niñez y adolescencia: Art.2- Se considerará niño o niña a toda persona desde su concepción hasta los 12 años de edad cumplidos y adolescente a toda persona mayor de 12 años y menor de dieciocho.

2-La obligación de incluir los derechos: Art. 3- Será obligación general del estado adoptar las medidas administrativas, legislativas, presupuestarias y de cualquier índole, para garantizar la plena efectividad de los derechos fundamentales de las personas menores de edad.

3-Consideración del interés superior. Art. 5- Toda acción pública o privada concerniente a una persona menor de dieciocho años, deberá considerar su interés superior, el cual le garantiza el respeto de sus derechos en un ambiente físico y mental sano, en procura del pleno desarrollo mental. La determinación del interés superior deberá considerar:

- a) Su condición de sujeto de derechos y responsabilidades.
- b) Su edad, grado de madurez, capacidad de discernimiento y demás condiciones personales.
- c) Las condiciones socioeconómicas en que se desenvuelve.
- d) La correspondencia entre el interés individual y el social.

4-Tomar en cuenta las características socioculturales: Art. 6- Las autoridades administrativas judiciales y otras que adopten alguna decisión referente a una persona menor de edad, al apreciar la situación en que se encuentra, deberán tomar en cuenta, además de lo dispuesto en los artículos anteriores, los usos y las costumbres propios del medio sociocultural en que se desenvuelve habitualmente, siempre que no contraríen la moral, la ley y los derechos humanos.

5-Los niños, niñas y adolescentes, gozan de todos los derechos humanos: Art. 10- La persona menor de edad será sujeto de derechos; goza de todos los inherentes a la persona humana y de los específicos relacionados con su desarrollo, excepto de los derechos políticos de conformidad con la Constitución de la República.

6-Derecho a la vida desde la concepción: Art. 12- La persona menor de edad tiene el derecho a la vida desde el momento mismo de la concepción. El estado deberá garantizarle y protegerle este derecho, con políticas económicas y sociales que aseguren condiciones dignas para la gestación, el nacimiento y el desarrollo integral.

7-Derecho a la libertad: Art. 14 - Las personas menores de edad tendrán derecho a la libertad. Este derecho comprende la posibilidad de:

- a) Tener sus propias ideas, creencias y culto religioso y ejercerlo bajo la orientación de sus padres o encargados, según la evolución de sus facultades y con las limitaciones y garantías consagradas por el ordenamiento jurídico.
- b) Expresar su opinión en los ámbitos de su vida cotidiana, especialmente en la familia, la comunidad y la escuela; también como usuarios de otros servicios públicos y, con las limitaciones de la ley, en todos los procesos judiciales y administrativos que puedan afectar sus derechos.

8-Derecho a ser informado: Art. 20-. Las personas menores de edad tendrán el derecho de obtener la información, sin importar su fuente y modo de expresión, en especial la que promueva su bienestar social, espiritual y emocional, así como su salud física y mental. El ejercicio de este derecho deberá ejecutarse de manera responsable y bajo la orientación de los padres, representantes o educadores.

9-Respeto a su integridad: Art. 24- Las personas menores de edad, tendrán derecho a que se respete su integridad física, psíquica y moral. Este derecho comprende la protección de su imagen, identidad, autonomía, pensamiento, dignidad y valores.

A manera de resumen podemos decir que los derechos se aplican desde la concepción hasta el final de la adolescencia, en el caso de la investigación en salud en todos los proyectos que incluyan desde la concepción hasta el final del período de crecimiento y desarrollo físico. Estando los Comités de Investigación en Salud sometidos a normativas nacionales, los derechos de los niños y adolescentes deben ser tomados en cuenta en forma explícita, en particular el consentimiento informado, no hacerlo significaría violar dichos derechos.

En algunas edades como es el caso de adolescentes mayores de 15 años de edad, los mitos a vencer para el CLI son menores, sin embargo, es un reto especialmente crucial el interpretar la "voluntaridad", "la comprensión de la información" y "la expresión de la opinión" en la aplicación de instrumentos de registro de CLI en al menos dos circunstancias :

- a) Niños in útero y neonatos.
- b) Niños, niñas o adolescentes en edades o situaciones psicológicas o biológicas especiales en las que no es posible obtener directamente el CI.

Ante estos retos, los respectivos comités de investigación en salud en niños, los cuales deben ser necesariamente interdisciplinarios, deben desarrollar los medios necesarios que garanticen la aplicación de los Derechos de los Niños, niñas y adolescentes.

Una forma de resolver el grave problema de la obtención del CLI en los diferentes grupos etarios de las personas menores de edad podría ser la siguiente:

De la concepción hasta el fin de la edad neonatal: la voz y voto de la persona menor de edad in útero y recién nacida será representada no sólo por los padres o encargados sino también por expertos en estos grupos de edades capacitados en derechos del niño y representantes oficiales capacitados, entre los cuales tomarán la decisión correspondiente. Aquí resultaría fundamental la presencia del pediatra neonatólogo o pediatra perinatólogo con capacitación en derechos del niño.

Después de la edad neonatal hasta los 12 años de edad: antes de los 12 años y de acuerdo a la madurez, tomando en cuenta sus condiciones socioculturales y con la participación de expertos en estos grupos de edades, se deberá explorar los deseos de la persona menor de edad. La decisión final estará determinada también por los padres y expertos en derechos del niño o representantes oficiales capacitados.

De los 12 a los 15 años: se tomará en cuenta su opinión tal y como la manifiesta, es decir a esta edad tiene derecho a voz y voto (aunque no el único voto) en lo que se refiere a cualquier decisión que se relacione con su bienestar. Supone esto que la información que se le brinde debe ser adecuada y suficiente de acuerdo a sus necesidades y características. Es de particular importancia la participación de expertos en adolescencia.

En los mayores de 15 años: Podrán tomar su decisión independientemente de la decisión de sus padres o representantes. Tanto los adolescentes mayores de 15 años como sus padres o encargados deberán ser capacitados para facilitar la decisión.

REFERENCIAS

1. Méndez, I.; Nahimira, D.; Moreno, L. y Sosa, C.. El protocolo de investigación. Lineamientos para su elaboración y análisis. 2 de. México, Edit. Trillas, 1990 (reimp. 1991): Pp: 80-81.
2. Gilberti, E. (Comp). Políticas y Niñez. Losada. Buenos Aires. 1 ed.1997: pp.15
3. Miranda, G. Crisis y perspectivas del sector salud hacia el siglo XXI. La Reforma del Sector Salud. En: Unicef- Ministerio de Salud. Costa Rica, las Políticas de Salud en el Umbral de la reforma. San José. Serie de Políticas Sociales # 1, 1997. pp. 139.
4. Código de la Niñez y la adolescencia. La Gaceta, Año "CXX, No. 26, 6 de febrero. 1998.
5. Defensa de los Niños Internacional. Módulo de Capacitación. Contexto General. Derechos de los Niños, Niñas, y adolescentes. 1997.
6. Polit, D. y Hungler, B.. Investigación científica en ciencias de la salud. Interamericana-Mc.Graw-Hill. 3 ed. 1991. Pp.22.
7. Tristram Engelhardt, H. Los Fundamentos de la bioética. Edit. Paidós, Barcelona. 2 De. 1995. Pp. 324.
8. American Psychological Association. Ethical principles in the conduct of research with human participants. Washington, D.C. En: Grace, Craig. Desarrollo Psicológico. Prentice-Hall Hispanoamericana, S.A. 1 Edición, 1988, pp.26.
9. Society for Research and Child Development. Ethical standards for research with children. Chicago. En: Grace, Craig. Desarrollo Psicológico. Prentice-Hall Hispanoamericana, S.A. 1 Edición, 1988. Pp. 26.
10. Committee on Bioethics. American Academy of Pediatrics. Informed consent, parental permission and assent in pediatric practice. Pediatrics 1995; 95: 314-317.
11. King N. y Cross A. Children as decision makers: Guidelines for pediatricians. J. Pediatr. 1989; 115: 10-16.
12. Simón Lorda, P. y Barrio Cantalejo IM. La capacidad de los menores para tomar decisiones sanitarias: un problema ético y jurídico. Rev. Esp. Pediatr. 1997; 53:107-118.
13. Grinder, R.. Adolescencia. Limusa, México. 1 edic. 6 reimp. 1987.
14. Newman, B.y Newman, P.. Desarrollo del Niño. Limusa, México. 1 edición, 3 reimpr. 1991, pp 411.
15. Piaget, J.. El desarrollo intelectual del adolescente. En : El desarrollo del adolescente. Comp. G. Caplan y S. Lebovici. HORME. S.A.E. . Buenos Aires. 1980.
16. Angrilli, A. y Helfat, L. Psicología infantil. ECSA. 1 ed. 1984, 2 imp. 1985. pp.124.



Acta Pediátrica Costarricense 1999; 13: 65-67.

Las enfermedades diarreicas, han estado presentes en toda la historia de la humanidad y es y ha sido, uno de los factores que más han afectan la morbi mortalidad de una región, afectando, por lo tanto las tasas de mortalidad infantil. Para tratar de disminuir su impacto, hubo que conocer su forma de ingreso a nuestro cuerpo y su patogénesis, esto con la idea fundamental de buscar un medio paea su control (9, 10).

Un paso gigante se dio con el descubrimiento de que su vía de ingreso era, ya sea por contacto de persona a persona o por medio de la ingestión de agua o alimentos contaminados (9, 10).

Otro paso importante en el control de la enfermedad diarreaica fue el desarrollo de los esquemas de rehidratación y por último, los avances en el campo de la patogénesis, donde encontramos la explicación a los diversos tipos de diarrea, hecho que ayudó a su control.

Vemos como se descubrió que el *Vibrio cholerae* era el causante del Cólera y que este organismo era capaz de producir una exotoxina que desencadena una serie de eventos en el interior de la célula intestinal, que acaban produciendo una grave pérdida hídrica con deshidratación de la persona y una posible muerte sino se le rehidrata (10). Lo mismo sucedió con la Fiebre Tifoidea, donde primero se clarificó el cuadro clínico, luego se aisló el agente y se avanzó en su forma de ingreso, hasta lograr un control basándose en el uso de antibióticos específicos (9).

Hoy día sabemos que las infecciones diarreicas se pueden controlar si se educa a la población en el adecuado manejo de las excretas, en el conocimiento de los mecanismos que se tienen a mano para evitar que el agua y los alimentos se contaminen con los agentes que producen estos cuadros, si empleamos inteligentemente los recursos antimicrobianos y si se logra una inmunización efectiva en la población, contra los agentes causantes de estos cuadros (9, 10). En este último punto, los avances son prometedores.

Tenemos tres tipos de inmunización: la natural, la pasiva y la activa. La inmunización natural se logra después de un cuadro activo de infección diarreica y hay una elevación de anticuerpos de tipo IgA a nivel intestinal y se pueden demostrar, en el suero de los pacientes y hasta por una año, la elevación el título de anticuerpos anti LPS y anticuerpos antitoxina, por supuesto, en el caso de aquel agente que la produzca(11). Esto sería lo ideal y es lo que se trata de alcanzar usando la inmunización ya sea pasiva o activa.

En cuanto a la inmunización pasiva, tenemos el ejemplo de la leche materna, la cual juega un papel muy importante en la prevención de los cuadros diarreicos (4,7). Luego tenemos la inmunización activa, la cual es, a la que más importancia se le ha dado, en los últimos años.

En el caso del Cólera, usando la inmunización activa, se han empleado tres diferentes esquemas: una vacuna parenteral muerta, una vacuna oral muerta que puede ser hecha a base de la bacteria completa y otra donde se mezclan la bacteria y la sub unidad B de la toxina, la cual es la parte antigénica de esta toxina y otra vacuna oral con el agente vivo (2, 3, 8). Este último tipo de vacuna, es la que está en uso en estos momentos y se hizo a partir de una cepa de *Vibrio cholerae* clásico y tiene un gen especial que lo hace resistente al mercurio, lo que sirve para diferenciarla de la cepa salvaje (8). Esta vacuna recibe el nombre de CVD103-HgR y confiere una inmunidad semejante a la natural, pero que presenta las desventajas de proveer una protección levemente inferior contra la cepa El Tor y de no producir inmunidad contra las infecciones provocadas por la cepa 0139 Bengal (10).

Por otra parte, la Fiebre Tifoidea, es una infección que se calcula que puede producir, a escala mundial, unos 33 millones de cuadros al año, con un aproximado de 500.000 fatalidades (9).

El agente se llama *Salmonella typhi* y es una infección aguda que afecta al Sistema Retículo Endotelial, al tejido linfode intestinal y a la vesícula biliar produciendo fiebre alta, diarrea de tipo mixta, decaimiento y dolor de cabeza. Llega a nosotros a través del agua o alimentos contaminados. Las personas susceptibles de sufrir esta infección son los niños que viven en las áreas endémicas, los turistas y los militares que viaja a las áreas endémicas y el personal de los laboratorios clínicos que trabajan con estos agentes (9).

Dentro de la clasificación serológica, la *Salmonella typhi*, está en el grupo D y porta los antígenos O 9 y 12, además del antígeno Vi (N-acetil ácido galacturónico) (9).

La Fiebre Tifoidea es un cuadro de difícil detección, para lo cual se emplea el cultivo, las pruebas serológicas y últimamente, la PCR y las sondas génicas (9).

En cuanto a la inmunización contra este agente, solo se ha utilizado la inmunización activa (9), para lo cual, a través de los años se ha empleado varios métodos, siendo dos los utilizados en la actualidad (13). El primero de ellos es una vacuna parenteral donde se emplea el polisacárido Vi purificado (9). El segundo es una vacuna oral viva atenuada, la cepa Ty21a y tiene dos presentaciones: una en cápsulas con protección entérica y otra en suspensión líquida (9). En este último caso, se trata de una vacuna liofilizada, que se agrega a 100cc de agua, junto con un buffer resultando en una suspensión vacunal.

Los resultados de los estudios de estas vacunas los vemos en el cuadro 1.

CUADRO 1: COMPARACIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS DE LA VACUNA ORAL TY21A Y LA VACUNA PARENTERAL POLISACÁRIDO VI.

Característica	Ty21a	Ty21a	Polisárido Vi
Formulación	Protección entérica	Suspensión	Líquida
Tipo de vacuna	Viva	Viva	Subunidad
Ruta de administración	Oral	Oral	Parenteral
Inmunización	3 a 4 dosis	3 dosis	1 dosis
Cadena de frío	Sí	Sí	Sí
Bien tolerada	Sí	Sí	Sí
Eficacia	35 a 65%	55 a 96%	64 a 72%
Duración de la eficacia	62% por 7 años	78% por 5 años	55% por 3 años

Como podemos ver en el cuadro 1, la protección no es la mejor (5, 6, 9,12) por lo que ya se están estudiando dos nuevas vacunas: una de ellas utiliza el polisacárido Vi conjugado y la otra emplea una cepa atenuada de *Salmonella typhi* recombinante como vector vivo (9).

Hasta el momento, la Organización Mundial de la Salud, no recomienda la vacunación contra infecciones diarreicas (9, 10). Este organismo, hace énfasis en el hecho de que las infecciones diarreicas se pueden controlar efectuando una buena educación sanitaria en la población y si se siguen los siguientes pasos:

1. Manejo adecuado de las fuentes de agua y un escrupuloso cuidado al ingerir esta sustancia. Debemos, hasta donde sea posible impedir que sea contaminada con agentes que puedan producir cuadros diarreicos.
2. Disminuir la transmisión utilizando buenas condiciones sanitarias, donde se le dé un tratamiento adecuado a las excretas y una buena educación en la población, con respecto a los hábitos del lavado de manos antes de comer y después de utilizar el servicio sanitario así como un adecuado manejo de nuestros desechos sólidos. Aquí es necesario realizar una vigilancia adecuada de los alimentos que ingerimos.
3. Disminuir los reservorios animales o naturales de agente.
4. Tratamiento médico adecuado, con el conocimiento necesario para realizar procedimientos de rehidratación y un uso adecuado la terapia antimicrobiana.
5. Por último y principalmente con miras al futuro, el uso programático de una vacuna altamente efectiva contra cada uno de los diferentes agentes que puedan producir una enfermedad diarreica.

REFERENCIAS

1. **BENENSON A, JOSEPH P, OSEASOHN R. CHOLERA VACCINE FIELD TRIALS IN EAST PAKISTAN BULL WORLD HEALTH ORGAN 1968, 38: 347.**
2. Blake P. Epidemiology of cholera in the Americas. Gastroenterol Clin North Am. 1993, 22: 639.
3. Clemens J, Jertborn M, Sack D. et al Effect of neutralization of gastric acid on immune responses to an oral B sununited, killed whole cell cholera vaccines. J. Infect Dis. 1986, 154: 175.
4. Glass R, Svernerholm A, Stoll B. et al Protection against cholera in breast-fed children by antibodies in breast milk N. Engl. J. Med. 1983, 308: 1389.
5. Keitel W, Bon N, Zahradnik J. et al. Clinical and serological responses following primary and booster With *Salmonella typhi* Vi capsular polysaccharide vaccines. Vaccine 1994,12: 195.
6. Kantelle A, Arvilommi H, Kantelle J. et al. Comparison of the human immune response to oral live, Killed oral or killed parenteral *Salmonella typhi* Ty21a vaccines. Microb Pathog. 1991, 10: 117.
7. Levine MM. Vaccines and milk inmunoglobulin concentrates for prevention of infectious diarrhea. J.Pediatric 1983, 118:S 129.
8. Levine M., Kaper J., Herrington D. et al. Safety, immunogenicity and efficacy of recombinant live oral cholera vaccines, CDV 103 and CVD 103-HgR. Lancet 1988, 2: 467.
9. Levine MM. Typhoid Fever Vaccines En: Vaccines 3ª ed., Plotkin S.& Oresteín W. eds. 1999 W.B. Saunders Company.
10. Sack D, Cadoz M. Cholerae Vaccines. En: Vaccines 3ª ed., Plotkin S.& Oresteín W. eds. 1999 W.B. Saunders Company.

11. Svennerholm AM, Jertborn M, Gothefors L et al Mucosal antitoxic and antibacterial immunity after cholera diseases and after immunization with comined B subunited-whole cell vaccines. J. Infec Dis. 1984, 149:884.
12. Tacket C, Ferreccio C, Robbins J. et al. Safety and immunogenicity of Salmonella typhi Vi capsular polysacchride vaccines.
13. World Health Organization. International List of Availability of Vaccines. Geneve. 1995.

Vacuna Difteria, Tosferina y Tétanos

Arturo Abdelnour ()*



Acta Pediátrica Costarricense 1999; 13: 64.

La vacuna contra la tosferina fue desarrollada a principios de este siglo por Bordet & Gengou posterior a que los mismos aislaron el *Haemophilus pertussis* en 1906, agente etiológico de la tosferina. En los años 1930, Pearl Kendrick mejoró la técnica de producción de dicha vacuna y no fue sino hasta 1946 en que se conjuga el componente pertusis con los toxoides diftérico y tetánico, vacuna conocida como DwPT-toxoide diftérico, pertusis completo y toxoide tetánico. En el año 1951 la Academia Americana de Pediatría recomienda el uso rutinario de dicha vacuna en los Estados Unidos de Norte América.

La vacuna DwPT ha demostrado ser una vacuna muy eficaz y esto se comprueba claramente por dos hechos. Primero, la incidencia de tosferina antes de la existencia de DwPT (1940) era de 150/100.000 habitantes con una mortalidad de 6/100.000. Posterior a la introducción de dicha vacuna (1973), la incidencia de esta enfermedad bajo a <1/100.000 y la mortalidad a <0.01/100.000 (1). A pesar de que la incidencia y mortalidad de la tosferina se vieron reducidas drásticamente, la vacuna DwPT se dejó de utilizar en algunos países como Japón, Reino Unido y Suecia debido a los efectos adversos graves reportados-encefalopatía y muerte- lo que llevó a la resurgencia de epidemias en dichos países (1).

A pesar de que no se ha comprobado un rol causal de la vacuna DwPT con el síndrome de muerte súbita ni con la encefalopatía crónica (2, 3, 5, 7), dicha vacuna cayó en desuso, lo que llevó a las compañías farmacéuticas a desarrollar nuevas vacunas contra tosferina, las llamadas vacunas acelulares (DaPT). A diferencia de la vacuna DwPT, las vacunas acelulares combinan los diferentes componentes antigénicos de la Bordetella con los toxoides tetánico y diftérico. Algunas dificultades que se han encontrado las compañías para desarrollar nuevas vacunas más eficaces son que no se conoce cual componente de la vacuna celular es responsable de los efectos adversos, no existe un marcador serológico que se correlacione con eficacia clínica ni es claro cual antígeno induce inmunidad protectora. A pesar de estas limitaciones actualmente existen 13 vacunas acelulares en el mercado, las cuales han pasado por estudios fase II/III.

Desde el punto de vista inmunogénico dichas vacunas han demostrado ser igual de efectivas que las vacunas celulares, mostrando porcentajes de seroconversión de 80-98%. La incidencia de efectos adversos leves o moderados es menor con la utilización de vacunas celulares, no así los graves, los cuales presentan una incidencia similar. Las vacunas acelulares son vacunas muy nuevas que requieren de mayor tiempo de estudio para poder confirmar dichos efectos adversos (4, 6).

Otro gran inconveniente que tiene las vacunas DaPT es el costo. El costo de las mismas es aproximadamente el doble, lo que dificulta el uso en países en vías de desarrollo, lugares donde la aplicación es prioritaria (6).

REFERENCIAS

1. Centers for Disease Control: Pertussis surveillance-United States, 1989-1991. MMWR 1992; 41 (SS-8): 11-19.
2. Cherry JD. "Pertussis vaccine encephalopathy". It is time to recognize it as the myth that it is. JAMA 1990; 263: 1697-1680.
3. Cody CL, Baraff LJ, Cherry JD, et al: Nature and rates of adverse reactions associated with DTP and DT immunizations in infants and children. Pediatrics 1981; 68: 650-660.
4. Edwards KM, Decker MD. Acellular pertussis vaccines for infants. N Engl J Med 1996; 334: 391-392.
5. Hodder SL, Mortimer EA Jr. Epidemiology of pertussis and reactions to pertussis vaccine. Epidemiol Rev 1992; 14: 243-367.
6. Lang JP, Mink CA. The effectiveness of acellular and whole-cell pertussis vaccines. Infect Med 1995; 12:211-242.
7. Walker AM, Jick H, Perera DR, Knauss TA, Thompson RS. Neurologic events following diphtheria-tetanus-pertussis. Pediatrics 1988; 81: 345-349.

Estreñimiento y Encopresis: Epidemiología y Terapéutica Actual

Jader Rojas (*), Carlos Jiménez (*), Alfredo Mora(**), Alejandro Calzada(*)

(*) Pediatra, (**) Gastroenterólogo-Pediatra, Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Saenz Herrera", Apartado 1654-1000, San José, Costa Rica

Acta Pediátrica Costarricense 1999; 13: 110-114.

Objetivo: Describir las características, epidemiología, tratamiento y evolución del estreñimiento y la encopresis en una población pediátrica. Proponer un protocolo de manejo adaptado a nuestras necesidades y recursos.

Métodos: se diseñó un estudio prospectivo, de carácter descriptivo para seleccionar niños menores de 12 años que presentaran estreñimiento funcional y/o encopresis. Los pacientes fueron de la consulta externa de nuestro hospital y venían referidos de los diferentes centros de atención periférica del país.

Resultados: Se incluyeron a 91 pacientes durante un período de 6 meses. El 69% de los casos procedían de la meseta central, con una edad entre los 0 a 10 años (promedio de 4.3). El 62% tenía antecedentes familiares de estreñimiento y 89% ingería una dieta

inadecuada. La mayoría (83%) de los pacientes recibieron leche materna exclusiva por 1 mes y al final del segundo mes al 70% se le había introducido una fórmula láctea variable. El 53% de los pacientes presentó mejoría al corregir los factores dietéticos y mejorar los hábitos en el uso del sanitario. En un 22% de los casos no hubo respuesta adecuada y fueron referidos al especialista, siendo la mayoría incluidos en un estudio paralelo utilizando Cisapride como terapia básica.

Conclusiones: Los hábitos dietéticos familiares al igual que la suspensión de la lactancia materna temprana con introducción de fórmulas lácteas y alimentos en forma inadecuada, fueron los principales factores asociados al desarrollo de estreñimiento en nuestro medio. El estreñimiento puede manejarse con buenos resultados a nivel de atención primaria si se siguen programas educativos en la comunidad y un tratamiento ordenado.

Palabras clave: Estreñimiento, Encopresis, Dieta rica en fibra

El estreñimiento es un problema frecuente en la consulta pediátrica, representando una causa importante de frustración para el niño, los padres y el médico. Constituye aproximadamente 5% de todas las visitas a las clínicas pediátricas y más del 25% de las referencias al Gastroenterólogo pediatra (1). La encopresis es el principal síntoma asociado al estreñimiento crónico (2), teniendo grandes repercusiones en el desarrollo emocional y social del niño como individuo al igual que en la percepción que la familia tiene de él (3). Factores como historia familiar de estreñimiento, introducción de fórmulas lácteas y ablactación temprana, se considera que podrían contribuir en el desarrollo de estos trastornos (4,5). Además que se ha generalizado el uso de enemas y laxantes en forma indiscriminada para el manejo de esta patología favoreciendo la perpetuación del problema por un tratamiento inadecuado, ocasionando un sinnúmero de alteraciones en el patrón intestinal normal y en el desarrollo psicoemocional de nuestra población. En el Hospital Nacional de Niños (HNN), para el tratamiento de estos pacientes en el ámbito de la consulta externa se siguen las recomendaciones dadas en las guías de manejo establecidas según lo reportado en la literatura (dieta, lubricantes, enemas, etc.), pero se desconocen los resultados hasta el momento, ya que no existen estudios previos que evalúen la respuesta y aceptación del mismo. El presente estudio se realizó con el fin de identificar las características de nuestra población, comportamiento epidemiológico y la respuesta al tratamiento actual, para diseñar un protocolo más acorde con nuestras necesidades y recursos que permitan abordar en forma adecuada el manejo de esta patología.

MATERIALES Y METODOS

Fueron candidatos para el estudio los niños menores de 12 años que acudieron por primera vez a la consulta externa del HNN referidos por estreñimiento y/o encopresis entre julio de 1997 y febrero de 1998. Fueron excluidos los pacientes mayores de 12 años o que presentaran algún trastorno genético, metabólico o anatómico conocido, al igual que aquellos en quienes se hubiera practicado algún tipo de intervención quirúrgica que pudiera relacionarse con disfunción del tracto gastrointestinal.

Se definió como estreñimiento el pasaje de heces sólidas formadas de consistencia aumentada que se acompaña de dolor abdominal y/o sangrado además de una frecuencia defecatoria menor de 3 veces por semana (2). Se consideró encopresis como la expulsión involuntaria de heces que generalmente se presenta en pacientes con estreñimiento crónico (2). Se consideró dieta adecuada el consumo de frutas y vegetales al menos 2 veces al día. Los datos fueron tomados mediante un cuestionario donde se incluían variables como edad, sexo, procedencia, alimentación, antecedentes familiares, edad de inicio de los síntomas y de primera consulta.

El tratamiento fue iniciado desde la primera visita, siguiendo las recomendaciones establecidas con modificación de los hábitos alimenticios, educación sobre el uso del retrete y medidas básicas como enemas de limpieza, lubricantes y en algunos casos otros medicamentos como laxantes. Se realizaron estudios de laboratorios basales como hemograma, orina y frotis de heces a todos los pacientes y se les dio seguimiento mediante citas a las 4 y 12 semanas, evaluando la respuesta al tratamiento médico y dietético y necesidad de otros estudios. Los análisis estadísticos se realizaron utilizando el paquete Epi-info(v.6.0). El estudio fue aprobado por la Unidad de Bioética e Investigación del Hospital Nacional de Niños.

RESULTADOS

Se incluyeron 91 pacientes durante los 7 meses del estudio, de los cuales 22 abandonaron el protocolo en la parte final no asistiendo al último control. La edad media de los pacientes fue de 4.3 años (rango 0-10). El área de procedencia más frecuente fue la meseta central del país, ocupando la ciudad de San José el primer lugar con 69 casos (75.8%). No se encontraron diferencias significativas en cuanto al sexo (44 fueron hombres y 47 mujeres) y la encopresis fue el síntoma más frecuentemente asociado, observándose en 51 casos (56%), seguido de enuresis 5 casos, e incontinencia fecal en 3.

La historia familiar de estreñimiento fue positiva en el 62% de los casos. La dieta se definió como inadecuada en el 89% de los pacientes. Ochenta y tres por ciento del total de pacientes recibieron lactancia materna exclusiva durante el primer mes de vida, pero al completar los dos meses 70% de estos se les había introducido algún tipo de alimento o fórmula láctea diferente a la materna.

La totalidad de los pacientes fueron manejado con medidas dietéticas y a la gran mayoría se les adicionó aceite mineral como terapéutica básica (tabla 1). El cumplimiento del tratamiento se dio en el 63% de los casos, mientras que un 13% lo hicieron en forma inadecuada.

Tabla 1: Conducta terapéutica seguida con los pacientes.

Terapéutica	n	%
Dieta	91	100
Aceite mineral	89	97.8
Enemas	47	51.6
Laxantes	3	3.2
Psiquiatría	3	3.2

Al finalizar el estudio 9 de los 91 pacientes había resuelto completamente los síntomas presentando deposiciones suaves con una frecuencia de más de 3 veces por semana. Cuarenta presentaban importante mejoría y tenían cuando menos tres defecaciones por semana sin expulsión involuntaria de heces. No hubo respuesta adecuada al tratamiento en 42 de nuestros pacientes quienes persistían con deposiciones infrecuentes acompañadas de dolor y heces duras, los cuales en su mayoría fueron incluidos en un estudio paralelo donde se utilizó Cisapride como terapia básica.

