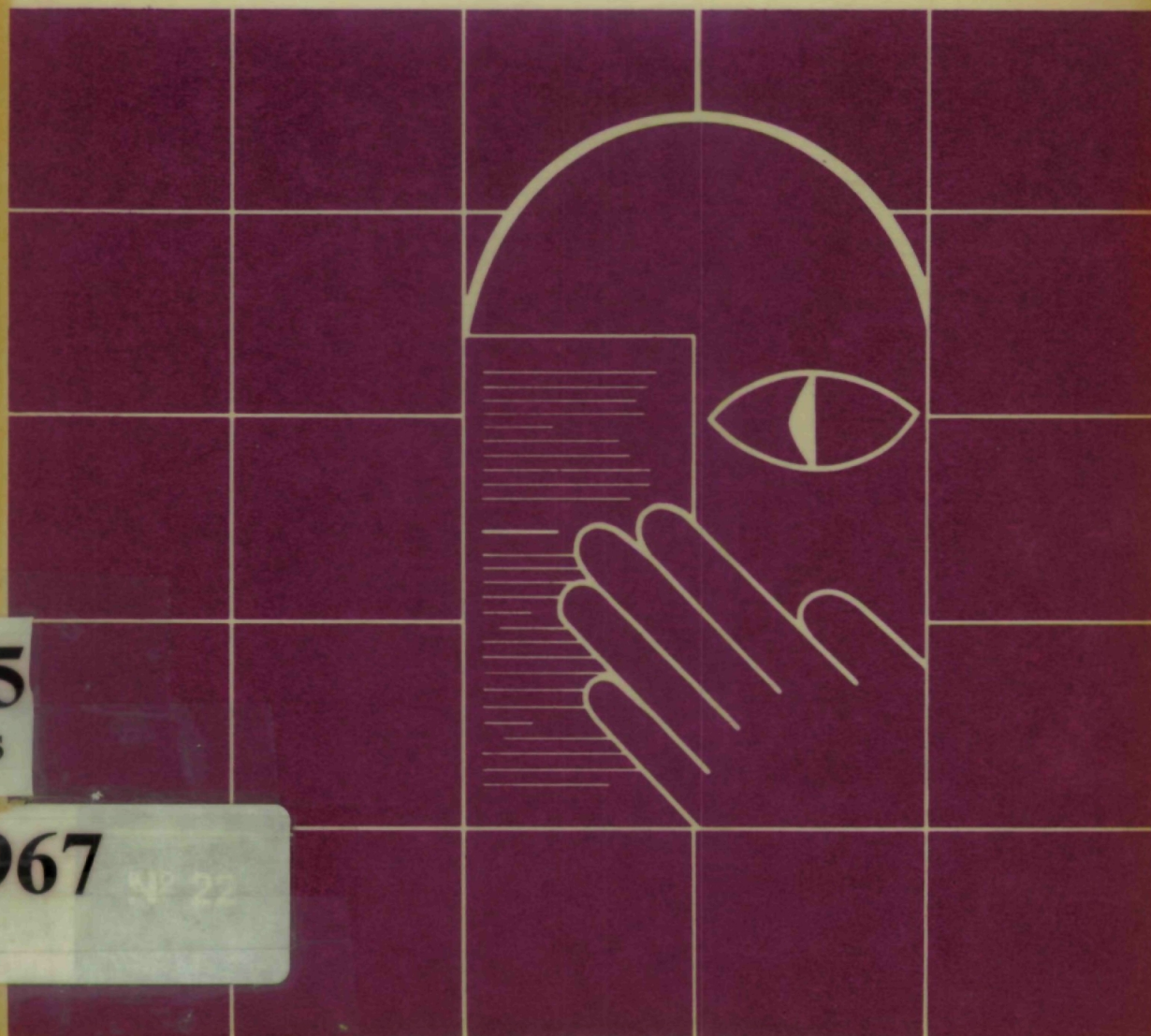


Presente y futuro de las inmunizaciones

Serie PALTEX para ejecutores de programas de salud



05

OPS

0967

Nº 22

Presente y futuro de las inmunizaciones

Serie PALTEX para ejecutores de programas de salud N° 22

Alberto César Manterola

José A. Bodino

Angela Spagnuolo de Gentile

Eduardo López

**ORGANIZACION PANAMERICANA DE LA SALUD
Oficina Sanitaria Panamericana, Oficina Regional de la
ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD**

1990

Copyright © Organización Panamericana de la Salud 1990

ISBN 92 75 71028 7

Todos los derechos reservados. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida o transmitida en ninguna forma y por ningún medio electrónico, mecánico, de fotocopia, grabación u otros, sin permiso previo por escrito de la Organización Panamericana de la Salud.

Este libro está especialmente destinado a los estudiantes de América Latina y se publica dentro del Programa Ampliado de Libros de Texto y Materiales de Instrucción (PAL-TEX) de la Organización Panamericana de la Salud, organismo internacional constituido por los países de las Américas para la promoción de la salud de sus habitantes. Se deja constancia de que este programa está siendo ejecutado con la cooperación financiera del Banco Interamericano de Desarrollo.

Publicación de la
ORGANIZACION PANAMERICANA DE LA SALUD
Oficina Sanitaria Panamericana, Oficina Regional de la
ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD
525 Twenty-third Street, N.W.
Washington, D.C. 20037, E.U.A.

1990

INDICE

Prefacio	7
Autores	9
Colaboradores	11
Agradecimientos de los autores	13
Prólogo	15
Capítulo 1. Generalidades sobre vacunas	17
Capítulo 2. Bases inmunológicas de las vacunaciones	21
Capítulo 3. Contraindicaciones generales de las vacunas e indicaciones especiales	33
Capítulo 4. Vacunación contra la tuberculosis	39
Capítulo 5. Vacuna triple antídifterica, anticoqueluchosa y antitetánica (DPT)	61
Capítulo 6. Vacunas antipoliomielíticas	77
Capítulo 7. Vacuna antisarampionosa	93
Capítulo 8. Vacuna antirrubeólica	105
Capítulo 9. Vacuna antiurliana (antiparotídea)	115
Capítulo 10. Vacuna antihemophilus influenzae B	123
Capítulo 11. Vacuna antimeningocócica	131
Capítulo 12. Vacuna antineumocócica	139
Capítulo 13. Vacuna contra la rabia	149
Capítulo 14. Vacuna antihepatitis B.....	161
Capítulo 15. Vacuna antitifoidea	173
Capítulo 16. Vacuna antiinfluenza	181
Capítulo 17. Vacuna contra la fiebre amarilla.....	189
Capítulo 18. Vacuna antivariélica	195
Capítulo 19. Vacunas de uso en circunstancias especiales	203
Vacuna contra la brucelosis.....	203
Vacuna contra el ántrax	204
Vacuna contra la peste	205
Vacuna contra la tularemia	206
Vacuna contra la lepra	207
Vacuna anticolérica	208
Capítulo 20. Vacunas en investigación y desarrollo	211
Vacuna contra los rotavirus.....	211
Vacuna contra el dengue	219
Vacuna contra los adenovirus.....	223
Vacuna contra el virus herpes	226
Vacuna contra el citomegalovirus	228
Vacuna contra el virus de Epstein Barr (Mononucleosis infecciosa)	230
Vacuna contra el estreptococo	230
Vacuna contra parásitos	231
Capítulo 21. Inmunización pasiva	233

Capítulo 22. El Programa Ampliado de Inmunizaciones (PAI)	267
Capítulo 23. Planificación de vacunaciones en un área determinada	271
Capítulo 24. Conservación de las vacunas. Cadena de frío.....	277

Anexos

Anexo 1. Cronograma de vacunaciones en la República Argentina	285
Anexo 2. Asociación de vacunas	289
Anexo 3. Vacunación en embarazadas y en adultos	291
Anexo 4. Vías y lugares de aplicación de las vacunas	295
Anexo 5. Guía de condiciones de eficiencia de un vacunatorio.....	297

Bibliografía general.....	301
----------------------------------	------------

PREFACIO

El programa de trabajo determinado por los Gobiernos Miembros que constituyen la Organización Panamericana de la Salud (ops), dentro de sus actividades de desarrollo de la infraestructura y personal de salud, comprende la elaboración de nuevos tipos de materiales educacionales aplicables fundamentalmente a la formación de personal técnico, auxiliar y de la comunidad.

En cumplimiento de lo señalado por los Gobiernos, se presenta a la consideración de los interesados, dentro del marco general del Programa Ampliado de Libros de Texto y Materiales de Instrucción, la *Serie PALTEX para Ejecutores de Programas de Salud* de la cual forma parte este manual.

El Programa Ampliado (PALTEX), en general, tiene por objeto ofrecer el mejor material de instrucción posible destinado al aprendizaje de las ciencias de la salud, que resulte a la vez accesible, técnica y económicamente, a todos los niveles y categorías de personal en cualquiera de sus diferentes etapas de capacitación.

De esta manera, dicho material está destinado a los estudiantes y profesores universitarios, a los técnicos y auxiliares de salud, así como al personal de la propia comunidad. Está orientado, tanto a las etapas de pregrado como de posgrado, a la educación continua y al adiestramiento en servicio, y

puede servir a todo el personal de salud involucrado en la ejecución de la estrategia de la atención primaria, como elemento de consulta permanente durante el ejercicio de sus funciones.

El Programa Ampliado cuenta con el financiamiento de un préstamo de \$5.000.000 otorgado por el Banco Interamericano de Desarrollo (BID) a la Fundación Panamericana de la Salud y Educación (PAHEF). La ops ha aportado un fondo adicional de \$1.500.000 para contribuir a sufragar el costo del material producido. Se ha encomendado la coordinación técnica a la oficina coordinadora del Programa de Personal de Salud que tiene a su cargo un amplio programa de cooperación técnica destinado a analizar la necesidad y adecuación de los materiales de instrucción relacionados con el desarrollo de los recursos humanos en materia de salud.

El contenido del material para la instrucción del personal que diseña y ejecuta los programas de salud, se prepara con base en un análisis de sus respectivas funciones y responsabilidades.

La *Serie PALTEX para Ejecutores de Programas de Salud* se refiere específicamente a manuales y módulos de instrucción para el personal de los ministerios y servicios de salud, siendo una selección de materiales que proporciona elementos para la formulación y desarrollo de programas de atención primaria.

AUTORES

DR. ALBERTO CESAR MANTEROLA:

Médico pediatra. Diplomado en Salud Pública. Epidemiólogo. Jefe del Servicio de Control Epidemiológico e Infectología. Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan. Buenos Aires. Argentina.

DR. JOSE A. BODINO:

Médico pediatra. Jefe de la Unidad 7 de Clínica Pediátrica. Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez. Buenos Aires. Argentina.

DRA. ANGELA SPAGNUOLO DE GENTILE:

Médica pediatra. Epidemióloga. Médica de la División Promoción y Protección de la Salud. Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez. Buenos Aires. Argentina.

DR. EDUARDO LOPEZ:

Médico pediatra, Infectólogo. Médico de la Unidad de Infectología. Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez. Buenos Aires. Argentina.

COLABORADORES

Dra. Ratza Nikolajuk de Irurzum: Médica. Posgrado en Organización y Administración Hospitalaria. Ex becaria de ops. Ex coordinadora del Programa de Control de Tuberculosis de la ciudad de Buenos Aires.

Dr. Guillermo Roccatagliata: Médico principal de Clínica Pediátrica del Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan. Buenos Aires. Argentina.

Dr. Calil K. Farhat: Profesor titular y jefe de Infectología Pediátrica de la Escola Paulista de Medicina. San Pablo, Brasil.

Dra. María Isabel de Moraes Pinto: Posgraduada del curso de Infectología Pediátrica de la Escola Paulista de Medicina. San Pablo, Brasil.

Dr. Jorge Gómez: Doctor en Bioquímica. Becario del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET). Laboratorio de Virología. Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez. Buenos Aires. Argentina.

Dr. Saúl Grstein: Médico Jefe del Laboratorio de Virología. Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez. Buenos Aires. Argentina.

Dr. Roberto Debbag: Médico pediatra. Infectólogo del Servicio de Control Epidemiológico e Infectología. Hospital Juan P. Garrahan. Buenos Aires. Argentina.

Dra. Rosa Bologna: Médica pediatra. Infectóloga del Servicio de Control Epidemiológico e Infectología. Hospital Juan P. Garrahan. Buenos Aires. Argentina.

Dra. Alicia Mistchenko: Médica becaria de la Comisión de Investigaciones Científicas de la Provincia de Buenos Aires (CIC). Laboratorio de Virología. Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez. Buenos Aires. Argentina.

AGRADECIMIENTOS DE LOS AUTORES

A nuestras esposas o esposos e hijos por las horas que nos permitieron disponer del tiempo que les pertenecía.

A la doctora María Angélica Flores que corrigió el primer original y nos hizo muy valiosas sugerencias.

Al doctor Guillermo Roccatagliata que no sólo colaboró con la obra sino que nos facilitó su computadora.

Al doctor Rodolfo Martín (y también a María Inés, su esposa) que nos prestó su computadora y su casa para compaginar el texto.

A Stella Abreu que corrigió parte del original.

A María Eugenia y Silvia Castorina que pasaron en limpio cuantos borradores se nos ocurrieron.

A la Organización Panamericana de la Salud que confió en que podíamos hacer un libro útil.

PROLOGO

A pesar de todos los adelantos en el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades del ser humano, sigue siendo verdad el aforismo "Mejor prevenir que curar", y son las acciones de medicina preventiva las más efectivas para conseguir una vida más sana y más feliz.

Entre esas actividades preventivas se destaca con luz propia el gran tema de las inmunizaciones. Y es un tema que interesa por igual a la población en general y a las autoridades de salud, a los profesionales médicos y a los enfermeros, a los científicos de laboratorio y a los agentes de salud de una comunidad.

Es mucho lo que se ha escrito sobre las vacunas, su historia, su desarrollo, su presente y su futuro. Podría afirmarse que no hay publicación científica sobre temas de pediatría, clínica, enfermedades infecciosas o salud pública que no incluya uno o dos trabajos sobre desarrollo y aplicación de vacunas. También se han publicado textos sobre estos temas.

Los autores de este trabajo creen, sin embargo, que poner al alcance de los profesionales y técnicos de América Latina un libro actualizado sobre el presente y el futuro de las inmunizaciones, desde la perspectiva latinoamericana, es una tarea útil.

El libro está enfocado para ser leído por diferentes personas. Los temas que pueden interesar a enfermeros, agentes de salud comunitarios, estudiantes de medicina y aun médicos generales, están impresos en letra grande. Allí se puede encontrar un resumen (clínico y epidemiológico) de las enfermedades que pueden ser prevenidas por las respectivas vacunas, las bases fundamentales de la acción de éstas, sus indicaciones y contraindicaciones.

Para aquellos que quieran profundizar en cada tema, una serie de datos se imprimen en letra chica. Esta distribución se alterna en cada capítulo, en los que se han incluido, también, cuadros y gráficos para hacer más claros los conceptos y una bibliografía muy amplia.

Los capítulos llevan la firma de cada autor o grupo de autores. La labor de coordinación se encaminó a dar consistencia al texto en relación con el resto de la obra, adaptar el estilo general para otorgarle homogeneidad y decidir qué datos iban en

letra grande o chica. Se podrán advertir ligeras variaciones en el enfoque o en la profundidad con que han sido tratados cada uno de los temas. Ello se debe a que la coordinación ha preferido respetar la idiosincracia de cada autor.

También se incluye un listado de textos básicos que han servido de consulta para todos los autores. Se ha tratado de que esta bibliografía no figure en la bibliografía individual de cada capítulo.

Hay un punto en el que vale la pena insistir para la mejor comprensión de esta obra. Como todo conocimiento científico, el tema de las inmunizaciones está en pleno desarrollo; lo que hoy es verdad, mañana puede ser dudoso y lo que hoy se desestima por no probado, mañana puede ser redescubierto. Hoy mismo, lo que está escrito en este libro puede haber cambiado a la luz de nuevos hallazgos. Y hasta es posible que ese nuevo conocimiento se haya comunicado a los científicos en alguna parte del mundo y los autores no hayan tenido acceso a él.

Sin embargo, en la obra se expresan pensamientos universales, opiniones propias sólidamente fundadas en el estudio y la experiencia, y entendemos que puede ser útil a todos los que se acerquen al libro con espíritu crítico.

La prevención de las enfermedades tiene varias etapas: control, control intensivo, erradicación. Cada afección que pueda ser prevenida por vacunas transita en estos momentos diferentes estadios en cada país o región.

Pero el objetivo final no sólo es evitar una enfermedad sino lograr que los pueblos gocen de mejor salud y más felicidad. Las vacunas pueden coadyuvar a ese objetivo.

Los autores sentiríamos recompensados los esfuerzos realizados para concretar esta obra, si ella pudiera colaborar para que, por medio del mayor conocimiento, los trabajadores de la salud apliquen las vacunas a las poblaciones de manera más adecuada y completa y, mediante esta acción, que parece tan modesta, haya menos enfermedades, más salud y felicidad.

*Los autores
Junio de 1989*

1. GENERALIDADES SOBRE VACUNAS

Alberto César Manterola*

Historia

En octubre de 1977, en la aldea de Merka, Somalia, se produjo el último caso de viruela registrado en el mundo. Los esfuerzos de la comunidad internacional habían logrado superar una de las enfermedades más temidas por los hombres, desde muchos siglos antes de la era cristiana.

Pero conseguir este hito en la marcha de la salud en el mundo no fue fácil. Habían pasado 181 años desde que Jenner descubriera las propiedades de la *vacuna como preventivo de la viruela*, dando así comienzo a la historia de las inmunizaciones. Hizo falta la colaboración internacional, con el comando de la Organización Mundial de la Salud para elaborar un programa de erradicación total y el aporte de un simple desarrollo, la aguja bifurcada, para llegar a la meta: no más viruela en el mundo.

Si con Jenner comienza la historia no hay que olvidar todo el pasado, al que podría clasificarse como la prehistoria de las inmunizaciones.

Procedimientos de variolización, es decir colocación de material de pústulas de viruela a individuos sanos susceptibles, con el objeto de provocarles una enfermedad atenuada y prevenir una más grave, fueron utilizados en la India varios cientos de años antes de Jesucristo. Según textos en sánscrito, esos procedimientos se aplicaban como ceremonia mágica y en forma errática, por lo que no tenían influencia sobre la epidemiología de la viruela.

También hay testimonios de variolización entre los chinos desde el año 590 de nuestra era. En los siglos siguientes el procedimiento se generalizó en Europa. El material de las pústulas ya escarificadas se transmitía de una persona a otra; esto era generalmente exitoso pero no exento de riesgos, ya que ocasionalmente se producían enfermedades generalizadas y algunas muertes.

El descubrimiento de Jenner, al utilizar como preventivo de viruela una enfermedad pustulosa de los vacunos permitió disponer de un procedimiento más seguro y predecible en su evolución.

A partir de él, la historia de las inmunizaciones forma parte de la historia de la humanidad, con sus maravillas y mezquindades. En medio de influencias políticas, sociales, religiosas, seudorreligiosas y médicas, el pensamiento científico se fue abriendo camino. Los experimentos de Pasteur con enfermedades de animales alrededor de 1880, abren la era de la ciencia aplicada a la prevención de las enfermedades infecciosas. Desde entonces, hasta ahora, más de 100 años, enormes y maravillosos descubrimientos han hecho que la humanidad pueda prevenir muchas enfermedades y aun erradicar una de ellas, la viruela; pero en todo momento las circunstancias políticas, sociales, religiosas, seudorreligiosas y médicas siguen influyendo sobre el desarrollo de las vacunas y su aplicación a la humanidad.

Al comenzar un libro que quiere ser útil para todos aquellos que tengan que utilizar estos extraordinarios métodos preventivos que son las vacunas, se debe señalar que sería un grave error no tener en cuenta las circunstancias de toda índole que influyen para que un producto biológico descubierto en un laboratorio pueda ser aplicado a toda la población susceptible y, de esa manera, controlar o erradicar una enfermedad.

En el final del siglo pasado y los comienzos del presente se produjeron una serie de descubrimientos científicos que permitieron contar con las primeras vacunas además de la de Jenner.

En 1885 Pasteur introduce con éxito, por primera vez, la *vacuna antirrábica* para prevenir la enfermedad en un niño mordido por un perro rabioso.

La técnica de Pasteur fue la de conseguir un virus rábico fijo y atenuado mediante el pasaje seriado de éste en animales de experimentación.

* Médico pediatra. Diplomado en Salud Pública. Epidemiólogo. Jefe del Servicio de Control Epidemiológico e Infectología. Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan. Buenos Aires. Argentina.

A partir de ese momento la técnica de los pasajes de agentes infecciosos en tejidos de animales, permitió gran cantidad de experimentos, algunos de los cuales resultaron útiles para la obtención de vacunas.

En 1884 Koch descubre el vibrión colérico y en 1892 Ferrán y Haffkine inmunizan a sujetos con *gérmenes vivos* contra el cólera.

En 1896 Wright emplea por primera vez una *vacuna antitifoidea* con bacilos muertos y en 1915 Widal agrega a esta vacuna los bacilos paratífus A y B.

La aplicación masiva de estas vacunas permite disminuir abruptamente las tasas de mortalidad por fiebre tifoidea que experimentaban los soldados en la primera guerra mundial.

En 1923 se presentaron los trabajos de Madsen sobre *vacunación anticoqueluchosa* y los de Ramón sobre aplicación de *anatoxina tetánica*.

Pertenecen a esta época, también, las vacunas contra la *fiebre amarilla* (Sellard y Laugret en 1832, Theiter en 1937), la primera *vacuna antigripal inactivada* de Salken en 1937, la *vacuna antiinfluenza* en 1943 y la *vacuna contra las papearas* de Smorodintsev (viva atenuada) en 1949.

Un nuevo desarrollo científico puede considerarse otro hito en la historia de las vacunas, las *técnicas de cultivo de tejidos*.

En 1949 se logró el cultivo tisular del virus poliomiélico del que derivaron en 1954 la *vacuna inactivada* de Salk y en 1957 la *vacuna a virus vivos atenuados* de Sabin.

En 1954 Enders logró cultivar el virus del sarampión y se produce el desarrollo de las diversas cepas de *vacuna antisarampión* a partir de 1960.

En 1962 aparece la *vacuna antirubeólica*, en 1966 la *antiúrliana*, en 1969 la *antirábica cultivada en células diploides humanas*, en 1973 la *antivaricelosa* y en 1976 la *vacuna contra la hepatitis B*.

En 1961 se produce una nueva contribución científica al desarrollo de los tejidos, el *cultivo in vitro de células diploides humanas*. Estas células pueden ser mantenidas y se reproducen *in vitro* y en ellas resulta más fácil el cultivo de distintos virus. En estos momentos se prepara en células diploides humanas *vacuna inactivada antirábica*, *vacuna antipoliomiélica atenuada oral* y *vacuna antirubeólica atenuada (RA 27/3)*.

Al mismo tiempo y desde 1968 se ha desarrollado con éxito la *vacuna con polisacáridos bacterianos de meningococo, neumococo y hemofilis influenza tipo B*.

Aunque con muchas dificultades, también se está avanzando en *vacunas antiparasitarias*.

En los últimos años un nuevo descubrimiento

científico abre una nueva avenida de progreso: la utilización de *ingeniería genética* para el desarrollo de las vacunas. Ya hay disponibles *vacunas contra la hepatitis B* preparadas por métodos de recombinación de genes. En los próximos tiempos se asistirá a una verdadera explosión, nuevas y mejores vacunas desarrolladas por medio de estos procedimientos.

Definiciones

Inmunológicos: son aquellos productos usados para inmunizar. Incluyen vacunas, toxoides y preparaciones que contienen anticuerpos humanos o animales.

Vacuna: es una suspensión de microorganismos vivos atenuados, o muertos; o fracciones de aquellos que se administran para inducir inmunidad y de esa forma prevenir enfermedades infecciosas, tanto a hombres como a animales.

Toxoide: toxina bacteriana modificada para eliminarle sus propiedades deletéreas que retiene la propiedad de estimular la formación de antitoxinas al ser aplicada a hombres o animales.

Inmunoglobulina: (anticuerpos homólogos) solución que contiene anticuerpos de la sangre humana. Se prepara mediante el fraccionamiento por alcohol etílico de las proteínas del plasma de dadores.

Inmunoglobulina específica: es una preparación especial de proteínas que se obtiene de dadores preseleccionados por tener en su plasma alto contenido de anticuerpos contra una enfermedad específica.

Antitoxinas: (o anticuerpos heterólogos) solución de anticuerpos derivados de plasma de animales, a los que se inmunizó previamente con antígenos específicos (difteria, tétanos). Se utiliza como inmunidad pasiva o en algunos casos como tratamiento.

Vacunación: la palabra proviene de vacuna, o sea la aplicación de material de la enfermedad pustulosa de los vacunos con que se inmunizaba contra la viruela. Por extensión se utiliza el mismo término para la aplicación de todas las otras vacunas o toxoides.

Inmunización: se denomina así al proceso de inducir inmunidad contra determinada enfermedad en un organismo humano o animal. Esta inmunidad puede ser activa o pasiva. En algunos tratados o normas se considera a los términos vacunación o inmunización como equivalentes, pero en este libro se les darán significados diferentes. La vacunación es la aplicación del inmunobiológico que por múltiples circunstancias puede no producir inmunización.

Immunización activa: es la producción de anticuerpos como respuesta a la administración de vacunas o toxoides.

Immunización pasiva: es la provisión de anticuerpos homólogos o heterólogos por la administración de inmunoglobulinas o antitoxinas. Una forma especial de inmunización pasiva es la transmisión trasplacentaria de inmunoglobulinas de la madre al feto.

Antígeno: sustancia que induce la formación de anticuerpos. Puede tratarse de bacterias o virus completos, o partes de microorganismos (por ejemplo polisacáridos, antígenos de superficie de hepatitis B).

Otros constituyentes de los inmunobiológicos

Además de los elementos específicos que contiene cada inmunobiológico hay que tener en cuenta una serie de ingredientes.

Los más importantes son:

Preservativos y antibióticos: se utilizan para prevenir la proliferación bacteriana en el medio de

preparación de vacunas o en el producto final. Se pueden señalar la penicilina, la neomicina y los compuestos mercuriales. La existencia de estos elementos es siempre indicada por los fabricantes. Pueden ocurrir reacciones de tipo alérgico a una vacuna que no tengan nada que ver con el inmunobiológico en sí, sino con alguno de estos productos.

Estabilizadores: son sustancias de diversos tipos que sirven para estabilizar las soluciones. También pueden provocar problemas alérgicos.

Líquido de solución: en general es agua destilada o solución salina esterilizada. En el líquido puede haber también trazas de los medios biológicos en los que la vacuna se preparó: proteína del suero, proteínas de huevo o de cultivo de células.

Adyuvantes: en algunas vacunas se usan compuestos de aluminio (hidróxido o fosfato) para aumentar la respuesta del organismo. Se debe tener en cuenta que siempre que se utilicen estos adyuvantes se debe inyectar el producto por vía intramuscular profunda, ya que la administración subcutánea o intradérmica puede provocar reacciones locales.

2. BASES INMUNOLOGICAS DE LAS VACUNACIONES

Alberto César Manterola

Saúl Gristein*

La palabra inmunidad deriva etimológicamente del latín *Inmunitas*, que significaba originalmente el privilegio de que, por disposición papal, gozaban algunas personas o comunidades de no pagar impuestos administrativos a la administración central.

Esta "inmunidad al tributo" extendió su significado para abarcar también al individuo que en épocas de epidemia no contraía determinada enfermedad, cuando gran parte de la población lo hacía. Estos individuos "inmunes" probablemente habían estado en contacto previamente con el agente infeccioso o sufrían lo que actualmente se llama "forma subclínica de la enfermedad".

Desde entonces el concepto de inmunidad se incorporó a la ciencia médica, fundamentalmente en el área de las enfermedades infecciosas. Sin embargo hoy se entiende que esta manera de ver las cosas es limitada y que un enfoque adecuado de la inmunidad implica considerar los tres elementos que dan acabada cuenta del fenómeno: la memoria, la especificidad y el reconocimiento de lo no propio.

La memoria es la capacidad que posee el organismo de no sufrir dos veces enfermedades tales como el sarampión, la coqueluche o la fiebre urliana.

El primer contacto con una sustancia ajena al organismo con capacidad antigénica, además de provocar la generación de anticuerpos circulantes, deja "memoria" en el sentido de que un segundo ataque del mismo agente es rechazado con eficacia.

La especificidad es otra característica del sistema inmune y consiste en la intransferibilidad de la capacidad de respuesta a un antígeno. El organismo puede discriminar entre dos agentes aunque sean parecidos.

El tercer elemento a tener en cuenta en la inmunidad es *el poder de diferenciar lo propio de lo ajeno*.

El sistema inmunitario es un fino radar destinado a detectar, reconocer y eliminar toda sustancia

ajena al organismo, sea ésta infecciosa o no, resguardando de tal manera su identidad.

La respuesta inmune en un individuo inmunocompetente consiste en una cadena de sucesos regulados, a partir de la introducción de una sustancia antigénica. Esta respuesta denominada primaria implica la síntesis de moléculas de anticuerpos específicos para el antígeno introducido, así como la multiplicación y diferenciación de linfocitos específicos, con múltiples funciones tales como la hipersensibilidad retardada y la citotoxicidad celular específica.

Ante un segundo estímulo con el mismo antígeno la memoria adquirida por el organismo le permite responder en forma más precoz, con rápida producción de anticuerpos y de linfocitos específicos. A esta reacción se la denomina secundaria. En algunas circunstancias, puede suceder que la acción inicial de un antígeno lleve a amortiguar o anular la reacción del organismo frente a él, por la eliminación de células capaces de producir esa reacción, o por el desarrollo de células que suprimen las respuestas.

La cantidad de antígeno que se puede reconocer como diferente es inmensa. Esta capacidad del organismo depende de la existencia de una enorme cantidad de linfocitos, se estima que en el hombre serían alrededor de 10^{11} los que se dividen en pequeños grupos o clones. Cada grupo reacciona ante un solo antígeno o grupo de antígenos semejantes.

Los linfocitos reconocen un antígeno, y a continuación se produce una proliferación de esos linfocitos, los que maduran diferenciándose.

Existen en el organismo mecanismos de regulación que permiten que la proliferación de los grupos linfocitarios o clones alcance el nivel útil para proteger al individuo, pero limitan su expansión para que no impidan la posibilidad de actividad de otros grupos.

Las células y tejidos que forman el sistema inmune se encuentran en el organismo en el timo y

* Médico Jefe del Laboratorio de Virología. Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez. Buenos Aires. Argentina.

en la médula ósea, el bazo, los ganglios linfáticos y las placas de Peyer y en la sangre circulante (linfocitos).

El sistema inmunológico puede dividirse en dos ramas principales, según la naturaleza de los efectores activados: a) inmunidad humoral, b) inmunidad celular.

La inmunidad humoral es la responsable de la formación y de la acción de los anticuerpos específicos mientras que los linfocitos, los fagocitos mononucleares y los distintos activadores producidos por ellos son los instrumentos principales de la inmunidad celular.

Para un mejor ordenamiento de este capítulo se describirán primero los linfocitos T y B, se estudiarán sus funciones e interacciones; luego se desarrollarán la formación, la estructura y los modos de acción de las inmunoglobulinas; a continuación, la actividad de sustancias inespecíficas pero de enorme importancia para los procesos de inmunidad como los interferones y el sistema del complemento, para terminar con la descripción del resto de las células que intervienen en la inmunidad celular.

Linfocitos

Los linfocitos, elementos de enorme importancia en el sistema, se dividen en dos grupos: T y B.

Los linfocitos T dependen del timo y allí experimentan una fase importante de su desarrollo. Son reguladores del sistema y ejercen la función de citotoxicidad celular específica.

Los linfocitos B (llamados así porque se suponía que se originaban en equivalentes del hombre en la bursa de las aves) son los precursores de las células que tienen la capacidad de fabricar anticuerpos. Su desarrollo no está influido por el timo. Otros elementos del sistema inmune son los macrófagos, las células epidérmicas de Langerhans y las dendríticas que ayudan en el comienzo de la respuesta inmune por presentar los antígenos a los linfocitos y por producir sustancias activadoras de éstos.

Como parte del sistema de regulación se encuentran células supresoras que colaboran con los linfocitos para lograr que las reacciones no se vuelquen contra el propio huésped.

Linfocitos T

Los linfocitos T (o timodependientes) tienen dos tipos de funciones: efectoras y reguladoras.

Las funciones efectoras son de tres clases: a)

comienzo de la reacción de hipersensibilidad retardada; b) destrucción de células que contienen antígenos y c) producción de mediadores biológicos denominados linfocinas que sirven para activar a los linfocitos B, a los macrófagos, monocitos y granulocitos y al interferón que aumenta la resistencia del organismo a los virus.

La existencia de linfocitos T en el hombre puede detectarse mediante la prueba de rosetas con glóbulos rojos de carnero o por anticuerpos monoclonales.

Para producir linfocitos T, se requiere que células madres provenientes de la médula ósea pasen por el timo para un proceso de maduración que dura alrededor de tres días. Los protimocitos o células linfoides se van transformando en timocitos corticales y medulares, capaces de reaccionar con distintos anticuerpos monoclonales.⁽¹⁾

Por último salen del timo como linfocitos T divididos principalmente en dos grupos: los T4 (60% de la población) que reaccionan contra los anticuerpos monoclonales anti T4, pero no contra el anti T8 y los T8 (30%) que reaccionan contra los anticuerpos anti T8 pero no contra el anti T4.

En este proceso se pueden producir fenómenos anómalos que llevan a problemas de inmunodeficiencia.

Los linfocitos T4 también son denominados colaboradores o inductores y los T8 supresores o citotóxicos por las diferentes funciones que desempeñan en el proceso de inmunidad.

La función de comienzo de la reacción de hipersensibilidad retardada está a cargo de los linfocitos T4 los que necesitan identificar el antígeno contra el cual deben reaccionar. La identificación del antígeno es difícilmente realizada si éste se presenta en forma soluble pero se logra si el linfocito T se presenta en superficies celulares. Por ejemplo, si se trata de un virus es necesario que sea presentado por fagocitos mononucleares junto con complejos bimoleculares de glicoproteínas asociadas de forma covalente con B2 microglobulinas. Si se trata de antígenos extraños, las células T cooperadoras necesitan que los determinantes extraños sean presentados en la superficie de células junto con moléculas específicas de cada individuo.

Las células accesorias encargadas de presentar el antígeno a los linfocitos T son fagocitos mononucleares; actualmente se están estudiando sus modos de actuar.

Otro elemento importante en el desarrollo de la reacción es la activación de los linfocitos T colaboradores, por un factor activador denominado Interleucina 1; es una molécula de 15.000 dalton producida y secretada por fagocitos mononucleares. Su secreción es estimulada por endotoxinas bacterianas, inmunocomplejos y cristales de urato de sodio. La interleucina 1 estimula una serie de funciones;⁽²⁾ la más reconocida es la que se efectúa sobre los linfocitos T para la síntesis de Interleucina 2 y de receptores a la Interleucina 2.

Después de reconocer el antígeno y con el estímulo de la Interleucina 1, los linfocitos T experimentan una serie de cambios que dan como resultado la proliferación y la liberación de linfocinas. La linfocina denominada Interleucina 2 tiene un papel fundamental en estos fenómenos.⁽³⁾⁽⁴⁾ Una subpoblación de linfocitos T secreta la sustancia que estimula la proliferación de más linfocitos T colaboradores y también la del tipo citotóxico.

Los linfocitos T colaboradores ayudan o estimulan a los linfocitos B para producir anticuerpos y a otros linfocitos T para reconocer y enfrentar un antígeno determinado. La Interleucina 2 también estimula a otras células, como granulocitos o macrófagos en sus funciones inmunitarias.

Los linfocitos T4, que en general tienen funciones cooperadoras, pueden reconocer sustancias extrañas al organismo (antígenos de transplantes extraños). Esto provoca la proliferación de los mismos T4 que actúan como citotóxicos. Si el antígeno viene acompañado por los complejos bimoleculares de los que ya se habló, son reconocidos por los linfocitos T8 que tienen receptores especiales. Pero la proliferación de los T8 y el aumento de su capacidad citotóxica dependen de la Interleucina 2 que segregan los T4.

Además de estas dos poblaciones de linfocitos T, existe un grupo de células que se denominan "asesinas" y que tienen la propiedad de eliminar distintos tipos de células, tales como neoplásicas fetales, infectadas por virus y algunas linfoides o hematopoyéticas normales.

Esta actividad citotóxica parece ser espontánea y no se requeriría un mecanismo de activación, por lo menos uno conocido hasta ahora.

La forma y el momento de acción de estas células no se conocen bien y están regulados por distintas citoxinas (ver más adelante). Los interferones Y son también mediadores importantes.

En algunos tratados estas células son consideradas como un tipo especial de linfocitos T. Tienen el aspecto de linfocitos granulares grandes.

Linfocitos B

Los linfocitos B o células B se forman en los mamíferos a partir de células de la médula ósea. Su diferenciación y maduración se hace en el hígado durante la vida fetal y en la propia médula ósea en la edad adulta. El linfocito se diferencia en forma gradual de célula pre B a célula B y, por último, a célula plasmática.

Paralelamente se organizan los genes de las cadenas pesadas y livianas de inmunoglobulinas.

El proceso de diferenciación de las células B consiste en el ajuste de los genes de cadenas pesadas de inmunoglobulinas, de manera que estas cadenas aparecen en el citoplasma de las células; a continuación se produce un ajuste entre las células y los genes de expresión de las cadenas livianas.⁽¹⁾

El paso de célula pre B a B está dado por la capacidad de las células para tener inmunoglobulinas en su superficie, las que actúan como receptores para la identificación de antígenos. Por último las células B se diferencian según sean capaces de producir las distintas inmunoglobulinas G, E, M, A o D.

En este estadio la célula B o célula plasmática, si es estimulada, está en condiciones de producir grandes cantidades de inmunoglobulinas.

Para la producción de inmunoglobulina M, la célula B no requiere de los linfocitos T pero sí los necesita para las otras inmunoglobulinas.

Para que una célula B comience su actividad se requiere:

1) Un estímulo antigénico que altere los receptores de la membrana de la célula (estos receptores son inmunoglobulinas); 2) un factor de crecimiento específico que proviene de las células T y 3) Interleucina 1 segregado por los fagocitos mononucleares. La actividad consiste en la proliferación de aquellas células B cuyos receptores de membrana coinciden con el antígeno. Esta última función de producción de anticuerpos también requiere otro factor proveniente de células T, de Interleucina 2 y de interferón (ver más adelante).

De todos estos fenómenos solo la activación de las células B es antígeno específica. Los demás mecanismos son comunes a todos los antígenos. La regulación de la producción de anticuerpos también tiene lugar con intervención de células T; se cree que se producen anticuerpos contra el propio anticuerpo ya formado y de esta manera se logra un equilibrio que tiende a evitar que una sola clase de células B productora de un anticuerpo determinado, consuma toda la energía o los nutrientes destinados a todo el complejo de anticuerpos.

La unión de anticuerpos con sus antígenos respectivos no lo destruyen de por sí. De eso se encargan otros sistemas, como el del complemento o los fagocitos.

Inmunoglobulinas

Son las proteínas del suero que tienen capacidad de actuar como anticuerpos. En el proteinograma por electroforesis se las encuentra casi en su totalidad en la banda gamma, por lo que muchas veces se las denomina también gammaglobulinas.

Ya se vio que se forman en las células B, cuando éstas llegan al estado denominado de célula plasmática.

Las inmunoglobulinas tienen dos funciones principales:

1) reconocer sustancias extrañas, 2) colaborar en la eliminación de las sustancias que hayan reconocido.⁽⁵⁾

En cada inmunoglobulina se deben considerar dos regiones distintas: una parte variable que se ocupa de reconocer al antígeno; sus variaciones se producen porque se debe adaptar a la multiplicación

dad del antígeno, y b) una parte constante que participa en la activación del complemento y otras funciones.

La molécula de inmunoglobulina tiene cuatro cadenas, dos pesadas y dos livianas. El lugar de fijación de un antígeno está compuesto de las partes variables de una cadena corta y otra larga, en el denominado fragmento N terminal. De manera que cada inmunoglobulina tiene dos lugares de fijación con el antígeno.

Las cadenas están compuestas de aminoácidos. Su ordenamiento es el mismo en todas las moléculas en la parte constante y muy diferente en la parte variable. Las cadenas están unidas entre sí y aun internamente por puentes bisulfúricos.

La acción de sustancias proteolíticas como la papaína provoca una destrucción de la molécula en la zona de la bisagra dejando dos fragmentos monovalentes denominados Fab y Fc. Con pepsina se forma un fragmento bivalente Fab y uno Fc.⁽⁵⁾

En el hombre se distinguen cinco clases diferentes de inmunoglobulinas.⁽⁶⁾

Inmunoglobulina G (IgG)

Es la más abundante en el suero humano. Puede haber diferentes subclases: IgG1, IgG2, IgG3, IgG4 que tienen distintas secuencias de aminoácidos en la región constante y en algunos casos diferentes funciones. Por ejemplo, la IgG1 y la IgG3 son iniciadores eficaces de la activación del complemento y en la interacción con los receptores de superficie de polimorfonucleares y monocitos. También participan en el fenómeno de citotoxicidad por su relación con los linfocitos.

Tiene una constante de sedimentación de 6.6 a 7 S y un peso molecular que varía entre 146.000 y 163.000.

La IgG es la responsable de la protección contra la mayoría de las enfermedades infecciosas, incluidas las virosis más comunes. Tiene posibilidad de atravesar la placenta y es la principal protección del feto y el recién nacido. Tiene capacidad neutralizante, de fijar el complemento, precipitante y aglutinante. Es la de mayor concentración en la respuesta secundaria.

Inmunoglobulina M (IgM)

Es la suma de cinco estructuras básicas del tipo de IgG, unidas entre sí por puentes bisulfúricos. Su peso molecular es 970.000 y su velocidad de sedimentación 19 S. En la corrida electroforética está ubicada en las B proteínas y la concentración en el suero es diez veces menor que la IgG.

La inmunoglobulina M es fijadora del complemento, es opsonizante y aglutinante pero escasamente precipitante.

Es la inmunoglobulina que se detecta más precozmente en la respuesta humana primaria. Si el antígeno es un polisacárido, los anticuerpos que se forman son principalmente IgM. No pasa la placenta. Por lo tanto, niveles altos de IgM específicos en el recién nacido presuponen una infección congénita y no un paso pasivo de Ig de madre a niño.

Inmunoglobulina A (IgA)

Después de la IgG es la de mayor concentración en el suero. Se presenta como monómero (una estructura básica de Ig) o como dímero. Su peso molecular puede ser de 160.000 o de 400.000. La constante de sedimentación es 7 S para el monómero y 11 S para el dímero.

En la corrida electroforética va junto con las B2 proteínas.

La IgA es producida por las células plasmáticas del tejido linfoide del tubo digestivo o derivadas de él.

Su acción es de suma importancia ya que muchos de los agentes infecciosos entran en el organismo por el tubo digestivo o las vías respiratorias, donde inician una respuesta inmune local en la que participa fundamentalmente la IgA. Por eso la inmunización oral o por aerosoles puede ser más eficaz que la efectuada por vía sistémica.

También podría ser importante en los sistemas genitourinario, lagrimal y salival.

La IgA no atraviesa la placenta, no fija el complemento, no es opsonizante y no tiene papel en la reacción alérgica. Es precipitante y aglutinante. Su principal función parece ser la neutralizante antiviral evitando la penetración de virus en las células.

El dímero de IgA o IgA secretoria se combina con una cadena polipeptídica de las células epiteliales de las glándulas de la superficie de las mucosas (pieza secretoria o fragmento secretor). La unión de IgA a la pieza secretora le confiere resistencia a la acción de enzimas proteolíticas.

Inmunoglobulina D (IgD)

Constituye una pequeña parte de las Ig del suero y no parece tener una función especial en la circulación. Sin embargo, podría tener suma importancia en el proceso de maduración de los linfocitos B y sería uno de los receptores de membrana que más rápidamente adquiere la célula pre B en el camino de transformarse en B.

Tiene un peso molecular de 170.000 y constante de sedimentación de 7 S.

Inmunoglobulina E (IgE)

Es la principal Ig asociada a reacciones alérgicas. Es el receptor principal de los antígenos en las células cebadas y en los basófilos.

La interacción de IgE y el antígeno provoca una liberación de histamina y otras sustancias modificadoras de los capilares, que provocan las manifestaciones clínicas de reacción alérgica. Podría actuar en los mecanismos de defensas antiparasitarias, sobre todo helmintos, ya que al liberar histamina facilitaría su eliminación. Su peso molecular es de 190.000 y su constante de sedimentación 8 S.

Resistencia natural y adaptativa o inmune

Así como la resistencia a las enfermedades puede ser natural o adquirida, los mecanismos de que se vale esa resistencia pueden ser también divididos en a) naturales y específicos y b) adaptativos o adquiridos; estos últimos son las respuestas inmunes de tipo humoral o celular con sus complejas relaciones.

Los mecanismos involucrados en la inmunidad natural son esencialmente los mismos responsables de la reacción no específica producida por el organismo como respuesta al daño tisular y que lleva al proceso de inflamación. Las células afectadas son los macrófagos. Los factores humorales (complemento, lisozima) tienen una limitada habilidad para reconocer y eliminar los agentes infecciosos.

Pero en la mayor parte de los casos la interacción de estos elementos es suficiente para la superación del problema.

En el caso de los virus, las células, ante una agresión por cualquier agente viral, segregan factores antivirales; el más conocido de ellos es el interferón. La reacción inflamatoria, junto con estos factores pueden, en muchas circunstancias, eliminar a los virus.

Interferón

El interferón (IFN) (en realidad sería mejor hablar de interferones ya que se han descrito tres tipos: α , β , γ) es un grupo de sustancias biológicas producidas por linfocitos, fibroblastos, macrófagos y aun células más indiferenciadas, ante una gran variedad de estímulos; el principal estímulo es la presencia de virus, pero otras sustancias pueden ser buenos

estímulos: fitohemaglutininas, polisacáridos, endotoxinas, polímeros sintéticos del ácido poliinosínico, colorantes básicos, rickettsias, mycoplasmas, protozoos y sustancias de bajo peso molecular.

El interferón fue descrito por primera vez por Issacs y Lindenman;⁽⁷⁾ la palabra viene de interferencia, lo que significaría la inhibición de la multiplicación de un virus cuando se produce una infección por dos virus al mismo tiempo.

Esta interferencia no es específica contra determinados virus sino que actúa contra una variedad de agentes virales. Sin embargo no se ha observado en cualquier combinación viral; dos virus pueden infectar y multiplicarse dentro de la misma célula (por ejemplo: vaccinia y herpes; sarampión y polio) en forma tan eficiente como en infecciones aisladas.

Las células pueden producir interferón en forma espontánea pero en cantidades mínimas. En cambio cuando son infectadas por virus se estimula el sistema de síntesis de interferón, que es secretado (previa glicosidación) en el líquido o espacio intercelular; allí se une a otra célula no infectada, en sitios específicos o receptores situados en la membrana celular.⁽⁸⁾⁽⁹⁾ Existen receptores comunes para los interferones α y β y otro para el γ .⁽¹⁰⁾ El interferón unido a su receptor provoca la síntesis de proteínas en la célula que impide la replicación viral, aun cuando no impida que el virus penetre en la célula y aun libere su ácido nuclear.

Se han identificado dos de estas proteínas inhibidoras celulares: una quinasa y una oligonucleótido-polimerasa, las que son sintetizadas cuando el interferón se une a los receptores y resultan activadas por la invasión del virus.

Los interferones son específicos de especie del huésped, y no específicos del virus.⁽¹¹⁾ Un mismo virus puede estimular la producción de interferones diferentes en distintas especies de animales.

En el hombre se han identificado tres tipos de interferón:

- a) α IFN producido por linfocitos ante una agresión viral o las otras sustancias ya comentadas.
- b) β IFN producido por células fibroblásticas ante una agresión viral.
- c) γ IFN producido por linfocitos T y también por células asesinas en presencia de un antígeno sensibilizante.

También se lo llama interferón inmune y, además de las funciones bloqueantes inespecíficas de la replicación viral, activa las propias células asesinas y a los macrófagos, e induce la proliferación de linfocitos B.

Case todos los genes que codifican los interferones humanos se encuentran en el cromosoma 9;⁽¹²⁾⁽¹³⁾ serían dieciséis genes para el IFN α , los que dan lugar

a fenotipos distintos (subtipos 1, 2, etcétera); para el IFN β se han detectado dos genes que codifican el β_1 y el β_2 y uno solo para el IFN γ , que se encuentra en el brazo largo del cromosoma 12.⁽¹⁴⁾

La presencia en las células de receptores para el interferón también es codificada por un gen (o genes) que ha sido ubicado en el cromosoma 21.

Además de su efecto antiviral, el interferón retarda en algunos casos la multiplicación de células normales o tumorales; de esta manera puede actuar como regulador del sistema inmune al inhibir o aumentar la síntesis de anticuerpos y potenciar la citotoxicidad de linfocitos activados;⁽¹⁵⁾ es decir que interviene junto con los linfocitos en la modulación de la respuesta inmunológica.

El interferón humano obtenido de linfocitos, una vez purificado, es una glicoproteína de peso molecular de alrededor de 18.500 dalton; según los subtipos los pesos moleculares pueden ser de 16.000 a 22.000 dalton.

Se ha logrado purificar el interferón hasta obtener una actividad antiviral específica mayor de 2 10 UI, por mg de proteína. De acuerdo con esto, su actividad biológica (1 UI) reside en 0.4 pg o 10 moléculas en una concentración de 10 M, lo que sugiere que muy pocas moléculas de interferón son necesarias para producir estado antiviral.

Complemento

Se aplica el nombre de complemento a un grupo de proteínas (se han identificado 18)⁽¹⁶⁾ que tienen muy importantes funciones tanto en la respuesta inflamatoria inespecífica como en las reacciones inmunológicas. Se habla más bien, actualmente, de sistema del complemento. El nombre deriva de que se trata de sustancias necesarias para "completar" la reacción del suero frente a agentes, bacterianos especialmente.

Las funciones más importantes del sistema del complemento son:

- aumentar la permeabilidad capilar, lo que permite la salida de células hacia la zona donde se producen las reacciones;
- atraer leucocitos y promover fagocitosis;
- inmovilizar las células en el lugar de la reacción;
- alterar la membrana celular y producir por este mecanismo la lisis y la muerte.

La detección de los niveles del complemento en el suero tiene valor para el diagnóstico y el tratamiento de pacientes con enfermedades en donde juegan mecanismos inmunológicos.

Hay dos vías de activación del sistema pero que terminan en una vía de activación final que es común.

La vía denominada clásica fue la primera que se

detectó. Las proteínas que participan de esta vía se denominan componentes y se simbolizan con la letra "C" y luego un número. Hay nueve de estos componentes, del C1 al C9.

La vía alternativa, filogenéticamente más primitiva, tiene proteínas que se representan mediante letras B, R y P.⁽¹⁷⁾

Además componen el sistema cuatro proteínas reguladoras: C1NF (inhibidor de C1), I (inhibidor de C4b/C3b), C4BP (proteína de unión de C4) y H (regulador del complejo C3b/Bb).

La vía clásica es activada por la unión de inmunoglobulinas con la superficie de antígenos. El componente C1 tiene tres moléculas distintas, el C1q, el C1r y el C1s. La primera molécula se une a la parte constante de la IgG. Cuando esto sucede, se activan los C1r y C1s que se escinden a sí mismos, a C4 (se escinden en C4a, C4b, C4c, C4d) y a C2 (se escinden en C2a y C2b). Juntos el C2a y C4b en presencia del magnesio escinden al C3 y al C5.

La escisión del C3 da lugar a C3a (que tiene acciones específicas) y a C3b que ayuda a la escisión del C5. El C5 se divide en C5a (con propiedades específicas) y el C5b que se combina sucesivamente en C6, C7, C8 y C9 conformando el C5b 6789.

La vía clásica tiene mecanismos de regulación que impiden que la reacción continúe indefinidamente, limitando por lo tanto la inflamación.

La vía alternativa es activada por algunas sustancias como polisacáridos de la cubierta de neumococos y bacterias gram negativas. El desdoblamiento de C3 se hace por activación del factor D. Este factor también divide el factor B en Ba y Bb; el Bb unido al C3b (C3b/Bb) continúa la escisión del C3 por la que se entra en la vía clásica. La estabilidad del complejo C3/Bb se cumple con la intervención de la proteína P (Proporidina) y el magnesio.

También este sistema está limitado por las proteínas reguladoras. Si éstas no existieran, la excesiva activación del complemento podría ocasionar daño vascular con hemorragias y coagulación intravascular difusa.

Las acciones biológicas de los distintos componentes, subcomponentes y factores del sistema de complementos son múltiples.⁽¹⁶⁾ El compuesto C3b/Bb provoca una quimiotaxis de leucocitos polimorfonucleares y monocitos, es decir, provoca la acumulación de estas células en el lugar de la reacción; el fragmento Bb induce también un aumento de monocitos en el mismo lugar; el C3a y el C5a son anafilatoxinas, es decir liberan histamina de los leucocitos basófilos y células cebadas y serotonina de las plaquetas; estos productos determinan una marcada acumulación de neutrófilos, eosinófilos y monocitos; el C5a también induce la liberación de enzimas lisosómicas de los neutrófilos (ver más adelante) aumentando la fagocitosis.

El complejo C5b 6789 induce a la citólisis por agresión a la membrana celular.

El C3 provoca también la solubilización y separación de complejos antígeno anticuerpo, los que se transforman en sustancias inertes que no provocan

lesión hística: esto lleva a la limitación de las inflamaciones.

Las distintas proteínas del complemento son sintetizadas en el hígado y para su acción se requiere, en múltiples pasos, la presencia de iones bivalentes Ca ++ y Mg ++.

Otras células que intervienen en la inmunidad celular

La hipersensibilidad retardada es la reacción inflamatoria que se produce en el lugar de activación de un antígeno, que comienza a raíz de la activación de los linfocitos o células T inmunes.⁽¹⁸⁾

La hipersensibilidad retardada no es inmediata, como lo es la respuesta de las inmunoglobulinas.

En los seres humanos la mayor parte de las células que infiltran las zonas de reacción de hipersensibilidad retardada son fagocitos mononucleares derivados de la sangre y no son antígenos específicos. Pero también se encuentran linfocitos T4 y T8, leucocitos polimorfonucleares, basófilos y cosmófilos.

Al comienzo de la reacción los fagocitos mononucleares entran en la zona de reacción. En el tejido, los monocitos ingieren el material extraño, lo degrada y lo presentan a los linfocitos T. En un primer momento los linfocitos T segregan un factor de liberación de histamina y serotonina por los mastocitos, lo que provoca aumento de la permeabilidad capilar. Esto permite la presencia de nuevas poblaciones de linfocitos T, los que a su vez segregan factores de inhibición de migración de monocitos y activadores de macrófagos (interferón, como ya se describió).⁽¹⁹⁾ El resultado es la acumulación de fagocitos mononucleares que tienen como propiedad la eliminación de material extraño. Mientras tanto como mecanismo de reacción específica los linfocitos T activan a los linfocitos B para la producción de anticuerpos contra el antígeno agresor, tal como se describió previamente.

Las reacciones de hipersensibilidad retardada no pueden tener efecto indefinido, ya que esto traería procesos inflamatorios cada vez más importantes y con capacidad de dañar al organismo total.

Para la limitación de la reacción, actúan también células T, tipo T8, y las células asesinas que por un lado inhiben la estimulación de las células T antígenoespecíficas y por otro inhiben la actividad de las células T ya estimuladas.

Células del sistema fagocítico mononuclear

En todo el organismo hay una serie de células que componen este sistema y que derivan de los monocitos circulantes.⁽¹⁸⁾

Los monocitos se forman en el hombre en la médula ósea, desde sus precursores el monoblasto y el promonocito.

Cuando la maduración se completa, pasan a la sangre como monocitos y en ella circulan alrededor de tres días, para después ir ubicándose en los tejidos (se cree que por azar) y se diferencian. Se encuentran así los histiocitos del tejido conjuntivo, las células de Kupffer en el hígado, los macrófagos serosos en la pleura y el peritoneo, la microglia en el sistema nervioso, los osteoclastos en los huesos.

La producción y liberación de fagocitos mononucleares está regulada por diferentes factores. Hay un factor estimulador de colonias, que induce la proliferación de monoblastos y promonocitos que es segregado por células T activadas, y otros macrófagos. Ya se ha comentado la actividad del interferón en la acción de los monocitos en el foco.

Los fagocitos mononucleares son capaces de ingerir y degradar una gran cantidad de sustancias extrañas, algunas en forma directa y otras que han sido preparadas por acción de los anticuerpos y del sistema del complemento. Son los productores de una gran cantidad de sustancias que intervienen en los procesos de inflamación y de inmunidad.

Secretan enzimas como hidrolasas lisosómicas, lisozima, proteasas, componentes del complemento (C1, C2, C3, C4, factores B,D,P) interferón, factor estimulante de colonias, interleucina 1, y distintos metabolitos del ácido araquidónico que incluyen prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos.

Todos estos productos son secretados por los fagocitos mononucleares por estímulos provenientes de la presencia de sustancias extrañas, endotoxinas bacterianas y linfocinas de células T (como el interferón).

Los fagocitos mononucleares una vez activados adquieren propiedades muy importantes, que les permiten aumentar su acción sobre elementos patógenos microbianos.

Esta actividad no es específica pero la producción de interferón por los linfocitos T sí lo es.

El modo de acción sobre los agentes es múltiple: por oxidación, por hidrolización, por destrucción proteica y por activación de la acción de los anticuerpos específicos.

La lisozima segregada por los fagocitos es una sustancia de gran importancia, que todavía no fue descrita con detalle; se trata de una enzima con capacidad para destruir (lisar) bacterias saprófitas y patógenas, atacadas previamente por los anticuerpos y el complemento. Junto con el interferón se los denomina antibióticos naturales. Se la encuentra en lágrimas, mucus nasal, saliva, suero,

clara de huevo y algunos hongos. Hidrolisa los enlaces del ácido N-acetylmuránico, disolviendo así la pared de las bacterias.

Antígeno

Se ha esquematizado la reacción o reacciones que en el organismo produce la presencia de una sustancia ajena a él; de ahora en más, se tratará de definir lo que se entiende por "sustancia extraña", que en el lenguaje inmunológico se conoce como antígeno; básicamente se dice de él que una vez inoculado en el organismo provoca la aparición de anticuerpos o inmunoglobulinas en el suero. Los antígenos tienen dos propiedades:

a) *Inmunogenicidad*: que es la capacidad de estimular la formación de sus correspondientes anticuerpos (inmunidad humoral) o producir cambios en la reaccionabilidad celular a través de linfocitos específicamente reactivos (inmunidad celular). Estos últimos incluyen el fenómeno de hipersensibilidad retardada.

b) *Reaccionan específicamente con los anticuerpos*. Es importante tener en cuenta estas dos características ya que existen sustancias denominadas haptenos que reaccionan específicamente con los anticuerpos correspondientes pero que carecen de la propiedad de inducir su formación.

Cada anticuerpo se acopla con una parte específica del antígeno. Esta zona del antígeno que reacciona con el anticuerpo recibe el nombre de *determinante antigénico* o *epitope*. Un antígeno puede tener varios epitopes distintos o idénticos. Más precisamente, los anticuerpos son específicos para los epitopes y no para la totalidad de la molécula antigénica.

Una gran variedad de macromoléculas pueden comportarse como antígenos: prácticamente todas las proteínas, muchos polisacáridos, nucleoproteínas, lipoproteínas, péptidos, así también como haptenos (que por sí mismos no son inmunogénicos) unidos a proteínas o péptidos.

La antigenicidad no es una propiedad intrínseca de estas moléculas, sino que depende del sistema biológico donde se introduce (una sustancia puede ser antigénica para una especie animal y no ser reconocida como extraña por otra) y de la vía de entrada al organismo.

Finalmente, es probable que ciertas sustancias hayan sido consideradas no inmunogénicas porque no se ha podido demostrar una reacción *in vitro* antígeno anticuerpo, pero en la medida en que se cuente con técnicas de detección de reacciones más sofisticadas, aumentará el número de sustancias consideradas inmunogénicas.

Desde el punto de vista de las enfermedades infecciosas, interesa que el anticuerpo, además de los rasgos ya señalados, sea protector, es decir, que reconozca el agente infeccioso del cual es parte el antígeno que lo generó, logrando su destrucción (fijación de complemento, fagocitosis) o bloqueando su acción patógena (bloqueo de unión a la célula de toxinas, etc.). Esto se ilustra en la siguiente experiencia sobre inmunogenicidad. El ratón blanco es muy sensible a la infección por neumococos. Si se lo inyecta con estas bacterias, aun en escasa cantidad, el animal morirá en dos o tres días aproximadamente. Sin embargo, si se le administra, junto a los neumococos, una cantidad muy pequeña de suero proveniente de un paciente convalesciente de neumonía, el ratón sobrevivirá. El suero tiene anticuerpos específicos. Esto es inmunogenicidad, la supervivencia del ratón como resultado de la acción de los anticuerpos es protección.

Vacunas

Los antígenos que revisten particular importancia para el propósito de este libro son los que se usan como vacunas, entendiéndose como tal a la suspensión de un agente infectante o parte de él que, administrado a un individuo susceptible, establece un estado de resistencia a la enfermedad que ese agente produce.

Esta práctica se denomina vacunación.

Y aprovecha dos elementos clave de la respuesta inmune: la especificidad y la memoria. Así como una vacuna puede ser definida por su capacidad de producir anticuerpos capaces de interactuar específicamente con un antígeno, se puede también considerar vacuna a una sustancia capaz de crear una memoria, de manera que el antígeno presente en un agente invasor pueda estimularla, posiblemente años o décadas después de su inoculación.⁽²⁰⁾

Los conocimientos acerca de la inmunología permitieron la concreción de vacunas contra diversos agentes patógenos. Si bien se logró la erradicación y el control de algunas enfermedades, ciertos microorganismos han mostrado poseer características que dificultan la generación de vacunas como la variación antigénica, la presencia de muchos serotipos, la integración del material genético al genoma de la célula huésped, la transmisión de la infección a través de células que pueden expresar o no los antígenos microbianos, la infección de las mismas células del sistema inmune. Las investigaciones actuales en el campo de la biología molecular, de la microbiología y la inmunología están proveyendo herramientas para sortear este tipo de

dificultades. Ellas están dirigidas no sólo a la elección y a la forma de presentación del antígeno que genere la respuesta protectora óptima, sino también al uso de adyuvantes, que activan las células presentadoras de antígenos, y a las distintas formas de liberación endógena de éstos.

Bacterias

Las bacterias, desde el punto de vista inmunogénico, son antígenos complejos, es decir, que una bacteria posee antígenos capaces, cada uno de ellos, de provocar respuesta inmunitaria no necesariamente protectora.

Esta complejidad antigénica que históricamente entorpecía la obtención de una respuesta específica, sumada a la diversidad de serotipos, aun entre una misma especie de bacterias, fue lo que llevó a dirigir la meta de su control, primero a la quimioterapia y luego a los antibióticos, los que resultaron eficaces en la mayor parte de los casos.

Algunas bacterias, como el *Proteus mirabilis*, el neumococo tipo 14 y el meningococo grupo B, comparten antígenos con el huésped, por lo que la distinción entre lo propio y lo ajeno puede ser difícil, lo que complica, consecuentemente, el control de la infección.

Pese a los inconvenientes mencionados, se han desarrollado y se investigan actualmente diferentes estrategias para lograr vacunas protectoras contra diferentes bacterias.

En el caso de las bacterias que ejercen su acción patógena mediante la liberación de exotoxinas, se han obtenido toxoides inactivos que generan anticuerpos que bloquean la acción de aquéllas. Ejemplos de esto lo constituyen los toxoides contra el tétanos y la difteria.

Muchas bacterias necesitan estar unidas a la célula para ejercer su efecto patógeno. Esto se lleva a cabo mediante "adhesinas" o a través de prolongaciones proteicas denominadas "pili". Ambas constituyen antígenos que son utilizados como vacunas. Este tipo de vacunas han sido ensayadas para bacterias como *Shigella*, *Neisseria gonorrhoeae* y *E. coli* enteropatógenas.⁽²¹⁾⁽²²⁾⁽²³⁾

Los factores de invasión bacterianos se encuentran generalmente codificados en plásmidos, que son moléculas de ADN que se replican en forma independiente del genoma bacteriano. Por manipulación genética se puede eliminar esta información y, de esta manera, obtener una bacteria que no es patógena pero sí es antigénica. A la inversa, en lugar de generar anticuerpos contra la bacteria portadora de esta información, se pueden generar anticuerpos contra los factores que los plásmidos codifican. Esto se logra introduciendo

los plásmidos en bacterias no patógenas. La bacteria expresa los factores de invasión, genera anticuerpos contra éstos, pero no enferma al individuo. Este tipo de vacunas se ha desarrollado para *Salmonella*, *E. coli* enteropatógeno y *Shigella*.⁽²³⁾

Finalmente se puede producir una bacteria atenuada, deficitaria en un metabolito por bloqueo en algún paso de su síntesis. Esta bacteria se reproduce en forma muy lenta sin provocar enfermedad por la baja cantidad en que se encuentra en el organismo pero estimula constantemente al sistema inmune.⁽²⁴⁾

Todos estos tipos de vacunas se basan en la administración de bacterias vivas, que son mucho más eficaces que las realizadas con bacterias muertas.

Otro tipo de vacuna antibacteriana se basa en la administración de un antígeno purificado de la bacteria. Ejemplo de esto son los polisacáridos de *Hemophilus influenzae* tipo B, *Neisseria meningitidis* grupos A, C, Y, W135 y neumococos. Estas vacunas han mostrado ser eficaces en la prevención de las meningitis. Dentro de este tipo de vacunas se encuentran las que se basan en la proteína M de los estreptococos, que son fibras que se prolongan en la superficie de estas bacterias y cuya respuesta produce opsonización, es decir, las hace susceptibles a la ingestión y posterior destrucción por parte de las células fagocíticas del sistema inmune.

Virus

Los virus son microorganismos muy pequeños cuyo diámetro varía entre 20 y 300 nm. Están constituidos fundamentalmente por una molécula de ARN o ADN cubierta por una concha proteica. Esta cubierta está destinada a proteger y estabilizar el ácido nucleico de los agentes ambientales y a facilitar la adhesión y penetración en la célula. Algunos virus poseen una estructura más complicada, pues cuentan con una envoltura lipoproteica y glucoproteica. En estas estructuras se encuentran los antígenos de utilidad en la confección de vacunas.

Estos microorganismos necesitan penetrar en las células huésped para proliferar. Normalmente la infección comienza con la invasión local de una superficie epitelial donde se replica para después producir la infección en el órgano blanco. Los anticuerpos solo son capaces de unirse al virus extracelular, su acción se limita en el plasma y los líquidos histicos, y en el caso de la inmunoglobulina A (IgA) en la superficie de los epitelios. Los anticuerpos fijadores de complemento pueden causar la lisis de las células que transportan antígenos víricos. Por otro lado, la inmunidad mediada por célu-

las (T citotóxica fundamentalmente) es efectiva contra los virus intracelulares. De esta manera se observa que en la respuesta a la infección vírica interviene tanto la inmunidad humoral como la celular, casi completamente dependiente de las células T, incluso para la respuesta de anticuerpos.⁽²⁰⁾

Las vacunas virales clásicas son de dos tipos: las atenuadas y las inactivadas. Las primeras limitan la proliferación viral y remedan, en cuanto a la estimulación antigénica, la infección natural, aumentando por este mecanismo las defensas generales de todo el organismo, incluso las defensas locales. Una desventaja de las vacunas con virus vivos son las variaciones genéticas que pueden sufrir en el tiempo. Esto es particularmente importante en los virus cuya genoma es ARN, los cuales poseen una alta variabilidad genética. Un ejemplo de esto lo constituye la observación de la aparición de revertantes patógenas en el virus de la vacuna Sabin. La inestabilidad genética de los ARN dificulta también el desarrollo de vacunas por la variabilidad antigénica que implica. El virus de influenza es un ejemplo de este fenómeno.

Por otro lado, las vacunas con virus vivos suelen producir reacciones adversas o enfermedad, generalmente en forma leve.

Las vacunas con virus muertos o inactivadas preparadas con el total del virión, provocan una respuesta dirigida fundamentalmente a los antígenos de superficie, con lo que impiden la penetración en el interior de las células.

Ultimamente, los avances en técnicas de manipulación genética han permitido la expresión de antígenos virales puros en microorganismos. El ejemplo más saliente es la vacuna recombinante contra la Hepatitis B.⁽²⁵⁾ Una de las dificultades que presentan estas

vacunas es que no siempre la conformación que tienen los antígenos purificados es la misma que en virión completo, por lo que se producen cambios en su antigenicidad.

Un sistema que se está investigando con asiduidad es la expresión de antígenos virales en el virus vacinia. Se obtiene de esta manera un virus de vacinia atenuado con los antígenos virales de interés en su superficie. Con este sistema se tiene la ventaja de producir una infección viral y presentar los antígenos en forma adecuada al sistema inmunológico.⁽²⁶⁾ Otros intentos consisten en la obtención de antígenos sintéticos de algunos virus, pero estas experiencias son aún preliminares.

Protozoarios y helmintos

Los parásitos infectan a gran parte de la población mundial, fundamentalmente de zonas tropicales, por lo que representan un importante problema sanitario.

Los protozoarios y helmintos son mayores que otros agentes infecciosos como los virus y las bacterias. Sus ciclos vitales son muy complejos y en algunos casos dependen de un vector para la transmisión de un huésped a otro. El hecho de poseer mayor tamaño implica la existencia de mayor número y calidad de antígenos. Además, generalmente la expresión de estos antígenos varía según la fase del ciclo en que se encuentra el parásito. Si sumamos a estos fenómenos la facultad que tienen muchos parásitos de eludir la respuesta inmunológica del huésped variando la expresión de sus antígenos, se observa lo dificultosa que se hace la confección de una vacuna efectiva, que debería producir una respuesta tanto a nivel celular como humoral, ya que ambos mecanismos son necesarios para el control de estas infecciones.

REFERENCIAS

- 1) Stobo J.D. "La respuesta inmune". En Stein J.H. *Medicina interna*, Salvat Editores SA, 2a. Edición española, Barcelona, p. 1183, 1985.
- 2) Dinarello C.A., "An update on human interleukin 1 from molecular biology to clinical relevance", *J. Clin. Immunol.* 5: 287, 1985.
- 3) Rabb., "Interleukin 2: The molecule and its function", *Immunol. Today* 5: 203, 1984.
- 4) Gillis S., "Interleukin 2: Biology and biochemistry", *J. Clin. Immunol.* 3: 1, 1983.
- 5) Bennett J.C., "Inmunoglobulinas: estructura y genética" en Stein J.M. *Medicina interna*, Salvat Editores SA, 2a., Edición española, Barcelona, p. 1190, 1985.
- 6) Stiehm E.R. "Standard and special human serum globulins as therapeutic agents", *Pediatrics* 63: 101, 1979.
- 7) Isaacs A., Lindenman J., "Virus interference 1", *The interferon*, Proc. R. Soc. Lond. Biol. 147: 258, 1957.
- 8) Ankel H., Chany C., Galliot B. *et al.*, "Antiviral effect of interferon covalently bound to sepharose", Proc. Natl. Acad. Sci. USA 70: 2360, 1973.
- 9) Friedman R.M., "Interferon binding: the first step in establishment of antiviral activity", *Science* 156: 1760, 1967.
- 10) Branca A.A., Baglioni C., "Evidence that types I and II interferons have different receptors", *Nature* 294: 768, 1982.
- 11) Steward W.E. II, Blalock J.E., Burke D.C. *et al.*, "Interferon nomenclature" (letter). *J. Immunology* 125: 2353, 1980.
- 12) Seghal P.B., "The interferon gene", *Biochem. Biophys. Acta* 695: 17, 1982.
- 13) Borden E.C. "Progress toward therapeutic application of interferons 1979-1983", *Cancer* 54: 2770, 1984.
- 14) Trent J.M., Olson S., Lawn R.M., "Chromosomal localization of human leukocyte, fibroblast and immune interferon genes by means of *in situ* hybridation", *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 79: 7809, 1982.
- 15) Targan S., Dorey F., "Interferon activation of pre-spontaneous killer cells (cells pre-k) and alteration in kinetics of lysis of both pre-sk and active-sk cells", *J. Immunol.* 124: 2157, 1980.
- 16) Ruddy S., "Complemento". En Stein J.M., *Medicina interna*, Salvat Editores SA, 2a. Edición española, Barcelona, p. 1195, 1985.
- 17) Pangburn M.K., Muller-Eberhard H.J. "The alternative pathway of complement", *Springer Seminars Immunopathol.* 7: 163, 1984.
- 18) Moreno J., Lipsky P.E., "Inmunidad celular". En Stein J.M., *Medicina interna*, Salvat Editores SA, 2a. Edición española, Barcelona, p. 1198, 1985.
- 19) Adams D.O., Hamilton T.A., "The cell biology of macrophage activation", *Annu. Rev. Immunol.* 2: 283, 1984.
- 20) Roit I., Brostoff J., Male D., *Immunology*, Edited by Gower Medical Publishing Ltd., Londres, 1986.
- 21) Mills S.D. *et al.*, "Analysis and genetic manipulation of Shigella virulence determinants for vaccine development", *Vaccine* 6: 116, 1988.
- 22) Bergstrom S. *et al.*, "Pili control mechanisms in *N. gonorrhoeae*", *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 83: 3890, 1986.
- 23) Levine M.M. *et al.*, "New knowledge on pathogenesis of bacterial enteric infections as applied to vaccine development", *Microbiol. Rev.* 47: 510, 1983.
- 24) Beachey E.H. *et al.*, "Type specific protective immunity evoked by synthetic peptide of *S. pyogenes* M protein", *Nature*, Londres, 292: 457, 1981.
- 25) McAleer *et al.*, "Human hepatitis B vaccine from recombinant yeast", *Nature* 307: 178, 1984.
- 26) Moss B. *et al.*, "Roles of Vaccinia virus in the development of new vaccines", *Vaccine* 6: 161, 1988.

3. CONTRAINDICACIONES GENERALES DE LAS VACUNAS E INDICACIONES ESPECIALES

*José A. Bodino**

*Guillermo Roccatagliata***

Las vacunas elaboradas en los últimos años en general son efectivas y seguras, aunque en ocasiones provocan reacciones indeseables, que deben ser conocidas por todos los interesados en los problemas de salud pública, para evitar el desprestigio de estas excelentes armas con que cuenta la medicina moderna.

La meta final de estudio, desarrollo y aplicación de una vacuna es obtener el más alto grado de protección con el mínimo de reacciones secundarias. Una vez aprobada una vacuna para su uso masivo, su aplicación en la práctica diaria permite establecer su real efectividad, detectar los fenómenos adversos, determinar las contraindicaciones absolutas y relativas y verificar la duración cierta de la protección que ofrece, factores estos que pueden hacer variar los conceptos iniciales sobre su utilidad y seguridad, y que permiten su perfeccionamiento posterior (por ejemplo, modificaciones del antígeno, del líquido diluyente, de las sustancias preservativas y estabilizadoras, los antibióticos agregados, adyuvantes, etc.). De lo anterior resulta que es deber de todo médico observar los resultados de las vacunas corrientemente utilizadas y registrar las reacciones adversas que puedan provocar, así como informar de estos casos a las autoridades encargadas del control epidemiológico regional.

Ninguna vacuna está libre de efectos adversos ni tampoco estos últimos pueden ser anticipados en todas sus variables, especialmente en el caso de nuevas vacunas experimentadas en forma limitada durante el periodo previo a su aprobación.

Algunas vacunas poseen propiedades intrínsecas que causan efectos colaterales no deseables en los sujetos receptores, por lo común sólo de severidad leve a moderada, transitorios y que rara vez producen secuelas permanentes. Ejemplos típicos son la hipertermia o la irritación local posterior a la administración de vacuna DTP o la aparición de

fiebre o exantema después de aplicar la vacuna antisarampionosa. Estos efectos son inevitables porque se deben a características del antígeno inmunizante o de algún componente de la vacuna.

En rarísimas ocasiones las reacciones son graves; un ejemplo de esta situación puede ser la encefalitis asociada con el componente pertussis de la vacuna DTP (1 cada 100.000 vacunados) o la poliomiелitis secundaria al empleo de vacuna oral, que ocurre aproximadamente en un caso cada 8,7 millones de dosis de vacuna distribuidas.⁽¹⁾

A propósito de esta última situación, se debe tener en cuenta que la parálisis puede ocurrir directamente en el receptor de la vacuna o en un conviviente. En este último caso el riesgo es de 1 en 5 millones de dosis distribuidas. Los individuos inmunocomprometidos expuestos al virus vaccinal por contacto con un vacunado o por haber recibido ellos mismos la vacuna tienen más riesgo de desarrollar enfermedad paralítica.

La aparición de síntomas clínicos adversos posteriores a la vacunación no está relacionada siempre con este hecho en forma causal. Es deber del médico intentar por todos los medios confirmar o descartar la relación entre la patología que observa y la vacuna empleada, con el fin de preservarla de críticas o temores infundados.

La recomendación adecuada a cada paciente en cuanto a vacunación, resulta del balance riesgo beneficio, es decir de las ventajas a obtener con esta práctica,⁽¹⁾ sus efectos adversos y las relaciones imputables al huésped, comparados con el riesgo del paciente de padecer la enfermedad natural.⁽²⁾

Esquemáticamente, los accidentes posvaccinales pueden ser clasificados en dos grupos: a) las reacciones propiamente dichas inherentes a ciertas vacunas, generalmente benignas, que producen desórdenes efímeros y un malestar pasajero y que

* Médico pediatra. Jefe de la Unidad 7 de Clínica Pediátrica. Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez. Buenos Aires. Argentina.

** Médico principal de Clínica Pediátrica del Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan. Buenos Aires. Argentina.

son frecuentes; b) las complicaciones anormales, severas,⁽³⁾ que producen una invalidez temporaria o definitiva, en ocasiones con secuelas graves y que son excepcionales.⁽⁴⁾⁽⁵⁾⁽⁶⁾⁽⁷⁾

La recomendación de cada vacuna parte de la descripción de estas situaciones potenciales, e intenta dar a cada paciente el máximo de seguridad mediante indicaciones precisas sobre dosis, vías de administración, intervalo entre las dosis, y la especificación de situaciones que requieren precauciones especiales o que contraindican en forma absoluta una vacuna determinada.

En términos generales, hay acuerdo en posponer las vacunaciones en pacientes con afecciones infecciosas agudas con fiebre alta, enfermedades eruptivas, lesiones generalizadas de piel, vómitos, diarreas, etc. Las enfermedades banales no febriles no contraindican el uso de vacunas. Este concepto es particularmente importante en niños con afecciones leves de vías aéreas superiores en los cuales el riesgo de la vacunación es mínimo o nulo. Por lo tanto, los niños deben ser vacunados aun cuando padezcan estas enfermedades banales. La conducta contraria trae como consecuencia un sinnúmero de niños con vacunaciones incompletas y por ende susceptibles de contraer determinada enfermedad.⁽⁸⁾

No conviene inmunizar durante un cuadro clínico febril, que si bien puede ser de carácter banal, no está exento de ser el comienzo de una enfermedad más grave. Realizar una inmunización durante estos procesos febriles puede generar dudas en caso de agravamiento del cuadro e imputarse este hecho a la vacuna administrada. Esta situación debe ser evitada. La conducta a seguir en estos casos es insistir en que el niño se vacune tan pronto como haya superado su cuadro infeccioso febril.

Las vacunas a virus vivos atenuados constituyen un factor de riesgo en pacientes con inmunodeficiencias por defectos congénitos o enfermedades activas del sistema linfóide o reticuloendotelial; asimismo, el tratamiento inmunosupresor con esteroides, antimetabolitos o las radiaciones hacen que el huésped sea potencialmente susceptible a una replicación viral excesiva. En esos casos en lugar de vacunas a virus vivos se deben usar vacunas inactivadas o gammaglobulinas específicas o inespecíficas.

En el niño inmunosuprimido, varios son los factores a tener en cuenta: 1) la enfermedad subyacente; 2) la modalidad y la dosis de los inmunosupresores recibidos; 3) el tiempo y la repetición de las dosis; y 4) las enfermedades infecciosas previas y la historia inmunitaria.

Cuando la terapéutica inmunosupresora se sus-

pende, particularmente en los casos de pacientes con leucemia en remisión, se pueden administrar vacunas a virus vivos; el tiempo que se debe esperar desde la suspensión de la quimioterapia hasta la aplicación de la vacuna es motivo de controversia, si bien se acepta que de tres a seis meses es un lapso prudente. Sin embargo, este intervalo puede variar de acuerdo con las características de la terapia inmunosupresora, la enfermedad de base y otros factores. Por esto en ocasiones no es posible definir con precisión el período adecuado entre el cese de la terapia y la indicación exenta de riesgos de las vacunas.⁽⁹⁾ Por ejemplo es posible la inmunización contra la influenza y la varicela en niños con cáncer, tres o cuatro semanas después de suspendida la quimioterapia, cuando el recuento de polinucleares y linfocitos sea mayor de 1.000/mm³.⁽¹⁰⁾

Los contactos cercanos inmunológicamente normales de pacientes inmunosuprimidos, podrían ser causa de riesgo para estos enfermos si reciben vacuna oral a poliovirus atenuados, por su posible transmisibilidad; no ocurre así con las otras vacunas a virus vivos.

Un comentario especial merece la vacuna anti-varicelosa a virus vivos que se puede aplicar a niños con cáncer, en quienes el riesgo de la infección natural sobrepasa largamente el vinculado con el virus vaccinal.⁽¹⁰⁾⁽¹¹⁾

Dada la importancia actual del problema sanitario creado por el *síndrome de inmunodeficiencia adquirida*, es conveniente señalar algunos aspectos vinculados con la inmunización en estos pacientes. En primer lugar, cabe subrayar que niños infectados en la etapa perinatal con el virus HIV, que antes de conocerse el diagnóstico recibieron vacuna Sabin oral, DPT o MMR, no han presentado complicaciones vinculadas con estas inmunizaciones.⁽¹²⁾ Aunque se necesita más experiencia al respecto, sobre la base de los datos recogidos hasta el presente se considera que los portadores pueden recibir vacunas antisarampionosa, antirubeólica y antiurliana. Las restantes vacunas a virus o bacterias vivos requieren evaluaciones futuras.⁽¹²⁾

Se recomienda no administrar vacunas a virus o bacterias vivos (MMR, Sabin, BCG) a niños con SIDA sintomático.⁽¹²⁾ En cambio, pueden recibir vacuna antipoliomielítica inactivada, DPT, vacuna antihepatitis B, o antiinfluenza teniendo en cuenta que la inmunización puede ser menos efectiva que en pacientes normales.

Como ya se indicó, la vacuna Sabin no debe ser administrada a convivientes de pacientes con SIDA, debido al mayor riesgo de parálisis por virus vaccinal para el paciente inmunocomprometido.

Los niños con enfermedades neurológicas pre-

sentan un problema especial en relación con las inmunizaciones. En general, las enfermedades neurológicas estabilizadas no contraindican la administración de vacunas; por ejemplo, un niño que presenta una hidrocefalia compensada o que ha sufrido una hipoxia severa en el período neonatal y que padece una parálisis cerebral residual, puede ser vacunado sin riesgos. En los casos en que la enfermedad neurológica es progresiva, con una sintomatología cambiante, la inmunización está contraindicada. Así, el niño que padece una encefalitis progresiva no debe recibir las inmunizaciones de rutina. Por otra parte, las personas que han padecido poliomielitis por un tipo determinado no están inmunes a los otros tipos de poliovirus; en estos casos se deben vacunar pero se prefiere administrar vacuna a poliovirus inactivado.

La vacuna antioqueluchosa asociada con toxoide tetánico y diftérico (DPT) provoca reacciones colaterales en alrededor del 50% de los niños vacunados, tales como fiebre de 38°C, dolor local, irritabilidad; en el 30% provoca decaimiento, en el 21% anorexia, en el 6/9% enrojecimiento o tumefacción local, y en el 1% llanto prolongado y persistente de 3 a 21 horas de duración, episodio durante el cual el niño está inconsolable. Estas reacciones ocurren habitualmente dentro de las 48 horas siguientes a la vacunación, ceden espontáneamente sin dejar secuelas y no requieren tratamiento excepto analgésicos o antitérmicos.⁽¹³⁾⁽¹⁴⁾⁽¹⁵⁾ Estos pacientes pueden continuar su programa de vacunación en forma normal, incluyendo la vacuna antioqueluchosa.

Debemos diferenciar de las anteriores, las reacciones graves secundarias a una dosis de DPT, tales como convulsiones (1/110.000) y signos neurológicos focales o alteraciones de la conciencia que constituyen una contraindicación absoluta para futuras dosis de vacuna antioqueluchosa. ⁽⁴⁾⁽⁷⁾⁽¹³⁾⁽¹⁶⁾⁽¹⁷⁾⁽¹⁸⁾⁽¹⁹⁾

La lectura de estas reacciones adversas provocadas por la vacuna DPT puede generar dudas en el lector con respecto a la aplicación sistemática de esta vacuna. Sin embargo, las ventajas de la vacunación rutinaria con DPT ⁽²⁰⁾⁽²¹⁾⁽²²⁾⁽²³⁾ superan siempre con creces los riesgos que, por otra parte, solo excepcionalmente son graves. La coqueluche está asociada con alteraciones del sistema nervioso central con mucha mayor frecuencia que la vacuna DPT.

Una conducta negativa con respecto a esta inmunización como la adoptada en Japón, descrita por Kanai,⁽²⁴⁾ llevó a un aumento del número de casos de pertussis de 1.084 notificaciones en 1975 a 13.092 notificaciones en 1979, con un total de 31.730 casos en el lapso 1975-1979. En Inglaterra y Gales, una comunicación de Pollard ⁽²⁵⁾ registra

un porcentaje de aplicación decreciente de esta vacuna que llega a 30% de la población infantil, lo cual provoca un incremento de casos que en el lapso 1974-1976 es de 25.135, y llega a 99.438 en el período 1977-1979. Koplan ⁽²⁾ estima que si no existieran programas de inmunización, habría un incremento de 71 veces en los casos de pertussis, y se cuadruplicaría el número de defunciones. Insiste en la continuación de los planes de vacunación con DPT y en estimular trabajos de investigación tendientes a lograr el desarrollo de una vacuna con menores efectos colaterales.

Una nueva vacuna acelular antipertussis que contiene antígenos proteicos parcialmente purificados, hemaglutinina filamentosa y un factor promotor de linfocitosis ha sido desarrollada en Japón. Comparando su inmunogenicidad y reactogenicidad con las de la vacuna convencional, se comprobaron elevaciones equivalentes de títulos de aglutininas y anticuerpos; en cambio, la incidencia de reacciones secundarias fue mucho menor para la vacuna acelular.⁽²⁶⁾⁽²⁷⁾⁽²⁸⁾⁽²⁹⁾ Es posible que esta vacuna reemplace en un futuro cercano a la que se usa actualmente.

Indicaciones especiales

Con la sola excepción de la vacuna oral a poliovirus, las inmunizaciones no constituyen un riesgo sustancial para familiares, guardadores o adultos en general que convivan con niños recientemente vacunados.

Las inmunizaciones de *niños prematuros* presentan el problema de que es incierta la edad más apropiada para comenzarlas. La práctica común es ignorar la edad gestacional y aplicar las vacunas en las dosis habituales, de acuerdo con el calendario vigente en cada país.⁽³⁰⁾

La vacuna oral a poliovirus plantea en estos casos un problema especial, ya que su administración en prematuros internados en unidades neonatológicas pueden presentar un riesgo para otros infantes susceptibles.⁽²⁾ De todos modos, esta consideración no es válida para un prematuro normal al cuidado de sus padres en su hogar, a quien se le debe administrar la vacuna siguiendo el calendario habitual, según la edad cronológica.⁽³⁰⁾

El paciente esplenectomizado presenta un riesgo aumentado de bacteriemia fulminante asociado a una alta tasa de mortalidad. El germen causal más frecuente es el neumococo, hecho que justifica una vacunación preventiva, preferentemente antes de la esplenectomía. Aunque el análisis de los resultados de esta inmunización es contradictorio, son numerosos los autores que insisten sobre la eficacia de la vacu-

nación antineumocócica en el esplenectomizado.⁽³¹⁾
(32)(33)(34)(35)

Por otra parte, es importante señalar que la vacunación con virus vivos atenuados está contraindicada en los esplenectomizados.

En la bibliografía pediátrica hay numerosas referencias a la frecuencia relativa de las enfermedades infecciosas en pacientes diabéticos; por lo tanto, los niños y jóvenes diabéticos deben ser inmunizados regularmente. La respuesta de los diabéticos al antígeno es la misma que en sujetos normales.

Existe cierto consenso en el sentido de que el diabético debe ser inmunizado con la condición de que su diabetes esté bien controlada y su estado general sea satisfactorio.⁽³⁶⁾⁽³⁷⁾

Aunque la infección neumocócica no parece ser más frecuente en los diabéticos controlados que en los sujetos sanos,⁽³⁷⁾ es bien sabido que esta infección aumenta el riesgo de mortalidad en los diabéticos, con o sin cetoacidosis. Estudios realizados por diferentes autores sugieren la inocuidad de la vacunación antineumocócica en los diabéticos. Además, las tasas de seroconversión registradas en éstos son comparables con las de los grupos controles.⁽³⁶⁾⁽³⁷⁾⁽³⁸⁾⁽³⁹⁾

El niño alérgico presenta problemas que deben ser tenidos en cuenta. Con los métodos actuales de purificación, merced a los cuales solamente se conservan los antígenos dotados de poder inmunogénico, las reacciones alérgicas, así como los efectos secundarios de una vacunación son excepcionales.⁽⁴⁰⁾⁽⁴¹⁾

Sin embargo, con el fin de reducir el riesgo de accidentes, es necesario conocer los constituyentes y el medio de cultivo de cada vacuna susceptible de provocar una reacción alérgica.

Pueden existir reacciones alérgicas al huevo o a antígenos derivados de cultivos de huevos embrionados (vacuna de la influenza, fiebre amarilla, rabia, tífus), sensibilidad al mercurio en receptores de preparados de gammaglobulina,⁽⁴²⁾ reacciones alérgicas inducidas por antibióticos (como la neomicina), que forman parte de distintas vacunas (antirubeólica, antisarampionosa, antiurliana) o hipersensibilidad a algún componente del agente inmunizante. Las reacciones adversas inmediatas, presumiblemente alérgicas, de tipo eritematoso o urticariano, o reacciones de hipersensibilidad en el aparato respiratorio son raras. Dentro de los elementos constituyentes de este tipo de vacunas, las proteínas del huevo son la causa más frecuente. Antecedentes de hipersensibilidad anafiláctica al huevo (edema de labios o lengua, síntomas respiratorios de tipo asmático o colapso) contraindican la vacunación. Una guía útil consiste en evaluar si el paciente puede o no ingerir un huevo sin sufrir síntomas alérgicos. En caso de que estos síntomas aparezcan, la vacunación está contraindicada.

Pero en general puede afirmarse que serán muy raros los casos en que el médico deba diferir o suspender la aplicación de vacunas por causas alérgicas.

Los niños desnutridos generalmente no constituyen una contraindicación formal a las inmunizaciones; por el contrario, habida cuenta de la alta morbilidad y mortalidad de las enfermedades infecciosas en estos pacientes, su prevención debe constituir un pilar fundamental de cualquier programa sanitario.⁽⁴³⁾⁽⁴⁴⁾

Las inmunoglobulinas presentan reacciones adversas,⁽²³⁾⁽³²⁾ razón que sumada a su alto costo, indica que solo se deben administrar en aquellas situaciones clínicas en las que su eficacia ha sido claramente establecida, y quedan contraindicadas en los casos dudosos o de no reconocida utilidad terapéutica. En ocasiones, estas reacciones son moderadas y transitorias; en otras, raras, severas y progresivas. Ya que es imposible determinar el curso individual de cada paciente, la terapéutica de la anafilaxia debe ser rápidamente instituida, administrando epinefrina y antihistamínicos.⁽⁴⁵⁾⁽⁴⁶⁾

Considerando que las inmunoglobulinas pueden interferir con una buena respuesta inmunitaria a las inmunizaciones a virus vivos, estas vacunas deben ser administradas con un intervalo no menor de tres meses a los pacientes que hayan recibido gammaglobulinas, plasma o sangre total.⁽²⁾⁽²⁶⁾⁽⁶⁶⁾

Resumen de contraindicaciones

Como corolario, se resumirán las contraindicaciones generales de las vacunas.

1. Enfermedades infecciosas agudas con fiebre alta; trastornos gastrointestinales severos.
2. Enfermedades eruptivas.
3. Lesiones generalizadas de piel (contraindicación que era especialmente válida para la vacunación antivariólica, actualmente suspendida).
4. Inmunodeficiencias congénitas o adquiridas.
5. Tratamiento con antimetabolitos, esteroides o radiaciones.
6. Alteraciones graves del sistema nervioso central consecutivas a la aplicación de una de las dosis correspondientes a una determinada vacuna.
7. Enfermedades neurológicas evolutivas.
8. Peso inferior a 2,500 kg, en particular para la vacuna BCG.

REFERENCIAS

- 1) Fox J.P., "Eradication of poliomyelitis in the United States: A commentary on the Salk review". *Rev. Infect. Dis.* 2: 277, 1980.
- 2) Koplan J.P., Schoenbaum S.C., Weinstein M.C. et al. "Pertussis vaccine: an analysis of benefits, risks and costs". *N. Engl. J. Med.* 310: 906, 1979.
- 3) Hirtz D.G., Nelson K.B., Ellen J.H., "Seizures following childhood immunization". *J. Pediatr.* 102: 14, 1983.
- 4) Baldellou Vázquez A.G., Brufau A., Pastor Mouron I., Tamparillas S.M., "Inoculación con vacuna pertussis y complicaciones neurológicas", *An. Esp. Ped.* 13: 361, 1980.
- 5) Gaebler J.W., Kleiman M.B., Frech M.L., et al., "Neurologic complications in oral polio vaccine recipients", *J. Pediatr.*, 108: 878, 1986.
- 6) Kulen Kampf M, Schwartzman J.S., Wilson J., "Neurological complications of pertussis inoculations", *Arch. Dis. Child.* 49: 46, 1974.
- 7) Miller O.L., Ross E.M., Aldersdale R. et al., "Pertussis immunization and serious acute neurological illness in children", *Br. Med. J.* 282: 1595, 1981.
- 8) Marks J.S., Halpin T.J., Irium J.J., et al., "Risk factors associated with failure to receive vaccinations", *Pediatrics* 64: 304, 1979.
- 9) Peltola H., Heinonnen O.P., "Frequency of true adverse reactions to measles-mumps-rubella vaccine. A double-blind placebo-controlled trial in twins", *Lancet* 1: 939, 1986.
- 10) Brunnell P.A., Geiser C.F., Novelli V. et al., "Varicella-like illness caused by live varicella vaccine in children with acutelymphocytic leukemia", *Pediatrics* 79:922, 1987.
- 11) Health R.B., Malpas J.S., Kangro H.O., et al., "Efficacy of varicella vaccine in patients with solid tumores", *Arch. Dis. Child.* 62: 569, 1987.
- 12) ACIP Report, "Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee: Immunization of children infected with Human T Lymphotropic Virus type III/Lymphadenopathy-Associated Virus", *Ped. Infect. Dis. J.* 6: 209, 1987. *MMWR* 35: 595, 1986.
- 13) Barkin R.M., Pichichero M.E., "Diphtheria-pertussis-tetanus vaccine. Reactogenicity of commercial products", *Pediatrics* 63: 256, 1979.
- 14) Cody C.L., Baraff L.J., Cherry J.D., et al., "Nature and rates of adverse reactions associated with DTP and DT immunization in infants and children", *Pediatrics* 68: 650, 1981.
- 15) Griffith A.H., "Reactions after pertussis vaccine: a manufacturer's experience and difficulties since 1964", *Br. Med. J.* 1: 809, 1978.
- 16) American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases. "Family history of convulsions in candidates of immunization with pertussis containing vaccines (diphtheria, pertussis, tetanus)", *Pediatrics* 80: 743, 1987.
- 17) Anderson I., Morris D., "Encephalopathy after combined diphtheria-pertussis inoculation", *Lancet* 1: 537, 1950.
- 18) Katz S.L., "Controversies in immunization", *Ped. Infect. Dis. J.* 6: 607, 1987.
- 19) Mortimer E.A. Jr., "Pertussis immunization. Problems, perspectives, prospects", *Hosp. Practice* 15: 103, 1980.
- 20) American Academy of Pediatrics, "A pertussis tragedy", *New and Comments*, Sept. 1982, p. 12.
- 21) McKendrick M.W., Gully P.R., Geddes A.M., "Protection against pertussis by immunization", *Br. Med. J.* 281: 1390, 1980.
- 22) Stewart G.T., "Vaccination against whooping cough. Efficacy versus risks", *Lancet* 1: 234, 1977.
- 23) Stewart G.T., "Toxicity of pertussis vaccine. Frequency and probability of reaction", *J. Epidemiol. Community Health* 33: 150, 1979.
- 24) Kanai K., "Japan's experience in pertussis epidemiology and vaccination in the past thirty years", *Japan J. Med. Sci. Biol.* 33: 107, 1980.
- 25) Pollard R., "Relation between vaccinations and notifications for whooping cough in England and Wales", *Lancet* 1: 1180, 1980.
- 26) Anderson E.L., Belshe R.B., Bartram J., et al., "Clinical and serological responses to acellular pertussis vaccine in infants and young children", *Am. J. Dis. Child.* 141: 949, 1987.
- 27) Edwards K.M., Lawrence E., Wright P.F., "Diphtheria, tetanus and pertussis vaccine. A comparison of the immune response and adverse reactions to conventional and acellular pertussis components", *Am. J. Dis. Child.* 140: 867-871, 1986.
- 28) Lewis K., Cherry J.D., Holroyd H.J. et al., "A double-blind study comparing an acellular pertussis component DTP vaccine with a whole-cell pertussis component DTP vaccine in 18 month old children", *Am. J. Dis. Child.* 140: 872, 1986.
- 29) Pichichero M.E., Badgett J.T., Rodgers G.C. et al., "Acellular pertussis vaccine: immunogenicity and safety of an acellular pertussis vaccine vs. a whole-cell pertussis vaccine combined with diphtheria and tetanus toxoids as a booster in 18 to 24 months old children", *Ped. Infect. Dis. J.* 6: 352, 1987.
- 31) Amman A.J., Addiego J., Wara D.W. et al., "Polyvalent pneumococcal polysaccharide immunization of patients with sickle cell anemia and patients with splenectomy", *N. Engl. J. Med.* 297: 897, 1977.
- 32) Giebink G.S., Foker J.E., Kim Y., Schiffman G., "Serum antibody and opsonic responses to vaccination with P. capsular polysaccharide in normal and splenectomized children", *J. Infect. Dis.* 141: 404, 1980.
- 33) Kaplan J., Frost H., Sarnaik S., "Type-specific antibodies in children with sickle cell anemia given polyvalent pneumococcal vaccine", *J. Pediatr.* 100: 404, 1982.
- 34) Martin-Laval A., Gheris B., Anfossi N., et al., "Les complications infectieuses des enfants splénectomisés et leur prévention", *Nouv. Rev. Franc. Hématol.* 23 (suppl): XXII, 1981.
- 35) Sullivan J.L., Ochs M.D., Schiffman G., et al., "Immune response after splenectomy", *Lancet* 1: 178, 1978.
- 36) Mufson M.A., Kruss D.M., Wasil R.F., et al., "Capsular types and outcome of bacterial pneumococcal diseases in the antibiotic era", *Arch. Intern. Med.* 134: 505, 1974.
- 37) Austrian R., Winegard A.I., "Diabetes mellitus and the pneumococcus. Another point of view", *JAMA* 244: 1573, 1980.
- 38) Beam T.R., Crigler E.D., Goldman J.K., Schiffman

G., "Antibody response to pneumococcal polysaccharide vaccine in diabetics", *JAMA* 244: 2621, 1980.

39) Friedman E.A., Beyer M.M., Hirsh S.R., Schiffman G., "Intact antibody response to pneumococcal capsular polysaccharides in uremia and diabetes", *JAMA* 244: 2310, 1980.

40) Mande R., Therond C., Donat N., "Le probleme des vaccinations chez les enfants allergiques", *Ann Pediatr* 9: 83, 1962.

41) Therond C., "Comment vacciner les allergiques?", *La Vie Medicale* 2005, 1981.

42) Matheson D.S., Clarkson T.W., Gelfand E.W.,

"Mercury toxicity (acrodynia) induced by long term injection of gamma-globulin", *J. Pediatr* 97: 153, 1980.

43) Galaska A.M., Lauer B.A., Henderson R.H. *et al.*, "Indications and contraindications for vaccines used in the Expanded Programme on Immunization", *Bull WHO* 62: 345, 1984.

44) Ifekwunigwe A.E., Grasset N., Glass R. *et al.*, "Immune responses to measles and smallpox in malnourished children", *Am. J. Clin. Nutr* 33: 621, 1980.

45) McKenzie D.L., Vlahcevic Z.R., "Adverse reaction to gammaglobulin due to hypersensitivity to thimerosal", *N. Engl. J. Med.* 210: 749, 1974.

4. VACUNA CONTRA LA TUBERCULOSIS

*Raiza Nikolajuk de Irurzum**

Alberto César Manterola

Introducción e historia

La tuberculosis, una de las enfermedades conocidas por el hombre desde la antigüedad, alcanzó los contornos de una plaga cuando la revolución industrial empujó a miles de campesinos hacia las ciudades. Allí se amontonaron en viviendas oscuras hombres, mujeres y niños mal alimentados, agotados por largas jornadas de labor.

También llamada tisis o consunción, era la causa de una de cada siete muertes en Europa a mediados del siglo pasado, cuando, según se cree, alcanzó su pico más alto. Enfermar de tuberculosis era una sentencia; uno de cada dos afectados moría en un plazo variable.

El descubrimiento del bacilo que causa la enfermedad, que efectuara Roberto Koch en 1882, marcó un hito fundamental no solo en la historia de la tuberculosis, sino de todas las enfermedades infecciosas, e inició lo que podríamos llamar la era bacteriológica. A partir de ese momento la transmisión de muchas otras dolencias encontró una explicación científica.

Desde el comienzo de este siglo la tuberculosis comenzó a declinar. Por una parte, la altísima mortalidad de las décadas pasadas había privado a la población de los individuos más susceptibles, y muchos de los que quedaron, al estar ya infectados, eran más resistentes a nuevas infecciones; por otra parte, comenzaron a practicarse hábitos más higiénicos. Las ciudades se volvieron más salubres y mejoraron las condiciones de vida de sus habitantes. Como consecuencia de ello cada enfermo infeccioso no alcanzaba a propagar la enfermedad a un nuevo caso infeccioso, y la endemia comenzó a disminuir.

Koch cultivó los bacilos que llevan su nombre, los inactivó por el calor, filtró el cultivo y llamó tuberculina al producto resultante. Lo probó en algunos enfermos y creyó haber encontrado un remedio para la enfermedad.

No fue así pero, sin embargo, la tuberculina sobrevivió; aunque no servía para curar, era capaz de distinguir a los infectados por el bacilo de Koch; y sería de enorme utilidad años más tarde para erradicar la tuberculosis del ganado vacuno, que se transmitía a las personas a través de la leche.

Mientras tanto, el aislamiento, el reposo y la buena alimentación eran las únicas armas para luchar contra el terrible mal.

Dos franceses, Calmette y Guérin, siguiendo los pasos de Pasteur, se dedicaron a cultivar bacilos de la tuberculosis bovina, los cuales, después de muchos pasajes o generaciones, se mostraban menos virulentos para los animales de experimentación. En 1923 anunciaron que finalmente habían puesto a punto una vacuna contra la tuberculosis.

El diagnóstico de la enfermedad apoyado en la bacteriología, en la reacción tuberculínica y en la radiología y la prevención, basada en el aislamiento de los enfermos y la vacunación de los no infectados, constituyeron el fundamento de la lucha contra la tuberculosis durante varias décadas.

El descubrimiento de la Estreptomicina en 1944 y de la Isoniacida en 1952 aportaron lo que faltaba: medicamentos capaces de destruir al bacilo de Koch, que hacen posible el tratamiento específico. Las consecuencias podrían llegar a ser espectaculares: no importarían la condición física del paciente ni su nutrición, porque sería posible curar la enfermedad destruyendo los bacilos que la producen.

Una oleada de euforia recorrió los ambientes médicos y se creyó que la antigua enfermedad había sido vencida.

Sin embargo, el paso de los años demostró que el número de enfermos nuevos no decrecía en la medida de lo esperado, sino en los países en los que ya venía en descenso.

Lo que cambió en forma radical fue el pronóstico de los enfermos, que ahora podían curarse o al menos prolongar la vida en varios años.

* Médica. Posgrado en Organización y Administración Hospitalaria. Ex becaria de ors. Ex coordinadora del Programa de Control de Tuberculosis de la ciudad de Buenos Aires.

Situación actual

La diseminación de la enfermedad en una población depende, principalmente, del número de enfermos portadores de bacilos en sus secreciones bronquiales. Varios estudios han demostrado que los enfermos pulmonares con bacilos visibles al examen microscópico (por tener una gran cantidad de bacilos) infectan a un número mayor de contactos que otros enfermos.

Una parte de los infectados por el bacilo tuberculoso desarrolla la enfermedad. El riesgo de enfermar para los infectados también está en relación con el número de bacilos que recibieron, la edad y el estado inmunológico. Así, el 15% de los convivientes infectados por un caso con baciloscopia positiva se transforma en enfermo, diez veces más que entre los convivientes con un caso sin bacilos al examen microscópico.⁽¹⁾

La cantidad de casos bacilíferos y el número de personas que conviven con cada enfermo determinan, por lo tanto, la eficacia de la transmisión de la tuberculosis en una comunidad. Alto predominio de enfermedad y hacinamiento son condiciones que dominan en las regiones más pobres del mundo y en los bolsones de miseria de algunas áreas desarrolladas;⁽²⁾ por ello, la distribución de la tuberculosis coincide con la de la pobreza, y esta enfermedad se utiliza como indicador del nivel de vida de una población.

Se estima que en la India viven cerca de 10 millones de adultos con tuberculosis, muchos de ellos infecciosos. Cada año se producen en el mundo de 4 a 5 millones de casos nuevos infectantes, según estimaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS). La incidencia de la enfermedad es elevada en el continente africano y también en América Latina (Cuadro 1). En muchos casos la tasa de incidencia (número de enfermos nuevos cada 100.000 habitantes por año) no refleja la situación real, debido a fallas en el diagnóstico y en los registros.⁽³⁾⁽⁴⁾

La mortalidad por tuberculosis ha descendido en forma tan notable en los países desarrollados que ya no se la considera un buen indicador del daño. Sin embargo, en los países menos desarrollados, las tasas de mortalidad reflejan no solo el daño acumulado en las últimas décadas sino la eficacia de los tratamientos utilizados. La reducción de la epidemia no será posible sin un programa eficaz de control que logre cobertura y calidad suficientes como para diagnóstico y tratar al mayor número de enfermos infectantes interrumpiendo la cadena de transmisión.⁽⁵⁾

En el continente americano los países más desarrollados, Canadá y Estados Unidos, carecen

de un programa "activo" de control, pero disponen de amplios recursos sanitarios y la disminución de la enfermedad, cercana al 6% anual, se debe sobre todo al desarrollo socioeconómico. Sin embargo, los inmigrantes del sudeste asiático y de América Latina tienen tasas mucho más elevadas que el resto de la población. Cuba, por otra parte, debe su reducción de más de 9% anual a un programa intensivo y bien organizado; Uruguay y Costa Rica reúnen buenos niveles de vida y programas eficaces y constantes, y han obtenido reducciones de la incidencia del 6% anual. Chile, con una incidencia considerablemente mayor, logra similares resultados merced a una activa búsqueda de casos y la cobertura total de los recién nacidos con BCG.⁽⁶⁾

En América Latina, la cantidad de casos notificados cada año refleja solo en parte la magnitud del problema, puesto que depende de la organización del sistema de información. A medida que mejoran el diagnóstico y los registros, aumenta el número de notificaciones hasta obtener la estabilización; a partir de entonces, las variaciones reflejan la tendencia real, en el supuesto de que la cobertura de los registros se mantenga.⁽⁷⁾

La incidencia de casos de tuberculosis bacilífera en los adultos jóvenes es un indicador del riesgo de enfermar en años recientes y de su tendencia, al soslayar a los grupos de mayor edad que reflejan la situación de épocas pasadas. Los casos de tuberculosis meningea en niños menores de cinco años informan sobre la cantidad actual de fuentes de contagio así como de la cobertura de la vacunación con BCG. La confiabilidad de esta información, sin embargo, depende de la capacidad diagnóstica de los servicios de atención pediátrica.

En América, los países con más alta incidencia en 1985 fueron Bolivia, Perú, Haití, con tasas superiores a 100 por 100.000 habitantes, mientras que las más bajas incidencias correspondieron a Trinidad y Tobago, Barbados, Cuba y Canadá, con tasas de menos de 10 por 100.000 habitantes (Cuadro 2 y Gráfico 1).

En Brasil se notificaron algo más de 60 casos por 100.000 habitantes, en Chile 50 por 100.000, en Uruguay 45,3 y en la Argentina 52,3 por 100.000 habitantes. Aproximadamente la mitad del total corresponde a pulmonares bacilíferos.

La mortalidad por tuberculosis ha sido mejor registrada desde antiguo, aunque en las zonas rurales son aún numerosos los que mueren sin atención ni diagnóstico. Las tasas de mortalidad reflejan tanto el daño por tuberculosis como la eficacia y la oportunidad del tratamiento. Cuando la situación mejora, la primera en modificarse es la mortalidad en los niños y jóvenes, y solo en menor

medida disminuye la correspondiente a adultos y ancianos.⁽⁸⁾

Durante el quinquenio 1980-1985 las tasas de mortalidad por tuberculosis por 100.000 habitantes fueron: 24,3 en Perú, 14,6 en Ecuador, 10,6 en México, 8,7 en Brasil, 3,5 en la Argentina (1985), y 3,2 en Uruguay (1983).

La distribución de la tuberculosis dentro de cada país dista de ser uniforme. Aun en aquellos donde la situación general ha evolucionado satisfactoriamente, las tasas nacionales de morbilidad y mortalidad pueden ocultar el hecho de que existan zonas y grupos de población en los que el riesgo es mucho mayor. Estos grupos de alta prevalencia se encuentran generalmente entre los estratos de más bajo nivel socioeconómico, tanto urbanos como rurales;⁽⁹⁾ los primeros suelen ser inmigrantes de áreas o países de alta prevalencia, que traen consigo la infección o enfermedad y viven en condiciones que facilitan la transmisión; en el medio rural se trata muchas veces de pueblos aborígenes cuyas condiciones de vida no han variado en forma apreciable desde épocas anteriores.

En la República Argentina, la incidencia de casos pulmonares con baciloscopia positiva, expresada en tasas por 100.000 habitantes ajustadas por edades, ha mostrado para 1985 valores tan dispares como 13,3 en la Capital Federal y 12,2 en Córdoba, para mencionar áreas desarrolladas y 111,3 en Jujuy, 86,7 en Salta, 70,1 en Formosa.⁽¹⁰⁾

Aun en ciudades como la Capital Federal, con 3 millones de habitantes, existen distritos con tasas tan elevadas como las de las últimas provincias nombradas.

En cuanto a la mortalidad, si bien la quimioterapia cambió la relación entre enfermos y fallecidos, la comparación de las tasas en diferentes áreas tiene valor demostrativo de situaciones epidemiológicas y operacionales distintas.

La historia natural de la enfermedad puede verse en el esquema simplificado del Cuadro 3, así como las medidas de que se dispone para cortar la cadena de sucesos en cada uno de sus tramos y los indicadores para medir el efecto.

El control de la tuberculosis se apoya en el diagnóstico, el tratamiento y la vacunación con BCG. La diferencia entre los países que lograron el control y los que aún luchan por lograrlo, depende principalmente del acceso de toda la población a estas sencillas medidas.⁽¹¹⁾

Desde su nacimiento, los niños están expuestos a la infección en un grado que varía según la probabilidad de entrar en contacto con enfermos bacilíferos; se llama "riesgo de infección" a la estimación de dicha probabilidad por medio de reacciones tuberculínicas y se expresa en el porcentaje de niños de una edad

determinada que se convierten de tuberculino-negativos en tuberculino-positivos en el lapso de un año.

Entre los infectados, una parte (aproximadamente 10%), enfermará en los años siguientes, y el resto podrá curar espontáneamente sus lesiones.⁽¹²⁾ Debido a que el riesgo de enfermar gravemente es mayor en los niños pequeños y en los dos años siguientes a la infección, se los debe vacunar con BCG antes de que puedan ser infectados con bacilos virulentos. De este modo sus mecanismos inmunológicos estarán en condiciones de limitar la multiplicación de los bacilos y de evitar la enfermedad (Cuadro 4).

En los niños no vacunados, en los que se constata la infección (tuberculino-positivos) en muchos países, se recomienda la protección o quimioprofilaxis con Isoniacida para evitar el desarrollo de la enfermedad.

La decisión de vacunar a todos los niños hace que sea imposible medir el riesgo de infección, puesto que los vacunados reaccionan a la tuberculina; sin embargo, como se verá luego, los beneficios de la protección brindada por la BCG superan ampliamente esta limitación.

La sensibilidad posvacunal a la tuberculina depende de la vacuna utilizada, y tiende a desvanecerse a partir de los dos años posteriores a la vacunación. Aunque el tamaño medio de las reacciones es menor en los vacunados que en los naturalmente infectados, no es posible reconocer por este medio la situación de un caso individual.⁽¹³⁾⁽¹⁴⁾

Entre los adultos infectados que desarrollan enfermedad, la mitad serán bacilíferos e infectarán a sus convivientes antes de ser diagnosticados y tratados, reiniciando el ciclo.

En el mecanismo de la transmisión juegan un papel importante la tos y el estornudo, al producir un fino aerosol que expulsa bacilos en suspensión.

La aspiración de microgotas menores de cinco micrones parece ser una condición necesaria para la implantación de bacilos en el aparato respiratorio; ello explica que sea raro el contagio por medio de objetos personales o utensilios usados por un enfermo.

Por la misma razón, las personas que viven bajo un mismo techo se infectan más frecuentemente que otros familiares y amigos, y los compañeros de trabajo difícilmente pueden ser infectados por un enfermo bacilífero (Gráfico 2).

Por lo tanto, resulta de primordial importancia localizar a los bacilíferos e iniciar de inmediato su tratamiento; los fármacos disponibles en la actualidad hacen desaparecer rápidamente los bacilos de la expectoración y suprimen el peligro de infección de los convivientes. Frente a un paciente con bacilos visibles al examen directo, el examen de los

convivientes permite controlar las consecuencias de la diseminación provocada antes de su diagnóstico y tratamiento (Cuadro 5).

Diagnóstico

El diagnóstico temprano y el tratamiento inmediato constituyen medidas preventivas de primer orden.⁽¹⁵⁾⁽¹⁶⁾

El método más simple y específico para el diagnóstico en los sintomáticos respiratorios es el examen bacteriológico de las secreciones bronquiales a través de la expectoración.

El examen radiológico podrá solicitarse como complemento, sobre todo en los sitios en los que la gente está habituada a hacerlo y donde se dispone de las instalaciones necesarias; es útil cuando los síntomas persisten a pesar de reiterados exámenes bacteriológicos negativos.

En los niños el diagnóstico es más complejo, pues la lesión causada por la primera infección puede curarse por completo sin haber mostrado síntomas de enfermedad. Pero en los menores de 5 años, en los desnutridos o debilitados por alguna enfermedad (por ejemplo, sarampión o coqueluche), la enfermedad suele evolucionar en forma desfavorable.

Rara vez se encuentran bacilos en las secreciones bronquiales de los niños pequeños. La radiografía y el antecedente de haber estado en contacto con un paciente bacilífero son elementos importantes para el diagnóstico temprano de la tuberculosis infantil.

Tratamiento

Antes de la quimioterapia, la mitad de los enfermos moría en el lapso aproximado de dos años. En la actualidad, más del 90% curan en forma total y definitiva en el curso de seis a doce meses.

El tratamiento consiste en la administración de tres o cuatro fármacos en una primera fase intensiva de unos dos meses de duración, seguida por una segunda fase con dos fármacos orales, que puede ser bisemanal, hasta completar seis, nueve o doce meses según los casos.

La OMS ha recomendado la adopción de tratamientos estándar para ser aplicados en forma ambulatoria supervisada⁽¹⁷⁾ en todos los servicios de salud. Su empleo en diversos sitios ha mostrado el valor de esquemas simplificados puestos en manos de clínicos y pediatras.⁽¹⁸⁾

Vacunación con BCG

La infección con bacilos de la tuberculosis genera un aumento de la resistencia específica del organismo ante una nueva infección; esta respuesta se denomina fenómeno de Koch. Ahora bien, según se ha visto, si la primera infección ocurre en forma "natural", por contacto con un enfermo, los bacilos virulentos pueden multiplicarse y el organismo evolucionar hacia la enfermedad.

La inmunización tiene por objeto provocar una "infección controlada", con bacilos incapaces de producir lesiones progresivas en el hombre, pero que mantienen su capacidad antigénica para aumentar la resistencia específica del huésped ante una infección con bacilos virulentos.

El mecanismo de acción del fenómeno en el nivel celular puede sintetizarse como sigue. Cuando penetran en el organismo bacilos vivos, son fagocitados por células macrófagas dentro de las cuales pueden vivir y reproducirse. Lentamente, con el transcurso de los días, estas células desarrollan capacidad bactericida: se han convertido en macrófagos activados. Durante el proceso, linfocitos T son sensibilizados, transformando una respuesta local en sistémica y guardando memoria de las sustancias bacilares que iniciaron el proceso. Estos linfocitos pueden detectar una nueva infección por bacilos de Koch, induciendo la activación de los macrófagos, que adquieren así en forma acelerada la capacidad para destruirlos.

Si en lugar de bacilos, esta segunda vez se inyecta una sustancia antigénicamente relacionada, como es la tuberculina, el mecanismo de hipersensibilidad retardada responde del mismo modo, produciendo una acumulación de células en el lugar de la inyección, lo que produce la pápula característica de la reacción de Mantoux positiva en 48 horas.

Cuando se produce la primera infección, todo el proceso demora alrededor de cuatro a ocho semanas, según el número de bacilos y puede ponerse de manifiesto por la reacción tuberculínica positiva en un individuo no reactor; cuando los bacilos penetran en un organismo ya sensibilizado, la capacidad para resistir a esta nueva infección se establece en pocas horas. La memoria inmunológica permite, además, reconocer a los bacilos aun muchos años después de ocurrida la primera infección. La hipersensibilidad e inmunidad adquiridas pueden ser transferidas a otro organismo virgen solo por células y no por el suero, a diferencia de lo que ocurre con otras enfermedades.

La vacuna BCG

La cepa bovina atenuada por Calmette y Guérin fue conservada en el Instituto Pasteur de París, y repiques de la misma fueron distribuidos a numerosos laboratorios interesados en producir vacuna para su uso en la población.

Con el correr del tiempo, las condiciones en que fueron cultivados y conservados los bacilos originaron diferencias considerables entre las vacunas. En 1967 en el Instituto del Suero de Copenhague bajo los auspicios de la OMS, se reunieron cepas provenientes de diferentes lugares del mundo, con el objeto de determinar cuáles de ellas reunían las mejores condiciones, es decir, la menor virulencia residual compatible con la mayor capacidad para inducir resistencia.

Al mismo tiempo se estableció un procedimiento llamado de "lote semilla", para limitar en el futuro las variaciones de la cepa Pasteur en los diferentes laboratorios que elaboran vacuna BCG.

Se constató que la capacidad para inducir reacciones tuberculínicas posvacunales, es una característica de cada cepa y no guarda relación directa con el efecto protector. Por otra parte, para una misma vacuna, el grado de resistencia que es capaz de provocar depende dentro de ciertos límites del número de bacilos vivos inoculados en cada dosis.

El BCG se cultiva en medio líquido, y durante mucho tiempo fue fraccionado y distribuido en forma líquida hasta su utilización. En estas condiciones es altamente vulnerable a la acción del calor y de la luz solar. En el mejor de los casos los bacilos se mantienen viables por espacio de pocas semanas, mientras que la determinación de su número en cada lote requiere un tiempo mayor, lo que impide el conteo previo a la utilización.

La falta de estabilidad de la vacuna puede haber sido una causa importante de los resultados dispares en el efecto protector que se observan en diferentes lugares y épocas.

La liofilización de la vacuna en gran escala ha constituido un progreso de consideración; el producto se presenta en forma de polvo o de "pellet" y tiene una vida útil de un año o más, lo que permite el control de cada lote antes de su utilización.⁽¹⁹⁾

Debe ser transportada y conservada en refrigerador y al abrigo de la luz. El deterioro que pueda sufrir está relacionado con la temperatura y el tiempo de exposición; la luz solar, tanto directa como indirecta, la inactiva en pocos minutos y los efectos son acumulativos. Una vez reconstituida para su aplicación, es tanto o más frágil que la forma líquida y por ello debe ser desechado el resto de cada ampolla al interrumpir la jornada de trabajo.

Se recomienda el control del número de unidades viables (equivalente aproximado del número de bacilos vivos), tomando muestras en cada una de las etapas: transporte, conservación, vacuna reconstituida, remanente de ampolla, en forma periódica, para detectar fallas en cualquier punto de la cadena.⁽²⁰⁾

Efecto protector

El desarrollo de las vacunas se ha basado hasta el presente en la obtención de antígenos naturales proporcionados por microorganismos patógenos o sus toxinas, para inducir la resistencia en seres humanos. Como consecuencia, el máximo nivel de inmunidad que puede esperarse de una vacuna es igual al que produce la infección por el microorganismo o toxina original. Ello resulta importante en el caso de la tuberculosis, pues la enfermedad no proporciona inmunidad absoluta.

Se denomina efecto protector en la población al número relativo (porcentaje) de casos evitados en los individuos vacunados respecto del número de casos ocurridos entre los no vacunados, siempre que ambos grupos estén sometidos a igual riesgo de enfermar.

Se han realizado numerosos estudios con el objeto de conocer el efecto protector de la vacuna BCG en la población, con resultados diversos. Entre los más valiosos se cuentan los ensayos controlados (Cuadro 6). Consisten en elegir a una población, examinarla para separar a los infectados y enfermos, y asignar al azar la vacuna a una parte de aquélla, quedando otra parte como testigo o control. A partir de la vacunación, se realiza el seguimiento de las cohortes elegidas ya sea mediante la repetición de exámenes sistemáticos o el registro de todos los casos de enfermedad y muerte. Al cabo de un número de años, se obtiene la incidencia de tuberculosis en cada uno de los grupos y se estima el efecto protector de la vacuna mediante la fórmula

$$EP = 100 \cdot \left(1 - \frac{\text{incidencia en vacunados}}{\text{incidencia en no vacunados}} \right)$$

Como es notorio, los estudios de este tipo requieren una población numerosa (puesto que la tuberculosis no es muy frecuente) y estable, buenos registros y continuidad, condiciones que los convierten en costosos y de uso restringido.

En 1952, el consejo de investigaciones médicas del Reino Unido emprendió un estudio de cohortes en adolescentes de una población urbana en Gran Bretaña. Al cabo de quince años, el efecto protector observado fue de 78% en los vacunados respec-

to de los no vacunados. Otros trabajos, realizados en diferentes regiones del mundo, mostraron resultados que oscilaron entre 0% y 80% de efecto protector.⁽²²⁾⁽²³⁾⁽²⁴⁾⁽²⁵⁾

Ultimamente se conocieron los resultados de un estudio de cohorte realizado en la India, patrocinado por la OMS, en el que no se observó ningún efecto protector en población adulta al cabo de quince años.⁽²⁶⁾

La disparidad de resultados y sobre todo los de este último estudio, en el que se cuidaron especialmente las condiciones técnicas, fue desconcertante.

Las causas fueron discutidas por grupos científicos reunidos por el organismo mundial, y se llegó a enunciar un número de factores que parecen haber coincidido para determinar los fracasos.⁽²⁷⁾⁽²⁸⁾

En los estudios realizados en Georgia, Illinois, Georgia-Alabama y Puerto Rico, existen evidencias de que el cultivo de BCG utilizado tenía escasa actividad en animales de experimentación. El efecto protector en los seres humanos varió entre 0 y 31%. Con excepción de Puerto Rico, en los otros ensayos las concentraciones de BCG usadas para la inoculación por multipuntura, se consideran insuficientes.

Es conocido el hecho de que algunas micobacterias que viven en la naturaleza e infectan desde temprana edad a la población, inducen algún grado de resistencia frente a la tuberculosis. En estas condiciones, el BCG agrega, en el mejor de los casos, una protección adicional y su efecto resulta poco perceptible, puesto que se mide por comparación con grupos no vacunados pero infectados con micobacterias antigénicamente relacionadas.⁽²⁹⁾⁽³⁰⁾

Estudios realizados en la India, en Surinam, en los Estados Unidos, y también en la Argentina, demostraron la existencia de poblaciones infectadas con micobacterias no patógenas, por medio de pruebas con diferentes simil-tuberculinas.⁽³¹⁾⁽³²⁾⁽³³⁾

Entre los ensayos controlados conocidos, los de Georgia, Puerto Rico y el sur de la India pueden haber sido influidos, ciertamente, por la infección con micobacterias de los grupos II y III de Runyon, capaces de brindar una protección equivalente al 50% del BCG. Sin embargo, aun en el caso de que toda la población vacunada hubiese estado infectada previamente por estas micobacterias, se estima que el efecto protector de una buena vacuna habría oscilado entre 52 y 67%. En el estudio de Chingleput, la potencia del BCG, la técnica de inoculación y la corrección de los registros fueron examinados, y no se hallaron objeciones. Sin embargo, parece haber intervenido un nuevo factor, cuya importancia era desconocida en el sur de la India: el bacilo de la tuberculosis tiene características diferentes.⁽³⁴⁾ Una

menor virulencia para el cobayo, similar a los bacilos resistentes a la Isoniacida pero sin serlo, probablemente producen algo que también se ha observado en el ensayo: el tiempo que transcurre entre infección virulenta y enfermedad es considerablemente mayor que en otros continentes.

Además, en este estudio de la India no pudo evaluarse el efecto del BCG sobre la tuberculosis infantil, debido a la falta de facilidades para el diagnóstico.

En síntesis, puede decirse que en todos los estudios con resultados mediocres o nulos, se identificaron *a posteriori* un conjunto de factores; aunque ninguno alcanza a explicar aisladamente el resultado, la concurrencia de varios de ellos estuvo presente en todos los casos.

Resulta de gran interés práctico evaluar el efecto protector de la vacunación rutinaria, puesto que permite conocer no solo la calidad y eficacia del BCG en las condiciones especiales de un ensayo, sino que informa sobre la bondad de los programas de vacunación en conjunto, tal y como operan cotidianamente.

La estimación del efecto protector puede obtenerse conociendo la cobertura de vacunación en grupos de edades seleccionados, si se registra la presencia o ausencia de vacunación en cada caso de enfermedad y muerte por tuberculosis dentro del grupo etario.

Las objeciones que presentan los resultados así obtenidos se deben a que la vacuna no es adjudicada al azar, y por lo tanto, los grupos no vacunados pueden estar afectados por otros factores capaces de explicar un mayor riesgo (desnutrición, convivencia con enfermos, etcétera).

La metodología y el costo son accesibles a un número mayor de países (o áreas más pequeñas) y en general los resultados muestran (Cuadro 7), altos niveles de protección.⁽³⁵⁾⁽³⁶⁾⁽³⁷⁾⁽³⁸⁾⁽³⁹⁾⁽⁴⁰⁾

Hasta que muchas dudas puedan ser aclaradas, la OMS recomendó la prosecución de las políticas de vacunación vigentes, así como la realización de nuevos estudios con diseños del tipo caso-control, apropiados para obtener conclusiones en plazos breves y a un costo razonable.⁽⁴¹⁾

La metodología consiste básicamente en examinar los casos de tuberculosis pertenecientes al grupo etario que se desea estudiar, sobre la base de criterios de inclusión rigurosos, registrando la presencia o ausencia de vacunación con BCG, con o sin cicatriz vacunal. Simultáneamente, se buscan dos o más controles de sexo, edad y toda otra condición relevante similares al caso, excluyendo a todo sospechoso de estar o haber estado enfermo de tuberculosis. Los antecedentes de vacunación son registrados del mismo modo que en los casos.

Una vez completado un grupo de casos y de controles apareados, tales que el riesgo de enfermar en ambos hubiese sido semejante, una diferente frecuencia de vacunación indicará que el hecho de estar enfermo tiene relación con el de estar vacunado. El riesgo relativo se puede estimar por el cociente de los productos cruzados

$$RR = \frac{a \times d}{b \times c} \text{ , donde:}$$

	vacunados	no vacunados
casos	a	b
controles	c	d

Cuando el RR es menor que 1, se está en presencia de un efecto protector, cuyo valor se obtiene por

$$EP = 100 \times (1 - RR)$$

La mayor ventaja del método reside en que puede ser realizado en un tiempo relativamente breve y a un costo reducido, es insustituible para estudiar enfermedades o lesiones poco frecuentes en la población y, si las causas de riesgo son debidamente controladas, proporciona resultados de una validez comparable a los estudios prospectivos.

Un estudio de caso-control realizado en la ciudad de Buenos Aires (Argentina),⁽⁴²⁾ mostró un efecto protector de 81% en niños de hasta 15 años, frente a todas las formas de tuberculosis, que llega al 96,4% de protección en el caso de tuberculosis graves. Otro estudio, con similar metodología fue realizado en los distritos del Gran Buenos Aires, mostrando un efecto protector del 73%, con variaciones entre 96% y 51% en niños menores de 5 años.⁽⁴³⁾ Otros trabajos brindan resultados comparables.⁽⁴⁴⁾⁽⁴⁵⁾ (Cuadro 8.)

Según estos últimos estudios, el efecto de la vacunación con BCG en los niños consiste en que evita la gran mayoría de las formas graves de tuberculosis, y brinda una protección nada despreciable en todas las formas.

El mayor efecto protector observado en las formas graves de la tuberculosis infantil puede ser explicado por observaciones experimentales. En cobayos vacunados y luego expuestos a una cantidad conocida de bacilos virulentos, el número de bacilos encontrados en la sangre y en las lesiones de origen hemático es sensiblemente menor que en los animales no vacunados igualmente expuestos.⁽⁴⁶⁾

Debido a que en los niños la diseminación hematogena es el mecanismo que origina comúnmente los cuadros graves, el grado de protección en ellos es más marcado.

La disminución del número de casos de tuberculosis meningea observada en la Argentina en los últimos años, así como de la mortalidad por tuberculosis en los menores de 15 años, sin que por ello esté acompañado de cambios apreciables en el riesgo de enfermedad en otras edades, pueden ser atribuidos a la vacunación con BCG. (Cuadro 9.) En Chile y Uruguay, donde se habría obtenido una elevada cobertura antes que en la Argentina, no se notifican casos de tuberculosis meningea desde hace varios años.

Técnicas de vacunación

Para lograr el efecto protector completo, la vacunación debe efectuarse con un producto potente y una técnica adecuada. En la administración intradérmica, la potencia de la vacuna depende del número de partículas cultivables contenidas en 0,1 ml de vacuna en el momento de su inyección. Como se ha señalado anteriormente, debe ser preservada de los efectos dañinos del calor y de la luz, y debe ser empleada antes de la fecha de expiración señalada en el envase.

La dosis de 0,1 ml en inyección estrictamente intradérmica en el brazo, cara externa, a la altura de la inserción del músculo deltoideo, asegura los resultados mejores y más homogéneos.

Otras técnicas como la multipuntura o la pistola dérmica son menos precisas y más difíciles de mantener en condiciones adecuadas. En algunos lugares se recomienda la administración de media dosis (0,05 ml) a los recién nacidos, pues esto evitaría reacciones colaterales. Sin embargo, una cantidad tan ínfima de líquido es difícil de medir, lo que puede resultar en que la cobertura y el efecto protector sean menores de los esperados; por otra parte, las reacciones indeseables parecen deberse a deficiencias en el adiestramiento del personal más que a la dosis aplicada.⁽⁴⁷⁾

Sobre la base de las evidencias reunidas en la Argentina, el Programa Nacional ha recomendado la aplicación uniforme de 0,1 ml de vacuna tanto para el recién nacido como para otras edades, sea primo o revacunación.