DISCUSION

El estreñimiento en la edad pediátrica representa una importante causa de morbilidad en los niños y de preocupación en los padres, reportándose en la literatura hasta un 16% en niños menores de 22 meses en algún momento (4). Este problema surge lentamente como consecuencia de la disminución progresiva en la frecuencia defecatoria y una dificultad cada vez mayor para expulsar las heces excesivamente duras. En otros niños un episodio agudo de estreñimiento puede ser consecuencia de un cambio en la dieta o en el entorno, enfermedades febriles, deshidratación o reposo absoluto en cama.

La expulsión de estas heces formadas se vuelve dolorosa y el niño comienza a retenerlas en un intento de no sufrir dolor(2). Otros estudios señalan que el espasmo del esfínter externo del ano y el tiempo defecatorio son los principales determinantes de la constipación (4). La asociación entre el tiempo transcurrido desde la aparición de los síntomas y el inicio del tratamiento también es considerado como factor predictor de respuesta al mismo (1).

En nuestros pacientes la edad de aparición de los síntomas fue alrededor de los 2 años (con un rango de 0 a 9 años) y la primera consulta se dio a los 3,9 años en promedio. No se pudo establecer ninguna asociación con la respuesta adecuada al tratamiento y el tiempo de evolución de la constipación. La encopresis surge como una de las complicaciones más frecuentes del estreñimiento crónico y en la mayoría de los casos es involuntaria (6). Nosotros encontramos una asociación del 81% en los casos de estreñimiento.

Según algunos autores la encopresis está íntimamente relacionada con problemas conductuales, pero en la mayoría de los casos se resuelve cuando se da un tratamiento integral (dieta rica en fibras, ingesta abundante de líquidos y entrenamiento defecatorio) para el estreñimiento, siendo poca la necesidad de manejo psiquiátrico (7). En nuestro caso solo el 5.8% requirió referirse para valoración de este tipo.

Se mencionan una variedad de factores relacionados con el desarrollo del estreñimiento que van desde la historia de complicaciones gestacionales, perinatales, primera deposición meconial, alimentación al pecho, fórmulas lácteas y problemas conductuales como los más frecuentes (8). Nosotros encontramos que el 96% de nuestros pacientes al cumplir los 2 meses de edad ya se les había suspendido la leche materna y se les habían iniciado diversos tipos de fórmulas lácteas.

La mayoría de los pacientes (69%) procedía de la meseta central donde se concentra la mayor población del país. Aunque esta distribución puede deberse a la localización geográfica de nuestro hospital, se debe considerar que por razones socioculturales y económicas en la zona metropolitana existe una mayor participación de la mujer en actividades laborales fuera del hogar y que podrían influir como un elemento más en el establecimiento de una patología multifactorial con la constipación y encopresis.

La frecuencia de antecedentes familiares de estreñimiento fue del 62%, donde por el registro dietético del paciente y la historia dietético nutricional de la familia se comprobó que la constipación en nuestra población obedece en forma importante a los hábitos de alimentación inadecuada. Se observó que las dietas son bajas en fibra y ricas en carbohidrato con ingesta bajas de ensaladas y frutas. Lo anterior se pudo comprobar por el hecho de que al modificar las costumbres dietéticas se observó una mejoría en el 54% de los pacientes del estudio. El alto porcentaje de pacientes en quienes se identificó una dieta inadecuada (89%), también podría estar relacionado con el lugar de procedencia considerando que el hecho de vivir en San José facilita el acceso al consumo de comidas rápidas y procesadas "comida chatarra" que se ha demostrado favorecen la aparición de diversos trastornos gastrointestinales por ser bajos en fibra y ricos en grasa y carbohidratos (9).

Los datos de la anamnesis y la exploración física cuidadosa van a permitir al médico decidir sobre la necesidad de otros estudios de laboratorio y gabinete, que por lo general van a ser un hemograma, sedimento urinario, frotis de heces y en algunos casos determinación de electrolitos cuando el paciente asocia síntomas como anorexia y vómitos entre otros (2).

Las ayudas diagnósticas como los rayos X, colon por enema, tránsito intestinal, manometría anorrectal y biopsias rectales están indicadas solo cuando se desea descartar causas no funcionales de estreñimiento (2). En nuestros pacientes fue necesario realizar radiografías en 1 caso por dificultad en la valoración clínica por tratarse de un paciente obeso y en 2 pacientes donde se quería descartar otras causas de obstrucción intestinal. El colon por enema fue indicado en 1 lactante con sospecha de Enfermedad de Hirschsprung.

Para el tratamiento del estreñimiento crónico durante muchos años se ha utilizado una variedad de medicamentos y medidas como enemas, laxantes, lubricantes, estimulantes de la motilidad y en casos complicados procedimientos como desimpactación manual o quirúrgica. En la actualidad algunos autores recomiendan el uso de prokinéticos como el Cisapride cuando no hay respuesta al tratamiento convencional (10), sin embargo se han reportado serios efectos cardiacos secundarios a su empleo principalmente cuando se asocia a otras drogas (11,12). En un estudio prospectivo donde se incluyeron 32 pacientes de nuestro hospital que no habían respondido a la terapia habitual, se les adicionó Cisapride a 0.2mg/k/dosis cada 8 horas durante varias semanas con resultados positivos en el 92% de los casos (13). En nuestros casos se pudo observar que con solo corregir los malos hábitos en la alimentación, un adecuado entrenamiento defecatorio y medidas de sostén se logró mejorar la situación en el 54% de estos.

CONCLUSIONES

En nuestro medio los hábitos alimenticios inadecuados en el niño y su familia, el corto período de alimentación al pecho y la introducción temprana de otros alimentos favorece la aparición del estreñimiento crónico y sus complicaciones como la encopresis. Esta patología puede manejarse con buenos resultados en los niveles de atención primaria, siempre y cuando se lleven programas de educación en el uso del retrete y en las costumbres nutricionales asociado a un tratamiento médico dirigido. Considerando lo anterior se diseñó un protocolo de manejo y seguimiento adaptado a las necesidades y recursos de nuestro medio (ver anexos).

REFERENCIAS

1. Adel Abi-Hanna, MD and Alan M. Lake, MD: Constipation and Encopresis in Childhood. *Pediatrics in Review*, 1998;19:23-30
2. Vera Loening-Baucke: Encopresis e incontinencia fecal. *Clínicas Pediátricas de Norte América*, 1996;1:265-283
3. Howe E, Allizon C. Behavioral management of toilet training, enuresis and encopresis. *Clin Pediatrics N.A.*;1992;39:413-432
4. James L. Sutphen, M.D., Ph.D., Stephen M. Borowitz, Rachel L. Hutchison, et al. Long-Term Follow-up of Medically Treated Childhood Constipation. *Clinical Pediatrics*, 1995;11:576-580
5. Iacona G., Carrioccio A. Chronic Constipation as a symptom of cow milk allergy. *J. Pediatric*, 1995;126:34-39
6. Benninga M.A., Buller H. Is encopresis always the result of constipation? *Arch. Dis Child*, 1994;71:186-193
7. Stern HP, Prince mt, Stroh St. : Encopresis responsive to non- psychiatric interventions. *Clin Pediatr*, 1988;27: 400-402
8. Issenman RM, Hewson S, Pirhonen D, et al : Are chronic digestive complaints the result of abnormal dietary patterns? *Am Dis child*, 1987;141: 679-680
9. Barbara O. Schneeman, Ph.D y Lesley F. Tinker, PhD, RD. Fibra de alimentos. *Clínicas de nutrición de N.A.*;1994; 340: 771-784
10. S. Cucchiara: Cisapride therapy for gastrointestinal disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 1996;22: 259-269
11. Cisapride. Serious cardiac side effects in patients taking Propulsid in combination with other drugs. *NEJM*, 1996;335:4
12. Tack J., Coremans G., Janssens J. A risk-benefit assessment of Cisapride in the treatment of gastrointestinal disorders. *Drugs Saf*, 1995;12:6: 384-392.
13. Mendoza O., Mora G., Jiménez H. Eficacia de Cisapride en niños con estreñimiento crónico funcional refractorio al tratamiento convencional (Inpress).

ANEXO

PROTOCOLO DE MANEJO PARA EL ESTREÑIMIENTO Y LA ENCOPRESIS

ESTREÑIMIENTO: Pasaje de heces sólidas formadas de consistencia

aumentada que se acompaña de dolor y/o sangrado, además de una frecuencia defecatoria menor de tres veces por semana.

ENCOPRESIS : Expulsión involuntaria de heces, que generalmente se presenta en pacientes con estreñimiento crónico.

Primera visita:

- ✓ Historia clínicas y examen físico que permita hacer diagnóstico diferencial con las otras causas de estreñimiento (no funcional).
- ✓ Laboratorios básicos como hemograma, general de orina y frotis de heces.
- ✓ Enseñanza y orientación a los padres sobre las causas y el manejo de la patología, involucrándolos activamente en el mismo.
- ✓ Enemas evacuantes de limpieza (microlax o compuesto hiperosmolar durante 2 - 5 días).
- ✓ Aceite mineral por 3 meses(> de 1 año).
- ✓ Corregir factores dietéticos e indicar dieta adecuada según edad.

Segunda visita: (4 a 8 semanas)

- ✓ Si hay buena respuesta, insistir en la importancia de mantener los hábitos alimenticios adecuados y las costumbres diarias sobre el correcto uso del sanitario.
- ✓ Si no responde al tratamiento inicial administrado en forma adecuada, valorar uso de medicamentos estimulantes de la motilidad (leche de magnesia, bisacodyl, Cisapride).

Tercera visita: (12 a 16 semanas)

- ✓ Si respuesta es adecuada, continuar tratamiento por 3 a 12 meses y dar seguimiento del caso.
- ✓ Si no responde a medidas anteriores referir a centro de tercer nivel para valoración especializada y manejo selectivo.

RECOMENDACIONES Y POSOLOGIA

Educación

Reflejo gastro-cólico: Estimular al niño para que se siente en completa tranquilidad durante 20 minutos en el sanitario después de cada comida.

Hábito intestinal: Explicar a los padres que los hábitos intestinales son diferentes en cada niño y que se le debe permitir al menor establecer el suyo.

Servicio adecuado: Ambiente tranquilo, cómodo y elementos distractores como libros de cuentos e historietas.

Dieta

- Considera adecuada el consumo de frutas y vegetales de por lo menos dos veces al día.
- Se recomienda en niños pequeños el consumo de fibra natural de muchos alimentos, como serían frutas, verduras y cereales para niños, todos en puré.
- A los niños mayores, varias raciones al día, con diversos alimentos con abundante fibra vegetal, como serían panes y cereales integrales, frutas, verduras y leguminosas.
- En los lactantes que no reciben leche materna el estreñimiento es frecuente, principalmente al consumir leche de vaca. Se recomienda insistir en lactancia materna o en su defecto fórmulas que contengan proteínas del suero lácteo y menos calcio.
- También son de utilidad productos como el extracto de malta, celulosa(citrocel), psyllium(metamucil o fiberall), polycarbophil(fibercon o konsyl).

Enemas

- Microlax: Aplicar cada 12 horas durante 2 a 5 días según respuesta.
- Enema Glisgow: En el tratamiento de limpieza inicial.
- Enema mixto: Suero fisiológico + lactulosa o lactosa.

Laxantes

- Extracto de malta: Ideal para niños amamantados. 5 a 10 ml en cada tercer biberón.
- Leche de Magnesia: Para > de 6 meses. 1 a 3 ml / kg / día en dos tomas.
- Aceite mineral: Para >de 1 año, 1 cucharada x año de edad(máximo 4 dosis BID o ID).
- Sorbitol: En mayores de 1 año, 1 a 3 ml / kg / día en 2 tomas.
- Bisacodyl: Mayores de 3 años 5-10 mg VO o VR HS. Menores ½ sup. HS.
- Jarabe de sen: En niños mayores 5ml BID.

Prokinéticos

- Cisapride: 0.2 mg / kg. / dosis (max.10 mg/ dosis) TID por 12 semanas.(Usar con precaución en pacientes cardiopatas o en combinación con otros medicamentos.)

RECOMENDACIONES DIETETICAS PARA CORREGIR EL ESTREÑIMIENTO

1. AUMENTE EL CONSUMO DE FRUTAS: Comiendo por lo menos dos veces al día mango, naranjas, mandarinas, limón dulce, papaya y piña, con todo el corazón de la misma.
2. AUMENTE EL CONSUMO DE VEGETALES: De preferencia crudos o al vapor y con cascara, como pepinos, zanahorias, por lo menos dos veces al día.

3. CONSUMA LEGUMINOSAS: Use frijoles, lentejas, garbanzos, maíz dulce, todos enteros y no molidos ni majados.
4. CONSUMA PICADILLOS DE HOJAS Y CASCARA: Utilice la cascara del plátano, de las papas y yuca, use las hojas de remolacha, rábano, espinaca y mostaza.
5. UTILICE CEREALES INTEGRALES: Pan integral, galletas integrales, avena, arroz integral, granola, afrecho(1 cucharada 2 veces al día la primera semana y de 2 a 3 cucharadas 2 veces al día las siguientes semanas). También puede usar cereales de caja tipo Complete, All Bran, Bran Flakes, Fibra Max, Oat bran.
6. CONSUMA ABUNDANTES LIQUIDOS: Agua, refrescos naturales sin colar, con un mínimo de 6-8 vasos al día para los mayores y de 4 al día para los menores de 2 años.
7. AUMENTE EL EJERCICIO FISICO: Actividades deportivas y recreativas..
8. UTILICE MIEL DE ABEJAS PARA ENDULZAR LAS BEBIDAS.
9. ENTRENAMIENTO DEFECATORIO.

1409-0090/99/13-02/55-59

Acta Pediátrica Costarricense

Copyright© 1999, Asociación Costarricense de Pediatría

Métodos Moleculares para el Desarrollo de Vacunas

Fernando García ()*

(*) MQC, PhD. Centro de Investigación en Enfermedades Tropicales
2060 Ciudad Universitaria Rodrigo Facio Tel.: 207-4275 Fax: 207-4275

La utilización de vacunas para el control de las enfermedades infecciosas ha tenido un gran éxito para modificar los patrones de incidencia y mortalidad de la viruela, polio, sarampión, rubeola, tuberculosis, tos ferina, difteria, entre otras, y han tenido un mayor impacto en salud pública que el tratamiento curativo con antimicrobianos de las enfermedades infecciosas. En este contexto, es esencial para el profesional en ciencias médicas el conocer los principios que han llevado al desarrollo de las diferentes vacunas de uso actual en nuestra región, así como las modernas estrategias que se siguen en la creación de nuevas vacunas. El objetivo de esta presentación es brindar una revisión general y concisa sobre las técnicas clásicas y moleculares para el desarrollo de vacunas, considerando particularmente las vacunas activas (inmunización con antígenos), incluyendo vacunas vivas, vacunas no-vivas y vacunas de ADN. Por limitaciones de espacio, no se consideran los anticuerpos anti-idiotipos, la terapia genética ni la inmunoterapia para la prevención de enfermedades infecciosas.

VACUNAS VIVAS

Una vacuna viva consiste de un microorganismo que se puede replicar por sí mismo en el individuo o que puede infectar células y actúa como un inmunógeno sin causar la enfermedad natural. Las vacunas vivas usualmente producen tanto inmunidad humoral como celular. Algunas vacunas vivas se acercan al concepto de una vacuna ideal, por cuanto pueden producir una protección duradera con pocos efectos secundarios usando una o dos dosis. La vacuna viva es atenuada, lo cual significa que su capacidad de causar enfermedad ha sido virtualmente eliminada en aquellos individuos inmunocompetentes para quienes la vacuna ha sido diseñada. Un aspecto importante a considerar es que los microorganismos atenuados pueden ser transmitidos a otros individuos no vacunados e incluso a individuos con algún tipo de compromiso inmunológico, en quienes eventualmente pueden causar enfermedad.

Aunque estas propiedades de las vacunas vivas hacen parecer deseable que todas las vacunas sean de este tipo, esto no es técnicamente posible para la mayoría de las vacunas que se desarrollan actualmente. Particularmente, existen dos problemas fundamentales en la atenuación de microorganismos. La primera dificultad radica en el mecanismo de atenuación del microorganismo, es decir, como hacerle perder su patogenicidad, sin que pierda las capacidades de multiplicarse en el hospedero y de producir una respuesta inmune apropiada. La segunda dificultad consiste en cómo lograr la estabilidad de la atenuación, debido a que los microorganismos mantienen su capacidad de multiplicación y pueden eventualmente revertir a la forma virulenta.

TÉCNICAS CLÁSICAS DE ATENUACIÓN

Las técnicas clásicas de atenuación son aquellas que no utilizan la metodología del ADN recombinante. Existen cuatro técnicas de atenuación de agentes virales. La primera técnica consiste en la atenuación mediante pasajes seriados en cultivos de células para seleccionar las variantes menos virulentas. Aunque no se conocen con exactitud los mecanismos por los cuales se introducen las mutaciones durante la replicación viral, empíricamente se ha logrado obtener una serie de vacunas virales atenuadas con demostrada eficacia, incluyendo las vacunas para polio, paperas, sarampión, rubeola y varicela (2, 10, 31, 38, 42). Una segunda técnica consiste en utilizar virus homólogos causantes de enfermedades veterinarias similares a las observadas en seres humanos. Se asume que el virus animal estará naturalmente atenuado para el ser humano pero estará inmunológicamente relacionado, de manera suficiente, con el virus humano de forma que producirá una respuesta inmunológica apropiada. Tal es el caso del virus vaccinia, de origen bovino, el cual fue utilizado exitosamente para la erradicación de la viruela (18). Otros virus que están siendo actualmente analizados en estudios clínicos mediante esta estrategia son los rotavirus (3). La tercera técnica consiste en generar virus con un genoma reordenado derivado de una coinfección de dos virus diferentes en un cultivo celular. El virus resultante contiene en su genoma segmentos de los dos virus paternos. Esta técnica se ha utilizado en rotavirus de origen animal, los cuales mantienen la mayor parte de su genoma así como un gen de rotavirus humano que codifica para una proteína de superficie, la cual genera anticuerpos neutralizantes serotipo-específicos para el rotavirus humano (4, 36). Esta estrategia también se ha utilizado para generar variantes de virus influenza atenuados conteniendo genes de virus influenza virulento (26). Ambos casos están actualmente bajo evaluación en estudios clínicos. La cuarta técnica consiste en obtener mutantes virales que son incapaces de crecer a temperaturas superiores a 37°C (*temperature-sensitive*, *ts*) o que pueden crecer a temperaturas más bajas [p. ej. 25°C] (*cold-adapted*, *ca*). Se asume que los virus *ts* o *ca* son menos vigorosos en su crecimiento y, por lo tanto, atenuados. Por ejemplo, una vacuna influenza *ts* ha sido utilizada ampliamente en Rusia (13) mientras que una

vacuna del virus respiratorio sincicial conteniendo dos diferentes mutaciones *ts* ha sido probada en estudios clínicos (27).

Existen dos ejemplos clásicos de vacunas bacterianas atenuadas. La primera de ellas es la cepa de *Mycobacterium bovis* atenuada, conocida como bacilo de Calmette-Guérin (BCG), la cual fue atenuada mediante 231 pasajes sucesivos por subcultivo durante un período de 13 años (17). Actualmente existen muchas cepas de BCG disponibles mundialmente, todas ellas derivadas de la cepa original. Las diversas vacunas BCG varían en términos de tolerabilidad, inmunogenicidad y la eficacia de protección (0 a 80% de protección). La otra es la cepa *Salmonella typhi* Ty21a, la cual fue atenuada mediante mutagénesis química y posterior selección por su baja virulencia. Esta vacuna ha sido utilizada para la prevención de la fiebre tifoidea con una eficacia de protección de 60-70% con un régimen de tres o cuatro dosis (12).

TÉCNICAS RECOMBINANTES DE ATENUACIÓN

Las técnicas de ADN recombinante pueden ser aplicadas en diferentes procesos durante el desarrollo de vacunas. La primera aplicación de estas técnicas consiste en manipular el material genético de los microorganismos para introducir mutaciones y aumentar así la estabilidad de la atenuación, de manera que la probabilidad de una reversión sea nula o muy baja. Estas mutaciones en bacterias son generalmente inserciones de transposones (Tn) o deleciones (Δ) que inactivan o remueven porciones de genes, respectivamente, involucrados en procesos metabólicos o que codifican para factores de virulencia. Por ejemplo, las mutaciones Δ aroA, Δ asd o *cya::Tn10*, individualmente o en combinación, disminuyen la virulencia de algunos grupos de Enterobacteriaceae, como *Salmonella* o *Shigella*, sin afectar la producción de inmunógenos (7).

La segunda técnica consiste en construir microorganismos recombinantes utilizados como vectores para la expresión de inmunógenos (proteínas o péptidos heterólogos) derivados de otros microorganismos. El virus vaccinia ha sido utilizado como vector para expresar proteínas provenientes de otros virus, incluyendo, por ejemplo, la glicoproteína principal (gp120) del virus de inmunodeficiencia humana 1 (HIV-1) (30). Este tipo de vacuna, basada en el virus vaccinia o en otros virus como adenovirus, polio y varicella-zoster, se encuentra actualmente en evaluación preclínica o clínica. Asimismo, cepas atenuadas de *Salmonella typhi*, *Shigella flexneri*, *Vibrio cholerae*, *Listeria monocytogenes* e incluso BCG son utilizadas como vectores recombinantes para expresar polipéptidos de origen bacteriano o viral (1, 15, 29, 40).

VACUNAS NO-VIVAS

Las vacunas no-vivas se caracterizan por su incapacidad de multiplicarse en el individuo o en células y, por lo tanto, no pueden revertir -en el caso de microorganismos- su patogenicidad, tienen menos efectos adversos en el individuo, no se transmiten de persona a persona y, por lo general, son técnicamente más factibles. Las vacunas no-vivas pueden consistir de microorganismos enteros (bacterias o virus) que han sido inactivados para hacerlos no-viables, o de componentes celulares purificados o producidos mediante técnicas de ADN recombinante. En ciertos casos, estos componentes son asociados a otros para aumentar su inmunogenicidad.

MICROORGANISMOS INACTIVADOS

La utilización de microorganismos completos inactivados químicamente o por calor pretende generar una respuesta inmune humoral contra muchos componentes, de manera que algunos anticuerpos logren neutralizar el patógeno. Así, las bacterias son cultivadas en grandes cantidades, recolectadas y posteriormente inactivadas por calor o mediante el uso de sustancias químicas como fenol o timerosal. Debido a que este tipo de vacunas son preparaciones muy crudas, se pueden observar muchos efectos adversos cuando se aplican parenteralmente, aunque algunas son bien toleradas por ruta oral. Algunas vacunas preparadas de esta manera incluyen el componente pertussis de la DPT y vacunas de *Vibrio cholerae* y de cepas enterotoxigénicas de *Escherichia coli* (5, 9, 41).

Los virus cultivados en células son recolectados de los sobrenadantes y purificados mediante técnicas sencillas de precipitación y cromatografía. Tal procedimiento se sigue para los virus polio, influenza y rabia, por ejemplo (6, 28, 32). En el caso del virus de la hepatitis A, las células son lisadas y las partículas virales son posteriormente purificadas (33). Las partículas virales son luego químicamente inactivadas, usualmente con fenol, y se les añade una sal de aluminio como adyuvante.

COMPONENTES PURIFICADOS: PROTEÍNAS, PÉPTIDOS Y POLISACÁRIDOS

El desarrollo de una vacuna basada en componentes purificados, particularmente proteínas y péptidos, es la estrategia de escogencia para muchos patógenos microbianos. Esta estrategia consiste en identificar epitopos protectores y sus correspondientes proteínas, las cuales son entonces purificadas, en muchos casos inactivadas y posteriormente utilizadas como inmunógenos. Alternativamente, con base a la disponibilidad de secuencias de genomas microbianos, es posible deducir la secuencia de aminoácidos de proteínas e identificar aquellas que estén localizadas en la superficie del microorganismo o que tengan algún posible efecto tóxico en células o en individuos. Los correspondientes genes pueden ser expresados en microorganismos (típicamente *Escherichia coli*) y las proteínas purificadas y analizadas por sus propiedades inmunogénicas. Igualmente se pueden identificar péptidos inmunogénicos, los cuales pueden ser sintetizados *in vitro* y posteriormente utilizados en vacunas.

La primera vacuna contra el virus de la hepatitis B (HBV) utilizaba el antígeno de superficie (HBsAg) purificado a partir de plasma obtenido de pacientes portadores crónicos del virus. Una vez purificado, la preparación era inactivada químicamente para matar el HBV o cualquier otro virus humano presente (19). Las proteínas bacterianas, principalmente toxinas como pertussis, tetánica y diftérica, pueden ser purificadas a partir de cultivos e inactivadas mediante tratamiento con sustancias químicas como formalina o glutaraldehído para producir los toxoides PT, TT y DT, respectivamente (20, 34) PT, combinada con otros antígenos pertussis naturales constituyen las vacunas pertussis acelulares (P_{ac}) (8). Alternativamente a la inactivación química, las proteínas pueden ser inactivadas genéticamente mediante la introducción de mutaciones en sitios específicos en sus correspondientes genes, de manera que se bloquea irreversiblemente la actividad enzimática de las toxinas sin alterar significativamente su estructura tridimensional, manteniendo así sus propiedades inmunogénicas. Por ejemplo, se ha generado un toxoide diftérico que contiene una sustitución de un solo aminoácido en su cadena polipeptídica, la cual provoca la pérdida de la actividad de ADP-ribosiltransferasa (14). Este toxoide genético, denominado CRM₁₉₇, también se utiliza para conjugar el polisacárido de *Haemophilus influenzae* tipo b.

Muchas bacterias están recubiertas por una cápsula de polisacáridos. En la mayoría de los casos, anticuerpos dirigidos contra estos polisacáridos capsulares son protectores contra la infección bacteriana. Los polisacáridos capsulares están formados hasta por cientos de unidades repetitivas que difieren según la especie bacteriana y los grupos antigénicos (serotipos). Las unidades repetitivas están constituidas por monosacáridos, grupos fosfatos y otras moléculas orgánicas. Estos polisacáridos han sido utilizados como inmunógenos en los casos de *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib), *Neisseria meningitidis* (4 serotipos) y *Streptococcus pneumoniae* (23 serotipos) (16, 21, 37). La principal desventaja de estas vacunas es que los polisacáridos, siendo antígenos T-independientes, son poco inmunogénicos en niños menores de 2 años debido a su sistema inmunológico inmaduro, además que no producen una respuesta de memoria en niños mayores y en adultos. Por tal motivo, los polisacáridos capsulares han sido químicamente conjugados con proteínas acarreadoras para convertirlos en antígenos T-dependientes, los cuales pueden producir una respuesta humoral protectora y células de memoria. Así, se han desarrollado cuatro vacunas Hib conjugadas, cada una con diferentes proteínas acarreadoras (TT, DT, CRM₁₉₇ y una proteína de membrana externa de *N. meningitidis* tipo b)(24). En el caso de *S. pneumoniae*, se han diseñado vacunas de uso pediátrico que incluyen mezclas de hasta once polisacáridos conjugados, las cuales están actualmente en evaluación clínica (23).

VACUNAS DE ADN

Una nueva estrategia ha sido el utilizar moléculas de ADN, que codifican para un antígeno microbiano, las cuales son utilizadas en vacunación. El objetivo es transformar las células con este ADN, el cual es incorporado en la célula que sintetiza entonces el antígeno. El antígeno puede ser secretado o puede ser localizado en la superficie de la célula, de manera que pueda producir una respuesta inmune, sea humoral, celular o de los dos tipos. Las moléculas de ADN deben contener, además de los genes de interés, todas aquellas secuencias necesarias para que pueda ocurrir la transcripción. Adicionalmente, los dinucleótidos CpG presentes en la secuencia de ADN inducen proliferación de células B y la secreción de inmunoglobulinas (25).

Existen tres estrategias para lograr la internalización del ADN. Una estrategia consiste en inyectar intramuscularmente una solución del ADN desnudo (43). Las células lo incorporan, transcriben la información y sintetizan el antígeno, de manera similar a como ocurre durante una infección viral. La segunda estrategia es el ADN facilitado, el cual consiste en recubrir el ADN con lípidos catiónicos para neutralizar la carga y facilitar la internalización del ADN (35). La última estrategia consiste en incluir el ADN en un microorganismo vector que infecte la célula y, una vez dentro, libere el ADN. Los microorganismos que son utilizados como vectores deben tener la capacidad de introducirse en la célula y liberar el ADN pero sin multiplicarse intracelularmente. Algunos virus han sido utilizados para tal propósito, incluyendo *fowlpox virus* o *canarypox virus*, en los cuales los genes de interés se incorporan en su genoma (11, 22). Por otra parte, cepas de *Shigella flexneri* Δ asd, las cuales requieren de ácido diaminopimélico (ADP) para su multiplicación, se utilizan como vectores para plásmidos conteniendo los genes que codifican para los antígenos. Una vez que la bacteria ha llegado al citoplasma de la célula, deja de

multiplicarse (debido a la ausencia de ADP en el citoplasma) y sufre lisis, liberando el plásmido en el citoplasma (39).