No se requiere prueba tuberculínica previa a la vacunación; esta práctica fue abandonada por inútil: la tuberculina se reserva para reconocer a los contactos recientemente infectados entre los no vacunados que conviven con un caso bacilífero.⁽¹¹⁾

A los niños que al comenzar su plan de vacunación no han recibido BCG, se les puede aplicar esta vacuna junto con todas las demás puesto que no interfieren entre sí en su eficacia, ni se adicionan sus efectos colaterales.⁽⁴⁸⁾

Evolución de la lesión vacunal

La inyección intradérmica con una dosis completa produce una elevación de la piel que desaparece en una media hora, y puede observarse también una pápula fugaz a las 24-48 horas. Al cabo de dos a cuatro semanas se forma un nódulo que aumenta de tamaño, enrojece y con frecuencia se abre para dejar salir un líquido seroso; luego se seca, se cubre por una costra que cae dejando una cicatriz indeleble en más del 95% de los vacunados. El proceso evoluciona en un lapso de seis a doce semanas, es indoloro y no requiere tratamiento alguno.

En los sujetos ya infectados con bacilos virulentos y en los que son revacunados, se observa una evolución acelerada, con nódulo y ulceración a los diez días aproximadamente. Se deben explicar a los vacunados o a sus familiares las alternativas de la evolución normal, para evitar temores y alarma infundadas.

Efectos colaterales y complicaciones

La vacuna BCG es una de las más seguras, a condición de que los procedimientos de producción sigan normas estrictas, y se adopten las precauciones necesarias para lograr una buena técnica durante su aplicación.

Los efectos colaterales son variaciones de la evolución normal de la lesión vacunal. Los más comunes son: a) La inflamación de los ganglios de la axila, con aumento del tamaño (más de 2 cm de diámetro) que en raras ocasiones se adhieren a la piel y se abren al exterior; en general se deben al exceso de dosis por defecto de técnica; b) Un nódulo de gran tamaño en el sitio de infección, adherido a los planos profundos, que supura más allá de los cuatro meses y suele dejar una cicatriz retráctil; se debe a una inyección profunda, subcutánea o aun intramuscular. Estas lesiones son frías e indoloras o poco dolorosas, a menos que hayan sido producto de una infección agregada por defecto de limpieza o de esterilización. No requieren tratamiento local ni general, sino el lavado con agua y jabón y un apósito seco cuando es necesario.

Las complicaciones (excepcionales) son proble-

mas más graves, que en general requieren tratamiento y tienen una evolución tórpida. Son muy poco frecuentes y pueden deberse a las características de la cepa utilizada o a una susceptibilidad especial del huésped. Comprenden las linfadenitis supurativas extendidas a uno o varios paquetes ganglionares, las osteomielitis (se observaron en Suecia y Finlandia), el lupus vulgar y la cicatriz queloides. Las primeras requieren tratamiento anti-tuberculoso general y la última, cuando es muy notable, resección seguida de irradiación.⁽⁴⁹⁾⁽⁵⁰⁾

Contraindicaciones

La vacunación con BCG está contraindicada en niños que sufren deficiencia inmunitaria o tienen sus reacciones inmunitarias suprimidas por causa de enfermedades malignas o por haber seguido un tratamiento con corticoesteroides.

Las contraindicaciones son relativas cuando se trata de un recién nacido con un peso menor de 2.000 gramos, prematuridad o erupciones generalizadas de la piel. Cada caso debe ser evaluado en particular, y la no vacunación debe considerarse una excepción a la norma que, como tal, debe ser justificada.

No contraindican la aplicación de BCG la fiebre moderada, la infección respiratoria, la diarrea, ni otras enfermedades menores.

Políticas de vacunación

Las decisiones sobre la aplicación de vacunas a la población y las edades de elección en cada país dependen de los beneficios esperados y de los costos de la inmunización.

En la década del '50 la mayoría de los países definieron sus políticas respecto del BCG; algunos no aceptaron la vacunación sistemática, la que reservaron solo para grupos seleccionados. En otros se adoptó como una de las actividades básicas del programa del control de la tuberculosis, como ocurre en la generalidad de los países de América Latina.

El beneficio puede ser estimado tomando en cuenta el número de casos de tuberculosis que se producen por año y su gravedad, en un grupo de edades determinado. Dadas una cobertura y un efecto protector, se puede calcular el número de casos que podrán ser evitados y el número de vacunas que deberán ser administradas anualmente para lograrlo. Puede estimarse una protección prácticamente constante durante diez años en los vacunados.⁽⁵¹⁾

Una experiencia demostrativa del resultado de la vacunación a diferentes edades puede observarse en los países escandinavos, en los que el BCG fue extensamente utilizado desde la década de 1940. En Suecia

se aplicó a los niños al nacer, en Dinamarca en el ingreso escolar y en Noruega en el egreso escolar. Durante los veinte años subsiguientes, las tasas de tuberculosis declinaron en general, aunque las tasas específicas por grupos de edades disminuyeron en forma mucho más notable en aquellas edades inmediatamente posteriores a las de vacunación.⁽⁵²⁾

En lo que respecta a las edades, habrá de tomarse en cuenta el riesgo de infección anual y el acumulado en diferentes grupos etarios, con el objeto de vacunar antes de que ocurran la mayor parte de las infecciones virulentas. Estas condiciones se obtienen con certeza en el recién nacido, aunque la declinación de la protección conferida por la vacuna obliga a revacunar antes de los diez años.

En los países en los que no se vacuna en forma sistemática solo se selecciona a los grupos con muy baja prevalencia de infección que deben exponerse bruscamente a un alto riesgo de ser infectados (por ejemplo enfermeras, soldados, etcétera).⁽⁵³⁾

A las consideraciones sobre el costo del producto habrá de agregarse el de operación (conservación, transporte, distribución, aplicación y registro), el tiempo invertido por las personas que deben concurrir a vacunarse y la inquietud producida por la evolución de la lesión vacunal.

En algunos países la vacunación fue suspendida cuando el riesgo de infección alcanzó un nivel reducido y las reacciones indeseables resultaron más frecuentes que los casos de enfermedad probables. Tal el caso de Suecia, en 1975. Sin embargo seis años después se constató que el número de casos de tuberculosis infantil había aumentado en forma marcada, aunque no se consideró oportuno modificar la política todavía.⁽³⁸⁾

En América Latina, como en la mayoría de los países en desarrollo, la situación no permite prever modificaciones en un futuro próximo, puesto que el número de fuentes de contagio no ha disminuido suficientemente.

Por último, no pueden omitirse los nuevos problemas que plantea el SIDA en relación con las inmunizaciones en general y con el BCG en particular. Se presentan dos interrogantes de índole diferente: ¿puede propagarse la infección por VIH a través de la inmunización?; ¿deben ser inmunizadas las personas infectadas con el VIH?

En la declaración conjunta de OMS/UNICEF sobre inmunización y SIDA puede leerse: "El potencial de propagación de infección por el VIH en sesiones de inmunización de niños es bajo, incluso en lugares en que las prácticas de esterilización no reúnan los requisitos básicos. En primer lugar, la eficiencia de transmisión del VIH a través de inyecciones es muy baja. En segundo lugar, la inmunización incluye solo un número reducido de inyecciones. En tercer lugar, al vacunarse usan agujas pequeñas que no se contaminan excesivamente con sangre".

En el caso específico del BCG, la inyección se realiza con una aguja más pequeña aún, y por ser intradérmica, la contaminación con sangre es excepcional. Además, las agujas son calentadas a la llama o cam-

biadas para cada inyección y el émbolo de la jeringa es impulsado para expeler el aire más una gota de suspensión de BCG, de modo que una eventual contaminación con sangre jamás llega a la jeringa.

En cuanto a la indicación de la inmunización en pacientes con VIH, solo está contraindicado el BCG en pacientes con SIDA clínico.

Estrategias para lograr impacto en la población

Para conseguir el máximo impacto de la BCG en la prevención de la tuberculosis en la población, deberá lograrse la mayor cobertura posible en los grupos de edad seleccionados.⁽⁵⁴⁾

En la mayoría de los países el grupo prioritario es el de los recién nacidos. Para obtener la mayor cobertura se recomienda aplicar la BCG durante la permanencia del neonato en la institución que asistió el parto.⁽⁵⁵⁾

La resistencia de algunos médicos a vacunar niños con bajo peso no toma en cuenta el hecho de que ellos con frecuencia pertenecen a los grupos con mayor riesgo de infección. El límite deberá ser establecido de acuerdo con el peso de los nacidos a término en la región. En varios países de América Latina, hasta un 15% de los niños nacen con menos de 2.500g; en Asia y África esta frecuencia llega al 30%.

Cuando la cantidad de partos no institucionales es elevada, como ocurre en muchas áreas rurales, habrá de adoptarse una estrategia diferente, como la concurrencia del agente sanitario al domicilio en forma frecuente.

Los lactantes no inmunizados al nacer deben recibir la BCG junto con las vacunas DTP y antipoliomielítica. La vacunación simultánea permite reducir el número de visitas a los servicios de salud para obtener la máxima cobertura; las vacunas no interfieren entre sí ni se adicionan sus efectos colaterales. El segundo grupo de elección es de los ingresantes en la escuela primaria, que deben ser revacunados con el objeto de mantener la protección durante la adolescencia. Se aprovecha de este modo la oportunidad de contar con una población fácil de abordar en conjunto, para obtener la mayor cobertura.

La incorporación de la BCG al Programa Ampliado de Inmunizaciones ha extendido su aplicación por parte del mismo personal que se ocupa de las demás vacunas en todos los servicios; las campañas masivas se reservan solo para lograr rápida cobertura inicial en áreas vírgenes de inmunizaciones o en asentamientos nuevos de condición desconocida.

Cuando resulta inevitable organizar una campaña, es preferible concentrar a las personas en puestos de vacunación, a realizarla casa por casa, debido al costo, el tiempo y las dificultades para manipular la BCG en condiciones óptimas. En ningún caso se debe aplicar la prueba tuberculínica como medio para seleccionar a la población que habrá de vacunarse. Esta práctica, corriente en el pasado, no agrega ningún beneficio, y en cambio exige un número de visitas innecesarias a los servicios, aumentando la

deserción. Los niños previamente infectados o vacunados solo tendrán una evolución acelerada del nódulo vacunal.

Estimación de la cobertura

La estimación de la cobertura alcanzada se puede realizar mediante el análisis de los registros: se compara el número de dosis aplicadas a menores de un año con los nacidos vivos durante el período. Con esta técnica, la cobertura estimada para la Argentina fue de 75,9% en el año 1984, con valores inferiores al 80% en nueve provincias que reúnen al 54% de los nacidos vivos.

Sin embargo, muchas veces los registros adolecen de graves falencias o bien no es posible obtenerlos sino para grandes poblaciones; en esos casos se deben realizar encuestas en las que se examine la presencia de cicatrices vacunales en los niños. Adicionalmente, estas encuestas informan sobre la calidad de la vacuna y de la técnica utilizada. Una buena vacuna produce cicatrices indelebiles en más del 90% de los vacunados, de un tamaño medio de 4 mm.⁽⁴⁷⁾

La vacunación con BCG en los programas de control de la tuberculosis

La vacunación con BCG ha sido incluida en el PAI y su aplicación está siendo absorbida por el personal de los servicios comunes de inmunización. El cambio es positivo, puesto que permite ampliar el número de servicios y de personas que la aplican, aumentando la cobertura; al mismo tiempo, tiende a modificar la imagen de la BCG como vacuna "diferente", no aplicable a toda la población. Por contrapartida, esta multiplicación requiere un esfuerzo de adaptación, tanto del personal de los programas de tuberculosis como de los servicios de inmunización.

Corresponde al nivel de conducción nacional del programa de control de la tuberculosis elegir las edades para la vacunación, sobre la base de la información epidemiológica de que se dispone y determinar el tipo de vacuna que ha de utilizarse.

En todos los niveles, el personal capacitado con que cuentan los programas debe colaborar con los servicios preventivos para lograr el manejo correcto de la vacuna en los aspectos de conservación, transporte y técnica de aplicación, debido a que la BCG presenta mayores dificultades que las demás vacunas; entre las

actividades de supervisión, se debe incluir a los servicios de inmunizaciones, para asesorar sobre aspectos prácticos locales y resolver las dudas que habitualmente se presentan.

La calidad de la aplicación de esta vacuna determina la frecuencia de las reacciones adversas y las complicaciones, por lo que el adiestramiento resulta de fundamental importancia para lograr la aceptabilidad de la vacunación y la confianza.

El programa de tuberculosis debe disponer cuando corresponde el control de calidad de la vacuna en cada uno de los niveles de operación y organizar campañas de vacunación masiva y encuestas para conocer la cobertura alcanzada y el tipo y frecuencia de las reacciones adversas.

Especialmente, debe procurar la incorporación de esta actividad a todo nuevo servicio de salud y colaborar con los programas de Atención Primaria para incluir prácticas sencillas de control de la tuberculosis en el primer nivel. Finalmente, debe identificar a los grupos de mayor riesgo, habitualmente aquellos que componen la diferencia entre el porcentaje de cobertura logrado y el total.

La producción de BCG

El autoabastecimiento de BCG ha sido una aspiración recurrente de las autoridades nacionales en numerosos países.

Las exigencias de calidad y cantidad de una vacuna liofilizada superan con frecuencia las posibilidades prácticas de la gran mayoría.

Un laboratorio de producción, por pequeño que sea, debe contar con instalaciones separadas para cada etapa, maquinaria costosa y difícil de mantener, y un número considerable de personal capacitado. Muchos de los laboratorios que en el pasado elaboraban BCG líquida intentaron el cambio a la liofilización. El resultado fue desalentador y en la mayoría de ellos no se logró una producción permanente de calidad pareja. Aun en los casos en que se superó la etapa inicial y se resolvieron los problemas técnicos, la organización y la continuidad no fueron mantenidas el tiempo suficiente. Son más alentadores los proyectos para establecer laboratorios regionales, capaces de abastecer a grupos de países con una población total de 200 a 300 millones de habitantes. Sin embargo, debido al alto costo de estos proyectos, sería necesario discutir en forma prospectiva la prioridad que tendrá esta vacuna en los próximos veinte años.

CUADRO 1
*Incidencia mundial de tuberculosis pulmonar
 con baciloscopia positiva, estimada, 1977*

REGION	POBLACION		TUBERCULOSIS		
	Nº en mill.	%	Nº de casos	% del total	tasa por 100.000
Africa	425	10.4	701.250	18.8	165
EEUU-Canadá	240	5.9	16.800	0.4	7
América Latina	338	8.2	270.400	7.2	80
Asia	2.335	57.0	2.568.500	68.7	110
Europa-URSS	740	18.0	177.600	4.8	24
Oceanía	22	0.5	2.640	0.1	12
Totales	4.100	100.0	3.737.190	100.0	91

FUENTE: STYBLO, K., xxv Conferencia Mundial de la uict, Buenos Aires, 1982.

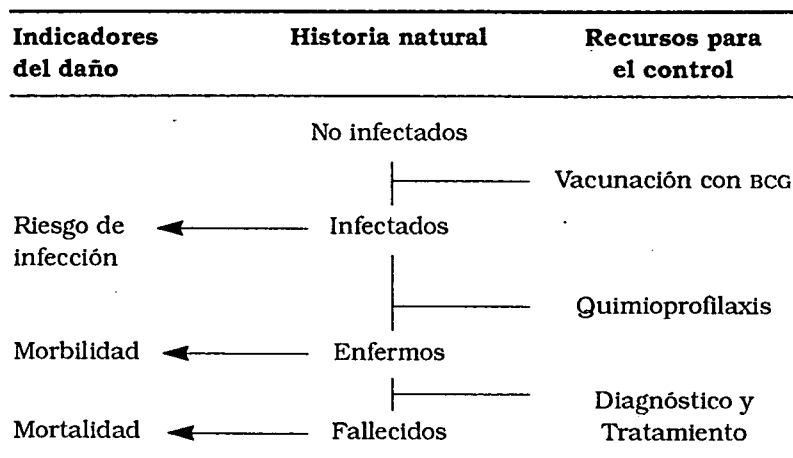
CUADRO 2
Mortalidad e incidencia del total de casos de tuberculosis en países de América.
Promedio de las tasas por 100.000 habitantes. 1980-1984

País	Mortalidad	Incidencia
Argentina	5,0	59,4
Bahamas	3,0	27,2
Barbados	1,5	6,6
Belice	8,7	**
Bolivia	**	349,5
Brasil	8,7	67,2
Canadá	0,6	9,1
Chile	8,0	56,5
Colombia	9,9	46,5
Costa Rica	1,6	15,6
Cuba	0,9	7,7
Ecuador	14,6	48,4
El Salvador	3,0	44,1
Estados Unidos	0,8	10,2
Guatemala	10,4	77,0
Guyana	6,5	18,4
Haití	**	104,1
Honduras	3,1	41,6
Jamaica	**	11,0
México	10,6	36,5
Nicaragua	4,5	80,6
Panamá	7,8	26,3
Paraguay	9,0	67,1
Perú	24,3	111,3
Rep. Dominicana	6,9	46,5
Surinam	2,5	21,1
Trinidad y Tobago	1,9	7,4
Uruguay	3,1	46,8
Venezuela	4,7	26,1

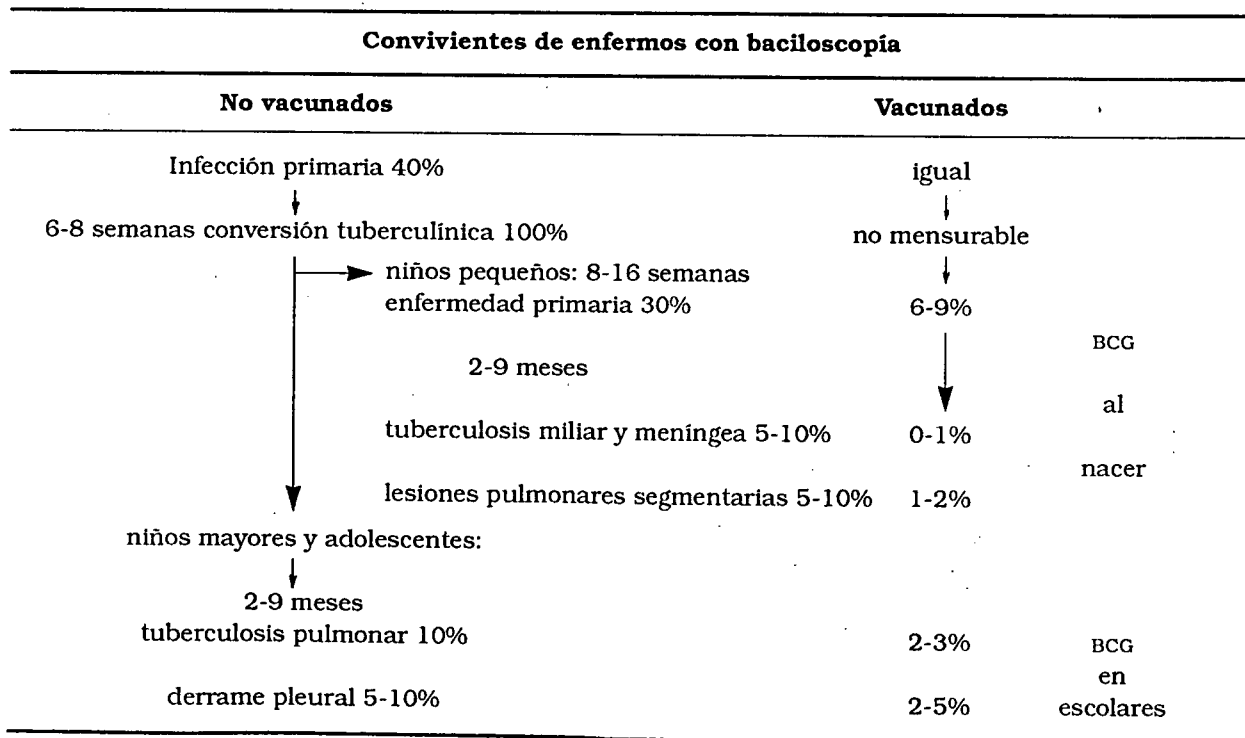
** : Sin información

FUENTE: Referencia 6

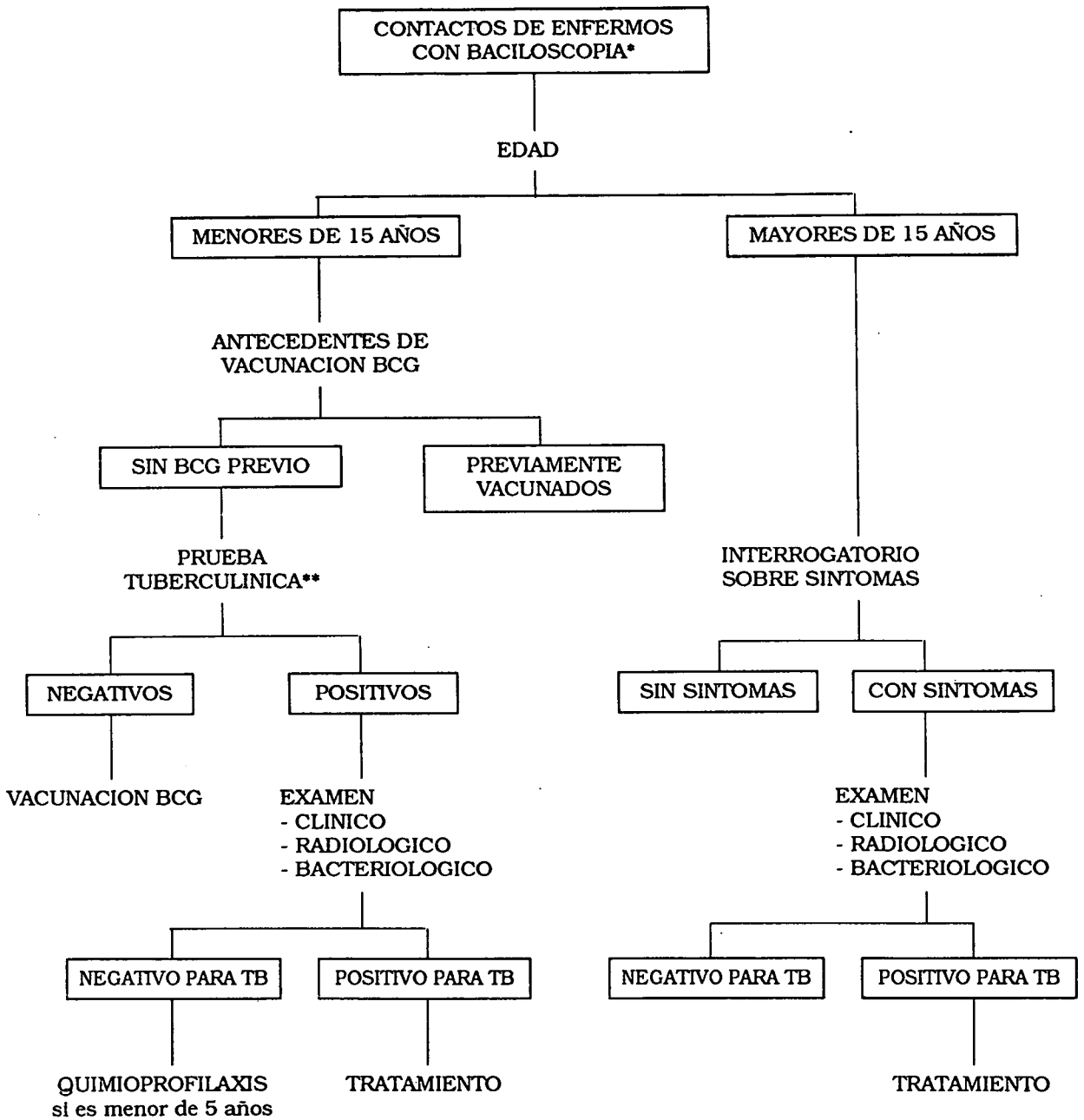
CUADRO 3
Control de la tuberculosis
La vacunación BCG como parte del control



CUADRO 4
Evolución de la infección primaria - Interferencia de la BCG



CUADRO 5
Examen de los contactos en un programa avanzado de control de la tuberculosis



OPS: Publ. Cient. N° 376

* No es necesario repetir el examen de los contactos.

** Si no se dispone de tuberculina de buena calidad es preferible vacunar directamente con BCG y observar el nódulo a los diez-doce días; considerar positivos a los que tengan nódulo precoz.

CUADRO 6
Efecto protector de la vacunación con BCG. Ensayos controlados

Grupo de población y fecha	Nº de personas*	Edades seleccionadas	Duración de la observación	Efecto protec.
Indígenas de América del Norte (1935-1938)	3.008	0 a 20 años	9 a 11 años	80%
Chicago. Población de alto riesgo (1937-1948)	3.381	0 a 3 meses	12 a 23 años	75%
Georgia, EEUU escolares (1947)	4.839	6 a 17 años	20 años	nulo
Illinois, EEUU escuela de disminuidos mentales (1947-1948)	1.025	adolescentes y adultos jóvenes	12 años	nulo
Puerto Rico población general (1949-1951)	77.972	1 a 18 años	5.5 a 7.5 (media: 6.3)	31%
Georgia y Alabama, EEUU, población general (1950)	34.767	5 años y más	14 años	14%
Gran Bretaña Población urbana (1950-1952)	54.239	14 y 15 años	15 años	78% (84 a 63%)
Madanapalle, Sur de la India, población rural (1950-1955)	10.877	todas las edades	9 a 14 años (media: 12.3)	31%
Chingleput, Sur de la India, población rural (1968-1971)	260.000	todas las edades	15 años	nulo

* Se incluyen los grupos de comparación no vacunados.

FUENTE: Referencias 27,35,26,25,22,23 y 24

CUADRO 7
Efecto protector de la vacunación rutinaria con BCG.
Estimaciones sobre la base de incidencia de casos en la población

Lugar	Fechas de vacunación	Edades de vacunación	Grupos estudiados	Efecto Protec. Estim.
Birmingham (Springett and Sutherland)	1953 a 1961 1962 a 1968	aprox. 13 años aprox. 13 años	jóvenes 13 a 22 años jóvenes 13 a 20 años	89% 93%
Inglaterra y Gales, población nativa (British Thoracic Association)	1966 a 1971 1971 a 1976	aprox. 13 años aprox. 13 años	poblac. de 15 a 20 años poblac. de 15 a 20 años	88% 76%
Malasia	1976 a 1978	al nacimiento	meningitis de 0 a 14 años notificadas en 1 año.	80%
Togo, Africa	--	al nacimiento	casos de 0 a 6 años contactos 0 a 14 años	71,8% 61,5%
Suecia	hasta 1975	al nacimiento	cohortes 1975-80 versus anteriores	80%
Argentina	hasta 1984	al nacimiento	meningitis 0-4 años	95%
Suecia	1943 a 1960	20 años	varones de 20 a 37 años	65% a 80%

FUENTE: Referencias 35 al 40.

CUADRO 8
Efecto protector de la vacunación con BCG.
Estudios de casos y controles apareados

Lugar	Grupo etario	Nº casos	Nº controles	Efecto protector y forma clínica	
Ciudad Bs. As.	0-14 años	253	506	todas las formas tb graves	81% 96%
Gran Bs.As.	0-6 años	175	875	meningea miliar pulmonar	100% 88% 65%
Rangun	0-4 años	311	1536	compl.primario meningitis diseminac. miliar	20% 52% 80%
Bangkok	0-11 años	330	1106	todas las formas	75%

FUENTE: Referencias 42, 43, 44 y 45.

CUADRO 9
Disminución anual media (por ciento) de las tasas de incidencia y mortalidad por tuberculosis. Rep. Argentina

	Incidencia (1983-1985)	Mortalidad (1973-1986)
Total de casos	7,02%	7,10%
Pulmonares	6,23%	--
15 a 29 años	5,36% *	9,40%
65 y más años	1,94% *	6,00%
Meningitis tuberculosa en menores de 5 años	8,71%	17,40%

* Espustos positivos al examen directo.

FUENTE: Referencia 10.

GRAFICO 1
Mortalidad por tuberculosis en los países de América
Tasas por 100.000 habitantes

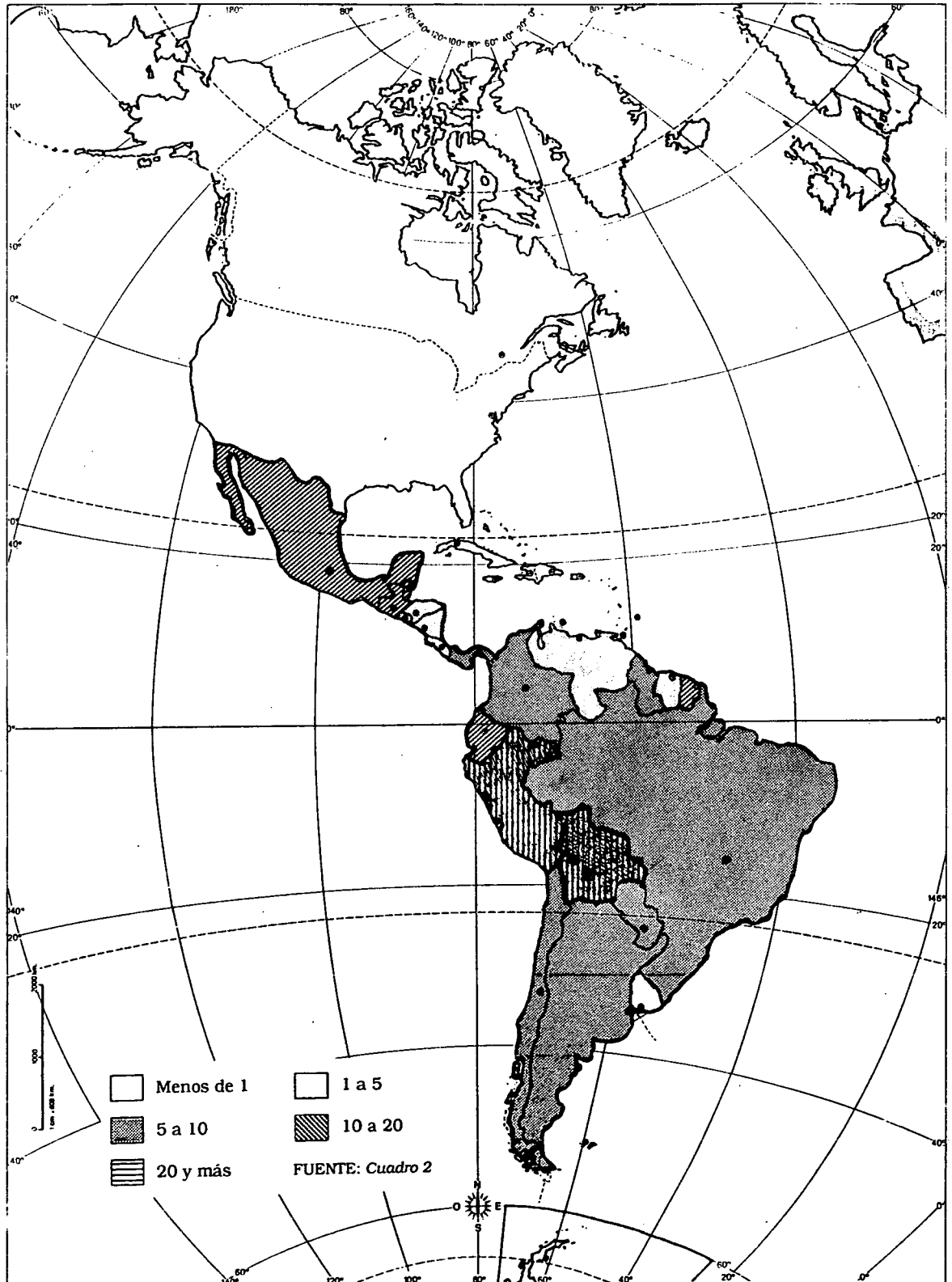
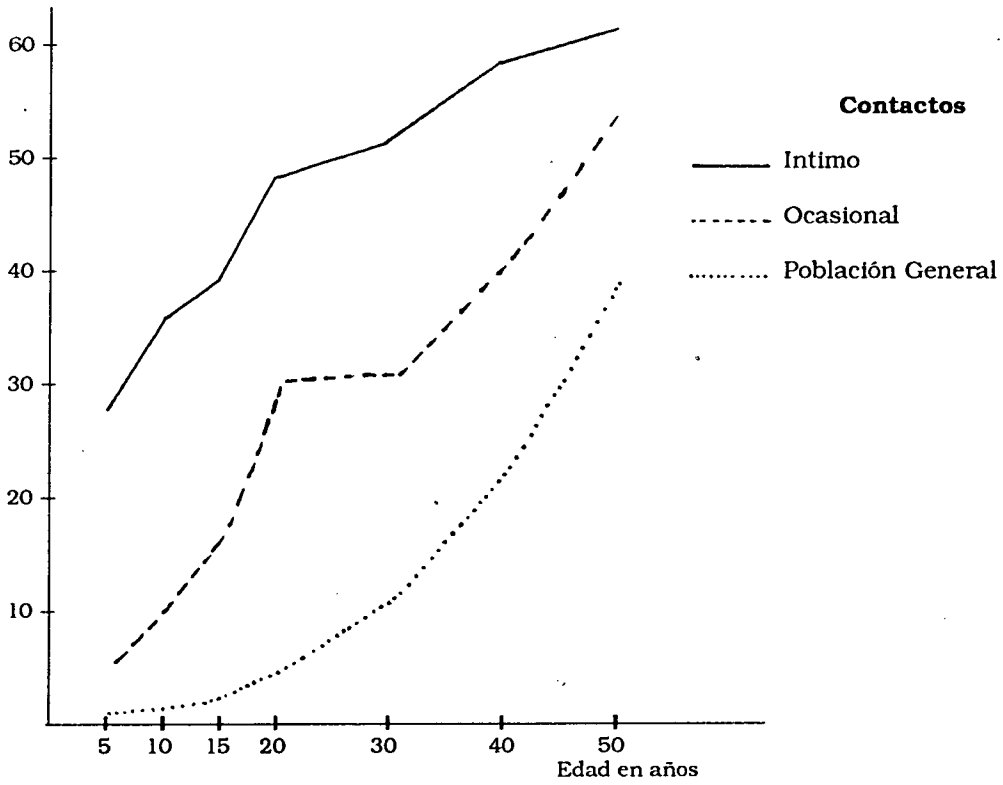


GRAFICO 2
Prevalencia de infección en contactos de pacientes con microscopía positiva y población general, según grado de contacto y edad



FUENTE: Ref. N° 15

REFERENCIAS

- 1) Rouillon A., Perdrizet S. y Parrot R., "La transmisión de bacilo tuberculoso: el efecto de la quimioterapia", *OPS, Publicación científica* N° 346, pp. 1 - 30, 1977.
- 2) Farer L. S., "El problema de los grupos de alta prevalencia de tuberculosis en los países donde la prevalencia es baja", Documento WHO/TB/81.119.
- 3) Waaler H. T., "Tuberculosis y desarrollo socio-económico", *Bol. UICr*, 57:207, 1982.
- 4) Styblo K., "Estado del arte. I.- Epidemiología de la tuberculosis", *Bol. UICr*, 53:145, 1978.
- 5) Yáñez A., "Factores limitantes en la aplicación de un programa de control de la tuberculosis", *Bol. UICr*, 57:261, 1982.
- 6) OPS, "Tuberculosis en las Américas. Morbilidad y mortalidad", *Doc. PMSp/87-11*.
- 7) Styblo K., "La situación epidemiológica actual de la tuberculosis en los países en desarrollo", WHO/TB/82.135.
- 8) Nikolajuk de Irurzun R., Grassi O.T. y Calvete C., "La mortalidad, un indicador cuestionado de daño por tuberculosis. Su valor en la ciudad de Buenos Aires durante el decenio 1971-1980", *Archivos Argentinos de Tisiología y Neumonología*, 50:12, 1981.
- 9) Nikolajuk de Irurzun R., Notari M.O., Hasper I. y col., "Epidemiología y Control de la tuberculosis en la ciudad de Buenos Aires", *Rev. Arg. Tuberc. Enf. Pulm., Salud Pública* 48:17, 1987.
- 10) Instituto Nacional de Epidemiología "Emilio Coni", "Tuberculosis en la República Argentina. Mortalidad y Morbilidad 1973-1986", *Documento EP. 7/88*. Santa Fe, Argentina.
- 11) OPS, "Control de la tuberculosis: manual sobre métodos y procedimientos para los programas integrados", *Publicación científica* núm. 498, 1987.
- 12) Styblo K., Sutherland I. "Epidemiología de la tuberculosis infantil", *Bol. UICr*, 57:134, 1982.
- 13) Styblo K., "Relación entre riesgo de infección tuberculosa y riesgo de desarrollar una tuberculosis contagiosa", *Bol. UICr*, 60:117, 1985.
- 14) Eason R. J. "Tuberculin sensitivity", *Ann. Trop. Paediatr.* 7:87-90, 1987.
- 15) Grzybowski S., Styblo K., Dorken E., "Tuberculosis in eskimos", *Tubercle* (suppl.) 57(4 suppl):1-58, 1976.
- 16) Toman R. "Tuberculosis. Detección de casos y quimioterapia", *OPS Publ. cient.* N° 392, 1980.
- 17) ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD. Comité de expertos de la OMS en Tuberculosis, "Noveno informe", *Serie de informes técnicos*, 552, 1974.
- 18) Calvete C., N. de Irurzun R., Lopresti O. y col., "Tratamiento de la tuberculosis en un área urbana", *Medicina y Sociedad*, 11:12, 1988.
- 19) Oficina Sanitaria Panamericana, "Control de calidad de la vacuna BCG (Reseñas)", *Bol. Of. Sanit. Panam.*, 99:415, 1985.
- 20) Domínguez G. M., "Epidemiología y Control de la tuberculosis del niño en la ciudad de Buenos Aires. Evaluación técnica y operativa de la vacunación con BCG", *Rev. Arg. Tuberc. Enferm. Pulm., Salud Pública*, 49:11-19, 1982.
- 21) Great Britain, Medical Research Council, Fourth Report, "BCG and vole bacillus vaccines in adolescence and early adult life", *Bull WHO* 46:371, 1972.
- 22) Stein S. C., Aronson, J. D., "The occurrence of pulmonary lesions in BCG vaccinated and unvaccinated persons", *Am. Rev. Tuberc.* 68:695, 1953.
- 23) Rosenthal S.R., Loewinsohn E., Graham M.L. et al., "BCG vaccination against tuberculosis in Chicago. A twenty-year study statistically analyzed", *Pediatrics* 28:622, 1961.
- 24) Comstock G. W. y Palmer C. E., "Long-term result of BCG vaccination in the Southern United States", *Am. Rev. Respir. Dis.* 93:171-183, 1966.
- 25) Frimodt-Moller J., Acharyulu G.S. y Kevasa Pullai K., "Observations on the protective effect of BCG vaccination in a South Indian Rural Population: Fourth Report", *Bull UICr*, 48:40-50, 1973.
- 26) TUBERCULOSIS PREVENTION TRIAL, "Trial of BCG vaccines in South India for tuberculosis prevention: First Report" *Bull WHO*, 57:819, 1979.
- 27) Ten Dam H.G., Toman K.L. y Guld J., "Present Knowledge of immunization against tuberculosis", *Bull WHO*, 54:255-269, 1976.
- 28) OMS, "Vacunación contra la tuberculosis. Informe de un grupo científico ICMR/OMS", *Serie de Informes Técnicos* 651, 1980.
- 29) Palmer C. E. y Long M. W., "Effects of infection with atypical mycobacteria on BCG vaccination and tuberculosis", *Am. Rev. Resp. Dis.* 94: 553, 1966.
- 30) Nikolajuk de Irurzun R., Irurzun A., "Estudios sobre micobacterias llamadas atípicas", *Archivos Argentinos de Tisiología y Neumonología*, 46:41, 1973.
- 31) Palmer C. E., Edwards L. B., "Geographic variations in the prevalence of sensitivity to tuberculin (PPD-S) and to Battey antigen (PPD-B) throughout the United States", *Bull UICr*, 32:2, 1962.
- 32) Wijsmuller G., "Naturally acquired tuberculin sensitivity in New Guinea", *Selected Papers*, 6, 1963.
- 33) Irurzun A., Nikolajuk R., "Estudios con PPD-S y PPD-B", *Archivos Argentinos de Tisiología* 42:4, 1966.
- 34) Mitchinson D. A., "Low virulence tubercle bacilli and environmental mycobacteria in the BCG trial area in South India", *WHO/TB* 80.112.
- 35) Sutherland I., "BCG and vole bacillus vaccines in the prevention of tuberculosis in adolescence and early adult life", *Document WHO/TB/ 80.109*.
- 36) Tidjani O., Amedome A., Assimati K. y col., "Primeros resultados de un estudio sobre la eficacia del BCG en niños de 0 a 6 años en el Hospital de Lomé", *Bol. UICr* 61, 4:25, 1986.
- 37) Tidjani O., Amedome A., Tendam H.G., "The protective effect of BCG vaccination of the newborn against childhood tuberculosis in an African community", *Tubercle*, 67:269-81, 1986.
- 38) Romanus V., "La tuberculosis del niño en Succia", *Bol. de la Unión Internacional Contra la Tuberculosis*, 59, 4:193, 1984.
- 39) Sjogren I., "Tuberculose chez les jeunes adultes suédois de sexe masculin vaccinés par le BCG et non vaccinés. Etude comparative", *Bull UICr* 51:243, 1976.
- 40) Instituto Nacional de Epidemiología "E. Coni", "Encuesta Nacional sobre meningitis tuberculosa 1979-81 y 1982-84", *Doc. Múneo.*, Argentina, 1985.
- 41) Smith P.G., "Retrospective assessment of the effectiveness of BCG vaccination against tuberculosis using the case-control method", *Tubercle* 62:23, 1982.

- 42) Calvete C., Domínguez G., N. de Irurzun R., "Evaluación del efecto protector de la vacunación con BCG", *Bol. Of. Sanit., Panam.*, 100:300-306, 1986.
- 43) Miceli J., N. de Kantor I., Colaiacono D. y col., "Eficacia de la vacunación con BCG evaluada mediante el método de casos y testigos en Buenos Aires, Argentina", *Bol. de la OPS* 104:440, 1988.
- 44) Myint T.T., Win H., Aye H.H. et al., "Case-control study on evaluation of BCG vaccination of newborn in Rangoon, Burma", *Am. Trop. Paediatr.*, 7:159-66, 1987.
- 45) Chavalittamrong B. et al., "Protective value of BCG vaccination in children in Bangkok, Thailand".
- 46) Smith D. W. y Harding G. E., "Are current strains of BCG protective in animals?", *WHO Document, WHO/TB/80.111*.
- 47) ORGANIZACION PANAMERICANA DE LA SALUD, "Grupo de estudio sobre Programas de vacunación BCG en América Latina", *Publicación científica* N° 330, 1976.
- 48) OMS, "Vacunas utilizadas en el PAI: indicaciones y contraindicaciones" *Crónica de la OMS*, 38:107, 1984.
- 49) Lotte A., Wasz-Hockert O., Poisson N. y col., "Segundo estudio de la UICTER sobre las complicaciones de la vacunación intradérmica con BCG", *Bol. UICTER* 63, 2:51-63, 1988.
- 50) Boman B., Sjogren I y Dahlstrom G., "Estudio de seguimiento de lesiones óseo-articulares provocadas por el BCG en niños", *Bol. UICR* 59, 4:198, 1984.
- 51) Rouillon A., Waaler H., "La vacunación con BCG y la situación epidemiológica. Un procedimiento de adopción de decisiones respecto al empleo del BCG", *OPS, Publicación científica* N° 346 p. 31-81, 1977.
- 52) Bjartveit K. y Waaler H. "Some evidence of the efficacy of mass BCG vaccination", *Bull. Wld. Hlth. Org.* 33:289, 1965.
- 53) Christensen O., Groth B. y Kok-Jensen A, "Proposal for future BCG vaccination policy in Denmark", *Select Papers*, 20:9, 1980.
- 54) Styblo K., Meijer. "Impact of BCG vaccination programmes in children and young adults on the tuberculosis problems", *Select Papers* 17:5, 1977.
- 55) Lugosi L. "BCG policy and tuberculosis control in Hungary", *Dev. Biol. Stand.* 58:15-21, 1986.

5. VACUNA TRIPLE ANTIDIFTERICA, ANTICOQUELUCHOSA Y ANTITETANICA (DPT)

Guillermo Roccatagliata

José Bodino

COQUELUCHE

Descripción de la enfermedad

Manifestaciones clínicas

La coqueluche comienza con síntomas leves del tracto respiratorio superior (etapa catarral), y evoluciona con paroxismos graves de tos y estertor característico, a menudo seguidos de vómitos (etapa paroxística). La fiebre es mínima o bien no se presenta. Posteriormente, los síntomas disminuyen en forma gradual. En casos no complicados la duración de la enfermedad es de seis a diez semanas. Las complicaciones incluyen episodios de apnea, convulsiones, neumonía, encefalopatía y muerte. Es una enfermedad particularmente grave durante el primer año de vida; la neumonía, las convulsiones y la encefalopatía se presentan en un 20%, 2,5% y 0,5%, respectivamente, de los casos comunicados en lactantes en los Estados Unidos. Las formas atípicas de la coqueluche se presentan en lactantes pequeños y personas mayores parcialmente inmunes.

Etiología

La *Bordetella pertussis* es un bacilo pleomorfo, gramnegativo difícil de cultivar. Un síndrome semejante a la coqueluche se observa en infecciones por *B. bronchiseptica*, *B. parapertussis*, *Chlamydia trachomatis* y algunos adenovirus.

Epidemiología

El hombre es el único huésped de *B. pertussis*. El contagio se realiza por contacto cercano con gotas

gruesas que individuos sintomáticos expelen del tracto respiratorio. Hasta un 90% de los contactos familiares no inmunes adquieren la infección. Con mucha frecuencia la enfermedad se presenta por la exposición a hermanos mayores, adolescentes y adultos que pueden tener una enfermedad leve o atípica. Es poco frecuente el portador asintomático y no se ha determinado el papel que desempeña en la transmisión. La inmunización activa difundida con la vacuna anticoqueluchosa desde la década del '40 es la responsable principal de la disminución de los índices actuales de morbilidad y mortalidad por pertussis en los Estados Unidos.⁽¹⁾

Aproximadamente el 30% de los casos de coqueluche informados en los Estados Unidos se da en lactantes menores de 6 meses de edad, incluida una proporción sustancial de menores de 3 meses de edad. El 50% se manifiesta en niños menores de un año de edad y el 75% se presenta en niños menores de 5 años de edad.⁽¹⁾ Los índices de mortalidad y los índices de hospitalizaciones son sumamente elevados durante los primeros 6 meses de vida. El índice de letalidad de casos actuales para lactantes menores de un año en los Estados Unidos es de 0,7%. Es más probable que el contagio se produzca durante la etapa catarral antes del comienzo de los paroxismos; posteriormente disminuye con rapidez. Los fármacos antimicrobianos pueden acortar el periodo de contagio.

El periodo de incubación generalmente es de siete a diez días y raras veces mayor de dos semanas.

Aislamiento del paciente hospitalizado

El paciente con coqueluche debe permanecer en aislamiento respiratorio durante cinco días des-

pués de que se haya iniciado la terapia con eritromicina. Si no se proporcionan antimicrobianos, se debe aislar al paciente hasta tres semanas después del comienzo de los paroxismos.

Agente inmunizante

Dado que la coqueluche es una enfermedad con alta mortalidad, la idea de desarrollar una vacuna surgió poco después del aislamiento de la *Bordetella pertussis* en 1906.⁽²⁾ En 1925 Madsen⁽³⁾ comunicó los resultados de sus ensayos de vacunación en las Islas Faroe durante el período de 1923 a 1924. Su vacuna original se preparó en el Instituto Danés de Seroterapia, en Copenhague. En este estudio y en uno posterior, en 1929, Madsen demostró cierto grado de protección en los individuos vacunados.⁽⁴⁾⁽⁵⁾ La vacuna varía de país en país y los esquemas de inmunización también lo hacen de manera significativa. En general, la mayor parte de las vacunas han sido elaboradas de acuerdo con los criterios que la Organización Mundial de la Salud definiera en 1979.⁽⁶⁾⁽⁷⁾ Con la excepción de Japón, todas las vacunas en uso en el mundo son elaboradas a partir de células enteras. En algunos países, tales como los Estados Unidos, se usan exclusivamente vacunas adsorbidas, mientras que en otros se alternan las fluidas con las adsorbidas. En muchos países la inmunización para pertussis se da en conjunción con los toxoides de difteria y tétanos. En los países en los que se usa vacuna polio inactivada se agrega un cuarto antígeno (difteria, tétanos, pertussis y polio). En algunos pocos países la vacuna pertussis es administrada como monovalente. Los esquemas de vacunación varían marcadamente en cuanto al momento de aplicación y a la cantidad de dosis de refuerzo necesarias. Recientemente, Wardlaw y Parton⁽⁶⁾ resumieron información concerniente a la inmunización en dieciséis países y llegaron a las siguientes conclusiones: la primera inmunización se lleva a cabo con tres dosis de DTp, la vacuna adsorbida es preferida a la fluida; la primera dosis se administra a los 2 o 3 meses de edad, la segunda y tercera se dan a intervalos de 4 a 6 semanas y los refuerzos se aplican a los 18 meses y a los 5 años.

Estudios inmunológicos que avalan la eficacia de la vacuna

La eficacia de la vacuna anticoqueluchosa ha sido medida en distintas circunstancias epidemiológicas. Existe una enorme cantidad de datos acumu-

lados que indican el gran impacto de la inmunización en la prevención de la enfermedad. La oportunidad de realizar ensayos formales prospectivos de la eficacia de la vacuna ha sido limitada en los últimos años en los Estados Unidos debido a la disminución de la morbilidad y a la ausencia de epidemias.⁽⁸⁾⁽⁹⁾

La eficacia de las vacunas se determina según la respuesta serológica y la protección clínica contra la enfermedad. La respuesta serológica a la vacuna anticoqueluchosa se suele medir detectando anticuerpos aglutinantes (aglutininas) en especímenes de suero posvacunal. Un título elevado de aglutininas protege en general contra la enfermedad, aunque hay vacunas que confieren protección sin inducir la formación de aglutininas.⁽⁹⁾⁽¹⁰⁾⁽¹¹⁾ Se ha demostrado que los sujetos que presentaban títulos de aglutininas = 1:320 después de la vacunación no contraían la coqueluche tras una exposición doméstica.⁽¹²⁾⁽¹³⁾ Se ha señalado asimismo⁽¹²⁾ que la eficacia de la vacuna era del 63% para los vacunados que no formaban aglutininas detectables con diluciones de 1:10. En consecuencia, los títulos de aglutininas pueden ser poco fidedignos para estimar la eficacia clínica de la vacuna antipertussis. El estudio sistemático de la protección clínica permite una determinación más exacta de la eficacia de la vacuna.

Los títulos de antitoxina diftérica y tetánica corresponden bien con la protección clínica, aunque es discutible la concentración mínima de antitoxina circulante que se necesita para proteger contra la enfermedad clínica.⁽¹⁴⁾⁽¹⁵⁾ La mayor parte de los autores aceptan que la antitoxina tetánica a razón de 0,01 unidades de antitoxina por ml (Ua/ml) sirve de protección.⁽¹⁶⁾⁽¹⁹⁾ El mínimo de antitoxina diftérica circulante generalmente admitido como protector varía de 0,01 Ua/ml a 0,1 Ua/ml.⁽¹⁸⁾⁽²⁰⁾ Esa variación se relaciona en parte con un fenómeno de respuesta a la dosis, es decir, cuanto mayor es la dosis de toxina diftérica, más alta será la concentración de antitoxina necesaria para la protección.⁽¹⁵⁾ Para los fines de ese análisis, se considera que el mínimo protector es de 0,01 Ua/ml.

Se han utilizado diversos métodos de laboratorio para determinar la respuesta serológica a distintas concentraciones de aglutininas para la coqueluche⁽²¹⁾ y de antitoxinas para el tétanos y la difteria. La prueba de neutralización de toxina es la que normalmente se aplica a la valoración de antitoxina tetánica y diftérica, pero resulta costosa y larga. Para determinar la respuesta inmunológica también se han empleado las pruebas de hemaglutinación pasiva, radioinmunoensayo (RIST), inmunoabsorción enzimática (ELISA) y cultivo tis-

lar.⁽²⁰⁾⁽²²⁾⁽²⁶⁾ La técnica de hemaglutinación pasiva se usa frecuentemente porque resulta más barata y fácil que las pruebas de neutralización.⁽²²⁾ Aunque las pruebas de hemaglutinación pasiva suelen corresponder bien con la concentración de anticuerpos neutralizantes, la correspondencia puede ser escasa cuando son bajos los títulos de antitoxina.⁽²⁷⁾⁽²⁸⁾ Ello quizá se deba a que la prueba determina a la vez los anticuerpos IgM e IgG, mientras que la neutralización de la toxina tetánica es probable que dependa solo de la actividad IgG.⁽¹⁶⁾

La edad del sujeto puede influir en la respuesta inmunológica a las vacunas y toxoides, particularmente cuando se trata de neonatos. La persistencia de los anticuerpos transferidos pasivamente de la madre y la inmadurez del sistema inmunitario del lactante⁽²⁹⁾ acarrearán notables diferencias de la respuesta a la DTP en neonatos, en comparación con los niños de edad más avanzada y los adultos.

La infección natural puede influir en la respuesta de anticuerpos a vacunas y toxoides. Es posible que antes del nacimiento la madre transfiera al feto elevados títulos de anticuerpos contra la toxina diftérica, lo que ocasionará interferencias con la inmunización activa contra la enfermedad.⁽³⁰⁾⁽³¹⁾ En consecuencia, en las regiones donde la exposición a la difteria es corriente y las concentraciones de antitoxina materna son altas cabe que se notifiquen tasas de respuesta más bajas que en las áreas donde es rara la exposición a la enfermedad.

El almacenamiento o la manipulación indebidos de la vacuna pueden reducir su potencia, de lo que resultan respuestas serológicas anormalmente bajas.⁽³²⁾

Efectos de la reducción de la tasa de inmunización en países industrializados

La demostración más elocuente de la eficacia de la inmunización con vacuna anticoqueluchosa resultó de experiencias no planificadas que tuvieron lugar en Japón, Gran Bretaña y Suecia.

Estas infortunadas experiencias han demostrado que una disminución en el porcentaje de inmunizados en poblaciones previamente bien vacunadas trae como resultado el desarrollo de epidemias.

En todos los casos la discontinuidad de la inmunización obedeció a dudas sobre su eficacia o a temor vinculado con las reacciones secundarias a la aplicación de la vacuna.

Reino Unido: En 1974, el 77% de los niños de Inglaterra y Gales habían recibido inmunización anticoqueluchosa, pero a partir de 1978, debido a alarmantes informes sobre efectos secundarios de

la vacuna, su aceptación decrece en la población y se registra una cobertura de solo el 30%.

Entre 1977 y 1979 se desencadena una epidemia con 102.500 afectados. Durante este período se comparó la tasa de ataque entre quienes recibieron componentes pertussis y los inmunizados solamente con toxoides tetánico y diftérico; de este estudio surge que la vacuna fue eficaz para evitar la enfermedad en el 80% de los casos.⁽³³⁾⁽³⁴⁾⁽³⁵⁾⁽³⁶⁾

Japón: En 1971 la incidencia de coqueluche había declinado a 206 casos anuales; en 1972 la tasa de inmunización se estimaba en aproximadamente el 85% de la población. Debido a la presión de la opinión pública posterior a la muerte de dos niños vacunados, en 1975 se decide suspender temporalmente las inmunizaciones rutinarias.

La tasa de inmunización con DTP desciende del 85% en 1972 al 13,6% en 1976. La incidencia de coqueluche comienza a aumentar en 1975 hasta llegar a 13.105 casos con 41 defunciones en 1979.⁽³⁷⁾⁽³⁸⁾

Suecia: A mediados de la década del '60 el 90% de los niños suecos habían sido vacunados y la coqueluche clínica era rara. Un cambio en los métodos de producción de la vacuna a comienzos de la década del '70 resultó en una pérdida de su eficacia. Sin evaluar correctamente los riesgos, las autoridades deciden discontinuar las vacunaciones masivas en 1979.⁽³⁹⁾

En los años 1977/79 la coqueluche alcanza proporciones epidémicas similares a las etapas previas al uso de la inmunización. Entre 1980 y 1985 la enfermedad fue confirmada por cultivo o método serológicos en 36.729 pacientes. Desde 1981 hasta 1983 fueron hospitalizados 2.282 pacientes; de éstos 4% presentaron complicaciones neurológicas y el 14% desarrolló neumonías, de las cuales el 0,5% requirió asistencia respiratoria mecánica.⁽⁴⁰⁾

Indicaciones y esquemas

Vacuna antidiftérica-antitetánica-anticoqueluchosa (DPT) (triple bacteriana) (41)

Agente inmunizante

Mezcla de anatoxina diftérica y tetánica purificadas con una suspensión de Bordetella pertussis en fase 1 muertos (adsorbida sobre sal de hidróxido o fosfato de aluminio). De acuerdo con las normas aceptadas, cada dosis debe contener: anatoxina diftérica: no menos de 30 UI; anatoxina tetánica:

no menos de 40 UI; Bordetella pertussis en fase 1 muertos: potencia entre 4-12 ml UI, y no debe contener más de dieciséis unidades apacimétricas de gérmenes muertos por dosis humana individual.

Conservación

A temperatura entre 0 y 8°C (parte general de la heladera) evitando la congelación aun transitoria por debajo de -2°C, ésta puede producir precipitación de los geles de aluminio, con posible pérdida de potencia. En estas condiciones la vacuna mantiene su eficacia durante 18 a 36 meses según el fabricante. Una vez abierto, el frasco se puede usar durante siete días, conservándolo de 0 a 8°C.

Indicación y edad para la vacunación

Se vacunará a niños menores de 7 años a partir de los 2 meses de edad, hayan padecido difteria, tétanos o síndrome coqueluchoso o no.

Dosis y vía de administración

Esquema básico: se aplicarán cinco dosis de 0,5 ml o 1 ml, según la presentación del producto, por vía intramuscular (en el muslo o en el deltoides). Las tres primeras dosis con un intervalo no menor de cuatro semanas, la cuarta dosis o primer refuerzo al año de la tercera dosis y un segundo refuerzo al ingreso escolar (6 años).

En caso de interrumpirse este esquema se lo continuará sin que interese el tiempo transcurrido desde la última dosis; no es necesario reiniciarlo. Sin embargo, no es conveniente demorar el cumplimiento del esquema básico.

Antes de aplicar esta vacuna se debe agitar el frasco.

Duración de la inmunidad

La vacuna protege contra la coqueluche por un período de tres años aproximadamente. La anatoxina diftérica por diez años y la tetánica por un período no menor de diez años, si se ha cumplido el esquema básico.

Uso concurrente con otras vacunas

Se puede administrar concurrentemente con cualquier otra vacuna actualmente en uso, debiendo

efectuarse las inoculaciones en sitios diferentes del cuerpo.

Reacciones adversas de la vacuna anticoqueluchosa

Reacciones locales transitorias y reacciones sistémicas

Aunque las reacciones secundarias a inmunización con vacuna anticoqueluchosa se conocen desde hace cincuenta años, virtualmente no existen estudios controlados acerca de las reacciones locales y sistémicas de la DPT. Los primeros estudios realizados en los Estados Unidos y en Inglaterra incluyeron el control de poblaciones, pero en la evaluación primaria solo se tuvo en cuenta la eficacia de la inmunización, y los casos control no fueron utilizados para inferir datos acerca de la calidad y la cantidad de las reacciones adversas. En épocas recientes, dado que la DPT forma parte de las inmunizaciones habituales de los niños, es éticamente dificultoso incluir un grupo control para diferenciar las reacciones provocadas por la vacuna, de eventos asociados temporalmente o vinculados con otras causas. Durante la década pasada en los Estados Unidos se llevaron a cabo dos extensos estudios controlados que brindaron informaciones acerca de las reacciones secundarias a la aplicación de DPT.⁽²⁾⁽³⁾

Más recientemente se reunieron datos similares en receptores de vacuna DTP a células enteras en B. pertussis o de la nueva vacuna acelular.⁽⁴⁴⁾⁽⁴⁵⁾

En 1979 Barkin y Pichichero⁽⁴³⁾ comunicaron un estudio que incluyó 1.232 inmunizaciones con DPT. En este trabajo se encontró que el 54% de los niños presentaron hipertermia, y de éstos el 4% temperaturas superiores a 38,9°C. Se observaron cambios en la conducta en un 82% de los niños, de los cuales el 34% demostró irritabilidad. Un 62% de los niños presentó reacciones locales. Durante las 48 horas posteriores a la inmunización, el 12% de los controles presentó fiebre y el 15% irritabilidad. El estudio más extenso sobre el que se registran datos se llevó a cabo entre enero de 1978 y diciembre de 1979, en Los Angeles, sobre un total de 16.536 inmunizaciones evaluadas prospectivamente. De éstas, 15.752 correspondieron a DPT y 784 a DT. Durante este estudio se demostró que las reacciones secundarias ocurrían con más frecuencia en receptores de DPT, con respecto a los de DT. Se encontraron eritema local, inflamación y dolor en el sitio de la inyección en el 7,5%, 7,5% y 9,9% de los receptores de DT, respectivamente. En contraste, las mismas reacciones se

observaron en el 37,4%, 40,7% y en el 50,9% de los inmunizados con DPT.⁽⁴²⁾⁽⁴⁶⁾⁽⁴⁷⁾⁽⁴⁸⁾

La hipertermia (temperatura mayor o igual a 38°C) se encontró en el 46,5% de los vacunados con DPT, y solo en el 9,3% de los vacunados con DT. Temperaturas de 39°C o más se encontraron en el 6,1% de los receptores de DPT mientras solo el 0,7% de los receptores de DT presentaron cifras similares.⁽⁴²⁾

En cuanto a episodios de llanto persistente de tres o más horas de duración, éstos se comunicaron en el 1,1% de los receptores de DPT y en ningún caso en los vacunados con DT.

Reacciones mayores y eventos asociados temporalmente

Se han descrito los siguientes efectos mayores en asociación temporal con la inmunización con DPT: fiebre elevada, llanto persistente, llanto de inusual tono agudo, excesiva somnolencia, convulsiones, estados de colapso, shock, encefalitis, encefalopatía, síndrome de Reye, síndrome de Guillain-Barré, mielitis transversa, ataxia cerebrelar, síndrome de muerte súbita infantil, anafilaxia, trombocitopenia y anemia hemolítica.

Hipertermia: La elevación de la temperatura ocurre frecuentemente después de la vacunación con DPT. El estudio de Cody y colaboradores⁽⁴²⁾ informó que el 6,1% de los receptores de DPT presentaron una temperatura mayor o igual a 39°C, mientras que solo el 0,7% de los receptores de DT presentaron cifras similares. El 1,5% de los receptores de DPT presentó temperaturas mayores o iguales a 40°C, mientras que ninguno de los vacunados con DT registró hipertermia de igual magnitud.

Episodios de llanto persistente: Los episodios de llanto persistente han sido comunicados frecuentemente con posterioridad a la aplicación de la vacuna. Generalmente se manifiestan entre las dos y las ocho horas siguientes a la inmunización y el niño se encuentra inconsolable. En el estudio de la Universidad de California,⁽⁴²⁾ el 3,1% de los vacunados presentó llanto persistente de una hora o más de duración, mientras que solo el 0,7% de los vacunados con DT presentaron situaciones similares. Dentro de los receptores de DPT, el 1,1% manifestó episodios de tres horas o más de duración.

Los episodios de llanto persistente con manifiesto tono agudo han sido reportados en el 0,1% de los vacunados.

No se han observado efectos adversos a largo plazo en niños que presentaron el cuadro clínico descrito.

Somnolencia excesiva: La somnolencia es una respuesta común a la inmunización con DPT. En el trabajo de la Universidad de California⁽⁴²⁾ se observó en el 31,5% de los vacunados con DPT y solo en el 14,9% de los vacunados con DT. Sin embargo, en el mismo estudio sobre 15.752 inmunizaciones, en un solo caso se observó una reacción que puede ser caracterizada como somnolencia excesiva.

Convulsiones: Debido a que en los niños las convulsiones ocurren a menudo como resultado de diversas posibilidades etiológicas, es difícil vincularlas con una inmunización específica. Sin embargo, existe alguna evidencia científica que indicaría que la inmunización con componente pertussis se vincula a episodios convulsivos. El estudio de Cody y colaboradores⁽⁴²⁾ encontró un caso de convulsión cada 1.750 inmunizaciones. En otro trabajo realizado en Inglaterra sobre una población de 134.700 niños que completaron tres dosis de DTP, se halló que veinte de ellos presentaron convulsiones sin evidencia de daño neurológico, mientras que solo cuatro niños, sobre 133.500 que fueron vacunados con tres dosis de DT, mostraron el mismo síntoma. (Véase cuadro 1.)

Estado de colapso o shock: La duración de estos episodios puede ser corta, de unos pocos minutos, o persistir 24 horas o más. En el estudio de la Universidad de California,⁽⁴²⁾ nueve niños presentaron episodios de colapso (uno cada 1.750 inmunizados). Un trabajo reciente de Pollock y colaboradores⁽⁴⁹⁾ sugiere que cuadros similares pueden ocurrir secundariamente a la inmunización con DT. En el estudio inglés, aproximadamente el mismo número de niños recibió DPT o DT y solo cinco niños de los receptores de DPT y cuatro de los receptores de DT presentaron cuadros de colapso subsecuentes a la inmunización.

Contraindicaciones

La vacuna anticoqueluchosa asociada con toxoides tetánico y diftérico (DPT) presenta un problema especial, ya que normalmente provoca reacciones colaterales en alrededor del 50% de los niños vacunados, tales como fiebre $\leq 38^\circ\text{C}$, dolor local e irritabilidad; en el 30% provoca decaimiento, en el

21% anorexia, en el 6% al 9% enrojecimiento o tumefacción local y en el 1% llanto prolongado y persistente de 3 a 21 horas de duración, episodio durante el cual el niño está inconsolable. Estas reacciones ocurren habitualmente dentro de las 48 horas siguientes a la vacunación, ceden espontáneamente sin dejar secuelas y no requieren tratamiento, excepto analgésicos o antitérmicos (datos obtenidos de una estadística realizada sobre un total de 15.752 enfermos vacunados con vacuna triple, DPT).⁽⁴²⁾

La totalidad de este grupo de pacientes puede continuar su programa de vacunación en forma normal, incluyendo la vacuna anticoqueluchosa. Debemos diferenciar de las anteriores las reacciones graves secundarias a una dosis de DPT, tales como convulsiones (0,06%), encefalitis (1: 170.000, Strom en Suecia;⁽⁵⁰⁾ 1: 500.000, Hannick en Holanda⁽⁵¹⁾; 1: 1.240.000, Griffith en Inglaterra e Irlanda del Norte),⁽⁵²⁾ signos neurológicos focales o alteraciones de la conciencia que constituyen una contraindicación absoluta para futuras dosis de vacuna anticoqueluchosa.⁽⁵³⁾

Los episodios de colapso o estados semejantes al shock han sido descritos como cuadros de hiporreactividad e hipotonía en lactantes de corta edad en el curso de las doce horas siguientes a la inmunización; el lactante presenta flaccidez, palidez y ausencia progresiva de respuesta a los estímulos. Los episodios pueden durar minutos u horas, parecen autolimitarse y no dejan secuelas.

Otros grupos de reacciones adversas los constituyen cuadros de somnolencia excesiva, llanto prolongado y persistencia con un llamativo tono agudo (*high pitch cry-screaming episodes*) o temperatura (40,5°C). Este último grupo no tiene contraindicación absoluta de vacunación con DPT, pero es probable que algunos pacientes, luego de una cuidadosa evaluación del balance riesgo-beneficio en un determinado medio endémico, no deban recibir nuevas dosis de esta vacuna. En este caso se debería usar vacuna doble (DT) en las dosis siguientes.

En cuanto a la etiología de éstas como de otras reacciones neurotóxicas atribuidas a la inmunización contra la coqueluche, se sabe que esta vacuna tiene componentes potencialmente reactógenos, como la adenilatociclasa, la endotoxina y un factor capaz de producir linfocitosis, sensibilización a la histamina y cambios en la homeostasis del sistema glucosa-insulina.

Los niños que han presentado episodios convulsivos aislados o que se encuentran adecuadamente controlados con una medicación específica, no tienen contraindicación absoluta para una futura inmunización con DPT. En cada caso se debe evaluar la conducta a seguir.

Actitud ante brotes epidémicos

Medidas de control. El cuidado de personas expuestas a la coqueluche

1. Guarderías o escuelas: los niños expuestos, en especial los que no se encuentran totalmente inmunizados, deben estar bajo observación cuidadosa para apreciar los síntomas respiratorios durante catorce días (el período máximo de incubación) después de que se haya interrumpido el contacto. La quimioprofilaxis y la inmunización deben aplicarse como se recomienda aquí. Sobre la base de la evaluación del médico se deben excluir los niños sintomáticos de las guarderías o escuelas. Los niños con coqueluche cuya condición médica lo permita pueden ingresar en dichos centros después de haber completado cinco días de terapia con eritromicina.

2. Contactos familiares y otros contactos cercanos: los contactos familiares y otros contactos cercanos de pacientes con coqueluche menores de 7 años de edad, a los que se les ha aplicado por lo menos cuatro dosis de vacuna anticoqueluchosa deben recibir:

- Una dosis de refuerzo de la vacuna, generalmente DPT, a menos que se les haya administrado una dosis en los últimos tres años.

- Eritromicina (de 40 a 50 mg/kg al día por vía oral), durante catorce días, porque la inmunización que confiere la vacuna no es total. Se ha comprobado que la eritromicina elimina el estado de portador, pero no se ha determinado el trimetoprim-sulfametoxazol como una opción para los pacientes que no toleran la eritromicina. Los familiares y otros contactos cercanos o que han recibido menos de cuatro dosis de DPT deben iniciar o continuar la inmunización con DPT de acuerdo con el calendario recomendado. A los niños que recibieron su tercera dosis durante seis meses o más antes de la exposición, en esta etapa se les debe aplicar la cuarta dosis. También puede darse eritromicina durante catorce días.

Los contactos familiares y otros contactos cercanos de 7 años de edad y mayores también deberán recibir eritromicina profiláctica (como máximo 1g al día) por un período de diez a catorce días, según se tolere, para evitar que transmitan la infección.

Se deben observar constantemente los síntomas respiratorios de todas las personas durante catorce días después de que se haya interrumpido el contacto.

Desarrollo de vacunas alternativas contra la coqueluche

Durante las últimas décadas algunos laboratorios han tratado de identificar y separar los antígenos protectores de los componentes bacterianos vinculados con las reacciones adversas.⁽⁵⁴⁾⁽⁵⁵⁾ La mayor parte de las pruebas se basan en la separación de los componentes de la bacteria por medios físicos o químicos, seguidos de procedimientos de purificación para aislar y determinar los componentes activos.

Estudios recientes han avanzado significativamente en la comprensión de los antígenos y otros componentes biológicos activos de la B. pertussis. Esta información ha reforzado el potencial teórico para desarrollar vacunas que contengan solamente antígenos protectores libres de materiales extraños.

En Japón se han desarrollado vacunas acelulares que contienen principalmente LPF (factor promotor de linfocitosis) y FHA (hemaglutinina filamentososa).⁽⁵⁶⁾⁽⁵⁷⁾ Los componentes de las vacunas producidas en ese país son de dos tipos: el tipo B, que contiene aproximadamente cantidades similares de LPF y de FHA, y el tipo T, en el que predomina el FHA sobre el otro componente. Se han administrado más de 30 millones de dosis a niños, principalmente del tipo T. En lo que respecta a las vacunas de este último tipo, se han desarrollado estudios preliminares en los Estados Unidos acerca de su toxicidad e inmunogenicidad.

Desde octubre de 1981 se ha utilizado vacuna acelular para inmunizaciones de rutina a partir de los 24 meses de edad. En consecuencia, los datos referentes a protección y efectos colaterales de la vacuna se refieren a niños mayores de dos años.

Efectos locales y reacciones sistémicas

En general, las reacciones locales y sistémicas vinculadas con la vacuna acelular contra la coqueluche son menos frecuentes y más atenuadas que las que presenta la vacuna japonesa convencional a células enteras.

En los Estados Unidos, un pequeño número de niños ha recibido la vacuna japonesa de tipo T con resultados similares.⁽⁴⁴⁾⁽⁴⁵⁾ Sin embargo, en los estudios clínicos se encontraron hallazgos peculiares. Se describe que las reacciones locales aparecen mucho más tarde después de la primera dosis que en dosis subsecuentes. En un estudio reciente, el intervalo entre la primera inmunización y la reacción local fue de 7,9 días, y disminuyó a 2,6, 2,2 y 1,9 días después de la segunda, tercera y cuarta dosis, respectivamente.⁽⁵⁷⁾

La observación sugiere hipersensibilidad retardada a la dosis inicial y una respuesta acelerada en las dosis sucesivas. Sin embargo, esta hipótesis no ha sido demostrada. En otro estudio la frecuencia de eritema local e induración fue del 6% al día siguiente de la inmunización y aumentó del 25% al 41% en dosis sucesivas. En unos pocos casos después de la dosis de refuerzo se encontraron eritema e inflamación en el brazo desde el hombro hasta el codo, e incluso se registró la presencia de ampollas.⁽⁵⁷⁾

Efectos adversos severos

En Japón, después de haberse suspendido brevemente la inmunización en 1975, fue reinstaurada utilizando la vacuna DPT a células enteras, a partir de los 24 meses en lugar de los 3 meses de edad. Los casos de reacciones asociadas a la vacuna disminuyeron. Años más tarde, en 1981, se sustituye la vacuna por la nueva vacuna acelular, pero continuando la práctica de iniciar la inmunización a los 24 meses. En el período de cinco años, de 1970 a 1974, durante el cual se administró rutinariamente la vacuna de los 3 a los 5 meses de edad, se registraron 57 casos de reacciones severas y 37 muertes (9,5% y 6,1% por año respectivamente). Cuando se inició la vacunación a los 24 meses, en 6 años, desde 1975 a 1980, se produjeron ocho casos de reacciones severas y tres muertes.⁽⁵⁷⁾

En consecuencia, con el uso de vacuna acelular o vacuna tradicional, parecería que la edad a partir de la cual se realiza la inmunización de rutina es un factor determinante de las reacciones severas de mayor importancia.

Datos recientes⁽⁵⁷⁾ parecen sugerir que la tasa de reacciones severas no difiere significativamente entre la vacuna acelular y la vacuna a células enteras, cuando se utilizan a los 24 meses de edad. En los casos en que se observa disminución en las reacciones severas, ésta es leve. La muerte súbita es una entidad ilustrativa ya que no se observa cuando se utiliza cualquiera de las dos vacunas después de los 24 meses de edad. No existen datos, en este momento, que permitan predecir qué tasa de efectos secundarios se puede esperar si se utiliza vacuna pertussis acelular con el esquema tradicional según el cual las inmunizaciones comienzan a los 2 meses de edad.

Eficacia de la vacuna

Los estudios iniciales de respuesta a los anticuerpos LPF y FHA en niños japoneses son promisorios.

Las respuestas de anticuerpos medidos por la técnica de ELISA para las dos proteínas estudiadas en pequeños grupos de niños japoneses y de los Estados Unidos se asemejan a las encontradas con la inmunización tradicional.⁽⁴⁴⁾⁽⁴⁵⁾⁽⁵⁶⁾ La aceptación de la inmunización se incrementó rápidamente en Japón desde 1978 con vacuna tradicional que fue reemplazada por la vacuna acelular desde octubre de 1981. Existe evidencia epidemiológica de que con la vacuna acelular la enfermedad ha declinado rápidamente y la curva descendente continúa.

La declinación en la incidencia incluye niños menores de 2 años. Este efecto, limitado pero real, en niños no inmunizados sugiere que la inmunización en niños mayores puede producir cierto grado de protección en los menores de 2 años.⁽⁵⁷⁾

Una prueba controlada sobre la eficacia de la vacuna acelular se llevó a cabo en Suecia desde febrero de 1986 hasta octubre de 1987.⁽⁵⁸⁾⁽⁵⁹⁾ En esta investigación se evaluaron dos vacunas acelulares. La primera, una vacuna japonesa (JN1H-6) que contiene cantidades iguales de LPF y FHA; la otra (JN1H-7) es una vacuna experimental japonesa que contiene toxoide LPF.⁽⁶⁰⁾ Ninguna de las dos vacunas contiene aglutinógenos y ambas, presuntamente, tenían una pureza del 99%. Aproximadamente 2.800 niños recibieron dos dosis de JN1H-6 o JN1H-7 y aproximadamente 950 niños recibieron dos dosis de placebo.⁽⁵⁸⁾ En general, la eficacia de la primera vacuna fue del 69%, mientras que la de la segunda fue del 54%. Aunque el éxito de la vacuna acelular en Japón es alentador, aún quedan numerosos interrogantes por resolver. Esta nueva vacuna, que parece estar asociada con menos fiebre y mejores reacciones, podría no asociarse tampoco con convulsiones con la frecuencia con que ocurre con la vacuna tradicional.⁽⁶¹⁾⁽⁶²⁾⁽⁶³⁾⁽⁶⁴⁾⁽⁶⁵⁾⁽⁶⁶⁾⁽⁶⁷⁾

En cuanto al síndrome de muerte súbita infantil, que constituye un evento relativamente frecuente durante los primeros seis meses de vida coincidentes con las inmunizaciones con DPT en muchos países, no es de suponer que disminuya con la aplicación de la vacuna acelular, dado que estudios minuciosos indican que no existe relación entre la aplicación de vacuna antioqueluchosa y este síndrome, sino que se trata solo de una asociación temporal.⁽⁶⁸⁾⁽⁶⁹⁾⁽⁷⁰⁾⁽⁷¹⁾

Al analizar la experiencia japonesa con vacuna acelular como fenómeno colectivo, se pone de manifiesto su eficacia. A pesar de este hecho, se cuenta con muy pocos datos referentes a la eficacia individual de la vacuna. Por último, se destaca la importancia de la información sobre la eficacia de la inmunización en niños menores de un año. Los valores de eficacia alcanzados en el estudio

sueco con la vacuna con toxoide LPF y la vacuna japonesa de tipo B han sido menores que aquéllos alcanzados con la vacuna a células enteras de uso tradicional. Además, las investigaciones realizadas en Japón, que conciernen tanto a la vacuna acelular con contenido de aglutinógenos como a aquella con toxoides LPF y FHA (vacunas de tipo T), sugieren una mayor eficacia que los hallazgos del estudio sueco.

Las diferencias entre ambas investigaciones, la sueca y la japonesa, y los datos actuales que se manejan en los Estados Unidos, parecen indicar diversidad en cuanto a las técnicas de estudio antes que verdaderas diferencias en la eficacia.

Desarrollos futuros

Manclark y Cowell⁽⁷²⁾ anticipan el desarrollo de nuevas vacunas en etapas progresivas. La primera generación de vacunas acelulares está ejemplificada por las vacunas de uso actual en Japón, que contienen FHA, LPF, trazas de otras proteínas y cantidades reducidas de endotoxina. La segunda generación de vacunas será similar a la primera pero se obtendrá un producto más uniforme, con tasas fijas de antígeno y libres de endotoxina. La tercera generación puede agregar otros componentes antigénicos purificados con efecto protector (aglutinógenos 2 y 3 y otras proteínas de membrana).

Será posible el uso de técnicas recombinantes para producir antígenos proteicos purificados o el desarrollo de péptidos sintéticos. Con técnicas de ingeniería genética se puede crear un toxoide natural en el cual una proteína tal como la LPF se altere levemente con el fin de eliminar la toxicidad, manteniendo al mismo tiempo la capacidad antigénica.

La meta última sería lograr una vacuna cuya eficacia fuera igual o superior a la de las vacunas actuales a células enteras con un alto nivel de seguridad en lactantes y que permitiera una inmunización libre de riesgos en niños de mayor edad.

TETANOS

Descripción de la enfermedad

Manifestaciones clínicas

El tétanos (trismo) es una enfermedad neurológica con espasmos musculares graves provocada por la neurotoxina que produce el *Clostridium tetani* en una herida contaminada. El comienzo es

gradual durante uno a siete días, y progresa hasta provocar espasmos generalizados de los músculos, que con frecuencia se agravan por cualquier estímulo externo. Los espasmos graves persisten durante una semana o más y disminuyen, después de un período de semanas, en los pacientes que logran recuperarse. El tétanos neonatal, una causa común de mortalidad neonatal en los países subdesarrollados pero raro en los industrializados, surge de la contaminación del muñón umbilical.

Etiología

C. tetani, el bacilo del tétanos, es un bacilo grampositivo, anaerobio, formador de esporas, y que produce una exotoxina potente (tetanospasmina) que se liga a los tejidos del sistema nervioso central.

Epidemiología

El tétanos se presenta en todo el mundo, es más frecuente en las regiones calurosas y durante los meses del verano debido a la mayor cantidad de heridas contaminadas. El organismo, un morador habitual de los intestinos de los animales y del hombre, es ubicuo en el ambiente, pero en especial en los lugares que probablemente estén contaminados por excreciones. Las heridas, las que se distinguen y las que no se distinguen, conforman los lugares donde el organismo se multiplica y elabora la toxina; las heridas con tejidos traumatizados o con punciones profundas representan un peligro muy elevado. No es transmisible de persona a persona.

El período de incubación va desde los tres días a las tres semanas, el promedio es de ocho días. En general, los períodos de incubación más cortos están asociados con heridas más contaminadas, enfermedades más graves y peores pronósticos.

Agente inmunizante

Por dosis debe contener no menos de 40 UI de anatoxina tetánica absorbida con hidróxido o fosfato de aluminio.

Conservación

A temperatura entre 0°C y 8°C (parte general de la heladera) conserva su potencia hasta 36 meses (según el fabricante).

Indicación y edad para la vacunación⁽⁴¹⁾

Se aplicará a las personas de cualquier edad que no completaron el esquema básico con DTP y DT o dTa.

Se indicará especialmente en :

- profilaxis del tétanos
- embarazadas
- trabajadores manuales (agricultores, mecánicos, floricultores, albañiles, plomeros, operarios de desagües cloacales, caballerizos, jinetes, etcétera)
- alumnos de escuelas técnicas
- preoperatorios
- convalecientes de tétanos
- pacientes hospitalizados
- jubilados
- amas de casa
- personal hospitalario

Dosis y vías de administración⁽⁴¹⁾

Esquema básico: se aplicarán cinco dosis de 0,5 ml o 1 ml según sea la presentación del producto por vía intramuscular (en el muslo o deltoides), las tres primeras con un intervalo no menor de cuatro semanas, la cuarta a los doce meses después de aplicada la tercera dosis y la quinta en el ingreso escolar (4 a 6 años). En caso de interrumpirse el esquema, se continuará con las dosis faltantes, sin que interese el tiempo transcurrido, aunque se recuerda la necesidad del cumplimiento del esquema lo antes posible.

Se debe agitar el frasco antes de aplicar la vacuna. Cada diez años se aplicará una dosis, por la misma vía, sola o como dT.

La prevención del tétanos neonatal puede lograrse mediante la inmunización prenatal de la madre no inmunizada previamente. La inmunización de refuerzo no está contraindicada durante el embarazo. Las medidas adicionales incluyen los programas de inmunización en la comunidad para niñas, adolescentes y mujeres en edad fértil y el entrenamiento adecuado de las parteras.

En mujeres vacunadas previamente se aplicará una dosis de refuerzo al quinto mes o cuarenta días antes de la fecha probable del parto.

No es necesario aplicarla si se encuentra dentro del período de duración de la inmunidad en embarazos sucesivos. Se puede utilizar dT en lugar de TT.

La duración de la inmunidad es de diez años y la vacuna puede aplicarse concurrentemente (en distintas regiones del cuerpo) con cualquier otra vacuna en uso.

Reacciones

Locales: tumefacción y dolor transitorio en el sitio de la inyección. Si se utiliza la vía intramuscular es muy raro el desarrollo de quistes o abscesos estériles. Es posible desencadenar el fenómeno de Arthus local o general, por exceso del toxoide como profilaxis de tétanos.

Generales: en algunos casos, malestar y fiebre de poca duración.

Complicaciones: en general, ninguna.

Contraindicaciones: infecciones agudas, procesos con serio compromiso del estado general, las afecciones no febriles leves no constituyen contraindicación.

Cuidado de las personas expuestas

En los Estados Unidos menos del 1% de los casos recientemente comunicados se han presentado en individuos inmunizados con las técnicas actuales.⁽¹⁾ Después de la inmunización primaria con toxoide tetánico, la antitoxina persiste en niveles protectores en la mayoría de las personas al menos durante diez años. La capacidad de reaccionar rápidamente a una inyección de refuerzo perdura por un lapso más prolongado.

La actitud a tomar frente a heridas o quemaduras depende de la gravedad de la lesión y del estado de protección de la persona.

Se considera protegida a la persona que haya recibido las dosis correctas del esquema de vacunación con DPT, dT, DT o TT, siempre que la última inyección se haya aplicado en los últimos diez años.

En esos casos si se trata de heridas menores limpias no se necesita inmunización activa ni pasiva.

Si la herida es grave o contaminada con heces, tierra, saliva, o en heridas por punción, avulsiones y heridas por proyectil, aplastamiento, quemadura y congelación, se debe hacer una dosis de refuerzo de vacuna antitetánica si han pasado más de cinco años de la última. Además se debe realizar el tratamiento correcto de las lesiones.

Se considera persona "no protegida" a la que no haya recibido las dosis del esquema completo o cuya última inoculación haya sido más de diez años atrás. También la persona que no puede precisar el número de dosis recibidas y que ofrece dudas sobre el cumplimiento del esquema. En este caso se debe aplicar una dosis de vacuna antitetánica y al mismo tiempo inocular gammaglobulina antitetánica hiperinmune por vía intramuscular en lugar diferente a la dosis de 250 a 500 ui (si no se

cuenta con gammaglobulina podría indicarse antitoxina antitetánica 3.000 a 5.000 U por vía intramuscular con todas las precauciones que se explican en el capítulo de inmunización pasiva). El esquema básico de vacunación antitetánica se debe completar después.

Como alternativa en heridas leves y en personas insuficientemente vacunadas, pero que han recibido por lo menos tres dosis, o la dosis completa pero hace ya más de diez años, se aplica una dosis de vacuna antitetánica (y después se completa el esquema), pero no se realiza inmunización pasiva.

En la práctica usual, cuando en la profilaxis de una herida se requiere el toxoide tetánico, se recomienda el uso de DT o de dT (si el paciente tiene 7 años de edad o más) en lugar del toxoide tetánico, para que también puedan mantenerse los niveles adecuados de inmunidad a la difteria. Cuando se indica una inyección de refuerzo para la profilaxis de la herida de un niño menor de 7 años, debe indicarse la DPT.

Además de lo expresado respecto de las lesiones, la protección antitetánica debería ser tenida en cuenta en las siguientes circunstancias:

- a) pacientes que serán sometidos a intervenciones quirúrgicas y odontológicas programadas o de urgencia;
- b) puérperas cuyo parto fue realizado en condiciones sépticas (parto domiciliario y/o atendido por personal no idóneo);
- c) mujeres con abortos sépticos;
- d) neonatos cuya madre no fue inmunizada y con parto realizado en condiciones sépticas, y
- e) personas mordidas por animales (perros, ofidios, etcétera).

DIFTERIA

Descripción de la enfermedad

Manifestaciones clínicas

La difteria generalmente se presenta como una nasofaringitis membranosa y/o como una laringotraqueítis obstructiva; estas infecciones locales se asocian con poca fiebre y una aparición gradual de las manifestaciones clínicas en uno o dos días. Con menos frecuencia la enfermedad se presenta como infecciones cutáneas, vaginales, de la conjuntiva o del oído; la difteria cutánea es más común en áreas tropicales. Dentro de los efectos de la exotoxina, que amenazan la vida, se encuentran la trombocitopenia, la miocarditis y la afectación neurológica.

Etiología

El *Corynebacterium diphtheriae* es un bacilo pleomorfo, no móvil, grampositivo; las tinciones son irregulares, con tres tipos de colonias (mitis, gravis e intermedius). Las cepas de *C. diphtheriae* pueden ser toxigénicas o no toxigénicas y la capacidad de producir la toxina no está relacionada con el tipo de colonia.

Epidemiología

Los seres humanos son los únicos reservorios conocidos de *C. diphtheriae*. Las fuentes de infección incluyen secreciones de nariz, garganta, piel, ojos y lesiones de las personas infectadas. La transmisión se da principalmente por contacto íntimo con un paciente o con un portador. Los fomites pueden ser vehículos de transmisión, y se han presentado brotes transmitidos por alimentos. La enfermedad es más común en grupos de nivel socioeconómico bajo que viven en ambientes hacinados. La difteria se puede presentar tanto en individuos inmunizados y en personas parcialmente inmunizadas, como en aquellos que no lo están; la enfermedad es más común y más grave en individuos no inmunizados o en los que no se inmunizaron en forma correcta. La incidencia de la enfermedad es mucho mayor durante otoño e invierno, pero pueden presentarse epidemias de verano en climas calurosos en los que prevalecen infecciones de la piel. La capacidad infectante de las personas que no reciben tratamiento persiste por lo general durante dos semanas o menos, pero en ocasiones puede durar varios meses. En el caso de pacientes que reciben tratamiento con los antibióticos adecuados, el contagio dura menos de cuatro días. Es probable que en ocasiones persista el estado de portador, incluso después de haber recibido la terapia antibacteriana adecuada.

El período de incubación es de dos a cinco días, pero a veces puede ser mayor.

Agente inmunizante

Vacuna antidiftérica - Antitetánica (DT)
(Doble Niños)⁽⁴¹⁾

Agente inmunizante: mezcla de anatoxina diftérica y tetánica precipitados, adsorbidos en hidróxido o fosfato de aluminio.

Cada dosis debe contener: anatoxina diftérica: no menos de 30 UI y anatoxina tetánica: no menos de 40 UI.

Conservación: a temperatura de 0°C a 8°C (parte general de la heladera); no se debe congelar para evitar la precipitación del gel de aluminio. En esas condiciones conserva su potencia hasta 36 meses. El frasco abierto se puede usar durante siete días conservado de 0°C a 8°C.

Indicación y edad para la vacunación: se completará el esquema de la vacuna triple a niños menores de 10 años (desde los 7 años cumplidos) que no hayan sido nunca vacunados con DPT o que no hayan recibido el segundo refuerzo DPT.

Se aplicará como esquema básico a los niños que no hubieran sido vacunados con DPT, hayan padecido o no tétanos o difteria.

Posteriormente se reforzará la inmunidad cada diez años con una dosis de dT.

Dosis y vía de administración: si hay que realizar el esquema básico completo se aplicarán tres dosis de 0,5 ml o 1 ml (según sea la presentación del producto) por vía intramuscular (en el deltoides). Las dos primeras dosis con un intervalo no menor de cuatro semanas, y la tercera doce meses después de aplicada la segunda.

En caso de interrumpirse el esquema se continuará con las dosis faltantes, sin que interese el tiempo transcurrido, pero se recuerda la necesidad de no demorar el cumplimiento del esquema. Antes de aplicar esta vacuna se debe agitar el frasco.

La inmunidad dura diez años.

Uso concurrente con otras vacunas: puede aplicarse concurrentemente con cualquier otra vacuna, efectuando las inoculaciones en regiones diferentes del cuerpo.

Reacciones: a) locales: puede producirse tumefacción y dolor transitorio en el sitio de la inyección; b) generales: en algunos casos, malestar y fiebre de poca duración; c) complicaciones: son excepcionales. En los niños es muy raro que se produzcan manifestaciones de hipersensibilidad a la anatoxina diftérica o tetánica.

Contraindicaciones

- Infecciones agudas.
- Procesos con serio compromiso del estado general.
- Las afecciones no febriles leves (resfrío común, etc.) no constituyen contraindicación.

Vacuna antidiftérica - Antitetánica (dT)
(Doble Adultos)⁽⁴¹⁾

Agente inmunizante: mezcla de anatoxina diftérica y tetánica adsorbidos con hidróxido o fosfato de aluminio.

Cada dosis debe contener: anatoxina diftérica: no menos de 2,8 UI y anatoxina tetánica: no menos de 40 UI.

Conservación: a temperaturas entre 0°C y 8°C (parte general de la heladera); no se debe congelar para evitar la precipitación del gel de aluminio. En esas condiciones conserva su potencia hasta 36 meses (según el fabricante). El frasco una vez abierto se puede conservar durante siete días entre 0°C y 8°C.

Indicación y edad para la vacunación: Se vacunará desde los 10 años de edad inclusive.

Se aplicará como esquema básico a las personas que no fueron vacunadas previamente con DTP o DT, hayan padecido o no difteria o tétanos. En personas que recibieron esquemas completos con DTP, DT o dT se reforzará la inmunidad cada diez años con una dosis de dT.

Se aplicará a las embarazadas como esquema básico o refuerzo (según corresponda), a partir del quinto mes o cuarenta días antes de la fecha probable del parto.

Dosis y vías de administración: si hay que realizar un esquema básico completo se aplicarán tres dosis por vía intramuscular (en el deltoides) de 0,5 ml o 1 ml, según sea la presentación del producto; las dos primeras con un intervalo no menor de cuatro semanas y la tercera doce meses después de aplicada la segunda dosis.

En el caso de que se interrumpa el esquema, se continuará con las dosis faltantes sin que interese el tiempo transcurrido, aunque no es conveniente demorar el cumplimiento del esquema. Se debe agitar el frasco antes de aplicar la vacuna.

Cada diez años se aplicará una dosis por la misma vía.

La inmunidad dura diez años.

Uso concurrente con otras vacunas: puede aplicarse concurrentemente con cualquier otra vacuna, efectuando las inoculaciones en distintas regiones del cuerpo.

Reacciones: a) locales: tumefacción y dolor transitorio en el sitio de la inyección; si se utiliza la vía intramuscular, es muy raro el desarrollo de quistes

o abscesos estériles; b) generales: en algunos casos, malestar y fiebre de poca duración; c) complicaciones: en general, ninguna. Con las dosis y por la vía indicada las reacciones de hipersensibilidad al toxoide diftérico son muy raras y por lo común carentes de gravedad. En caso de presentarse una reacción general se efectuará la terapéutica adecuada y se completará la inmunización con toxoide tetánico adsorbido (TT).

Contraindicaciones

- Infecciones agudas.
- Proceso con serio compromiso del estado general.
- Las afecciones febriles leves (resfrío común, etc.) no constituyen contraindicaciones.

Actitud ante brotes epidémicos

Medidas de control

Se basan en circunstancias individuales, incluidos el nivel de inmunización, la probabilidad de cumplimiento de la profilaxis y el seguimiento de los casos.

1. A todos los contactos cercanos, independientemente de su condición con respecto a la inmunización, se les deben hacer cultivos de fauces y deben estar bajo observación durante siete días. Si el contacto presenta un cultivo positivo de *C. diphtheriae*, debe iniciarse el tratamiento con agentes antimicrobianos (Penicilina 100.000 U/k/d).

2. Los contactos cercanos asintomáticos, previamente inmunizados, deben recibir una dosis de refuerzo de una preparación que contenga toxoide diftérico (DTP, DT o Td), si no la han recibido desde hace cinco años.

3. Los contactos cercanos asintomáticos, que no han sido inmunizados o cuyo estado de inmunización se desconoce, deben recibir: a) profilaxis inmediata con eritromicina oral (40 mg/kg al día durante siete días; máximo, 2 g al día) o penicilina G benzatínica (de 600.000 a 1.200.000 U, por vía intramuscular; la dosis más baja se aplica a pacientes con un peso inferior a los 30 kg); b) cultivos antes de la profilaxis y después de ella; c) el comienzo de la inmunización activa con DTP, DT o Td, según la edad.

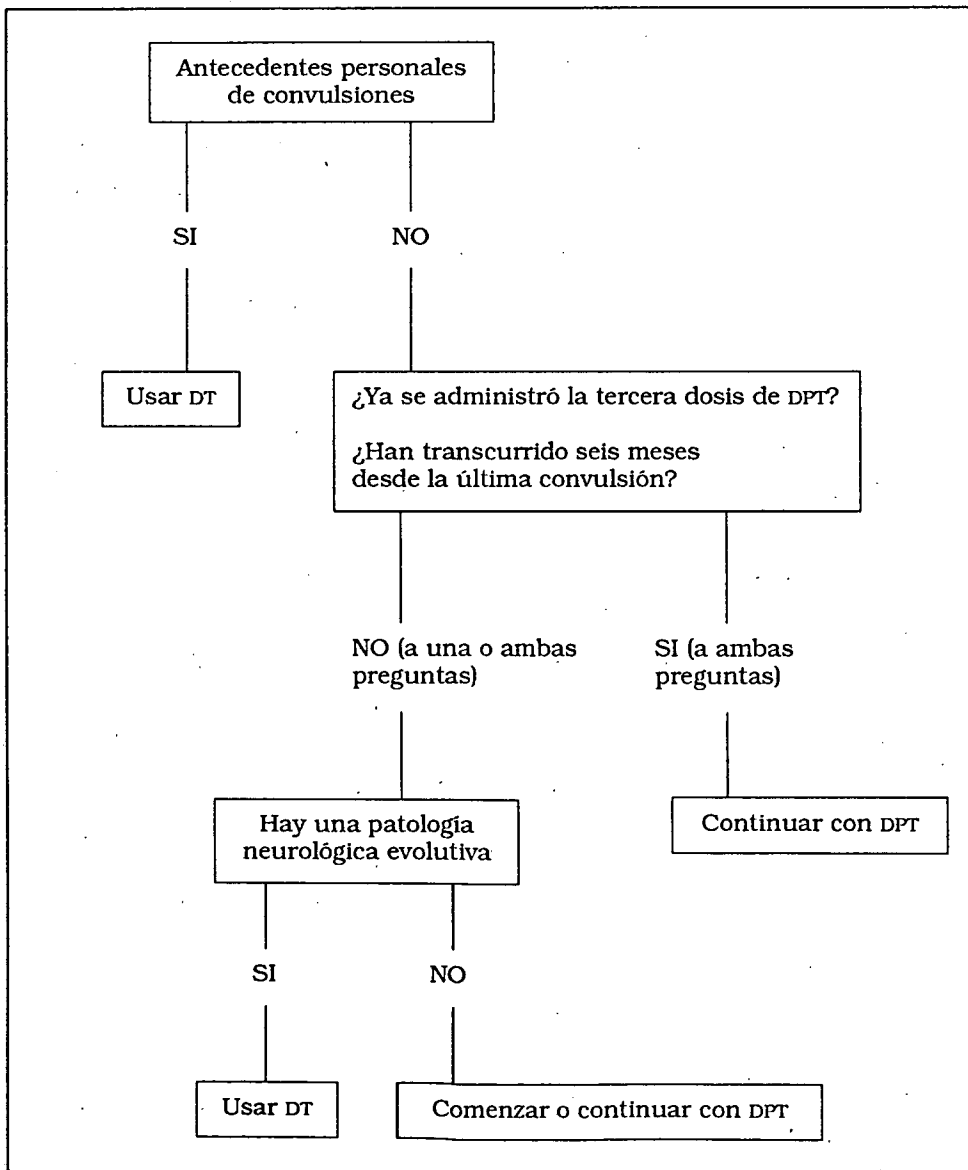
4. Los contactos que no pueden estar en observación deben recibir: a) penicilina G benzatínica, pero no eritromicina por razones de incertidumbre en el seguimiento de instrucciones, y b) una dosis de DTP, DT o Td, según la edad y los antecedentes

de inmunización de la persona. En términos generales, no se recomienda el uso de la antitoxina equina si se puede estar bajo estricta observación, y esto se debe al riesgo de las reacciones alérgicas al suero de caballo. Si se emplea la antitoxina, la dosis recomendada habitualmente es de 5.000 a

10.000 unidades, administradas por vía intramuscular en un lugar separado del sitio donde se administró el toxoide, y luego de hacer las pruebas adecuadas para sensibilidad. No se determinó la eficacia de la inmunización pasiva ni de la profilaxis antibacteriana para prevenir la enfermedad.

CUADRO 1

Vacunación con DPT y antecedentes de convulsiones



REFERENCIAS

- 1) American Academy of Pediatrics, "Report of the Committee on Infectious Diseases", 1986.
- 2) Bordet J, Gengou O., "Le microbe de la coqueluche", *Ann. Inst. Pasteur* 20:731, 1906.
- 3) Madsen T., "Whooping cough: Its bacteriology, diagnosis, prevention and treatment", *Boston Med. Surg. J.* 192:50, 1925.
- 4) Madsen T., "Vaccination against whooping cough", *JAMA* 101:187, 1933.
- 5) Parish H. J., *A history of immunization*, Londres, E&S Livingstone, Ltd., 1965.
- 6) Wardlaw A. C., Parton R., "Pertussis vaccine", en Easman *csf*, Jeljaszewicz J. (eds.), *Medical Microbiology*, Nueva York, Academic Press, vol. 2, 207-253, 1983.
- 7) World Health Organization, Expert Committee on Biological Standardisation, "Requirements for Pertussis Vaccine, requirements for Biological Substances", N° 8, 16th report, *Technical Report*, series N° 274. Ginebra, WHO, 1964.
- 8) Levy E. M., "A corner of history. The fiftieth anniversary of diphtheria and tetanus immunization", *Prev Med.* 4:226, 1975.
- 9) Medical Research Council, "The prevention of whooping cough by vaccination", *Br. Med. J.* 1:1463, 1951.
- 10) Medical Research Council, "Vaccination against whooping cough. Relation between protection in children and results in laboratory tests", *Br. Med. J.*, 1:994, 1959.
- 11) Medical Research Council, "Vaccination against whooping cough", *Br. Med. J.*, 1:994, 1959.
- 12) Sako W., "Studies on pertussis immunization", *J. Pediatr.* 30:29, 1947.
- 13) Miller J. J., Silverburg R. J., Saito T. M. *et al.*, "An agglutinative reaction for *Hemophilus pertussis*. II. Its relation to clinical immunity", *J. Pediatr.* 22:644, 1942.
- 14) Berger S. A., Cherubin C. E., Nelson S. *et al.*, "Tetanus despite preexisting antitetanus antibody", *JAMA* 240:769, 1978.
- 15) Ipsen J., "Circulating antitoxin at the onset of diphtheria in 425 patients", *J. Immunol.* 54:325, 1946.
- 16) Edsall G., "Problems in the immunology and control of tetanus", *Med. J. Aust* 2:216, 1976.
- 17) McComb J. A., "The prophylactic dose of homologous tetanus antitoxin", *N. Engl. J. Med.* 270:175, 1964.
- 18) Smith J. W. G., "Diphtheria and tetanus toxoids", *Br. Med. Bull.* 25:177, 1969.
- 19) MacLennan R., Schofield F. D., Pittman M. *et al.*, "Immunization against neonatal tetanus in New Guinea: Antitoxin response on pregnant women to adjuvant and plain toxoids", *Bull WHO* 32:683, 1965.
- 20) Nelson, L. A., Peri, B. A., Rieger, C. H. L. *et al.*, "Immunity to diphtheria in an urban population", *Pediatrics* 61: 703, 1978.
- 21) Manclarck, C. R., "Serological response to *Bordetella pertussis*", en *American Society for Microbiology. Manual of Clinical Immunology*, cap. 41: 312, 1976.
- 22) Stavitsky, A. B., "Micromethods for the study of proteins and antibodies. II. Specific applications of hemagglutination and hemagglutination-inhibition reactions with tannic acid and protein-treated red blood cells", *J. Immunol.* 72: 368, 1954.
- 23) Quevillon, M. y Chagnon, A., "Microtissue culture test for the titration of low concentrations of diphtheria antitoxin in minimal amounts of human sera", *Appl. Microbiol.* 25: 1, 1973.
- 24) Viljanen, M. K. y Nieminen, S., "Immunity to tetanus in Finland", *Scand. J. Infect. Dis.* 12: 211, 1980.
- 25) Mangay-Angara, A., Fulgencio, L., Casabal, G. *et al.*, "A two-dose schedule for immunization of infants against diphtheria, pertussis and tetanus", *J. Biol. Stand.* 8: 87, 1980.
- 26) Layton, G. T., "A micro-enzyme-linked immunosorbent assay (EUSA) and radioimmunosorbent technique (RUSR) for the detection of immunity to clinical tetanus", *Med. Lab. Sci.* 37: 323, 1980.
- 27) Hardegree, M. C., Barile, M. F., Pittman, M. *et al.*, "Immunization against neonatal tetanus in New Guinea. 4 Comparison of tetanus antitoxin titers obtained by hemagglutination and toxin neutralization in mice", *Bull. WHO.* 43: 461, 1970.
- 28) Rey, M., Fontanges, R., Robert, D. *et al.*, "Le test d'hémagglutination passive dans l'évaluation de l'immunité antitétanique", *Dev Biol Stand* 41: 55, 1978.
- 29) Evans, D. G. y Smith, J. W. G., "Response of the young infant to active immunization", *Br. Med. Bull.* 19: 225, 1963.
- 30) Cooke, J. V., Holowatch, J., Atkins, J. E. *et al.*, "Antibody formation in early infancy against diphtheria and tetanus toxoids", *J. Pediatr.* 33: 141, 1948.
- 31) Barr, M., Glenny, A. T., y Butler, N. R., "Immunization of babies with diphtheria-tetanus pertussis prophylactic", *Br. Med. J.* 2: 635, 1955.
- 32) Brown, G. C., Volk, V. K., Gottshall, R. Y. *et al.*, "Responses of infants to DTP-P vaccine used in nine injection schedules", *Public Health Rep.* 79: 585, 1964.
- 33) Cherry, J. D., "The epidemiology of pertussis and pertussis immunization in the United Kingdom and the United States: A comparative study", *Curr. Probl. Pediatr.* 14: 1, 1984.
- 34) Centers for Disease Control, "Pertussis - England and Wales", *MMWR* 31: 629, 1982.
- 35) Joint Committee on Vaccination and Immunization: "The whooping cough epidemic, 1977-79, in Whooping Cough", *Reports from the Committee on Safety of Medicine and de Joint Committe on Vaccination and Immunization*, Londres, Department of Health and Social Security, Her Majesty's Stationery Office, 170-184, 1981.
- 36) Public Health Laboratory Service, "Efficacy of pertussis vaccination in England", Report from the PHLS Epidemiological Research Laboratory and 21 area health authorities, *Br. Med. J.* 285: 357, 1982.
- 37) Kanai, J., "Japan's experience in pertussis epidemiology and vaccination in the past 30 years", *Jnp. J. Med. Sci Biol.* 33: 107, 1980.
- 38) Kimura, M., "Epidemiology of pertussis in Japan: What clinical evidence of efficacy exists for the Japanese acellular vaccines (all formulations)", en *Workshop on Acellular Pertussis Vaccines*, US Department of Health and Human Service, Public Health Service, Government Printing Office, sept. 22-24, 1986, pp. 43, 211.
- 39) Taranger, J., "Mild clinical course of pertussis in Swedish infants of today", *Lancet* 1: 1360, 1982.
- 40) Romanus, V., Jonsell, R., Bergquist, S. O.,

"Pertussis in Sweden after the cessation of general immunization in 1979", *Pediatr. Infect. Dis.* 6: 364, 1987.

41) Normas de Vacunación. Dirección Nacional de Promoción y Protección de la Salud. Area de Vigilancia Epidemiológica e Inmunizaciones. *Ministerio de Salud y Acción Social*, Buenos Aires, Argentina, 1985.

42) Cody, C. L., Baraff, L. J. *et al.*, "Nature and rates of adverse reactions associated with DTP and DT immunizations in infants and children", *Pediatrics* 68: 650, 1981.

43) Barkin R. M., Pichichero M. D., "Diphtheria-Pertussis-tetanus vaccine: Reactogenicity of commercial products", *Pediatrics* 63: 256, 1979.

44) Edwards, K. M., Lawrence, E., Wright, P. F., "Diphtheria, tetanus, and pertussis vaccine: A comparison of the immune response and adverse reactions to conventional and acellular pertussis components", *Am. J. Child.* 140: 867, 1986.

45) Pichichero, M. D., Badgett, T. J., Rodgers, G. C. *et al.*, "Acellular pertussis vaccine: Immunogenicity and safety of an acellular pertussis vs a whole cell pertussis vaccine combined with diphtheria and tetanus toxoids as a booster in 18 and 24 month old children", *Pediatr. Infect. Dis.* 6: 352, 1987.

46) Baraff, L. J., Cherry, J. D., Marcy, S. M., "DTP reactions: Relationship of manufacturer lot, potency and endotoxin to reaction rates, abstracted", *Pediatr. Res.* 20: 877, 1986.

47) Baraff, L. J., Cherry, J. D., Cody, C. L. *et al.*, "DTP vaccine reactions: Effect of prior reactions on rate of subsequent reactions", *Dev. Biol. Stand* 61: 423, 1985

48) Baraff, L. J., Cody, C. L., Cherry, J. D., "DTP - associated reactions: An analysis by infection site, manufactures, prior reactions, and dose", *Pediatrics* 73: 31, 1984.

49) Pollock, T. M., Morris, J., "A 7 years survey of disorders attributes to vaccination in Northwest Thames Region", *Lancet* 1: 753, 1983

50) Strom, J., "Further experience of reactions, especially of a cerebral nature, in conjunction with triple vaccination: A study on vaccinations in Sweden 1959-1965", *Br. Med. J.* 4: 320, 1967.

51) Hannick R., "Report on an informal consultation on immunization against whooping cough", *WHO (OMS) BAC* 75: 1, 1974.

52) Griffith, A. H., "Reactions after pertussis vaccine: A manufacturer's experience and difficulties since 1964", *Br. Med. J.* 1: 809, 1979.

53) Strom, J., "Is universal vaccination against pertussis always justified?", *Br. Med. J.* 2: 1182, 1960.

54) Felton, H. M., Verwey, W. F., "The epidemiological evaluation of a noncellular pertussis antigen", *Pediatrics* 16: 637, 1955.

55) Barta G., "Soluble protective antigen from Bordetella Pertussis prepared with sodium desoxycholate", *J. Immunol.* 90: 72, 1963.

56) Sato Y., Kimura, M., Fukumi, H., "Development of

a pertussis component vaccine in Japan", *Lancet* 1: 122, 1984.

57) Noble, G. R., Bernier, R. H., Esber, E. C. *et al.*, "Acellular and whole cell pertussis vaccines in Japan: Report of a visit by US scientist", *JAMA* 257: 1351, 1987.

58) Blackwelder, W., Olin, P., Storsaeter, J., "Efficacy trial in Sweden: Design and results", presentado en NIAID/FDA/CDC/USAID. *Status of Acellular Pertussis Vaccines - Swedish Trial Update*, Bethesda, MD, feb. 8-9, 1988.

59) Hallander, H., Mollby, R., "Serologic results from efficacy trial", presentado en NIAID/FDA/CDC/USAID, *Status of Acellular Pertussis Vaccines - Swedish Trial Update*, Bethesda, MD, feb. 8-9, 1988.

60) Tiru, M., Fukai, K., "Selection and properties of vaccines used in Swedish trial", presentado en NIAID/FDA/CDC/USAID, *Status of Acellular Pertussis Vaccines - Swedish Trial Update*, Bethesda, MD, feb. 8-9, 1988.

61) Hirtz, D. G., Nelson, K. B., Ellenberg, J. H., "Seizures following childhood immunizations", *J. Pediatr.* 102: 104, 1983.

62) Byers, R. K., Moll, F. C., "Encephalitis following prophylactic pertussis vaccine", *Pediatrics* 1: 437, 1948.

63) Berg, J. M., "Neurological complications of pertussis immunization", *Br. Med. J.* 2: 24, 1958.

64) Kulenkampff, M., Schwartzman, J. S., Wilson, J., "Neurological complications of pertussis inoculation", *Arch. Dis. Child.* 49: 46, 1974.

65) Malmgren, B., Vahlquist, B., Zetterstrom, R., "Complications in immunization", *Br. Med. J.* 2: 1800, 1960.

66) Bellman, M. H., Ross, E. M., Miller, D. L., "Infantile spasms and pertussis immunizations", *Lancet* 1: 1031-1033, 1983.

67) Miller, D. L., Ross, E. M., Alderslade, R. *et al.*, "Pertussis immunizations and serious acute neurological illness in children", *Br. Med. J.* 282: 1595-1599, 1981.

68) Hoffman, H. J., Hunter, J. C., Damus K. *et al.*, "Diphtheriatetanus-pertussis immunization and sudden infant death: Results of the National Institute of Child Health and Human Development Cooperative Epidemiological Study of Sudden Infant Death Syndrome Risk Factors", *Pediatrics*, 79: 598-611, 1987.

69) Solberg, L. K., "DTP immunization, visit to child health center and sudden infant death syndrome (SIDS), informe al Oslo Health Council, Oslo 131, 1985.

70) Miller, D. L., Rose, E. M., Alderslade, R. *et al.*, "Pertussis immunization and serious acute neurological illness in children", *Br. Med. J.* 282: 1595, 1981.

71) Waler, A. M., Jick, H., Perera, D. R. *et al.*, "Diphtheria-tetanus-pertussis immunization and sudden infant death syndrome", *Am. J. Public Health* 77: 945, 1987.

72) Manclark, C. R., Cowell, J. L., "Pertussis", en Germanier R. (ed): *Bacterial Vaccines*, Nueva York, Academic Press, Inc 1984.

6. VACUNAS ANTIPOLIOMIELITICAS

Angela S. de Gentile*

El virus de la poliomielitis pertenece al grupo de los enterovirus junto con los virus Coxsackie y Echo.

La poliomielitis fue la primera enterovirosis que se descubrió y la de mayor importancia a lo largo de la historia; el virus fue aislado por primera vez por Landsteiner y Popper en 1908 a partir de monos.

Los poliovirus tienen distribución universal y afectan principalmente a los niños, ya que la mayoría de los adultos están inmunizados por infecciones previas. En climas templados la infección aparece con mayor frecuencia en verano y otoño, y disminuye en los periodos fríos, mientras que en áreas tropicales prevalece a lo largo de todo el año. De acuerdo con las condiciones ambientales la transmisión es mayor en zonas urbanas densamente pobladas, aunque también ocurre en zonas rurales, incluso en población rural dispersa. La población afectada varía de acuerdo con la fase epidemiológica en la que se encuentra el país.

Los poliovirus causan infección a nivel del tracto gastrointestinal, igual que todos los enterovirus. El hombre es el único reservorio conocido y la transmisión ocurre principalmente a través del contacto persona a persona. La boca es la principal puerta de entrada: el virus se puede aislar en orofaringe a las 24 horas de iniciada la infección. Una semana después el virus se establece en el tejido linfático del intestino y se puede aislar a partir de las heces de la persona infectada. De este modo los poliovirus pueden transmitirse a los susceptibles a través de la vía oral-oral de una a dos semanas después de la infección o fecal-oral una a seis semanas después.

Epidemiología

El período de incubación es generalmente de siete a doce días con un rango de dos a treinta días,

pero el período de transmisibilidad puede comenzar ya siete a diez días antes de que aparezcan las manifestaciones clínicas.⁽¹⁾

Para comprender la epidemiología de esta enfermedad hay que tener en cuenta que las infecciones subclínicas son mucho más frecuentes que las que cursan en forma sintomática. La relación entre el número de individuos con formas paralíticas y el número total de individuos infectados durante un período epidémico, varía de un máximo de 1 en 50 hasta un mínimo de 1 en 1000.⁽²⁾ Esta situación depende de tres factores, a saber:

- Patogenicidad intrínseca de los diferentes tipos antigénicos de poliovirus. En algunos casos el tipo I presenta la proporción más elevada de infecciones aparentes, como sucede en la Argentina. En otros países esta proporción puede variar para los distintos poliovirus.⁽³⁾

- Propiedades de las diferentes cepas de cada serotipo antigénico: así las diferentes cepas del tipo I han sido responsables de variaciones entre infecciones aparentes y no aparentes.

- Factores inherentes al huésped: existen variaciones de acuerdo con los grupos etáreos (las infecciones inaparentes aparecen sobre todo en los menores de cinco años), condiciones socioeconómicas (la falta de higiene y el hacinamiento favorecen la circulación del virus polio).⁽⁴⁾

Esta característica de los poliovirus de transmitirse fundamentalmente en forma asintomática con gran cantidad de casos no aparentes constituye un rasgo epidemiológico que condiciona los pasos para el control de esta patología, ya que los individuos afectados pueden transmitir el virus a otras personas, incluso aunque no haya sintomatología.

Se reconocen tres fases epidemiológicas diferentes en el desarrollo de esta patología: fase endémi-

* Médica pediatra. Epidemióloga. Médica de la División Promoción y Protección de la Salud. Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez. Buenos Aires. Argentina.

ca, fase epidémica y fase posvaccinal. En muchos países latinoamericanos se encuentran las tres fases al mismo tiempo como consecuencia de las diversas condiciones socioeconómicas, regionales y locales existentes, incluso a pesar de las coberturas vacunales.⁽³⁾

Fase endémica

En regiones subdesarrolladas, donde las condiciones sanitarias son precarias, con gran densidad demográfica y donde la cobertura de vacunación es baja, el virus circula continuamente. La gran mayoría de las infecciones ocurre en los primeros meses de la vida, cuando el niño está protegido aún por anticuerpos maternos, lo que no impide el desarrollo de la infección en el tracto digestivo, con la formación de inmunidad local. Al cumplir los cuatro años de edad, prácticamente toda la población posee anticuerpos contra los tres tipos de poliovirus.

El número de casos paralíticos es alto, aunque la proporción de casos paralíticos en relación con el total de infectados es menor que en las otras fases. La deficiencia de los sistemas de notificación generalmente observada en regiones subdesarrolladas y con bajas coberturas puede explicar la baja incidencia de casos sospechosos notificados en algunos lugares donde el virus circula continuamente.

Fase epidémica

En esta fase es típico que la exposición al poliovirus salvaje ocurra con menos frecuencia durante los primeros meses de vida, como consecuencia de las mejores condiciones sanitarias. Este retraso en la exposición determina el aumento progresivo del número de susceptibles, hasta que se forma un "grupo crítico"; se dan entonces las condiciones para una rápida y extensa circulación del poliovirus, tanto por la vía fecal-oral, como por la vía oral-oral, y se pueden producir brotes epidémicos con gran proporción de casos paralíticos.

Fase vaccinal

En las zonas que alcanzaron un índice alto de cobertura en la población susceptible, por un programa bien organizado, la circulación del poliovirus ocurre esporádicamente y los casos paralíticos son poco frecuentes. Se registran brotes fortuitos cuando los virus son introducidos en grupos de personas no inmunizadas.

El uso de la vacuna oral provoca circulación y

transmisión significativa del antígeno vaccinal, por lo que muchos individuos en contacto con niños recientemente vacunados serán inmunizados secundariamente, aunque por lo general no contra los tres tipos de poliovirus.

Es importante destacar que al establecerse una situación de extensa inmunidad parcial, ocurren modificaciones en el comportamiento epidemiológico de la poliomielititis, manifestadas por la elevación del grupo etario más afectado por la enfermedad, por cambios en la distribución geográfica de los casos y/o la proporción en que aparecen cada uno de los tres tipos de poliovirus.

En la fase vaccinal, a la par que se mantienen permanentemente altos los niveles de cobertura general, es sumamente importante identificar focos residuales de individuos susceptibles, para lo cual es indispensable la implantación de un eficiente sistema de vigilancia epidemiológica.

En países cuyo programa de vacunación con vacuna de virus vivos atenuados ha reducido la incidencia de poliomielititis a valores próximos a cero, se vinculan algunos casos de poliomielititis paralítica, directa o indirectamente, con la vacuna oral contra la poliomielititis.⁽⁵⁾

Los poliovirus pertenecen al grupo de los enterovirus junto con los coxsackie y los echovirus; son llamados así por tener su hábitat natural en el intestino humano. En general se estudian agrupados, debido a la similitud de sus características físicas, bioquímicas, epidemiológicas y a los cuadros clínicos que producen.

Los enterovirus son virus RNA de una sola cadena y pertenecen al grupo de los picornavirus: en microscopía electrónica se ven como partículas de 20-30 nm formadas por una cubierta proteica (70%-75% de la partícula) y una zona central densa de ARN que es el nucleóide. Tanto los componentes víricos como el virus completo se forman dentro del citoplasma de las células infectadas y allí se replican.

Estos virus carecen de lípidos esenciales por lo que son resistentes al éter y a detergentes o antisépticos que habitualmente destruyen otros tipos víricos. Son rápidamente inactivados por formalina, por luz ultravioleta y por desecación; se conservan bien a bajas temperaturas, y pueden persistir durante años a -20°C a -70°C y ser viables durante 1 mes a 4°C, temperatura habitual de una heladera; son destruidos en suspensión acuosa cuando se los calienta a 50°C, 55°C durante treinta minutos.

Los poliovirus son los más específicos de este grupo ya que infectan solamente monos, chimpancés y tejidos celulares derivados de hombres o primates.

Tienen tres serotipos diferentes, I, II y III, que pueden ser distinguidos por anticuerpos neutralizantes; el tipo I es el que tiene mayor capacidad para producir parálisis.

Entre el serotipo I y II existe poca relación antigénica; los anticuerpos inducidos por la infección son duraderos.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas debidas a la infección por el poliovirus son muy variables. Las variedades clínicas de la poliomiélitis son las siguientes:

- 1) Infección no aparente
- 2) Forma abortiva
- 3) Meningitis aséptica
- 4) Forma paralítica
- 5) Polioencefalitis

De estas cinco variedades clínicas, solamente las formas paralíticas poseen características típicas que permiten sugerir el diagnóstico de poliomiélitis. Las otras formas generalmente se descubren accidentalmente o en estudios seroepidemiológicos, cuya importancia estriba en completar la caracterización epidemiológica de la poliomiélitis.

Infección no aparente

Cerca del 90% al 95% de las infecciones por poliovirus son subclínicas y solamente se pueden reconocer mediante el aislamiento del virus o por la elevación de los títulos de anticuerpos. Lo que ocurre en estos casos es la implantación y multiplicación del virus en la mucosa intestinal y en los tejidos linfoides adyacentes (nódulos linfáticos profundos y sistema retículo-endotelial), lo que produce los anticuerpos tipo-específicos contra el poliovirus infectante. En la infección no aparente el proceso viral es contenido en este punto, motivo por el cual no se registran manifestaciones clínicas perceptibles.

Forma abortiva

En cerca del 4 al 8% de las infecciones, los poliovirus no son retenidos en el sistema retículo-endotelial, y se produce una viremia transitoria, con fiebre, cefalalgia, odinofagia, anorexia, vómitos, dolores musculares o abdominales y discreta hiperemia de la faringe. Este cuadro es pasajero y no dura más de dos días. Desde el punto de vista clínico, no se puede diferenciar de cualquier otro proceso viral no específico.

Meningitis aséptica

Ocurre en cerca del 1% de las infecciones por poliovirus. En el comienzo presenta la misma característica de la forma abortiva. En el examen clínico, el estado general del paciente no está tan comprometido como en las meningitis bacterianas. Existen señales obvias de irritación radicular (signos de Kernig y Brudzinski positivos y rigidez de nuca). No existe paresia o parálisis y los reflejos tendinosos se encuentran presentes.

En esta forma hay una viremia más prolongada y el poliovirus se disemina por el sistema nervioso central. El cuadro clínico no se distingue de las meningitis producidas por otros enterovirus. El diagnóstico etiológico solamente se puede establecer con ayuda del laboratorio, mediante el aislamiento del virus en el LCR, en las heces o por el aumento en los títulos de anticuerpos.

Forma paralítica.

El cuadro clínico de parálisis franca se observa en apenas del 0,1% al 2% de las infecciones. Una vez alcanzado el sistema nervioso central, los poliovirus se diseminan por el cerebro y el cordón espinal por vía neuronal, ocasionando la destrucción focal de la sustancia gris y afectando principalmente a las neuronas motoras y autónomas. Los principales puntos alcanzados son la sustancia gris del cuerpo anterior del cordón espinal y los núcleos del puente y de la médula. Con menor frecuencia son afectadas las neuronas del mesencéfalo, núcleos del techo cerebelar y las circunvalaciones precentrales de la corteza.

Las manifestaciones clínicas están relacionadas tanto con la gravedad de las lesiones como con su distribución. Casi todos los casos presentan compromisos tanto del cordón espinal como de los núcleos nerviosos craneanos, aun cuando no hay señales clínicas de compromiso bulbar. Los poliovirus desaparecen rápidamente del sistema nervioso central, aunque las reacciones inflamatorias persisten por varios meses.

La poliomiélitis paralítica se presenta en dos formas: espinal y bulbar, según sea el grado de destrucción de las neuronas en cada una de las zonas afectadas.

En la región de las Américas los adelantos realizados por el PAI en años recientes, y en particular la reducción de la morbilidad por la polio, llevaron a la OPS/OMS en mayo de 1985 a invitar a los gobiernos de los países de la región a unir sus esfuerzos con el objeto de erradicar la transmisión autóctona del poliovirus salvaje en el hemisferio para 1990.⁽⁶⁾

Con el fin de garantizar su erradicación es importante que el conocimiento de casos no se limite a los que tienen la forma clásica de la enfermedad, sino que es necesario ampliar los diagnósticos diferenciales y establecer una adecuada clasificación de los casos de acuerdo con la evolución de la investigación epidemiológica.

Debido a la existencia de una gran variedad de etiologías en el síndrome de Guillain-Barré, mielitis transversa, parálisis facial, meningoencefalitis, encefalitis y meningitis virales, no se puede descartar la posibilidad de que sean ocasionados por poliovirus si antes no se hace una investigación adecuada del caso tanto clínica como epidemiológica y de laboratorio.⁽⁷⁾

Las patologías con las cuales hay que establecer diagnóstico diferencial son (Cuadro 1):

1. Síndrome de Guillain-Barré (*polirradiculaneuritis*)

Síndrome neurológico caracterizado por un comienzo agudo o subagudo de debilidad progresiva acompañada de disturbios moderados de la sensibilidad.

Es común la solución espontánea de los signos y síntomas.

Los signos y síntomas más comunes incluyen parálisis progresiva (dos semanas) generalmente simétrica y ascendente; parestesia frecuente, sensibilidad comprometida, aunque se conservan los reflejos tendinosos profundos. En general no hay fiebre en el comienzo de la parálisis ni signos de irritación meníngea. Aproximadamente el 10% de los casos presentan una parálisis residual.

2. Mielitis transversa (*mielopatía*)

Se caracteriza por una alteración tóxica e infecciosa de la médula espinal. Presenta la pérdida total o parcial de las funciones neurológicas (motora y sensitiva) en las regiones inferiores a los niveles comprometidos de la médula. Puede ser cervical, torácico y lumbar.

Su comienzo es generalmente agudo, con una rápida progresión del déficit neurológico en el curso de algunas horas, que ocasionalmente puede durar varias semanas. Los síntomas incluyen trastornos motores y sensitivos, tales como parestias y parálisis, dolores dorsales, etcétera.

3. Parálisis facial

Frente a la posibilidad de que la infección por poliovirus determine una parálisis facial aislada,

todos los casos de parálisis facial cuyo diagnóstico no esté bien establecido deben investigarse en el laboratorio con el fin de excluir la posibilidad de infección por poliovirus.

Es ésta la parálisis periférica más frecuente, que admite innumerables etiologías, inclusive la infección por poliovirus. En general son unilaterales (hemiplejias), del tipo flácido con un cuadro característico resultante del lado sano. Puede presentarse bajo diferentes formas, asociada o no a la parálisis de troncos cercanos.

4. Otras enterovirus

Estas enterovirus en ocasiones pueden producir un cuadro clínico de parálisis semejante a las causadas por un poliovirus. Presenta un comienzo agudo de parálisis flácida asociada a un cuadro febril y otros signos y síntomas no específicos de infecciones virales. En la mayoría de los casos, la parálisis es reversible y rara vez deja secuelas en el paciente.

5. Meningoencefalitis

Innumerables tipos de virus están asociados con infecciones agudas del Sistema Nervioso Central (SNC) con compromiso de las meninges.

En general, el inicio del cuadro es abrupto, con fuerte cefalea, fiebre y rigidez de la nuca; pueden presentarse otros síntomas, que incluyen náusea y vómito, somnolencia, vértigo, dolor lumbar y cervical, parestesia, mialgias, dolor abdominal y escalofríos. La gravedad de los síntomas aumenta con la edad.

En algunos pacientes se presenta un cuadro clínico inespecífico con indisposiciones de poca gravedad, seguido por algunos días sin síntomas antes de la reaparición de la fiebre y desarrollo de signos en el SNC. Esto ocurre más comúnmente con la infección por poliovirus en los niños pequeños, pero puede estar asociado con otros enterovirus y con coriomeningitis linfocítica.

Característica de la poliomiелitis en la Argentina

A partir de 1964, con la incorporación de la vacuna antipoliomielítica oral (Sabin), se observa un marcado y persistente descenso de la incidencia de la enfermedad que llega a su mínima expresión en 1967 (tasa 0,3 0/000). La falta de continuidad en los programas de vacunación ocasiona un nuevo incremento a partir de 1968, que entre 1970-1974 llega a producir un nuevo brote epidémico en la región del noroeste y la pampeana con menor

envergadura en las restantes (noreste, centro, cuyo, Patagonia).⁽³⁾

La realización de operativos masivos de vacunación a partir de 1971, así como también la implementación del sistema intensificado de vigilancia de la enfermedad, permitieron el control de la misma, llegando a 0 casos en 1977.

En 1978 recrudece nuevamente la enfermedad y continúa con brotes o casos aislados hasta el año 1985. Se evidencia mayor impacto en las regiones noroeste (NOA) y noreste (NEA) con menor magnitud en centro y la región pampeana, y ausencia de casos en el resto del país. (Ver Cuadro 2.)

En la República Argentina siempre fue dominante el poliovirus tipo I. En el brote de 1970-1971, sobre un total de 36 casos investigados en el Instituto de Virología de Córdoba, 25 casos, es decir el 70%, fueron a poliovirus I, 10 casos a polio II y un caso a polio III.

Estas cifras son coincidentes con los resultados obtenidos en el país desde 1960, cuando el polio tipo I presentó una prevalencia del 74%.

Para los casos ocurridos entre 1978-1983 el predominio del polio tipo I fue aún mayor, ya que alcanzó al 92,4% de los casos notificados.

Antígeno inmunizante

En este momento en el mundo se usan dos tipos de vacunas: vacuna antipoliomielítica oral (OPV) cepa Sabin y vacuna antipoliomielítica inactivada tipo Salk (IPV).

La vacuna OPV es una vacuna a virus vivos atenuados que combina los tres tipos de poliovirus: tipo I, II y III, causantes de la patología.

Esta vacuna se desarrolló por múltiples pasajes del poliovirus, en cultivo de células de riñón de mono. Seleccionando los mutantes con baja virulencia para los primates, actualmente se han logrado reemplazar las células de mono por células diploides humanas, con lo que se han eliminado posibles riesgos de contaminación. La vacuna trivalente contiene 800.000 unidades infectantes de polio I, 100.000 unidades de polio II y 500.000 unidades de tipo III por dosis.

Estas cepas carecen de neurovirulencia para monos inoculados intramuscularmente y aún intracerebralmente, pero en ocasiones pueden causar parálisis cuando se inoculan en forma intraespinal.

Los serotipos I y II de la vacuna son genéticamente estables, aunque se produce un ligero incremento en la neurovirulencia con pasajes sucesivos.

En cambio, el tipo III es mucho menos estable,⁽⁸⁾⁽⁹⁾ y en algunas ocasiones revierte al estado

salvaje.⁽¹⁰⁾ Este problema en unos pocos casos en el mundo ha provocado formas paralíticas en contactos susceptibles.⁽¹¹⁾

Se han estudiado niños con formas paralíticas por virus vaccinal y se ha comprobado que el patrón genético del virus aislado en faringe difiere del hallado en heces, lo cual hace pensar que las mutaciones aparecen en forma precoz y probablemente ya durante la replicación viral en el tracto gastrointestinal.⁽¹²⁾

Causa una infección análoga a la del virus natural pero con mucho menos riesgo de llegar al sistema nervioso central.

La OPV se administra por vía oral e infecta la mucosa orofaríngea y el tracto gastrointestinal, e induce la formación de IgA secretoria a nivel local. El antígeno vaccinal se excreta en heces durante varias semanas (15 días para el polio I y 21 días aproximadamente para el polio II y III)⁽⁹⁾ desde que se administra la vacuna; infecta ganglios linfáticos y llega luego a la corriente sanguínea provocando así una doble respuesta: anticuerpos a nivel de la mucosa intestinal y anticuerpos circulantes en el 98-100% de los vacunados susceptibles.⁽¹³⁾⁽¹⁴⁾⁽¹⁵⁾

El antígeno vaccinal excretado en heces interfiere con el poliovirus salvaje y crea barreras epidemiológicas, evitando así la diseminación del mismo; por otra parte inmuniza a los contactos no vacunados. Esta capacidad de recirculación de las cepas atenuadas contribuye a que la cobertura de inmunización sea mucho mayor que la que cabría esperar según las estadísticas.