REFERENCIAS

1. Butterton JR, Beattie DT, Gardel CL. Heterologous antigen expression in *Vibrio cholerae* vector strains. *Infect. Immun.* 1995; 63:2689-2696.
2. Buynak EB, Hilleman MR. Live attenuated mumps virus vaccine I. Vaccine development. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1966; 123:768-775.
3. Clark HF, Borian FE, Bell LM. Protective effect of WC3 vaccine against rotavirus diarrhea in infants during a predominantly serotype 1 rotavirus season. *J. Infect. Dis.* 1988; 158:570-587.
4. Clark HF, Offit PA, Ellis RW. The development of multivalent bovine rotavirus (strain CW3) reassortant vaccine for infants. *J. Infect. Dis.* 1996; 174:S73-S80.
5. Clemens JD, Sack DA, Harris JR. Field trial of oral cholera vaccines in Bangladesh: results from three-year follow-up. *Lancet* 1990; 355:270-273.
6. Crawford CR, Faiza AM, Mukhlis FA. Use of zwitterionic detergent for the preparation of an influenza virus vaccine. 1. Preparation and characterization of disrupted virions. *Vaccine* 1984; 2:193-198.
7. Chatfield SN, Fairweather NF, Charles IG, Pickard D, Levine MM, Hone D, Posada M, Strugnell RA, Dougan G. Construction of a genetically defined *Salmonella typhi* Ty2 aroA, aroC mutant for the engineering of a candidate oral typhoid-tetanus vaccine. *Vaccine* 1992; 10:53-60.
8. Chazono M, Yoshida I, Konobe T. The purification and characterization of an acellular pertussis vaccine. *J. Biol. Stand.* 1988; 16:83-89.
9. Cherry JD, Brunell PA, Golden GS, Karzon DT. Report of the task force on pertussis and pertussis immunization – 1988. *Pediatrics* 1988; 81:939-945.
10. Enders JF, Katz SL, Milovanovi MV, Holloway A. Studies on an attenuated measles-virus vaccine I. Development and preparation of the vaccine: technics for assay of effects of vaccination. *N. Engl. J. Med.* 1960; 263:153-159.
11. Fries LF, Tartaglia J, Taylor J. Human safety and immunogenicity of a canarypox-rabies glycoprotein recombinant vaccine: an alternative poxvirus vector system. *Vaccine* 1996; 14:428-434.
12. Germanier R, Furer E. Isolation and characterization of *galE* mutant Ty21a of *Salmonella typhi*: a candidate strain for a live, oral typhoid vaccine. *J. Infect. Dis.* 1975; 131:553-558.
13. Ghendon YZ, Klimov AI, Alexandrova GI, Polezhaev FI. Analysis of genome composition and reactogenicity of recombinants of cold-adapted and virulent virus strains. *J. Gen. Virol.* 1981; 53:215-224.
14. Giannini G, Rappuoli R, Ratti G. The amino-acid sequence of two non-toxic mutants of diphtheria toxin: CRM₄₅ and CRM₁₉₇. *Nucleic Acid Res.* 1984; 12:4063-4069.
15. Goosens PL, Montixi C, Saron MF. *Listeria monocytogenes*: a live vector able to deliver heterologous proteins within the cytosol and to drive a CD8-dependent T-cell response. *Biologicals* 1995; 23:135-143.
16. Gotschlich EC, Liu TY, Artenstein MS. Human immunity to the meningococcus. III. Preparation and immunochemical properties of the group A, group B and group C meningococcal polysaccharides. *J. Exp. Med.* 1969; 129:1349-1365.
17. Guérin C. The history of BCG. En Rosenthal SR (ed), BCG vaccination against tuberculosis, Little, Brown & Co., Boston 1957: 48-53
18. Henderson DA. Smallpox eradication. *Proc. R. Soc. Lond.* 1977; 199:83-97.
19. Hilleman MR, Bertlan AU, Buynak EB. Clinical and laboratory studies of HbsAg vaccine. En Vyas GN, Cohen SN, Schmid R (eds), *Viral hepatitis*, Franklin Institute Press, Philadelphia. 1978: 525-541.
20. Jones FG, Moss JM. Studies on tetanus toxoid. I. The antitoxic titer of human subject following immunization with tetanus toxoid and tetanus alum precipitated toxoid. *J. Immunol.* 1936; 30:115-125.
21. Kass EG. Assessment of the pneumococcal polysaccharide vaccine. *Rev. Infect. Dis.* 1981; 3:S1-S197.
22. Kent SJ, Stallard V, Corey L. Analysis of cytotoxic lymphocyte responses to SIV proteins in SIV-infected macaques using antigen-specific stimulation with recombinant vaccinia and fowlpox viruses. *AIDS Res. Hum. Retroviruses* 1994; 10:551-560.
23. Klein D, Ellis RW. Pneumococcal conjugate vaccines. En Levine MM, Woodrow GC, Kaper JB, Cobon GS (eds), *New generation vaccines*, Marcel Dekker, New York. 1997: 503-526.
24. Knistern PJ, Marburg S, Ellis RW. Haemophilus influenzae type b conjugate vaccines. En Powell M, Newman M (eds), *Vaccine design: the subunit approach*, Plenum Publishing, New York, 1995: 673-694.
25. Krieg AM, Yi AK, Matson S. CpG motifs in bacterial DNA trigger direct B-cell activation. *Nature* 1995; 374:546-549.
26. Maassab HF, DeBorde DC. Development and characterization of cold-adapted viruses for use as live virus vaccines. *Vaccine* 1985; 3:355-371.
27. McKay E, Higgins P, Tyrrel D, Pringle C. Immunogenicity and pathogenicity of temperature-sensitive modified respiratory syncytial virus in adult volunteers. *J. Med. Virol.* 1988; 25:411-421.
28. Murdin AD, Barreto L, Plotkin S. Inactivated polio vaccines: past and present experience. *Vaccine* 1996; 14:735-746.
29. Noriega FR, Lososky G, Wang JY. Further characterization of Δ aroA Δ virG *Shigella flexneri* as a mucosal *Shigella* vaccine and a live-vector vaccine for delivering antigens of enterotoxigenic *Escherichia coli*. *Infect. Immun.* 1996; 64:23-27.
30. Perales MA, Schwartz DH, Fabry JA, Lieberman J. A vaccinia-gp160-based vaccine but not a gp160 vaccine elicits anti-gp160 cytotoxic T lymphocytes in some HIV-1 seronegative vaccinees. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr. Hum. Retrovirol.* 1995; 10:27-35.
31. Plotkin SA, Farquhar JD, Katz M, Buser F. Attenuation of RA27/3 rubella virus in WI-38 human diploid cells. *Am. J. Dis. Child.* 1969; 118:178-185.
32. Plotkin SA. Rabies vaccine prepared in human cell cultures: progress and perspectives. *Rev. Infect. Dis.* 1980; 2:433-447.
33. Provost PJ, Hughes JV, Miller WJ. An inactivated hepatitis A viral vaccine of cell culture origin. *J. Med. Virol.* 1986; 19:23-31.

34. Ramon G. Sur le pouvoir flocculant et sur les propriétés immunisantes d'une toxine diphtérique rendue anatoxique (anatoxine). C. R. Acad. Sci. 1923; 177:1338-1340.
35. Remy JS, Sirlin C, Vierling P, Behr JP. Gene transfer with a series of lipophilic DNA-binding molecules. Bioconjug. Chem. 1994; 5:647-654.
36. Rennels MB, Glass RI, Dennehy PH. Safety and efficacy of high-dose Rhesus-human reassortant rotavirus vaccines – report of the national multicenter analysis. Pediatrics 1996; 97:7-13.
37. Rodrigues LP, Schneerson R, Robbins JB. Immunity to *H. influenzae* type b I. The isolation and some physicochemical, serologic and biologic properties of the capsular polysaccharide of *H. influenzae* type b. J. Immunol. 1971; 107:1071-1080.
38. Sabin AB, Boulger LR. History of Sabin attenuated poliovirus vaccine. J. Biol. Stand. 1973; 1:115-118.
39. Sizemore DR, Branstrom AA, Sadoff JC. Attenuated *Shigella* as a DNA delivery vehicle for DNA-mediated immunization. Science 1996; 270:299-302.
40. Stover CK, de la Cruz VF, Fuerst TR, Burlein JE, Benson LA, Bennett LT, Bansal GP, Young JF, Lee MH, Hatfull GF, Snapper SB, Barletta RG, Jacobs WR, Jr., Bloom BR. New use of BCG for recombinant vaccines. Nature 1991; 351:456-460.
41. Svennerholm AM, Holmgren J, Sack DA. Development of oral vaccines against enterotoxigenic *Escherichia coli* diarrhoea. Vaccine 1989; 7:196-198.
42. Takahashi M, Okuno Y, Otsuka T. Development of a live attenuated varicella vaccine. Biken J. 1975; 18:25-33.
43. Wolff JA, Malone RW, Williams P, Chong W, Ascadi G, Jani A, Felgner PL. Direct gene transfer into mouse muscle in vivo. Science 1990; 247:1465-1468.

Vacuna Contra El Virus de la Influenza

Libia Herrero Uribe (*)

(*) MQC, PhD. Facultad de Microbiología, Universidad de Costa Rica.

Acta Pediátrica Costarricense 1999; 13: 71-72.

La influenza se considera una enfermedad emergente ya que el virus de la Influenza A está en una evolución permanente y por lo tanto es capaz de producir epidemias y pandemias en la población. Sus reservorios en la naturaleza son las aves acuáticas y por lo tanto no es una enfermedad erradicable, lo que hace que la vacunación sea el método más eficaz para lograr su prevención y su control (1).

Los virus Influenza pertenecen a la familia de los Orthomyxoviridae que comprende 3 tipos serológicos diferentes Influenza A, B y C. Los virus Influenza A y B son los más importantes en salud pública y se caracterizan por tener un ARN de polaridad negativa, banda simple y dividido en ocho segmentos que codifican para 10 proteínas virales. Tiene dos glicoproteínas que protuden fuera de la membrana fosfolipídica que son la hemaglutinina y la neuraminidasa. La

hemaglutinina es fundamental en la adsorción, la penetración y la descapsidación del virus durante el ciclo de la infección viral, por lo tanto tiene un rol fundamental en la patogenicidad de este virus. La función de la neuraminidasa es liberar los viriones maduros de las células, lo que permite que haya ciclos de multiplicación múltiples. Estas dos proteínas son importantes en conferir inmunidad a las personas y son precisamente las que están sujetas a la variación antigénica (2).

Los virus influenza A infectan humanos, cerdos, caballos, ballenas, gallinas, pavos y otras, cada especie tiene hemaglutininas y neuraminidasas específicas de especie, razón de más para que su control sea tan difícil (2, 3).

El virus de influenza tiene la capacidad de variar antigénicamente produciendo

nuevas variantes constantemente. La variación menor se debe a cambios puntuales en las glicoproteínas del virus produciendo así variantes que los anticuerpos producidos por la población no sean protectores contra ellas y por lo tanto se producen epidemias todos los años en algún lugar del mundo. Estas variantes tienen reacción cruzada entre ellas y se cree que aparecen por la presión inmunológica que ejercen los anticuerpos producidos por la población después de una epidemia. El cambio mayor ocurre cuando hay infecciones mixtas de dos virus diferentes en una misma célula, de manera que a la hora del ensamblaje se producen mezclas de segmentos de ARN de los diferentes virus produciendo variantes con características totalmente diferentes que no serocruzan con las existentes y por lo tanto los anticuerpos

de la población no reconocen estos virus y se producen las pandemias. El cerdo es el animal que se considera el mezclador de virus interespecies (2, 3, 4).

Los cambios menores ocurren constantemente y por esa razón es que la vacuna debe producirse cada año utilizando las cepas que están circulando en la población. Hasta el momento se conoce tres tipos de virus influenza A: A/H1N1, A/H2N2 y el A/H3N2 que han circulado en diferentes momentos en la población mundial. La aparición de un tipo elimina la circulación del anterior, permitiendo que las nuevas generaciones sean susceptibles a ese tipo. Años después pueden reaparecer y es cuando ocurren las pandemias. En 1957, reapareció el tipo A/H2N2 que produjo la pandemia que se conoció como la fiebre asiática y en 1968 reapareció el tipo A/H3N2 produciéndose la fiebre de Hong Kong. Un hecho interesante es que en 1977 reapareció el A/H1N1 que se ha mantenido cocirculando con el tipo A/H3N2. La convivencia del ser humano con otras especies en la naturaleza aumentan las posibilidades que haya una infección mixta y ocurra un cambio mayor apareciendo un virus totalmente nuevo que pueda producir una pandemia que afecte a todas las edades (5, 6). Hay reportes en la literatura donde este hecho se ha comprobado, con la suerte, que los tipos nuevos que han emergido no han tenido la capacidad de transmitirse entre seres humanos (1).

La vacuna que se utiliza actualmente es producida en huevo embrionado de gallina, es de virus completo e inactivado y se aplica por vía subcutánea. Existen muchos laboratorios alrededor del mundo que se dedican todo el año a aislar e identificar las diferentes cepas que circulan en la población. Estas se comparan y analizan y se escogen las cepas que se incluirán en la vacuna del próximo año. La vacuna incluye tres cepas diferentes: un virus de Influenza B y dos de Influenza A, uno H1N1 y otro H3N2. Las cepas nuevas de virus crecen pobremente en huevo embrionado, por lo tanto no son candidatas para la producción de vacunas. La adaptación de un aislamiento para crecer en grandes cantidades en un nuevo hospedero se realiza por medio de pasajes seriados, pero este mecanismo es muy lento y se tardaría más del año para lograrlo. Por lo tanto, lo que se realiza es una infección mixta en el huevo embrionado utilizando una cepa prototipo humana o cepa máster, la cual está adaptada a crecer en grandes cantidades en embrión de pollo y está atenuada para el ser humano y el virus nuevo

que fue escogido para ser incluido en la vacuna (2, 7, 8).

Durante la infección mixta se van a producir muchas variantes de virus, las cuales se separan por medio de la técnica de placas y luego se analiza el contenido de los segmentos de ARN en cada variante por medio de electroforesis en poliacrilamida. Se escogen aquellas variantes que contengan la hemaglutinina y la neuraminidasa de los virus que fueron escogidos para la vacuna y que circulan en la población y los segmentos de la cepa prototipo que le confieren al virus la adaptación y la atenuación a la nueva variante. Luego se produce en grandes cantidades en embriones de pollo, se purifica, se mezcla con las otras cepas y se estandariza (2, 7).

En la actualidad la vacuna se recomienda para cualquier persona mayor de 6 meses aunque por años se ha administrado fundamentalmente a personas de alto riesgo como son los mayores de 65 años, personas con desórdenes crónicos del sistema respiratorio y cardiovascular, personas con desórdenes crónicos metabólicos y las personas que atienden a estos grupos de alto riesgo. Mujeres embarazadas que estarán en su segundo y tercer trimestre de embarazo durante la temporada de influenza es un grupo importante, tal como aquellos niños que han estado con un tratamiento de aspirina por algún tiempo, pues pueden desarrollar el síndrome de Reye después de una infección por

influenza. La única contraindicación para recibir la vacuna contra los virus influenza es ser alérgico a la proteína de huevo de pollo ya que la vacuna es producida en ese hospedero. Anteriormente, no se recomendaba la vacunación a toda la población porque la vacuna estaba asociada a reacciones secundarias importantes, pero hoy en día, las vacunas son más purificadas y las reacciones adversas son muy leves cuando ocurren (6, 7).

Existe actualmente una vacuna atenuada que se aplicará en aerosol que está siendo licenciada. Esta vacuna tiene la ventaja que simula una infección natural, por lo tanto estimula tanto la IgG como la IgA y también la inmunidad celular que es importante en esta infección (8).

El año 1998 no fue un año epidémico en Costa Rica, sin embargo, se lograron aislar cinco virus influenza de pacientes diagnosticados por la técnica de inmunofluorescencia. Estos virus están siendo identificados y serán enviados al Center of Disease Control para ser analizados y tomados en cuenta para las vacunas futuras. Con esta información, las autoridades de salud del país tendrán un mejor criterio para tomar las decisiones sobre la utilización de las vacunas contra este virus en Costa Rica.

REFERENCIAS

1. Webster RG. Influenza. En: Morse, S.S. ed. Emerging Viruses. Oxford University Press, New York 1993: 37-45.
2. Murphy BR & Webster RG. Orthomyxovirus. En: BN Fields, DM Knipe, PM Howley, *et al.* ed. Virology, Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia. 1996.
3. Webster RG *et al.* Evolution and ecology of influenza A viruses. Microbiol Rev 1992; 56:152-179.
4. Webster RG *et al.* Antigenic variation among type A influenza viruses. En: Palese P y Kingsbury DW. ed. Genetics of Influenza Viruses. Vienna, Springer-Verlag 1983: 309-322.
5. Easterday BC Animal Influenza. En: Kilbourne ED. ed. The influenza viruses and Influenza. Orlando, Academic Press 1975: 449-481.
6. Myxovirus. Center for Disease Control and Prevention 1999.
7. Influenza Vaccine Information. Center for Disease Control and Prevention 1999.
8. Maassab HF *et al.* Live Influenza Virus Vaccine. En: Stanley A. Plotkin, Walter A. Orenstein, ed. Vaccines 1999: 909-923.

Vacunas Contra el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH)

Mauricio Frajman ()*



Acta Pediátrica Costarricense 1999; 13: 73-74.

El Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) es una enfermedad crónica, descrita por primera vez en 1981, que se caracteriza por una disminución de linfocitos CD4+ (11) el cual lleva a un desequilibrio en la red de regulación inmunológicas tanto a nivel celular como de interleucinas, lo cual conlleva a un aumento en la susceptibilidad de los pacientes a ciertos tipos de infecciones y neoplasias (8).

El agente causal del SIDA es un retrovirus llamado Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH), aislado a finales de 1983 (1).

Estudios epidemiológicos y serológicos reportan que en estos momentos que el número de personas viviendo con el VIH estaría en el orden de los 30 millones de personas (15).

Mucho se ha elocubrado con relación a las formas de transmisión del VIH, enfoques equivocados han desinformado a la opinión pública e incluso a los profesionales en salud, se han formulado "teorías" que se basaban en ignorancia, temor y preconcepciones principalmente al relacionarse la enfermedad con el grupo de mayor riesgo de contagio: la población homosexual masculina (3), creándose un círculo de terror en cuanto al posible contagio casual o social del VIH.

El único reservorio conocido para el VIH es el ser humano y sus vías de transmisión se pueden sintetizar en: paso de sangre a sangre (que incluye compartir agujas y jeringas, transmisión materna- infantil, transfusiones etc.) y relaciones sexuales (2).

Basándonos en estos hechos podemos concluir que la prevención de la transmisión del VIH es sumamente sencilla, bastaría con tamizaje de la sangre, uso de agujas y jeringas desechables y el uso de condones. Sin lugar a dudas, estas prácticas, han permitido una disminución en los índices de contagio en ciertas poblaciones, sin embargo, factores socioeconómicos así como ciertos comportamientos sociales dificultan su aplicabilidad generalizada, de ahí el gran énfasis que se da a la búsqueda de una vacuna para prevenir la expansión de la pandemia (4).

A pesar de las esperanzas creadas desde el momento en que se aisló el agente causal del SIDA, y los avances impresionantes en el conocimiento, tanto de la composición molecular del VIH, como de los efectos que el virus causa en el hospedero, la posibilidad de que contemos a corto plazo con una vacuna efectiva, no es visualizada.

Los obstáculos para la obtención de una vacuna efectiva contra el VIH se pueden sintetizar en:

1. Diversidad antigénica e hipervariabilidad del virus.
2. Transmisión del VIH por células infectadas
3. Integración del genoma del virus en el cromosoma de la célula hospedera.
4. Infección viral latente.
5. Presencia del virus en el sistema nervioso central
6. Ausencia de respuesta clínica en muchos casos, a pesar de una respuesta inmune presente e intensa.
7. Destrucción progresiva y desequilibrio funcional del sistema inmune del hospedero.

Los principales objetivos buscados en una vacuna para el VIH están dirigidos hacia impedir, por un lado, la penetración del virus a células hospederas, esto es impedir la unión de la gp160 con los receptores CD4 y CCR-5 (9) y por otro lado, que tenga la capacidad de estimular a los Linfocitos T citotóxicos (LTC), los cuales son los elementos fundamentales en el control y eliminación de células infectadas con el VIH (13).

Las posibles vacunas contra el VIH, estimularían, por lo tanto, ciertas actividades que se han observado, *in vivo*, como efectivas en el control, a largo plazo, de las infecciones por este virus:

- Los anticuerpos dirigidos contra las proteínas del *env* gp120/gp160 no solamente pueden prevenir la entrada del agente patógeno a las células, como también pueden ayudar en la eliminación de células infectadas con el virus, a través de Citotoxicidad Dependiente de Anticuerpo (CCDA) la cual no es restringida por antígenos del Complejo Mayor de Histocompatibilidad (CMH) (14).

- Los LTC CD8+ tienen la capacidad de eliminar células infectadas con el VIH, sea por citotoxicidad directa, dependiente del antígeno de clase 1 del CMH, sea a través de factores solubles producidos por estas células y que impiden la replicación viral(10).

Diferentes enfoques, en cuanto al tipo de vacuna que se debería utilizar, han sido desarrollados, tomando en cuenta que por las especificidades de esta enfermedad se procura, no solamente, impedir el desarrollo de la enfermedad, sino también bloquear la cadena epidemiológica.

Estudios realizados en modelos animales e incluso en humanos han utilizado vacunas obtenidas por las siguientes técnicas (6):

- Virus vivos recombinantes.
- Partículas antigénicas "semejantes" a las virales.
- Antígenos virales (gp160, gp140, gp120).
- Vacunas sintéticas,
- ADN "desnudo".
- Anti-idiotipos.
- Virus vivo atenuado.
- Virus vivo inactivado.

Las vacunas obtenidas por ingeniería genética o subunidades virales han tenido la capacidad de inducir una respuesta neutralizante a cepas virales de las cuales estas vacunas fueron obtenidas, o de virus cultivados en laboratorio pero han fallado en proteger contra virus "salvajes"(7). A pesar de las críticas hacia la utilización de virus vivo atenuado, principalmente relacionados con el peligro de que estos puedan en ciertas circunstancias reactivarse y causar enfermedad, y que podrían ser transmitidos como cepas patogénicas, en estos momentos estudios en animales demuestran que la forma más exitosa de obtener respuestas inmunológicas óptimas es a través de este tipo de vacuna (12).

En los últimos 10 años se han probado en ensayos clínicos en humanos más de 20 tipos diferentes de vacunas en aproximadamente 4000 voluntarios en los países desarrollados, la cantidad de estudios y número de personas que participan en ellos en los países subdesarrollados, principalmente en África y Asia es indeterminado. Se puede concluir que la obtención de una vacuna para el VIH no está a la vuelta de la esquina y que el proceso de su producción y aplicación con el fin de bloquear el avance de la pandemia, tendrá que superar diversos escollos, no solamente, científicos, sino económicos y éticos (5).

REFERENCIAS

1. Barre-Sinoussi F, Cherman JC, Rey F, et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for AIDS. *Science* 1983; 220: 880-892.
2. Colebunders R.L., Latif R.S. Natural history and clinical presentation of HIV-1. *AIDS* 1991; 5(suppl) 103-112.
3. Frajman M. SIDA mitos y realidades. Edit. Euroamericana, 1990.
4. Frajman M. Aspectos sociales del SIDA. *Cien Soc* 58: 7-10. 1992.
5. Frajman M. Perspectivas para una vacuna para SIDA. Enviado para publicación, 1999.
6. Girard M.P., Excler J.L., Human Immunodeficiency Virus. (Chapter 38), en *Selected Vaccines of the Future* 1999; 928-958.
7. LaCasse RA, Follis KE, Trahey M. Fusion competent vaccines: broad neutralization of primary isolates of HIV. *Science* 1999; 283(5400): 357-362
8. Lane HC, Masur H, Gelmann EP, et al. Correlation between immunologic function and clinical subpopulation of patients with AIDS. *Am J Ed* 1985; 22: 408-417.
9. Letvia NL. Progress in the development of an HIV-1 vaccine. *Science* 1998; 280: 1875-1879.
10. Mackewicz CE, Blackburn DJ, Levy JA. CD8+ T cells suppress HIV replication by inhibiting viral transcription. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 2308-2312.
11. Masur H, Michelis MA, Greene JB, et al An outbreak of community acquired *Pneumocystis carinii* pneumonia. Initial manifestation of cellular immune dysfunction. *N Engl J Med* 1981; 305: 1431-1438.
12. Mullins JI, Frenkel LM. Reporte del simposio sobre SIDA en Keystone, enero 1999.
13. Pall WE. Can immune response control HIV infection? *Cell* 1995; 82: 177-182.
14. Van Cott TC, Mascola JR., Kaminsky RL., et al. Antibodies with specificity for native gp120 and neutralization activity against primary HIV-1 isolates elicited with oligomeric gp160. *J Virol* 1997; 71: 4319-4330.
15. WHO, Global estimates of AIDS, Geneve, OMS Dec 1998

La Neonatología En Costa Rica. Influencia Del Curso De Posgrado En Su Desarrollo

Carlos E. Castro Herrera.



ACTA PEDIÁTRICA COSTARRICENSE 1999; 13: 122-125.

“LOS ARRIEROS JÓVENES PARECÍAN PENSAR QUE EL PUENTE HABÍA ESTADO ALLÍ SIEMPRE, COMO SI ALLÍ HUBIERA NACIDO. EL HOMBRE SE ACOSTUMBRA PRONTO A LO BUENO Y NO LO APRECIA!, DECÍAN LOS MAYORES.”

José Figueres Ferrer. “Cubaces tiernos en abril”

Al cumplirse los 20 años del Curso de Posgrado en Neonatología, he creído importante el escribir algunos antecedentes sobre el desarrollo de la especialidad en nuestro país. Creo que la frase de don José Figueres Ferrer ilustra el propósito de esta revisión; el puente de la Neonatología no siempre estuvo allí, hubo un grupo de pioneros que con grandes sacrificios y esfuerzos lo construyeron. Algunos pegaron más ladrillos que otros, algunos de esos ladrillos ya se han caído, pero “el puente sigue allí.”

Los principios del cuidado moderno del recién nacido fueron establecidos en París en 1890, cuando Pierre Budin, un obstetra francés, inauguró la primera sala para niños pequeños. El instituye las bases de la Neonatología porque reconoce la relación e importancia entre el control de la temperatura y la mortalidad del prematuro, la importancia del control de las infecciones y la necesidad de mantener la madre del niño prematuro cerca de él. La especialidad de la Neonatología nació y floreció rápidamente, para luego permanecer adormecida por muchos años, mientras los médicos vuelcan su atención al control de la diarrea y otras enfermedades infecto-contagiosas. Códigos y leyes rígidas retardan la adopción en la sala de recién nacidos de muchos de los rápidos avances que ocurren en la Pediatría. Sin embargo, en los últimos 20 a 30 años la Neonatología vuelve a florecer, siendo estimulado este desarrollo por muchos avances y numerosas investigaciones. En nuestro país, sin lugar a dudas, el establecimiento del Curso de Posgrado en Neonatología juega un papel fundamental.

a) Algunos antecedentes en nuestro país:

- En 1933 se funda la Revista Médica de Costa Rica por el Dr. Joaquín Zeledón.
- En 1934, aparece en dicha revista una sección de Pediatría a cargo del doctor Mario Luján, jefe de la Sección de Pediatría del Hospital San Juan de Dios. Sin embargo, las publicaciones sobre temas específicos del recién nacido son escasas.
- En 1951 se funda la Asociación Costarricense de Pediatría (ACOPE).
- En 1952 se establece un Servicio de Prematuros en la sección de Pediatría del Hospital San Juan de Dios, a cargo del Doctor Rodrigo Loría Cortés y como enfermera jefe la señora Norma Wright, quien posteriormente fuera Sub-Directora y Directora de Enfermería del Hospital Nacional de Niños (1)
- En 1961 se lleva a cabo la apertura de la Facultad de Medicina de la Universidad de Costa Rica y su Cátedra de Pediatría a cargo del doctor Loría Cortés.
- En 1964 inicia funciones el Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera” con un Servicio de Prematuros que consta de 26 camas.
- En 1978 se funda la Asociación Costarricense de Neonatología (ACONE), en la finca de la doctora María del Carmen Moya en Carrillos de Poás. En ese mismo año inicia sus funciones el Banco de Leche Materna, también por gestión de la doctora Moya.
- En 1979 inicia el Curso de Posgrado en Neonatología .

b- Algunos de los pioneros en Costa Rica:

Me referiré a aquellos que se dedicaron casi desde el inicio, al manejo exclusivo del recién nacido y quienes iniciaron en las cuatro maternidades del Area Metropolitana de San José, así como el Hospital Nacional de Niños, verdaderos Servicios de Neonatología. También al doctor Loría Cortés, Pediatra que dedicó sus primeros pasos al manejo integral del prematuro.

1- DOCTOR RODRIGO LORIA CORTES:

Graduado en México de Médico y Cirujano en 1949. Realizó estudios de Pediatría en Francia (1950) y Estados Unidos (1951). A su regreso al país es nombrado Director del Departamento de Protección Infantil del Ministerio de Salud. En 1952 tiene a su cargo el Servicio de Prematuros de la Sección de Pediatría del Hospital San Juan de Dios. La primera unidad para niños prematuros en el continente americano se estableció en 1923 en la ciudad de Chicago, con las normas de aquel entonces de aislamiento estricto, alimentación tardía (con retardo de

días) y manipuleo mínimo (incluyendo a los padres). En 1953 es nombrado Ministro de Salud en el gobierno de don José Figueres Ferrer. En 1954 publica el primer reporte de una exsanguineotransfusión efectuada en el país (2). La primera exsanguineotransfusión para enfermedad hemolítica por Rh a nivel mundial fue hecha en 1946. Dos años después (1956), el doctor Loría publica la experiencia con 25 casos de enfermedad hemolítica tratados con exsanguineotransfusión en la Revista de Biología Tropical (3). La técnica de la exanguineotransfusión para aquella época incluía el hacer el procedimiento en Sala de Operaciones, mantener al niño con oxígeno, aplicar penicilina durante tres días después del procedimiento. También se recomendaba la administración de la vitamina E, por su efecto antihemolítico, a 20 mgr. diarios hasta ver desaparecer la ictericia. La mortalidad en ese estudio fue del 8% (2 niños prematuros). En 1958 reporta el primer caso de "Fibroplasia retrolental", junto con el doctor Quesada Córdoba, en un paciente del Instituto Materno Infantil Carit.

2- DOCTORA MARIA DEL CARMEN MOYA SOLANO:

Realizó sus estudios de Medicina y Pediatría en el Woman`s Medical Center de Filadelfia en los años 1954 y 1957. A su regreso al país labora en la Sección de Pediatría del Hospital San Juan de Dios y en el Instituto Materno Infantil Carit. Al inaugurarse en 1964 el Hospital Nacional de Niños, inicia sus labores en ese centro, con especial preferencia por el Servicio de Prematuros, del cual se hace cargo en forma permanente a partir de 1965. En 1967 efectúa estudios de Neonatología en el Centro Médico de la Universidad de Luisiana (Charity Hospital). En 1968 retorna al país y en agosto de ese año se incorpora en el Colegio de Médicos y Cirujanos como Neonatóloga, siendo la primera persona en inscribirse en tal especialidad en Costa Rica. Ese mismo año se cambia el nombre del Servicio de Prematuros al de Servicio de Neonatología. En 1969 publica por primera vez la "Guía para el manejo del recién nacido" a cargo del Instituto Materno Infantil Carit. Posteriormente (1977) será publicada por la Editorial de la Universidad de Costa Rica, siendo el primer libro de texto dedicado al recién nacido y que sirve de base para estudio de estudiantes de Medicina y Residentes de Pediatría. En 1974 viaja al Children Hospital de Dallas, Texas para observar todo lo que es Cuidado Intensivo Neonatal. En este año inicia como asistente el Doctor Alberto Sáenz Pacheco, actual jefe de la Unidad. En 1975 se inicia el Cuidado Intensivo Neonatal en

nuestro país, con el equipamiento del Servicio con cuatro incubadoras de calor radiante (“incubadoras abiertas”) y ventiladores “Baby-Bird”. En 1979 logra el inicio del Curso de Posgrado en Neonatología ante sus gestiones en el Centro Nacional de Enseñanza e Investigación en Salud y Seguridad Social (CENDEISSS). En 1980 se amplía el Servicio de Neonatología. Al cerrarse el Servicio de Desnutridos, su hijo Alfonso Alvarado Moya, en aquel entonces estudiante de último año de Ingeniería Industrial, elabora los planos para ampliar el Servicio (actual área de Cuidados Intensivos del Servicio de Neonatología), con el diseño ideado por la doctora, con cubículos y área para pacientes quirúrgicos e infectados. Se pensiona en 1982, siendo sucedida por el Doctor Alberto Sáenz Pacheco.

3- DOCTOR ELMER ARIAS CAMPOS:

Efectuó estudios de Medicina en la Universidad Central de Madrid, España, en 1954. Primer residente de Pediatría, junto con los doctores Agustín Fallas y Edgar Cordero Carvajal, en la Sección de Pediatría del Hospital San Juan de Dios a cargo del doctor Carlos Sáenz Herrera (1956-1958). Incorporado como Pediatra en 1961. Incorporado como Neonatólogo en 1973. En 1976 publica las “Normas para la atención del recién nacido”, junto con los doctores Oscar Chavarría y Luis E. Feoli, a cargo del Hospital “Dr. Rafael A. Calderón Guardia”. El primero de julio de 1979 es nombrado por concurso Jefe del Servicio de Neonatología del Hospital “Dr. Rafael Angel Calderón Guardia”. Se pensiona en 1987, siendo sucedido por el doctor Luis E. Feoli Leandro.

4- DR. JOSE RAFAEL ARAYA ROJAS:

Estudió Medicina en la Universidad Nacional Autónoma de México, en 1963. Inicia internado en el Hospital San Juan de Dios. El primer día de inaugurado el Hospital Nacional de Niños, 1964, le toca su primera guardia como interno del bloque de Pediatría en el Servicio de Medicina 1 junto con el doctor Francisco Mirambell. Efectúa su residencia en Pediatría en el Hospital Nacional de Niños (1967). En 1968 es nombrado asistente del Servicio de Recién Nacidos del Hospital San Juan de Dios. Se incorpora como Neonatólogo en junio de 1973. Nombrado en forma oficial como Jefe del Servicio al pasar el Hospital San Juan de Dios a la Caja Costarricense de Seguro Social (1977) y se retira a principios del presente año (1999). La sección de recién nacidos pasa en unos años de ser un “Cunero” a un verdadero Servicio de Neonatología, al igual que en las otras maternidades del Area Metropolitana, gracias a su esfuerzo y el de sus colaboradores. Refiere el doctor Araya que cuando él comenzó, el equipo inicial era unos pocos bajalenguas, un estetoscopio para adultos y un foco con un par de pilas “Ray-O-Vac”. Los tubos endotraqueales eran lavados con agua y jabón, nunca esterilizados y mucho menos descartables. Por aquel entonces el tratamiento de la enfermedad de membrana hialina consistía en administrar oxígeno, bicarbonato de sodio en infusión y...rezar. Recordemos que en 1963, siendo presidente de los Estados Unidos John F. Kennedy, su esposa Jackeline tuvo un niño prematuro llamado Patrick a las 34 semanas de gestación y con un peso de 2100 gramos. El niño sobrevivió muy pocos días y su salud mantuvo en vilo a toda la nación y el mundo entero. Poco se le pudo hacer en el renombrado Boston Children’s Hospital. No fue sino hasta el año 1970 que Gregory describe el “CPAP” para el tratamiento de la membrana hialina y hasta 1979-1980 son las primeras publicaciones del doctor Fujiwara sobre la administración exitosa de factor surfactante exógeno derivado de pulmón bovino. En la actualidad un niño de 34 semanas de gestación con un peso de 2100 gramos, tiene una probabilidad de sobrevivida del 100%. Por cierto que el doctor Carlos Cordero Chaverri, primer jefe del Servicio de Radiología del Hospital Nacional de

Niños refiere que para esa época él estaba haciendo su entrenamiento en la especialidad en dicho hospital y le tocó observar las radiografía del niño Kennedy, así como a su padre y demás familia cuando le visitaban (4).

El doctor Araya Rojas inicia en su servicio sesiones de docencia en conjunto con los Gineco-Obstetras. Además es uno de los primeros pediatras en estar presente en la Sala de Partos. Cuenta el doctor Araya que acudió a un parto en la Clínica Santa Rita y se vistió de verde para entrar a Sala de Partos ya que así lo quería la embarazada; al verlo el obstetra le preguntó a su asistente: ¿Qué es lo primero que vos hacés en una cesárea? ... “Sacar al Pediatra de la Sala”. Este era, pues, el pensamiento que reinaba entre los Obstetras de aquel entonces. En el Hospital San Juan de Dios se implementa por primera vez la modalidad de alojamiento conjunto, con el apoyo decidido del doctor Araya Rojas.

5- DOCTOR MANUEL FLORES CUBERO:

REALIZÓ SUS ESTUDIOS DE MEDICINA EN LA UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO, 1959. ESTUDIOS DE PEDIATRÍA EN EL HOSPITAL SAN JUAN DE DIOS. EN 1969 ES INAUGURADO EL HOSPITAL MÉXICO, Y SE LE ENCARGA EL DISEÑO DE LA SALA DE RECIÉN

Nacidos de dicho hospital. Hacia 1966 diseña y utiliza por primera vez un aparato de fototerapia con luces fluorescentes de 20 W. Dicho aparato se utilizó todavía hasta muy recientemente en la Clínica Santa Rita. El doctor Flores fue muy criticado en aquel entonces. Recordemos que en 1958 Cremer (5) describió en Inglaterra por primera vez la influencia de la luz tanto solar como la fluorescente en la disminución de la hiperbilirrubinemia neonatal. Por 1960 Ferreiro publica sus experiencias en Brasil, pero no es sino hasta 1969 (6) en que Lucey publica en los Estados Unidos un estudio que demuestra la efectividad e inocuidad de la fototerapia. Aún así esta modalidad de tratamiento no es del todo aceptada en ese país, tanto es así que el doctor Odell escribe el capítulo de Ictericia neonatal en la primera edición de 1973 del libro de Klaus y Fanaroff: Care of the High-Risk Neonate; al final de dicho capítulo los editores aclaran que el doctor Odell no incluye “ningún comentario sobre la fototerapia por los cuestionamientos que él tiene con respecto a su eficacia y su probable toxicidad” (7). El doctor Flores utilizó también por primera vez, en 1962, una preparación de “suero oral” (mitad fisiológico más glucosado) para administrar por gastroclisis a niños que se internaban en el Hospital San Juan de Dios con cuadros severos de sarampión y deshidratación. El doctor Flores Cubero es el segundo neonatólogo aceptado por el Colegio de Médicos y Cirujanos (Octubre de 1968). Se pensiona en 1985 y pasa a la Oficinas Centrales de la Caja Costarricense de Seguro Social como Asistente Administrativo de la Gerencia Médica para organizar el presupuesto médico de la institución. Es sucedido por el doctor Carlos Torres Soto.

6- DOCTOR OSCAR FREER CALDERON:

Estudios de Medicina en la Universidad de Buenos Aires, Argentina, en 1965. Estudios de Pediatría en 1968, Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera” Se incorpora como Neonatólogo en febrero de 1973. Labora en el Instituto Materno Infantil Carit (hoy Hospital de las Mujeres “Dr. Adolfo Carit Eva”) desde el 16 de junio de 1969. Fallece en noviembre de 1997. Es sucedido por el doctor Róger Avila López.

EL CURSO DE POSGRADO EN NEONATOLOGIA

Inicia en febrero de 1979, con un año de duración. Comprendía un año académico, con una rotación de 6 meses por recién nacido con patología (Servicio de Neonatología del Hospital Nacional de Niños), 3 meses por Perinatología (Hospital México) y 3 meses por recién nacido sano (Hospital México inicialmente y luego Hospital San Juan de Dios). Los primeros cuatro residentes son los doctores: Róger Avila López, Carlos E. Castro Herrera, Ana Lucía Pacheco Alfaro (quien radica actualmente en Panamá) y Carlos Peña Obando. A partir de febrero de 1996 el programa pasa a ser de dos años de duración, con la aprobación del CENDEISSS y el Sistema de Estudios de Posgrado de la Universidad de Costa Rica. Hasta el año 1998 el curso ha graduado a 70 Neonatólogos, de los cuales 58 son nacionales y 12 12 extranjeros (3 panameños y 9 colombianos). Junto con el curso se inicia por primera vez un programa de transporte neonatal, con una incubadora de transporte y la donación por parte de la Embajada de Corea de una microbús que se utilizaba también para la recolección de leche materna a domicilio. No es sino hasta el presente año (1999) en que se logra contar con una ambulancia fabricada específicamente para el transporte neonatal, así como con dos incubadoras de transporte con ventilador portátil incorporado, gracias a los esfuerzos de los miembros de la Asociación Pro-Recién Nacido (APRENA) y del actual jefe del Servicio, doctor Alberto Sáenz Pacheco. Además se amplía el área de cobertura del traslado fuera del Área Metropolitana. Con el inicio del curso, los residentes deben hacer guardias de permanencia en cada uno de los servicios de rotación. Anteriormente se tenía únicamente la cobertura en horas no hábiles por personal disponible en su casa. Imaginemos qué sucedía cuando nacía un niño asfijado, con líquido amniótico meconizado y que ameritaba maniobras de reanimación, mientras se localizaba al médico disponible y éste llegaba hasta el hospital. Todo esto va cambiando y poco a poco en todas las maternidades del área metropolitana se logra la cobertura permanente por Neonatólogos, incluyendo los fines de semana y días festivos. Se inicia también por primera vez la asistencia del Neonatólogo a la Sala de Partos ante todo nacimiento de alto riesgo. La docencia en forma rutinaria y constante también llega a los

diversos salones por los que rotan los residentes del curso. Se plantea la regionalización por niveles de atención (I,II y III) para los diversos servicios de recién nacidos de acuerdo a su complejidad. Se inicia el equipamiento de los otros servicios, aparte del Hospital Nacional de Niños, para manejar niños severamente enfermos. En 1979 se publican las Normas del Servicio de Neonatología a cargo de los doctores María del Carmen Moya, Ana Lucía Pacheco Alfaro y Carlos E. Castro Herrera. Esto dará pie a la publicación de las Normas para el manejo del recién nacido de alto riesgo por parte de la Caja Costarricense de Seguro Social con el Ministerio de Salud, pretendiendo normar y uniformar el manejo de las principales patologías neonatales en nuestro país. En 1992 se utiliza por primera vez el factor surfactante exógeno como terapia de la enfermedad de membrana hialina en el Servicio de Neonatología del Hospital Nacional de Niños; tratando de extender ahora su uso a las maternidades de nivel II y III para disminuir en forma importante esta entidad y por lo tanto la mortalidad neonatal e infantil en general. En 1998 se comienzan a utilizar nuevas modalidades ventilatorias tales como la ventilación de alta frecuencia por oscilación y medidas terapéuticas novedosas como la administración de óxido nítrico.

CONCLUSION

El término "Neonatología" fue acuñado en 1960 por Alexander Schaffer. En los últimos años esta subespecialidad ha evolucionado de ser la preocupación de un número pequeño de pioneros a la mayor subespecialidad de la Pediatría. Dice la doctora Mary Ellen Avery (8) que todos los neonatólogos somos pioneros por definición ya que ahora estamos viendo niños que antes no habrían sobrevivido, aplicando en ellos nueva terapéutica y tecnología año con año. Y... allí está el puente. Ahora le toca a las nuevas generaciones de neonatólogos mantenerlo, repararlo, ampliarlo cuando sea necesario, destruirlo y construir uno nuevo cuando ya haya cumplido sus funciones; pero, sobre todo, recordar con cariño y respeto a quienes lo construyeron.

BIBLIOGRAFIA

- 1- Loría-Cortés R. Discurso en la inauguración del XVI Congreso Centroamericano de Pediatría. VII Congreso Nacional de Pediatría. L Congreso Médico Nacional. Acta Pediátrica Costarricense 1989; 3: 10-16.
- 2- Loría-Cortés R. La exsanguineotransfusión. Revista Médica de Costa Rica. 1954; 21:8.
- 3- Loría-Cortés R y Fonseca B.J. Análisis de 25 casos de enfermedad hemolítica tratados con exsanguineotransfusión. Rev.Biol.Trop. 1956; 4: 9-26.
- 4- Cordero-Chaverri C. El Servicio de Rayos X. En : Ortiz-Brenes R. Memorias del Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera" y su Asociación. Asociación Pro Hospital Nacional de Niños. San José: Imprenta LIL. Primera edición. 1996: 116-121.
- 5- Cremer RJ, Perreyman PW and Richards DH. Influence of light on the hyperbilirubinemia of infants. Lancet 1958; 1:1094.
- 6- Lucey J, Ferreiro M. and Hewitt J. Prevention of hyperbilirubinemia of prematurity by phototherapy. Pediatrics 1968; 41: 1047.
- 7- Odell GB,Poland RL and Ostrea EM. Neonatal hyperbilirubinemia. En: Klaus and Fanaroff. Care of the High-Risk Neonate. Philadelphia: W.B.Saunders, 1973:pp 183-204
- 8- Avery M.E. Neonatology. Pediatrics 1998; 102: 270
- 9- Dres. Araya-Rojas JR, Arias-Campos E, Flores-Cubero M y Moya-Solano M del C. Entrevista personal.

Vacunas Contra Hepatitis A y B.

Lisette Taylor^(*)



Acta Pediátrica Costarricense 1999; 13: 75-77.

HEPATITIS A

El virus de la hepatitis A (VHA) se observó por primera vez, al microscopio electrónico, en 1973 y poco tiempo después, se logró replicar en cultivo de tejidos una cepa de este virus, a partir de un extracto de heces de una paciente de Costa Rica, facilitado por el ICMRT (1).

La infección por VHA generalmente ocurre en la infancia, como una hepatitis anictérica que a menudo pasa desapercibida y no deja secuelas ni estados de portador. La severidad aumenta conforme aumenta la edad(1, 2). El virus se perpetúa en las áreas endémicas a través de replicación intestinal asintomática en las personas inmunes (2,3).

Esta enfermedad es muy común en el mundo. Según la prevalencia, las comunidades se clasifican en: 1. Alta prevalencia: 30-40 % de los niños menores de 5 años tienen anticuerpos contra el VHA (AntiVHA) y después de los 15 años 70-100 % de la población son positivos. (Ej. países en desarrollo, comunidades indígenas, comunidades hispanas y religiosas selectas). 2. Prevalencia intermedia: el 10-25 % de los niños menores de 5 años son Anti-VHA positivos y < del 50 % de la población > de 15 años son positivos. (Oklahoma, San Luis, comunidades religiosas selectas, Costa Rica). 3. Prevalencia baja: menores a las mencionadas anteriormente. (países desarrollados) (4).

De acuerdo a esta clasificación se han establecido criterios de vacunación a saber: Rutinaria en todos los niños menores de 5 años; tamizaje y vacunación de los niños seronegativos de 5 –12 años, en las comunidades de alta prevalencia. Rutinaria en personas de 2 a 18 años en las comunidades de prevalencia intermedia. Se aconseja además vacunar a los grupos de riesgo (Turistas, homosexuales, DIV, personal de salud, personal de guarderías, etc.) (4).

En China se ha utilizado una vacuna viva atenuada, vía subcutánea, con excelentes resultados. Además hay disponibles 4 vacunas inactivadas, la HAVRIX[®] de SmithKline Beecham (SK), desde 1992 en Europa y a partir de 1995 en Estados Unidos, la VAQTA[®] de Merck & Company desde 1996, la EPAXAL BERNA de Berna y la AVAXIM de Pasteur Merieux. (5). En Costa Rica, sólo están disponibles las dos primeras que utilizan los siguientes esquemas de vacunación:

HAVRIX[®]: De 2-18 años, dos dosis de 720 EL.U en 0.5 mL a los 0 y 6-12 meses después de la primera dosis. En > 18 años, dos dosis de 1440 EL.U en 1 mL a los 0 y 6-12 meses después de la primera dosis.

VAQTA[®]: De 2-17 años, dos dosis de 25 U en 0.5 mL a los 0 y 6-18 meses después de la primera dosis. En > 17 años, dos dosis de 50 U en 1 mL a los 0 y 6 meses después de la primera dosis.

Ambas vacunas se aplican intramuscularmente en el deltoides. Los estudios de inmunogenicidad mediante la detección de antiVHA en los vacunados han revelado más del 70 % de respuesta después de la primera dosis y 100 % después de la segunda. En niños menores de 2 años se han llevado a cabo algunos estudios que demuestran la formación de anticuerpos pero en títulos mucho más bajos y por lo reciente de la aplicación de la misma, en todas las poblaciones, aún no se ha definido el tiempo para el refuerzo, ni la dosis mínima protectora. (Se postula 20 UI/L en adultos). Proyecciones preliminares demuestran la detección de Anti-VHA en más de 20 UI/L después de 10 años.(4, 5).

HEPATITIS B

La hepatitis B es una de las enfermedades de mayor prevalencia en el mundo. Se ha estimado que hay más de 300 millones de portadores crónicos y de 250000 a un millón de muertes anuales.(6,7). Además, el 70 al 90 % de los tumores hepáticos se presentan en los portadores crónicos de hepatitis B (8)

El descubrimiento del antígeno Australia, en 1963 (9), hoy conocido como el Antígeno de superficie (HBsAg), del virus de la hepatitis B (VHB), llevó al desarrollo de varias técnicas para la detección del HBsAg, a una descripción de la enfermedad y de los otros marcadores serológicos presentes y necesarios para llevar a cabo un diagnóstico adecuado.(1, 10, 11,12).

En Costa Rica, la prevalencia de portadores es baja, 0.6-1 % (3), excepto en el cantón de San Isidro del General que llega al 3 %. (13). Para esta enfermedad, actualmente no hay un tratamiento 100% efectivo, pero actualmente se cuenta con vacunas para la prevención de la misma.

La primera vacuna contra el VHB fué derivada de plasma de portadores crónicos y obtuvo su licencia en los Estados Unidos en 1981, con resultados excelentes, pero por tratarse de un derivado sanguíneo no fue muy aceptada. (14). En Costa Rica se utilizó la vacuna derivada de plasma H-B-VAX[®] de Merck en personal de salud con buenos resultados. (15). En 1986 obtuvo licencia la primera vacuna recombinante, Engerix B[®] y en el 89 la segunda, Recombivax[®]. Además existen otras dos vacunas en el mercado, una producida por Paster Merieux (Genhevac B[®]) y otra producida en Cuba. (Heberbiovac HB[®])(14).

En mayo de 1992, la Organización Mundial de la Salud recomendó incluir la vacunación contra la hepatitis B en los programas nacionales de los países con prevalencias mayores al 2 % a partir de 1995 y para el resto del mundo en 1997.(16)

En Costa Rica se inició la vacunación en 1988 en el cantón de Pérez Zeledón por una iniciativa local, en los hijos de madres portadoras. A partir de 1992 el programa se amplió a todos los niños recién nacidos de la zona y en 1997 a todo el país. Para ello se ha utilizado la vacuna recombinante Engerix B[®] (SK) de 10 µg en 0.5 ml, con el esquema de 0, 1 y 6 meses. Actualmente se modificó a 0, 2 y 6 meses. Además, la gran mayoría del personal de salud de la Caja Costarricense del Seguro Social (CCSS) se ha inmunizado con la misma vacuna pero con dosis de 20 µg y el esquema de 0, 1 y 6 meses.

La detección de anticuerpos contra el HBsAg (AntiHBs) se utiliza para evaluar inmunidad natural junto con los anticuerpos totales contra el antígeno core (AntiHBc total) a diferencia de la vacunación en donde sólo está presente el AntiHBs. La cuantificación de estos anticuerpos, por medio de estándares, permite evaluar la respuesta a la vacuna. Estudios de este tipo han demostrado una buena respuesta para todas las vacunas disponibles.

Estudios realizados por el ICMRT, en personal de salud de la CCSS y en estudiantes universitarios han demostrado que la vacuna dió excelentes resultados en los grupos de estudiantes, sin embargo la respuesta fué baja en el personal de salud en general, aún después de excluir todos los factores asociados a una respuesta inadecuada tales como, esquemas incompletos, mala aplicación, fumado, obesidad y más de cuarenta años de edad. Se postula que esto, se puede deber a un fenómeno de tolerancia causado por los bajos niveles de antígeno circulante en las áreas de salud. Esto se ve apoyado por el hecho que un grupo de 20 personas del área hospitalaria, que no respondieron al esquema inicial, si lo hicieron al aplicarles una dosis doble. Además en uno de los hospitales se vió un comportamiento dual con un grupo de respuesta baja y otro de respuesta alta, este último en su mayoría correspondía a personal con menos de dos años de laborar en el área. Sin embargo, se requieren otros estudios para poder demostrar esta hipótesis (17).

Además de las vacunas disponibles, existen vacunas combinadas de hepatitis A y B, de DTP y hepatitis B, que están siendo evaluadas y los resultados preliminares revelan buenos porcentajes de protección. (18)

Finalmente, existen vacunas de ADN hechas en partículas artificiales o vectores virales que expresan el HBsAg sólo o combinado con citoquinas u otras proteínas del VHB, que se encuentra a nivel experimental con resultados satisfactorios en animales.

REFERENCIAS

1. Taylor L. Hepatitis NoA NoB. Tesis de maestría. Universidad de Costa Rica. 1989.
2. Villarejos V. Viral Hepatitis and AIDS. LSU-International Symposium on Viral Hepatitis and AIDS. San José, Costa Rica. Diciembre 1986.
3. Visona K, Eduarte CE, Zamora E, Salazar LM. Estudio Epidemiológico de las Hepatitis Virales en San Ramón y Palmares. Acta Medica Costarricense 1989; 33: 69-77.
4. Center of Disease Control. Prevention of Hepatitis A Through Active or Passive Immunization. MMWR 1996; 45: (RR-15): 1-30.
5. Raymond SK. Hepatitis A. Seminar. The Lancet 1998; 351: 1643-1649.
6. Maynard JE. Hepatitis B: Global Importance and need for control. Vaccine 1990; (8) (Suppl): 18ss-20s.
7. Mei-Hwei Chang. Universal B vaccination in Taiwan and the Incidence of Hepatocellular carcinoma in children. N. Engl. J. Med. 1997; 336: 1855-1859.
8. Beasley RP. Hepatitis B virus: The major etiology of hepatocellular carcinoma. Cancer 1988; 61:1942-1956.
9. Blumberg BS, Sutnick AI, London WT, Millman L. The discovery of Australia antigen and its relation to viral hepatitis. Perspect.Virol. 1971;7:223 - 240.
10. Walters GL, Kwifpers PC, Shunrs AHWM. Enzyme linked immunosorbent as for hepatitis B surface antigen. J. Infect. Dis. 1977; 136 (Suppl): 311 – 317.

11. Hollinger FB. Prevention of post transfusion hepatitis. En: Vyas GN, Dienstag J, Hoofnagle JH ed. *Viral hepatitis and liver disease*. Orlando, Grune & Stratton; 1984: 319 – 337.
12. Zuckerman A: *Viral hepatitis*. *Transf. Med.* 1993; 3: 7 -19.
13. Rodríguez A, Vargas F y Moreno I. Hepatitis B en Perez Zeledón. *Rev. Med.* 1989; 506: 45-46.
14. Atkinson W., Furphy L., Humiston SG. Pollard B., Nelson R. and Wolfe C. *Epidemiology and Prevention of Vaccine Preventable Diseases: The Pink Book. Hepatitis B. Chapter 12.* 4th ed. Atlanta Georgia: Department of Health and Human Services. 1997; 197-217.
15. Herrera G, Taylor L & Visoná K. Respuesta Inmune Humoral Contra la Vacuna del Virus de la Hepatitis B. VII Congreso Nal. Microbiología, Parasitología y Patología Clínica. 14 - 16 Dic. 89
16. Kane M. Global Programme for Control of Hepatitis B. *Vaccine* 1995; 13: S47-49.
17. Taylor L, Garcia Z, Herrera G, Luftig RB, Visoná KA. Low Response to Hepatitis B Virus Vaccine in Costa Rican Health-Care Workers. Letter to the Editor. *Hepatology* 1998; 27 (2): 637.
18. Poovorawan Y, Theamboonlers A, Sanpavat S, Pongpunlert W, Chumderpadetsuk S, Safary A & Vandepapelière P. The Immunogenicity and Reactogenicity of Combined Tetravalent Diphtheria, Tetanus, Pertussis and Hepatitis B Vaccine in Infants. En: *Viral Hepatitis and Liver Disease*. Nishioka.K, Susuki H., Mishiro S., Oda T. Eds. Springer-Verlag Tokyo. 1994.

Vacuna Contra La Malaria: Una Sinopsis

Misael Chinchilla Carmona (*)

(*) MQC, Ph.D. Departamento de Parasitología, Facultad de Microbiología, Universidad de Costa Rica.

Acta Pediátrica Costarricense 1999; 13: 78-80.

La malaria humana, una enfermedad que ha causado millones de decesos en el mundo, necesita una estrategia para su eliminación, no sólo dada por el uso de fármacos y el establecimiento de las medidas preventivas ecológicas conocidas. Se hace necesaria una acción profiláctica en los individuos a través del empleo de las vacunas correspondientes. En este sentido es conveniente recordar que el ciclo del Plasmodium es muy complejo, con varios estadios evolutivos en el ser humano (trofozoito, esquizonte, merozoito, gameocito), así como en el Anopheles transmisor (gametos, cigoto, ooquinetos, ooquistes, esporozoitos). Esta variabilidad representa grandes inconvenientes para producir cualquier vacuna. Sin embargo desde hace ya varios años se realizan gran cantidad de estudios en este campo, aproximadamente 200 publicaciones por año (15). Tales estudios se inician con inmunizaciones en roedores y primates y con especies de Plasmodium no humanas. Estas investigaciones se realizan con antígenos crudos usando esporozoitos en material salivario o formas eritrocíticas contaminadas con membranas de glóbulos rojos (7, 8). Sin embargo resultaba imposible seguir empleando este tipo de antígenos por la dificultad de producirlos en gran escala y por la inespecificidad de los mismos. Por lo tanto se empiezan a elaborar vacunas específicas para algunos estadios evolutivos del parásito, por lo que se inicia la caracterización de antígenos de esporozoitos, merozoitos y gametocitos.

Preparados de éstos fueron capaces de proteger a ratones y monos contra la infección malarica (7). Posteriormente se inicia un proceso de caracterización de tales antígenos a nivel molecular, definiendo su secuencia de aminoácidos y su

producción por la tecnología del ADN recombinante (13). Sin embargo, la gran diversidad antigénica, que representa en cierto modo, una forma de evasión del parásito a la respuesta inmune, también dificulta la producción de una vacuna eficiente contra la malaria (14). Puesto que se conoce claramente que tanto la inmunidad mediada por anticuerpos, como la mediada por células juegan papel importante en la defensa contra la malaria (10), una vacuna de una subunidad del antígeno debe contener epitopos de células B y T. Además el reconocimiento más efectivo de un epitopo dado por células T es restringido al Complejo Mayor de Histocompatibilidad (CMH), por lo que se necesitan múltiples epitopos de células T (17) para obtener una mejor respuesta.

Con base en todo lo anterior, se ha tratado de producir las vacunas más efectivas usando los antígenos más adecuados. Así nace la vacuna sustentada en la proteína de la membrana del esporozoito (o circunsporozoito) (CS). A pesar del paso transiente de este estado evolutivo en el ser humano, un efecto bloqueante de su penetración al hígado, podría ser importante en la protección contra el parásito. La prueba del efecto de este tipo de vacuna fue hecha primero en monos y luego en humanos (4). La constitución de esta proteína en *P. falciparum* es de 4 aminoácidos (asparagina, alanina, asparagina, prolina) (NANP) repetida 40 a 46 veces. Otra fracción menor está constituida por asparagina, valina, ácido aspártico, y prolina (NVDP) repetida 3 a 4 veces. Se han hecho varios intentos de proteger con este antígeno, obteniéndose producción de anticuerpos pero no protección importante (Brown et al, 1994; 12, 19). Dados estos fracasos se trata de incrementar el efecto usando péptidos múltiples como antígeno acompañados de toxina tetánica con un adyuvante copolimérico o liposomas (22).