La eficacia de la inmunización con OPV se puede determinar de tres formas: a) la inducción de anticuerpos séricos específicos, verificable mediante análisis de sangre en vacunados que antes eran seronegativos, b) la inducción de la infección en la mucosa intestinal que se demuestra por el aislamiento del poliovirus en las heces del vacunado y c) la prevención de la parálisis que podría causar el poliovirus natural, que se puede determinar por la vigilancia epidemiológica de los vacunados.

Los dos primeros métodos son relativamente sencillos ya que pueden usarse en condiciones experimentales con un número relativamente pequeño de vacunados. La evaluación de la eficacia de la OPV es más difícil si en la población objeto de estudio se producen simultáneamente infecciones por poliovirus salvaje y por su homólogo vaccinal. Si estas infecciones son frecuentes, las seroconversiones resultantes y la excreción fecal de poliovirus harán que la OPV que se evalúa aparezca más eficaz de lo que es en realidad.

A pesar de los buenos resultados obtenidos con la vacuna oral, se han presentado algunos problemas. Se ha observado una disminución de la sero-

conversión cuando se vacuna a niños que viven en áreas tropicales o subtropicales,⁽¹⁶⁾⁽¹⁷⁾ solo el 50-60% de ellos desarrolla una respuesta inmunitaria adecuada, mientras que en otras áreas lo hacen el 98%-100% de los niños vacunados. La interferencia de otros enterovirus sería la causa que impide la replicación del antígeno vaccinal a nivel local.⁽¹⁸⁾ Otro problema que plantea la vacuna oral es la aparición de algunos casos de poliomielitis posvaccinal. El poder inmunológico de la vacuna se debe a la multiplicación de las cepas atenuadas en el intestino; como no todas las cepas son estables, algunas pueden mutar dando lugar a la aparición de cepas más virulentas que producen parálisis posvaccinal, especialmente en contactos adultos susceptibles o inmunosuprimidos.⁽¹⁹⁾⁽²⁰⁾

Sin embargo, la incidencia de esta complicación no es habitual, el riesgo es de un caso por cada 8,7 millones de dosis aplicadas, uno cada 3,9 millones en contactos familiares y uno cada 22,9 millones en contactos intracomunidad.

La asociación del antígeno vaccinal es compatible con vacuna BCG, DPT, sarampión y fiebre amarilla. Se ha estudiado la combinación de vacuna polio oral con vacuna antirrotavirus RR 4237, pero la administración simultánea de ambas vacunas causa una significativa reducción de la respuesta de anticuerpos para el rotavirus, aunque no para los poliovirus tipo I y III.⁽²¹⁾

La vacuna antipoliomielítica inactivada (IPV) comenzó a estudiarse en la población a partir de 1950 y luego de una prueba masiva efectuada en los Estados Unidos en 1954 se aprobó para su uso en ese país.

Salk demostró que los tres serotipos de poliovirus pueden ser inactivados con solución de formalina 1:4000 a pH 7,0 a 37°C durante una semana, con retención de una adecuada antigenicidad.

Cuando se trabajaba con virus purificado en estas condiciones, todas las partículas virales eran inactivadas, pero cuando se empleaban preparaciones virales crudas, el virus se agregaba y la inactivación era incompleta.

La inclusión de 1M C 12 Ng reducía las formas agregadas del virus y lo esterilizaba a temperaturas de 50°, lo que permitía eliminar al virus SU 40, parcial contaminante, dado que es un virus endógeno del mono y a partir del cual se habían obtenido los cultivos celulares.

La potencia de la IPV ha variado desde estos primeros trabajos iniciales y ya a partir de 1978 se comenzaron a usar nuevos métodos con sistemas de microtransportadores para los cultivos celulares en células VERO⁽²²⁾⁽²³⁾ y células diploides humanas. Esta vacuna potenciada se usa en los países europeos. Contiene 40U, 8U y 32U de antígeno D

para los tipos I, II y III de poliovirus, que son inactivados con formalina. La presentación de la vacuna es líquida pero se absorbe con hidróxido de aluminio, cuando está asociada con DPT.⁽²⁴⁾⁽²⁵⁾

Por las características de preparación esta vacuna solo produce inmunidad sistémica a través de anticuerpos circulantes que, si bien evitan la enfermedad en los vacunados, no permite que actúen como barrera epidemiológica. Es decir, esta vacuna no induce anticuerpos locales a nivel intestinal, por lo tanto, un vacunado puede albergar y eliminar cepas de polio salvaje aunque su sistema nervioso central se encuentre protegido por la inmunidad humoral.⁽²⁶⁾ La IPV sí produce IGA secretoria a nivel de la mucosa orofaríngea, si bien en menor proporción que los esquemas con OPV (solo en el 30% de los casos estudiados).⁽²⁷⁾

Esta inmunidad local que se obtiene explica la acción de la IPV en la comunidad, disminuyendo en parte la incidencia de casos, dado que las secreciones orofaríngeas son críticas para la transmisión del virus persona a persona.

Conservación

La vacuna oral puede ser conservada a una temperatura de 0°C a 8°C por un periodo de seis meses; una vez abierto el frasco solo puede ser usado una semana.

La vacuna inactivada se debe conservar a una temperatura de 0°C a 8°C.

No debe ser congelada porque puede perder parcialmente su actividad. Cuando está adsorbida en la asociación con DPT el congelamiento es una contraindicación absoluta ya que bajo su efecto el gel de aluminio pierde su estructura coloidal y se divide en partes cristalinas, por lo que puede provocar abscesos asépticos en el punto de la inyección y tornar así ineficaz la vacuna.

Estudios inmunológicos que avalan la eficacia de la vacuna

Los anticuerpos maternos contra el poliovirus pasan por la placenta al feto *in utero*. Estos anticuerpos pueden causar interferencia en la inmunización de lactantes con OPV, inhibiendo la respuesta serológica a la vacuna; sin embargo, el antígeno vaccinal induce una buena inmunidad local en el tracto intestinal. Por otra parte, este efecto inhibitorio de los anticuerpos maternos transmitidos por la placenta es poco importante en los lactantes de más de dos meses.⁽²⁸⁾⁽²⁹⁾

El calostro contiene anticuerpos antipoliavirus que pueden causar interferencia con la vacuna en las dos primeras semanas de vida. Como la vacuna-

ción con OPV comienza más tardíamente, esta consideración no debe ser tenida en cuenta; la vacunación en el primer mes de vida suele inducir altas tasas de anticuerpos locales (80%-90%) pero provoca respuestas relativamente más bajas de anticuerpos séricos (alrededor de un 40%); esto se debe probablemente a que los anticuerpos maternos circulantes impiden el paso del antígeno vaccinal a la corriente sanguínea y en consecuencia la respuesta primaria de anticuerpos humorales. No se conoce con certeza si la infección intestinal localizada, sin respuesta de anticuerpos, confiere inmunidad duradera contra la infección ulterior y la parálisis.⁽³⁰⁾

La vacunación con OPV en el segundo mes de vida induce tasas más elevadas de seroconversión que durante el primer mes, el 80% aproximadamente.

Las tasas de seroconversión con tres dosis de OPV administradas a partir de los dos meses de vida alcanzan al 95%-98%.⁽³¹⁾

Los vacunados están protegidos contra determinado tipo de poliovirus cuando adquieren anticuerpos humorales detectables; se ha comprobado que las tasas de seroconversión suelen ser más altas en los países industrializados que en los países en vías de desarrollo.

Trabajos realizados en los Estados Unidos han comprobado que una sola dosis de OPV produjo seroconversión en el 55%, el 83% y el 37% de los niños seronegativos, para el tipo I, II y III respectivamente.⁽³²⁾

En la India se han comprobado tasas de seroconversión bastante más bajas luego de una sola dosis de OPV, el 15%, 60% y 30% de los niños negativos para los tres tipos de virus acusaron seroconversión para los tipos I, II y III respectivamente.⁽¹⁶⁾

Según la mayor parte de los estudios publicados, dos dosis de OPV inducen seroconversión en más del 75% de los susceptibles.

En los Estados Unidos y otros países desarrollados, las tasas de seroconversión con tres dosis de OPV se aproximan al 100% se ha señalado que 97%, 100% y 96% de los susceptibles vacunados tenían anticuerpos neutralizantes detectables contra poliovirus I, II y III respectivamente.

En Brasil y Nigeria se han hallado índices más bajos de seroconversión; en el primero de estos países con tres dosis de OPV se obtuvieron reacciones de anticuerpos que variaban de 72-89%, 79-91% y 59-78% contra los tres tipos virales y en Nigeria las tasas fueron de 42%, 88% y 48% con el mismo número de dosis.⁽³³⁾⁽³⁴⁾

Las diferencias mencionadas se pueden deber a diversos factores:

- *Estación del año:* las tasas de seroconversión son mucho más altas en invierno que en verano y ello podría deberse a la variación estacional en la transmisión de los poliovirus naturales, aunque la verdadera causa no está precisada.

- *Interferencia de enterovirus:* se ha observado que cuanto más alta es la prevalencia de infecciones entéricas virales no poliovíricas se tarda más en producir o son más bajas las tasas de seroconversión logradas con OPV; estos efectos se pueden contrarrestar con dosis múltiples.

- *Interferencia del virus vaccinal:* con las primeras vacunas trivalentes se observó que los títulos altos para un tipo viral interferían en la respuesta a los otros tipos. Desde ese momento la OPV ha sido modificada a fin de equilibrar las concentraciones de los tres tipos de poliovirus.

A pesar de esto, en un brote estudiado en el noreste de Brasil, se detectó la interferencia del poliovirus tipo II en la seroconversión para el tipo III, agente causal del brote epidémico en esa zona.⁽³⁵⁾

- *Edad:* en general los lactantes mayores responden mejor a la inmunización que los niños de menos edad.

La infección intestinal persistente (manifestada por la excreción fecal) con una cepa de OPV podría causar interferencia en la respuesta inmunitaria a una dosis ulterior. El intervalo mínimo ideal entre las dosis debe ser el suficiente para que haya cesado la infección intestinal provocada por la dosis anterior y el sistema inmunológico esté en condiciones de dar una respuesta de tipo secundaria. Pero es importante también tener en cuenta que se debe inmunizar cuanto antes al niño contra los tres tipos de poliovirus para que sea mínimo el riesgo de poliomielititis.

Se ha señalado que la duración media de la excreción de virus después de la OPV es de 15, 25 y 35 días respectivamente, mientras que para otros autores es de seis, dos y siete semanas para los tipos I, II y III respectivamente.

Es por eso que aunque no se hayan realizado estudios comparativos sobre los diversos intervalos entre las dosis de OPV, los datos disponibles parecen indicar que cuando los intervalos son de seis a ocho semanas la respuesta de anticuerpos es mayor que con intervalos menores.⁽³⁶⁾⁽³⁷⁾

La vacuna inactivada tipo Salk, luego de los trabajos de la última década, se ha revelado inmunogénica, aumentando su potencia y por consiguiente su eficacia.

Trabajos realizados en el campo muestran que

del 84% al 96% de los niños de más de un año de edad tienen anticuerpos para los tres tipos de poliovirus luego de tres dosis de vacuna IPV una cuarta dosis (refuerzo) incrementa estas tasas a cifras superiores al 99% para los tres tipos.⁽³⁸⁾ En Suecia donde virtualmente no hay circulación del virus salvaje en la población ni tampoco antígeno vaccinal de la vacuna oral que podría actuar como refuerzo se ha comprobado que la IPV produce inmunidad a largo plazo.⁽³⁹⁾

Estudios realizados en el Johns Hopkins School of Hygiene en Brasil demuestran que más del 99% de los niños tienen anticuerpos para los tres tipos de poliovirus luego de dos dosis de IPV; luego de la tercera dosis se evidencia un efecto de refuerzo importante en el nivel de anticuerpos neutralizantes.⁽⁴⁰⁾

Se ha estudiado también el intervalo entre las dosis e igual que en el caso de la vacuna OPV se recomienda un intervalo de 6-8 semanas; periodos de cuatro semanas entre dosis disminuyen el número de respondedores a la vacuna (fundamentalmente frente al tipo II), y las tasas de anticuerpos que se obtienen son menores.⁽⁴¹⁾

Indicaciones. Esquemas. Vías. Dosis

El control de la poliomiélitis requiere el mantenimiento de una adecuada cobertura de vacunación en toda la población objeto del programa; es necesario vacunar sistemáticamente a toda la población susceptible. Desde el punto de vista de la acción epidemiológica la vacunación interrumpe la cadena de transmisión, eliminando la circulación del poliovirus salvaje. En ese sentido, las coberturas menores al 80% son insuficientes pues además de comprometer los objetivos de la erradicación proporcionan una acumulación de individuos susceptibles en grupos etáreos mayores con el riesgo de estallido de brotes epidémicos en esos grupos.

Los mecanismos inmunológicos de acción de la vacuna antipoliomielítica oral, la facilidad operacional de su aplicación y la diseminación del virus vaccinal en el medio ambiente, determinan su selección para utilizarla en los programas de vacunación: en general todos los países latinoamericanos utilizan esta vacuna para cumplir el objetivo de erradicar la poliomiélitis en 1990.

La vacuna antipoliomielítica cepa Sabin usa la vía de administración oral, la dosis habitual es de dos gotas.

El esquema básico comprende tres dosis administradas a los dos, cuatro y seis meses de edad, con un intervalo mínimo de 45 días entre las dosis. El esquema se refuerza con una dosis al cabo de

un año de la tercera y un segundo refuerzo en el ingreso escolar.⁽⁴²⁾

Las dosis de refuerzo de la OPV se han recomendado con dos fines: el primero es la inmunización primaria (seroconversión) de niños que después de haber recibido la serie primaria, no tienen anticuerpos detectables contra uno o más de los tres tipos de poliovirus; el segundo es incrementar el título de anticuerpos contra uno o más tipos de poliovirus. Se estima que la seroconversión inicial a los tres tipos de poliovirus es mucho más importante que el incremento del nivel ya existente de anticuerpos. Se ha demostrado que la presencia de mínima cantidad de anticuerpos circulantes contra un tipo de poliovirus indica protección contra la poliomiélitis paralítica causada por ese tipo; la ausencia de anticuerpos detectables contra un tipo de poliovirus, por consiguiente, se asocia con un riesgo bastante mayor de parálisis que el que resultaría de un tenor mínimo de anticuerpos detectables. No se debe olvidar que son los anticuerpos neutralizantes los que minimizan la posibilidad de que el virus alcance el sistema nervioso central.

La decisión de que en una población determinada se apliquen dosis de refuerzo de OPV, además de la serie primaria de tres dosis, debe basarse en los siguientes factores: a) la tasa de seroconversión lograda con las tres dosis iniciales, b) el alcance de los servicios de inmunización medido por la cobertura de todos los niños menores de 1 año que recibieron tres dosis, c) los recursos económicos disponibles y d) la epidemiología de la poliomiélitis de la zona a considerar.

Si la incidencia de parálisis ha sido reducida en forma considerable con la administración de una serie de tres dosis puede ser que las dosis adicionales no sean efectivas en relación con el costo. Por otra parte, si la cobertura de inmunización de lactantes con tres dosis de vacuna oral es baja (por ejemplo el 20%) la importancia relativa de las dosis de refuerzo es también escasa. Indudablemente la vacuna disponible y el tiempo del personal del vacunatorio deben dedicarse a extender la cobertura con tres dosis antes que administrar dosis de refuerzo.

En la República Argentina⁽³⁾, dada la situación epidemiológica descrita con brotes especialmente en la zona NOA y NEA a poliovirus tipo I, a partir de 1985 se implementaron campañas de vacunación monovalente (tipo I) en las áreas de riesgo para reforzar el programa regular.

Todos los niños que hayan recibido la vacuna monovalente deben empezar o continuar el esquema básico establecido en el calendario de inmunizaciones teniendo en cuenta que el intervalo mini-

mo entre la vacuna monovalente y la trivalente debe ser también de por lo menos seis semanas. Si los intervalos de tiempo entre las dosis son mayores que los recomendados para la serie primaria, no se deben aplicar dosis adicionales ni recomenzar el esquema.

Dada la situación epidemiológica actual no está recomendada la vacunación oral trivalente en las mujeres embarazadas, y en general en los adultos, ya que la mayoría de ellos no son susceptibles y, por otra parte, el riesgo de exposición al poliovirus salvaje en el país es mínimo.

La vacuna antipoliomielítica inactivada se aplica por vía intramuscular o subcutánea. El esquema es semejante al usado con la vacuna oral: se requieren tres dosis a partir de los dos meses de vida con un intervalo de seis a ocho semanas; se indica una dosis de refuerzo a los 6-12 meses de la última dosis.⁽⁴³⁾

Se están estudiando esquemas reducidos con dos dosis para la serie primaria, con buenos resultados en un seguimiento a cinco años.⁽⁴⁴⁾

La vacuna inactivada está indicada fundamentalmente en dos situaciones:

a) Inmunización de personas adultas (mayores de 18 años) que requieren completar o reforzar su esquema de vacunación debido a que están sometidas a un mayor riesgo de exposición al poliovirus salvaje que el resto de la población adulta; son ellos viajeros hacia áreas o países donde la poliomielitis es endémica o epidémica; individuos que pertenezcan a grupos o comunidades donde han aparecido casos de polio por virus salvaje; personal que trabaja en el laboratorio manipulando especímenes que puedan contener poliovirus salvaje y trabajadores del equipo de salud en estrecho contacto con pacientes que excretan poliovirus.

b) Pacientes con inmunodeficiencia primaria o secundaria y sus contactos familiares ante el riesgo de parálisis asociado a vacuna oral trivalente.⁽⁴⁾⁽⁵⁾

Hay países como Suecia, Finlandia, Francia que han incorporado la vacuna inactivada en lugar de la vacuna oral al calendario de inmunizaciones con buenos resultados.

Hinman ha efectuado un análisis sobre los riesgos y beneficios de continuar con el uso de la vacuna oral en los Estados Unidos o reemplazarla por IPV.⁽⁴⁶⁾ Estudió una cohorte teórica de 3 millones y medio de niños desde el nacimiento a los 30 años y reconoció una eficacia de la vacuna del 95-98%. El reemplazo de OPV por IPV redundaría en un mayor número de casos paralíticos, así como de un número mayor de susceptibles que se acumularían en la población (74 vs 10 casos y 5,9% vs 1,1% de susceptibles con el uso de IPV y OPV respectivamente).

Hay trabajos que discuten el uso combinado de ambas vacunas, una o más dosis de IPV seguidas de una o más dosis de OPV, lo cual en el primer año de vida daría una inmunidad humoral y secretoria óptima y disminuiría el número de formas paralíticas asociadas a la vacuna. Este esquema combinado debe ser fácil de administrar asociando la IPV con la vacuna DPT con el fin de disminuir los costos; la desventaja sería que al aplicar IPV en los primeros meses de vida se deja a este grupo de población sin los beneficios de una inmunidad local a nivel gastrointestinal.⁽⁴⁷⁾

Para obviar este problema se podría administrar la primera dosis de OPV a los 6 meses de vida, pero el inconveniente sería la posible falla de la replicación intestinal de la vacuna oral, debido a los altos niveles de anticuerpos humorales presentes hasta dos meses después de la segunda dosis de IPV.

Las posibilidades son muchas y estas apreciaciones se basan en estudios pequeños⁽⁴⁸⁾⁽⁴⁹⁾ o en informes teóricos. Un cambio en la política de inmunización, estableciendo un esquema combinado de IPV y OPV, puede ser beneficioso especialmente en áreas tropicales y subtropicales donde los fenómenos de interferencia viral a nivel intestinal producidos por enterovirus crean problemas para la vacuna viral atenuada, pero también debe ser cuidadosamente planificado sobre la base de trabajos de campo bien diseñados y que permitan comparaciones entre las diferentes opciones.

Por el momento la vacuna oral cumple con todos los requisitos para lograr en las Américas el objetivo propuesto, la erradicación de la poliomielitis en 1990, y no sería adecuado efectuar cambios en los esquemas. (Cuadro 2.)

Efectos adversos

La vacuna antipoliomielítica oral, igual que la vacuna inactivada, no presenta reacciones secundarias de tipo general.

La vacuna oral, debido a la excreción fecal del agente vaccinal y al posible aumento de la virulencia por sucesivos pasajes, ha provocado casos de parálisis semejante a la causada por el poliovirus salvaje. Estos casos se han dado en un vacunado cada 8,7 millones de dosis aplicadas y en un contacto familiar adulto cada 3-5 millones de dosis.⁽⁵⁰⁾

La vacuna IPV contiene trazas de estreptomycin y neomicina que deben ser tenidas en cuenta cuando se vacunan individuos alérgicos a estas drogas.

Contraindicaciones

La vacuna oral se contraíndica en las siguientes situaciones:

a) *Embarazo*: a pesar de que no hay datos seguros sobre efectos adversos con OPV en el primer trimestre del embarazo, es prudente evitar su uso por el riesgo que podría implicar. Esta contraíndicación también se hace extensiva a la vacuna inactivada.

b) *Inmunodeficiencias primarias o secundarias*: los pacientes que presentan inmunodeficiencia por su enfermedad de base, tales como leucosis, tumores, etc., o bien aquellos que siguen un tratamiento inmunosupresor, no deben recibir vacuna oral por la probabilidad de presentar parálisis asociada a la vacuna. Los contactos cercanos, inmunológicamente normales, de estos pacientes no deben recibir vacuna oral por la posibilidad de que el agente vaccinal excretado en heces ocasione enfermedad paralítica.

Si la vacuna oral es administrada inadvertidamente a un contacto cercano de inmunosuprimido

se debe evitar el contacto estrecho entre el vacunado y el paciente por lo menos durante un mes, que es el periodo de máxima excreción del virus vaccinal en materia fecal.

Dada la problemática actual en salud pública con los casos de síndrome de inmunodeficiencia adquirida es importante puntualizar que los niños infectados en la etapa perinatal con el virus HIV que han recibido vacuna Sabin oral antes de conocerse el diagnóstico no han referido complicaciones vinculadas a la vacuna. Estos niños infectados asintomáticos y sin manifestación clínica de inmunosupresión podrían recibir cualquier vacuna a virus atenuado, si bien convendría tener más experiencia al respecto.

Se recomienda, en cambio, no administrar vacuna oral a niños con SIDA sintomáticos ni a los convivientes de estos pacientes; en estos casos la indicación precisa sigue siendo, como en situaciones semejantes, la vacuna inactivada.

Los sujetos inmunosuprimidos que hayan recibido la serie primaria en la etapa en que eran inmunológicamente competentes no deben ser considerados susceptibles.

CUADRO 1
*Aspectos clínicos de la poliomielitis,
 el Síndrome de Guillain-Barré y la mielitis transversa*

Signos y síntomas	Poliomielitis	Síndrome de Guillain-Barré	Mielitis transversa
Fiebre al comienzo	Presente	Ausente	Presente o ausente
Irritación meníngea*	Generalmente presente	Generalmente ausente	Ausente
Dolor en los músculos	Severo	Variable	Ausente
Parálisis	Generalmente asimétrica (desigual)	Simétrica y ascendente (de las piernas hacia arriba)	Simétrica y estacionaria
Progresión de la parálisis	3 a 4 días	2 semanas	Rápida, generalmente algunas horas
Parálisis residual	Generalmente presente	Generalmente ausente	Variable
Parestesia**	Rara	Frecuente	Frecuente
Sensibilidad	Normal	Puede reducirse	
Reflejos de los tendones profundos	Reducidos o ausentes	Reducidos, pueden volver después de varios días	Ausentes, pueden volver en una a tres semanas
Líquido cefalorraquídeo al principio de la enfermedad	Recuento elevado de glóbulos blancos; proteína normal o elevada (hasta 25%)	Recuento normal o ligeramente elevado de glóbulos blancos; proteína muy elevada***	Recuento normal o elevado de glóbulos blancos; aumento moderado o alto de proteína
Tasa de letalidad	2-20%	5-10%	Menos del 1%

* Generalmente caracterizada por rigidez de cuello, dolor de cabeza y vómitos

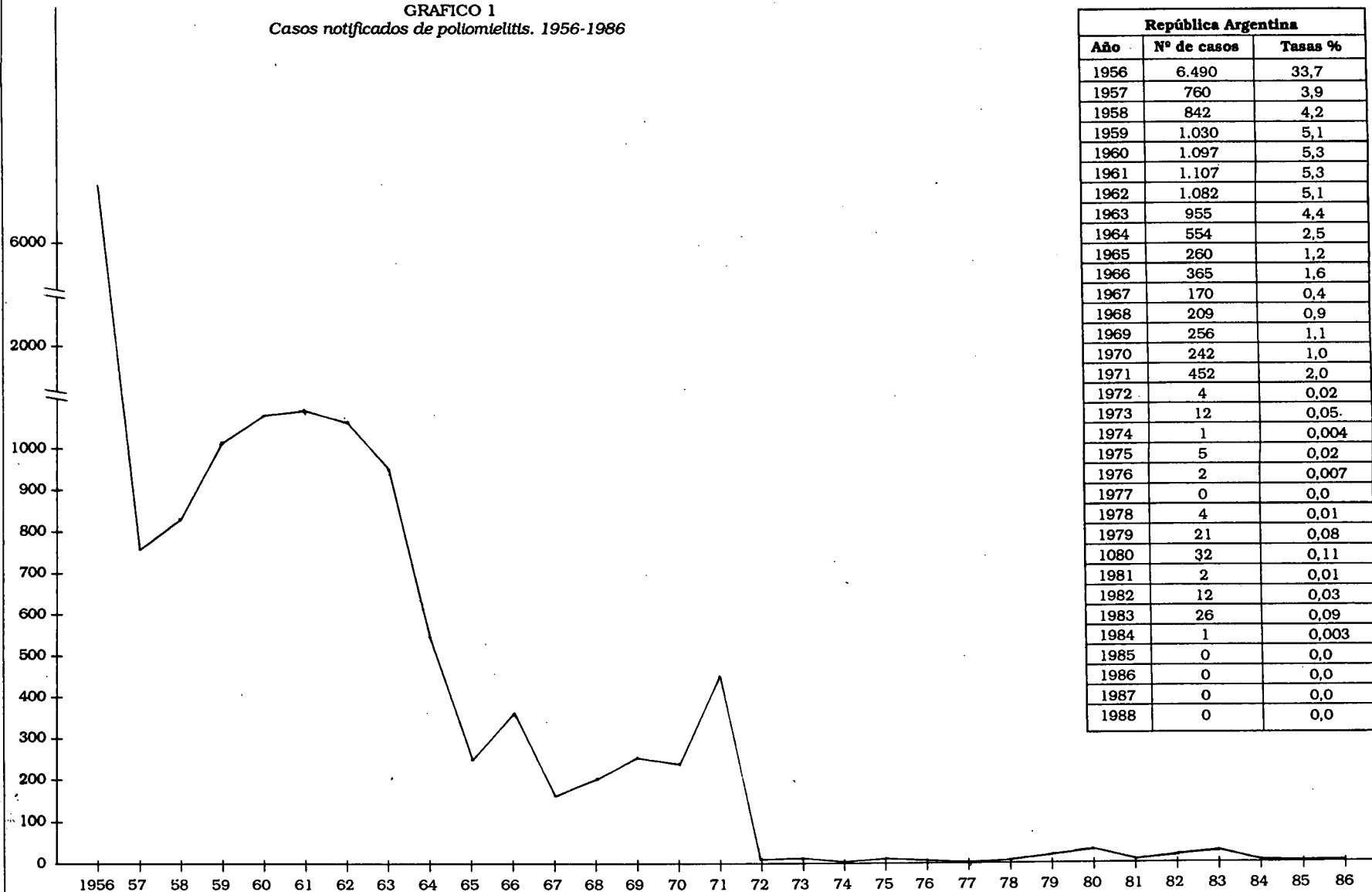
** Sensaciones anormales como ardor, hormigueo o picazón

*** Generalmente la segunda semana después del inicio de la parálisis

CUADRO 2
*Cuadro comparativo entre la vacuna inactivada
 y la vacuna a virus vivos*

	Vacuna inactivada (Salk)	Vacuna a virus vivos atenuados (Sabin)
Ventajas	<ul style="list-style-type: none"> - La ausencia de virus vivos excluye cualquier mutación o reversión al tipo salvaje. - Puede administrarse simultáneamente con la DPT - Puede ser utilizada en niños con inmunosupresión o adultos susceptibles por ser a virus muertos. - Es apropiado su uso en áreas tropicales donde a veces hay fallas de la vacuna oral. 	<ul style="list-style-type: none"> - Confiere inmunidad humoral e intestinal como la infección natural. - Es de elección en condiciones epidémicas por inducir una rápida respuesta local y general, que dificulta la transmisión del virus. - Mejores posibilidades operativas en cuanto a costos, recursos humanos y vía de administración.
Desventajas	<ul style="list-style-type: none"> - No induce respuesta local intestinal, lo que no impide la colonización de cepas salvajes. - La vía de administración la hace más costosa. - El control de calidad debe ser riguroso para asegurar la inactivación total. 	<ul style="list-style-type: none"> - Por ser a virus vivos el antígeno vaccine puede sufrir mutaciones o reversión al estado salvaje, provocando formas paralíticas en contactos susceptibles. - Falla a veces en climas tropicales por interferencia viral a nivel intestinal. - Contraindicada en inmunodeficientes y sus contactos familiares.

GRAFICO 1
Casos notificados de poliomielitis. 1956-1986



República Argentina		
Año	Nº de casos	Tasas %
1956	6.490	33,7
1957	760	3,9
1958	842	4,2
1959	1.030	5,1
1960	1.097	5,3
1961	1.107	5,3
1962	1.082	5,1
1963	955	4,4
1964	554	2,5
1965	260	1,2
1966	365	1,6
1967	170	0,4
1968	209	0,9
1969	256	1,1
1970	242	1,0
1971	452	2,0
1972	4	0,02
1973	12	0,05
1974	1	0,004
1975	5	0,02
1976	2	0,007
1977	0	0,0
1978	4	0,01
1979	21	0,08
1980	32	0,11
1981	2	0,01
1982	12	0,03
1983	26	0,09
1984	1	0,003
1985	0	0,0
1986	0	0,0
1987	0	0,0
1988	0	0,0

REFERENCIAS

- 1) American Academy of Pediatrics, "Report of the Committee on Infections Disease, 18th. ed.", Evanston. Illinois, AAP, 1977.
- 2) Fox J. P. Y Hall C.E., "Viruses in families. Littleton Mass", PSG Publishing Co., 1979.
- 3) Dirección Nacional de Promoción y Protección de la Salud, sector de Vigilancia Epidemiológica, "MBS y MA, curso para la erradicación de la poliomiélitis", República Argentina, 1987.
- 4) Nightingale E., "Recommendations for a national policy on poliomyelitis vaccination. N. Engl.", *J. Med.* 297: 249, 1977.
- 5) Gelfaud H.M., Potash L., Le Blanc D.R., Fox J.P., "Intrafamiliar and interfamiliar spread of living vaccine strains of polioviruses", *JAMA* 170: 2039, 1969.
- 6) Sexta reunión del grupo técnico asesor del PAI para la erradicación de la polio. Informe final. Conclusiones y recomendaciones. Buenos Aires, Argentina, 1988.
- 7) Boletín informativo PAI, programa ampliado de Inmunizaciones en las Américas.
Encuesta sobre parálisis residual en niños menores de 15 años de edad con síndrome de Guillain-Barré (Nicaragua 1982-1987).
- 8) Hamada N., Imamura J., Shingu M., "Correlation between plaque size and genetic variation of type 3 poliovirus from a vaccinee", *J. Med. Virol.* 24: 1, 1988.
- 9) Roivainen M., Thoden C. J., Stenvick M., Piory T., Hovi T., "Virus excretion and strain specific antibody responses after oral poliovaccine in previously immunized children", *J. Med. Virol.* 23: 249, 1987.
- 10) Minor P.H., John A., Fergusson M., Icenogle J.P., "Antigenic and molecular evolution of the vaccine strain of type 3 poliovirus during the period of excretion by a primary vaccinee", *J. Gen. Virol.* 67: 693, 1986.
- 11) Bernal A., García Saiz A., de Ory F. *et al.*, "Poliomyelitis in Spain 1982-1984: virology and epidemiologic studies", *Am. J. Epidemiol.* 126: 69, 1987.
- 12) Fiore L., Pierangeli A., Lombardi F., Santon R., Crainic R., Venuti A., "Antigenic and biochemical characterization of poliovirus type 2 isolated from two cases of paralytic disease", *Intervirology* 27: 196, 1987.
- 13) Hardos U.D., Pathak A.A., Yahagirdar U.L., "Seroconversion after oral poliovirus vaccine", *Indian J. Pediatrics* 45: 310, 1978.
- 14) Hardy G.E., Hopkins C.C., Linneman C.C. *et al.*, "Trivalent oral poliovirus vaccine. A comparison of two infants immunization schedules", *Pediatrics* 45: 444, 1970.
- 15) Murphy W., "Response of infants to trivalent poliovirus vaccine (Sabin strains)", *Pediatrics* 40: 880, 1967.
- 16) John T. Y. y Jaybal P., "Oral poliomyelitis of children in the tropics. The poor seroconversion rates and the absence of viral interference", *Am. J. Epidemiol.* 96: 263, 1972.
- 17) Sabin A.B., "Vaccination against poliomyelitis in economically under developed countries", *Bull WHO* 58: 141, 1980.
- 18) Idris M.Z., Mathur A., Shaima P. *et al.*, "Oral poliovirus vaccination and factors affecting its efficacy", *Indian J. Med. Res.* 71: 271, 1980.
- 19) Gaebler J.W., Kleiman M.B., French M.L., Chans-tain G., Barrett C., Griffin C., "Neurologic complications in oral polio vaccine recipients", *J. Pediatrics* 108: 878, 1986.
- 20) Nkware B.M., Wassilak S.G., Orenstein W.A. *et al.*, "Vaccine associated paralytic poliomyelitis United States 1973 through 1984", *JAMA* 217: 1335, 1987.
- 21) Vodopija I., Baklaic Z., Ulatkovic R., Bogaerts H. *et al.*, "Combined vaccination with live oral polio vaccine and the bovine rotavirus RT 4237 strain", *Vaccine* 4: 233, 1986.
- 22) Van Wezel A.L., Van Steenis G., Hamnick C.A., Cohen H., "New approach to the production of concentrated and purified inactivated polio and rabies tissue culture vaccines", *Dev. Biol. Stand.* 41: 159, 1978.
- 23) Bernier R.H., "Improved inactivated poliovirus vaccine: an update", *Ped. Infect. Dis.* 5: 299, 1986.
- 24) Salk J., Van Wezel A.L., Stoeckel P. *et al.*, "Theoretical and practical considerations in the application of killed poliovirus vaccine for the control of paralytic poliomyelitis", *Dev. Biol. Stand.* 47: 181, 1981.
- 25) Salk J., Stoeckel P., Van Wezel A.L. *et al.*, "Antigen content of inactivated poliovirus vaccine for use in a one or two dose regimen", *Ann. Clin. Res.* 14: 204, 1982.
- 26) Onorato I., Moddin J., Bernier R. *et al.*, "Intestinal immunity induced by enhanced potency inactivated polio vaccine and oral polio vaccine. Program and abstracts of the interscience conference on antimicrobial agents and chemotherapy", *American Society for Microbiology*, Washington D.C., 1987.
- 27) Zhon G., Sun M. y Ogra P.L., "Secretory antibody response in nasopharynx (NPS) to poliovirus virion proteins after combined immunization with inactivated and live polio vaccines", *Pediatr. Research.* 23: 386, 1988.
- 28) Basu S.N., Basu B.F., Banerjee J.N. y Chandhury K.C., "Role of breast feeding in paralytic polio with special reference to immunization" *J. Indian Med. Assoc.* 58: 193, 1972.
- 29) John T.J., Davarajan L.U., Suther L. y Vijayarathnam P., "Effect of breast feeding on seroresponse of infants to oral poliovirus vaccination", *Pediatrics* 57: 47, 1976.
- 30) Farmer K. y Armstrong L.U., "The serological response of neonates to oral poliovirus vaccine", *N. Z. Med. J.* 70: 168, 1969.
- 31) Mc Bean A.M., Thoms M.L., Johnson R. H. *et al.*, "A comparison of serologic responses to oral and injectable trivalent poliovirus vaccine and oral polio vaccine", *Rev. Infect. Dis.* 6: 5552, 1984.
- 32) Lepow M.L., Spence D.A., "Effect of trivalent oral poliovirus vaccine in an institutionalized population with varying natural and acquired immunity to poliomyelitis", *Pediatrics* 35: 236, 1965.
- 33) De Brito Bastos N.C., de Carvalho F. E.S., Schatzmayr H. *et al.*, "Programa antipoliomielítico en Brasil: estudio de niveles de inmunidad", *Bol. Of. Sanit. Panam.* 75: 511, 1973.
- 34) Oduntan S.O., Lucas A.O., Wennen E.M., "The immunological response of Nigerian infants to attenuated and inactivated poliovaccine", *Am. Trop. Med. Parasitol.* 72: 111, 1978.
- 35) Patriarca P.A., Saender F., Palmeira G., Oiveira

M.J., Lima Fieho J., Dantes M.C. *et al.*, "Randomized trial of alternative formulations of oral poliovaccine in Brazil", *Lancet* 1: 429, 1988.

36) Hardy G.E., Hopkins C.C., Linneman C.C. *et al.*, "Trivalent oral poliovirus vaccine. A comparison of two infants immunization schedules", *Pediatrics* 45: 444, 1970.

37) Choudhury D.S., Nossik N.N., Bindee P. *et al.*, "Poliomyelitis vaccination of infants: pre-immunization status and seroconversion", *Bull WHO* 48: 195, 1973.

38) Simoes E.A. y John T.J., "The antibody response of seronegative infants to inactivated poliovirus vaccine of enhanced potency", *J. Biol. Stand.* 14: 127, 1986.

39) Bottiger M., "A study of the seroimmunity that has protected the Swedish population against poliomyelitis for 25 years", *Scand. J. Infect. Dis.* 19: 595, 1987.

40) Salk J., Stoeckel P., Van Wezel A.L. *et al.*, "Antigen content of inactivated poliovirus vaccine for use in a one or two dose regimen", *Ann. Clin. Res.* 14: 204, 1982.

41) Simoes E.A., Padmini B., Steinhoff M.C. *et al.*, "Antibody response of infants to two doses of inactivated poliovirus vaccine of enhanced potency", *Am. J. Dis. Child.* 139: 977, 1985.

42) Bass J.W., Halstead S.U., Fischer G.W. *et al.*, "Oral polio vaccine: effect of booster vaccination 1 to 14 years after primary series", *JAMA* 239: 2252, 1978.

43) C.D.C., A.C.I.P., "Poliomyelitis prevention: enhanced

potency inactivated poliomyelitis vaccine", *Supplementary statement* 26: 795, 1987.

44) Swartz T.A., Roumiantzoff M., Peyron L. *et al.*, "Use of a combined DPT-poliovaccine in a reduced schedule", *Dev. Biol. Stand.* 65: 159, 1986.

45) Stenvik M., Hovi L., Simes M.A. *et al.*, "Antipolio prophylaxis of immuno compromised children during a nation wide oral poliovaccine campaign", *Pediatr. Infect. Dis. J.* 6: 1106, 1987.

46) Hinman A.R., Kóplan J.P., Orenstein W.A. *et al.*, "Live or inactivated poliovirus vaccine: an analysis of benefits and risk", *Am. J. Public. Health* 78: 291, 1988.

47) Mc. Bean A.M., Modlin J.F., "Rationale for the sequential use of inactivated polio virus vaccine and live attenuated vaccine for routine poliomyelitis immunization in United States", *Ped. Infect. Dis. J.* 6: 881, 1987.

48) Lash E.E., Abed J., Marcus O. *et al.*, "Combined live and inactivated poliovirus vaccine to control poliomyelitis in a developing country five years after", *Dev. Biol. Stand.* 65: 137, 1986.

49) Schatzmayr H.G., Maurice J., Fujita M., de Phillipis A.M., "Serological evaluation of poliomyelitis oral and inactivated vaccines in an urban low income population at Rio de Janeiro, Brazil", *Vaccine* 4: 111, 1986.

50) Nkware B.M., Wassilak S.G., Orenstein W.A., "Vaccine associated paralytic poliomyelitis United States 1973 through 1984", *JAMA* 257: 1335, 1987.

7. VACUNA ANTISARAMPIONOSA

Alberto César Manterola

El sarampión es producido por un solo tipo de paramixovirus, virus RNA con una cubierta lipídica a la que se adhieren hemaglutininas.

Es una enfermedad de difusión universal y si bien algunos primates pueden ser infectados, el hombre es el único reservorio de la enfermedad, la que una vez padecida deja inmunidad permanente. No hay portadores del virus salvo durante la enfermedad y al final del período de incubación.

La mediana de incubación es de diez días con un rango entre ocho y trece días pero con la característica de que son muy pocos los casos con tiempo de incubación de menos de nueve días o más de once días.

Aquellos que hubieran recibido gammaglobulina antes del séptimo día de contagio pueden prolongar la incubación hasta los quince días.

Comienza con un período preexantemático de tres o cuatro días de duración con fiebre, conjuntivitis, resfrío, catarro bronquial y un exantema característico en boca: al principio presenta una angina roja y con los días aparecen en la cara interna de la mejilla, cerca del nacimiento de las piezas dentarias, unas manchas blancas sobre fondo rojizo, denominadas Manchas de Koplik, que son patognomónicas.

A veces estas manchas de Koplik pueden aparecer también en la mucosa nasal o conjuntival.

El período exantemático dura alrededor de cinco días. La erupción comienza generalmente por la cara y cuello, luego pasa al tronco y por último a las extremidades. Se trata de manchas eritematosas pequeñas y maculopápulas que pueden hacerse confluentes. La fiebre, que se exacerba en el momento del brote, disminuye poco a poco. La enfermedad tiene una duración total de alrededor de diez días si no se presentan complicaciones. Estas pueden ser propias del virus (neumonitis, encefalitis, sarampión hemorrágico) o infecciones bacterianas secundarias (otitis media, sinusitis, neumonías, diarreas).

Las complicaciones son más frecuentes en los lactantes y en los niños pequeños pero también aparecen en los adultos.

El sarampión es más grave en desnutridos y en otros enfermos inmunocomprometidos, ya que provoca una disminución de las defensas orgánicas que favorece la aparición de las infecciones bacterianas.

Una forma poco común de infección crónica por sarampión es la denominada panencefalitis subaguda esclerosante, que es una enfermedad del sistema nervioso central; el virus permanece almacenado en las neuronas en forma incompleta y la complicación se manifiesta varios años después del sarampión clínico (promedio cinco años). Es más frecuente cuando la enfermedad fue padecida en los primeros dos años de vida.

Se han encontrado formas atípicas de sarampión en personas que habían recibido vacuna a virus muertos contra la enfermedad. En estos casos se presentan neumonitis, poliserositis, trastornos del sistema nervioso central y una erupción atípica que puede durar varios días. Estas formas tienen alta mortalidad.

Durante el embarazo el sarampión aumenta las posibilidades de aborto espontáneo y de nacimiento prematuro o de bajo peso. Un estudio sugiere que hay una relación significativa entre el sarampión en el primer trimestre de embarazo y el aumento de malformaciones congénitas.

Es una enfermedad muy contagiosa; un altísimo porcentaje de los susceptibles que se ponen en contacto con un enfermo contraerán la enfermedad. La diseminación del virus comienza un día antes del período preexantemático y se prolonga hasta cinco días después del comienzo del exantema, con un máximo de contagiosidad en el último día del período exantemático y el primero del brote. El contagio es de tipo respiratorio, de persona a persona, pero se ha comprobado la transmisión aérea en locales cerrados.⁽¹⁾⁽²⁾

Antes del comienzo de la vacunación antisarampionosa en el mundo, el sarampión era una enfermedad tan universal que prácticamente todos los habitantes la padecían. La edad de los enfermos dependía de las epidemias o brotes que hubiera en cada lugar.

Pero con el advenimiento de la vacuna la epidemiología del sarampión ha cambiado fundamentalmente. En muchos países se ha logrado una disminución tal del número de casos que la enfermedad es una rareza clínica. Esto trae aparejado que aquellas personas que no se vacunaron y no tuvieron oportunidad de padecer el sarampión permanecen susceptibles hasta las edades mayores de la vida. Cuando en esa circunstancia se producen brotes, es posible encontrar una alta proporción de los casos en adolescentes mayores y aun en adultos.

Vacuna a virus muertos

No se utiliza actualmente, se preparaba mediante inactivación de virus cultivados en tejidos de mono o huevos de gallina.

La vacuna inducía la producción de anticuerpos que desaparecían rápidamente de la circulación, pero al mismo tiempo la inmunidad de los vacunados quedaba alterada y podían padecer sarampión atípico o reacciones atípicas cuando se les administraba vacuna a virus vivos. En esos casos se produce una inducción en el sitio de la inyección con calor y dolor y a veces reacciones generales: fiebre, adenopatías, cefaleas y malestar. Pocos países llegaron a vacunar a algunos de sus niños con esta vacuna; Canadá y Japón tienen los porcentajes más altos.

Vacuna a virus vivos atenuados

La mayor parte de las vacunas que actualmente se usan en el mundo derivan del virus de sarampión aislado por Enders y colaboradores. De ese virus, por medio de pasajes en cultivo de tejidos de embrión de pollo, se obtuvo un producto atenuado (vacuna Edmoston B) que se aplicó en algunos países desde 1963. Producía buenas tasas de anticuerpos pero al mismo tiempo una alta proporción de reacciones en los vacunados. En algunos estudios estas reacciones se atenuaron con la aplicación simultánea de gammaglobulina sin perder eficacia en la seroconversión.⁽³⁾

Posteriormente se desarrollaron otras cepas superatenuadas de virus sarampionoso; de ellas hoy se utilizan con éxito las denominadas Schwarz y Moraten, que se preparan en embrión de pollo.

En Yugoslavia se desarrolló una cepa derivada

de la Edmoston, denominada Edmoston-Zagreb, que al principio se preparaba en embrión de pollo y actualmente en células diploides humanas WI38.⁽⁴⁾ Esta última cepa ha demostrado poseer mayor efecto inmunitario en los lactantes menores.⁽⁵⁾⁽⁶⁾⁽⁷⁾ Además podría ser una opción para aquellos que son alérgicos a la proteína del huevo.

En la Unión Soviética se desarrolló una cepa aislada de un enfermo de sarampión que fue cultivada en células de riñón de cobayo recién nacido: Leningrado 16, que tiene efectividad y reacciones parecidas a las nombradas anteriormente.⁽⁸⁾

En Japón se aplica con éxito una cepa BiKen Cam⁽⁹⁾ y en Irán otra de origen japonés A1KC preparada también en células diploides humanas. Por último, en la República Popular China anuncian éxitos con una cepa denominada Shanghai 191.

Desde hace unos años se hacen estudios para encontrar una vacuna antisarampionosa que sea efectiva, en forma de aerosol.

Todas las vacunas que se usan actualmente se presentan en forma de polvo liofilizado que contiene no menos de 1000 DICT por dosis. En los primeros años el producto requería condiciones de enfriamiento y de abrigo de la luz muy estrictas. Con los estabilizadores que se usan actualmente se ha mejorado notablemente la situación y, si bien se debe mantener la cadena de frío, las vacunas conservan alto poder inmunogénico después de 37 meses a 4°C, 31 días a 25°C, 16 días a 37°C y 3 días a 41°C.

El liofilizado una vez disuelto debe ser utilizado dentro de las ocho horas, es decir que sirve para una jornada común de labor; el sobrante debe ser desechado.

Estudios inmunológicos y serológicos

Estudios llevados a cabo en diferentes países del mundo señalan que la aplicación de una vacuna antisarampionosa a virus vivos superatenuados produce una elevación de anticuerpos que son protectores para un alto porcentaje de vacunados (95% al 98%, en las mejores condiciones).⁽¹⁰⁾⁽¹¹⁾ Es posible que la cobertura real sea mayor, ya que algunos de los vacunados desarrollan inmunidad en grado menor al que detectan las técnicas usadas para analizar los anticuerpos específicos.

Los factores que condicionan la eficacia de la vacuna son de dos tipos: a) condiciones intrínsecas de la vacuna, en cuanto a su preparación, cumplimiento de los plazos de vencimiento de potencia y conservación (cadena de frío y abrigo de la luz) y b) características del huésped que recibe la vacunación: edad, presencia de anticuerpos maternos,

inmunización pasiva previa, condiciones de la inmunidad.

Es importante tener en cuenta que los lactantes hijos de madres que han padecido el sarampión por vía trasplacentaria en forma pasiva reciben anticuerpos antisarampionosos que los protegen contra la enfermedad. Esta inmunidad va desapareciendo con el tiempo y ya a partir de los cinco o seis meses de edad algunos de los niños pueden ser susceptibles de contraer el sarampión.

Hay estudios que señalan que la vida media de estos anticuerpos oscila entre 20 días y 48 días. (12)

La desaparición de los anticuerpos no es igual en cada niño. Esto depende de varios factores: a) peso de nacimiento (los niños prematuros reciben menos cantidad de anticuerpos y si tienen un crecimiento compensatorio los anticuerpos disminuyen más rápidamente que en los niños de término con peso adecuado);⁽¹³⁾ b) cantidad de anticuerpos circulantes de la madre; c) estado de nutrición del niño. Se ha demostrado que en los niños desnutridos la disminución de anticuerpos es más rápida.

Los primeros estudios llevados a cabo en el mundo en la década del '60 y comienzos del '70, casi todos en países desarrollados, mostraron, mediante test de Hemoaglutinación Inhibición (HI), que a los nueve meses de edad por lo menos el 95% de los niños ya no tenían anticuerpos maternos antisarampionosos. Con esta información se aconsejó que la vacuna fuera aplicada en una sola dosis desde los nueve meses.

Sin embargo, las primeras evaluaciones del programa en los Estados Unidos, Canadá, Italia y Alemania permitieron advertir que del 20% al 25% de los niños no quedaban "inmunizados" si se los vacunaba a los nueve meses⁽¹⁴⁾⁽¹⁵⁾⁽¹⁶⁾⁽¹⁷⁾ y que los anticuerpos maternos podían persistir hasta más allá de los doce meses.⁽¹⁸⁾⁽¹⁹⁾⁽²⁰⁾⁽²¹⁾ El 95% de inmunizados sobre el total de vacunados se conseguía recién después del año de vida y aumentaba al 97% o 98% desde los catorce a quince meses.

El sarampión es más grave en las edades menores de la vida; de esta manera se plantea una disyuntiva: o vacunar a los ocho o nueve meses cubriendo al 75-80% de niños que quedan inmunizados a edades más tempranas pero dejando al 20-25% susceptibles; o vacunar a los doce o trece meses con una respuesta inmunitaria casi óptima, pero arriesgando a todos los niños que quedan susceptibles durante cuatro o cinco meses más. Esto fue resuelto en parte con la aplicación de dos dosis de vacuna, la primera a los nueve meses y la segunda alrededor de los quince meses. Esta solución es muy onerosa ya que significa duplicar los recursos destinados a la vacunación, con el agravante de que es inútil para el 75-80% de los niños. Además nuevos estudios serológicos muestra-

ron que un alto porcentaje (hasta 50%) de aquellos niños que no habían elevado anticuerpos con la primera vacuna, tampoco lo hacían o su elevación era muy escasa después de la segunda vacuna.⁽²²⁾⁽²³⁾⁽²⁴⁾⁽²⁵⁾ Si bien el porcentaje final de niños bien inmunizados era muy alto, era teóricamente menor que con una dosis sólo después de los catorce o quince meses de edad.

Sin embargo en otros estudios no apareció esta interferencia y el porcentaje de personas inmunizadas con la segunda dosis de vacuna antisarampionosa después de los quince meses (que no habían elevado anticuerpos con una primera antes del año) fue igual al porcentaje de los que recibieron la primera dosis a los quince meses.⁽²⁶⁾

Con la aplicación de distintos esquemas de vacunación en muchos países desarrollados disminuyeron abruptamente los casos de sarampión, pero quedaron cohortes de susceptibles a la enfermedad: los que no habían sido vacunados, los que habían sido vacunados a los nueve meses y no revacunados y aquellos que si bien recibieron una dosis en la edad ideal, no quedaron inmunizados por las pocas fallas de la vacuna.⁽²⁷⁾

Como esos susceptibles no tuvieron durante muchos años de quién contagiarse la enfermedad, llegaron a adolescentes o⁽²⁸⁾⁽²⁹⁾ jóvenes sin inmunidad. Esto se vio reflejado en brotes en escuelas secundarias y aun universitarias en los Estados Unidos y Canadá en las décadas del '70 y del '80. La epidemia que sufrió Buenos Aires en 1984 es un ejemplo del mismo fenómeno.⁽³⁰⁾

En México después de un descenso de casos desde 1975 a 1982, también aumentó la prevalencia de sarampión en 1983, 1984 y 1985 en todas las edades, con un incremento mayor en edades escolares.⁽³¹⁾

La disminución total del número de casos significa también un descenso del riesgo de los lactantes de contraer la enfermedad, por lo que se ven justificadas las políticas que postergan la edad de vacunación antisarampionosa hasta los doce meses como en la Argentina o hasta los quince meses como en los Estados Unidos.⁽³²⁾

En algunos países desarrollados parece haberse producido en los últimos años un fenómeno diferente. Los brotes en adolescentes y jóvenes, así como la vacunación a esos grupos, han terminado con los susceptibles en esas edades, y los pocos casos de sarampión que se producen aparecen entre los preescolares.⁽³³⁾ El mantenimiento de la cadena de transmisión de la enfermedad también estará en este grupo.⁽³⁴⁾

En el brote de sarampión en la ciudad de Buenos Aires en 1987, nuevamente se aprecia la prevalencia en la edad preescolar, si bien con tasas más altas que las encontradas en otros países.⁽³⁵⁾

Un aspecto que hay que tener en cuenta cuando se debe decidir la mejor edad para iniciar la vacunación es que los resultados de los estudios realizados en países en vías de desarrollo son muy variables en cuanto al porcentaje de niños que quedan inmunizados entre los vacunados a distintas edades.⁽³⁶⁾⁽³⁷⁾⁽³⁸⁾⁽³⁹⁾⁽⁴⁰⁾⁽⁴¹⁾⁽⁴²⁾⁽⁴³⁾

En Kenia una investigación llevada a cabo con apoyo de la Organización Mundial de la Salud demostró que ya a los ocho meses los niños vacunados elevaban los anticuerpos antisarampionosos en el 100%.⁽¹²⁾ En Nigeria el 95,7% se conseguía a los diez meses en un estudio y el 90% a los once meses en otro.⁽³⁷⁾

Una investigación cooperativa con el apoyo de la Organización Panamericana de la Salud en América Latina, realizada en 1981 en zonas de Brasil, Costa Rica, Ecuador y Chile, demostró que un 90% de los niños quedaba bien inmunizado con vacuna a los diez meses.⁽⁴⁴⁾ En este estudio se advirtió una interesante diferencia entre los niños, según su peso, para cada edad. En los que tenían 85% o más del peso para la edad, el porcentaje de inmunizados va ascendiendo desde los seis meses (58%) hasta los diez meses (más del 90%); en aquellos que no llegaban al 85% del peso para la edad, si eran vacunados a los seis meses, el porcentaje de respuesta positiva era del 71% y el 85% se alcanzaba ya a los siete meses.

Una revisión de estudios realizada por Black y colaboradores⁽⁴⁵⁾ en poblaciones de quince países demostró que en las áreas con menor producto bruto por persona el porcentaje de niños de seis a doce meses que respondían inmunológicamente a la vacuna era mayor que en las poblaciones más favorecidas. Sugieren que las diferencias podrían estar dadas por la cantidad y el tipo de los anticuerpos maternos y por la eficacia del transporte a nivel de la placenta más que por la diferente edad media de esos anticuerpos.

El peso para la edad no es la mejor manera de medir la desnutrición pero es un método indirecto adecuado.

Si se considera que la mejor respuesta a edades tempranas está determinada por la desaparición precoz de los anticuerpos maternos, cabría preguntarse si los niños desnutridos han recibido títulos más bajos de madres también desnutridas, o si han nacido prematuros; una hipótesis señala que los desnutridos podrían metabolizar primero los anticuerpos maternos con el objeto de conservar sus propias proteínas.

Los anticuerpos inducidos por la vacuna son protectores durante mucho tiempo. Algunos estudios los han detectado hasta después de 21 años⁽⁴⁶⁾⁽⁴⁷⁾ y se supone que podrían ser efectivos por toda la vida en un alto porcentaje de los vacunados.

Se han visto reinfecciones subclínicas cuando vacunados se ponen en contacto con casos de sarampión.⁽⁴⁸⁾⁽⁴⁹⁾

Krugman detectó después de ocho a quince años de vacunación que el 37% de aquellos que habían elevado los anticuerpos H1 a raíz de la dosis los habían perdido. Sin embargo, conservaban todavía anticuerpos neutralizantes y produjeron reacción secundaria a una nueva dosis.⁽⁵⁰⁾

Los niveles de anticuerpos inducidos por la vacuna son menores que los que provoca la enfermedad sarampión; estas diferencias continúan por mucho tiempo, lo que plantea otro problema que deberá tenerse en cuenta en el futuro; es probable que mujeres que fueron vacunadas durante su niñez pasen al recién nacido una cantidad menor de anticuerpos, los que también desaparecerán más rápidamente. En aquellos países como los Estados Unidos que comenzaron campañas masivas de vacunación antisarampionosa en 1967, esta situación ya se está presentando, aunque su importancia es relativa por los pocos casos de sarampión que tienen esos países.⁽⁵¹⁾ En otros como la Argentina, cuyas campañas comenzaron en 1970 y 1971, una gran cantidad de madres jóvenes ha sido vacunada durante su niñez y no padeció sarampión. Los casos de enfermedad continúan siendo frecuentes por mala cobertura de la población; la posibilidad de que los anticuerpos que pasan de la madre al hijo sean muy escasos y se agoten en pocos meses con la aparición del sarampión en niños muy pequeños, es un peligro a tener en cuenta. Este problema, con diferencias relacionadas con la cobertura pasada y presente, puede plantearse en todos los países que aún no han controlado el sarampión de manera adecuada, y tendrá que ser tenido en cuenta al establecer la mejor edad de vacunación.

En resumen, puede afirmarse lo siguiente:

a) Sería necesario que cada país realizara estudios propios para conocer el comportamiento de su población infantil en relación con la vacuna antisarampionosa y que con esos estudios determinara la mejor política de vacunación.

b) En general para aquellas regiones con altas tasas de morbilidad por sarampión y que recién están empezando a vacunar, convendría establecer una edad mínima de nueve meses y, si los recursos alcanzan, hacer una segunda dosis a los quince meses.

Este esquema de dos dosis ha dado excelente resultado en Checoslovaquia⁽⁵²⁾ y en Costa Rica.⁽⁵³⁾

En la República Argentina también se aplicaron dos dosis de vacuna antisarampionosa hasta 1985. Lo mismo han comunicado países tan diferentes como Irán⁽⁵⁴⁾ y la República Popular China.⁽⁵⁵⁾

c) En aquellos países o regiones con tasas menores, la edad mínima debería establecerse a los doce meses. En caso de brotes, se podría vacunar a los niños expuestos desde los seis y revacunar a los quince meses a los que recibieron la primera dosis antes del año.

d) Para los países que tienen controlado el sarampión, se debe pensar en la erradicación: vacunar desde los quince meses, y comenzar a controlar focos y brotes.

Se ha trabajado con una nueva cepa Edmoston-Zagreb que permitiría vacunar a niños de nueve a doce meses con altos porcentajes de conversión serológica, los que no se obtienen con otras cepas en los grupos testigos. De confirmarse este hallazgo sería posible disminuir la edad de vacunación de la población, sobre todo en los países en vías de desarrollo.

Otra posibilidad futura es la aplicación de una vacuna a células diploides humanas en forma de aerosol; en un grupo de niños mexicanos de cuatro a seis meses del 86%-100% respondió con elevación de anticuerpos IH, en tanto que solo el 39% reacciona positivamente con administración subcutánea de la cepa Schwarz.⁽⁵⁶⁾

No existe edad tope para vacunar contra el sarampión. Sin embargo, antes de la era de la vacunación antisarampionosa, la enfermedad era universal y todos aquellos que cursaron su niñez en esa época deben haber padecido la enfermedad y por lo tanto no requieren la vacuna. Serían una excepción los grupos que viven o vivieron en condiciones de aislamiento, que podrían haberse librado de la enfermedad.

En Guinea Bissau los investigadores encontraron una curiosidad: la mejor seroconversión con tasas más altas de anticuerpos antisarampionosos cuando se vacunaba a personas infestadas con el *Plasmodium falciparum*.⁽⁵⁷⁾

Revacunación después de una vacuna a virus muertos

Las personas que se revacunaron con vacuna a virus vivos atenuados después de una primera a virus muertos tuvieron trastornos locales. Pero como en este mismo grupo la enfermedad es muy peligrosa, es preferible vacunarlos. Este problema se plantea con muy pocas personas en América Latina, donde no se difundió la vacuna a virus muertos, pero todavía debe ser tenido en cuenta en los Estados Unidos, Canadá y Japón.

Aplicación simultánea con otras vacunas

La vacuna antisarampionosa puede aplicarse en forma simultánea con todas las vacunas habituales de los niños.⁽⁵⁸⁾

Se probó que la respuesta antigénica con vacunación antisarampionosa aislada era igual a la

obtenida con la aplicación al mismo tiempo o cuatro semanas después de vacunas DPR y Sabin.⁽⁵⁹⁾ Las reacciones comunes a todas estas vacunas no aumentaron con la aplicación simultánea.

También se ha probado como efectiva y segura la vacuna triple (en el mismo preparado) antisarampionosa, antiurliana y antirrubéolica.⁽⁶⁰⁾⁽⁶¹⁾⁽⁶²⁾⁽⁶³⁾

En algunos países se está intentando la erradicación de las tres enfermedades con este tipo de vacuna mixta.⁽⁶⁴⁾⁽⁶⁵⁾⁽⁶⁶⁾⁽⁶⁷⁾⁽⁶⁸⁾⁽⁶⁹⁾

En los últimos años se está probando el agregado a esta vacuna triple viral de vacuna antivaricelosa.⁽⁷⁰⁾⁽⁷¹⁾⁽⁷²⁾ Los primeros resultados son exitosos.

Actitudes ante casos de sarampión en escuelas, guarderías, salas de internación

Si se presentan uno o más casos de sarampión en una escuela o guardería, es muy probable que muchos de los niños susceptibles que asisten a la misma escuela o por lo menos a la misma aula se hayan contagiado. Se debe intentar contener el brote mediante medidas preventivas.

La vacuna antisarampionosa puede comenzar a elevar anticuerpos entre el quinto y el sexto día. Sin embargo esto no es seguro y algunos vacunados recién desarrollan defensas después de los doce o quince días.

La aplicación de gammaglobulina humana antisarampionosa (a 0,25 ml/kg de peso) o humana común (a 0,40 ml/kg de peso) (dosis máxima 15 ml) puede evitar el sarampión dentro de los tres primeros días de incubación y atenuarlo desde el cuarto al sexto día. Desde el séptimo día de incubación no tiene efecto práctico.

Con estos datos básicos se pueden establecer las medidas preventivas, que dependerán del momento del contagio y de los riesgos potenciales de los susceptibles.

En primer lugar, mediante interrogatorio a la familia y observación de certificados de vacuna, se debe controlar el estado inmunitario de los niños de la escuela o guardería, para detectar los susceptibles al sarampión (son los que no recibieron la vacuna después del año y no padecieron la enfermedad). Se debe establecer el tiempo transcurrido desde el momento posible del contagio (el sarampión, se recuerda, contagia desde un día antes del periodo prodrómico hasta cinco días después de la erupción).

En general y salvo excepciones que veremos después, se debería aplicar vacuna antisarampionosa a todos los niños susceptibles, y no debería

permitirse el reingreso a la escuela o guardería a aquellos que no se hubieran vacunado, hasta trece días después (tiempo máximo de incubación) del último caso que pueda haber contagiado.

Durante el período de incubación la vacunación no trae más trastornos que en cualquier otro momento, pero se debe tener en cuenta que en algunos susceptibles la vacuna no se adelanta al período de incubación de la enfermedad y se pueden presentar casos secundarios de sarampión.

Si se trata de niños pequeños, entre seis meses y dos años, se debe intentar evitar la enfermedad, que puede ser más grave y en esos casos es útil aplicar gammaglobulina en las dosis indicadas.

También debe adoptarse este criterio con niños con enfermedades respiratorias o cardíacas, o inmunocomprometidos, a los que conviene evitarles el sarampión por las complicaciones que les pueda ocasionar.

Además, se debe aconsejar el uso de vacuna o gammaglobulina a los contactos familiares susceptibles. Los niños a quienes se les ha administrado gammaglobulina deben esperar tres meses para recibir vacuna antisarampionosa.

En ningún momento se debe plantear el cierre de la escuela o guardería y, si se siguen estas recomendaciones, el brote tendría a lo sumo una generación más de casos, pero después se corta por falta de susceptibles que puedan contagiarse.

Si el o los casos se presentan en un servicio de internación, la manera de actuar debería ser parecida, con la diferencia de que siempre conviene dar gammaglobulina a los susceptibles para evitarles o atenuarles en lo posible la enfermedad (ya que se supone que si están internados es por alguna patología que podría ser agravada por el sarampión). Ello puede obviarse y la gammaglobulina ser reemplazada por vacuna en aquellos susceptibles cuya enfermedad no compromete el estado general y están en período previo al alta ya curados (Cuadro 1).

También hay que considerar el aislamiento del caso o casos índice y la cuarentena de los contactos susceptibles (al recibir gammaglobulina entre el cuarto y sexto día, el tiempo de incubación puede prolongarse hasta quince días).

Un brote o epidemia en la población puede modificarse con una vacunación masiva de susceptibles. Si se alcanzara a toda la población en estas condiciones la epidemia tendría solo una generación más de casos (la de los que estaban incubando la enfermedad en el momento de la vacuna). Esto es muy difícil de lograr y es mucho mejor evitar que estallen brotes mediante una buena cobertura previa de vacunación.

En algunas oportunidades se ha intentado con

éxito detener un brote, vacunando a los niños susceptibles que asisten a jardines infantiles, preescolares y primeros grados de la escuela primaria.