Otras vacunas han sido preparadas usando antígenos provenientes de formas eritrocitarias asexuales tales como los trofozoitos, los merozoitos e incluso los esquizontes, siendo dirigidos por su puesto a una protección contra dichas formas. En el primer caso tenemos los antígenos de superficie derivados de eritrocitos infectados con las formas de anillo o

trofozoitos jóvenes (RESA por siglas de “ring-infected erythrocyte surface antigen”). Puesto que tal antígeno está expresado a nivel de la superficie globular podría pensarse que está dirigido a proteger el glóbulo rojo contra la penetración del parásito (5).

Anticuerpos contra este antígeno son bastante frecuentes en individuos de áreas endémicas por malaria, presenta un peso de 155 kD y parece ser que la secuencia repetitiva de aminoácidos, ácido glutámico, ácido glutámico, asparagina y valina (EENNV) es el blanco principal para la producción de anticuerpo durante la infección malarica (21). Algún grado de protección usando este antígeno se ha observado en primates. Los merozoitos poseen glicoproteínas de superficie de 180 a 205 kD, cuyos precursores (PMMSA como siglas de “precursor of major merozoite surface antigens”, de gran diversidad antigénica, han inducido algún efecto protector en monos (citado en 8).

Otros tipos de vacunas basadas en antígenos de formas asexuales han sido elaborados (16) y que luego dio pie a la producción de péptidos sintéticos (SPf66) usados también como vacunas (20). En este caso se obtuvo en áreas endémicas una protección aparente del 30 al 32 %. Sin embargo en estudios posteriores en niños de 6 a 11 meses no se logró protección alguna (6). Además en un estudio realizado en 1997, se encontró que la efectividad de esta vacuna era de un estimado promedio del 23% (9).

Vacunas utilizando antígenos de formas sexuales (Pfs230 y otros relacionados de *P. falciparum*), también han sido preparadas con el objeto de intentar el bloqueo de la transmisión del parásito entre los hospederos (3, Kaslow et al. 1994). Estas vacunas tienen alguna efectividad en modelos murinos y en primates y se han desarrollado algunas pruebas exitosas en humanos en fase crónica inicial. Sin embargo son difíciles de producir.

Finalmente surge la prometedora posibilidad de las vacunas polivalentes usando el ADN de los diferentes estados evolutivos. En este caso se lograría una combinación de muchas secuencias de ADN, cada una de las cuales codificaría diferentes antígenos lo que le daría el carácter de multivalente. Además podría prepararse para uno o más estados del ciclo evolutivo (multiestado), todo lo cual daría una respuesta inmune múltiple (Doolan & Hoffman, 1997).

Estos autores indican que el empleo de estas vacunas con base en el ADN presenta muchas ventajas dentro de las que se incluyen, tomando en cuenta los avances tecnológicos con que cuentan algunos laboratorios en el mundo: a) facilidad de

producirlas y purificarlas y modificarlas b) Relativamente económica. c) Estable química y físicamente. d) No necesita adyuvante y podría no ser necesaria una cadena fría. e) Altamente inmunogénica, especialmente para las células T CD8+ f) Acceso fácil a la inmunogenicidad. g) Puede inducir respuestas a epitopos de células B conformacionales.

Los mecanismos por medio de los cuales podrían actuar las vacunas contra los estados evolutivos del parásito se enmarcan en la posibilidad de destrucción de hepatocitos infectados por citotoxicidad debida a células T (1). También por la formación de anticuerpos contra cualquiera de los antígenos usados (esporozoitos, formas pre-eritrocíticas, asexuales y sanguíneas y sexuales), aumento de la actividad de las células T y secreción de citoquinas, inhibición de cito-adherencia e invasión al glóbulo rojo, bloqueo de la transmisión antes o después de la infección del mosquito y probablemente muchas otras acciones, parcialmente conocidas algunas, desconocidas otras (9).

Como se puede observar, falta mucho por hacer en este campo ya que aún no se encuentran pruebas contundentes de la efectividad real de una vacuna contra la malaria a pesar de los millones invertidos en su estudio. En cuanto al futuro de este tema y tomando en cuenta todo lo anteriormente explicado, es claro que existe toda una plataforma para el desarrollo de estas vacunas y además existe toda una estrategia global en este sentido en donde se reúnen las organizaciones y laboratorios más connotados del mundo en un esfuerzo por unificar el proceso.

Así, encontramos el CDC, los laboratorios Walter Reed, El TDR de la OMS, la compañía Smith Kline, y muchas otras organizaciones más empeñadas todas en la globalización de este importante evento mundial (9).

En este mismo sentido los científicos europeos agrupados para la investigación de este problema reconocen que, aunque aun existen temores en aventurarse en este complicado asunto, dado las dificultades inherentes de tipo científico y sobre todo económico, existe una apertura en ese continente para poner toda su alta tecnología al servicio del mundo (2, 11) para llegar a la obtención de esta vacuna de tan alto significado para la salud.

Este manuscrito fue preparado en el Centro de Investigación en Enfermedades Tropicales (CIET) y el Departamento de Parasitología. Facultad de Microbiología. Universidad de Costa Rica. Y bajo el soporte de la Vicerrectoría de Investigación.

REFERENCIAS

1. Aidoo M, Lalvani A et al. Identification of conserved antigenic components for a cytotoxic T lymphocyte-inducing vaccine against malaria. *Lancet* 1995; 345:1003.
2. Alonso PL & Dgedge M. A new impetus for malaria research and control. *Parasitol Tod.* 1999; 15: 48.
3. Carter R. Malaria transmission-blocking vaccines against sexual and mosquito midgut stages of the parasites: the current state of development. En: *Recombinant and Synthetic Vaccines*. 1994.
4. Cochrane AH, Nussenzweig RS & Nardin EH. Immunization against sporozoites. En: Kreier JP. ed. *Malaria*. vol. 3 Academic Press, Inc., New York 1980; 163.
5. Coppel RL, Cwman AF et al. Immune sera recognize on erythrocytes a Plasmodium falciparum antigen composed of repeated amino acid sequences. *Nature* 1984; 310: 789.
6. D'Alessandro U. et al. Efficacy trial of malaria vaccine SPf66 in gambian infants. *Lancet* 1995; 348: 701.
7. Dayal-Drager R & Lambert PH. Plasmodial antigens implicated in stage-specific immune protection. En: *Principles and practice of malariology* W.H. Wernsdorfer & Gregor ed. Churchill Livingstone, Edinburg 2. 1988; 1675.
8. Del Giudice G. Towards a malaria vaccine: what is in sight? *Immunol. Clin.* 1989; 8:123
9. Engers HD & Godal T. Malaria vaccine development current status. *Parasitol. Tod.* 1998; 14: 56.
10. Good MF, Berzofsky JA & Miller LH. The T cell response to the malaria circumsporozoite protein: an immunological approach to vaccine development. *Ann. Rev. Immunol.* 1988; 6: 663.
11. Hagan P, Bjorvatn B & Jepsen S. European malaria vaccine initiative. *Parasitol Tod.* 1999; 15: 47.
12. Jones TR & Hoffman SL. Malaria vaccine development. *Clin. Microbiol. Rev.* 1994; 7: 303.
13. Kemp DJ, Coppel RL & Anders RF. Repetitive proteins and genes of malaria. *Ann. Rev. Microbiol.* 1987; 41: 181.
14. McBride J, Walliker D & Morgan G. Antigenic diversity in the human malaria parasite Plasmodium falciparum. *Science* 217: 254.
15. Mitchell GH. Progress toward malaria vaccination. *Current Opinion Inf. Dis.* 1990; 3:387.
16. Patarroyo ME. et al. A synthetic vaccine protects humans against challenge with asexual blood stages of P. falciparum malaria. *Nature* 1988; 332:158-161.
17. Schwartz RL. Immune response (I_r) genes of the MHC. *Adv. Immunol.* 1986; 38:31.
18. Talwar et al. Edit. New Delhi: Narosa, pp147-158.
19. Target AT. Malaria vaccines-now and the future. *Trans. Roy. Soc.Trop. Med. Hyg.* 1995; 89: 585.
20. Valero MV, Amador LR et al.. Vaccination with SPf66, a chemically synthesized vaccine, against Plasmodium falciparum malaria in Colombia. *Lancet* 1993; 341: 705.
21. Wahlgren N et al. Anti P. falciparum antibodies acquired by residents in a holoendemic area of Liberia during development of clinical immunity. *Ann. J. Trop. Med. Hyg.* 1986; 35: 22.
22. Wang R, Charoenvit Y et al. Induction of protective polyclonal antibodies by immunization with a P. yoelii circumsporozoite protein multiple antigen peptide vaccine. *J. Immunol.* 1995; 154: 2784.

Nuevos Conceptos en el Manejo de los Pacientes Pediátricos Mordidos por Serpientes Venenosas

María L. Avila-Agüero



Acta Pediátrica Costarricense 1999; 13: 107-109.

“...La desgraciada víctima (de la serpiente) ve su cuerpo convertirse en cadáver por fracciones; un frío de muerte invade todo su ser y pronto de las encías caerán hilos de sangre y sus ojos, sin quererlo, sangre también llorarán, hasta que vencido por el sufrimiento y la congoja, se pierde la sensación de lo real. Tal es el cuadro triste y conmovedor del ser abandonado a su suerte. Quien siga las páginas de la historia, verá como la ciencia supo vencer tanta desolación...” Serpientes Venenosas de Costa Rica. Clodomiro Picado Twhight

El envenenamiento por mordedura de serpiente (MS) es un problema de distribución mundial. Ocurren aproximadamente 30.000 casos por año de MS fatales, en el mundo (1). Sólo en Los Estados Unidos de Norteamérica entre 40.000 y 50.000 personas por año sufren MS. De éstas, 8.000 a 10.000 son producidas por serpientes venenosas; y aproximadamente 15 pacientes tienen un desenlace fatal (2). En Costa Rica, país que posee una gran variedad y abundancia de serpientes venenosas, se producen cerca de 700 MS y de 10 a 15 muertes al año (3). La serpiente terciopelo *Bothrops asper*, es la responsable de más del 50% de los accidentes ofídicos, y de la gran mayoría de las muertes.

Costa Rica posee 136 especies de serpientes, de las cuales únicamente 18 se consideran venenosas. Estas especies se dividen en tres familias; Hydrophiidae, con la especie *Pelamis platurus*, mejor conocidas como serpientes de mar; Elapidae, con las especies *Micrurus nigrocinctus*, *M. alleni*, *M. clarcki* y *M. mipartitus* conocidas como corales; y la familia Viperidae, que se subdivide en los géneros *Crotalus*, *Lachesis*, *Agkistrodon* y *Bothrops*, popularmente llamadas tobobas, cascabel, matabuey, mocasín, terciopelo, bocaracá, lora y tamagá (1-4). Recientemente se ha propuesto que algunas especies clasificadas en el género *Bothrops*, deben ser reubicadas en los nuevos géneros *Atropoides*, *Bothriechis* y *Porthidium* (3). Los primeros auxilios que se deben brindar son lavar con agua y jabón el sitio de la mordedura, inmovilizar la extremidad afectada y referir al Centro de Salud, para la aplicación oportuna del suero antiofídico (3). Esta contraindicado el uso de torniquetes, descargas eléctricas, succión en el sitio de la mordedura, incisiones o la aplicación de cualquier líquido o ungüento. Una vez que se confirma que la MS fue debida a una serpiente venenosa, la aplicación del suero antiofídico es imprescindible. En Costa Rica, el Instituto Clodomiro Picado produce dos tipos

de suero antiofídico, compuesto de anticuerpos de origen equino, capaces de neutralizar las toxinas presentes en los venenos. El polivalente, efectivo contra los venenos de las especies centroamericanas de la familia Viperidae; y el anticoral, efectivo contra el veneno de las principales serpientes del género *Micrurus*, del área centroamericana (3-4). La mayoría de los accidentes ofídicos se presentan en varones adultos, y ocasionalmente son de tipo laboral. Los niños conforman un grupo importante, ya sea porque participan en las actividades agrícolas, o bien, porque su curiosidad innata les impide medir los riesgos cuando se encuentran en áreas rurales (3-5). Los accidentes ofídicos, se presentan con mayor frecuencia en los miembros inferiores, lo que sugiere que éstos podrían ser prevenibles con el uso de botas adecuadas que impidan la penetración de los colmillos de la serpiente, desde este punto de vista es un problema de salud pública prevenible.

Los venenos de las serpientes están constituidos por una serie de proteínas tóxicas, tales como: miotoxinas, hemorraginas, toxinas coagulantes, nefrotoxinas y neurotoxinas (3). Estas originan un cuadro fisiopatológico complejo, caracterizado por efectos locales inmediatos y por alteraciones sistémicas diversas en los casos moderados y severos (6-8). La severidad de estos envenenamientos es muy variable y su evaluación es un elemento fundamental en el diseño de un adecuado tratamiento. La severidad depende de varios factores, tales como la cantidad de veneno inoculado; la terciopelo (*Bothrops asper*) inyecta mayores cantidades de veneno que las otras especies, lo que hace el accidente más severo; por ejemplo 1 mL de veneno de esta serpiente contiene 1550 mg de componente activo, en tanto que 1 mL de la *B. jararaca* (la más común en Brasil) contiene 750 mg de dicho componente. Con respecto al sitio anatómico de la inoculación; se ha observado que los accidentes en la cabeza y en el tronco tienden a ser más serios. El tercer factor a tener en consideración depende del peso, la talla y el estado fisiológico general. Los niños tienden a complicarse con mayor frecuencia, ya que su reducido volumen de distribución hace que el veneno actúe con mayor rapidez a nivel sistémico (9-12). El dolor y el edema son los signos más comúnmente encontrados. El edema es un fenómeno multifactorial originado por la acción directa del veneno sobre el endotelio, con la liberación de mediadores inflamatorios, lo que conduce a aumento del volumen intersticial, originándose así el síndrome compartimental (6-9).

La infección bacteriana primaria es un hallazgo común, dado que la cavidad oral de las serpientes son altamente colonizadas con una gran cantidad de bacterias, además de que el extenso daño tisular favorece la entrada de microorganismos propios de la piel y agentes de adquisición intrahospitalaria (4). En un estudio realizado por Arroyo y colaboradores (14), se reporta que había una alta incidencia de gérmenes anaerobios, *Clostridium spp* y microorganismos aerobios como *Proteus vulgaris*, *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis*, *Providencia sp*, *Klebsiella sp*, *Pseudomonas sp*, y *Escherichia coli*, en cavidades orales y venenos de serpientes nacionales (*Bothrops asper*, *Lachesis muta*, *Crotalus durissus*). Bolaños y Bruncker (15), reportan concentraciones tan altas de gérmenes anaerobios y aerobios como de 3×10^8 , en los venenos de serpientes *B. asper* y *C. durissus durissus*. Esta es una información de gran valor para el clínico a la hora de elegir la terapia antimicrobiana. En Sur América, otros autores han reportado datos similares (16-18). Ello debe alertar a la necesidad de ser estrictos con el uso de técnicas adecuadas de asepsia y antisepsia en todos los pacientes con MS. La cobertura empírica inicial recomendada es penicilina o clindamicina más un aminoglicósido (14-17). Los cultivos deben ser repetidos cada vez que el paciente sea curado o debridado, para que una vez aislados los gérmenes la terapia sea dirigida contra los gérmenes aislados y guiada por las pruebas de susceptibilidad antimicrobiana. Los abscesos deben ser drenados y el tejido necrótico debridado, con el fin de evitar la proliferación bacteriana (16).

Hasta 30% de los pacientes presentan fenómenos hemorrágicos, y de hecho la coagulación intravascular diseminada puede ser la causa de muerte. La hemorragia se produce a consecuencia de la acción directa de las metaloproteínas del veneno sobre la pared de los vasos sanguíneos (3), de la acción de una enzima tipo trombina contenida en el veneno, que actúa sobre el fibrinógeno produciendo microtrombos; y por activación del factor X de la cascada de coagulación, lo que conduce a desfibrinación, disminución de los niveles de fibrinógeno y prolongación de los tiempos de coagulación. Todos estos trastornos de sangrado conducen a choque cardiovascular, el cual se ve agravado por el daño a la microvasculatura y la formación de un tercer espacio, ello a su vez, unido posiblemente al efecto directo de las toxinas sobre los túbulos renales, desencadena insuficiencia renal aguda, que es otro de los factores que contribuye a la mortalidad es estos pacientes (7).

Los accidentes ofídicos por corales son relativamente escasos en Costa Rica, describiéndose no más de 10 casos por año. Cuando la coral inocula su veneno, éste se deposita en el tejido subcutáneo, se distribuye vía linfática y hemática, y llega a las uniones neuromusculares, produciendo un bloqueo sináptico que es el responsable del cuadro clínico, parálisis flácida de tipo no despolarizante que presentan éstos pacientes (7). Uno de los primeros signos de toxicidad es la ptosis palpebral, seguido de oftalmoplejia, diplopia, disartría y debilidad muscular (4).

La fasciotomía se debe realizar en todo paciente con síndrome compartimental, el cual se presenta, en nuestro medio, en más del 50% de los pacientes mordidos por *B. asper*. Muchos autores recomiendan manejo conservador (19-24), argumentando que la fasciotomía conlleva riesgos que pueden complicar el caso. Sugieren utilizar doppler (22) para determinar la irrigación de la zona afectada, y colocar un catéter intracompartimental con el fin de medir la presión; si ésta pasara de 30 mmHg, intervenir quirúrgicamente (23). También se recomienda utilizar la oximetría de pulso comparándola con otra zona sana, y diferencias de 10 a 20% traducen disminución en la irrigación, sin embargo no existen estudios que corroboren esta presunción.

Según la experiencia acumulada en nuestro hospital (24), la fasciotomía temprana (en las primeras 72 horas posteriores al accidente ofídico), se asocia con una menor incidencia de infección tardía; además según nuestra casuística la fasciotomía temprana contribuye significativamente a disminuir de la estancia hospitalaria, la cual no se prolonga en relación con la severidad de la mordedura. Posiblemente, deberíamos llamar a esta fasciotomía, debridamiento quirúrgico temprano, y su beneficio desde el punto de vista clínico se explica por la limpieza de las bacterias inoculadas durante la mordedura y por restos de veneno que son removidos durante el procedimiento. Se ha observado que en las flictenas, que se forman sobre la piel en el sitio de la MS, hay veneno, el cual puede absorberse posteriormente. Estos datos, en donde no encontrábamos correlación clínica entre el grado de mordedura y la severidad de la evolución, nos llevó a investigar el comportamiento de los mediadores inflamatorios: interleucina 1, 6, 8, (IL1, IL6, IL8); factor de necrosis tumoral alfa (FNT) y proteína macrofágica inflamatoria 1 β (MIP), durante la evolución de los pacientes

mordidos por serpientes de la familia Viperidae (25); encontrando que la IL-6 se encontraba elevada, sobre todo en los pacientes que independientemente del grado inicial de la mordedura, requirieron fasciotomía por la severidad de su evolución; IL 8 se comportó, en menor escala, de forma muy similar. Y durante los 7 días en que las interleucinas fueron medidas el MIP estuvo presente a niveles detectables, indicando que la mordedura de serpiente es una condición mediada inmunológicamente, que semeja el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica observada en el choque séptico, los grandes quemados y los traumas severos y por lo tanto susceptible de ser modulada. Como hipótesis para el futuro nos planteamos la posibilidad de que IL-6 sea un marcador temprano de severidad que ayude al clínico a decidir que pacientes requieren manejo quirúrgico más agresivo; por otro lado surge la necesidad de profundizar los estudios de respuesta inflamatoria sistémica y local que nos ayuden en el futuro a darle a los pacientes además del antiveneno, otros medicamentos que disminuyan las secuelas y la mortalidad.

REFERENCIAS

1. Nelson BK. Snake Envenomation: Incidence, Clinical Presentation and Management *Med Toxicol* 1989; 4:17-31
2. Seiler JG, Sagerman SD, Geller RJ, Eldridge JC, Fleming LL. Venomous Snake Bite: Current Concepts of Treatment *Orthopedics* 1994; 8:707-714
3. Gutierrez JM. Clinical Toxicology of Snakebite in Central América In: Meier J, Wite J (ed.) *Handbook of Clinical Toxicology of Animal Venoms and Poisons* CRS tipo trombina C press 1995, pp: 646-663
4. Picado Twight. Serpientes Venenosas de Costa Rica En: *Obras Completas Editorial Tecnológica de Costa Rica Volumen III*. 1987
5. Parrish H, Goldner J, Silberg S. Comparison between snakebite in children and adults. *Pediatrica* 1965; 36:251-255
6. Warrell DA, Fenner PJ. Venomous bites and stings *Br Med Bull* 1993; 2:423-439
7. Gold BS, Barish RA. Venomous Snakebites: Current Concepts in Diagnosis, Treatment and Management. *Emerg Med Clin North Am* 1992; 2:249-267
8. Vincent JL, Créteur J. Morsures de serpent *Rev Med Brux* 1995; 5:349-352
9. Weber RA, White RR. Crotalidae envenomation in children. *Ann Plast Surg* 1993; 2:141-145
10. Lewis JV, Portera CA. Rattlesnake bite of the face: case report and review of the literature. *Am Surg* 1994; 60:681-682
11. Sutherland SK, Leonard RL. Snakebite deaths in Australia 1992-1994 and a management update. *Med J Aust* 1995; 11-12:616-618.
12. Mead HJ, Jelinek GA. Suspected snakebite in children: a study of 156 patients over 10 years. *Med J Aust* 1996; 8:467-470.
13. Hanson LA. What is inflammation? Chaos? En: Introduction to "Symposium on the Monitoring of Allergy Inflammation" Uppsala September 1990.
14. Arroyo O, Bolaños R, Muñoz G. The Bacterial Flora of Venoms and Mouth Cavities of Costa Rican Snakes. *Bull Pan Am Health Organ* 1980; 3:280-285
15. Bolaños R, Brunker T. Bacteriología del Veneno y de las glándulas veneníferas de *Bothrops asper* y *Crotalus durissus durissus* de Costa Rica. *Rev Cost Cienc Med* 1983; 4:S27-S30

16. Jorge MT, De Mendoca JS, Ribeiro LA. Bacterial Flora of the Oral Cavity, Fangs and Venom of Bothrops jacaraca: Possible source of Infection at the Site of Bite. Rev Inst Med Trop Sao Paulo 1990; 1:6-10
17. de Andrade JG, Pinto RN, de Andrade AL. Bacteriologic Study of Abscesses Caused by Bites of Snakes of the Genus Bothrops. Rev Inst Med Trop Sao Paulo 1989; 6:363-367
18. Jorge MT, Adriano L, Da Silva ML, Uro EJ, Silva J. Microbiological Studies of Abscesses Complicating Bothrops Snakebite in Humans: A Prospective Study Toxicom 1994; 6:743-748
19. Forks TP. Evaluation and Treatment of Poisonous Snakebites. Am Fam Physician 1994; 1:123-130
20. Wagner CW, Golladay ES. Crotalid Envenomation in children: selective conservative management. J Pediatr Surg 1989; 24:128-131
21. Bush SP, Jansen PW. Severe rattlesnake envenomation with anaphylaxis and rhabdomyolysis. Ann Emerg Med 1995; 6:845-848
22. Anderson PC. Snake bites. South Med J 1994; 87:673-674
23. Mars M, Hadley GP, Aitchison JM. Direct intracompartment pressure measurement in the management of snakebites in children. S Afr Med J 1991; 5:227-228
24. Wagner CW, Golladay ES. Crotalid envenomation in children: selective conservative management. J Pediatr Surg 1989; 1:128-131
25. Avila-Agüero M.L, París MM, Hu S, Faingezicht I, Peterson PK et al. Inflammatory response in pediatric patients bitten by snakes. Presentado en el 38th Interscience Congress Antimicrobial Agent and Chemotherapy. San Diego, California. Set 1999.

Vacunas contra Meningococo: Estado Actual
y Futuras Posibilidades.

María Luisa Avila ()*



Acta Pediátrica Costarricense 1999; 13: 81-84.

La enfermedad por meningococo causa gran ansiedad entre los médicos y los pacientes en general. Una tercera parte de los casos ocurren entre 0-4 años de edad. Una tercera entre 5-19 años y otra tercera luego de los 20 años. Factores de riesgo incluyen vivir en lugares de alta incidencia, como por ejemplo África donde las epidemias atacan al 1% de la población, ser recluta militar, el alcoholismo y los largos peregrinajes.

La *Neisseria meningitidis* se dividen en 13 serogrupos de acuerdo a la estructura de su membrana externa, los polisacáridos capsulares A, B, C 29E, H, I, K, L, W135, Y y Z. Estos polisacáridos son específicos de cada serogrupo y esenciales en su patogenia. Cerca del 90% de los casos son causados por serogrupos A, B y C. Todos causan epidemia pero el más característico es el serogrupo A. En América Latina y Europa el grupo B es usualmente más prevalente causando cerca del 50% de los casos. La inmunización natural contra la enfermedad meningococcica es a través de portadores nasofaríngeos de *N. lactamica* u otras *Neisserias* no patógenas.

VACUNAS POLISACARIDAS: MEN A, MEN C, MEN W₁₃₅, MEN Y.

Actualmente hay disponibles vacunas polisacáridas contra los grupos A, C, W₁₃₅ y Y. Las vacunas polisacáridas son bien toleradas y fáciles de manufacturar, su principal desventaja es la pobre inmunogenicidad en la infancia, excepto para MenA y grupos altamente específicos.

Men A: es más inmunogénica que la C en infantes y niños pequeños. Prácticamente todos los adultos seroconvierten, elevando los anticuerpos dos veces más que los títulos basales (17). En contraste a otros polisacáridos, una respuesta anamnesica ocurre a los 2-3 años con una concentración de anticuerpos de alrededor de 15 mg/L (11). Esto explica por qué la enfermedad por meningococo A es rara después de la vacunación. Niños menores de seis meses de edad producen una débil respuesta, pero esta puede aumentarse con refuerzos. La vacuna MenA puede ser usada más tempranamente en la vida que otros polisacáridos, y la disminución de anticuerpos es más lenta que para MenC.

MenC: la respuesta para ambas, enfermedad o vacuna MenC mejora con la edad. Los niños de dos años de edad responden con una concentración de anticuerpos del 10% del de los adultos, en quienes la vacuna producen niveles que exceden los 30 mg/mL. No ocurre una respuesta anamnesica similar con MenA. Una hipo respuesta es observada sobre todo en la población pediátrica. En un estudio reciente (1) que incluyó niños de 12-20 meses de edad, la utilización de vacuna quadrivalente (A+C+W₁₃₅+Y) produjo títulos de 6.24, 4.81, 1.45 y 3.32 ug/L, respectivamente. En otro estudio (16) una segunda dosis de la misma vacuna aplicada 12 meses después resultó en una buena respuesta en anticuerpos bactericidas en infantes quienes habían sido inmunizados por primera vez a los tres meses de edad. Niños nacidos de madres vacunadas durante el embarazo responden muy bien a los polisacáridos A y C (12). Por otro lado, cuando niños entre 15-23 meses de edad reciben dos dosis de polisacáridos MenC, Men conjugados o Hepatitis B, con dos meses de diferencia entre ambas dosis, la inducción de anticuerpos bactericidas contra MenC se eleva de 1:8 o más alto; 18, 100 y 53% respectivamente (10).

Duración de la protección.

MenA: en los grupos de 0-1 año vacunados contra MenA, se observa un retorno a los niveles de anticuerpos pre inmunización a los dos años. Al aumentar la edad la disminución en la concentración de anticuerpos es lenta. Extrapolando de una concentración media de 7.88 mg/L, medida 3.5 años después de la vacunación, a la edad de 13-14 años, sugiere que la elevación de anticuerpos anti A puede persistir por cerca de una década. Por lo que se puede asumir que una protección por un período de 1 a 10 años puede ser esperada, dependiendo de la edad a la cual la vacunación fue realizada. Datos retrospectivos procedentes de Arabia Saudita (6) sugieren que los peregrinos pierden títulos de protección luego de cinco años de la vacunación. En niños pequeños de 0-3 años, estudiados en

Africa (4, 19) se encontró que luego de la inmunización con vacuna A+C, los títulos de anticuerpos disminuyen del 100 al 8% luego de tres años; en el grupo de edad de 4-16 años este descenso fue del 85 y 67% respectivamente, lamentablemente este estudio no incluyó una dosis de refuerzo. De relevancia en los países tropicales, es la observación de que el tratamiento con cloroquina una semana antes de la vacunación mejora la respuesta (8, 25).

MenC: los títulos de anticuerpos polisacáridos contra MenC decaen a los 3-5 meses después de la vacunación. Estudios realizados en Canadá (9) con la vacuna cuadrivalente en individuos de 6 meses a 19 años, la concentración de anti polisacáridos aumentó 113 veces (media 7.56 mg/L) un mes después de la vacunación; 68% de los niños entre 6-11 meses y 85% de los otros vacunados, mostraron una concentración media de 2 mg/L. A los 12 meses la concentración disminuyó a 3.03 mg/L, pero fue significativamente mayor que antes de la vacunación. Los niños menores de 18 meses mostraron una abrupta disminución en las concentraciones de anticuerpos.

MenA+C: En un estudio realizado en Nigeria (13) cuatro años después de la inmunización con una vacuna bivalente A+C los títulos de anticuerpos obtenidos con la técnica de hemaglutinación fue de 2 mg/L. En otro estudio (26) realizado con reclutas norteamericanos pudo observarse que un mes después de la vacunación contra MenA los títulos de protección se elevaron en 11 veces los basales, a los dos años habían disminuido a 65%, y a los 10 años a 27%. Esto sugiere que al menos puede lograrse cierto grado de protección contra ambos grupos por al menos una década.

MenA+C+W135+Y: Los datos de la persistencia de anticuerpos contra los grupos W135 y Y son escasos. En el estudio en Finlandia (16) vacunando niños entre los 6-24 meses de edad con dos dosis separadas por 12 meses, se observó una buena respuesta contra los cuatro componentes de la vacuna. Sin embargo los niveles decayeron rápidamente, excepto para W135. La segunda dosis aumentó los títulos de anticuerpos sin embargo no se observó una verdadera respuesta tipo refuerzo.