Davis y colaboradores⁽⁷³⁾ plantean seis estrategias posibles para detener un brote de sarampión en la población:

a) Vacunar a todos los susceptibles de quince meses o más que hayan nacido después de 1956. (Esta fecha es útil para los Estados Unidos, que comenzó campañas masivas en 1967.)

b) Vacunar a todos los susceptibles desde los doce meses.

c) Vacunar a todos los susceptibles desde los seis meses.

d) Revacunar a los vacunados entre los doce y catorce meses.

e) Vacunar a los alumnos de escuelas primarias, no importa si han sido vacunados previamente o no. (Esta recomendación estaría basada en estudios que señalan la falta de concordancia entre los certificados de vacuna y los anticuerpos.)⁽⁷⁴⁾⁽⁷⁵⁾

f) Vacunar a todos los residentes nacidos después de 1956 desde los quince meses.

Addiss y colaboradores proponen revacunar a las personas que fueron vacunadas antes de los quince meses tan pronto como en la casa aparece un caso de sarampión.⁽⁷⁶⁾

Yeager y colaboradores consideran necesario revacunar ya a todos los que recibieron la vacuna antisarampionosa antes de los quince meses de edad.⁽⁷⁷⁾

Es evidente que estas estrategias deben ser adoptadas teniendo en cuenta la cobertura de inmunidad calculada de la población, el tipo de brote de que se trata y los recursos disponibles. Para los países latinoamericanos, generalmente escasos de recursos, la estrategia más conveniente sería la aplicación de vacunas a todos los susceptibles desde los doce meses hasta un máximo de edad a calcular según las áreas. La edad puede ser disminuida hasta los nueve meses y aun los seis meses, en brotes muy extendidos, con el objeto de proteger a los lactantes.

Respecto de posibilidades de erradicación de la enfermedad, en principio se debe considerar al sarampión como una enfermedad erradicable por las siguientes razones: 1) ataca solo al hombre; 2) no hay portadores; 3) se transmite solo de persona a persona o a lo sumo por vía aérea muy cercana; 4) deja inmunidad permanente y 5) hay una vacuna muy efectiva para evitar los casos.

Sin embargo, es una enfermedad muy contagiosa, y se ha podido establecer que haría falta una cobertura de vacunación muy alta para reducir la morbilidad⁽⁷⁸⁾ y que alcance a más del 95 al 98% de la población para asegurar el corte de la cadena

de transmisión.⁽⁷⁹⁾⁽⁸⁰⁾⁽⁸¹⁾ Por otra parte, del 2 al 5% restante no debería estar concentrado en grupos que tengan mucho contacto entre ellos.⁽⁸²⁾⁽⁸³⁾ Todo esto es muy difícil de lograr⁽⁸⁴⁾ y aquellos países que han intentado la erradicación del sarampión autóctono mediante el método de control intensivo de cada caso tomado como un brote, tienen todavía algunos casos. Además siempre se corre el peligro de tener casos de sarampión importados.

Cada vez se afirma más la idea de que la única forma de lograr la erradicación de la enfermedad es una campaña mundial, como la que se realizó para lograr el fin de la viruela, que se proponga terminar con la enfermedad en el mundo. Las dificultades con el sarampión son más severas que con la viruela, por su mayor contagiosidad, pero el proyecto es posible y probablemente sea planteado dentro de poco por la Organización Mundial de la Salud.

Efectos secundarios

Después de muchos millones de dosis de vacuna antisarampionosa distribuidas en el mundo, los efectos secundarios comprobados son poco importantes.

Entre el 5% y el 15% de los vacunados presenta fiebre alta a partir del quinto día, la que dura dos o tres días. En menos del 5% aparece una erupción morbiliforme de pocos días. En el 1% puede presentarse también conjuntivitis, coriza y catarro, lo que parece un sarampión, pero atenuado.⁽⁸⁵⁾ Encefalopatías y encefalitis dentro de los treinta días posteriores a la vacuna se han detectado con una frecuencia de un caso cada millón de dosis; esta incidencia es aún menor que la incidencia esperada de encefalitis de etiología desconocida, por lo que se supone que muchos casos de encefalitis relacionados temporalmente con la vacunación antisarampionosa no tienen nada que ver con la vacuna.

Como la vacuna, aun la superatenuada, puede producir fiebre alta, algunos niños pueden tener convulsiones febriles. Hay un pequeño aumento del riesgo de estas convulsiones en niños con una historia previa de convulsiones o en aquellos cuyos familiares en primer grado tuvieron convulsiones. Pero ningún caso de convulsión febril por vacuna antisarampionosa trajo trastornos posteriores. Por lo tanto aun estos niños con un leve aumento del riesgo deben ser vacunados normalmente, teniendo en cuenta también que probablemente el riesgo sería mayor si padecieron sarampión.

Se ha sugerido que a los niños con estos antecedentes se les administre antipiréticos entre el

quinto y el decimoquinto día de la vacunación como preventivo, pero esto está muy discutido y no ha sido evaluado.

Aquellos niños que toman anticonvulsivantes deben continuar con la medicación.

Enfermedades respiratorias o cardíacas crónicas no son una contraindicación. Al contrario, estos enfermos reclaman una indicación específica de vacunación, por la gravedad que podría tener el cuadro si padecieran sarampión.

La desnutrición puede estar asociada con una respuesta inmunitaria alterada. Es posible que el nivel de anticuerpos alcanzados al vacunar sea menor en un desnutrido. Sin embargo la respuesta en estos enfermos es suficiente y permite una inmunidad adecuada.⁽³⁶⁾⁽³⁸⁾⁽⁸⁶⁾⁽⁸⁷⁾⁽⁸⁸⁾ Al mismo tiempo al vacunar a desnutridos no se han encontrado problemas. Todo esto, unido a la mayor gravedad del sarampión en este grupo, hace que la vacuna antisarampionosa sea "también una indicación específica". Incluso en estos casos se podría plantear disminuir la edad de aplicación, para lograr una mejor cobertura teniendo en cuenta los estudios que señalan la efectividad de la vacuna en los desnutridos a edades menores.

Contraindicaciones

Las enfermedades agudas son una contraindicación relativa y conviene esperar para vacunar hasta que el paciente se mejore. Pero no se han encontrado problemas al vacunar niños con enfermedades respiratorias, ni cutáneas o gastrointestinales agudas. De manera que si surgen brotes y es necesario vacunar no debe dudarse en hacerlo.

La vacuna antisarampionosa no debe aplicarse a mujeres embarazadas ni que estimen que estarán embarazadas dentro de los tres meses siguientes. Esto está basado en un riesgo teórico para el feto, ya que no ha habido casos de problemas reales detectados. Si hay que vacunar a adolescentes o mujeres en edad fértil, se les debe interrogar por embarazo y recomendar que lo eviten en los siguientes tres meses.

Las reacciones alérgicas posvacuna son extremadamente raras. En los Estados Unidos se han comunicado cinco casos de estas reacciones entre 160 millones de vacunados. Todos eran niños que tenían historia de reacciones anafilácticas al huevo. No hay evidencias de problemas, aun con personas alérgicas al huevo, que no sean de naturaleza anafiláctica.

Algunas vacunas se preparan con trazas de neomicina y pueden producir problemas a las per-

sonas que tienen reacción anafiláctica a este anti-biótico.

Como ya se comentó previamente, aquellas personas que hubieran recibido gammaglobulina no deben ser vacunadas durante los tres meses siguientes. Lo mismo sucede con los que reciben sangre entera. En caso de que una persona sea vacunada en ese lapso, se debe revacunar.

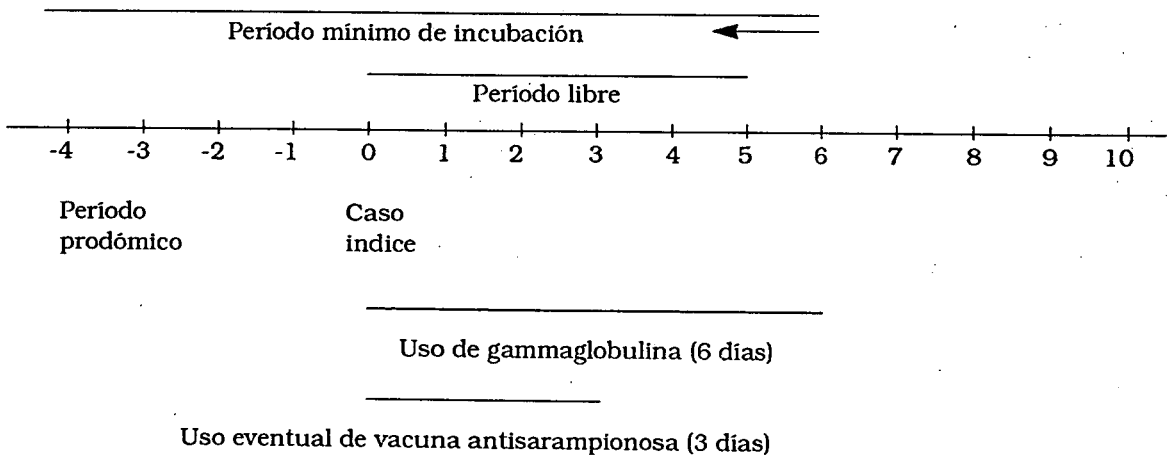
La tuberculosis puede ser exacerbada por el sarampión. No se ha probado que la vacuna antisarampionosa produzca lo mismo; pero por si acaso no debería vacunarse a un enfermo con tuberculosis hasta que no haya pasado un mes de tratamiento efectivo antituberculoso. La vacuna antisarampionosa puede suprimir temporalmente la reacción a la tuberculina.

La vacuna antisarampionosa no se debe aplicar

a los enfermos con inmunodeficiencias, tales como leucemias, linfomas, tumores malignos, SIDA⁽⁸⁹⁾ (aunque este punto está actualmente en revisión) o con terapéuticas inmunodepresoras (antimetabolitos, radiaciones, corticoides prolongados).

Si los pacientes en estas condiciones tienen riesgo de contagiarse sarampión, deben recibir gammaglobulina con dosis de 0,5 ml/kg de peso. Sin embargo, enfermos con leucemia en remisión y quimioterapia terminada tres meses antes o más, pueden recibir la vacuna. Lo mismo vale para personas infectadas con virus de inmunodeficiencia humana (virus SIDA) que sean asintomáticas. Tampoco constituye una contraindicación una terapéutica con corticoides de menos de quince días de duración.

CUADRO 1
Conducta epidemiológica frente a un caso de sarampión en una unidad de internación



- a) Ante un caso índice se calcula el momento en que puede empezar a contagiarse (un día antes del comienzo del período prodómico).
- b) A los contactos desde ese día se les estudia su susceptibilidad.
- c) Se cuentan 10 días (período mínimo de incubación) desde el primer contacto contagiante.
- d) Se descuenta un día por contagio un día antes del período prodómico.
- e) Se aplica gammaglobulina a los susceptibles antes de los 6 días del contacto contagiante (eventualmente se vacuna si no pasaron más de 3 días del contacto).
- f) Hasta el día calculado ninguna medida de aislamiento. Desde ese día cuarentena de los susceptibles hasta 15 días después del último contacto contagiante.

REFERENCIAS

- 1) CDC, "A Measles Outbreak at University Medical settings involving health care providers", *Am. J. Public Health* 77: 1222, 1984.
- 2) Bloch A.B., Orenstein W.A., Ewing W.M. *et al.*, "Measles Outbreak in a pediatrics practice: airborne transmission in an office setting", *Pediatrics* 75: 676, 1985.
- 3) Lingam S., Miller C.L., Clarke M., Paterman J., "Antibody response and clinical reactions in children given measles vaccine with immunoglobulin", *Br. Med. J. (Clin. Res.)* 292: 1044, 1986.
- 4) Wegmann A., Gluck R., Just M. *et al.*, "Comparative study and evaluation of further attenuated, live measles vaccine alone and in combination with mumps and rubella vaccines", *Dev. Biol. Stand.* 65: 69, 1986.
- 5) Beck M., Smerdel S., Dedie I. *et al.*, "Immune response to Edmonston-Zagreb measles virus strain in monovalent and combined MMR vaccine", *Rev. Biol. Stand.* 65: 95, 1986.
- 6) Khanum S., Uddin M., Garelick H. *et al.*, "Comparison of Edmonston-Zagreb and Schwarz strains of measles vaccine given by aerosol or subcutaneous infection", *Lancet* 1: 150, 1987.
- 7) Markowitz L.E., Bernier R. H., "Immunization of young infants with Edmonston-Zagreb measles vaccine", *Pediatr. Infect. Dis. J.* 6: 809, 1987.
- 8) Peradze T.V., Smorodintsev A.A., "Epidemiology and Specific Prophylaxis of Measles", *Rev. Infect. Dis.* 5: 487, 1983.
- 9) Isomura S., Morishima T., Nishikawa K. *et al.*, "A long-term follow-up study on the efficacy of further attenuated live measles vaccine, Biken CAM vaccine", *Biken J.* 29: 19, 1986.
- 10) Diaz Ortega J.C., Zárate Aquino M.L., Valdespino Gómez V.M. *et al.*, "Seroconversión a la vacuna antisarampionosa en niños de 8 a 18 meses de edad", *Bol. Med. Hosp. Infant. Mex.* 43: 526, 1986.
- 11) Aaby P., Bukh J., Lissa I.M. *et al.*, "Vaccinated children get milder measles infection: a community study from Guinea-Bissau", *J. Infect. Dis.* 154: 858, 1986.
- 12) "Ministry of Health of Kenya and World Health Organization Measles immunity in the first year after birth and the optimum age for vaccination in Kenyan children", *Bull. WHO* 55:21, 1971.
- 13) Wilkins J., Wehrle P.F., Portnoy B., "Live, further attenuated rubeola vaccine", *Am. J. Dis. Child.* 123: 190, 1972.
- 14) CDC, "Measles in immunized school. Aged population. New Mexico", *MMWR* 34: 52, 1983.
- 15) CDC, "Measles surveillance", Report N° 11, 1977-1981, sept. 1982.
- 16) Shelton J.D., Jacobson J.E., Orenstein W.A. *et al.*, "Measles vaccine efficacy: influence of age at vaccination vs duration of time since vaccination", *Pediatrics* 62: 961, 1978.
- 17) Gerike E., Tischer A., Maniwald O. *et al.*, "Seroepidemiologische analyse von Masernherden in gumpften Populationen", *Klin. Med.* 41: 1151, 1986.
- 18) Albrecht P., Ennis F.A., Saltzman E.J., Krugman S., "Persistence of maternal antibody in infants beyond 12 months. Mechanism of measles vaccine failure", *J. Pediatr.* 91: 715, 1977.
- 19) Krugman R.D., Rosenberg R., McIntosh K. *et al.*, "Further attenuated live measles vaccines: the need for revision recommendations", *J. Pediatr.* 91: 766, 1977.
- 20) Yeager A.S., Davis J.H., Ross L.A. y Harvey B., "Measles immunization successes and failures", *JAMA* 237: 347, 1977.
- 21) Midulla M., Balducci L., Assencio H.M. *et al.*, "Vaccinazione control il morbillo in bambini di eta inferiore ad 1 anno o superiore". *Minerva Pediatr.* 28: 2425, 1976.
- 22) Black F.L., Berman L.L., Libol M. *et al.*, "Inadequate immunity to measles in children vaccinated at an early age: effect of revaccination", *Bull. WHO* 62: 315, 1984.
- 23) Wilkins J., Wehrle R., "Additional evidence against measles vaccine administration to infants less than 12 months of age. Altered immune response following active/passive immunization", *J. Pediatr.* 94: 865, 1979.
- 24) Stetler H.C., Orenstein W.A., Bernier R.H. *et al.*, "Impact of revaccinating children who initially received measles vaccine before 10 months of age", *Pediatrics* 77: 471, 1986.
- 25) Linnemann C.C., Dine M.S., Roselle G.A., Askey P.A., "Measles immunity after revaccination: Results in children vaccinated before 10 month of age", *Pediatrics* 69: 332, 1982.
- 26) Mc Graw T.T., "Reimmunization following early immunization with vaccine: a prospective study", *Pediatrics* 77: 45, 1986.
- 27) CDC, "Immunization Practices in Colleges", United States *MMWR* 36: 209, 1987.
- 28) "Measles in Canada. 1986", *Can. Med. A.J.* 136: 1183, 1987.
- 29) CDC, "Update: measles", Canadá, 1986. *MMWR* 35: 331, 1986.
- 30) Manterola A., Gentile A.S. de, Di Gregorio F. *et al.*, "Riesgo de sarampión en la ciudad de Buenos Aires según grupos sociales", *Arch. Arg. de Pediatría* 85: 41, 1987.
- 31) Guiscafré, Gallardo H., "Sarampión: persistencia de un problema", *Bol. Med. Hosp. Inf. Mex.* 1986, 43:523, 1986.
- 32) Orenstein W.A., Markowitz L., Preblud S.R. *et al.*, *Dev. Biol. Stand.* 65: 13, 1986.
- 33) CDC, "Measles", United States, 1986, *JAMA*, 258: 182, 1987.
- 34) Bennish M., Arnow P.M., Been M.O. *et al.*, "Epidemic measles in Chicago in 1983. Sustained transmission in the preschool population", *Am. J. Dis. Child.* 140:341, 1986.
- 35) Datos del autor no publicados todavía.
- 36) Halsey N.A., de Quadros, "Edad óptima para administrar la vacuna antisarampionosa en países en desarrollo. En avances recientes en inmunización", *Publ. Cient.* N° 451 ojs pág. 4.
- 37) Hull H.F., Williams P.J., Oldfield F., "Measles mortality and vaccine efficacy in rural West Africa", *Lancet* 1: 972, 1983.
- 38) Halsey N.A., Baulos R., Mode E. *et al.*, "Measles vaccination in Haiti infants 6 to 12 months old. Influence of maternal antibody, malnutrition and concurrent illness". *N. Engl. J. Med.* 314: 581.

- 39) Valdespino Gómez J.L., Zárate Aquino M.L., Domínguez Brito E. *et al.*, "Inmunidad pasiva antisarampionosa", *Salud Pública de México* 27: 524, 1985.
- 40) Calderón J.E., Sosa S.M., Milovanovic M.U., Alvarez A. de O., "Inmunidad contra el sarampión a binomios madre hijo", *Bol. Med. Hosp. Infant Méx.* 34: 1, 1977.
- 41) Ruiz G.J., Sánchez B.Y., Alvarez R.P.Y., Arrayales F., "Respuesta a la vacuna antisarampión al ser aplicada a distintas edades", *Salud Pública Mex.* 10: 339, 1978.
- 42) Aceves Sainos P., "Estudio de la persistencia de la inmunidad", *Salud Pública Mex.* 18: 973, 1976.
- 43) Dick B., Smith y Kipps A., "A minimum age for measles vaccine administration to coloured children", *S. Afr. Med. J.* 49: 1951, 1975.
- 44) Ministerios de Salud de Brasil, Costa Rica, Chile y Ecuador y la OPS, "Índices de conversión sérica de anticuerpos inducidos por la vacuna antisarampionosa en niños latinoamericanos de 6 a 12 meses de edad", *Bol. Of. Sanit. Panam.* 94: 224, 1983.
- 45) Black F.L., Berman L.L., Borgono J.M. *et al.*, "Geographic variation in infant loss of maternal measles antibody and in prevalence of rubella antibody", *Am. J. Epidemiol.* 124: 442, 1986.
- 46) Miller C., "Live measles vaccine: a 21 year follow up", *Br. Med. J. (Clin Res)* 295: 22, 1989.
- 47) Pedersen I.R., Mordhorst C.H., Ewald T., Von Magnus H., "Long term antibody response after measles vaccination in an isolated arctic society in Greenland", *Vaccine*: 4: 173, 1986.
- 48) Linnemann C.C., Dine M.S., Bloom J.E., Schiff G.M., "Measles antibody in previously immunized children", *Am. J. Dis. Child.* 124: 53, 1972.
- 49) Linnemann C.C., "Measles vaccine. Immunity, reinfection and revaccination", *Am. J. Epidemiol.* 97: 365, 1973.
- 50) Krugman S., "Further attenuated measles vaccine characteristics and use", *Rev. Infect. Dis* 5: 477, 1983.
- 51) Lennon J.L. y Black F. L., "Maternally derived measles immunity in era of vaccine protected mothers", *J. Pediatr.* 108: 671, 1986.
- 52) Sejda J., "Control of measles in Czechoslovakia (CSSR)", *Rev. Infect. Dis* 5: 564, 1983.
- 53) De Coto E.M.L., "Evolution of the measles vaccination program in Costa Rica", *Rev. Infect. Dis.* 5: 588, 1983.
- 54) Mirchamsy H., "Measles immunization in Iran", *Rev. Infect. Dis* 5: 491, 1983.
- 55) Yihao Z., Wannian A.S., "Introduction to the control of measles by vaccination in the Peoples Republic of China", *Rev. Infect. Dis.* 5: 568, 1983.
- 56) Sabin A.B., Aredrige A.F., De Castro J.F. *et al.*, "Successful immunization of children with and without material antibody by aerosolized measles vaccine", *JAMA* 249: 2651, 1983.
- 57) Smedman L., Silva M.C., Gunnlaugsson G. *et al.*, "Augmented antibody response to live attenuated measles vaccine in children with Plasmodium falciparum parasitaemia", *Ann. Trop. Paediatr.* 6: 149, 1986.
- 58) "Immunization practices advisory committee (ACIP) New recommended schedule for active immunization of normal infants and children", *MMWR* 35: 577, 1986.
- 59) Simoes E.A., Balraj V., Selvakumar R., John T.J., "Antibody response of children to measles vaccine mixed with diphtheria-pertussis-tetanus or diphtheria-pertussis-tetanus-poliomyelitis vaccine", *Am. J. Dis. Child.* 142: 309, 1988.
- 60) Juntunen, Backman K., Peltola H., Backman A., Salo D.P., "Safe immunization of allergic children against measles, mumps and rubella", *Am. J. Dis. Child.* 141: 1103, 1987.
- 61) Andre F.E., Peetermans J., "Effect of simultaneous administration of live measles vaccine on the 'take rate' of live mumps vaccine", *Der. Biol. Stand* 65: 101, 1986.
- 62) Papow-Kaup T., Kundi M., Ambrosch F. *et al.*, "A controlled trial for evaluating two live attenuated mumps-measles vaccines (Urabe Am 9. Schwarz and Jeryl Lynn-Moraten) in young children", *J. Med. Virol.* 18: 69, 1986.
- 63) Peltola H., Heinonen O.P., "Frequency of true adverse reactions to measles-mumps-rubella vaccine. A double-blind placebo-controlled trial in twins", *Lancet* 1: 939, 1986.
- 64) Bottiger M., Christenson B., Strandell A., Romanus B., "Vaccination with a combined vaccine against measles, mumps and rubella aiming at elimination of the three diseases", *Der. Biol. Stand* 65: 37, 1986.
- 65) Bart K.S., Orenstein W.A., and Huriman A.R., "The virtual elimination of rubella and mumps from the United States and the use of combined measles, mumps and rubella vaccines (MMR) to eliminate measles", *Rev. Biol. Stand* 65: 45, 1986.
- 66) Van Druten J.A., de Boo T., Plantinga A.D., "Measles mumps and rubella: control by vaccination", *Der. Biol. Stand* 65: 53, 1986.
- 67) Orenstein W.A., Herrmann K., Albrecht P. *et al.*, "Immunity against measles and rubella Massachusetts school children", *Dev. Biol. Stand* 65: 75, 1986.
- 68) Rabo I., Taranger J., "Scandinavian model for eliminating measles mumps and rubella", *Br. Med. J.* 289: 1402, 1984.
- 69) Granjard P., "La vaccination associée contre le rougeole, les oreillons et le rubéole", *Pediatr* 22:297, 1986.
- 70) Just M., Berger R., Just V., "Evaluation of a combined measles-mumps-chickenpox vaccine", *Der. Biol. Stand* 65: 85, 1986.
- 71) Arbeter A.M., Baker L., Starr S.E., Plotkin S.A., "The combination measles, mumps, rubella and varicella vaccine in healthy children", *Dev. Biol. Stand* 65: 89, 1986.
- 72) Arbeter A.M., Baker L., Starr S.E. *et al.*, "Combination measles, mumps, rubella and varicella vaccine", *Pediatrics* 78: 742, 1986.
- 73) Davis M.R., Markowitz L.E., Preblud S.R. *et al.*, "A cost effectiveness analysis of measles outbreak control strategies", *Am. J. Epidemiol.* 126: 450, 1987.
- 74) Weiner L., Lamparella V.J., McMillan J.A. *et al.*, "Immunization history does not predict rubella serostatus of college students", *Pediatr. Res.* 23 (part. 2): 206 A, 1988.
- 75) Campos Outcalt D., "Measles outbreak in an immunized school population (letter)", *N. Engl. J. Med.* 317: 834, 1987.

76) Adliss D.G., Berg J.L., Davis J.P., "Revaccination of previously vaccinated siblings of children with measles during an outbreak (letter)", *J. Infect. Dis.* 157:610, 1988.

77) Yeager A.S., Harvey B., Crosson F.J. *et al.*, "Need for revaccination in adolescents: correlation with birth date prior to 1972", *J. Pediatr.* 102: 191, 1983.

78) Dabis F., Sow A., Waldman R.J. *et al.*, "The epidemiology of measles in a partially vaccinated population in an Africa city: implications for immunization programs", *Am. J. Epidemiol.* 127: 171, 1988.

79) Hethcote H.W., "Measles and rubella in the United States", *Am. J. Epidemiol.* 117: 2, 1983.

80) Anderson R.M., May R.M., "Vaccination against rubella and measles: quantitative investigations of different policies", *J. Hyg (Camb)* 90: 259, 1983.

81) Davis R.M., Whitman F.D., Orenstein W.A. *et al.*, "Persistent outbreak of measles despite appropriate prevention and control measures", *Am. J. Epidemiol.* 126: 438, 1987.

82) Nkowane B.M., Bart S.W., Orenstein W.A. y Baltier M., "Measles outbreak in a vaccinated school population: Epidemiology, chains of transmission and the role of vaccine failure", *Am. J. Public Health* 77: 434, 1987.

83) Gustafson T.L., Lievens A.W., Brunell P.A. *et al.*, "Measles outbreak in an immunized secondary school population", *N. Engl. J. Med.* 316: 771, 1987.

84) Lakhani A.D., Morris R.W., Morgan M. *et al.*, "Measles immunization: feasibility of a 90% target update", *Arch. Dis. Child* 62: 1209, 1987.

85) CDC, "Adverse events following immunization", *MMWR*, 34: 43, 1985.

86) Mc Murray D.N., Loonis S.A., Casazza L.J., Rey H., "Influencia de la desnutrición moderada sobre la morbilidad y la respuesta de anticuerpos después de la vacunación contra el sarampión con virus vivos y atenuados", *Bol. Of. Sanit. Panam.* 89: 516, 1980.

87) Braskaram P., Madhusudan J., Radhrakrishna K.V., Raj S., "Immunological response to measles vaccination in apoor communities", *Hum. Nutr. Clin. Nutr.* 40: 295, 1986.

88) Baer C.L., Bratt D.E., Edwards R. *et al.*, "Response of mildly to moderately malnourished children measles vaccination", *West Indian Med. J.* 35: 106, 1986.

89) Krasinski K., Borkowsky W., "Measles in children infected with human immunodeficiency virus (HIV)", *Pediat. Res.* 23 (part. 2): 373 A, 1988.

8. VACUNACION ANTIRRUBEOLICA

Angela S. de Gentile

Características clínicas y epidemiológicas de la rubeola

La rubeola es una enfermedad contagiosa, común en la infancia y en la juventud, que se caracteriza por síntomas generales leves y erupción de tipo morbiliforme o escarlatiniforme, junto con tumefacción y dolor de los ganglios linfáticos occipitales, retroarticulares y cervicales posteriores.

En niños mayores y en adultos, fundamentalmente mujeres, la infección puede comprometer las articulaciones provocando artritis, artralgiyas y derrames articulares que no dejan ningún tipo de secuela. También se han observado parestesias y púrpuras.⁽¹⁾

El periodo de incubación es de veintidós días aproximadamente, aunque en raras ocasiones puede ser algo más breve o más prolongado. En el periodo prodrómico los síntomas generales son escasos; el signo característico es la hipertrofia dolorosa de las cadenas ganglionares mencionadas; puede aparecer un enanema en el paladar blando o la mucosa faríngea, que es siempre previo al rash.⁽²⁾ El exantema es muy variado, comienza en la cara y se extiende en forma de maculopápulas que coexisten con áreas de enrojecimiento; persiste aproximadamente tres días y en general está acompañado de poca fiebre.⁽³⁾

Se obtiene virus de la rinofaringe desde siete días del exantema hasta una semana después.⁽⁴⁾ Pero el periodo de contagiosidad se extiende hasta cuatro días después de la aparición del rash.

Por lo anteriormente expuesto, la rubeola es una enfermedad benigna y la vacuna no tendría demasiado sentido en cuanto a lograr la prevención de la enfermedad, si no fuera su real objetivo disminuir la incidencia de su forma congénita.

La infección materna adquirida durante las primeras 8-10 semanas de embarazo induce infección placentaria en el 85% de los casos e infección fetal hasta en el 50%; posteriormente la frecuencia de la transmisión disminuye con rapidez.

La rubeola congénita es un síndrome contagioso

que afecta varios sistemas orgánicos con una amplia gama de manifestaciones clínicas y un largo periodo posnatal de eliminación del virus. La descripción original del oftalmólogo australiano Norman Gregg⁽⁵⁾ en 1941, consideró a la rubeola congénita un proceso que afecta el corazón, los ojos y los oídos, vinculando por primera vez la infección con la aparición de anomalías congénitas, particularmente cataratas y cardiopatías; actualmente se debe ver a esta afección como crónica con una amplia serie de lesiones patológicas potenciales y con capacidad para causar enfermedad progresiva.

El virus se puede encontrar en secreciones rinofaríngeas, sangre, heces y liquido cefalorraquídeo del neonato infectado, y su eliminación persiste en doce a dieciocho meses; el niño es fuente de contagio para los convivientes susceptibles (entre ellos mujeres embarazadas y personal de enfermería). Los defectos permanentes son: cataratas, anomalías cardíacas, sordera, microcefalia y retardo madurativo.

En la infección generalizada el niño se presenta como séptico con una falta de progreso en la curva ponderal, trombocitopenia, anemia, hepatitis, neuritis, encefalitis, insuficiencia cardíaca congestiva y diarrea.

Otras manifestaciones menos frecuentes son: glaucoma, microftalmia, lesiones retinianas, pie equinovaro, paladar ojival, anomalías dentarias, hipospadias e hipotonía generalizada.⁽⁵⁾⁽⁶⁾

Agente inmunizante

La vacuna antirrubeólica a virus vivos atenuados se prepara en la actualidad en cultivo de células diploides humanas.⁽⁷⁾⁽⁸⁾⁽⁹⁾ La cepa utilizada, RA 27/3, reemplazó en los Estados Unidos a partir de enero de 1977 a las cepas HPV 77 (preparadas en cultivo de células de embrión de pollo) y Cendehill (en riñón de perro) y es la que actualmente se distribuye en la Argentina. El virus es atenuado por sucesivos pasajes en cultivo⁽⁷⁾⁽⁸⁾⁽⁹⁾ de células (por ejemplo RA 27/3 es pasada 25 veces en células WI38).⁽¹⁰⁾

La vacuna es producida como monovalente (rubeola sola) o en las siguientes combinaciones: Sarampión-Rubeola, y Sar-Rub-Parotiditis.

Aproximadamente el 95% de las personas susceptibles que reciben una única dosis de vacuna antirubeólica después de los doce meses de vida desarrollan anticuerpos protectores contra la infección rubeólica con títulos más bajos que los que provoca la infección natural.⁽¹¹⁾⁽¹²⁾ Los anticuerpos permanecen durante por lo menos veinte años según los seguimientos realizados y se espera que la inmunidad sea de por vida.⁽¹³⁾⁽¹⁴⁾

Algunos vacunados eliminan intermitentemente cierta cantidad de virus vaccinal por secreciones orofaríngeas de 7 a 28 días después de la vacunación. Se estudiaron 1.200 contactos susceptibles y se comprobó que el virus vaccinal no había sido transmitido. Esto sugiere que la vacunación de los niños susceptibles, cuyas madres o contactos cercanos estén embarazadas, no es riesgosa.⁽¹⁵⁾

Cuando un individuo inmune a la rubeola (por enfermedad o por vacuna) se pone en contacto con el virus de la rubeola salvaje puede producirse una nueva elevación de anticuerpos, lo que significaría que, aunque sea en grado mínimo, el virus ha invadido el organismo.⁽¹⁶⁾

Este efecto se produce en alrededor del 70% de los que fueron vacunados con cepas HPV-77 o Cendehill y en el 10% de los que habían padecido rubeola o fueron vacunados con cepa RA27/3.⁽¹⁷⁾

La diferencia puede deberse a que esta última cepa provoca no solo anticuerpos circulantes sino también IgA secretoria en las mucosas respiratorias, lo que impediría la entrada del virus al organismo y por ende la portación transitoria.

Conservación

El liofilizado de las vacunas conserva su potencia por lo menos dos años mantenida a -20°C. Si se coloca en la parte general de la heladera (+4°C a +8°C) la eficacia puede ser óptima durante un mes y hasta seis meses como máximo siempre teniendo en cuenta la fecha de vencimiento indicada por el laboratorio. Una vez reconstituida debe ser usada en las primeras ocho horas con la precaución de protegerla de la luz para evitar la inactivación del virus vaccinal.

Estudios serológicos e inmunológicos que avalan la eficacia de la vacuna

Después de la infección natural por el virus rubeola o por la vacuna, se produce una respuesta de anticuerpos. Estos anticuerpos séricos frente a los dife-

rentes antígenos de la rubeola pueden medirse por inhibición de la hemoaglutinación (IH), fijación de complemento (FC), neutralización, inmunofluorescencia, radioinmunodifusión, inmunoabsorción enzimática (ELISA), hemolisis radial simple.⁽¹⁸⁾⁽¹⁹⁾⁽²⁰⁾⁽²¹⁾

En la infección posnatal por el virus natural, catorce a dieciocho días después de la exposición al virus aparecen anticuerpos neutralizantes e inhibidores de la hemoaglutinación; ambos coinciden con el rash cutáneo.

Los anticuerpos IH alcanzan su valor máximo aproximadamente dos semanas después del comienzo de la enfermedad clínica, permanecen estables durante varias semanas y después en un año descienden hasta la cuarta parte de su valor inicial y en general persisten durante toda la vida.⁽²²⁾

El patrón de anticuerpos neutralizantes es parecido al de los IH aunque tiene un pico máximo ligeramente menor. Los anticuerpos fijadores de complemento aparecen por primera vez aproximadamente una semana después de los IH y de los neutralizantes; alcanzan su valor máximo aproximadamente un mes después de la enfermedad y en general no persisten durante tanto tiempo como los anteriores. A veces la respuesta de FC es tardía pues aparecen un mes después del exantema con un pico máximo de dos a cinco semanas.

Después de la vacunación el patrón de respuesta de anticuerpos varía según el tipo de vacuna utilizada.⁽²³⁾

Con la RA 27/3 la respuesta de anticuerpos séricos es similar a la que aparece tras la infección natural por el virus rubeola, aunque el título máximo de anticuerpos IH y neutralizantes es algo menor. La respuesta frente a la HPV77 y Cendehill es diferente; solo se encuentran mínimas cantidades de FC y de precipitantes. La infección primaria por virus rubeola o por inmunización se caracteriza por la aparición inicial de anticuerpos séricos de tipo IgM e IgG.⁽²⁴⁾⁽²⁵⁾⁽²⁶⁾

En general la respuesta IgM específica es de vida corta y ocho semanas después de la infección ya no se pueden detectar anticuerpos.⁽²⁷⁾

Tras la infección natural también se produce IgA secretoria nasal;⁽²⁸⁾ después de la vacunación pueden aparecer anticuerpos IgA nasal aunque ello varía según la vacuna y la vía utilizadas.

Con la inmunización subcutánea con HPV77 o Cendehill es poco habitual que se produzca la respuesta rubeola específica nasal; en cambio sí aparecen dichos anticuerpos en los vacunados con RA 27/3 por vía intranasal y aproximadamente en la mitad de los vacunados con la misma cepa y por vía subcutánea.

Después de la infección natural aparece una respuesta rubeola específica mediada por linfocitos.

Empieza una semana antes que la respuesta humoral, tanto en la infección natural como en la inducida por inmunización.

Tras la infección natural esta respuesta es mayor y dura más que la que provoca la inmunización.⁽²⁹⁾

En la mayoría de los casos la respuesta celular se corresponde con la respuesta humoral; sin embargo, en ausencia de anticuerpos se ha visto una transformación específica de linfocitos.⁽³⁰⁾ Durante la gestación desaparece la respuesta celular antirrubélica.

El test de inhibición de la hemoaglutinación (IH) o de Fijación de complemento (FC) son rutinariamente usados en el laboratorio como métodos de pesquisa para detectar la inmunidad frente a la rubeola. Cuando los resultados de estos métodos son dudosos se recomienda la detección de la IGM⁽³¹⁾⁽³²⁾ específica mediante la técnica de inmunoadsorción ligados a enzimas (ELISA).

En los adultos que, luego de la vacunación, no han producido anticuerpos detectables por los métodos habituales se indica efectuar esta comprobación por otro test más sensible, como el de ELISA.

Se ha visto también que cierto número de niños que habían tenido una respuesta favorable luego de la vacunación antirrubélica, al cabo de diez años de seguimiento habían perdido sus anticuerpos IH.

Este grupo, controlado nuevamente con tests más sensibles, continúa siendo inmune a la enfermedad. En un grupo de niños a los que se les aplicó una nueva vacuna se comprobó una respuesta de revacunación tipo secundaria (rápida subida y caída posterior de Ac. IgG y no presencia de Ac. IgM).

Para considerar a un sujeto no susceptible es suficiente requisito:

- a) la presencia de Ac. antirrubélica detectables
- b) antecedentes de inmunización antirrubélica, no importa el tiempo transcurrido.

Actualmente se están usando los tests rápidos para el diagnóstico, como los de aglutinación que son altamente sensibles y específicos para los programas de *screening*.⁽³³⁾⁽³⁴⁾

Indicaciones y esquemas

Vías

Se debe aplicar una dosis única de 0.5 cm de vacuna reconstituida, por vía subcutánea profunda.

La cepa RA 27/3 puede ser utilizada por vía intranasal⁽³⁵⁾ como aerosol, pero este método de aplicación es cuestionado porque requiere mayor dosis de vacu-

na para lograr la protección clínica; el éxito de la vacuna puede disminuir por infecciones respiratorias altas u obstrucción a ese nivel; además se requiere cierto grado de cooperación por parte del niño que no siempre se logra.

Edad de vacunación

La vacuna antirrubélica a virus vivos atenuados debe ser aplicada luego del primer año de vida; sin embargo, la edad óptima depende de la situación epidemiológica de cada área.

No deben recibirla los niños menores de un año porque la persistencia de Ac maternos puede interferir en la respuesta a la vacuna y no lograrse así la seroconversión.⁽³⁶⁾

En los países donde se ha implementado la vacuna antirrubélica junto con la antisarampiosa y antiurliana, la edad recomendada es quince meses o más con el fin de asegurar la seroconversión para el componente sarampión.

El antecedente de una rubeola diagnosticada clínicamente no es indicador de inmunidad, ya que el cuadro clínico es inespecífico (muchas enterovirus provocan un cuadro semejante); se requiere el diagnóstico del laboratorio para confirmar el antecedente.⁽³⁷⁾

Esquemas de vacunación (Cuadro 2)

El primer objetivo de un programa de vacunación antirrubélica es prevenir la infección congénita, la cual puede provocar abortos, nacimientos prematuros y el síndrome de rubeola congénita en los niños.

Hay dos estrategias posibles para el logro de estos objetivos:

a) *Control de la rubeola con intento de erradicación:* mediante la vacunación de todos los niños (varones y mujeres) desde los doce a quince meses de vida. De esta manera se previenen los casos en la comunidad y por ende la posibilidad de que las mujeres embarazadas susceptibles adquieran la enfermedad y se produzcan casos de rubeola congénita.⁽³⁸⁾ Este esquema se aplica principalmente en los Estados Unidos y requiere para su éxito una cobertura total.⁽³⁹⁾⁽⁴⁰⁾⁽⁴¹⁾ De no lograrse ésta, disminuye el número de casos de rubeola, pero quedan grupos de susceptibles que con el tiempo pueden hacer estallar epidemias.

Hay que considerar que un grupo de niños queda sin vacunar, que otro grupo (escaso pero significativo) aunque sea vacunado no eleva anticuerpos y, por último, que es posible que la inmunidad conseguida con la vacuna, en un medio con muy pocos casos de rubeola, disminuya hasta niveles

que no sean protectores. Todos estos grupos conforman un conjunto de susceptibles que aumenta el riesgo justamente en las edades fértiles de la mujer.

En los Estados Unidos, pese a la intensidad de la campaña de erradicación llevada a cabo, en los últimos años se han producido brotes en colegios secundarios y en universidades⁽⁴²⁾⁽⁴³⁾⁽⁴⁴⁾ y al mismo tiempo no solo no ha disminuido el porcentaje de mujeres adultas susceptibles a la rubeola sino que en algunos estados ha aumentado del 15% al 20%.⁽⁴⁵⁾

b) Control de casos de rubeola congénita: El segundo esquema de inmunización antirubeólica consiste en vacunar a las mujeres adolescentes y en el posparto inmediato. Se lo utiliza en varios países europeos y, de ser aplicado en forma total, podría controlar la rubeola congénita sin modificar el número de casos de rubeola.⁽⁴⁶⁾⁽⁴⁷⁾⁽⁴⁸⁾ Por el momento el esquema no ha demostrado ser exitoso, debido a la dificultad de obtener una cobertura total de la población de mujeres adolescentes.⁽⁴⁹⁾

En la República Argentina no hay una opinión generalizada entre autoridades de salud y profesionales sobre cuál sería el esquema más idóneo para enfrentar el problema de la rubeola congénita. Teniendo en cuenta los problemas inherentes al programa utilizado en los Estados Unidos y el hecho de que todavía no hemos logrado controlar eficazmente enfermedades tan importantes como la difteria, la coqueluche, el tétanos y el sarampión, podría resultar riesgoso aplicar el primer esquema o sea la vacunación de todos los niños desde los quince meses de vida.

En el país no hay estudios controlados de población susceptible a rubeola ni tampoco un programa de vigilancia epidemiológica de malformaciones.

Algunos estudios aislados dan porcentajes de susceptibilidad que varían de una provincia a otra según la densidad y el aislamiento de la población.

En la provincia de Tucumán se midieron anticuerpos en una población de mujeres de 11 a 17 años con un porcentaje de positividad del 98%. Solo dos resultados fueron negativos.

En la provincia de Formosa, en una población más aislada y con menores vías de comunicación con los principales centros, la susceptibilidad fue mayor, 33.8%.

En Mar del Plata⁽⁵⁰⁾ sobre una población femenina que solicitaba certificado prenupcial 11.9% resultó susceptible al virus rubeola. Los porcentajes se distribuyeron en forma homogénea en todos los grupos etáreos.

En Córdoba⁽⁵¹⁾ se controlaron los Ac antirubeola por inhibición de la hemoaglutinación y en el período

1972-1973 se halló un 17.3% de mujeres susceptibles en la población de 16 a 30 años, porcentaje que bajó al 8.4% en el grupo de 31-45 años.

El mismo estudio, realizado en 1976-1977, dio porcentajes menores en ambos grupos etáreos: 9.2% y 6.9% respectivamente.

Parece mucho más práctico, por el momento, permitir que existan casos de rubeola en las edades infantiles e intentar vacunar a las mujeres adolescentes antes de su edad fértil o en el posparto⁽⁵²⁾ inmediato. Además, independientemente del esquema aplicado, se debería indicar selectivamente vacuna antirubeólica al personal femenino en edad fértil de hospitales, escuelas, guarderías, jardines de infantes, etc., donde hay mayor riesgo de contacto con niños con rubeola.⁽⁵³⁾⁽⁵⁴⁾⁽⁵⁵⁾

No se han detectado problemas en los recién nacidos de mujeres embarazadas susceptibles a la rubeola que recibieron accidentalmente vacuna antirubeólica.

Desde el mes de diciembre de 1983 hasta 1987 el CDC ha seguido 214 embarazadas susceptibles a la rubeola y vacunadas con vacuna antirubeólica a virus vivos atenuados tres meses antes o después de la gestación. Noventa y cuatro fueron vacunadas con cepa Cendehill o HPV77, una recibió vacuna sin consignarse el antecedente de la cepa y 119 recibieron RA 27/3. Ninguno de los 216 niños (dos madres vacunadas con RA 27/3 tuvieron mellizos) presentaron malformaciones compatibles con rubeola congénita. Estos resultados incluyen cuatro niños nacidos de madres susceptibles que tuvieron evidencia serológica de infección rubeólica.⁽⁵⁶⁾⁽⁵⁷⁾

Basados en esta experiencia, el riesgo máximo teórico estimado de malformación atribuible a las tres cepas juntas (de acuerdo con una distribución binomial) es de 1.7%. En el peor de los casos es mucho menor que el 20%, que es el riesgo calculado para las infecciones maternas del primer trimestre del embarazo.

La experiencia con la RA 27/3 es más limitada que con las otras cepas vaccinales; en el 3% (1 en 32 estudiados) de fetos, productos de abortos de madres vacunadas, se han encontrado partículas virales, aunque sin evidencia de malformación.

Se estudiaron los productos de abortos de 55 mujeres susceptibles que habían sido vacunadas con las cepas Cendehill o HPV 77. Se aisló el virus vacinal en 17 de esos productos (20%). Esto da una evidencia adicional de que la RA 27/3 no tiene un mayor riesgo de teratogenicidad que las otras cepas.

El seguimiento permite afirmar que el riesgo de vacuna asociado a defectos congénitos es tan pequeño que no se considera razón suficiente para sugerir la interrupción del embarazo. Es evidente, sin embargo, que la decisión final sobre este tema es privativa de la familia, con el consejo y acompañamiento del médico de cabecera.

Dada la posibilidad de presentación de casos de rubeola congénita, todo el personal femenino debería ser vacunado pero teniendo en cuenta tres aspectos:

a) Interrogatorio sobre la posibilidad de un embarazo actual (en ese caso persiste la contraindicación).

b) Exclusión del grupo femenino que cumpla con la condición anterior.

c) Explicación de los riesgos teóricos en caso de embarazo en los tres meses siguientes a la vacuna.

Reacciones adversas

La vacuna antirrubéolica a virus vivos atenuados presenta pocas reacciones adversas y es bien tolerada incluso en los adultos.

Después de la vacunación se puede presentar rash rubeoliforme (10%), adenopatias (20%) y cuadros febriles (4%).⁽⁵⁸⁾

Alrededor el 40% de los vacunados presentan dolores en las articulaciones pequeñas; pero una artritis transitoria es rara (menos del 2%).⁽⁵⁹⁾

Las artralgias y artritis transitorias ocurren más frecuentemente en mujeres adultas susceptibles que en los niños. Solo el 3% de los niños susceptibles presentaron artralgias y la artritis es prácticamente inexistente. Todos estos cuadros son menos habituales cuando la cepa utilizada es la RA 27/3.

Los síntomas articulares se pueden presentar de una a tres semanas posteriores a la vacunación y pueden sobrevenir hasta las diez semanas después, siendo en ciertos casos recurrentes.

Los adultos que presentan problemas articulares no han tenido que interrumpir las actividades habituales ni ha habido signos de destrucción articular.

Se han descrito otros aspectos adversos de compromiso neurítico, tales como parestesias y dolor en brazos y piernas, pero esto es extremadamente raro.⁽⁶⁰⁾

No hay evidencia de reacciones adversas a la vacuna cuando la persona vacunada es ya inmune a la rubeola.

Contraindicaciones

a) No deben ser vacunados los que sufran alteración de la inmunidad por enfermedades como leucemias o linfomas ni pacientes que reciben terapia corticoidea, drogas quelantes, antimetabolitos o radiaciones. No hay transmisión del virus vaccinal a los contactos susceptibles, por lo que el riesgo de exposición de estos pacientes a la rubeola puede

ser reducido vacunando a los contactos cercanos.

Los pacientes con leucemia en remisión pueden recibir vacuna antirrubéolica y en general cualquier vacuna a virus atenuados cuando hayan transcurrido tres meses desde la suspensión de la quimioterapia.

La medicación con corticoides (tópicos; oral-generalizada) por un lapso menor a dos semanas no es inmunosupresora, por lo que no constituye una contraindicación para recibir la vacuna.

b) A pesar del bajo riesgo ya mencionado la vacuna está contraindicada en el embarazo, así como cualquier otra vacuna a virus vivos atenuados.

c) La vacunación debe ser pospuesta ante la presencia de enfermedades febriles graves. Los cuadros febriles leves, tales como los que acompañan las afecciones respiratorias altas, no son una contraindicación para la vacuna antirrubéolica ni para ninguna de las vacunas del calendario nacional.

d) La vacuna antirrubéolica contiene trazas de neomicina (25 mg) por lo que se contraindica en aquellas personas que han presentado reacciones alérgicas severas de tipo anafiláctico a esta droga usada por vía sistémica o tópica.

La alergia a la neomicina se manifiesta como una dermatitis de contacto (por una respuesta inmunológica mediada por células) más que por una reacción anafiláctica.

Lo habitual es la presencia de un nódulo o pápula pruriginosa y eritematosa a las 48-96 horas de haber recibido la vacuna, por lo que la historia de una dermatitis de este tipo no es una contraindicación para la vacunación. La vacuna antirrubéolica a virus atenuados no contiene penicilina.

e) La vacuna debe ser administrada dos semanas antes de la aplicación de gammaglobulina, o bien debe ser diferida tres meses ya que los anticuerpos pasivos vehiculizados con la gammaglobulina pueden interferir con la respuesta a la vacuna. La administración de inmunoglobulina anti R₁₁ o sangre no interfiere con la respuesta inmunológica y no es una contraindicación para la vacunación posparto inmediato.

Cuando un susceptible ha sido vacunado con vacuna antirrubéolica y ha recibido también gammaglobulina sin respetarse los intervalos acordados, debe ser controlado de seis a ocho semanas después de la vacunación para comprobar la seroconversión frente al antígeno vaccinal.

Control de brotes epidémicos

El control de un brote epidémico es diferente en aquellos países que se han propuesto la erradicación de la rubeola, de aquellos que pretenden el control de la rubeola congénita.

1) Países con programa de erradicación de la rubeola

Cuando se produce un brote de rubeola se deben tomar las siguientes medidas:

a) Aislamiento del caso o casos índice. El diagnóstico de rubeola no es posible por medios clínicos; siempre es necesario el concurso del laboratorio. Es evidente que las medidas de control deberán tomarse antes de la confirmación serológica del caso ya que se requieren dos muestras de sangre con diferencia no menor de quince días.

b) Análisis de la susceptibilidad de los contactos. Serán considerados susceptibles a la rubeola todos los que no hayan padecido la enfermedad certificada por laboratorio o no tengan una historia documentada de vacunación antirrubéolica después del primer año de vida.

c) Vacunación de los susceptibles. Todos los susceptibles a la rubeola en contacto con el caso índice deben ser vacunados si tienen más de un año de vida.

d) Si alguno de los susceptibles tiene contraindicaciones para la vacunación o por algún motivo no recibe la vacuna, debe ser separado de sus tareas habituales y se debe evitar que tenga contacto con otros susceptibles; esta indicación debe continuar hasta por lo menos tres semanas después del comienzo del brote a partir del último caso notificado.

2) Países con programa de control de la rubeola congénita

Si se produce un brote de rubeola el objetivo es que las mujeres susceptibles, que cursan un embarazo en el primer trimestre, no se pongan en contacto con los casos.

Las medidas aconsejadas son las siguientes:

a) Aislamiento del caso o casos índice; se aplican las mismas consideraciones que en el caso anterior.

b) Análisis de los grupos de riesgo; si bien estrictamente el grupo de riesgo son las mujeres embarazadas susceptibles, en el primer trimestre, por extensión se deben tomar todas las mujeres en edad fértil que no hubieran padecido rubeola confirmada por laboratorio, o que no tengan certificado de vacunación después del año de vida.

c) A todos los susceptibles se los debe vacunar. Constituyen excepciones justamente las embarazadas que no deben ser vacunadas en el primer trimestre y que deben ser separadas de las actividades habituales por un tiempo no menor de tres semanas a partir del comienzo de la erupción rubéolica del último caso notificado.

En las dos circunstancias epidemiológicas con-

sideradas se debe mantener una activa vigilancia con el fin de modificar las medidas adoptadas si hay un cambio en la situación epidemiológica.

Uso de vacuna y gammaglobulina humana después de una exposición

No está comprobado que el uso precoz de la vacuna antirrubéolica aplicada luego de una exposición a un caso de rubeola confirmado pueda evitar la enfermedad. Tampoco hay evidencia de que la vacunación de un individuo en período de incubación de una rubeola pueda ofrecer complicaciones. Por consiguiente, dado que una única exposición puede no causar infección, sería importante vacunar a las mujeres susceptibles con el fin de protegerlas ante futuras exposiciones al virus rubeola.

La gammaglobulina humana administrada después de una exposición a la rubeola no previene ni la infección ni la viremia, pero sí puede modificar o suprimir los síntomas y dar una falsa sensación de seguridad. La ausencia de signos clínicos en una madre infectada que ha recibido gammaglobulina no garantiza la prevención de la infección fetal. Su administración en altas dosis (15 ml) está indicada cuando la paciente no considera la interrupción del embarazo como una opción.⁽⁶¹⁾

Vigilancia epidemiológica

Dada la situación epidemiológica de nuestro país, común con la de los países en vías de desarrollo, un programa de vigilancia epidemiológica debería contemplar la implementación de una búsqueda activa de casos de rubeola congénita y, en un segundo momento, de casos de rubeola (dada la dificultad de diagnóstico clínico y la necesidad del laboratorio para la confirmación, tanto de los casos notificados como de los casos de rubeola congénita).

Crterios para la clasificación de casos con síndrome de rubeola congénita.(src)

1. SRC confirmado: alguno de los hallazgos clínicos ya mencionados y uno o más de los siguientes criterios:

- a) Aislamiento del virus rubeola.
- b) Presencia de IgM rubeola específica.
- c) Persistencia de los AcIH en el niño más allá de lo esperado por la transferencia pasiva de A. maternos (los Ac. inhibidores de la hemoaglutinación, si son de origen materno, deben caer a razón de *one twofold ditution* por mes).

2. SRC compatibles: datos del laboratorio insuficientes para la confirmación del caso y la presencia de dos o más complicaciones nombrada en a) o una en a) y otra en b).

a) cataratas/glaucoma congénito, malformaciones cardíacas congénitas, pérdida de audición, retinopatía pigmentaria;

b) púrpura, esplenomegalia, ictericia, microcefalia, retardo mental, meningoencefalitis, enfermedad ósea radiolúcida (osteopenia).

3. SRC posible: algunos de los hallazgos clínicos no mencionados en los criterios de caso compatible.

4. Infección rubeólica congénita únicamente. No hay defectos clínicos presentes, pero sí diagnóstico de infección por laboratorio.

5. Niño muerto en parto después de una infección rubeólica materna.

La confirmación del caso sospechoso por el aislamiento del virus rubeola debe ser hecho en secreciones orofaríngeas o muestras de orina. También se puede obtener la confirmación buscando Ac IgM rubeola específica en sangre de cordón; otra posibilidad es la ya mencionada en el punto 1c).⁽⁶²⁾

Cuando el SRC es confirmado por cualquiera de las técnicas anteriores, las precauciones para el manejo de estos pacientes deben continuar hasta la negativización de los cultivos.⁽⁶³⁾

Criterios para la clasificación de casos de rubeola

La infección rubeólica y por ende el "caso" de rubeola solo puede ser confirmado serológicamente por la cuadruplicación de los títulos de IH o FC entre dos muestras de suero con un intervalo de quince días por lo menos.

La muestra de la fase aguda debe obtenerse lo más precozmente posible en el comienzo de la erupción (preferentemente en los primeros siete días). La segunda muestra, la de la convalecencia, debe ser obtenida diez días o más después de la primera; solo así es posible certificar la seroconversión que dará el diagnóstico de enfermedad rubeólica. Si la primera muestra demora más de siete días en ser extraída no se puede detectar la subida de los Ac IH.⁽⁶⁴⁾

En estos casos el test de fijación de complemento puede ser útil, dado que estos anticuerpos aparecen en suero más tardíamente que los IH.

Cuando hay dudas con respecto al uso de los tests anteriores, la infección rubeólica puede ser confirmada demostrando la presencia de Ac IgM específicos. Solo se necesita una muestra única, que debe ser obtenida entre una y dos semanas del comienzo de la erupción.

Cuando no existe erupción rubeoliforme clínica el diagnóstico de los casos subclínicos puede ser realizado obteniendo la primera muestra de suero tan pronto como sea posible después de la exposición y la segunda muestra cuatro semanas después.

El clínico se enfrenta con un problema de difícil solución ante la aparición de un exantema presumiblemente viral en una embarazada durante el

primer trimestre de gestación o cuando ésta estuvo en contacto con una persona con rubeola u otra enfermedad similar.

La situación más simple resulta cuando la mujer conoce que, previo al embarazo, tiene un título de anticuerpos de inhibición de la hemoaglutinación de 1/8 o más alto, ya que a partir de este título se considera que la paciente no es susceptible de contraer la enfermedad. Con un título de 1/8 o más se puede producir una reinfección y elevarse el nivel de anticuerpos maternos, pero en esos casos no se han comunicado infecciones fetales.

Para determinar si la enfermedad a la que se ha expuesto la enferma es rubeola o no, se deben obtener muestras parejas de suero para ensayo de anticuerpos y secreciones faríngeas para el aislamiento del virus; en la actualidad este último procedimiento es difícil de realizarse en nuestro medio.

Si no se conoce el estado inmunitario de la embarazada y ésta presenta un exantema o está en contacto con una rubeola confirmada o sospechada, tan pronto como sea posible se debe realizar serología para rubeola. Los títulos de anticuerpos de inhibición de la hemoaglutinación son detectables dentro de las 24/48 horas del comienzo del exantema y alcanzan niveles máximos entre los días 6 y 12, después de lo cual persisten durante años.

Si en el momento de la consulta existe un exantema, el par de sueros determinará si se ha producido una elevación de la curva de anticuerpos y si la enferma padeció rubeola o no; un título elevado de anticuerpos en la primera muestra señala que el exantema actual no es rubeola, siempre que la serología se realice dentro de las 48 horas de la aparición de aquél; si esta condición no se cumple se completará el estudio con la segunda muestra sérica, aproximadamente catorce días más tarde, que confirmará una infección rubeólica actual si se ha cuadruplicado el título de anticuerpos.

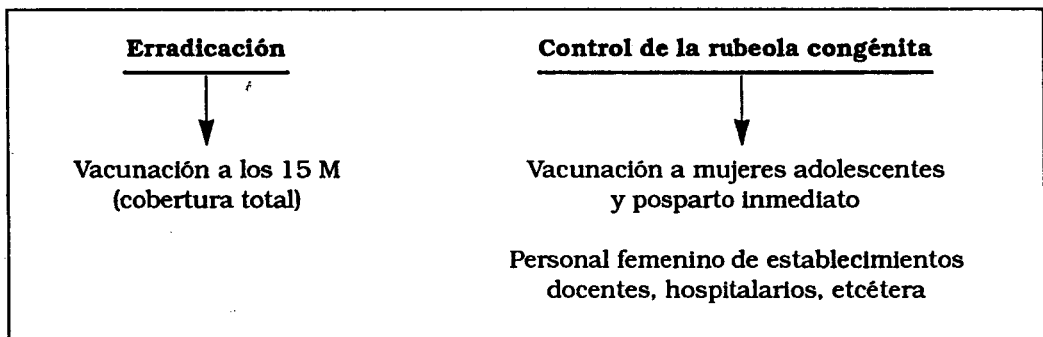
Estrategia de vacunación antirubeólica en la Argentina y otros países latinoamericanos

De acuerdo con la situación epidemiológica ya analizada, una estrategia posible para nuestro medio es la vacunación de púberes o adolescentes mujeres, con el fin de protegerlas del virus rubeola salvaje en la etapa fértil, y así evitar el SRC y, por otra parte, no modificar el número de casos de rubeola y por ende la epidemiología de la enfermedad. Operativamente se puede cumplimentar este objetivo vacunando a las niñas de séptimo grado o a las de 16 años, al entregarles el documento nacional de identidad.

CUADRO 1
Características de la cepa RA 27/3

Infeción por vía natural	—————▶	Aplicación intranasal
Respuesta inmunitaria mayor y cualitativamente igual a la infección natural		
Estimula la formación de Ig. a secretoria local		
Respuesta a la reinfección similar a la de los inmunizados por la infección natural		

CUADRO 2
Esquemas de vacunación antirrubéolica



REFERENCIAS

- 1) Krugman S. (ed.), "Rubella symposium", *Am. J. Dis. Child* 110: 345, 1965.
- 2) Schiff G.M., Sever J.L., Huebner R.J., "Experimental rubella. Clinical and laboratory findings", *Arch. Intern. Med.* 116: 537, 1965.
- 3) Green R.H., Balsamo M.R., Gilels J.P. et al., "Studies of the natural history and prevention of rubella", *Am. J. Dis. Child.* 110: 348, 1965.
- 4) Heggie A.D., "Pathogenesis of the rubella exanthem: distribution of the rubella virus in the skin during rubella with and without rash", *J. Infect. Dis.* 137: 74, 1978.
- 5) Gregg M.H., "Congenital cataract following german measles in the mother", *Trans. Ophthalmol. Soc. Aust.* 3: 35, 1972.
- 6) Heggie A.D., Robbins F.C., "Natural rubella acquired after birth. Clinical features and complications", *Am. J. Dis. Child.* 118: 12-17, 1968.
- 7) Balfour H.H., Balfour C.L., Edelman C.K. et al., "Evaluation of wistar RA 27/3 rubella virus vaccine in children", *Am. J. Dis. Child.* 130: 1089, 1976.
- 8) Schiff G.M., Linneman C.C., Shea L. et al., "Evaluation of RA 27/3 rubella vaccine", *J. Pediatr.* 85: 379, 1974.
- 9) Wallace R.B., Isacson P., "Comparativetrial of HPV77 and RA 27/3 live attenuated rubella vaccine", *Am. J. Dis. Child.* 124: 536, 1972.
- 10) Lealley H., Edmond E., Inglis J.M. et al., "A comparison of the reactivity and immunogenicity of RA 27/3 strain rubella vaccine prepared in WI138 or MRC5 human diploid cells", *J. Biol. Stand* 14: 213, 1986.
- 11) Greaves W.L., Orenstein W.A., Hinman A.R., Nersesiar W.S., "Clinical efficacy of rubella vaccine", *Ped. Inf. Dis.* 2: 284, 1983.
- 12) Orenstein W.A., Herrman K., Albrecht P. et al., "Immunity against measles and rubella in Massachusetts school-children", *Dev. Biol. Stand* 65: 75, 1986.
- 13) Hermann K.L., Haistead S.B., Wiebanga N.H., "Rubella antibody persistence after immunization", *JAMA* 247: 193, 1982.
- 14) O'Shea S., Best J.U., Banatvala J.E. et al., "Rubella vaccination: persistence of antibodies for up to 16 years", *Br. Med. J.* 285: 253, 1982.
- 15) Kantoch M., Rudnicka H., Imps D., "Comparative studies of the immunogenic and reactogenic properties of various vaccines against rubella", *Przegl. Epidemiol.* 39: 301, 1985.
- 16) Balfour H.H.J., Groth K.E., Edelman C.K., Amsem D.P., Best J.M., Banat-vala J.E., "Rubella viremia and antibody responses after rubella vaccination and reimmunization", *Lancet* 4: 1078, 1981.
- 17) Balfour H.H., Groth K.E., Edelman C.F., "RA 27/3 rubella vaccine: a four year follow-up", *Am. J. Dis. Child.* 134: 350, 1980.
- 18) Appleton P.N., Macrae A.D., "Comparison of radial hemolysis with hemoagglutination inhibition in estimating rubella antibodies", *J. Clin. Pathol.* 31: 479, 1978.
- 19) Birch C.J., Glaun B.P., Hunt U. et al., "Comparison of passive hemoagglutination and hemoagglutination-inhibition techniques for detection of antibodies to rubella virus", *J. Clin. Pathol.* 32: 128, 1979.
- 20) Le Bouvier J.L., Plotkin S.A., "Precipitin responses to rubella vaccine RA 27/3", *J. Infect. Dis.* 123: 220, 1971.
- 21) Meuxman O.H., "Antibodies responses in patients with rubella infection determined by passive hemoagglutination, hemoagglutination inhibition, complement fixation and solid-phase radioimmuno assay tests", *Infect. Immun.* 19: 369, 1978.
- 22) Millian S.J., Wegman D., "Rubella serology: applications, limitations and interpretations", *Am. J. Public. Health* 61: 171, 1972.
- 23) Plotkin S.A., Farquhar J.D., "Immunity to rubella: comparison between naturally and artificially induced resistance", *Post-grad. Med. J.* (Supl. 3) 48: 47, 1972.
- 24) Vejtorp M., Fanoe E., Lechory J., "Diagnosis of post-natal rubella by the enzyme linked immunosorbent assay for rubella IgM and IgG antibodies", *Acta Pathol. Microbiol. Scand.* (Sec. B) 87: 155, 1979.
- 25) Pattinson J.R., Dane D.S. Mace J.E., "Persistence of specific IgM after natural infection with rubella virus", *Lancet* 1: 185, 1975.
- 26) Pattinson J.R., Mace J.E., "The detection of specific IgM antibodies following infections with rubella virus", *J. Clin. Pathol.* 28: 377, 1975.
- 27) Hellthaler G., Ackerman G., Pustowitz B. et al., "Use of the antibody chimera technique for the detection of IgM antibody against rubella virus", *Med. Lab. Diagn.* 27: 76, 1986.
- 28) Craddock-Watson J.E., Ridchal M.R.S., Bourne M.S. et al., "Specific immunoglobulin response serum and nasal secretions after the administration of attenuated rubella vaccine", *J. Hyg. (Camb)* 73: 127, 1974.
- 29) Maller R., Fryden A., Soren L., "Mitogen stimulation and distribution of Tand B lymphocytes during natural rubella infection", *Acta Pathol. Microbiol. Scand.* 86: 93, 1978.
- 30) Fayram S.L., Akin S. Aarnaes S.L. et al., "Determination of immune status in patients with low antibody tisers for rubella virus", *J. Clin. Microbiol.* 25: 178, 1987.
- 31) Hancock E.J., Pot F., Putuman M.L. y Tingle A.J., "Lack of association between tisers of IH antibody and whole virus ELISA values for patients with congenital rubella syndrome", *J. Infect. Dis.* 154: 1031, 1986.
- 32) Marotovela M.C., Bernal M.C., Levya García A., Piedrola G., "Detection of specific IgG and IgM antibody in the hemoagglutination inhibition test and the ELISA test for the diagnosis of rubella infection", *Infection* 14: 159, 1986.
- 33) Mayo D.R., Sirpenski S.P., Markowski M., "Micro-titer latex agglutination, quantitative and qualitative equivalent to hemoagglutination inhibition for detection of rubella antibody", *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 5: 55, 1986.
- 34) Chernesky M.A., De Long D.J., Mahony J.B. y Castriciano S., "Differences in antibody responses with rapid agglutination test for the detection of rubella antibodies", *J. Clin. Microbiol.* 23: 772, 1986.
- 35) Liebhaber H., Ingalls T.H., Lebouvier G.L. et al., "Vaccination with RA 27/3 rubella vaccine", *Am. J. Dis. Child.* 123: 133, 1972.
- 36) Black F.L., Berman L.L., Borgono J.M. et al., "Geographic variation of infant loss of maternal measles antibody and in prevalence of rubella antibody", *Am. J. Epidemiol.* 124: 442, 1986.

- 37) Orenstein W.A., Herrmann F.L., Holmgren P. *et al.*, "Prevalence of rubella antibodies in Massachusetts schoolchildren", *Am. J. Epidemiol.* 124: 290, 1986.
- 38) Knox E.G., "Strategy for rubella vaccination", *Am. J. Epidemiol.* 9: 13, 1980.
- 39) Bottiger M., Christenson B., Strandell A., Romanus U., "Vaccination with a combined vaccine against measles, mumps and rubella aiming at elimination of the three diseases", *Dev. Biol. Stand* 65: 37, 1986.
- 40) Difford F., "A computerized audit of a screening program to establish rubella immunity", *J. R. Coll. Gen. Pract.* 36: 371, 1986.
- 41) O'Mahoney M.C., Begg N., "Rubella vaccination: the effect of health education and administrative systems on vaccination rates in two health authorities", *Public Health* 100: 84, 1986.
- 42) CDC, "Immunization practices in colleges United States", *MMWR* 36: 209, 1987.
- 43) CDC, "Rubella in universities Washington California", *MMWR* 32: 349, 1983.
- 44) CDC, "Rubella outbreak among office workers, New York City", *MMWR* 32: 349, 1983.
- 45) CDC, "Rubella and congenital rubella United States", *MMWR* 33: 237, 1986.
- 46) Huter O., Ortner A., "Effectiveness of rubella vaccination in the puerperium (German)", *Leburtz striefe Froueen heilkd* 46: 640, 1986.
- 47) Edmond E., Zealley H., "The impact of a rubella prevention policy on the outcome of rubella in pregnancy", *Br. Obstet Gynaecol.* 93: 563, 1986.
- 48) Anderson R.M., Greenfell B.T., "Quantitative investigations of different vaccination policies for the control of congenital rubella syndrome (crs) in the United Kingdom", *J. of Ped.*, 96: 305, 1986.
- 49) Walker D., Carter H., Jones I.G., "Measles, mumps and rubella: the need for a change in immunization policy", *Br. Med. J. (Clin. Res.)* 292: 1501, 1986.
- 50) Pereyra F., Uez O., "Anticuerpos de rubeola en mujeres solicitantes de certificado prenupcial en Mar del Plata, Argentina", *Bol. Of. Sanit. Panam.* 96: 198, 1984.
- 51) Márquez A., Zapata M.T., "Comportamiento epidemiológico de la rubeola en la provincia de Córdoba, Argentina", *Bol. Of. Sanit. Panam.* 97: 14, 1984.
- 52) Prebeud S.R., Orenstein W., López C. *et al.*, "Post partum rubella immunization (letter)", *J. Infect. Disease* 154: 367, 1986.
- 53) Noah M.D., "Immunization before school-entry: should there be a law?", *Br. Med. J. (Clin. Res.)* 294: 1270, 1987.
- 54) Gassner M., "Epidemiology of measles, mumps and rubella in school-children-correlation of anamnesis and serology (German)", *There linsch* 43: 635, 1986.
- 55) Gridotti T.L., "Occupational health for hospital workers", *Am. Fam. Physician* 35: 137, 1987.
- 56) Sheppard S., Smithless R.W., Dickson A., Holzel H., "Rubella vaccination and pregnancy: preliminary report of a national survey", *Br. Med. J. (Clin. Res.)* 292: 72, 1986.
- 57) Leads from MMWR, "Rubella vaccination during pregnancy. United States 1971-1985", *JAMA* 255: 2867, 1987.
- 58) Grand M.G., Wyele S.A., Gehlbach S.H. *et al.*, "Clinical reactions following rubella vaccination a prospective analysis of joint, muscular and neuritic symptoms", *JAMA* 220: 1569, 1972.
- 59) Lerman S.I., Silver M.R., Nankervis G.A., "Arthoalgia and rubella immunization", *Am. Intern. Med.* 88: 131, 1978.
- 60) Griffin G.U., Bryett K.A., "Rubella vaccine. How reactogenic is it?", *S. Int. Med. Res.* 14: 316, 1986.
- 61) Urquhart G.E., Crawford R.J., Walloce J., "Trial of high titre human rubella immunoglobulin", *Br. Med. J.* 2: 1331, 1978.
- 62) Terry G. M., Ho-Terry L., Warren R.C. *et al.*, "First trimester prenatal diagnosis of congenital rubella: a laboratory investigations", *Br. Med. J. (Clin. Res.)* 5: 292, 930, 1986.
- 63) "Rubella and congenital rubella syndrome, New York City", *CDC MMWR* 35(50): 770, 1986.
- 64) Neda F., Tokugawa F., Fubushige J. *et al.*, "Hemagglutination inhibition antibodies incongenital rubella syndrome. A 17 years follow up in the Ryuku Islands", *Am. J. Dis. Child.* 141: 211, 1987.

9. VACUNA ANTIURLIANA (ANTIPAROTIDEA)

Angela S. de Gentile

Datos epidemiológicos de la fiebre urliana o parotiditis epidémica

La parotiditis o fiebre urliana es producida por un paramixovirus que provoca una infección generalizada, habitualmente leve y autolimitada. Es una infección que aparece más frecuentemente en los primeros años de la vida. En los primeros meses es poco habitual, debido a que son escasas las oportunidades de exposición al virus y, por otra parte, la transferencia de anticuerpos maternos al feto por vía trasplacentaria brinda una adecuada protección.⁽¹⁾

La infección es más común al final del invierno y en los comienzos de la primavera; los brotes epidémicos se dan con intervalos de tres a cuatro años.

La infección por el virus de la parotiditis se transmite a través de la vía respiratoria; el virus ha sido hallado en las secreciones nasofaríngeas dos a cinco días antes de la tumefacción parotídea, pero el período de mayor contagiosidad son las 48 horas que preceden al comienzo de la tumefacción y hasta siete días después. El período mínimo de incubación es de 13 días, y el máximo de 28.

Si bien es cierto que la parotiditis es menos contagiosa que el sarampión o la varicela, se ha comprobado que cuando aparece infección en el seno de una familia, generalmente todos los miembros susceptibles resultan infectados.

Aproximadamente entre el 20 y el 40% de las parotiditis pasan inadvertidas, porque cursan en forma subclínica y no producen inflamación parotídea.⁽²⁾⁽³⁾ En un estudio hecho con estudiantes de medicina sin antecedentes de esta patología, el 88% tenía anticuerpos antiurlianos.⁽⁴⁾ En adultos con historia negativa para esta enfermedad y que compartían la misma casa con niños infectados solo se encontró un 5% de susceptibles. La mayoría de los adultos ya había contraído la enfermedad, a pesar de la ausencia de antecedentes.⁽⁵⁾⁽⁶⁾

El virus de la parotiditis produce una infección generalizada, pero es poco frecuente que los

pacientes presenten manifestaciones sistémicas graves. La tumefacción parotídea puede ser unilateral o bilateral; luego de dos o tres días del comienzo de la inflamación de un lado puede afectarse el lado contrario. La infección suele cursar con fiebre, cefaleas, especialmente en los adultos, que a veces se debe a afectación meníngea. El cuadro meníngeo se presenta aproximadamente en el 15% de los casos, pero en general no deja secuelas.⁽⁷⁾⁽⁸⁾ Es menos habitual encontrar signos de encefalitis, como convulsiones o alteraciones mentales. A veces aparecen dolores abdominales y vómitos que pueden reflejar la afectación pancreática.

La complicación más temida de la parotiditis es la orquitis⁽⁹⁾ que, aunque se observa con mayor frecuencia en varones pospuberales, incluye casos descritos en niños desde los tres años de edad. Suele ser unilateral y aparece como complicación en el 20 a 30% de los casos que afectan a adultos jóvenes de la segunda, tercera o cuarta década de la vida.⁽¹⁰⁾ A pesar de que después de la orquitis puede producirse atrofia testicular, cuando el proceso es unilateral no provoca esterilidad; ésta solo aparece después de algunos casos de orquitis bilateral. Se han descrito también casos de transformación neoplásica de los testículos afectados.

La sordera es otra complicación asociada, aunque es difícil saber su frecuencia exacta. En algunos estudios se comprobó que existía pérdida de audición en el 40% de los casos durante la fase aguda de la enfermedad. No parece que la meningitis se asocie con la pérdida de la audición.⁽¹¹⁾

También se han descrito casos de diabetes mellitus⁽¹²⁾⁽¹³⁾ después de la aparición de esta enfermedad, pero no se ha comprobado si estos casos de diabetes y parotiditis son mera coincidencia o son producidos por el mismo agente etiológico. La artritis es una complicación poco frecuente y rara en los niños; puede aparecer en la segunda semana después de la infección y generalmente es autolimitada.⁽¹⁴⁾

La infección parotídea en el primer trimestre del embarazo⁽¹⁵⁾ puede incrementar la tasa de abortos

espontáneos pero no hay evidencia de que cause malformaciones congénitas; se sospecha que puede estar relacionada con fibroelastosis subendocárdica.

Esta enfermedad confiere inmunidad de por vida.

Agente inmunizante

La vacuna antiurliana es una vacuna a virus vivos atenuados preparada en cultivo de células de embrión de pollo; la cepa más usada actualmente es la Jeryl Lynn. Otra cepa utilizada es la Urabe Am-9.⁽¹⁶⁾

La vacuna antiurliana cepa Jeryl Lynn fue puesta en circulación en los Estados Unidos en 1967 y reemplazó a la vacuna a virus muertos que se usaba con poca efectividad desde 1950, ya que si bien producía anticuerpos protectores la inmunidad era transitoria.

Luego de la vacunación con vacuna antiurliana, más del 95% de los niños susceptibles desarrollan anticuerpos protectores; si bien los títulos son más bajos que los que provoca la infección natural son igualmente protectores y de larga duración.⁽¹⁷⁾

La duración de la inmunidad es muy larga; luego de veinte años de seguimiento con estudios controlados, se cree que puede durar toda la vida.⁽¹⁸⁾

La vacuna es producida como monovalente (antiparotiditis sola), o en las siguientes combinaciones: parotiditis-rubeola, parotiditis-sarampión y sarampión-rubeola-parotiditis.⁽¹⁹⁾

La combinación sarampión-rubeola-paperas es igualmente inmunogénica, se obtiene una alta tasa de seroconversión, con casi el 100% para cada uno de los componentes virales, y no existe interferencia entre ellos.⁽²⁰⁾⁽²¹⁾⁽²²⁾⁽²³⁾

Se han efectuado estudios controlados para evaluar la eficacia de la combinación sarampión-paperas usando la combinación Urabe Am-9-Schwarz y Jeryl Lynn-Moraten. Los anticuerpos en ambos componentes vacunales fueron medidos mediante el método de EUSA; el 96.9% de los niños seronegativos que recibieron las cepas Urabe y Schwarz mostraron seroconversión frente al agente vacinal de fiebre urliana, lo mismo que el 90% de los niños susceptibles que habían recibido la combinación Jeryl Lynn-Moraten.⁽¹⁶⁾ Con respecto al componente sarampión no hubo diferencias.

Durante los trabajos clínicos y de campo para desarrollar esta nueva vacuna bivalente se observó que la administración simultánea de ambas vacunas, antisarampión y antiurliana, daba una tasa adecuada de seroconversión contra la fiebre urliana pero no contra el sarampión. Esta interferencia fue resuelta aumentando la dosis del componente antiparotiditis

en el compuesto bivalente, tal como ya se había hecho en la vacuna triple viral (sarampión-rubeola-parotiditis).⁽²⁴⁾

Actualmente se está trabajando en la combinación sarampión-rubeola-paperas-varicela con estudios controlados y como un intento lo más racional posible para acercar la vacuna antivariela a los niños sanos.⁽²⁵⁾

Albeter y colaboradores⁽²⁶⁾ compararon los resultados obtenidos con la vacuna tetravalente y con la trivalente viral seguida de una dosis de vacuna antivariela a las seis semanas. Se observó casi el 100% de seroconversión para los cuatro componentes virales en ambos esquemas usados; se requieren aún nuevos estudios a largo plazo para establecer la dosis correcta del componente antivariela.

Conservación

El liofilizado de la vacuna conserva su potencia por lo menos dos años a -20°C. Si se coloca en la parte general de la heladera (2°C a 8°C) la eficacia de la vacuna puede ser óptima durante un mes y hasta seis meses como máximo, siempre que se tenga en cuenta la fecha de vencimiento indicada por el laboratorio fabricante de la vacuna.

Una vez reconstituída debe usarse en las primeras ocho horas y se debe tener la precaución de protegerla de la luz, porque el antígeno vacinal puede ser inactivado.

Estudios inmunológicos y serológicos que avalan la eficacia de la vacuna

La recuperación de la infección parotidea está asociada con la producción de anticuerpos contra el núcleo capsida viral (antígeno "S" o soluble) y la hemoaglutinina de superficie (antígeno V) y con el desarrollo de la inmunidad celular.

Los anticuerpos fijadores de complemento para el antígeno "S" comienzan a aumentar en forma significativa a partir de la semana que comienza la enfermedad y declinan hasta niveles no detectables alrededor de los seis a doce meses posteriores al comienzo del cuadro.

El pico máximo de anticuerpo antiantígeno V generalmente se produce a las dos o tres semanas, y luego persiste indefinidamente. Un título elevado de anticuerpos anti "S" acompañado de niveles bajos o no detectables de anti V solamente se observa en los primeros días de la enfermedad; se necesita una segunda muestra a los catorce días para confirmar o establecer el diagnóstico que demuestre la cuadruplicación de los títulos de anticuerpos.

Para la determinación del estado inmunitario de una persona solo se usa el anticuerpo V, ya que los anticuerpos S en general desaparecen en pocos meses. En las edades adultas un test negativo no necesariamente implica susceptibilidad, ya que los métodos de estudio pueden dar entre un 20 a 30% de falsos negativos; por otra parte del 1 al 2% de los individuos con test positivos, luego de una exposición, han desarrollado fiebre urliana. El test de fijación de complemento no es suficientemente sensible como para ser usado en la detección de anticuerpos inducidos por la vacuna antiparotídea.⁽²⁷⁾

El test de la inhibición de la hemoaglutinación tiene las mismas características que el test de fijación de complemento con la ventaja de que es técnicamente más simple y menos costoso que este último.⁽²⁸⁾ Las desventajas están relacionadas con la dificultad para interpretar los bajos niveles de anticuerpos inhibidores de la hemoaglutinación en suero como resultado de reacciones cruzadas con otros paramixovirus. A diferencia del de fijación de complemento, este test no permite un diagnóstico presuntivo temprano, ya que no detecta anticuerpos S y V diferenciados.

El test de neutralización es el más sensible y específico para demostrar el estado inmunitario de un individuo; por otra parte la presencia de anticuerpos neutralizantes luego de la vacunación asegura el éxito de ésta; sin embargo es un test técnicamente complejo y poco usado en la práctica diaria.⁽²⁹⁾

Algunas personas que no presentan anticuerpos neutralizantes tienen evidencias positivas de inmunidad celular para el virus de la parotiditis. Cuando se les aplica vacuna a virus atenuados no producen anticuerpos neutralizantes, pero sí presentan cambios en su respuesta mediada por células. Estas observaciones permiten suponer que la inmunidad celular es importante en la protección contra la infección.⁽³⁰⁾⁽³¹⁾⁽³²⁾

Indicaciones y esquemas. Via y dosis

La vacuna antiurliana a virus vivos atenuados se aplica en una dosis única de 0.5 ml de antígeno vaccinal que contiene 5.000 ICID₅₀ por vía subcutánea profunda. Se recomienda luego del primer año de vida. No debe ser administrada a niños menores debido a la persistencia de anticuerpos maternos que pueden interferir con la seroconversión; todos los niños vacunados antes del primer año de vida deberían recibir una segunda dosis o "complemento" luego del año de edad.⁽³³⁾

Los adolescentes y adultos, especialmente varo-

nes, pueden ser vacunados contra la fiebre urliana salvo que presenten alguna contraindicación. Son considerados susceptibles los que no cumplen los siguientes requisitos:⁽³⁴⁾

- parotiditis diagnosticada por el médico o evidencia de inmunidad contra la enfermedad, probada por pruebas de laboratorio.

- vacunación con vacuna a virus vivos atenuados luego de los doce meses de vida.

Las pruebas de laboratorio son poco factibles⁽³⁵⁾ de realizar (salvo por laboratorios de referencia) y los resultados no se obtienen tan rápidamente como la situación clínica lo requiere. Se ha comprobado que aquellos adolescentes o adultos que han padecido la enfermedad (clínica o subclínicamente) o han recibido la vacuna, no presentan reacciones locales o sistémicas importantes al recibir la vacuna a virus vivos atenuados antiurliana; es por eso que no es necesario efectuar pruebas de laboratorio (previas a la inmunización) para confirmar la susceptibilidad frente a la enfermedad.

Todas aquellas personas que han sido vacunadas con la vacuna a virus muertos deberían ser revacunadas con la vacuna a virus vivos atenuados, por la poca persistencia de los anticuerpos protectores.⁽³⁶⁾

Efectos adversos

La vacuna antiurliana a virus vivos atenuados es segura e inmunogénica, aun en los adultos.

Los casos descritos de parotiditis luego de la vacunación son raros.⁽³⁷⁾ Se han descrito reacciones alérgicas como erupción, prurito, púrpura, asociadas temporalmente a la vacunación, pero estos fenómenos son poco habituales, leves y de escasa duración.

Se han descrito en forma extremadamente rara manifestaciones de compromiso del sistema nervioso central, tales como sordera unilateral o encefalitis, dentro de los treinta días de aplicada la vacuna antiurliana. Los problemas ceden sin secuelas y no se han descrito casos de defunción. Sin embargo, es importante señalar que las notificaciones que implican compromiso del sistema nervioso central consecutivo a la vacuna no significan relación etiológica, y el número de estos casos es menor que la incidencia apreciada en la población de niños de la misma edad no vacunados.⁽³⁸⁾ No se ha observado un aumento de los efectos adversos al aplicar la vacuna antiurliana combinada con los antígenos virales ya descritos.⁽²⁶⁾⁽³⁹⁾

Precauciones y contraindicaciones

Alteraciones de la inmunidad

La replicación del virus vaccinal puede potenciarse en sujetos inmunocomprometidos por su enfermedad de base, tal el caso de la leucemia, los linfomas u otras enfermedades generalizadas, o bien por terapias inmunosupresoras con antimetabólicos, quelantes, corticoides, etc. Estos pacientes no deben recibir la vacuna antiurliana a virus vivos atenuados ni otras vacunas virales atenuadas.

Como las personas vacunadas no transmiten el virus vaccinal, el riesgo de exposición de estos pacientes puede reducirse vacunando a los contactos cercanos susceptibles.

Embarazo

El virus de la parotiditis es capaz de infectar la placenta y el feto pero no hay evidencia de que cause malformaciones congénitas en humanos. Se ha demostrado que el virus vaccinal también infecta la placenta pero no ha sido aislado de tejidos fetales de mujeres susceptibles que fueron vacunadas en el primer trimestre del embarazo y en las que el embarazo se interrumpió.

Sin embargo, debido al riesgo teórico de daño fetal, es prudente evitar esta vacuna en la mujer embarazada, fundamentalmente en el primer trimestre.

Reacciones alérgicas

Esta vacuna es producida a partir de cultivos de células de embrión de pollo. Todas aquellas personas con antecedentes de reacciones anafilácticas luego de la ingestión de huevo deben ser vacunadas solo ante una real necesidad y con grandes precauciones; si la alergia al huevo, pollo o derivados se manifiesta con fenómenos de menos envergadura, el riesgo de estos sujetos no está aumentado y pueden recibir la vacuna en forma habitual.

La vacuna contiene trazas de neomicina (25ug.), por lo que se contraindica en aquellas personas que han presentado reacciones alérgicas severas a esta droga usada por vía sistémica o tópica.

La alergia a la neomicina se manifiesta como una dermatitis de contacto (respuesta inmunológica mediada por células) más que por una reacción anafiláctica. Se presenta un nódulo o pápula pruriginosa y eritematosa a las 48-96 horas de haber recibido la vacuna; por eso el antecedente de una dermatitis de este tipo no es una contraindicación para recibir la vacuna.

La vacuna antiurliana a virus vivos atenuados no contiene penicilina.

Administración de gammaglobulinas

La aplicación de la vacuna debe ser diferida hasta aproximadamente tres meses después de la administración de una gammaglobulina, ya que los anticuerpos pasivos vehiculizados pueden interferir con la respuesta inmunológica a la vacuna.

Enfermedades febriles severas

No se debe aplicar la vacuna hasta definir el diagnóstico y la evolución de la enfermedad.

Los cuadros febriles leves no son una contraindicación para la administración de la vacuna.

Conducta ante brotes epidémicos

A. Grupos familiares o guarderías

Cuando aparece un caso probable de parotiditis en el grupo familiar o en una guardería, se produce una gran ansiedad en aquellos padres que no tienen antecedentes de haber padecido la enfermedad y han sido expuestos al caso índice.⁽⁴⁰⁾

Las pruebas de laboratorio para determinar la inmunidad de los adultos expuestos son costosas y a veces poco seguras. El uso de la gammaglobulina específica antiurliana, creada en un primer momento para prevenir la orquitis en pacientes con un cuadro clínico de parotiditis, ha demostrado su ineficacia para prevenir la infección por virus paperas; además su costo es elevado.⁽⁴¹⁾

La administración de vacuna a virus vivos atenuados a los padres expuestos probablemente no sea capaz de prevenir la infección parotídea debido a que (después de la inmunización) la elevación de los anticuerpos es lenta y el tiempo necesario para conseguir una respuesta inmunitaria efectiva frente a la vacuna excede el período de incubación de la parotiditis.⁽⁴²⁾

Sin embargo, es importante saber que a pesar de la historia negativa del adulto, la experiencia clínica indica que probablemente éste sea inmune (hay un 30% de los casos que cursan en forma subclínica).⁽⁴³⁾

Con respecto a los niños susceptibles en contacto con el caso de fiebre urliana, puede aplicárseles vacuna antiurliana, pero informando que probablemente no van a quedar protegidos si ya fueron contagiados; pero si no lo fueron evitarán la enfermedad transmitida por los casos contagiados del caso índice. Es decir que si se pudiera

vacunar a todos los contactos susceptibles, el brote tendría solo una generación más que el caso índice.

B. Conducta en unidades de internación

La presencia de un caso sospechoso de parotiditis en una unidad de internación sin sectores aislados obliga a seguir los siguientes pasos:⁽⁴⁴⁾

a) Confirmación del diagnóstico y el aislamiento del caso índice. Debe ser aislado y se deben tomar precauciones respiratorias dada la vía de transmisión de esta enfermedad.

b) Identificación de los pacientes susceptibles, para determinar así el grupo de riesgo.

Se considera susceptible a todo aquel paciente que no haya recibido vacuna antiparotídea o que no haya padecido la enfermedad.

Dado que la vacuna antiparotídea no forma parte del calendario nacional de inmunizaciones de la mayor parte de los países de América Latina, es poco probable hallar antecedentes de vacunación; por otra parte la historia previa de enfermedad no asegura que ésta se haya debido al virus de fiebre urliana o a otros virus que causan un cuadro clínico semejante.

Con estas limitaciones, en el grupo de pacientes susceptibles se averiguará la patología motivo de la internación y la fecha probable de alta.

La fiebre urliana contagia desde 48 horas antes de la aparición de la tumefacción (excepcionalmente hasta cinco días antes); por lo tanto cualquiera de los susceptibles puede empezar a cursar su período mínimo de incubación (doce días) dos días antes de la detección del caso índice, y podría comenzar a su vez a contagiar diez días después. Por motivos de seguridad en el manejo epidemiológico de la sala, se considera un día menos para el comienzo del período de contagio, es decir que queda así establecido un "período libre" que es de nueve días en el cual ninguno de los susceptibles contagiados puede a su vez contagiar. Si el número de pacientes susceptibles no es muy elevado y la fecha probable de alta coincide con el período libre, la unidad de internación puede permanecer abierta a todo tipo de pacientes, aun susceptibles a la fiebre urliana.

En ese caso se debe tener la precaución de que al final del período libre no quede en la unidad ningún paciente susceptible que haya podido contagiarse del caso índice.

Si el número de susceptibles es muy alto y su fecha probable de alta es posterior al final del período libre, sería conveniente no internar en la unidad nuevos susceptibles hasta 28 días después de la tumefacción del último caso de fiebre urliana o hasta que puedan ser aislados todos los contactos susceptibles.

REFERENCIAS

- 1) Hodes D., Brunell P.A., "Mumps antibody, placental transfer and disappearance during the first years of life", *Pediatrics* 45: 99, 1970.
- 2) Brunell P.A., Brickman A., O'Hare D. *et al.*, "Ineffectiveness of isolation of patients as a method of preventing the spread of mumps: failure of the mumps skin-test to predict immune status", *N. Engl. J. Med.* 279: 1357, 1968.
- 3) Reed D., Brown G., Meirick R. *et al.*, "A mumps epidemic on St. George Island, Alaska", *JAMA* 199: 967, 1967.
- 4) Brickman A., Brunell P.A., "A susceptibility of medical students to mumps: comparison of serum neutralizing antibody and skintest", *Pediatrics* 48: 447, 1971.
- 5) Meyer M.D., Stiffer W.C., Yoseph Y.M., "Evaluation of mumps vaccine given after exposure to mumps with special reference to the exposed adults", *Pediatrics* 37: 304, 1966.
- 6) Shehab Z.M., Brunell P.A., Cobb E., "Epidemiological standardization of test for susceptibility to mumps", *J. Infect. Dis.* 149: 810, 1984.
- 7) Azimi P.H., Cramblett H.G., Haynes R.E., "Mumps meningoencephalitis in children", *JAMA* 207: 509-512, 1969.
- 8) Winter J. *et al.*, "Notes of mumps meningoencephalitis, some features in 199 cases in children", *Clin. Pediatr.* 8: 373, 1969.
- 9) Beard C.M., Benson R.C., Kelalis P.P. *et al.*, "The incidence and outcome of mumps orchitis in Rochester, Minnesota, 1935-1974", *Mayo Clinic. Proc.* 52: 3, 1977.
- 10) Levitt L.P., Mahoney D.H., Casey H.L. *et al.*, "Mumps in a general population", *Am. J. Dis. Child* 120: 134, 1970.
- 11) Voceri M., Sahikainen E.A., Peltonen T., "Perceptive deafness in connection with mumps. A study of 298 servicemen suffering from mumps", *Acta Oto-laryngol* 55: 231, 1962.
- 12) Dacon-Vontetakis C. *et al.*, "Diabetes mellitus following mumps", *Am. J. Dis. Child.* 127: 890, 1974.
- 13) Helmke K., Otten A., Willems W.R. *et al.*, "Islet cell antibodies and the development of diabetes mellitus in relation to mumps infection and mumps vaccination", *Diabetologia* 29: 30, 1986.
- 14) Gold H.E., Boxerbaum B., Leslie H.Y., "Mumps arthritis", *Am. J. Dis. Child* 116: 547, 1966.
- 15) Yones J.F., Ray C.G., Fulginitil U.A., "Perinatal mumps infection", *J. Pediatr.* 96: 912, 1980.
- 16) Popow-Kraupp T., Kundi M., Ambrosch F. *et al.*, "A controlled trial for evaluating two live attenuated mumps-measles vaccines (Urabe Am-Schwarz and Jeryl Lynn-Moraten in young children)", *J. Med. Virol.* 18: 69, 1986.
- 17) Wilkins J., Williams F.F., Wehrle P.F., "Infants responses to live attenuated Jeryl Lynn mumps vaccines", *Am. J. Dis. Child.* 124: 66, 1972.
- 18) Kim-Farley R., Doster S., Stetler S. *et al.*, "Clinical mumps vaccine efficacy Ohio", *Am. J. Epidemiol.* 121: 593, 1985.
- 19) Bottiger M., Christenson B., Strandell A., Romanus V., "Vaccination with a combined vaccine against measles, mumps and rubella aiming at elimination of the three diseases", *Rev. Biol. Stand* 65: 37, 1986.
- 20) Weibel R.E., Bynak E.B., Mc Lean A.A. *et al.*, "Persistence of antibody in human subjects for 7 a 10 years following administration of combined live attenuated measles, mumps and rubella virus", *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 165: 260, 1980.
- 21) Weibel R.E., Carlson A.J., Villarejos V.M. *et al.*, "Clinical and laboratory studies on combined live measles, mumps and rebella vaccines using RA 27/3 rubella virus", *Proc. Exp. Biol. Med.* 165: 323, 1980.
- 22) Lerman S.Y., Bollinger M., Brunkin J.M., "Clinical and serologic evaluation of measles, mumps and rubella (HPV 77:DE-SY RA 27/3) virus vaccine, single and in combination", *Pediatrics* 68: 18, 1981.
- 23) Stobes Y., Weibel R.E., Villarejo V.M. *et al.*, "Trivalent combined measles mumps-rubella vaccine: Findnigs in clinical and laboratory studies", *JAMA* 218: 57, 1971.
- 24) Andreé F.F., Pectermans J., "Effect of simultaneous administration of live measles vaccine on the 'take rate' of live mumps vaccine", *Dev. Biol. Stand.* 65: 101, 1986.
- 25) Taylor Wiedeman J., Novelli V.M., Brunell P. *et al.*, "Combined measles, mumps, rubella and varicela vaccine in children", *Pediatr. Res.* 19 (part 2): 306 A, 1985.
- 26) Albeter A., Baber L., Starr S. *et al.*, "Combination measles, mumps, rubella and varicela vaccine", *Pediatrics* 76 (supl.) 742, 1986.
- 27) Freeman R., Hambling M.H., "Serological studies on 40 cases of mumps virus infection", *J. Clin. Patol.* 33: 28, 1980.
- 28) Black F.L., Houghton W.Y., "The significance of mumps hemagglutination inhibition titers in normal populations", *Am. J. Epidemiol.* 85: 101, 1976.
- 29) Mortimer P.P., "Mumps prophylaxis in the light of a new test for antibody", *Br. Med. J.* 2: 1523, 1978.
- 30) Chiba Y., Dzierba Y.C., Morag. A.S. *et al.*, "Cell-mediated immuned response to mumps virus infection in man", *J. Immunol.* 116: 12, 1976.
- 31) St Geme J.W., Yamanchi T. *et al.*, "Immunologic significance of the mumps virus skin test in infants-children and adults", *Am. J. Epidemiol.* 101: 253, 1975.
- 32) Tsutsumi H., Chiba J., Wataru A. *et al.*, "T-cell mediated egtotoxic response to mumps in humans", *Infect Immunol.* 30: 129, 1980.
- 33) "Immunization practices advisory committee mumps vaccine", *MMWR* 31: 617, 625, 1982.
- 34) CDC, "Mumps outbreak. New Jersey", *MMWR* 33: 421, 427, 1984.
- 35) CDC, "Efficacy of mumps vaccine. Ohio", *MMWR* 32: 391, 397, 1983.
- 36) CDC, "Mumps surveillance". July 1974 Dec. 1976. Issued July 1978.
- 37) Gumbo P., "A typical mumps may occur after immunization", *JAMA* 243: 2374, 1980.
- 38) Kane Sabi T., Baba K., Tsuda N., Tabahaski M., "Protection of mumps in children with various underlying disease: application of a live attenuated mumps and trivalent measles-mumps-rubella vaccines in these children", *Biken J.* 29: 63, 1986.
- 39) Peltola H., Heinonen O.P., "Frequency of true-adverse reactions to measles mumps-rubella-vaccine. A double-blind placebo controlled trial in twins", *Lancet* 26: 1): 939, 1986.
- 40) Brunell P.A., Brickman A., O'Hare D. *et al.*, "Infect-

tiveness of isolation of patients as a method of preventing the spread of mumps: failure of the mumps skin-test to predict immune status N. Engl.", *J. Med.* 279: 1357, 1968.

41) Reed D., Brown G., Mervick R. *et al.*, "A mumps epidemic on St George Island Alaska", *JAMA* 199: 967, 1967.

42) Brunell P.A., Brickman A., Steinberg S., "Evaluation of a live attenuated mumps vaccine (Jeryl-Lynn): observation on the optimal time for testing serologic-response", *Am. J. Dis. Child.* 118: 435, 1969.

43) Eddins D.L., "Indicators of immunization status. 17th Immunization Conference Proceedings, US Department of Health and Human Services, Public Health Service. Atlanta", *Center for Disease Control*. May 18-19 p. 47-55, 1982.

44) Comité de Infecciones del Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, "Enfermedades infecciosas en salas generales: conductas epidemiológicas", *Rev. Hospital de Niños (Bs. As.)* XIX (74): 96, 1971.

10. VACUNA ANTIHEMOPHILUS INFLUENZAE B

Eduardo López*

Introducción e historia

El *hemophilus influenzae* provoca una alta morbi-mortalidad, especialmente en lactantes e infantes. Fue descubierto en 1892 por Pfeiffer quien creyó que era el agente etiológico de la gripe y durante tres decenios así fue considerado. En 1919, durante la gran pandemia de influenza, se demostró que el *haemophilus* formaba parte de la flora del tracto respiratorio superior, pero que no producía la influenza.

En 1920 Winslow lo denominó *hemophilus influenzae* para destacar los requerimientos de factor x y v que este germen necesita. Margaret Pitman definió los dos grupos clásicos de *H. influenzae*: organismos capsulados y no capsulados, caracterizó los distintos serotipos (a, b, c, d, e, f) y demostró que los organismos capsulados eran los tipos que se aislaban en las meningitis y bacteriemias en pacientes pediátricos mientras que las cepas no capsuladas se aislaban de cultivos del tracto respiratorio.⁽¹⁾ Posteriormente se efectuaron diversos avances en el conocimiento de la fisiopatogenia y terapéutica de las enfermedades que esta bacteria provoca; así se demostró que los cuadros meníngeos en los niños pequeños dependían de la ausencia de anticuerpos bactericidas,⁽²⁾ y que la actividad bactericida del suero dependía básicamente de los anticuerpos anticapsulares.⁽³⁾⁽⁴⁾

Microbiología

El *H. influenzae* es un cocobacilo pequeño, inmóvil, gram negativo, no esporulado; es un parásito estricto del ser humano y reside principalmente en el tracto respiratorio superior.

Para su crecimiento requiere de la presencia de los factores x y v. El factor X es termoestable, contiene pigmentos férricos y su función es fundamental en la

cadena de transporte de electrones. El factor v es una coenzima termolábil. Ambos factores están presentes en los eritrocitos, que los liberan cuando son destruidos por el calor.

El *Haemophilus influenzae* es un germen aeróbico o anaeróbico, facultativo y en general crece mejor en atmósferas con 5-10% de bióxido de carbono (co). Las cepas capsuladas, que son una pequeña minoría dentro del total de los gérmenes distinguidos en la naturaleza, crecen como colonias mucoides, de 3-4 mm. La presencia de la cápsula y su estructura molecular es lo que permitió clasificar las cepas capsuladas en grupos a, b, c, d, e, f. La cápsula es una estructura polisacárida que consiste en un polímero de ribosa, ribitol y fosfato unidos por uniones 1-1 de puentes de 3'-5' diésteres fosfóricos. Los diferentes grupos se diferencian entre sí por los azúcares y por estos puentes.⁽⁵⁾

El *H. influenzae* tipo b es el que se aísla con mayor frecuencia del líquido cefalorraquídeo, la sangre, el líquido articular y de la nasofaringe. El tipo e es el que se aísla en segundo término de la nasofaringe. En cuanto a su virulencia, desde el punto de vista clínico, el orden sería: b, a, f, e, d y c.⁽⁶⁾ La presencia de la cápsula es lo que permitió el desarrollo de técnicas inmunológicas para un diagnóstico rápido tales como la contraelectroforesis o test de aglutinación del látex.

Hay otras estructuras celulares que son importantes dentro de la fisiopatogenia y los cuadros clínicos que provoca el *H. influenzae*; se resumen en el Cuadro 1.

Patogenia e inmunología

La enfermedad generalizada por *H. influenzae* tipo B requiere la adhesión y la reproducción del germen en la mucosa del tracto respiratorio superior (epitelio respiratorio de la nasofaringe) y posterior bacteriemia.⁽⁷⁾ El porcentaje de niños sanos que poseen el microorganismo en cultivo de nasofaringe es de no más del 5%; sin embargo la tasa de ataque en los portadores es 100 veces mayor que en los no portadores. Los factores que definen que un niño permanezca como portador y otro adquiera

* Médico pediatra. Infectólogo. Médico de la Unidad de Infectología. Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez. Buenos Aires. Argentina.

la enfermedad son desconocidos. Entre los que se postulan figuran: a) la presencia de *Escherichia coli* K100 en el tracto digestivo, cuya cápsula es idéntica a la del *Hemophilus B*; los pacientes con enfermedad invasiva por *H. influenzae* "B" son portadores fecales de este serotipo de *E. coli*, mientras que los controles son raramente colonizados por el serotipo (17% versus 0 a 2%); b) producción de respuesta con Ig A a la cápsula del *H. influenzae* "B" que actuaría como un anticuerpo bloqueante, lo cual facilitaría la penetración del microorganismo en el torrente sanguíneo.

La penetración del *Haemophilus* en el torrente sanguíneo se efectúa a través de los vasos linfáticos, quizás transportado por las células polimorfonucleadas.⁽⁸⁾ En pruebas con animales los microorganismos comienzan a ser detectados en sangre de 12 a 24 horas después de su inoculación intramuscular.

Cuando la bacteriemia alcanza niveles del orden de diez microorganismos/ml se produce embolización en los órganos blancos: meninges, articulaciones, pleura, pulmón y pericardio;⁽⁹⁾ la penetración en las meninges es la más frecuente y se efectúa a través de los plexos coroides.

Quizás el hallazgo más llamativo desde el punto de vista epidemiológico es la enorme susceptibilidad de los niños pequeños para adquirir la enfermedad invasiva; esto ocurre tanto en el ser humano como en los animales de experimentación. La causa más aceptada para esta notable susceptibilidad es la ausencia de actividad bactericida del suero y especialmente los anticuerpos dirigidos al polirribosfato capsular.⁽¹⁰⁾⁽¹¹⁾⁽¹²⁾ Estos anticuerpos son adquiridos por el ser humano entre los 2 y los 5 años de edad. Durante el período neonatal, los niños reciben parte de los anticuerpos maternos que desaparecen antes de los seis meses;⁽²⁾ por lo que la mayoría de las infecciones graves por *H. influenzae* "B" ocurren entre los 6 meses y los 2 años de edad. Con la alimentación materna, el lactante recibe anticuerpos contra el polirribosfato capsular (sobre todo del tipo IgA) que son protectores.⁽¹³⁾⁽¹⁴⁾

No hay un amplio conocimiento acerca de los diferentes tipos y subclases de IgG como respuesta a la infección natural y a la enfermedad, aunque está demostrado que los anticuerpos que se producen contra el polirribosfato capsular son de tipo IgA, IgM e IgA, ya sea durante la enfermedad o como respuesta a la vacunación.⁽¹⁵⁾⁽¹⁶⁾

La respuesta de anticuerpos contra el polirribosfato capsular del *H. influenzae* tipo B está directamente relacionada con la edad: así el 75% de los niños mayores de 18 meses responden con títulos de anticuerpos cuatro veces más altos que los pacientes menores de esa edad que solo lo hacen en un 15% cuando padecen bacteriemias por *H. influenzae* tipo B.⁽¹⁶⁾

Se ha postulado que algunos factores genéticos puedan predisponer a la enfermedad por *H. influenzae* B especialmente su forma masiva; se considera que los niños con HLA-B12 positivo son más propen-

so a las formas sistémicas; sin embargo los estudios de Granoff en niños con meningitis o epiglotitis no mostraron diferencias significativas en los antígenos HLA-A, HLA-B o HLA-DR.⁽¹⁷⁾

Epidemiología

El hombre es el huésped natural de *H. influenzae*. Cepas no capsuladas de este microorganismo colonizan normalmente el tracto respiratorio superior en el 60 al 90% de los niños normales, sobre todo en nariz y fauces. En cambio, menos del 5% (1-5%) de los niños sanos son colonizados por cepas de *H. influenzae* tipo B; esta colonización es nula durante los primeros cinco meses pero va aumentando paulatinamente hasta alcanzar alrededor del 5% en el cuarto-quinto año de vida. Esta colonización no está en relación con la raza, sexo y nivel socioeconómico.⁽¹⁸⁾ El índice de colonización es mayor en comunidades cerradas tales como guarderías, compañeros de aula de un caso índice, convivientes.⁽¹⁹⁾⁽²⁰⁾

Se considera que la incidencia de meningitis por *H. influenzae* tipo B en menores de cinco años de edad oscila entre 20 y 69 por 100.000; es la etiología más frecuente de meningitis aguda purulenta en la infancia (casi el 50%).⁽²¹⁾

En la Argentina, la meningitis por *H. influenzae* tipo B en pacientes pediátricos representa el 45% del total, y el 80% ocurre en menores de 2 años de edad.⁽²²⁾

Adicionalmente ocurren entre 23 y 60 casos por año de formas graves no meningíticas por cada 100.000 niños menores de 5 años de edad;⁽²³⁾⁽²⁴⁾ se estima que 1 de cada 200 niños puede padecer antes de los 5 años una enfermedad grave o invasora por *H. influenzae* tipo B.

Los factores de riesgo a tener en cuenta están registrados en el Cuadro 2.

Espectro clínico de la enfermedad por *H. influenzae* tipo B

Está más allá de los objetivos de este capítulo la descripción detallada de las manifestaciones clínicas de este germen ya que el cuadro sindrómico es común a diversas etiologías. Sin embargo, podemos clasificar estas patologías en dos grandes grupos:

- a) las formas graves o invasivas
- b) las formas locales, primariamente más benignas.

En el Cuadro 3 se puede observar esta clasificación.

Las formas locales, si bien en general no son bacteriémicas, pueden ocasionalmente dar septicemias con embolización secundaria en otros órganos tales como meninges, articulaciones, etc. Las otitis medias agudas por *H. influenzae* son provocadas por *H. influenzae* no B en el 90-95% de los casos y el tipo B es responsable de solo el 5-10% de los casos, pero la tendencia a provocar bacteriemia es 30 a 40 veces mayor en este último tipo.

Ya se vio que el 80% de las meningitis ocurre en niños menores de 2 años,⁽²²⁾ esto contrasta con la epiglottitis que ocurre en el 80% de los casos en mayores de 2 años,⁽²⁵⁾ con bacteriemia en el 90% de los casos. Con respecto a la celulitis, cabe mencionar que en el 75% de los casos afecta cara, cuello y cabeza, y la localización bucal ocurre invariablemente en niños menores de 1 año y habitualmente en niños que reciben alimentación con mamadera.

Vacuna a partir del polisacárido capsular

Para la producción de vacunas el polisacárido del *H. influenzae* B que es químicamente fosfato de polirribosil-ribitol, se extrae a partir de caldos de cultivos de *H. influenzae* B, específicamente del sobrenadante.⁽²⁶⁾⁽²⁷⁾ A partir de esta extracción, el polisacárido se estabiliza en sucrosa, se esteriliza por filtración y se liofiliza. La Administración de Drogas y Alimentación de los Estados Unidos ha establecido los siguientes requerimientos mínimos para estas vacunas:

- a) Menos del 1% de contaminación de proteínas y ácidos nucleicos bacterianos.
- b) Muy bajo nivel de endotoxinas.
- c) Un grado de pureza medido en porcentaje de ribosa (> 32%) presente en el liofilizado.
- d) Peso molecular menor de 0,30 Kd medido en columna de sefaroza-4B.

La dosis de vacuna contiene 25 ng de polisacárido capsular purificado por cada 0,5 ml de la solución inyectable. Es estable a temperatura de heladera (2-8 C) por un año. No debe ser congelada. La vacuna se aplica subcutánea o intramuscular.

Inmunorrespuesta de acuerdo con la edad

Diversos estudios demostraron que la vacuna no era inmunogénica en niños menores de 18 meses de edad y que no era muy consistente en niños entre 18 y 24 meses de edad.⁽²⁸⁾⁽²⁹⁾⁽³⁰⁾⁽³¹⁾ En el estudio efectuado en Finlandia por Peltola y colaboradores sobre la prevención de bacteriemia por *H. influenzae*, si bien se demostró un nivel de pre-

vencción del 90% en niños de 18 y 71 meses, el número de vacunados entre 18 y 23 meses fue muy pequeño como para establecer si era eficaz en este grupo de edad.⁽³²⁾ En cambio, en los niños mayores de 23 meses la vacuna demostró ser eficaz e inmunogénica.⁽²⁹⁾⁽³¹⁾⁽³²⁾ En más estudios realizados en Finlandia,⁽³²⁾ alrededor del 90% de los niños de 24 meses o más mostraron títulos de anticuerpos contra el polisacárido capsular de más de 1 ug/ml, que es el nivel que se considera protector.

Estas investigaciones fueron la base para la introducción de la vacuna en los Estados Unidos. Sin embargo, diversos estudios realizados luego de la comercialización de la vacuna no pudieron reproducir los resultados de los estudios efectuados en Finlandia, específicamente en lo referente al nivel de protección de los niños entre 18 y 24 meses. Además, el nivel de respuesta inmunológica y por lo tanto su eficacia, fue menor en los niños americanos que en los de Finlandia;⁽³¹⁾⁽³³⁾ incluso en estudios efectuados en Minnesota se informó ausencia de eficacia y un ligero aumento de las infecciones por *H. influenzae* B en los niños que recibieron la vacuna.⁽³⁴⁾ Investigaciones efectuadas por el CDC en guarderías demostraron una eficacia global del 45% en niños de 18 a 59 meses;⁽³⁵⁾ otros trabajos efectuados por Black y colaboradores con una metodología de análisis de caso/control mostraron una eficacia del 69%.⁽³⁶⁾ Murphy y colaboradores hallaron una eficacia del 88%.⁽³⁷⁾ Como se puede observar del análisis de los diversos estudios, la eficacia global de este tipo de vacuna es de alrededor del 50-60% con extremos desde valores negativos hasta muy buenos. Estas diferencias en cuanto a eficacia no han podido ser claramente explicadas; se supone que podría haber diferencias en la respuesta inmune a la vacunación debido a variaciones genéticas en el huésped;⁽⁴⁰⁾ o distintos patrones inmunológicos por previa exposición a antígenos bacterianos de la flora fecal, que dan reacción cruzada con el antígeno capsular de *H. influenzae* "B".⁽³⁹⁾ También otra posible explicación podría referirse a diferencias en la susceptibilidad de cepas de *H. influenzae* tipo B de ser lisados u opsonizados por el complemento y anticuerpos.⁽⁴⁰⁾

Persistencia de la inmunidad de la vacuna con polisacárido capsular

La duración de la inmunidad está relacionada con la edad: en los niños vacunados de más de 3 años de edad se encontraron títulos protectores de anticuerpos al cabo de tres años, mientras que los niños de entre 24 y 35 meses tenían títulos protec-

tores al cabo de dieciocho meses pero desaparecían a los 3 años; en aquellos niños que recibieron la vacuna entre los 18 y los 23 meses los niveles de anticuerpos a los tres años no eran prácticamente diferentes de los del grupo control.⁽³⁰⁾ Estos datos plantearon la alternativa de tener que repetir la vacunación a los niños que la recibieron antes de los 24 meses como un medio para asegurar la protección;⁽³⁰⁾⁽³²⁾ recientemente Pichichiero efectuó un estudio revacunando a niños que recibieron la primera vacunación entre los 18 y los 20 meses y logró una excelente respuesta inmunológica, descartando, además, la excentricidad de la tolerancia inmunológica.⁽⁴¹⁾

La respuesta inmunológica es menor en pacientes inmunosuprimidos.

La respuesta inmunológica a la vacuna es de tipo IgG, IgM e IgA; sin embargo, hay una mayor proporción de producción del tipo IgM; algunos autores sugieren que estos anticuerpos son menos activos que los tipos IgG.⁽¹³⁾

Vacunas conjugadas

Teniendo en cuenta que la vacuna de polisacárido capsular es muy poco inmunogénica en niños menores de 2 años (que es el período de mayor riesgo de enfermedad) se han desarrollado una serie de vacunas contra el polisacárido capsular del *H. influenzae* "B" llamadas conjugadas. Estas vacunas tienen las siguientes características:

a) Tienen una proteína como transportador. Esta proteína se conjuga o se une por enlaces covalentes al polisacárido capsular, que en este caso actúa como hapteno.

b) Provocan una importante respuesta de las células T-facilitadoras (helper) que son reconocidas por los macrófagos.

c) Esta respuesta inmunológica ocurre también en niños menores de 2 años, particularmente en infantes.

d) Tiene respuesta inmunológica secundaria con importante actividad de la IgG B.

Diversos laboratorios han producido esta nueva generación de vacunas conjugadas; todos ellos utilizan al polisacárido como hapteno, aunque difieren en el tamaño del polisacárido, en la proteína transportadora y en el tipo de enlace.

Las proteínas transportadoras utilizadas son toxoide diftérico, membrana externa proteica, *Neisseria meningitidis*, toxoide tetánico, toxina difteria mutada no tóxica.

De todos los productos que se han experimentado el único disponible hasta el momento es la vacuna conjugada con toxoide diftérico.

Esta vacuna fue desarrollada por Lance Gordon en 1984.⁽⁴³⁾ Combina el polisacárido capsular (más pequeño que el nativo u original) tratado con calor con el toxoide diftérico. Presenta una relación proteica transportadora/polímero de polisacárido 1,5 a 2/1. Ha sido ensayada y estudiada tanto en animales

como en humanos y se ha confirmado que estimula la producción de células T-dependientes⁽⁴³⁾ con la formación de anticuerpos opsonizantes, bactericidas y fijadores de complemento.⁽⁴⁴⁾ El uso de este conjugado en adultos voluntarios mostró una excelente respuesta de anticuerpos con niveles muy altos (200 ug/ml).

En niños de 16 a 30 meses de edad una sola dosis de 20 ug de polisacárido conjugado con toxoide diftérico produjo una respuesta inmunológica de 15 ug/ml en la mayoría de ellos.⁽⁴⁵⁾ Sin embargo, nuevamente se observaron variaciones en la respuesta inmunológica. Una o dos dosis no son prácticamente inmunogénicas en niños menores de 7 meses; pero hay una mejor respuesta cuando el niño recibe tres dosis. En dos estudios se demostró que en niños que recibieron la vacuna a los 3, 5 y 7 meses de edad los títulos antihemophilus subieron de menos de 0,15 ug/ml a 1,5 ug/ml después de la tercera dosis y se lograron niveles de más de 1 ug/ml en cerca del 50% de los vacunados.⁽⁴⁶⁾⁽⁴⁷⁾ En otro estudio se vacunó a niños a los 2, 4 y 6 meses junto con DTP en el miembro opuesto; al cabo de las tres dosis se lograron niveles de anticuerpos de más de 1 ug/ml en el 40% de los casos; sin embargo, estos anticuerpos disminuyeron significativamente al año de vacunación.⁽⁴⁸⁾ Posteriores estudios confirmaron la mayor respuesta del nivel de anticuerpos en los niños mayores de 7 meses.⁽⁴⁹⁾

En 1987 se efectuó un estudio que abarcó 60.000 niños menores de 6 meses; 30.000 niños que recibieron dosis de vacuna a los 3, 4, 6 y 14 meses de edad y 30.000 niños de la misma edad que actuaron como control. Si bien el período de seguimiento solo fue de nueve meses, el número de niños vacunados permitió estudiar el nivel de protección y eficacia de la vacuna; en los niños vacunados con tres dosis ocurrieron tres casos de enfermedad por *H. influenzae* "B" y veinte entre los no vacunados, por lo que se estima un nivel de eficacia del 87% (con un 95% intervalo de confianza de 50-96%).⁽⁵⁰⁾

En cuanto a la persistencia de los anticuerpos no hay una evaluación definitiva, pero al cabo de un año los niveles son significativamente más altos que en los niños no vacunados. Esto plantea, sin embargo, la posibilidad de tener que revacunar luego del año. Algunos trabajos sugieren que la respuesta de los niños vacunados entre los 2 y 17 meses con vacuna conjugada y revacunados diez a catorce meses más tarde tiene niveles similares a la de los adultos;⁽⁵¹⁾ esto significa que tal vez futuras exposiciones al *H. influenzae* "B" en los niños que recibieron vacuna conjugada podrían actuar como estímulo secundario y por lo tanto no sería necesaria la revacunación. No obstante se necesitan más estudios para confirmar estos hallazgos.

Indicaciones y dosis

La vacuna *antihemophilus influenzae* B es recomendada en forma rutinaria en los Estados Unidos, pero todavía no ha sido incluida en los programas de vacunación de los países latinoamericana-

nos. Con las vacunas no conjugadas el hecho de que recién a los dieciocho o veinticuatro meses comienza su acción efectiva en una edad en la que ya muchos niños han sufrido los problemas producidos por el germen, hace que se la considere de poca prioridad en un continente donde no han sido controladas otras enfermedades infecciosas.

Con la difusión de las vacunas conjugadas la actitud de las autoridades de salud, de los profesionales y de la comunidad puede cambiar y sería importante una evaluación de la posibilidad de que la vacuna *antihemophilus B* sea incluida en los calendarios oficiales de vacunación; posiblemente al mismo tiempo que la vacuna triple.

Para los Estados Unidos, la Academia Americana de Pediatría recomienda:

1) Vacunar con una dosis a los niños de 18 a 24 meses de edad con vacuna conjugada. Por el momento no se aconseja la revacunación de niños que recibieron una dosis de esta vacuna a esta edad o aun mayores.

2) A los niños que recibieron vacuna no conjugada entre 18 y 24 meses aplicar una dosis de vacuna conjugada.

3) A los niños mayores de 24 meses y hasta los 5 años de edad, no vacunados previamente, teniendo en cuenta situaciones epidemiológicas, se aconseja aplicarles una dosis de vacuna conjugada. Lo mismo a niños de 5 años o más con enfermedades inmunosupresoras.

4) Se recomienda especialmente la vacunación de aquellos niños que asisten a guarderías hasta los 5 años de edad.

5) Por el momento no se recomienda la vacunación de niños menores de 18 meses pero esto puede ser modificado dentro de muy poco tiempo con la difusión de estudios que demuestran la efectividad de vacunas conjugadas entre los 6 y los 18 meses. De la misma manera es posible que se

aconseje más de una dosis de vacuna como esquema básico.

6) La vacuna conjugada no es un sustituto de la vacuna antidiftérica.

Las vacunas no conjugadas pueden ser aplicadas por vía subcutánea o intramuscular. Las conjugadas solo por vía intramuscular.

Reacciones adversas por la vacuna antihemophilus B

Esta vacuna, como todas las producidas con antígenos polisacáridos, es extremadamente segura y casi siempre libre de reacciones adversas severas. De las vacunas no conjugadas se han distribuido más de 10.000.000 de dosis y en las pocas reacciones severas posvacunación comunicadas no se demostró una asociación causal clara.

El dato más concreto a este respecto es la aparición de algunos casos de enfermedad grave por *H. influenzae B* dentro de los siete días posteriores a la vacunación.⁽⁵²⁾⁽⁵³⁾ La vacuna no produce inmunidad protectora hasta por lo menos siete días posvacunación; por lo tanto pareciera que esos casos pueden haber sido consecuencia de la natural incidencia de la enfermedad. Además, algunos de ellos fueron niños con mayor riesgo de enfermar tales como síndrome de Down, reciente exposición al *H. influenzae "B"*, etcétera.

Con respecto a las reacciones adversas, éstas ocurren en alrededor del 5% de los vacunados. Las más comunes son fiebre y dolor.

Respecto de las vacunas conjugadas, después de 100.000 dosis aplicadas no se han comunicado efectos colaterales graves y solo se produjeron reacciones menores tales como dolor en el sitio de la inyección, eritema y febrícula. En un adulto fue descrito un caso de trombocitopenia.

CUADRO 1
Estructuras celulares, composición molecular. Su importancia

Estructura	Función	Composición	Importancia
IgA proteasas	enzimas	proteínas	factor de virulencia: cliva las cadenas pesadas de IgA en mucosas
fimbria o pili	adherencia	proteínas	hemoaglutina eritrocitos <i>in vitro</i> , adherencia a las mucosas, 88% del tipo B presentan estas fimbria
complejo lipo-polisacárido	endotoxina	lipopolisacárido	responsable de la coagulación intramuscular en los cuadros graves de <i>H. influenzae</i>
proteínas de la membrana externa		lipopolisacáridos y fosfolípidos	no se conoce con claridad
plásmidos	reproducción y genética bacteriana	a. nucleico (ADN)	albergan los mecanismos de resistencia bacteriana a ampicilina y cloranfenicol

CUADRO 2
*Enfermedad grave por *H. Influenzae* B. Factores de riesgo*

Factores ambientales	Factores de susceptibilidad individual
Concurrencia a guarderías (3 veces más frecuentes. ⁽²⁴⁾ Familia numerosa. Convivencia en grandes grupos cerrados; Hermanos en edad escolar; Nivel socioeconómico bajo.	Niños menores de 5 años; ausencia de alimentación materna; grupos raciales (esquimales, negros, indios americanos). Pacientes con deficiencias inmunológicas. Pacientes oncológicos; anemia drepanocítica; factores genéticos.

CUADRO 3
*Enfermedades producidas por el *H. Influenzae* B*

Formas graves o invasivas	Formas locales
meningitis septicemias neumonías y/o empiemas artritis sépticas epiglotitis celulitis pericarditis abscesos	otitis media conjuntivitis sinusitis bronquitis epididimitis osteomielitis infección urinaria

REFERENCIAS

- 1) Pittman M., "Variation and type specificity in the bacterial species *H. influenzae*", *J. Exp. Med.* 53: 471, 1933.
- 2) Fothergill L.D.; Wright J., "Influenza meningitis: the relation of age incidence to the bactericidal power of blood against the causal organism", *J. Immunol* 24: 273, 1933.
- 3) Anderson P.; Johnston R.B.; Smith D.H., "Human serum activities against *H. influenzae*", *B J. Clin. Invest.* 51: 31, 1972.
- 4) Johnston R.B. Jr.; Anderson P.; Rosen F.S. *et al.*, "Characterization of human immunity to polyribophosphate, the capsular antigen of *H. influenzae* type B", *Clin. Immunol. Immunopathol.* 1: 234, 1973.
- 5) Egan W.M.; Tsui F.P.; Zon G., "Structural studies of the *H. influenzae* capsular polysaccharides", en Sell S.A. y Wright P.F.(eds): *Haemophilus influenzae, epidemiology, immunology and prevention of disease*, Nueva York, Elsevier Biochemical, 1982.
- 6) Sutton A.; Schneerson R.; Kendal-Morris S. *et al.*, "Differential complement resistance mediates virulence of *Haemophilus influenzae* type b", *Infect. Immun.* 35:95, 1982.
- 7) Moxon E.R.; Smith A.L.; Averill D.R. *et al.*, "*H. influenzae* meningitis in rats following intranasal inoculation", *J. Infect. Dis.* 129: 154, 1974.
- 8) Rubin L.G.; Moxon E.R., "Pathogenesis of blood-stream invasion with *haemophilus influenzae* type b", *Infect. Immun.* 41: 280, 1983.
- 9) Gregorius F.K.; Johnson B.S.; Stern W.E. *et al.*, "Pathogenesis of hematogenous bacterial meningitis in rabbits", *J. Neurosurg.* 45: 561, 1978.
- 10) Steele N.P.; Munson R.S. Jr.; Granoff D.M. *et al.*, "Antibody-dependent alternative pathway killing of *H. influenzae* type b", *Infect. Immun.* 14: 882, 1976.
- 11) Newman S.L.; Waldo B.; Johnston R.B.Jr., "Separation of serum bactericidal and opsonizing activities for *H. influenzae* type b", *Infect. Immun.* 8: 488, 1973.
- 12) Norden C.W., "Prevalence of bactericidal antibodies to *H. influenzae* type b", *J. Infect. Dis.* 130: 489, 1974.
- 13) Robins J.B.; Parke J.C.Jr.; Schneerson R. *et al.*, "Quantitative measurement of 'natural' and immunization-induced *H. influenzae* type b capsular polysaccharide antibodies", *Pediatr. Res.* 7: 103, 1973.
- 14) Pichichiero M.E.; Hall C.B.; Insel R.A., "A mucosal antibody response following systemic *Haemophilus influenzae* type b infection in children", *J. Clin. Invest.* 67: 1482, 1981.
- 15) Schreiber J.R.; Barrus U.; Cates K.L. *et al.*, "Functional characterization of human IgB, IgG and IgA antibody directed to the capsule of *H. influenzae* type b", *J. Infect. Dis.* 153: 8, 1986.
- 16) Kayhty H.; Jousimies-Somer H.; Peltola H. *et al.*, "Antibody response to capsular polysaccharides of groups A and C *Neisseria meningitidis* and *H. influenzae* type b during bacteriemic disease", *J. Infect. Dis.* 143: 32, 1981.
- 17) Granoff D.M.; Boies E.G.; Squires J.E. *et al.*, "Histocompatibility leukocyte antigen and erythrocyte MNSS specificities in patients with meningitis or epiglottitis due to *H. influenzae* type b", *J. Infect. Dis.* 149: 373, 1984.
- 18) Smith A.L.; Daum R.S.; Scheifele *et al.*, "Pathogenesis of *H. influenzae* meningitis", en Sell S.H. y Wright P.F.(eds): *Haemophilus influenzae, epidemiology, immunology and prevention of disease*, Nueva York, Elsevier Biomedical, 1982.
- 19) Granoff D.M.; Gilsdorf J.; Gessert C.E. *et al.*, "*H. influenzae* type b in a day care center. Relationship of nasopharyngeal carriage to development of anticapsular antibody", *Pediatrics* 65: 66, 1980.
- 20) Michaels R.H.; Norden C.W., "Pharyngeal colonization with *H. influenzae* type b: a longitudinal study of families with a child with meningitis or epiglottitis due to *H. influenzae* type b", *J. Infect. Dis.* 136: 222, 1977.
- 21) Fraser D.W., "*H. influenzae* in the community and the home", en Sell S.H. y Wright P.F.(eds): *Haemophilus influenzae, epidemiology, immunology and prevention of disease*, Nueva York, Elsevier Biomedical, 1982.
- 22) Bodino J.A.; López E.L., "Meningitis agudas purulentas en pediatría", *Premio de la Sociedad Argentina de Pediatría*, Sep. 1988.
- 23) Granoff D.M.; Basdem M., "*H. influenzae* infection in Fresno County, California: a prospective study of the effects of age, race and contact with a case on incidence of disease", *J. Infect. Dis.* 140: 40, 1980.
- 24) Istre G.R.; Conner J.S.; Broome C.V. *et al.*, "Risk factors for primary invasive *H. influenzae* disease: increased risk from day care attendance and school age household members", *J. Pediatr.* 106: 190, 1985.
- 25) Dajani A.S.; Asmal B.I.; Thirumoothi M.C., "Systemic *Haemophilus influenzae* disease: an overview", *J. Pediatr.* 94: 355, 1979.
- 26) Rodriguez L.P.; Schngerson R.; Robbins J.B., "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.* 112: 649, 1974.
- 27) Anderson P.; Smith D.H., "Isolation of the capsular polysaccharide from culture supernatant of *H. influenzae* type b", *Infect. Immun.* 15: 472, 1977.
- 28) Makela P.H.; Peltola H.; Kayhty H. *et al.*, "Polysaccharide vaccines of group A *Neisseria meningitidis* and *H. influenzae* type b: a field trial in Finland", *J. Infect. Dis.* 136 (suppl): 543, 1977.
- 29) Smith D.H.; Peter G.; Ingram D.L. *et al.*, "Responses of children immunized with the capsular polysaccharide of *H. influenzae* type b", *Pediatrics* 52: 637, 1973.
- 30) Kayhty H.; Karanko O; Peltola H. *et al.*, "Scrum antibodies after vaccination with *H. influenzae* type b capsular polysaccharide and response to reimmunization: no evidence of immunological tolerance or memory", *Pediatrics* 74:857, 1984.
- 31) Daum R.S.; Granoff D.M., "A vaccine against *haemophilus influenzae* type b", *Pediatr. Infect. Dis.* 1985; 4: 355, 1985.
- 32) Peltola H.; Kayhty H.; Virtanen M. *et al.*, "Prevention of *H. influenzae* type b bacteriemic infections with the capsular polysaccharide vaccine", *N. Engl. J. Med.* 310: 1566, 1984.
- 33) "Report of the Committee on infectious diseases:

H. influenzae type b conjugate vaccine", *Pediatrics* 81: 908, 1988.

34) Osterholm M.T.; Rambeck J.H.; White K.E. *et al.*, "Lack of protective efficacy (PE) and increased risk of disease within 7 days after vaccination associated with H. influenzae type b (Hib) polysaccharide (PS) vaccine use in Minnesota", Abstract 318, Nueva York. Presented at the 27th meeting. 1987.

35) Harrison L.H.; Broome C.V. Hightower A.W. *et al.*, "A day care-based study of the efficacy of Haemophilus b polysaccharide vaccine", *JAMA* 260: 1413, 1988.

36) Black S.B.; Shinefeld H.R.; Hiatt R.A. *et al.*, "Efficacy of Haemophilus influenzae type b capsular polysaccharide vaccine", *Pediatr. Infect. Dis.* 7: 149, 1988.

37) Murphy T.V.; Shapiro E.D.; Wald E.R., "The protective effect (PE) of Haemophilus influenzae type b (HIB) polysaccharide vaccine (PV)", Abstracts 317, Nueva York. Presented at the 27 ICAAC meeting, 1987.