Tolerabilidad.

Excepto por un único estudio (15) a doble ciego en el cual se compararon la vacuna meningococcica y la de *H. influenzae* en 1970, no existe información disponible de la reactogenicidad de estas vacunas. Las reacciones locales y la fiebre de 38.5 °C fueron encontradas en asociación con los polisacáridos del meningococo en 71 y 1.8% de los pacientes a los que se les administro las vacunas.

VACUNAS NO POLISACÁRIDOS UN CONTRA EL MENINGOCOCO DEL GRUPO B.

Vacuna vesicular

Una gran epidemia de meningococo B, en la década de 1970-1980, obligó a las autoridades sanitarias de Norway a utilizar la vacunación como medio de prevención. Finalmente entre 1988-1991 un estudio (2) controlado con placebo y una vacuna consistente en la membrana externa completa mostró una eficacia del 50 y 7% contra la cepa epidémica B: 15:P1:7.16 en niños de edad escolar. El método fue criticado, y la eficacia fue considerada muy baja para justificar el uso comercial del producto.

Vacunas basadas en la membrana proteica externa (tipo cubana).

El Instituto Finlay en la Habana, ha manufacturado una vacuna bivalente en la cual al polisacárido C se le adiciona una mezcla de alto peso molecular de proteínas de la membrana externa y proteoliposomas para aumentar la producción de anticuerpos (21, 22). Esta vacuna es licenciada en 20 países, ha sido usada especialmente en América Latina. Un estudio a doble ciego (21) en Cuba entre niños escolares de 10-14 años de edad mostró una eficacia del 81%. Este hallazgo es importante dato que es la primera vez que se demuestra que aumentando los anticuerpos con antígenos no capsulares se puede prevenir la enfermedad meningococcica. Bastante buena protección en niños mayores ha sido demostrada en otros estudios, aunque en niños pequeños la información es aún escasa. Un estudio realizado en Sao Paulo (5) estimó 47% de protección entre las edades de 24-47 meses, pero sorpresivamente, un efecto negativo de 37% en niños mayores de dos años. Otro estudio en Río de Janeiro (14) mostró una eficacia del 41-47% en niños de 6-23 meses. Sin embargo la metodología usada fue muy criticada.

El impacto de la vacunación fue investigado entre niños menores de seis meses en Holguin, Cuba. La vacuna fue responsable de una reducción del 80-98% de la enfermedad por meningococo B, sin embargo hay que mencionar que esta vacuna no protege contra otras cepas heterólogas. La vacuna fue efectiva en Brasil quizás porque la principal cepa epidémica es la misma que en Cuba.

Los resultados serológicos han producido frustración ya que no es claro que los anticuerpos correlacionen con la protección clínica. Estudios de inmunogenicidad realizados en Islandia (3, 18) en adultos no muestran mayores

diferencias entre la vacuna Noruega y cubana. Por otro lado sólo 13% de los niños menores de 2 años en Sao Paulo desarrollaron anticuerpos bactericidas contra 48% de los niños mayores de dos años. Los hallazgos con la vacuna Noruega sugieren que dando tres dosis, en vez de las dos dosis recomendada para la vacuna cubana, se induce una mejor producción de anticuerpos bactericidas y se puede ensanchar el espectro hacia cepas heterólogas.

Las reacciones adversas han sido estudiadas con la vacuna cubana, de 16,700 personas vacunadas en su mayoría mayores de cuatro años, el dolor local fue observado en el 62% y reacciones generales atribuibles a la vacuna en 4.3%. No se detectaron reacciones adversas severas.

VACUNAS CONJUGADAS

MenA+MenC: dado que MenA, W135 y Y son enfermedades raras en países industrializados, y el meningococo B posee problemas específicos, los investigadores se han concentrado en producir vacunas monovalentes C o bivalentes conjugadas A+C. Primero los polisacáridos A y C fueron independientemente acoplados a una proteína transportadora de la toxina atóxica de la difteria. La respuesta (7) en adultos no mostró ser mejor que con la vacuna no conjugada, sin embargo modificando el método de conjugación, la inmunogenicidad mejoró no sólo en adultos sino también en niños. Todos los que recibieron la primera de las tres dosis a la edad de dos meses mostraron anticuerpos anti MenA y MenC \geq dos mg/mL después de la segunda dosis, y la concentración de anticuerpos permanecieron a estos niveles por 12 meses en 83 y 52% de los pacientes, respectivamente. Los títulos bactericidas fueron medidos para MenC y los niveles \geq 1: 8 fueron demostrados en todos los pacientes quienes fueron vacunados y esta situación continuó por al menos un año en el 47%. Resultados comparables fueron obtenidos en otro estudio del Reino Unido (25) en el cual la vacuna monovalente conjugada MenC fue administrada en tres dosis, a los 2,3 y 4 meses de edad. Los títulos bactericidas aumentaron 50-60 veces de los niveles iniciales y se mantuvieron estables o los siguientes 12 meses.

MenA+C conjugada fue también probada en Gambia (24), e interesantemente los anticuerpos contra meningococo A se aumentaron progresivamente, con la primera, segunda o tercera de dosis de y 1 dosis única de MenC conjugadas aplicada a los seis meses produjo una respuesta mayor que dos dosis a la edad de 2-6 meses. Cuando los mismos niños recibieron otra dosis de MenA+C conjugada o de polisacáridos (grupo control), una buena memoria inmunológica se produjo para Men C, pero no para MenA.

MenB: cuando la vacuna polisacárido MenB fue conjugada con el toxoide tetánico o proteína CRM197 una buena respuesta fue evidenciada en ratones, pero los anticuerpos no eran específicos contra meningococo B, también se produjeron anticuerpos específicos aunque en menor nivel. Se ha conjugado químicamente modificando el ácido propionilato polisialico procedente del polisacárido de la *E. coli* K1 directamente al toxoide tetánico y al porin MenB recombinante, lográndose una buena respuesta en animales de experimentación.

MenA+B+C: La meta es la combinación de todos los serogrupos importantes en una sólo vacuna. Existe una combinación que en un primer experimento en ratones mostró que este conjugado trivalente es más inmunogénico que los compuestos monovalentes y logro aumentar los anticuerpos bactericidas contra los 3 componentes sin interferencia significativa (23).

¿CUÁNDO LAS VACUNAS DEBEN SER USADAS?

a. Situaciones no epidémicas.

(A+C o A+C+W135+Y Men C o MenA conjugadas

No como vacunación rutinaria

Grupos de riesgo:

- Reclutas militares
- Contactos de caso índice
- Peregrinos a Arabia Saudita
- Déficit del complemento
- Asplenia
- Alcohólicos
- Viajeros a áreas endémicas

b. Situaciones de brotes:

Vacunas conjugadas o polisacáridas

Contactos cercanos

Si el ataque excede 10 casos/100000 por 3 meses

\geq 2 casos en el mismo salón de clases o centro diurno

Frecuencia de ataque $>$ 1/1000 con \geq 3 casos en grupos cerrados

c. Condiciones Epidémicas:

Vacunas polisacáridas o conjugadas o MenB
 A partir de 15 casos/100000 habitantes /semanas/2 semanas
 Acelerado aumento en la incidencia
 Si la distribución de edad vira hacia grupos mayores.

REFERENCIAS

1. Barnett ED, Breña AE, McNamara ER, *et al* Response to quadrivalent meningococcal vaccines in children less than 2 years of age (abstract n° 983) *Pediatr Res* 1996 (pt2):166
2. Bjune G, Hojby EA, Gronnesby JK, *et al*. Effect of outer membrane vesicle vaccine against group B meningococcal disease in Norway. *Lancet* 1991; 338:1093-1096
3. Carlone GM, Williams D, Dykes J *et al*. Comparison of serum bactericidal results using vaccine type-strains and heterologous target strains to evaluate immunogenicity of two meningococcal serogroup B vaccines in Iceland. (poster 178) 9th International Pathogenic Neisseria Conference; 1994 Sep26-30: Winchester.
4. Ceessay SJ, Allen SJ, Menon A *et al*. Decline in meningococcal antibody levels in African children 5 years after vaccination and the lack of an effect of booster immunization. *J Infect Dis* 1993; 167:1212-1216
5. De Moraes JC, Perkins BA, Camargo MCC *et al*. Protective efficacy of a serogroup B meningococcal vaccine in Sao Paulo, Brazil. *Lancet* 1992; 340:1074-1078
6. El Bushra HE, Mawlawi MY, Fontaine RE *et al*. Meningococcal meningitis group A: a successful control of an outbreak by mass vaccination. *E Afr Med J* 1995; 72:715-718
7. Fairley CK, Begg N, Borrow R *et al*. Conjugate meningococcal serogroup A and C vaccine: reactogenicity and immunogenicity in United Kingdom infant. *J Infect Dis* 1995; 171:632-638
8. Greenwood AM, Greenwood BM, Bradley AK *et al*. Enhancement of the immune response to meningococcal polysaccharide vaccine in a malaria endemic area by administration of chloroquine. *Ann Trop Med Parasitol* 1981; 75:261-263
9. King J, MacDonald N, Huang J *et al*. 3 year follow-up and booster response to quadrivalent meningococcal polysaccharide vaccine. (Abstract n° 622) *Pediatr Res* 1996; 39 (pt2): 106
10. MacDonald N, Halperin S, Law B *et al*. Immunization of toddlers with Chiron conjugated meningococcal C vaccine induces immunologic memory while plain Men polysaccharide vaccine induces tolerance (abstract n° G-3) 37th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 1997. Toronto
11. Makela PH, Peltola H. Polysaccharide vaccines of group A *Neisseria meningitidis* and *Haemophilus influenzae* type b: a field trial in Finland. *J Infect Dis* 1977; 136: S43-S50
12. McCornick JB, Gusmao HH, Nakamura S *et al*. Antibody response to serogroup A and C meningococcal vaccines in infants born to mothers vaccinated during pregnancy. *J Clin Invest* 1980; 65:1141-1144
13. Mohammed I, Onyemelukwe GC, Obineche EN, *et al*. Control of epidemic meningococcal meningitis by mass vaccination: II. Persistence of antibody four years after vaccination. *J Infect* 1984;9:197-202
14. Noronha CP, Struchiner CJ, Halloran ME. Assessment of the direct effectiveness of BC meningococcal vaccine in Rio de Janeiro, Brazil: a case-control study. *Int J Epidemiol* 1995; 24:1050-1057
15. Peltola H, Makela PH, Kayhty H, *et al*. Clinical efficacy of meningococcus group A capsular polysaccharide vaccine in children three months to five years of age. *N Engl J Med* 1977; 297:686-691
16. Peltola H, Safary A, Kayhty H. Evaluation of two tetravalent (ACYW135) meningococcal vaccines in infants and small children: a clinical study comparing immunogenicity of o-acetyl-positive group C polysaccharides. *Pediatrics* 1985; 76:91-96
17. Peltola H. Current status and future possibilities. *Drugs* 1998; 55:347-366
18. Perkins B, Jonsdottir K, Brien H, *et al*. Immunogenicity of two outer membrane protein-based serogroup B meningococcal vaccines among young adults in Iceland. (abstract n° G81) 34th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 1994 Oct 4-7: Orlando, Fla.
19. Reingold AL, Broome CV, Hightower AW, *et al* Age-specific differences in duration of clinical protection after vaccinations with meningococcal polysaccharide A vaccine. *Lancet* 1985; 2:114-118
20. Shackley FM, Heath PT, Flamank C, *et al*. Immunogenicity and reactogenicity of a group C meningococcal conjugate vaccine in British children. (abstract n° 284) *Clin Infect Dis* 1992; 23:912
21. Sierra GVG, Campa HC, Varcacel NM, *et al*. Vaccine against group B *Neisseria meningitidis*: protection trail and mass vaccination results in Cuba. *NIPH Annals* 1991; 14:195-210
22. Sierra GVG, Campa HC, García IL *et al*. Efficacy evaluation of Cuban vaccines VA-MENGOC-BC against disease caused by serogroup B *Neisseria meningitidis*. In: Achtman M, Marchal C, Morelli G *et al*. Editors. *Neisseriae* 1990. Berlin: Walter de Gruyter, 1991:129-134
23. Tai JY, Michon PC, Fusco PC. Combination conjugate vaccine against *Neisseria meningitidis* serogroups A, B, and C. (poster 123.008) 7th International Congress for Infectious Diseases; 1996 Jun 10-13: Hong Kong.
24. Twumasi PA, Kumah S, Leach A, *et al*. A trial of a group A plus group C meningococcal polysaccharide-protein conjugate vaccine in African Infants. *J Infect Dis* 1995; 171:632-638
25. Williamson AW, Greenwood BM. Impairment of the immune response to vaccination after malaria. *Lancet* 1978; 1:1328-1329
26. Zangwill KM, Stout RW, Carlone GM *et al*. Duration of antibody response after meningococcal polysaccharide vaccination in US air force personnel. *J Infect Dis* 1994; 169:847-852

Miastenia En Niños

Alia Kozakova * Dr. Roberto Brian **

(*) Médico general, (**) Neurólogo Pediatra, Servicio de Neurología, Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Saenz Herrera", Apartado 1654-1000, San José, Costa Rica.

Acta Pediátrica Costarricense 1999; 13: 115-117.

Objetivo: Revisar los casos de miastenia que se han diagnosticado en el HNN.

Tipo de estudio: retrospectivo.

Métodos: Se realizó una revisión de 16 casos de miastenia diagnosticados en el Hospital Nacional de Niños, encontrándose que si bien son trastornos poco frecuentes en pediatría, su diagnóstico clínico debe complementarse con las pruebas de Jolly y Tensilón y la determinación de anticuerpos contra receptores de acetilcolina. **Resultados:** Nuestra serie incluye 4 miastenias congénitas de evolución estable aún sin tratamiento y 12 formas autoinmunes, iniciándose la mayoría antes del año de edad y con manifestaciones oculares. Siete niños timentomizados obtuvieron pocos beneficios, continuando, la mayoría de ellos con tratamiento inmunosupresor. Consideramos que la timentomía está indicada en aquellos niños con miastenia generalizada inmunológica, sin respuesta a los esteroides o a la Gammaglobulina y evitando realizarla tempranamente por el riesgo de inmunodeficiencia.

PALABRAS CLAVE: Debilidad muscular, unión neuromuscular, transmisión neuromuscular, acetilcolina, autoinmunidad.

La miastenia se caracteriza clínicamente por debilidad y fatigabilidad muscular. Diferentes afecciones y mecanismos fisiopatológicos en la infancia pueden explicar este síndrome:

Miastenia Gravis: (M.G.) dada por la aparición de autoanticuerpos contra receptores de acetilcolina en las membranas postsinápticas de las uniones neuromusculares, lo que altera la transmisión del impulso y consecuentemente la acción muscular. Este proceso autoinmune podría generarse en las células mioides del timo. La debilidad que mejora con

el reposo y se agrava con el esfuerzo prolongado, afecta músculos inervados por pares craneales, principalmente ptosis palpebral, voz nasal o dificultades de la deglución o de la respiración. Puede haber compromiso también de músculos proximales de los miembros (1-3).

Miastenia Neonatal Transitoria: ocurre en el 25% de recién nacidos de madres con M.G. y desaparece antes de las 6 semanas de edad.(3)

Miastenias Congénitas: son hereditarias, no autoinmunes, aparecen en los 2 primeros años de edad, debidas a defectos de la acetilcolina, de su receptor o de la colinesterasa (recesivos) o por canal iónico lento en el receptor (dominante).(3)

Bloqueos Neuromusculares: en relación a toxinas o drogas. (3)

Síndrome de Lambert-Eaton: por bloqueo presináptico autoinmune, excepcional en el niño. (3)

El propósito de este trabajo es analizar las causas y el manejo médico y quirúrgico en los pacientes con Miastenia en edades pediátricas.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realiza el estudio retrospectivo de los casos diagnosticados como miastenia en el Servicio de Neurología, utilizando los archivos del Hospital Nacional de Niños, durante el período 1987-1997. Las principales pruebas diagnósticas fueron; el test de Jolly realizado con estimulación repetitiva de 2 a 3 Hz., del nervio ulnar con registro en el músculo abductor del quinto dedo. Se consideró positiva, cuando el 4 potencial se reducía en un 10% o más. La prueba de Tensilón realizada siempre en el hospital e inyectando 0,02 mg/K I.V. se juzgó por dos observadores. En caso de no apreciarse cambio alguno en el lapso de un minuto, se aplicaban adicionalmente 0,08 mg/K I.V. El tiempo de seguimiento fue de 2 a 8 años.

RESULTADOS

Se diagnosticaron como miastenia 16 casos, ocho varones y ocho niñas. En los pacientes que se estudiaron, los niveles de inmunoglobulinas, el factor reumatoide, la CPK y la hormona tiroidea, fueron normales. Únicamente en la paciente 6 se determinaron los anticuerpos contra receptores de acetilcolina, encontrándose significativamente elevados. En el caso 9 se sospechó un timoma por la radiografía de tórax. No se documentó ninguna complicación posttormectomía. Los hallazgos patológicos del timo fueron: hiperplasia folicular en 3 casos, degeneración quística en 1 caso y otro con atrofia moderada. Manifestaciones asociadas fueron lento progreso pondoestatural (5 casos), Cushing medicamentoso (3 casos), sepsis oral (4 casos), retardo psicomotor (1 caso) y convulsiones febriles (1 caso).

DISCUSIÓN

Miastenia es un trastorno con poca incidencia en las edades pediátricas. Se diagnostican en nuestro medio aproximadamente 1-2 casos por año. El diagnóstico clínico es fundamental pero no debe prescindirse, como en cinco de nuestros casos, de las pruebas de Jolly y Tensilón, a pesar de sus limitaciones principalmente en miastenia ocular. Más importante aún es la determinación de anticuerpos contra receptores de acetilcolina, (no se practica actualmente en Costa Rica). Esta prueba es específica de M.G. aunque es positiva solo en el 85 % de los pacientes(4). Cuatro pacientes se consideraron portadores de miastenias congénitas ya que 2 tenían antecedentes de miastenia en tíos o en primos y todos debutaron antes del año de edad con una evolución estable aún sin tratamiento en dos de ellos y solo neostigmina en otros dos. Doce niños tenían formas autoinmunes, 50 % iniciaron sus síntomas antes del año de edad sin diferencia de sexo. La M G ocurre más en mujeres de 3:2 (5) y frecuentemente en mayores de 1 año, sin embargo el caso 7 ilustra una probable miastenia inmunológica de inicio alrededor de los 3 meses de edad, ya que hubo notoria respuesta al tratamiento esteroideal y a la tormectomía. Nueve casos iniciaron como formas oculares, dos de ellos con ulterior generalización de su debilidad. Las MG empiezan como oculares puras en el 40 % y terminan generalizándose en un 84% de los casos (6).

Seis niños fueron tormectomizados por miastenia generalizada y otro por una forma ocular, en donde se sabe que puede haber beneficios pero también renuencia por parte de los neurólogos a indicarla (7). La cirugía se realizó en la mayoría después de los 9 años, ya que hacerla tempranamente conlleva cierto riesgo de inmunodeficiencia (8). Dos pacientes no mejoraron ameritando el uso de Azathioprina, tres obtuvieron un beneficio parcial y otro entró en remisión. La mayoría presentó recaídas 1 a 2 años después de operados sin lograrse disminuir las dosis de

inmunosupresores por un tiempo prolongado. Los reportes de la evolución postoperatoria varían desde la mejoría franca por períodos prolongados, hasta la ausencia de algún efecto beneficioso evidente. En la paciente 2 se reextirpó tejido tímico pero sin respuesta clínica. También se conoce la posibilidad de tejido tímico ectópico o accesorio (6).

La ausencia de timomas entre los hallazgos patológicos, tal vez explique el no haber realizado una tomografía axial computarizada de mediastino como suele indicarse en el adulto (7). La asociación de buen pronóstico en el 70 a 80 % de los casos con hiperplasia folicular tímica (2) se confirmó en los pacientes 3, 5 y 7 de nuestro grupo ya que aquellos con degeneración quística o atrofia no mejoraron o sufrieron recaídas.

Las crisis miasténicas fueron desencadenadas por infecciones virales intercurrentes, estados de tensión o la administración inadecuada del tratamiento. También podrían ocurrir asociados a ciertos antibióticos, anticonvulsivantes y otros fármacos. En éstas situaciones, así como para la preparación óptima de un paciente para tormectomía, estaría indicada la plasmaferesis. Manifestaciones asociadas como lento progreso pondoestatural, facies de Cushing y sepsis oral posiblemente se relacionen a efectos medicamentosos no así el retardo psicomotor y la convulsión febril descritos en 2 niños. No se encontraron otros padecimientos autoinmunes asociados, como se describe en adultos.

En conclusión, consideramos que ante un cuadro de debilidad muscular con variación diurna, o sea fatigabilidad, debe sospecharse un trastorno miasténico. El diagnóstico en la infancia debe excluir miopatías, lesiones de nervios craneales compresivas o congénitas (síndrome de Moebius VII y o VI bilaterales) y establecer si se trata de una Miastenia Congénita (no inmunológica) o de una Miastenia Gravis (inmunológica), ya que únicamente en ésta última se justifican los tratamientos inmunosupresores y eventualmente la tormectomía. Por lo tanto es fundamental un estudio que incluya los antecedentes familiares, la edad de inicio, la prueba de Jolly y la determinación de anticuerpos contra los receptores de acetilcolina. El tratamiento con bloqueadores de las colinesterasas puede ser de utilidad, pero no debe olvidarse el carácter puramente sintomático del mismo y los riesgos de su abuso. Consideramos que la tormectomía está indicada en aquellos niños con Miastenia generalizada inmunológica sin respuesta a los esteroides o a la Gammaglobulina evitando realizarla tempranamente por el riesgo de inmunodeficiencia (8).

REFERENCIAS

- 1) Schluep M, Wilcox N, Vincent A, Dhoot GK. Newsom-Davis J. Acetylcholine receptors in human thymic myoid

- cells in situ: an immunological study. *Ann Neurol* 1987; 22: 212-22.
- 2) Wekerle H. The thymus in myasthenia gravis. *Ann NY Acad Sci* 1993; 681: 47-55.
 - 3) Rodríguez D. Maladies de la jonction neuromusculaire. En: Arthuis M, Pinsard N, Ponsot G, Dulac O, Mancini J. *Neurologie Pédiatrique*. Paris. Ed. Flammarion Medecine Sciences. 1998. 858-63.
 - 4) Tindall RSA. Humoral immunity in myasthenia gravis: biochemical characterization of acquired antireceptor antibodies and clinical correlations. *Ann Neurol* 1981; 10: 437-47.
 - 5) Osserman KE, Genkins G. Studies in myasthenia gravis: review of a twenty-year experience in over 1200 patients. *Mt Sinai J Med* 1971; 38: 497-537.
 - 6) Grob D, Brunner NG, Namba T. The natural course of myasthenia gravis and effect of therapeutic measures. *Ann NY Acad Sci* 1981; 377: 652-69.
 - 7) Lanska DJ. Indications for thymectomy in myasthenia gravis. *Neurol* 1990; 40: 1828-9.
 - 8) Brearly S, Gentle TA, Baynham MI, Roberts KD, Abrams LD, Thompson RA. Immunodeficiency following neonatal thymectomy in man. *Clin Exp Immunol* 1987; 70: 322-7.
 - 9) Poormand R. Myasthenia Gravis. *D.M* 1997; 43: 73-101
 - 10) Limburg PC, The TH, Hummel-Tappel E, Oosterhuis HJ. Anti-acetylcholine receptor antibodies in myasthenia gravis. Part 1. Relation to clinical parameters in 250 patients. *J Neurol Sci* 1983; 58:357-70.
 - 11) Dehner L. *Pediatric Surgical Pathology*. Baltimore. Ed. Williams & Wilkins. 1987. 242.
 - 12) Absher J, Bale J. Aggravation of myasthenia gravis by erythromycin. *J Pediatr*. 1991 ; 119: 155-56.

Tabla 1: Características de los pacientes.

	SEXO	EDAD INICIO	SINTOMAS INICIALES	PRUEBA		MEDIC.	TIMECT.	Evolución
				J	T			
1	F	12 años	Diplopia Disnea	+	+	Neost Predn	14 años	+Azt. Mejoría transitoria
2	F	3 años	Ptosis palp. bil. Debilidad gral.	-	+	NEOS Predn	10 años	+ Azt. Estable.
3	F	5 años	Ptosis palp. bil. Disartria Debilidad gral.			Neos. Predn.	9 años	Remisión a los 2 años postCx.
4	M	3 años	Ptosis palp. bil. Debilidad gral.	-	+	Neos Predn.	9 años	Recaídas
5	M	3 meses	Ptosis palp. bil. Debilidad gral.			Neos. Predn.	11 años	Se desconoce
6	F	4 años	Ptosis palp. bil. Oftalmoplegia	-	+	Neos Predn.	4 años	Estable
7	F	3 meses	Ptosis palp. bil. Debilidad gral.			Predn	3 años	Mejoría parcial
8	F	2 meses	Ptosis palp. der. Oftalmoplegia.		+	Neos.	No	Estable
9	F	8 meses	Ptosis palp. izq.	-	-	Neos.	No	Se desconoce
10	M	3 meses	Ptosis palp. bil.			Azt.	No	Mejoría
11	M	3 meses	Ptosis palp. bil. Debilidad gral.	+		Predn	No	Estable
12	M	3 meses	Ptosis palp. bil.	-			No	Deterioro luego estable
13	F	2 años	Ptosis palp. der.			Predn	No	Estable
14	M	11 meses	Ptosis palp. bil.	+			No	Estable
15	M	6 meses	Ptosis palp. izq.	-	+	Neos. Predn	No	Estable
16	F	9 meses	Ptosis palp. der.			Neos Predn.	No	Estable

(J) Prueba de Jolly (T) Prueba de Tensilon

(Neos) Neostigmina (Predn) Prednisona (Azt) Azathioprina

Manejo de la Meningitis por *Streptococcus pneumoniae* en una era de Resistencia a la Penicilina

Carla M. Odio, Rodolfo Hernández, María Luisa Avila



Acta Pediátrica Costarricense 1999; 13: 102-106.

A raíz de la eliminación del *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) gracias a las diferentes vacunas conjugadas, el neumococo junto con la *Neisseria meningitidis* son actualmente, la causa más frecuente de meningitis bacteriana¹⁻². Se considera que en Estados Unidos de América el neumococo es responsable de siete millones de casos de otitis media aguda purulenta anualmente, 500.000 casos de neumonía, 50.000 de bacteremia y 3.000 casos de meningitis. La incidencia de meningitis por este germen es variable; no ha aumentado en los últimos años a diferencia de la prevalencia que sí ha aumentado al disminuir el número de casos de meningitis³⁻⁵ por Hib. En Latinoamérica, una vez eliminado el Hib, el neumococo ocupará junto con el meningococo el primer lugar en la etiología de la meningitis bacteriana Cuadro 1.

Cuadro No 1: Etiología de la meningitis bacteriana en países latinoamericanos.

País	N	H infl	S neu	N men	Desc	Otros
Chile	1136	368	246	172	218	132
%		32	22	16	19	12
Panamá	90	46	10	14	14	6
%		51	11	16	16	7
Brasil	1193	109	68	812	147	57
%		9	6	68	12	6
Ecuador	221	146	49	16	NR	11
%		66	22	7		6
Colombia	800	152	52	21	497	78
%		19	6.5	3	62	10
Venezuela	1176	278	176	NR	NR	721
%		24	15.5			61
Argentina	7804	1096	1332	2667	2160	660
%		14	17	34	28	7

H infl: *Haemophilus influenzae*, S neu: *Streptococcus pneumoniae*, N men: *Neisseria meningitidis*, Desc: desconocido.

La meningitis por neumococo se asocia a una mortalidad igual o superior al 10% y el 30% o más de los sobrevivientes va a presentar grados variables de hipoacusia⁶. Su manejo se ha complicado durante los últimos 10 años por la aparición de cepas resistentes a la penicilina, a cefalosporinas de tercera generación y al cloranfenicol^{3,7-9}. Se ha reportado que la mortalidad y el porcentaje de pacientes con secuelas son mayores en casos de neumococos penicilinoresistentes¹⁰.

Se define que un neumococo es sensible a la penicilina si la concentración inhibitoria mínima (CIM) de la penicilina al mismo es inferior o igual a 0.06 mcg/ml, que tiene susceptibilidad disminuida, o resistencia intermedia si la CIM está entre 0.1 y 1.0 mcg/ml y resistente, si es igual o superior a 2.0 mcg/ml, Cuadro N°2. Se requiere un punto de corte o quiebre bajo ya que las concentraciones que alcanza esta droga en el LCR son relativamente bajas. Para que la penicilina sea una droga de primera línea para el tratamiento de meningitis por neumococo se requiere que éste sea sensible. En casos de cepas con sensibilidad disminuida o de resistencia, se debe recurrir a otras drogas. Los pacientes con meningitis por neumococos con sensibilidad intermedia (CIM = 1.0 mcg/ml) a cefalosporinas de tercera generación¹¹⁻¹³ probablemente respondan a dosis altas de estas drogas, mientras que para cepas resistentes (CIM \geq 2 mcg/ml) se necesitará terapia combinada a dosis máximas.

Cuadro No. 2: Definiciones de resistencia de neumococo a Beta-lactámicos, según CIM (mcg/ml)¹

Antibiótico	Susceptible	Intermedio	Resistente
Penicilina	\leq 0.06	0.1 - 1	\geq 2
Cefotaxima	\leq 0.5	1	\geq 2
Ceftriaxona	\leq 0.5	1	\geq 2
Cefepime	\leq 0.5	1	\geq 2
Meropenem	\leq 0.26	1	\geq 2
Imipenem	\leq 0.12	0.25 - 0.5	\geq 1

Fuente: NCCLS 1993¹¹, 1997¹², 1998¹³

El imipenem es el Beta-lactámico más activo contra neumococos penicilinoresistentes, aún contra las cepas con resistencia alta que exhiben una CIM más alta al mismo¹⁴. Esta droga no se puede utilizar en casos de infección del sistema nervioso central porque su estabilizador, la cilastatina, puede desencadenar convulsiones al disminuir el umbral convulsivante¹⁵. El meropenem es menos activo que el imipenem pero suele retener buena actividad contra las cepas de

neumococos penicilinorresistentes Cuadro N° 2. En Costa Rica la incidencia de enfermedad invasora por neumococos penicilinorresistentes es baja. En sangre líquido ceforraquídeo (LCR) y oído medio se ha reportado que el 3%, el 1% y el 20% de las cepas, respectivamente, presentan sensibilidad disminuida a la penicilina¹⁷⁻¹⁸. No ha habido casos de meningitis por neumococos resistentes a la penicilina o a cefalosporinas de tercera generación, sin embargo un 1% de los casos de septicemia en el Hospital Nacional de Niños durante los últimos 18 meses fueron por cepas de neumococos resistentes a la penicilina¹⁸. Es de esperarse que a corto plazo emerjan casos de meningitis por neumococos resistentes. Esto contrasta visiblemente Figura N°3 con la situación de países como México, Brasil y Argentina en los que entre el 30 al 50 % de todas las cepas invasoras de neumococo son resistentes a la penicilina y el 5 al 15% lo son a las cefalosporinas de tercera generación¹⁹⁻²⁰. Entre el 25 y el 30 % de todas las cepas meningéas son penicilinorresistentes y el 5 al 15% son resistentes a cefalosporinas de tercera generación. La resistencia es mayor en los niños menores de 6 meses y en los que habitan en las grandes urbes¹⁹⁻²⁰.

Se ha demostrado que al aumentar la CIM a la penicilina por parte de los neumococos, aumenta también la CIM a los macrólidos y a las sulfas. En Brasil, la mayoría de los neumococos penicilinorresistentes lo son al trimetoprim-sulfametoxazole (TMP/SMX)¹⁹. En Latinoamérica la mayoría de las cepas de neumococo penicilinorresistentes han retenido la susceptibilidad al cloranfenicol sin embargo, dada la mala experiencia con esta droga en el tratamiento de meningitis por neumococo penicilinorresistente en Sur Africa²¹⁻²², no es aconsejable su uso cuando se tengan a mano alternativas terapéuticas.

Hasta el momento no se han aislado cepas de neumococos resistentes a la vancomicina y esta es la droga de elección, combinada a una cefalosporina tipo cefotaxima o ceftriaxona para el manejo de meningitis por neumococo resistente a cefalosporinas de tercera generación. Al escoger un determinado antibiótico para el tratamiento de meningitis bacteriana se deben tener en cuenta varios aspectos: 1. Que se está manejando una infección en un sistema que cuenta con pobre fagocitosis ante un inóculo muy elevado ($\geq 10^6$), 2. Que se debe elegir una droga preferentemente bactericida y que tenga buena penetración a través de meninges y 3. Es de especial importancia tiempo que la droga permanece en el LCR a una concentración que exceda en 10 veces o más, la concentración bactericida mínima (CBM) del agente causal²³⁻²⁴. Esto último se logra para neumococos con la mayoría de las cefalosporinas de tercera generación (cefotaxima y ceftriaxona) a dosis elevadas, los nuevos carbapenémicos tipo meropenem y con la vancomicina a dosis elevadas.

La resistencia de los neumococos a las cefalosporinas de tercera generación es relativa a la resistencia a penicilina. Al aumentar la CIM del neumococo a la penicilina también aumenta la de las cefalosporinas de tercera generación²⁵. Estas, a excepción de la ceftazidima, son más activas que la penicilina en caso de neumococos penicilinorresistentes¹⁴⁻¹⁵. Aún así, es importante solicitar la CIM del agente causal para determinar el grado de resistencia. Resistencia alta (CIM ≥ 4 mcg/ml) a cefalosporinas de tercera generación es rara pero se ha reportado en el 0.1 al 2% de las series que hablan sobre pruebas de sensibilidad antimicrobiana (PSA) de cepas meningéas de neumococos²⁶. La mayor parte de las infecciones por cepas con resistencia intermedia (CIM = 1-2 mcg/ml) van a responder a dosis elevadas de las mismas²⁷⁻²⁸. No obstante, estudios de pacientes pediátricos en tratamiento con cefalosporinas de tercera generación han mostrado que en la mayoría de los casos no se alcanzan concentraciones bactericidas de las mismas en el LCR²⁹. Así, mientras las cefalosporinas de tercera generación pueden ser efectivas en un gran número de los casos de neumococos cefalosporinorresistentes, no son lo suficientemente confiables como para recomendar su uso como única droga en estos casos. El ceppirome y el cefepime³⁰ han mostrado tener el doble de actividad *in-vitro* de las cefalosporinas de tercera generación contra neumococos penicilinorresistentes, pero no se tiene suficiente experiencia como para recomendarlas como monoterapia en estos casos. Se ha visto que ambas son sinérgicas *in vitro* con la teicoplanina contra neumococos cefalosporinorresistentes³⁰, pero no se sabe la traducción que esto pueda tener *in-vivo*.

El meropenem es un carbapenémico activo contra neumococos penicilino y cefalosporino - resistentes, aún contra cepas con resistencia alta a cefalosporinas³¹. No se tiene suficiente información ni experiencia como para recomendarlo como droga única en estas situaciones. En contraste con los Beta-lactámicos los macrólidos y las sulfas, no se ha descrito relación entre la resistencia del neumococo a la penicilina y a drogas como vancomicina, teicoplanina, rifampicina y quinolonas³²⁻³³. Aún no se ha descrito resistencia de neumococos a la vancomicina. Se han aislado cepas tolerantes³⁴, pero no se sabe qué traducción clínica esto pueda tener, ni si es un fenómeno nuevo, o ya existía y simplemente no se identificó. Tampoco se han descrito cepas de neumococos resistentes a teicoplanina. En países con altos índices de tuberculosis en los que se hace uso importante de la rifampicina, se han descrito cepas de neumococos resistentes a la rifampicina³⁵. Se ha descrito sinérgico *in-vivo* entre la rifampicina y las cefalosporinas de tercera generación contra neumococos penicilinorresistentes³⁶. *In-vitro* ha habido antagonismo entre rifampicina y algunos Beta-lactámicos³⁷ sin que se sepa la implicación clínica de este fenómeno. El cloranfenicol puede ser inferior clínicamente a los Beta-lactámicos para neumococo penicilinorresistente y puede ser antagonista con los mismos contra neumococo²². La combinación de vancomicina más cefotaxima o ceftriaxona es sinérgica *in-vivo* e *in-vitro* contra neumococos resistentes a Beta-lactámicos³⁸⁻³⁹. No se recomienda el uso de la vancomicina sola contra neumococos penicilinorresistentes dadas las fallas terapéuticas reportadas en adultos³⁹. En niños con meningitis por neumococo recibiendo dosis de vancomicina de 60 mg/Kg por día las concentraciones de la misma en el LCR han excedido en 10 diluciones o más la CIM del germen⁴⁰; no obstante, no se cuenta con la información clínica suficiente como para recomendar monoterapia con esta droga. Se ha reportado sinérgico *in-vivo* entre la vancomicina y la

alatrofloxacin que es una prodroga de la trovafloxacin⁴¹. La trovafloxacin es una fluoroquinolona sumamente activa in-vivo e in-vitro contra neumococos penicilino y cefalosporinorresistentes y hasta hace poco tiempo se estaban estudiando su eficacia y seguridad comparativas versus ceftriaxona más vancomicina para el tratamiento de meningitis neumococica en niños. Este estudio multicéntrico se suspendió debido a eventos adversos fatales reportados en adultos, que podrían o no, estar en relación al uso de la trovafloxacin.

Cuadro No. 3: Manejo de meningitis por neumococo. Dosis e intervalos recomendados.

Antibiótico	Dosis (mg/Kg)	Intervalo (horas)
Penicilina G ¹	200.000 - 300.000	4
Ampicilina ¹	200 - 300	4 - 6
Cefotaxima ²	225 - 300	6 - 8
Ceftriaxona	100	12 - 24
Vancomicina	60	6
Rifampicina	15 - 20	12 - 24

1: No usar en casos de resistencia, 2: La dosis más alta en áreas de resistencia a cefalosporinas.

El tratamiento de elección para la meningitis por neumococo sensible a la penicilina es la penicilina G sódica a las dosis e intervalos indicados en el Cuadro N° 3. En casos de cepas con resistencia intermedia o alta a penicilina pero sensibles a cefalosporinas de tercera generación se recomienda el uso de cefotaxima o ceftriaxona. En caso de cepas con resistencia intermedia o alta a cefalosporinas de tercera generación se recomienda el uso de cefotaxima o de ceftriaxona a dosis elevadas junto con vancomicina a dosis meningeas Cuadro N° 3. La vancomicina a 15 mg/Kg por dosis administrada cada 6 horas se ha correlacionado con una concentración sérica de 30 mcg/ml, que generalmente asegura concentraciones terapéuticas en el LCR de pacientes con meningitis. La duración recomendada del tratamiento es de 10 a 14 días⁴²⁻⁴⁴. La mayor parte de los pacientes responden a un curso de 10 días; en caso de que la respuesta clínica no sea favorable es recomendable prolongar la terapia a 14 días. El tratamiento acertado de la meningitis por neumococo aún no ha sido estudiado, pero merece serlo.

El uso de dexametasona como terapia adyuvantes en la meningitis por neumococo ha sido tema de debate. El metaanálisis de Peter McIntyre en el que se incluyeron 11 estudios evaluando la dexametasona versus placebo en forma aleatoria y a doble ciego, mostró que su uso disminuyó el riesgo de hipoacusia cuando se administraba tempranamente⁴⁵. El uso de dexametasona se asocia a una regeneración de la integridad de la barrera hematoencefálica y se ha visto que disminuye la difusión de los antibióticos al LCR. Este fenómeno fue reestudiado recientemente en el modelo experimental de meningitis purulenta; la penetración de la vancomicina cuando se administró dexametasona concomitantemente disminuyó en 29%. Al duplicar la dosis de vancomicina, aún con dexametasona, las concentraciones de la droga en el LCR se mantuvieron dentro del rango terapéutico para el tratamiento de neumococos cefalosporinorresistentes⁴⁶. El aclaramiento bacteriano del LCR corroboró estos hallazgos⁴⁶. La concentración de vancomicina que eliminó las bacterias del LCR es la que normalmente se obtiene cuando se mantienen concentraciones séricas de 30 mcg/ML. Esto generalmente se logra al administrarla a la dosis ya mencionada. Si se tiene la oportunidad de administrar la dexametasona tempranamente (no más allá de una hora después de la primera dosis de antibiótico parenteral), está indicado su uso con el fin de prevenir las secuelas neurosensoriales⁴⁷. La dosis recomendada es de 0.2 mg/Kg/dosis cada 12 horas por dos días.

En resumen; en áreas geográficas con <5% de todas las cepas invasoras de neumococos resistentes a penicilina, ésta es la droga de elección. En áreas con $\geq 5\%$ de las cepas resistentes a penicilina se deben usar cefotaxima o ceftriaxona. En áreas con $\geq 5\%$ de resistencia a cefalosporinas de tercera generación la terapia recomendada es vancomicina más una de estas drogas a dosis elevadas. Es importante garantizar que la concentración sérica de vancomicina sea de al menos 30 mcg/ml. Una vez que se obtenga la PSA del neumococo que se debe solicitar siempre, se podrán hacer los cambios del caso: si el neumococo es sensible a penicilina (CIM ≤ 0.06 mcg/ml), se debe elegir ésta, si el neumococo es sensible a cefalosporinas (CIM ≤ 0.5 mcg/ml) pero resistente a la penicilina se deben indicar éstas. En caso de resistencia a las cefalosporinas debe indicarse terapia con una de éstas a dosis elevadas, más vancomicina durante todo el curso del tratamiento. La utilidad y la seguridad de otras drogas como el meropenem o nuevas fluoroquinolonas, como terapia única, necesitan ser estudiadas. Es elemental que el médico tratante esté familiarizado con los patrones de susceptibilidad del hospital y área geográfica en los que trabaja.

REFERENCIAS

- Schuchat A, Robinson K, Wenger GD et al. Bacterial meningitis in the United States in 1995: Active Surveillance Team. N Engl J Med 1997;887:970-8.
- Peltola HE. *Haemophilus influenzae* type b disease and vaccination in Latin America and the Caribbean. Pediatr Infect Dis J 1997;16:780.7.
- Ward J. Antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae* relatively resistant to penicillin in a children's hospital: clinical management and outcome. Pediatrics 1992;90:928-33.

4. Tan QT, Mason EO, Kaplan SL. Systemic infections due to *Streptococcus pneumoniae* relatively resistant to penicillin in a children's hospital: clinical management and outcome. *Pediatrics* 1992;90:928-33
5. Jernigan DB, Cetron MS and Breiman RF. Minimizing the impact of drug-resistant *Streptococcus pneumoniae* (DRSP) *JAMA* 1996;275:206-9.
6. Jacobs RF, Thomas TG, Steele RW, Yamauchi TA. A prospective randomized comparison of cefotaxime versus ampicillin and chloramphenicol for bacterial meningitis in children. *J Pediatr* 1985;107:129-33.
7. Bradley JS, Scheld WM. The challenge of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* meningitis: current antibiotic therapy in the 1990s. *clin Infect Dis* 1997; 24(Suppl.2):213-21.
8. Bradley JS, Cohnor JD. Ceftriaxone failure in meningitis caused by *Streptococcus pneumoniae* with reduced susceptibility to beta-lactam antibiotics. *Pediatr Infect Dis J* 1993;10:871-3.
9. Sidas MM, Barrett FF, Chesney FJ, et al Cephalosporin treatment failure in penicillin-and cephalosporin-resistant *Streptococcus pneumoniae* . *Pediatr Infect Dis J* 1992;11:662-6.
10. Deeks SL, Palacio R, Ruvinsky R, et al. Risk factors and course of illness among children with invasive penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Pediatrics* 1999;103:409-13.
11. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial disk susceptibility tests. 5th ed. Approved Standard. NCCLS Document M2-A5 1993.
12. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically.4th ed.Approved Standard. NCCLS Document. M7-A4, 1997.
13. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance Standard for antimicrobial susceptibility testing. 8th informational suppl NCCLS Document M88-100.
14. Doit CP, Bonacorsi SP, Fremaux AJ, et al . *In-vitro* killing activities of antibiotics at clinically achievable concentrations in cerebrospinal fluid against penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* isolated from children with meningitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1994;38:2655-59.
15. Wong VK, wright HT, Boss LA, Mason WH, Inderlied OB, Kim KS. Imipenem/cilastatin treatment of bacterial meningitis in children. *Pediatr Infect Dis J* 1991;10:122-5.
16. Wiseman LR, Wagstaff AJ, Brogden RN, Bryson HM. Meropenem: A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and clinical efficacy. *Drugs* 1995;50:73-101.
17. Pruebas de sensibilidad a los antibióticos. División de Microbiología y Servicio de Infectología, Hospital Nacional de Niños, Centro de Ciencias Médicas, Enero-Diciembre 1997, 1998.
18. Arguedas A, Loaiza C, Pérez A, et al. Microbiology of acute otitis media in Costa Rican children. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:680-9.
19. Calil Farhat. Projeto Sireva. Julio 1999
20. Sireva Group. *Microb Drug Resist* 1997;3:131-59.
21. Friedland IR and Klugman KP. Failure of chloramphenicol in penicillin resistant pneumococcal meningitis. *Lancet* 1992;339:405-8.
22. Friedland IR, Shelton S, and McCracken GE, Jr. Chloramphenicol in penicillin resistant pneumococcal meningitis. *Lancet* 1993;342:240-41.
23. Craig W. Pharmacokinetic / pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis* 1998;26:2650-55.
24. Gabrielson J and Weiner D 1997. Parameter estimation, p37-57. In J Gabrielson and D weiner (ed). *Pharmacokinetic and Pharmacodynamic data analysis*. Pharmaceutical Press, Stockholm, Sweden.
25. Pankuch Ga, Jacobs MR and Appelbaum PC. Study of comparative antipneumococcal activities of ampicillin, amoxicillin, amoxicillin/clavulanate and cefotaxime against 189 penicillin-susceptible and-resistant pneumococci. *J Antimicrob Chemother* 1995;35:883-88.
26. Odio CM, Puig J, Feris J et al. Prospective randomized, investigator-blinded study of the efficacy and safety of meropenem versus cefotaxime therapy in bacterial meningitis in children. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:581-90.
27. Viladrich PF, Cabellos C, Pallares R et al. High dose cefotaxime in treatment of adult meningitis due to *Streptococcus pneumoniae* with decreased susceptibilities to broad-spectrum cephalosporins. *Antimicrob Ag Chemother* 1996;40:218-20.
28. Tan TQ, Schutze GE, Mason EO, and Kaplan SL. Antibiotic therapy and acute outcome of meningitis due to *Streptococcus pneumoniae* considered intermediately susceptible to broad-spectrum cephalosporins. *Antimicrob Ag Chemother* 1994;38:918-23.
29. Lonks JR, Durnin MR, Meyerhoff AN and Medeiros AA. Meningitis due to ceftriaxone resistant *Streptococcus pneumoniae*. *N Engl J Med* 1995;322:893-94.
30. Bajarksozian S, Visalli MA, Jacobs MR and Appelbaum PC. Antipneumococcal activities of ceftiofime and cefotaxime, alone and in combination with vancomycin and teicoplanin, determined by checkerboard and time-kill methods. *Antimicrob Ag Chemother* 1996;40:1973-76.
31. Klugman KP, Dagan R, and the Meropenem Meningitis Study Group. Randomized comparison of meropenem with cefotaxime for treatment of bacterial meningitis. *Antimicrob Ag Chemother* 1995;39:1140-6.
32. Sangler SK, Jacobs MR, Applebaum PC. Susceptibility of 177 penicillin-susceptible and-resistant pneumococcus to FK 037, ceftiofime, cefepime, ceftriaxone, ceftazidime, imipenem, biapenem, meropenem, and vancomycin. *Antmicrob Ag Chemother* 1994;38:898-900.
33. Girard AE, Girard D, Gootz TD, Faiella JA, and Cimochoowski CR. *In-vivo* efficacy of trovafloxacin (CP-99-219), a new quinolone with extended activities against Gram-positive pathogens, *Streptococcus pneumoniae*, and *Bacteroides fragilis*. *Antimicrob Ag Chemother* 1996;40:2110-16.
34. Tuomanen E. *Streptococcus pneumoniae* tolerance to vancomycin. *Nature* 1999; 300:390-2
35. Schreiber JR and Jacobs MR. Antibiotic-resistant pneumococci. *Pediatr Clin N Am* 1995;42:519-37.
36. Cormican MG, Erwin ME, and Jones RN. Bactericidal activity of cefotaxime, desacetil-cefotaxime, rifampin, and various combinations tested at cerebrospinal fluid levels against penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1995;22:119-23.
37. Friedland IR, Paris M, Shelton S, and McCracken GH, Jr. Time-kill studies of antibiotic combination against penicillin-resistant and-susceptible *Streptococcus pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother* 1994;34:231-37.
38. Friedland IR, Paris M, EhrettS, Hickey S, Olsen KD and McCracken GE, Jr. Evaluation of antimicrobial regimens for treatment of experimental penicillin-and cephalosporin resistant pneumococcal meningitis. *Antimicrob Ag Chemother* 1993;10:1320-24.

39. Viladrich PF, Gudiol F, Liñares J, et al. Evaluation of vancomycin for therapy of adult pneumococcal meningitis. *Antimicrob Ag Chemother* 1991;35:2465-72.
40. Klugman KP, Friedland IR, and Bradley JS. Bactericidal activity against cephalosporin resistant *Streptococcus pneumoniae* in cerebrospinal fluid of children with acute bacterial meningitis. *Antimicrob ag chemother* 1995;39:1988-92.
41. Rodoni D, Hänni F, gerber C. et al. Trovafloxacin in combination with vancomycin against penicillin-resistant pneumococci in the rabbit meningitis model. *Antimicrob Ag Chemother* 1999;43:963-65.
42. Friedland IR, McCracken GH, Jr. . Managment of infections caused by antibiotic -resistant *Streptococcus pneumoniae*. *N Engl J Med* 1994;331:377-82.
43. Wubbel L and McCracken GH, Jr. Management of bacterial meningitis:1998. *Pediatr in Rev* 1998;19:78-84.
44. Quagliarello VJ, Scheld WM. Treatment of bacterial menintis. *N Engl J Med* 1997;336:706-16.
45. McIntyre PB, Berkely CS, King S, et al. Dexamethasone as adjunctive therapy in bacterial meningitis. *JAMA* 1997;278:925-31.
46. Ahmend A, Jafri H, Lutsar I et al. Pharmacodinamics of vancomycin for the treatment of experimental penicillin-and cephalosporin-resistant pneumococcal meningitis. *Antimicrob Ag chemother* 1999;43:876-81.
47. Odio CM., Faingezicht I, Paris M et al. The benefitial effects of early dexamethasone administration in infants and children with bacterial meningitis. *N Eng J Med* 1991;324:1525-31.

Vacuna de Rotavirus

Arturo Abdelnour ()*



Acta Pediátrica Costarricense 1999; 13: 85.

El Rotavirus fue descrito por primera vez en humanos en el año 1973 por Bishop y colaboradores, quienes lo aislaron del intestino de un paciente con diarrea. Desde entonces se ha reconocido como un agente que causa importante morbi-mortalidad en la población pediátrica. Este virus es el agente etiológico más común de diarreas en niños, siendo responsable de un 10-30% de las diarreas en niños que reciben atención ambulatoria y de un 20-70% de las diarreas en niños que requieren hospitalización. La diarrea por Rotavirus causa más de 800.000 muerte por año (1, 2). Debido a esto es que se han desarrollado vacunas contra este germen.

Hasta la fecha se han desarrollado dos tipos de vacunas contra Rotavirus: las monvalentes y las tetravalentes. Dentro de las primeras están las vacunas bovinas y "rhesus", las cuales utilizan cepas de Rotavirus aisladas de bovinos y monos, respectivamente. Estas vacunas han demostrado en diferentes estudios clínicos ser eficaces desde el punto de vista inmunogénico pero confieren poca protección, lo que ha llevado al desarrollo de vacunas de segunda generación conocidas como tetravalentes (2).

Las vacunas tetravalentes de Rotavirus explotan la capacidad que tiene estos virus de combinarse. Es así como se desarrollo la vacuna tetravalente conocida como RR-TV, la cual combina cuatro serotipos de Rotavirus, el 1, 2 y 4 provenientes de cepas humanas y el 3 proveniente de una cepa de monos. La vacuna RRT-TV ha demostrado ser una vacuna muy eficaz, tanto en países desarrollados como en países en vías de desarrollo. La efectividad de la misma es de 48-91% contra diarrea grave y de 75% contra deshidratación (2).

REFERENCIAS

1. ACIP. Rotavirus vaccine for the prevention of Rotavirus gastroenteritis among children 1999; 48: RR-2.
2. Umesh DP, Bresee JS, Gentsch JR, Glass RI. Rotavirus. Emerging Infectious Diseases 1998; 4: 561-570.

Inmunización Contra *Streptococcus pneumoniae*

Marco Luis Herrera (*)



Acta Pediátrica Costarricense 1999; 13: 86-88.

La implementación de una vacuna efectiva contra *Streptococcus pneumoniae*, marca un periodo de un gran desarrollo científico en los mecanismos patogénicos, en el tratamiento, en la epidemiología y en el conocimiento general de un proceso infeccioso considerado como mayor, dada su capacidad patogénica y la severidad y mortalidad que caracteriza a las infecciones producidas por este agente (3), el cual fue aislado por primera vez por Sternberg y Pasteur en el año de 1880 y fue en esa década donde se demostró que ocupaba el primer lugar como el productor de la neumonía lobar, hecho que puede mantenerse aún en nuestras épocas (2).

Es necesario recordar, que el *S. pneumoniae* es un diplococo Gram positivo, facultativo, moderadamente fastidioso, que requiere del CO₂ para sobrevivir y que presenta una cápsula compuesta por polisacáridos.

Desde fines del siglo pasado y principios del actual, se demostró que esta cápsula es importante como mecanismo de patogenicidad, ya que puede inducir la respuesta inmune y que según su composición, existen, al menos 90 serotipos (3).

La pared celular del *S. pneumoniae* consiste de un peptidoglican fuertemente unido a un ácido teicoico (3). Único en *S. pneumoniae* y hallado en todos sus aislamientos, encontramos un polisacárido específico conocido como Polisacárido C, el cual es el responsable de las reacciones cruzadas con otros *Streptococcus* sp. y está asociado a la intensa reacción inflamatorio propia, de las infecciones pneumocócicas (12, 13).

Sin duda alguna, el polisacárido capsular es el principal factor responsable de la virulencia del *S. pneumoniae* en el huésped normal. Inhibe la fagocitosis y puede neutralizar la muerte intracelular de los pneumococos fagocitados (11).

Además, el *S. pneumoniae* produce, varias toxinas y diversos antígenos proteicos. La Pneumolisina es una toxina citotóxica que ayuda en los procesos de evasión de la respuesta inmune. Inhibe la quimiotaxis, la actividad antimicrobiana de los leucocitos polimorfonucleares y macrófagos y puede activar la vía clásica del complemento (7). Esta toxina inactivada, ha sido estudiada como una posible vacuna (3).

Dentro de los diversos antígenos proteicos tenemos a la neuraminidasa, la hialuronidasa, la PsaA y otras adhesinas y permeasas que son importantes para lograr un *S. pneumoniae* virulento (7).

La serotipificación del pneumococo, puede hacerse utilizando la reacción de Quellung, la Coaglutinación o la Aglutinación con partículas de látex (6) y está claramente definido, que de los 90 serogrupos, los números más bajos son los relacionados con el desarrollo de enfermedades invasivas en humanos, pero que se han observado diferencias epidemiológicas entre los diferentes grupos de edad, así como variaciones entre las regiones y las épocas del año (5, 10).

Hay información fidedigna obtenida en países desarrollados, sin embargo hay poca información en la gran mayoría de los países en desarrollo, incluyendo a Costa Rica.

Además de la neumonía lobar, el *S. pneumoniae*, está relacionado con una serie de diferentes cuadros clínicos, dentro de los cuales podemos mencionar: la otitis media aguda, la infección de los sinus paranasales, septicemias, meningitis, endocarditis y otros diversos padecimientos (2, 3).

Desde el año de 1941, se inició el uso terapéutico de la penicilina, con resultados más que satisfactorios, pero a partir del año de 1967, se describieron las primeras cepas con sensibilidad disminuida (MIC entre 0.1 y 1.0 ug) y ya para la década de los 70,s, se encontraron cepas con resistencia mayor o igual a 2.0 ug.

Además, se demostró que esta resistencia estaba relacionada a cambios en la PBP (Proteínas Unidas de Penicilina). Hoy en día, los reportes de resistencia del *S. pneumoniae* a la penicilina y otros B-Lactámicos, son cada vez más frecuentes y constituyen un grave problema mundial (9).

Dada la importancia del agente, su capacidad patogénica, su amplia distribución mundial y su resistencia antimicrobiana, cada vez es más necesaria la inmunización contra dicho agente. Existen varias posibilidades, donde la inmunización pasiva no ha demostrado tener una gran importancia. Dentro de la inmunización activa, tenemos tres diferentes propuestas: las vacunas proteínicas que se encuentran en fases experimentales, y las hechas a base de los polisacáridos capsulares solos o polisacáridos capsulares conjugados con proteínas acarreadoras (3).

La inmunización activa empleando polisacáridos capsulares, data de 1940, cuando se probaron dos diferentes vacunas hexavalentes. Luego en 1977, salió al mercado una vacuna con 14 serotipos y que cada 0.5 ml de vacuna contenía 50 ug de cada uno de los diferentes polisacáridos. Más adelante, se licenció una con 23 serotipos, la que se encuentra actualmente en el mercado norteamericano y por cada 0.5 ml presenta 25 ug de cada una de los siguientes polisacáridos o serotipos: 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F y 33F (3). Dichos polisacáridos, están diluidos en solución salina isotónica y se utiliza fenol al 0.25% y Thimerosal al 0.01% como preservantes (3).

Esta vacuna es estable por 24 meses si es mantenida entre 2 y 8 C° y se administran 0.5 ml en forma intramuscular o subcutánea. No se han encontrado serios efectos adversos y estos son principalmente locales como induración, dolor y duran entre 1 y tres días y hasta el momento, no se han reportado desórdenes neurológicos (8).

La medición de la respuesta antigénica, se realiza utilizando la técnica de RIA y en forma más reciente el ELISA y se ha obtenido una respuesta adecuada (aumento en el título de anticuerpos IgG) en el 86% de los pacientes vacunados, sin embargo, las respuestas han sido variables según donde se haya realizado el estudio. No hay duda, de que la respuesta inmunitaria es mejor en los adultos y que de hecho, su uso no se recomienda en niños menores de 2 años y que los títulos de anticuerpos se mantienen por periodos variables siendo entre los 3 y los 5 años su máximo periodo (8). En algunas circunstancias se recomienda la revacunación, pero solo en casos especiales. El uso de esta vacuna, no ha demostrado prevenir la otitis media y tiene un pobre impacto en la disminución de la presencia del *S. pneumoniae* a nivel nasofaríngeo (3, 7).

La administración de esta vacuna se recomienda en mayores de 65 años, portadores de diabetes mellitus, alcoholismo crónico y cirrosis, personas esplenectomizadas, en portadores de anemia falciforme, en personas con diversas enfermedades renales, en trasplantados hepáticos y en personas con diferentes neoplasias sean hematológicas o no (3).

Las vacunas utilizando polisacáridos capsulares conjugados a una proteína acarreadora, presentan varias ventajas y entre ellas podemos mencionar el hecho de que se pueden emplear desde el primer mes de vida, logrando un bajo nivel de acarreamiento nasofaríngeo y si pueden prevenir la otitis media (3, 9).

Los serotipos que tienen las diferentes vacunas licenciadas en el ámbito mundial (Pnc-CRM, Pnc-D y Pnc-T) son los siguientes: 1, 3, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F y 23F (3).

Dentro de las vacunas proteínicas contra *S. pneumoniae*, tenemos dos: una que utiliza la pneumolisina y otra que emplea una proteína superficial conocida como PspA y ambas vacunas se encuentran en fases experimentales (3).

Como conclusiones finales se puede mencionar el hecho de que es indispensable realizar en Centro América y en especial en Costa Rica, estudios que demuestren cuales son los serotipos de *Streptococcus pneumoniae* implicados en el desarrollo de infecciones invasivas y no invasivas. Por otra parte, es necesario realizar un estudio que permita conocer el acarreamiento nasofaríngeo de *S. pneumoniae* en la población escolar costarricense y por último, es indispensable vigilar muy de cerca la resistencia antimicrobiana, de este agente, en especial a la penicilina.

No hay duda, de que se deben realizar estos estudios antes de intentar hacer una vacunación contra *Streptococcus pneumoniae* en nuestro país.

REFERENCIAS

1. Alonso De Velasco E, Verheul AF, Verhoef J, Snippe H. *Streptococcus pneumoniae*: virulence factors, pathogenesis and vaccines. Microbiol Rev 1995, 59: 591.
2. Austrian R. Pneumococcus: The first one hundred years. Rev. Infect. Dis. 1981,3: 183.
3. Fedson D, Musher D, Eskola J. Pneumococcal Vaccines En: Vaccines 3ª ed., Plotkin S. & Orestein W. (eds.) 1999 W.B. Saunders Company.
4. Hansman D, Bullen MM. A resistant pneumococcus. Lancet. 1967, 2: 264.
5. Hedlung J. Should pneumococcal infection continue to be classified as a single disease? Lancet. 1997, 349: 371.
6. Lalitka MK, Pai R, Jhon TJ, et al. Serotyping of *Streptococcus pneumoniae* by agglutination assays: A cost-effective technique for developing countries. Bull World Health Organ 1996, 74: 387.
7. Obaro SK, Adegbola RA, Banya WA, Greenwood BM. Carriage of pneumococci after pneumococcal vaccination (letter). Lancet 1996, 348: 271.
8. Prevention of Pneumococcal disease: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) MMWR Rep 46(RR-8): 1997, 1-24.
9. Robbins JB, Schneerson R. Polysaccharide- protein conjugates: A new generation of vaccines J Infect Dis 1990; 161: 821.
10. Scott JAG, Hall AJ, Dagan R et al. Serogroup-specific epidemiology of *Streptococcus pneumoniae*: Associations with age, sex and geography in 7,000 episodes of invasive disease. Clin Infect Dis 1996, 22: 973.

11. Schweinle JE. Pneumococcal intracellular killing is abolished by polysaccharide despite serum complement activity. *Infect Immun* 1986, 54: 876.
12. Tounamen E, Tomasz A, Heugstler B, Sak O. The relative role of bacterial cell wall and capsula in the induction of inflammation in pneumococcal meningitis. *J Infec Dis* 1985, 151: 535.
13. Tuonamen EL, Austrian R, Masus H. Patogenesis of pneumococcal infections. *N Engl J Med* 1995, 332: 1280.

Poliomielitis: Estrategias Vacunales.

Teresita Somogyi (*)

(*) MQC, PhD. Facultad de Microbiología, Universidad de Costa Rica. Laboratorio Clínico, Hospital México, C.C.S.S. Correo electrónico: tsomogyi@cariari.ucr.ac.cr

Acta Pediátrica Costarricense
1999; 13: 60-63.

La poliomiélitis es una enfermedad prevenible por vacunación y podría ser la segunda enfermedad, después de la viruela, a ser erradicada de la faz de la tierra. Durante el presente siglo, se produjeron una gran cantidad de avances científicos que permitieron una mejor comprensión del poliovirus. En 1949, Enders crece el poliovirus en cultivo celular, lo cual abrió el camino para un estudio detallado de su biología molecular. El mismo año, el virus se agrupó en 3 tipos inmunológicos o serotipos. En 1957 se identificó el genoma viral de tipo ARN, y poco después se

establecieron los pasos básicos del ciclo de replicación y la interacción con los anticuerpos (19, 20, 22).

Todos estos avances contribuyeron al desarrollo de dos vacunas que se emplean en la actualidad en las campañas mundiales para controlar y eliminar la poliomiélitis: la vacuna oral de polio (OPV) y la vacuna inactivada de polio (IPV). La IPV es una vacuna muerta que se administra por vía subcutánea mientras que la OPV es una vacuna viva, que se administra por vía oral y asemeja la ruta fecal-oral de transmisión del virus (19, 22).

VACUNA INACTIVADA DE POLIO (IPV)

La IPV, llamada también vacuna de Salk, fue desarrollada por Jonas Salk en 1952. Contiene los 3 serotipos de poliovirus, crecidos originalmente en cultivo celular de riñón de mono e inactivados con formaldehído (19). En 1987 se introdujo una nueva versión (eIPV) más potente de esta vacuna crecida en cultivos celulares de origen humano y más antigénica que la vacuna original. Luego de 2 dosis de eIPV se obtienen altos títulos de anticuerpos neutralizantes contra los 3 serotipos en 94 a 100 % de los individuos, y luego de 3 dosis en 99 a 100 %. La inmunidad sérica previene la diseminación del virus al SNC y provee protección contra la polio paralítica, es duradera y probablemente perdura de por vida: en estudios realizados en Europa se han detectado anticuerpos circulantes al menos 10 años después.

La IPV induce solo bajos niveles de IgA secretora a nivel intestinal. La eIPV induce inmunidad a nivel de faringe inhibiendo la adquisición oral del poliovirus, y en menor medida, la adquisición intestinal (19). Su efectividad ha sido demostrada en varios países de Europa en donde se adoptó sólo esta vacuna. La IPV puede ser inoculada subcutáneamente o intramuscular, sin embargo cuando se administra combinada con otros antígenos como DPT o HBV, debe ser administrada únicamente intramuscular. Cuando la IPV se emplea para la vacunación primaria en niños, el esquema es dos a

tres dosis durante los 6 primeros meses de vida (2 y 4 meses), seguida de un refuerzo en el segundo año de edad (6 a 12 meses después de la segunda dosis, y otro refuerzo antes de la entrada a la escuela (19).

La IPV puede incorporarse en el esquema de 4 dosis de DPT (2, 4, 6 y 12 meses de edad). Si se emplea la eIPV es suficiente un esquema de 3 dosis (2, 4 y 12 meses). En ambos casos se debe dar un refuerzo entre los 4 – 6 años de edad. Se recomiendan dosis de refuerzo cada 5 años. Existen pocos datos disponibles de la inmunización primaria en adultos seronegativos. Sin embargo las indicaciones son de 3 dosis (0.5 ml/dosis) en un esquema de 0, 1 y 6 meses. Los adultos seropositivos necesitan sólo un refuerzo para desarrollar altos títulos.

En Canadá se han empezado a emplear las combinaciones de IPV/DPT, y vacunas pentavalentes incluyendo Hib. Se espera que el futuro se disponga de la vacuna hexavalente conteniendo HBV. Una nueva IPV está siendo desarrollada en Finlandia debido a que este país experimentó un brote epidémico con una variante antigénica de polio 3. La nueva vacuna difiere de la actual en que este serotipo es tratado con tripsina para exponer 3 epitopes neutralizantes adicionales al sitio antigénico 1. Cuando la cepa silvestre infecta el intestino, el sitio antigénico 1 es destruido por la tripsina intestinal, por lo que el virus puede no ser neutralizado por anticuerpos contra este epítipo. Esta nueva vacuna ha pasado los ensayos de fase 1 y 2 (19).

Los vacunados con IPV, luego del contacto con poliovirus silvestre, sufren infección a nivel intestinal y pueden excretar el virus, lo cual es una desventaja con respecto a OPV. Sin embargo estudios posteriores han demostrado que en ambas poblaciones los títulos de anticuerpos disminuyen y que en ambos casos se puede excretar virus tanto por faringe como por heces. Esto sugiere que la persistencia de la inmunidad local es el factor más importante en la resistencia a la reinfección y que como esta disminuye con el tiempo, en última instancia el factor más importante depende en realidad del título de anticuerpos inducido. La eficacia de la vacuna es variable, pero se sitúa alrededor del 90 %. La duración de la inmunidad es variable (19).

Se sugiere la escogencia de IPV como vacuna de rutina cuando en las siguientes situaciones: 1) ausencia de polio paralítica y la ausencia de virus circulante. Este criterio se aplica para países en donde la erradicación ha sido certificada, aún si existe riesgo de importación por inmigrantes, 2) alta cobertura vacunal (superior al 80 %) lo que garantiza que la introducción del virus vacunal no se diseminaría en la población y, 3) capacidad del sistema de salud para cubrir los altos costos de IPV.

VACUNA ORAL DE POLIO (OPV)

En 1958 el Dr. Albert Sabin desarrolla la OPV por atenuación del poliovirus silvestre mediante pasajes en células epiteliales de riñón de mono. La vacunación masiva se inicia en 1961 con la vacuna monovalente y desde 1963 se dispone de la vacuna actual trivalente. Esta vacuna viva atenuada se convirtió en la vacuna preferida debido a su facilidad de administración y por conferir lo que se conoce como "inmunidad intestinal". Debido al fenómeno de interferencia entre los serotipos se requieren refuerzos para inducir una inmunidad protectora contra los 3 serotipos (22). Sin embargo como contiene virus vivo, el fenómeno de reversión a la neurovirulencia puede causar en el niño vacunado o sus contactos el desarrollo de poliomielitis paralítica asociada a la vacuna (polio post-vacunal) (1, 15). El esquema vacunal de OPV en Estados Unidos es de 4 dosis: 2 meses, 4 meses, entre los 6 y 18 meses y un refuerzo entre los 4 y 6 años de edad. En las áreas de Estados Unidos en donde aún persiste el riesgo de poliomielitis por importación de países vecinos (sudoeste) se administra una dosis adicional a los 6 meses de edad para asegurar una seroconversión temprana. Esta vacuna se aplica por vía oral. Se deben administrar 2 gotas (0.1ml) o 1 gota (0.5 ml) dependiendo del fabricante.

EXISTE UN RIESGO REAL DE POLIO POST-VACUNAL ASOCIADO AL EMPLEO DE OPV. EN ESTADOS UNIDOS SE ESTIMA QUE PARA EL PERIODO ENTRE 1980 Y 1989 SE PRESENTÓ UN CASO DE POLIO POST-VACUNAL EN EL INDIVIDUO VACUNADO O EN EL CONTACTO ASOCIADO A LA VACUNA POR CADA 2.5 MILLONES DE DOSIS ADMINISTRADAS. EL RIESGO ES MAYOR (9.7 VECES) CON LA ADMINISTRACIÓN DE LA PRIMERA DOSIS (22). A PESAR DE ESTO, LA OPV SIGUE SIENDO RECOMENDADA EN ESTADOS UNIDOS POR EL COMITÉ DE SALUD PÚBLICA PARA LAS PRÁCTICAS EN INMUNIZACIONES Y EL COMITÉ DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS DE LA ACADEMIA NORTEAMERICANA DE PEDIATRÍA, PARA NIÑOS NORMALES QUE RECIBEN LAS INMUNIZACIONES DE RUTINA (2, 4, 6).

Algunas ventajas de la OPV son la multiplicación transitoria permitiendo una exposición prolongada al sistema inmune produciendo mayor inmunogenicidad y células de memoria, la vacunación indirecta de otros individuos susceptibles inhibiendo la diseminación del virus silvestre e impidiendo que el vacunado actúe como portador de virus silvestre, y su fácil administración. En cuanto a las desventajas se tienen el riesgo de polio post-vacunal ($1/2.5 \times 10^6$ dosis)(1ra dosis: 1/790.000) (niños: 1/520.000), la interferencia por otros virus gastrointestinales, y la necesidad de refuerzos (20% no regresa para los refuerzos) (22).

ESQUEMA MIXTO DE VACUNACIÓN

Desde 1997, la Academia Americana de Pediatría (ACIP) propuso un nuevo método de inmunización basado en IPV (2, 11). Dos factores principales han motivado esto: la ausencia de virus silvestre y el riesgo de polio post-vacunal. El último caso de infección por virus silvestre en Estados Unidos fue en 1979. Desde entonces se reportan entre 8 y 9 casos al año de polio paralítica debida a OPV. El nuevo esquema involucra el uso de IPV seguido por OPV. Se recomiendan dos dosis de IPV, una a los 2 meses y otra a los 4 meses seguida de una tercera y cuarta dosis de OPV a los 12-18 meses y a los 4-6 años, respectivamente. Las dos dosis de IPV son suficientes para impedir la polio post-vacunal y la OPV induce buena inmunidad de mucosas e inmunidad humoral duradera (9, 15). La ACIP recomienda el uso secuencial como estrategia de salud pública para reducir el riesgo de polio post-vacunal, mantener resistencia hacia el tipo silvestre a través de una inmunidad óptima de mucosas con la OPV, y mantener el número de inyecciones al mínimo (la opción secuencial requiere sólo 2 inyecciones adicionales con respecto al de OPV sólo, mientras que el IPV sólo requiere de 4 inyecciones adicionales). Se cree que esta nueva política tomará efecto de aquí a 10 años cuando se alcance la erradicación mundial del virus silvestre. De continuar con el empleo de OPV se producirán mas de 100 casos de polio post-vacunal en los Estados Unidos en los próximos 10 años (4, 23).

Aún existe gran controversia en Estados Unidos con respecto a la aplicación de este esquema. Algunos de los factores en contra son el costo (\$5.28 versus \$2.27 por dosis y \$14.96 versus \$10.47 por dosis a nivel privado), y la necesidad de inyecciones adicionales. Actualmente los tres esquemas están vigentes y los padres eligen el esquema que desean seguir para sus hijos.

En 1994 la Comisión Internacional para la Certificación de la Erradicación de la Poliomiélitis declaró las Américas libre de polio y en 1995 no se reportaron casos en 150 países (3). Un estimado de la OMS para ese año calculó el número verdadero de casos nuevos de polio paralítica en 80000. Las tasas de incidencia en los países del Este del Mediterráneo están entre las más altas y en 1995 12 % de todos los casos reportados en el mundo provenían de estos países (12). De acuerdo con los datos de vigilancia de la OMS, para 1998 hubo un total de 5108 casos confirmados de polio.

Sin embargo, la erradicación mundial del virus es posible. Algunos de los factores a favor son:

1) ausencia de un reservorio animal, 2) corta sobrevivencia del virus en el ambiente y, 3) presencia de una inmunidad duradera como resultado de una vacunación efectiva. Se calcula que 5 años después de la detección del último caso de polio, existe una probabilidad de 0.1 a 1.0 % de transmisión silenciosa. Según la OMS la vacuna de elección para la erradicación en los países en desarrollo es la OPV debido a la inducción de anticuerpos a nivel de mucosas, la facilidad de administración a grandes poblaciones y su bajo costo. En un futuro los argumentos para el paso hacia la PV son: seguridad, inmunogenicidad predecible y posibilidad de inclusión en vacunas polivalentes.

En años recientes un nuevo obstáculo a la erradicación ha generado gran alarma: los brotes de poliomiélitis paralítica en poblaciones vacunadas en donde los niveles de inmunidad contra poliovirus no eran adecuados o no controlados (13, 18). Los brotes ocurridos en Omán, Jordania, Malasia y Holanda se consideran resultado de la importación de poliovirus silvestre de países endémicos. Se han realizado una serie de investigaciones epidemiológicas, especialmente en los países donde han ocurrido las epidemias, para determinar los títulos inmunes de la población involucrada. Estos resultados serológicos indican una brecha en la inmunidad al poliovirus, especialmente hacia el tipo 3. Por ejemplo, un estudio serológico en adolescentes y adultos jóvenes que habían completado su esquema regular de vacunación demostró que 10 a 15 años después del final del esquema, los títulos de anticuerpos se podían considerar adecuados para los poliovirus tipo 1 y 2 pero no para el poliovirus tipo 3 en donde no se detectaron anticuerpos en 13 a 20 % de los individuos examinados (5, 10, 12). Este hallazgo se explicó como resultado de una mala cobertura o porque efectivamente, luego de 10 años los títulos de anticuerpos pueden disminuir a niveles no protectores. En nuestro país, un pequeño estudio realizado en un grupo de adultos jóvenes demostró protección parcial hacia los 3 serotipos de poliovirus (Somogyi & Guevara, resultados no publicados).

La poliomiélitis ha desaparecido prácticamente pero no se puede concluir aún que sea una enfermedad olvidada. Se deben definir las políticas de vacunación para nuestro país a fin de garantizar una cobertura eficaz junto con niveles adecuados de protección así como realizar periódicamente estudios seroepidemiológicos que evalúen la situación de Costa Rica hasta tanto la erradicación mundial del virus no sea certificada.

REFERENCIAS

1. Abraham R, Minor P, Dunn G, Modlin JF, Ogra PL. Shedding of virulent poliovirus revertants during immunization with oral poliovirus vaccines after prior immunization with inactivated polio vaccine. *J. Infect. Dis.* 1993;168:1105-1109.
2. ACIP. Poliomyelitis prevention in the United States: introduction of a sequential vaccination schedule of inactivated poliovirus vaccine followed by oral poliovirus vaccine—recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR* 1997; 46 (no. RR-3).
3. Center for Disease Control and Prevention. Certification of poliomyelitis eradication—the Americas. *MMWR* 1994; 43:720-722.
4. Center for Disease Control and Prevention. Poliomyelitis prevention in the United States: introduction of a sequential vaccination schedule of inactivated poliovirus vaccine followed by oral poliovirus vaccine. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 1997; 46(RR3):1-25.
5. Chen RT, Hausinger S, Dajani A. et al. Seroprevalence of antibody against poliovirus in inner-city preschool children: implications for vaccination policy in the United States. *JAMA* 1996; 275:1639-1645.
6. Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics. Poliomyelitis prevention: Recommendations for use of inactivated poliovirus and live oral poliovirus vaccine. *Pediatrics*. 1997; 99:300-305.
7. Faden H., Modlin JF, Thoms ML, McBean A, Ferdon MB, Ogra PL. Comparative evaluation of immunization with live attenuated and enhanced-potency inactivated trivalent poliovirus vaccines in childhood: systemic and local immune responses. *J. Infect. Dis.* 1990; 162:1291-1297.
8. Faden H, Duffy L, Sun M, Shuff C. Long-term immunity to poliovirus in children immunized with live attenuated and enhanced-potency inactivated trivalent poliovirus vaccine. *J. Infect. Dis.* 1993; 168:452-454.
9. Lutwick L. Warts on the polio bones: the successes and failures of poliomyelitis vaccines in the U.S. *Infect. Med.* 1997; 14(6):438-440, 442, 443.
10. Kelly PW, Petruccioli BP, Stehr-Green P, Erickson RL, Mason CJ. The susceptibility of young adult Americans to vaccine-preventable infections: a national serosurvey of US army recruits. *JAMA*. 1991; 266:2724-2729.
11. McBean AM, Modlin JF. Rationale for the sequential use of inactivated poliovirus vaccine and live attenuated poliovirus vaccine for routine immunization in the United States. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1987; 6:881-887.
12. Mensi C & Pregliasco F. Poliomyelitis: present epidemiological situation and vaccination problems. *Clin. Diag. Lab. Immunol.* 1998; 5(3):278-280.
13. Melnick, J.L. Current status of poliovirus infections. 1996; 9(3):293-300.
14. Miller MA, Sutter RW, Strebel PM & Hadler SC. Cost-effectiveness of incorporating inactivated poliovirus vaccine into the routine childhood immunization schedule. *JAMA*. 1996; 276:967-971.
15. Modlin JF, Halsey NA, Thoms ML et al. Humoral and mucosal immunity in infants induced by three sequential inactivated poliovirus vaccines - live attenuated poliovirus vaccines immunization schedules. *J. Infect. Dis.* 1997; 175(suppl 1):S228-234.
16. Ogra PL, Faden HS, Abraham R, Duffy LC, Sun M, Minor PD. Effect of prior immunity on the shedding of virulent revertant virus in feces after oral immunization with live attenuated poliovirus vaccines. *J. Infect. Dis.* 1991; 164:191-194.
17. Onorato I.M., Modlin, J.F., McBean, A.M., Thomas, M.L., Losonsky, G.A., Bernier, R.H.; Mucosal immunity induced by enhanced-potency inactivated and oral polio vaccines. *J. Infect. Dis.* 1991; 163:1-6.
18. Oostvogel PM, van Wijngaarden JK, van der Avoort, HGAM, et al. Poliomyelitis outbreak in an unvaccinated community in the Netherlands, 1992-1993. *Lancet*. 1994; 344:665-670.
19. Plotkin S, Murdin A. & Vidor E. Inactivated polio vaccine. En: *Vaccines*. 3rd Edition, Plotkin S. & Orenstein W. (Ed.). 1999; pp.345-363, W.B. Saunders Company.
20. Simoes EA. Poliomyelitis. En: *Infectious Diseases*, 5th Edition. Hoeprich PD, Jordan MC & Ronald A. (Ed.). 1999; pp.1141-1148, J.B. Lippincott Company.
21. Strebel PM, Sutter RW, Cochi SL. et al. Epidemiology of poliomyelitis in the United States one decade after the last reported case of indigenous wild virus-associated disease. *Clin. Infect. Dis.* 1992; 14:568-579.
22. Sutter R, Cochi SL & Melnick J. Live attenuated poliovirus vaccines. En: *Vaccines*. 3rd Edition, Plotkin S. & Orenstein W. (Ed.) 1999; pp. 364-408, W.B. Saunders Company.
23. Williams AL. News and perspectives: New vaccines for childhood immunization. *Drug Benefit Trends* 1997; 9:10-11, 15-22.

(*) MQC, MSc. Laboratorio de Inmunología, Laboratorio Clínico, Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera", San José, Costa Rica.

Acta Pediátrica Costarricense 1999; 13: 89-90.

El Virus Respiratorio Sincial (VRS), familia Paramyxoviridae, género Pneumovirus, es el agente viral más importante productor de enfermedad respiratoria aguda en niños. En USA aproximadamente 100000 niños son hospitalizados cada año con infección por VRS, además los pacientes inmunocomprometidos y los ancianos tienen un alto riesgo de enfermedad severa por VRS (1).

Mucho se ha estudiado respecto a la respuesta inmune generada por la infección de VRS, pero todavía quedan algunos aspectos poco claros, lo que si se ha determinado es que la infección natural induce una limitada respuesta protectora reinfecciones. Por otro lado, las infecciones severas se presentan en niños menores de 3 meses, lo que indica que los anticuerpos maternos pasados transplacentariamente tampoco protegen de la infección ni de la enfermedad por VRS (2).

Algunos problemas se han presentado en el desarrollo de vacunas para VRS, primero la variabilidad antigénica presentada por el virus, básicamente en sus proteínas F y G, y segundo la trágica experiencia de los años 60 con la vacuna inactivada con formalina, donde los niños vacunados presentaron cuadros clínicos más severos después de una posterior infección natural que aquellos que no habían sido vacunados.

Otro problema inherente a la vacunación es que de producirse una vacuna efectiva, ésta debería ser administrada antes de los 6 meses de edad, cuando el sistema inmune es inmaduro y existe además la interferencia potencial de los anticuerpos maternos (1).

VACUNA INACTIVADA

Se ha logrado demostrar que la vacuna inactivada con formalina utilizada en los años 60, logró inducir anticuerpos contra la glicoproteína F en un 95% de los vacunados, pero sólo en un 43% de estos se generaron anticuerpos contra la glicoproteína G viral (3). Además estos anticuerpos resultaron ser no neutralizantes y cuando los vacunados sufrieron la infección posterior por el virus salvaje, éstos presentaron cuadros de neumonía y bronquiolitis severa, debido básicamente a una reacción

pulmonar tipo Arthus y a un fenómeno de inmunopotenciación inducido por células de memoria Th-2 (2,3).

VACUNAS VIVAS ATENUADAS

Vacunas vivas atenuadas contra VRS administradas intranasalmente son capaces de generar respuesta inmune local y sistémica (1).

Varios mutantes adaptados al frío (cp RSV) y temperatura sensibles (ts-1 y ts-2) han sido candidatos a vacuna, pero estos resultaron ser sub o sobre atenuados (1).

La vacuna ts-1 fue una vacuna bien aceptada, no se presentaron cuadros febriles ni respiratorios dentro de las primeras 48 horas después de administrada, aunque si se evidenció rinorrea en un porcentaje considerable de los vacunados. Se logró demostrar anticuerpos neutralizantes tanto en suero como en secreción nasal, pero el mayor problema con esta vacuna radicó en la aparición de revertantes al virus salvaje (4, 5).

Dada la pobre atenuación en las vacunas estudiadas se desarrolló una vacuna atenuada por mutagénesis química, la cpts 248/404, fenotípicamente más estable que la cp y que las ts-1 y ts-2. Esta demostró ser segura e inmunogénica en niños mayores de 6 meses, pero en niños menores causó congestión nasal (1).

VACUNA DE SUBUNIDADES

Dos vacunas de la subunidad F (PFP-1 y PFP-2) han mostrado respuesta efectiva en modelos animales y en ensayos clínicos. Estas vacunas han sido evaluadas en adultos sanos, niños menores de 12 meses, ancianos y niños con enfermedad pulmonar (1).

En niños con fibrosis quística, se logró determinar que la PFP-2 genera anticuerpos séricos protectores con reducción de enfermedad respiratoria, disminución en el uso de antibióticos y disminución de días de enfermedad, si se comparan una población de niños vacunados con otra población que recibió placebo (6). En este estudio se concluye que la vacunación anual secuencial

con PFP-2 es segura y no se asocia con enfermedad respiratoria aumentada (6).

VACUNAS RECOMBINANTES

En vista de que se han demostrado diferencias en la respuesta inmune generada contra la proteína F y la generada contra la proteína G, los estudios más recientes en cuanto a vacunas para VRS, señalan el uso de recombinantes de dichas proteínas en vaccinia (7).

La proteína G es sintetizada pro el virus en 2 formas, una forma que permanece anclada a la membrana (Gmem) y otra forma soluble (Gsol). Se han evaluado varios recombinantes (rVVF, rVVG, rVVGmem y rVVGsol) en ratones, y todos confieren protección a una infección subsecuente por VRS. Se demostró que el rVVF induce una respuesta Th-1, básicamente IL-2 e INF- γ , mientras que el rVVG induce respuesta Th-2, principalmente IL-4 e IL-5, además el rVVF induce respuesta de neutrófilos en pulmón después de un reto con VRS, mientras que el rVVG induce respuesta eosinofílica, dicha respuesta es generada en mayor grado por la forma soluble de la proteína G (8).

Ya que la respuesta Th-2 es no deseable dado que sólo se inducen linfocitos CD4+ y no se generan linfocitos CD8+ que son los encargados de eliminar el VRS en una infección natural, se pensaría más bien en una vacuna recombinante que contenga la proteína F y la forma ligada a membrana de la proteína G (7).

A todos estos problemas con el VRS, también se ha sumado el hecho que varias investigaciones han asociado la respuesta al virus con el MHC, lo que dificultaría la producción de una vacuna inmunogénica adecuada para todas las poblaciones (7). Es por esto que han surgido otras formas de prevención, como los anticuerpos monoclonales humanizados, los que han demostrado buena tolerancia y se han asociado a una reducción importante de la enfermedad pulmonar producida por el VRS (9).

REFERENCIAS

- 1) Anderson L, Heilman C. Protective and disease-enhancing immune responses to Respiratory Syncytial Virus. *J Infect Dis* 1995 ;171: 1-7.
- 2) Bembridge G, Garcia-Beato R, López J, Melero J, Taylor G. Subcellular site of expression and route of vaccination influence pulmonary eosinophilia following Respiratory Syncytial Virus challenge in BALB/c mice sensitized to the attachment G protein. *J Immunol* 1998; 161: 2473-2480.
- 3) Hussell T, Georgiou A, Sparer T, Matthews S, Pala P, Openshaw P. Host genetic determinants of vaccine-induced eosinophilia during Respiratory Syncytial Virus infection. *J Immunol* 1998; 161: 6215-6222.
- 4) Karron R, Ambrosino D. Respiratory Syncytial Virus vaccines. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17: 919-920.
- 5) Kim H, Arrobio J, Brandt C, Wright P, Hodes D, Chanock R, Parrott R. Safety and antigenicity of temperature sensitive (TS) mutant Respiratory Syncytial Virus (RSV) in infants and children. *Pediatrics* 1973; 52: 56-63.
- 6) Murphy B, Prince G, Walsh E, Kim H, Parrott R, Hemming V, Rodriguez W, Chanock R. Dissociation between serum neutralizing and glycoprotein antibody responses of infants and children who received inactivated Respiratory Syncytial Virus vaccine. *J Clin Microbiol* 1986; 24:197-202.
- 7) Piedra P, Grace S, Jewell A, Spinelli S, Hogerman D, Malinoski F, Hiatt P. Sequential annual administration of purified fusion protein vaccine against Respiratory Syncytial Virus in children with cystic fibrosis. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17: 217-224.
- 8) Sáez-Llorens X, Castaño E, Null D, Steichen J, Sánchez P, Ramilo O, Top F, Connor E, the MEDI-493 Study group. Safety and pharmacokinetics of an intramuscular humanized monoclonal antibody to Respiratory Syncytial Virus in premature infants and infants with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17: 787-791.
- 9) Wright P, Shinozaki T, Fleet W, Sell S, Thompson J, Karzon D. Evaluation of a live, attenuated Respiratory Syncytial Virus vaccine in infants. *J Pediatr* 1976; 88: 931-936.

1409-0090/99/13-02/68-70

Acta Pediátrica Costarricense

Copyright© 1999, Asociación Costarricense de Pediatría