38) Granoff D.M.; Sheetz K.; Rambeck J.H. *et al.*, "Investigation of potential host and bacterial factors contributing to lack of haemophilus vaccine efficacy in Minnesota", *Pediatr. Res.* 23: 354 A, 1988.

39) Ginsburg C.M.; McCracken G.H. Schngerson R. *et al.*, "Association between cross-reacting Escherichia coli K100 and disease caused by Haemophilus influenzae type b", *Infect. Immun.* 22: 339, 1978.

40) Stull T.L.; Jacobs R.F.; Haas J.E. *et al.*, "Human serum bactericidal activity against Haemophilus influenzae type b", *J. Gen. Microbiol.* 130: 665, 1984.

41) Pichichero M.E.; Bracikowski A.; Sullivan R. *et al.*, "Haemophilus influenzae b polysaccharide revaccination: a continued role for the unconjugated vaccine", *Pediatr. Infect. Dis. J.* 8: 20, 1988.

42) Siber G.R.; Witzman S.A.; Aisenberg A.C., "Antibody response of patients with Hodgkin disease to protein and polysaccharide antigens", *Rev. Infect. Dis.* 3 (suppl): 5144, 1988.

43) Gordon L.K., "Characterization of a hapten-carrier conjugate vaccine: H. influenzae-diphtheria conjugate vaccine", en Chanock R.M., Lernr R.A.(eds): *Modern approaches to vaccines*, Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, N.Y. 1984.

44) Lepow M.L.; Samuelson J.S.; Gordon L.K., "Safety and immunogenicity of H. influenzae type b polysaccharide-diphtheria toxoid conjugate vaccine in adults", *J. Infect. Dis.* 150: 402, 1984.

45) Berkowitz C.D.; Ward J.I.; Meter K. *et al.*, "Evaluation of the safety and immunogenicity of H. influenzae type b polysaccharide and polysaccharide-diphtheria toxoid conjugate vaccines in children 15 to 24 months of age", *J. Pediatr.* 110: 509, 1987.

46) Eskola J.; Kayhty H.; Peltola H. *et al.*, "Antibody levels achieved in infants by a course of H. influenzae type b polysaccharide/diphtheria toxoid conjugate vaccine", *Lancet* 1: 1184, 1985.

47) Zahradnik J.M.; Gordon L.K., "Augmented antibody (AB) responses in infants administered a new H. influenzae type b capsular polysaccharide (PRP) diphtheria toxoid conjugate vaccine (PRP-D)", *Pediatr. Res.* 18: 287 A, 1984.

48) Ward J.; Berkowitz C.; Pessetti J. *et al.*, "Enhanced immunogenicity in young infants of a new H. influenzae b (HIB) capsular polysaccharide (PRP)-diphtheria toxoid (D) conjugate vaccine", *Pediatr. Res.* 18: 287 A, 1984

49) Lepow M.L.; Samuelson J.S.; Gordon L.K., "Safety and immunogenicity of Haemophilus influenzae type b polysaccharide diphtheria toxoid conjugate vaccine in infants immunized at 9 to 15 months of age", *J. Pediatr.* 107: 346, 1985.

50) Eskola J; Peltola H.; Takala A.K. *et al.*, "Efficacy of Haemophilus influenzae type b polysaccharide-diphtheria toxoid conjugate vaccine in infancy", *N. Engl. J. Med.* 317: 717, 1987.

51) Weinberg G.A.; Einhorn M.S.; Lenoir A.A., "Immunologic priming to capsular polysaccharide in infants immunized with Haemophilus influenzae type b polysaccharide-Neisseria meningitidis outer membrane protein conjugate vaccine", *J. Pediatr.* 111: 22, 1987.

52) Murphy T.U., "Haemophilus b polysaccharide vaccine: Need for continuing assessment", *Pediatr. Infect. Dis.* 6: 701, 1987.

53) Granoff D.M.; Osterholm M.T., "Safety and efficacy of Haemophilus influenzae type b polysaccharide vaccine", *Pediatrics* 80: 590, 1987.

11. VACUNA ANTIMENINGOCÓCCICA

Alberto César Manterola

Introducción

Las enfermedades meningocóccicas son producidas por un diplococo gram negativo: *Neisseria meningitidis* (o meningococo); pueden ser extremadamente graves y causar profundos daños en una población.

Viesseaux en 1805 describió por primera vez, en Génova, una enfermedad que atacaba al sistema nervioso central, que denominó fiebre epidémica cerebroespinal, y que probablemente era una epidemia de meningitis meningocóccica. Recién en 1887, Weichselbaum aisló el meningococo de líquido cefalorraquídeo. Poco después se demostró que personas normales podían ser portadoras en fauces del germen. Dopter en 1909 describió los serotipos del meningococo.

La enfermedad antes de la era de los antibióticos era muy grave, con alta mortalidad; en 1937 comenzó a cambiar el pronóstico por el tratamiento con sulfonamidas; también pudo demostrarse que las mismas drogas podían suprimir el estado de portador⁽¹⁾ por lo que actuaban en forma preventiva.

Años después se observó el desarrollo de cepas de meningococo resistentes a la sulfadiazina,⁽²⁾⁽³⁾ por lo que estos fármacos dejaron de ser útiles para el tratamiento y la prevención. Una serie de antibióticos se usaron con éxito para el tratamiento y en los últimos años la rifampicina demostró ser efectiva para erradicar el meningococo de fauces.

Al mismo tiempo comenzaron a desarrollarse las vacunas para los distintos serotipos del germen.⁽⁴⁾⁽⁵⁾

El agente

El *Neisseria meningitidis* (o meningococo) es un diplococo gram negativo que tiene grandes variaciones en tamaño y forma; necesita medios apropiados de cultivo y se destruye rápidamente por agentes físicos y químicos y especialmente por la

deseccación.⁽⁶⁾ Posee una cápsula polisacárida que es la base para su clasificación en serogrupos.

Se distinguen trece serogrupos denominados A, B, C, D, X, Y, Z, 29E, W-135, H, I, K y L. De ellos se han podido purificar los polisacáridos A, B, C, D, X, Y, W-135 y L. Esta purificación es importante como base para la producción de vacunas.

En la pared celular hay otros antígenos no capsulares que pueden dividir a los serogrupos en serotipos. Habría serotipos sensibles y resistentes a la sulfadiazina. Gold y colaboradores señalaron siete serotipos del polisacárido C.⁽⁷⁾ Frasch y Chapman once serotipos del polisacárido B.⁽⁸⁾

Estos antígenos que residen en la pared celular son de naturaleza proteica y forman parte de un complejo lipoproteico-lipopolisacárido.

Este complejo es una endotoxina responsable de fenómenos de coagulación intravascular y estado de shock característico de la meningococcemia aguda fulminante.

Algunos meningococos tienen "pili", lo que les sirve para su mejor adherencia a las células del huesped.⁽⁹⁾

La enfermedad meningocóccica endémica puede ser causada por múltiples serogrupos y serotipos, pero las epidemias solamente las provocan los serogrupos A o C y pocos serotipos.⁽¹⁰⁾

Epidemiología de las infecciones meningocóccicas

La infección meningocóccica ataca especialmente a los niños. En períodos no epidémicos, alrededor del 25% de los afectados son menores de 1 año, el 50% menores de 3 años y el 80% menores de 15 años.⁽¹¹⁾ Cuando se presentan epidemias aumenta la proporción de niños mayores y adultos.⁽¹²⁾ Sin embargo aun en epidemias las tasas de infección por habitantes son siempre mayores en los primeros meses de la vida.⁽¹³⁾⁽¹⁴⁾⁽¹⁵⁾

En general se ha observado entre los casos un

predominio del sexo masculino,⁽¹¹⁾ pero esto no es universal.⁽¹⁵⁾

En algunos estudios se aprecia un aumento de casos en grupos de baja condición socioeconómica⁽¹¹⁾⁽¹⁶⁾⁽¹⁷⁾ y con índices altos de hacinamiento.⁽¹⁸⁾

Las personas con enfermedades tales como trastornos del complemento o asplenias tienen un riesgo aumentado de adquirir infecciones meningocócicas.⁽¹⁹⁾⁽²⁰⁾⁽²¹⁾

La infección afecta en forma endémica a todas las regiones del mundo; de tanto en tanto aparecen epidemias por un serogrupo determinado; las más importantes fueron producidas por el serogrupo A.

La incidencia de casos parece ser mayor en zonas templadas de la tierra, pero se producen epidemias en zonas tropicales secas.

Desde hace más de veinte años una prolongada epidemia-epidemia por serogrupo A afecta a países africanos al sur del Sahara en el denominado "cinturón de la meningitis".

En Brasil en 1971 comenzó una epidemia por polisacárido C⁽²²⁾ que aún seguía en 1974 cuando comenzaron a presentarse casos por meningococo A con altísimas tasas (más de 65 por 100.000 habitantes por mes en San Pablo).⁽¹⁴⁾⁽²³⁾

En Bélgica⁽²⁴⁾ y en Inglaterra⁽¹³⁾ hubo brotes por meningococo B entre 1970 y 1974.

También hubo epidemias en los últimos años en Finlandia, Alaska, Canadá Central y Mongolia por serogrupos A o C. En el gran Buenos Aires en 1974 hubo gran cantidad de casos por meningococo C que llegaron a constituir una epidemia.⁽¹⁵⁾

En la década del '80 comenzó a prevalecer el meningococo B en la mayor parte de los países⁽¹⁹⁾ ⁽²⁵⁾ y en los últimos años han aparecido un número mayor de casos por serogrupo W-135.⁽²⁵⁾

Feldman calculó que en el mundo hubo 600.000 casos de infecciones meningocócicas entre 1939 y 1962, la mayoría de ellos en niños.⁽²⁶⁾

En los Estados Unidos se calculan de 1 a 2 casos cada 100.000 habitantes por año.⁽²⁷⁾ La mortalidad varía según se trate de una epidemia o una epidemia. En la primera, oscila entre 7 y 19%. En cambio, en epidemia puede ser solo del 1%. Las cifras son siempre mayores en los países en desarrollo.⁽²²⁾⁽²⁸⁾

Formas de transmisión

La enfermedad se transmite por vía aérea y exige contacto íntimo de persona a persona. La penetración del germen por vía respiratoria, en la gran mayoría de los casos, produce solo portadores sanos. La mayor parte de los casos de la enferme-

dad meningocócica se producen, no por contagio con enfermos, sino a través de una larga cadena de portadores sanos.

En períodos endémicos o preepidémicos la proporción de portadores no pasa del 1% y puede llegar al 6 o 7% en el pico de una epidemia.⁽²⁹⁾

Entre los contactos familiares de casos con infección meningocócica el porcentaje de portadores puede llegar al 35%.⁽¹⁸⁾⁽³⁰⁾ Los niños suelen tener tasas más altas.⁽¹⁸⁾ En las comunidades cerradas, donde se presentan casos, la proporción de portadores puede ser aún mayor.⁽³¹⁾

La condición de portador coincide muchas veces con el aumento posterior de anticuerpos antimeningocócicos en sangre.⁽³²⁾

Los casos secundarios entre los contactos íntimos varían entre el 1 y el 6% según los estudios. Si el caso índice es un adulto la tasa de ataque secundaria es mayor.⁽¹³⁾⁽²²⁾

Manifestaciones clínicas

Se plantean comúnmente cuatro formas clínicas:

1) Bacteriemia sin sepsis; es una enfermedad benigna; cursa como una infección respiratoria, pero con bacteriemia.

2) Meningococemia sin meningitis; muy grave, con signos sépticos, coagulación intravascular, shock.

3) Meningitis con o sin meningococemia; es la forma más común, con signos meníngeos tanto clínicos como del líquido cefalorraquídeo. Su gravedad es muy variable.

4) Meningoencefalitis; se agregan obnubilación y reflejos patológicos. Gravedad también variable.

Puede haber también neumonías y uretritis meningocócicas.

Se pueden presentar complicaciones como artritis, pericarditis, disfunción de 6º, 7º y 8º par craneanos.

Se han descrito meningococemias crónicas y hay episodios recurrentes.

Agente inmunizante

En junio de 1969, Goldschneider, Goltschlich y Artenstein en los Estados Unidos⁽³²⁾⁽³³⁾⁽³⁴⁾ comunicaron la experiencia lograda con una vacuna contra el meningococo C, producido con un polisacárido específico, aislado mediante un detergente catiónico. Poco después en Francia, mediante técnicas similares, se comenzaron a producir vacunas con el polisacárido serogrupo A.

A fines de la década del '70 y comienzos del '80

se agregaron también vacunas polisacáridas contra los serogrupos Y y W-135.

Todas estas vacunas están disponibles en el mercado en forma aislada, bivalentes (A y C) y desde 1984 tetravalentes, es decir con polisacáridos A, C, Y y W-135.

El contenido de las vacunas es de 50 ug de cada uno de los respectivos polisacáridos capsulares purificados.

Las vacunas se utilizan para controlar epidemias, para contactos con casos individuales y como vacunación de rutina en reclutas de algunas fuerzas armadas.⁽¹⁹⁾

Estudios que avalan la efectividad de la vacuna

Las vacunas contra el meningococo han sido evaluadas desde el punto de vista de la elevación de los anticuerpos específicos, o por la protección que confieren para evitar la enfermedad o el estado de portador.

La vacuna con el polisacárido C fue investigada en los años '70 por varios investigadores. En general, se obtuvieron aumentos significativos de anticuerpos específicos entre el 85% al 95% de los vacunados.⁽³⁵⁾⁽³⁶⁾⁽³⁷⁾

El aumento máximo se produce entre la segunda y la cuarta semanas.⁽³⁸⁾

Estos estudios fueron realizados primero en pequeños grupos de voluntarios y luego en personal militar en entrenamiento.

El periodo de observación epidemiológico en estos casos fue de no más de dos meses; pero en los vacunados se pudo apreciar una disminución del 87% de los casos de infecciones por meningococo C.

Con vacunas antimeningocócicas grupo A se realizaron experiencias en voluntarios y también ensayos de campo con masas de población.

La elevación de los anticuerpos específicos se logra en más del 80% de los vacunados⁽³⁹⁾⁽⁴⁰⁾ y está relacionada con el peso molecular del polisacárido (a mayor peso molecular mayor respuesta). Con esta vacuna, así como también con el serogrupo C, se comprobó producción de IgG, IgM e IgA.

Los principales estudios de campo con vacuna antimeningocócica A fueron llevados a cabo en África,⁽⁴¹⁾ en el denominado "cinturón de la meningitis". En Sudán se vacunaron 10.000 personas y durante cinco meses se comparó la aparición de casos de infección meningocócica con otro grupo de 10.000 controles. Hubo siete casos entre los controles y ninguno entre los vacunados.

En Egipto⁽⁴²⁾ se vacunaron 62.000 niños con polisacárido A y 62.000 con vacuna antitetánica.

Durante seis meses hubo ocho casos en los testigos y ninguno en los vacunados.

Con vacunas combinadas A y C se ha encontrado buena respuesta inmunitaria para los dos grupos de polisacáridos.⁽⁴³⁾⁽⁴⁴⁾⁽⁴⁵⁾

También las vacunas con serogrupos Y y W-135 han demostrado ser seguras e inmunogénicas tanto en estudios con los polisacáridos aislados como en los realizados con vacunas tetravalentes A, C, Y y W-135.⁽⁴⁵⁾⁽⁴⁶⁾⁽⁴⁷⁾⁽⁴⁸⁾

Es importante destacar que todas estas vacunas preparadas con polisacáridos son inmunogénicas en los adultos y en los niños desde los 2 años de edad.

Monto, Brandt y Artenstein inocularon a grupos de niños de 2 a 6 años con vacuna de polisacáridos A y C. La elevación de los anticuerpos fue muy escasa en los niños muy pequeños y aumentó con la edad.⁽⁴⁹⁾ Goldschneider y colaboradores aplicaron vacuna con polisacárido C a niños de 3 a 7 meses⁽⁵⁰⁾ y de 7 meses a 9 años⁽⁵¹⁾ y en todos los casos encontraron elevación de anticuerpos; pero ésta era muy escasa en los menores de 2 años y casi nula antes de los 7 meses.

También en Brasil los resultados de la aplicación de vacunas a los niños dio resultados similares.⁽⁵²⁾

En otros estudios de campo en Egipto⁽⁴²⁾ y Brasil⁽²³⁾⁽⁵³⁾ se puede apreciar que la protección para los niños es menor y casi inexistente debajo del año de vida.

Estudios más recientes con vacunas separadas o combinadas señalan, también, la menor respuesta de los niños a los polisacáridos.⁽⁴³⁾⁽⁴⁷⁾⁽⁵⁴⁾

Duración de la inmunidad

Brandt y Artenstein demostraron que las concentraciones de anticuerpos contra el polisacárido C disminuyeron durante el primer año desde la vacunación, sin llegar al nivel previo, y que en ese nivel permanecen durante cuatro años.⁽⁵⁵⁾

A las 37 semanas de vacunación de niños de 2 a 6 años quedaban rastros de anticuerpos detectables tanto contra el polisacárido A como el C según la experiencia de Monto y colaboradores⁽⁴⁹⁾ y de Gold y colaboradores.⁽⁴³⁾

De diez a quince meses después de vacunar con serogrupos A y C Goldschneider y colaboradores encontraron una disminución al 50% de los anticuerpos en niños vacunados.⁽⁵¹⁾

Estudios mas recientes⁽⁴⁵⁾⁽⁵⁶⁾⁽⁵⁷⁾ también señalan que los anticuerpos contra los polisacáridos grupos A y C declinan a lo largo de los tres primeros años de la vacunación. En los adultos y en

niños en edad escolar, se puede encontrar protección hasta ese momento, pero no en niños más pequeños.

Esta disminución rápida de los títulos lleva a pensar en la necesidad de repetir las vacunaciones para reactivar la acción de la primera dosis.

Brandt y Artenstein⁽⁵⁵⁾ no encontraron efecto de reactivación. Para Monto y colaboradores⁽⁴⁹⁾ hubo reactivación en todos los vacunados, pero fue muy escasa en los que habían llegado a títulos más altos después de la primera vacuna.

Goldschneider y colaboradores⁽⁵¹⁾ encontraron buena reactivación con polisacárido A, pero escasa con el C.

Acción sobre los portadores

Otro hecho a ser tenido en cuenta es la acción de la vacuna para eliminar el estado de portador. En los estudios realizados en campos militares de los Estados Unidos, la aplicación del polisacárido C disminuyó en un 50% la portación del meningococo C durante los dos meses de entrenamiento.⁽³⁷⁾⁽³⁴⁾ En otro estudio, el estado de portador fue detectado en el 7,9% de los vacunados contra el 24% de los no vacunados.⁽³⁶⁾

Indicaciones y dosis

La vacunación rutinaria de la población con el meningococo no es aconsejada por las siguientes razones:

a) El riesgo de infección, salvo en países con epidemia o en los casos de epidemia, es bajo.

b) En la actualidad, la mayor parte de los casos esporádicos se producen por meningococo B, contra el cual todavía no se dispone de vacunas efectivas.

c) Un número importante de casos de enfermedad meningocócica corresponde a niños menores de 2 años, que reciben poco beneficio con las vacunas actuales.

Pero la vacuna ha mostrado ser de utilidad en el control de brotes y epidemias cuando se aplica el mismo serogrupo que produce los casos.⁽⁵⁸⁾

Ante un brote, es de suma importancia delimitar el grupo de riesgo afectado y vacunar en el barrio, o en la escuela, o en el cuartel donde se produce el mayor número de casos.

Es importante vacunar a niños mayores o adolescentes, que en un brote constituyen una proporción mayor de casos.⁽⁵⁹⁾

Se aconseja la inmunización de rutina con la vacuna tetravalente A, C, Y, W-135 a los grupos de

alto riesgo como los que tienen trastornos del complemento o los asplénicos.⁽⁶⁰⁾

También se recomienda la vacunación con polisacárido grupo A a los viajeros en áreas con hiperendemias o epidemias, tales como el denominado "cinturón de la meningitis" de Africa.

Varios países aplican vacuna tetravalente a los militares en periodos de entrenamiento durante los cuales conviven en dormitorios colectivos.

Por último, como parte del control de un foco, se indica la vacuna con el polisacárido correspondiente a los contactos íntimos de un caso de infección meningocócica.

Dosis de vacuna

La vacuna antimeningocócica se aplica a adultos y niños mayores de 2 años por vía subcutánea, como una dosis de 0,5 ml. Puede ser inyectada junto con otras vacunas, si es necesario.⁽⁶¹⁾

El tipo de vacuna,⁽⁶²⁾ monovalente, bivalente o tetravalente, dependerá de las circunstancias epidemiológicas.

La revacunación no ha demostrado ser muy efectiva para elevar anticuerpos. Solo estaría indicada para personas con alto riesgo de infección, en especial niños cuya vacunación primaria se hizo en los primeros años de vida.

Reacciones

La vacuna antimeningocócica produce reacciones muy poco frecuentes y en general leves. A nivel local se presenta un eritema que dura de 24 a 48 horas. No más de un 2% de los niños vacunados desarrolla fiebre transitoria.⁽⁵⁵⁾

Contraindicaciones

En teoría no se aconseja la vacunación de las embarazadas con vacuna antimeningocócica a menos que haya riesgo grave de infección.

Durante la epidemia de Brasil se vacunó a las embarazadas sin problemas. Mc Cormick y colaboradores estudiaron los anticuerpos específicos de los niños nacidos de madres vacunadas con serogrupos A y C del meningococo; demostraron el pasaje de anticuerpos a los niños, los que duran varios meses y no alteran la respuesta a la vacunación realizada después de los dos años.⁽⁶³⁾

CONTROL DE CASOS EN UNA FAMILIA Y LA ESCUELA

Rosa Bologna* y Roberto Debbag**
(colaboradores)

Todo enfermo con una infección meningocócica debe ser colocado en aislamiento respiratorio por lo menos hasta 24 horas después del tratamiento antibiótico adecuado.

Se vigilarán cuidadosamente los contactos íntimos del enfermo, para detectar tempranamente la aparición de signos o síntomas de posibles casos secundarios. También deberán vigilarse a los contactos no convivientes.

Se deberá tener en cuenta la probabilidad de portadores entre los contactos íntimos; como ya se comentó hasta el 35% de esos contactos pueden ser portadores de meningococo en fauces. Se estima que los portadores tienen una posibilidad 200 a 1000 veces mayor que la población general de padecer una infección meningocócica. Si bien los niños pequeños son los más susceptibles, los contactos íntimos de cualquier edad son vulnerables.

Para eliminar o prevenir el estado de portador, la rifampicina es la droga de elección. Se aplica por vía oral en dos dosis diarias a razón de 20 mg/kg/día durante dos días (máxima dosis diaria 1.200 mg).

Los menores de 1 año deben recibir 10 mg/kg/día.

Se consideran contactos íntimos a los miembros de la misma familia, los compañeros de guardería o internados en el mismo colegio, el personal del hospital que atendió el caso y que hubiera tenido que hacer respiración boca a boca.

No se debe aplicar el tratamiento preventivo a los compañeros de escuela, con contacto solo en el horario escolar, ni al resto del personal hospitalario. En la epidemia de San Pablo de 1974 no hubo ningún caso secundario confirmado entre médicos y enfermeros que trataron a los enfermos.⁽²³⁾

Vacunación de los contactos

Si el meningococo productor de la infección es agrupado y se trata de un serogrupo contra el que hay vacunas, también se puede aplicar a los contactos íntimos la vacuna correspondiente junto con el tratamiento antibiótico.

Como la elevación de anticuerpos se produce de

diez a catorce días después de la vacunación.⁽¹⁹⁾ con esta acción no se pretende prevenir inmediatamente otros casos; pero puede ser útil para controlar la diseminación posterior de la enfermedad.

Futuro de la vacuna antimeningocócica

Dos líneas de investigación se plantean para el futuro de las vacunas antimeningocócicas.

La primera intenta mejorar la capacidad antigénica de los polisacáridos, especialmente el A y el C mediante la conjugación con proteínas portadoras.

Beuvery y colaboradores⁽⁶⁴⁾ desarrollaron dos tipos de conjugación entre polisacáridos C y toxoide tetánico. 1) Unión cruzada de ambos componentes con Nethyl-1-N (3-dimethylaminopropil) carbodimide y 2) conjugación parcialmente depolimerizada de polisacárido C y toxoide tetánico.

La actividad inmunogénica de estos componentes fue probada en ratones. Se demostró producción de AC IgG para el polisacárido; el compuesto 1 provocó una elevación de anticuerpos más pronunciada que el 2.

Este tipo de vacunas conjugadas, tal como sucede con las nuevas vacunas contra el *Haemophilus influenzae*, podría ser efectivo en niños pequeños, menores de 2 años, que no responden bien a las actuales vacunas.

La segunda línea de investigación es el intento de hallar proteínas del meningococo que sean antigénicamente útiles. Estos estudios permitirían desarrollar vacunas contra el serogrupo B, ya que las pruebas con el polisacárido B no han dado resultado.^{(65) (66)}

Como se comentó al describir el meningococo, en la membrana externa se pueden encontrar proteínas que son de distintas clases o tipos según el complejo lipoproteico que compongan. Se clasifican así en subtipos 1, 2,.....5, etcétera.

Con estas proteínas de la membrana, unidas o no al polisacárido correspondiente, se ha intentado la producción de vacunas.

Frasch y colaboradores⁽⁶⁷⁾ prepararon una vacuna contra el meningococo B, utilizando proteínas de membrana de una cepa identificada por anticuerpos monoclonales como B:4:P1-15. Esta cepa fue la predominante entre los grupos B aislados en Cuba al final de la década del '70 y en Florida al comienzo del '80. Se está probando su efectividad.

Estos mismos autores desarrollaron otra vacuna con B:8:P1-15, recobrada en Uganda en un brote; cuatro semanas después de la inoculación a ratones, las vacunas provocaron elevación de anticuerpos.

Se aprecian diferencias antigénicas según la forma de preparación de las vacunas, con o sin adyuvante y según se utilicen distintas clases de proteínas de la membrana.⁽⁶⁸⁾

Wedge y Michaelson⁽⁶⁹⁾ probaron en adultos huma-

* Rosa Bologna: Médica pediatra. Infectóloga del Servicio de Control Epidemiológico e Infectología. Hospital Juan P. Garrahan. Buenos Aires. Argentina.

** Roberto Debbag: Médico pediatra. Infectólogo del Servicio de Control Epidemiológico e Infectología. Hospital Juan P. Garrahan. Buenos Aires. Argentina.

nos voluntarios una vacuna preparada como un complejo no covalente de polisacárido grupo B y material proteico de membrana de la misma cepa. Seis semanas después de la vacunación los voluntarios desarrollaron anticuerpos del tipo Ig G1 y Ig G3; estos anticuerpos disminuyeron después de las veinticinco semanas.

Todas estas pruebas son los comienzos de nuevos desarrollos que seguramente lograrán mejorar la potencia de las vacunas actuales, la posibilidad de su aplicación exitosa a niños menores de 2 años, y el hallazgo de buenos productos antigénicos para el serogrupo B.

REFERENCIAS

- 1) Kuhns D.M., Nelson C.T., Feldman H.A. *et al.*, "The prophylactic value of sulfadiazine in the control of Meningococcal meningitis", *JAMA* 123: 335, 1943.
- 2) Gauld J.R., Nitz R.E., Hunter D.H. *et al.*, "Epidemiology of meningococcal meningitis at Fort Ord.", *Am. J. Epidemiol.*, 82: 56, 1965.
- 3) Artenstein M.S., Schneider H., Tingley M.D., "Meningococcal infections 1. Prevalence of serogroups causing disease in U.S. Army Personnel in 1964-1970", *Bull. Wld. Hlth. Org.* 45: 275, 1971.
- 4) Artenstein M.S., Gold R., Zimmerly J.G. *et al.*, "Prevention of meningococcal disease by group C polysaccharide vaccine", *N. Engl. J. Med.* 282: 417, 1970.
- 5) Peltola H., Makela P.H., Kayhty H. *et al.*, "Clinical efficacy of meningococcus group H capsular polysaccharide vaccine in children three months to five years of age", *N. Engl. J. Med.* 297: 686, 1977.
- 6) Otheguy O.P., Bodino J.A., Torres J.A., Zamora A., "Meningitis Aguda Purulenta", *Bol. Med. Hosp. Infantil (México)* xxx: 2221, 1974.
- 7) Gold R., Whyte F.A., "Classification of meningococcus", *Infect. Immun.* 1: 479, 1970.
- 8) Frasch C.E., Chapman C., "Classification of Neisseria meningitidis group B into distinct serotypes", *J. Infect. Dis.* 127: 149, 1973.
- 9) Stephens D.S., Mc. Gee Z.A., "Attachment of Neisseria meningitidis to human mucosal surfaces. Influence of pili and type of receptor cell", *J. Infect. Dis.* 143: 525, 1981.
- 10) Broud D.D., Griffiss J.M., Baker C.J., "Heterogeneity of serotypes of Neisseria meningitidis that cause endemic disease", *J. Infect. Dis.* 140: 465, 1979.
- 11) Ochoa de Retana J., "Nuevos aspectos de la meningitis meningocócica", *Rev. Clin. Esp.* 132: 481, 1973.
- 12) Edwards E.A., "Immunological Investigations of Meningococcal Disease II. Some characteristics of group C antigen of Neisseria meningitidis in the sera of patients with fulminant meningococciemia", *J. Infect. Dis.* 129: 538, 1974.
- 13) Farries J.S., Dickson W., Greenwood E. *et al.*, Abbott J.D., Jones D.M., "Meningococcal infections in Bolton 1971-1974", *Lancet* ii: 118, 1975.
- 14) CDC, MMWR 23: 349, 1974.
- 15) Manterola A.C., "Epidemiología de las infecciones meningocócicas", *Rev. del Hospital de Niños (Bs. As.)* xviii: 213, 1976.
- 16) Fraser D.W., Geil C.C., Feldman R.A., "Bacterial meningitis in Bernalillo County, New Mexico. A comparison with three other American populations", *Am. J. Epidemiol.* 100: 29, 1974.
- 17) Gotschlich E.C., Rey A., Triaud R., Sparks K.J., "Quantitative determination of the human immune response to immunization with meningococcal vaccine", *J. Clin. Invest.* 51: 89, 1972.
- 18) Kaiser A.B., Hennekens C.H., Saslaw M.S. *et al.*, "Seroepidemiology and chemoprophylaxis of disease due to sulfonamide-resistant Neisseria meningitidis in a civilian population", *J. Infect. Dis.* 130: 217, 1974.
- 19) ACIP, "Meningococcal vaccines", *MMWR* 34: 255, 1985.
- 20) Ross S.C., Densen P., "Complement deficiency states and infection: epidemiology, pathogenesis and consequences of neisserial and other infections in an immune deficiency", *Medicine* 63: 243, 1984.
- 21) Francke E.L., Neu H.C., "Postsplenectomy infection", *Surg. Clin. North Am.* 61: 135, 1981.
- 22) Souza de Morais J., Mundford R.S., Risi J.B. *et al.*, "Epidemic disease due to serogroup C Neisseria meningitidis in San Pablo, Brasil", *J. Infect. Dis.* 129: 568, 1974.
- 23) Farhat C.K., Presentación en la Mesa Redonda. "Meningitis Bacteriana". xvii Jornadas Rioplatenses de Pediatría. Paraná, Argentina, 13-15 de mayo de 1976.
- 24) "Meningococcal meningitis", *Weekly Epidemiological Record* 51: 485, 1973.
- 25) Band J.P., Chamberland M.E., Platt T. *et al.*, "Trends in meningococcal disease in the United States. 1975-1980", *J. Infect. Dis.* 148: 754, 1983.
- 26) Feldman H.A., "Meningococcal infections", *Adv. Intern. Med.* 18: 177, 1972.
- 27) CDC, MMWR, annual supplement, Summary 1975. 24: 30, 1976.
- 28) Obali J., Hoi N.T., Caravano R. *et al.*, "Etude d'une epidemie de meningococcie au Viet Nam (provinces du Seul)", *Bull. WHO* 59: 585, 1981.
- 29) Wenzel R.P., Davies J.A., Bam W.E. (Jr.), "Non-usefulness of Meningococcal Carriage Rates", *Lancet* ii: 205, 1973.
- 30) Munford D.S., Vasconcelos Z.J.S. de, Phillips C.J. *et al.*, "Eradication of carriage of Neisseria meningitidis in families. A study in Brasil", *J. Infect. Dis.* 129: 644, 1974.
- 31) Altman G., Egoz N., Bogokovsky B., "Observations on asymptomatic infections with Neisseria meningitidis", *Am. J. Epidemiol.* 96: 446, 1973.
- 32) Goldschneider I., Gotschlich E.C., Artenstein M.S., "Human immunity to the meningococcus II. Development of natural immunity", *J. Exper. Med.* 129: 1327, 1969.
- 33) Goldschneider I., Gotschlich E.C., Artenstein M.S., "Human immunity to the meningococcus I. Role of human antibodies", *J. Exper. Med.* 129: 1307, 1969.
- 34) Gotschlich E. C., Goldschneider I., Artenstein M.S., "Human immunity to the meningococcus V. The effect of immunization with meningococcal group C polysaccharide on the carrier state", *J. Exper. Med.* 129: 1385, 1969.
- 35) Artenstein M.S., Gold R., Zimmerly J.G. *et al.*, "Prevention of meningococcal disease by group C polysaccharide vaccine", *New Engl. J. Med.* 282: 417, 1970.
- 36) Devine L.F., Pierce W.E., Floyd T.M. *et al.*, "Evaluation of group C Meningococcal polysaccharide vaccine in Marine Recruits, San Diego, California", *Amer. J. Epidemiol.* 92: 25, 1970.
- 37) Gold R., Artenstein M.S., "Meningococcal infections. 2. Field trial of group C meningococcal polysaccharide vaccine in 1969-1970", *Bull. WHO* 45: 279, 1971.
- 38) Artenstein M.S., Branche W.R. (Jr.), Zimmerly J.G. *et al.*, "Meningococcal infections. 3. Studies of a group A polysaccharide vaccine", *Bull. WHO* 45: 283, 1971.
- 39) Brandt B.L., Artenstein M.S., Svaith C.D., "Antibody responses to meningococcal polysaccharide vaccines", *Infect and Immunity* 8: 590, 1973.
- 40) Gotschlich E.C., Rey A., Etienne J. *et al.*, "The Immunologic Responses Observed in Field Studies in

Africa with group A meningococcal vaccines", *Prog. Immunobiol. Stand.* 5: 485, 1972.

41) Erwa H.H., Hasseb M.A., Idris A.A. *et al.*, "A serogroup polysaccharide vaccine", *Bull. WHO* 49: 301, 1973.

42) Wadhan M.H., Rizk F., El-Akkad A.M. *et al.*, "A controlled field trial of a serogroup A meningococcal vaccine", *Bull. WHO* 48: 667, 1973.

43) Gold R., Lepow M.L., Goldschneider I. *et al.*, "Kinetics of antibody production to group A and group C meningococcal polysaccharide vaccines administered during the first six years of life: prospects for routine immunization of infants and children", *J. Infect. Dis.* 140: 690, 1979.

44) Vodopija I., Baklaic Z., Hauser P. *et al.*, "Reactivity and immunogenicity of bivalent (AC) and tetravalent (A, C, W135, Y) meningococcal vaccines containing O-acetyl-negative or O-acetyl-positive group C polysaccharide", *Infect. Immun.* 42: 599, 1983.

45) Lepow M.L., Goldschneider I., Gold R. *et al.*, "Persistence of antibody following immunization of children with group A and C meningococcal polysaccharide vaccines", *Pediatrics* 60: 673, 1977.

46) Griffiss J.M., Brandt B.L., Altieri P.L. *et al.*, "Safety and immunogenicity of group Y and group W135 meningococcal capsular polysaccharide vaccines in adults", *Infect. Immun.* 34: 725, 1981.

47) Armand J., Arminjon F., Mynard M.C., Lafaix C., "Tetravalent meningococcal polysaccharide vaccine group A, C, Y, W135: Clinical and serological evaluation", *J. Biol. Stand.* 10: 335, 1982.

48) Ambrosch F., Wiederman G., Crooy P., George A.M., "Immunogenicity and side-effects of a new tetravalent meningococcal polysaccharide vaccine", *Bull. WHO* 61: 317, 1983.

49) Monto A.S., Brandt B.L., Artenstein M.S., "Response of children to *Neisseria meningitidis* polysaccharide vaccines", *J. Infect. Dis.* 127: 394, 1973.

50) Goldschneider I., Lepow M.L., Gotschlich E.C., "Immunogenicity of a group C meningococcal polysaccharide in children", *J. Infect. Dis.* 125: 509, 1972.

51) Goldschneider I., Lepow M.L., Gotschlich E.C. *et al.*, "Immunogenicity of group A and group C meningococcal polysaccharide in human infants", *J. Infect. Dis.* 128: 769, 1973.

52) Amado Neto V., Funger H., Gotschlich E.M., "Serologic response to serogroup C. Meningococcal vaccine in Brazilian preschool children", *Rev. Int. Med. Trop.*, Sao Paulo 16: 149, 1974.

53) Taunay A. de E., Galvao P.A., de Moraes J.S. *et al.*, "Disease prevention by meningococcal serogroup C polysaccharide vaccine in pre-school. Results after eleven months in Sao Paulo, Brazil", *Abstract. Pediatr. Res.* 8: 429, 1974.

54) Peltola H., Kayhty H., Kuronen T. *et al.*, "Meningococcus group A vaccine in children three months to five years of age. Adverse reactions and immunogenicity

related to endotoxin content and molecular weight of the polysaccharide", *J. Pediatr.* 92: 818, 1978.

55) Brandt B.L., Artenstein M.S., "Duration of antibody responses after vaccination with group C *Neisseria meningitidis* polysaccharide", *J. Infect. Dis.* 131: 69, 1975.

56) Kayhty H., Karanko V., Peltola H. *et al.*, "Serum antibodies to capsular polysaccharide vaccine of group A *Neisseria meningitidis* followed for three years in infants and children", *J. Infect. Dis.* 142: 861, 1980.

57) Al-Shamma S.M., Al-Saad M.R., "The persistence of antibodies induced by meningococcal polysaccharides of group A and C in human volunteers", *J. Biol. Stand.* 15: 373, 1987.

58) Lennon P., Voss L., Hood Gellin B., "An epidemic of group A meningococcal disease in Auckland, New Zealand. Controlled by vaccination of 130,000 children 3 months-13 years", *Pediatr. Research.* 23: 374 A, 1988.

59) Peltola H., "Meningococcal disease: still with us", *Rev. Infect. Dis.* 5: 71, 1983.

60) Ruben F.L., Hankins W.A., Zeigler Z. *et al.*, "Antibody responses to meningococcal polysaccharide vaccine in adults without a spleen", *Am. J. Med.* 76: 115, 1984.

61) Nicolas A., Roumiantzeff R., Lapeyssonie L., "Humoral antibody responses to biannual multiantigen vaccination: report of a field trial on children in Sudan", *Am. Trop. Paediatr.* 6: 243, 1986.

62) Cochi S.L., Markowitz L.E., Joslu D.D. *et al.*, "Control of epidemic group A meningococcal meningitis in Nepal", *Int. J. Epidemiol.* 16: 97, 1987.

63) Mc Cormick J.B., Gusmao H.H., Nakamura S. *et al.*, "Antibody response to serogroup A and C meningococcal polysaccharide vaccines in infants born of mothers vaccinated during pregnancy", *J. Clin. Invest.* 65: 1141, 1980.

64) Beuvery E.C., Roy R., Kanhai V., Jennings H.J., "Characteristics of two types of meningococcal group C polysaccharide conjugates using tetanus toxoid as carrier protein", *Dev. Biol. Stand.* 65: 197, 1986.

65) Frasci C.E., "Prospects for the prevention of meningococcal disease: special reference to group B", *Vaccine* 5: 3, 1987.

66) Lively M.R., Moreno C., Lindon J.C., "An integrated molecular and immunological approach towards a meningococcal group B vaccine", *Vaccine* 5: 11, 1987.

67) Frasci C.E., Mocca L.F., Karpas A.B., "Appearance of new strains associated with group B meningococcal disease and their use for rapid vaccine development", *Antoine van Leeuwenhoek* 53: 395, 1987.

68) Poolman J.T., Timmermans H.H., Hopman C.T. *et al.*, "Comparison of meningococcal outer membrane protein vaccines solubilized with detergent or C polysaccharide", *Antoine van Leeuwenhoek* 53: 413, 1987.

69) Wedege E., Michaelsen T.E., "Human immunoglobulin G subclass immune response to outer membrane antigens in meningococcal group B vaccine", *J. Clin. Microbiol.* 25: 1349, 1987.

12. VACUNA ANTINEUMOCOCCICA

Eduardo López

Introducción e historia

El *Streptococcus pneumoniae* o neumococo es el microorganismo grampositivo más frecuentemente aislado de los distintos procesos infecciosos provocados por bacterias. Fue descubierto por Stenberg y Pasteur casi simultáneamente en 1881. Dos años más tarde Friedlander y Talamon demostraron la asociación entre neumonía lobar y *Streptococcus pneumoniae*, que fue confirmado posteriormente por Frankel en 1884 y Weichselbaum en 1886. En 1882 Sternberg planteó la posibilidad de inmunización contra el neumococo, y en 1911 Wright efectuó en Sudáfrica un estudio clínico con escasa eficacia ya que en ese tiempo la importancia de los serotipos no se tuvo en cuenta.⁽¹⁾ Entre 1915 y 1945 se efectuaron importantes avances en el conocimiento de la estructura química y la antigenicidad del polisacárido capsular del neumococo culminando en 1945 con un nuevo intento de profilaxis activa usando un polisacárido capsular como antígeno.⁽²⁾ Sin embargo, la introducción de la penicilina con el consiguiente éxito en el tratamiento de las infecciones neumocócicas produjo una detención en el desarrollo de mejores vacunas para este germen. Austrian y Good en la década del '60 publicaron un trabajo que demostró la significativa morbimortalidad que todavía ocurría con el *Streptococcus pneumoniae* a pesar del uso apropiado de antibióticos,⁽³⁾ por lo que se iniciaron nuevos esfuerzos en el desarrollo de una nueva y más eficaz vacuna, que se concretaron con la introducción en el mercado de una vacuna antineumocócica que contenía 14 distintos serotipos de neumococo en 1977 y fue expandida a 23 serotipos en 1983.

Microbiología del Streptococcus pneumoniae (neumococo)

Es un diplococo gram positivo; ocasionalmente puede formar cadenas cortas; es inmóvil y no

esporulado. Su metabolismo es fermentativo similar a otras especies de *streptococcus* y el producto final es ácido láctico.

Los antígenos de superficie que posee el neumococo son fundamentales para interpretar los mecanismos básicos de la inmunización activa. La pared celular es una estructura compleja formada por glucopéptidos y ácido teicoico o polisacárido c, que contiene colina y fosfato de galactosamina.

El otro polisacárido, que es fundamental para la virulencia del neumococo, es el polisacárido capsular. Este polisacárido es una sustancia de estructura compleja formada por un conjunto de polisacáridos que forman un gel hidrofílico en la superficie externa del neumococo; es antigénico y ha permitido clasificar al neumococo en distintos serotipos. Se conocen actualmente alrededor de 84 serotipos y se denominan serotipo 1, 2, 3, etc., de acuerdo con la nomenclatura danesa o americana, aunque ambas difieren en algunos serotipos. En el Cuadro 1 se observa esta clasificación. Estos serotipos se reconocen por medio de reacciones de precipitación con los anticuerpos específicos.

Este polisacárido capsular es el antígeno que habitualmente se detecta en los distintos fluidos (tcr, sangre, orina, etc.) por contrainmunolectroforesis y/o test del latex en las infecciones por neumococo.⁽⁴⁾ Algunos serotipos de *S. pneumoniae* presentan reacciones cruzadas entre sí y ocasionalmente pueden ocurrir reacciones cruzadas con polisacáridos de otros gérmenes tales como *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Salmonella*, *Haemophilus influenzae* B y algunas cepas de *Streptococcus viridans*. El tipo 14 de neumococo reacciona además con los isoantígenos de los grupos ABO.

El polisacárido capsular en el neumococo está directamente relacionado con la patogenia ya que lo hace notablemente resistente a la fagocitosis;⁽⁵⁾ las cepas no capsuladas (cepas rugosas) no son virulentas ni en el hombre ni en los animales de experimentación, mientras que las cepas capsuladas (cepas lisas) son particularmente virulentas. Algunos serotipos, como 1, 2, 3, 4, 7, 8, 12 y 14, son mucho más virulentos que otros.

Otras estructuras bacterianas que cabe mencionar son la proteína M que es específica de grupo y por lo tanto es común a todos los *Streptococcus* y una serie

de toxinas bacterianas cuyas funciones en la patogénesis no están totalmente dilucidadas. Ellas son la neumolisina, factor productor de púrpura y neuroaminidasa. El neumococo posee una serie de autolisinas que intervienen en la actividad antimicrobiana de los antibióticos y en los mecanismos de tolerancia.

Epidemiología de la infección neumocócica

El neumococo provoca entre el 10 y el 25% de todas las neumonías y aproximadamente 40.000 muertes por año.⁽⁶⁾ En el Reino Unido se considera que este germen provoca el 34% de las neumonías en pacientes adultos hospitalizados⁽⁷⁾ y entre el 8 al 21% de todos los cuadros septicémicos.⁽⁸⁾

Estudios recientes basados en pesquisas efectuadas en la comunidad, mostraron que la incidencia anual de bacteriemia es de 15/19 casos por 100.000 personas mayores de 65 años, 50 por 100.000 niños de 2 años o más y 160 por 100.000 en menores de 2 años.⁽⁹⁾

A pesar del avance en el tratamiento antibiótico, la mortalidad sigue siendo alta en las bacteriemias por este germen, oscilando entre el 13 y el 43%; en los grupos de alto riesgo la mortalidad supera el 40%.⁽⁹⁾ El neumococo provoca una incidencia anual de meningitis de uno - dos casos por cada 100.000 personas en los Estados Unidos con una mortalidad global del 55%.⁽⁹⁾

En la Argentina, el *Streptococcus pneumoniae* es el segundo agente etiológico más frecuente en las meningitis bacterianas en pacientes pediátricos y representa el 20% del total, con una mortalidad del 27%⁽⁴⁾ en aquellos pacientes que sobreviven; el número que queda con secuelas neurológicas es significativo.

Dos aspectos son importantes en la epidemiología del neumococo: los portadores y los grupos de alto riesgo. Muchas veces, las infecciones neumocócicas ocurren en individuos que ya portaban el germen en fauces. Estudios en familias han demostrado que del 38 al 60% de los niños en edad preescolar presentan el neumococo en fauces, lo mismo que el 30% de los niños en edad escolar y el 17% de los adolescentes.

Los adultos que conviven con niños son portadores del neumococo en orofaringe en un 23%, mientras en adultos que no viven con niños, la incidencia es sólo del 6%.⁽¹⁰⁾

Los serotipos que más frecuentemente se recuperan en fauces son los que con mayor frecuencia producen enfermedad. El estado de portador es más prolongado en niños que en adultos; el 50% de los niños responden con un aumento significativo en los títulos de anticuerpos contra los mismos serotipos con que fueron colonizados, en cambio esto ocurre raramente en los adultos.⁽¹¹⁾

El 15% de los pacientes que reciben una nueva

cepa de neumococo desarrollan una enfermedad clínica, pero una vez que ésta se ha iniciado, rara vez el estado de portador persiste por mucho tiempo.⁽⁵⁾ El tratamiento antibiótico no reduce significativamente el estado de portador.

Las enfermedades virales, así como los grupos cerrados, favorecen la colonización asintomática.

Los grupos con mayor riesgo de padecer enfermedad grave neumocócica son enfermos con patología pulmonar y/o cardíaca crónica, diabetes, alcoholismo, cirrosis, anemia drepanocítica, esplenectomizados, Hodgkin, linfomas, síndrome nefrótico, mieloma múltiple, individuos que recibieron transplante de órganos y SIDA.

Manifestaciones clínicas de la infección neumocócica

Las características clínicas y de laboratorio de las infecciones neumocócicas varían según la edad del enfermo, localización de la infección y del estado inmunitario del paciente.

En el cuadro 2 se refieren brevemente las distintas localizaciones que el neumococo puede producir.

Otras localizaciones poco frecuentes son endocarditis, artritis, peritonitis, mastoiditis y sinusitis.

El neumococo es el germen que se aísla con mayor frecuencia en los cuadros febriles con leucocitos neutrófilos y bacteriemia oculta de pacientes pediátricos.⁽¹²⁾

Mecanismos de defensa

Los mecanismos de defensa fundamentales contra la infección neumocócica se basan fundamentalmente en la producción de anticuerpos circulantes contra el serotipo específico del polisacárido capsular, conjuntamente con la interacción del complemento para opsonizar eficazmente al neumococo y lograr una adecuada fagocitosis con la consiguiente lisis intracelular. Los neumococos, como la mayoría de los gérmenes capsulados, son resistentes a la fagocitosis, pero son destruidos fácilmente una vez que fueron fagocitados. Por lo tanto, defectos inmunológicos en la producción de anticuerpos, como alteraciones en el complemento o en algunos de sus factores tales como deficiencias en el C3, C2, C3b, son factores de riesgo de infección.⁽¹³⁾

En general los antígenos capsulares de naturaleza polisacárida son independientes del control tímico, a diferencia de los antígenos proteicos, que son timo-dependientes y requieren la presencia de las células T para la inducción y la regulación de la respuesta de anticuerpos.

Estudios experimentales efectuados con células B humanas de personas sensibilizadas con antígeno neumocócico han demostrado que estas células pue-

den producir *in vitro* anticuerpos tipo específico en ausencia de células T;⁽¹⁴⁾ sin embargo, esta respuesta no dura más de dos semanas y no se reactiva con la nueva exposición al antígeno específico. Esto demuestra la característica ausencia de memoria de las células B que se puede deber a la incapacidad de los antígenos polisacáridos de activar linfocitos T.⁽¹⁵⁾ Los lactantes e infantes responden en forma inadecuada a la vacuna antineumocócica, que varía de acuerdo con el serotipo capsular; ambos hallazgos demuestran que si bien hay una independencia del sistema T, ésta no es absoluta. Los anticuerpos contra el polisacárido capsular del neumococo pueden activar y fijar complemento.

El otro elemento importante, en los mecanismos de defensa del huésped, es el bazo. Este órgano juega un rol fundamental en la inactivación de las cepas más virulentas que superan la barrera protectora del hígado.⁽¹⁶⁾

Vacuna antineumocócica

La vacuna antineumocócica contiene antígenos capsulados de naturaleza lipopolisacárida. La primera vacuna incluyó 14 serotipos de polisacáridos y fue introducida en 1977, luego fue reemplazada por la actual vacuna formada por 23 serotipos de polisacárido capsular y está disponible desde 1983.

La elección de los distintos serotipos estuvo basada en la frecuencia con que esos serotipos provocaron enfermedad grave neumocócica en distintos países industrializados; estos serotipos se aislaron de sangre, líquido cefalorraquídeo y otras localizaciones extrapulmonares de pacientes con enfermedad neumocócica.

En un estudio efectuado en los Estados Unidos con 1.638 pacientes con enfermedades graves por neumococo, el 86% de aquéllas fueron provocadas por 23 serotipos de neumococo, todos incluidos en la vacuna polivalente con 23 serotipos.⁽¹⁷⁾ En otro estudio, siempre en los Estados Unidos, el 88% de los 13.616 pacientes de todas las edades presentaron infección neumocócica con serotipos que están incluidos en la vacuna polivalente actual.⁽¹⁸⁾

Estudios efectuados en otros países confirmaron que la vacuna polivalente con 23 serotipos incluye alrededor del 85 al 90% de los serotipos responsables de infecciones graves por *Streptococcus pneumoniae*.⁽¹⁹⁾⁽²⁰⁾ En cuanto a los serotipos que producen enfermedad grave en pacientes pediátricos, más del 85% de aquéllos están incluidos en la vacuna polivalente de 23 serotipos; idéntico porcentaje se observa en los serotipos de neumococos productores de otitis media aguda en niños.⁽²¹⁾

Los serotipos que incluye la vacuna con 23

serotipos son 1, 2, 3, 4, 5, 8, 9N, 12F, 14, 17, 19F, 20, 22F, 23F, 6B, 10A, 11A, 7F, 15B, 18C, 19A, 9V y 33F (de acuerdo con la nomenclatura danesa). Cada dosis de 0.5 ml contiene 25 ug de antígeno (575 ug de polisacárido total) de cada serotipo. Como preservativos la vacuna utiliza fenol al 0.25% o en su defecto tiomerosal al 0.01%.

Estudios de eficacia de la vacuna

La eficacia de la vacuna ha sido valorada en dos niveles: a) la respuesta serológica en pacientes normales y b) su eficacia en los grupos de alto riesgo de contraer enfermedad neumocócica grave.

La respuesta de anticuerpos a la vacuna antineumocócica se ha estudiado por medio del radioinmunoensayo (RIA) y la técnica de inmunoabsorción ligadas a enzimas (ELISA).⁽²²⁾⁽²³⁾ Las ventajas que ofrece el ELISA son su simplicidad, bajo costo, que no utiliza sustancias radioactivas y permite diferenciar los distintos tipos de anticuerpos IgG, IgM e IgA, incluidas las diferentes subclases de IgG.⁽²⁴⁾

Los estudios efectuados en adultos sanos, utilizando tanto la vacuna con 14 serotipos como la de 23 serotipos, han demostrado una excelente respuesta con una elevación de los anticuerpos circulantes de dos o más títulos medidos por RIE. ⁽¹⁸⁾⁽²⁵⁾ Cabe mencionar que se consideran títulos protectores a concentraciones superiores a los 250 a 300 ng/ml de anticuerpo proteico.

Los títulos protectores persisten por cuatro años en la mayoría de los sujetos (80%) aunque se presentan variaciones; para algunos serotipos (6, 8, 9, 13) los títulos persistieron elevados cinco años.⁽³⁰⁾ Un número limitado de personas sanas⁽¹⁶⁾ fueron seguidas por un período de diez años; los títulos persistieron elevados para algunos serotipos (4, 7F, 8) pero para otros serotipos, tales como 1, 3, 12F, 14 y 19F los niveles descendieron a valores basales en alrededor del 60%.⁽²⁵⁾

En niños normales la respuesta inmunológica varía con la edad y con determinados serotipos. Infantes y niños menores de 2 años responden pobremente a la vacuna aunque esta respuesta varía según los serotipos; así los niños vacunados a los 6 meses de edad responden más o menos bien a los serotipos 3 y 18C;⁽²⁶⁾ el otro inconveniente es que la vacunación a los 6 meses de edad en niños normales puede ser seguida de la ausencia de respuesta secundaria cuando se revacunan a los doce meses. Lo mencionado anteriormente limita en forma importante la utilidad de la vacuna neumocócica en pacientes pediátricos normales, lo que es relevante teniendo en cuenta que el 80% de las infecciones neumocócicas graves ocu-

ren en niños menores de 2 años. Esto también ha limitado su utilidad para prevenir la infección neumocócica más común, que es la otitis media, ya que en la mayor parte de los casos ocurren en los dos primeros años de vida.⁽²⁷⁾

Indicaciones de la vacuna antineumocócica

Las indicaciones globales de la vacuna antineumocócica pueden presentarse en el Cuadro 3.

Estas son las indicaciones globales; algunas son objeto de controversia pero son aceptadas por la mayoría de los autores.

Se analizan a continuación algunos datos en los grupos de alto riesgo más importantes.

Esplenectomizados

Es ampliamente conocido que los niños a los que se les efectúa esplenectomía por alguna razón pueden presentar sepsis fulminante por neumococo, septicemia más frecuente en los niños con enfermedades sistémicas tales como enfermedad de Gaucher, Hodgkin, anemia drepanocítica, etc. que cuando la esplenectomía se efectúa por causas traumáticas.⁽²⁸⁾⁽²⁹⁾ El riesgo de contraer sepsis post-esplenectomía está estimado en un caso cada 500 pacientes esplenectomizados por año⁽³⁰⁾ y el neumococo es el agente etiológico en el 60% de los casos.⁽³¹⁾

La respuesta de anticuerpos a la vacuna antineumocócica en los esplenectomizados varía de acuerdo con la enfermedad de base del paciente, el tratamiento concomitante con drogas inmunosupresoras, el tipo de enfermedad maligna, etc. Así, algunos autores han demostrado claramente que los pacientes, tanto adultos como niños con esplenectomía por trauma, responden adecuadamente, y en forma similar a como lo hacen los individuos no esplenectomizados.⁽³²⁾⁽³³⁾⁽³⁴⁾ En los pacientes inmunosuprimidos con esplenectomía, algunos autores sugieren que la respuesta inmunológica está disminuida en grados de moderado a severo,⁽³⁵⁾ especialmente en aquellos que tienen enfermedad activa y/o reciben terapia antineoplásica.

Debido a que los pacientes esplenectomizados pueden presentar fallas a la vacuna, se aconseja la profilaxis continua con penicilina e incluso se aconseja revacunar a los dos o tres años posvacunación.

Anemia drepanocítica

Esta es una patología cuyos pacientes homocigotas presentan un riesgo importante de padecer enfermedad grave por neumococo; se considera que los niños con anemia drepanocítica tienen una incidencia de meningitis neumocócica 600 veces mayor que los niños normales.⁽³⁶⁾

Las causas de este aumento notable de infecciones a neumococo en estos pacientes son: a) estos niños presentan una asplenia funcional debido a la

hemólisis crónica y b) padecen de una deficiencia en la capacidad de opsonizar las bacterias capsuladas debido a defectos en la cascada del complemento, ya sea la vía clásica así como la vía alterna; ambas alteraciones están asociadas a deficiencias de anticuerpo tipo-específicas.⁽³⁷⁾

Los niños y adultos con anemia drepanocítica responden a la vacuna antineumocócica de manera similar a los niños y adultos normales; sin embargo, los niños pequeños generalmente presentan escasa respuesta serológica⁽³⁸⁾⁽³⁹⁾ y los niños más grandes pueden ocasionalmente presentar respuesta pobre frente a algunos antígenos.⁽³⁹⁾

Si bien no hay estudios controlados sobre la eficacia de la vacuna, Amman y colaboradores han publicado un estudio no controlado, señalando la presencia de mayor mortalidad en el grupo vacunado.⁽⁴⁰⁾ Teniendo en cuenta que la vacuna no es la profilaxis óptima para prevenir las infecciones graves por neumococo, la mayoría de los autores aconsejan, especialmente en niños, asociar la vacuna con profilaxis antibiótica con penicilina;⁽⁴¹⁾⁽⁴²⁾ también se aconseja revacunar a estos niños luego de los 2 años de edad y continuar con penicilina por lo menos hasta los 5 años de edad.

Enfermedades renales

Los pacientes con riesgo son los niños con síndrome nefrótico, los pacientes en hemodiálisis y los enfermos que recibieron trasplante renal. Los niños con síndrome nefrótico con alta frecuencia presentan infecciones graves por neumococo, específicamente peritonitis, celulitis y neumonías. Estos niños en general responden adecuadamente a la vacuna si son mayores de 18 meses; sin embargo, en aquellos pacientes con cambios histopatológicos renales de moderados a severos ocurre una rápida caída de anticuerpos; similar hallazgo ocurre en pacientes con recaídas múltiples.⁽⁴³⁾⁽⁴⁴⁾

Los pacientes con trasplante renal, así como los enfermos en hemodiálisis, responden adecuadamente a la vacuna, aunque con niveles de anticuerpos ligeramente inferiores a individuos sanos;⁽⁴⁵⁾⁽⁴⁶⁾ esos títulos comienzan a disminuir luego del primer año de vacunación y las infecciones son frecuentes después de los dos años de la primera vacunación. Lamentablemente la respuesta de anticuerpos a la revacunación no es muy elevada, alcanza niveles alrededor de 500-800 ng/ml de anticuerpo nitrógeno proteico.⁽⁴⁶⁾

Enfermedades hematológicas malignas

Los pacientes con enfermedad de Hodgkin, mieloma múltiple y leucemia linfocítica crónica son los que presentan mayor riesgo de contraer enfermedad grave por *Streptococcus pneumoniae*,⁽⁴⁷⁾⁽⁴⁸⁾ especialmente los que padecen E. de Hodgkin. También los pacientes con Hodgkin con tratamiento y/o radioterapia son los que responden en forma más pobre a la vacuna; la respuesta es proporcional a la intensidad y calidad del tratamiento antineoplásico;⁽⁴⁹⁾ es importante

comentar que los pacientes con enfermedad de Hodgkin tienen respuesta adecuada previa al tratamiento, por lo tanto deberían inmunizarse antes de iniciarlo.⁽⁵⁰⁾

Otras patologías

Los pacientes que reciben trasplante de médula ósea pueden presentar infecciones neumocócicas, generalmente luego de los seis meses postrasplante. Si se indica la vacuna en la etapa inmediata al trasplante la respuesta de anticuerpos es muy limitada;⁽⁵¹⁾ por lo tanto se deben implementar otras medidas, como profilaxis con penicilina.

Los pacientes con SIDA (síndrome de inmunodeficiencia adquirida) presentan un número significativo de infecciones neumocócicas; aquellos que son asintomáticos o solo con adenopatías generalizadas responden bien a la vacuna.⁽⁵²⁾

Administración y dosis de la vacuna

La vacuna se administra por vía subcutánea o intramuscular. La dosis es 0.5 ml.

Cuando la vacuna está indicada en casos específicos se debe procurar que se aplique al menos dos semanas antes del motivo que la justifica. Por ejemplo, esplenectomía, comienzo de un tratamiento antineoplásico, trasplantes.

En las embarazadas la vacuna no ha sido evaluada por lo que no se aconseja su aplicación.

Revacunación

Tal como se vio al tocar el tema de la eficacia de la vacuna, el título de anticuerpos después de la

inmunización va disminuyendo para todos o para muchos de los serotipos de la vacuna. Por eso se plantea la necesidad de vacunación.

En algunos estudios se ha observado que las reacciones locales y generales fueron mucho más intensas en los revacunados que cuando habían recibido la primera vacunación.⁽⁵³⁾⁽⁵⁴⁾⁽⁵⁵⁾⁽⁵⁶⁾

En esos estudios la nueva vacuna fue aplicada a grupos de niños o adultos a intervalos variables.

Otros trabajos no señalan un aumento de las reacciones con la revacunación.⁽⁵⁷⁾⁽⁵⁸⁾⁽⁵⁹⁾ A raíz de esta controversia en estos momentos no se plantea como necesaria una segunda dosis de vacuna antineumocócica. Si alguna persona recibió en el pasado la vacuna con los 14 serotipos no se justifica la aplicación de los 23 serotipos. Sin embargo, en aquellas personas con alto riesgo de infección neumocócica (esplenectomizados, niños con síndrome nefrótico o drepanocitosis) podría considerarse la necesidad de revacunarlas. (En el caso de niños convendría que tuvieran no menos de 10 años en el momento de la revacunación.)⁽¹⁰⁾

Reacciones locales y efectos adversos de la vacuna

Pueden ocurrir reacciones locales leves como eritema, dolor local e induración que en general son autolimitadas y bien toleradas. Estas reacciones son más importantes en aquellos individuos con altas concentraciones de anticuerpos debido probablemente a un fenómeno de Arthus local. En ocasiones puede aparecer fiebre; las reacciones secundarias a la fiebre son extremadamente raras.⁽⁶⁰⁾ No se informó sobre reacciones neurológicas severas.

CUADRO 1
*Correlación de las distintas nomenclaturas
 de los serotipos de Streptococcus Pneumoniae.*

EEUU	Dinamarca	EEUU	Dinamarca
1	1	43	11 A
2	2	44	18 A
3	3	45	40
4	4	46	23 A
5	5	47	35 A
6	6 A	48	7 B
7	7 A	49	9 L
8	8	50	7 C
9	9 N	51	7 F
10	10 F	52	47 F
11	11 F	53	11 C
12	12 F	54	15 B
13	13	55	18 B
14	14	56	18 C
15	15 F	57	19 A
16	16	58	19 B
17	17	59	19 C
18	18 F	60	24 B?
19	19 F	61	35 C
20	20	62	35 A
21	21	63	22 A
22	22 F	64	23 B
23	23 F	65	24 A
24	24 F	66	35 B
25	25	67	32 A
26	6 B	68	9 V
27	27	69	39
28	28	70	33 F
29	29	71	38
30	15 A	72	45
31	31	73	46
32	32 F	74	41 A
33	9 A	75	43
34	10 A	76	11 B
35	35 F	77	15 C
36	36	78	17 A
37	37	79	28 A
38	41 F	80	42
39	33 C	81	44
40	33 A	82	48
41	34	83	12 A
42	33 B	84	47 A

CUADRO 2
*Localización topográfica, patogenia y complicaciones
 de las infecciones por Streptococcus Pneumoniae*

Localización	Enfermedad	Patogenia	Complicaciones
Pulmón	Neumonía	Aspiración de secreciones	Neumonía con derrame Absceso de pulmón
Meninges	Meningitis	Bacteriemia Via linfática a través de ganglios	Las habituales con severas secuelas neurológicas Embolias secundarias
Sangre	Septicemia	Linfáticos pulmonares y conducto torácico	CID
Oído	Otitis media aguda	Via trompa de Eustaquio	Déficit de audición Otitis media recurrente

CUADRO 3
Indicaciones de la vacuna antineumocócica

Adultos	Niños
Personas de 65 años o más Enfermedad pulmonar crónica Enfermedad cardiovascular crónica Alcoholismo - Diabetes Esplenectomía funcional o anatómica Neoplasias hematología (Hodgkin, SIDA asintomático o con linfomas, mielomas múltiples) Enfermedad renal crónica Síndrome nefrótico SIDA sintomático o asintomático Trasplante de médula ósea	Anemia drepanocítica Síndrome nefrótico Esplenectomía funcional anatómica Enfermedad de Hodgkin (10 a 14 días previos a la terapia) adenopatías generalizadas Trasplante de médula ósea

REFERENCIAS

- 1) English PC: "Therapeutic strategies to combat pneumococcal disease: repeat failure of physicians to adopt pneumococcal vaccine, 1900-1945", *Perspect Biol. Med.* 30: 170, 1987.
- 2) McLeod C.H., Hodges R.G., Heidelberg M. *et al.*, "Prevention of pneumococcal pneumoniae by immunization with specific capsular polysaccharides", *J. Exp. Med.* 82: 445, 1945.
- 3) Austrian R., Gold J., "Pneumococcal bacteremia with special reference to bacteremia pneumococcal pneumonia", *Ann. Intern. Med.* 60: 759, 1964.
- 4) López E.L., Bodino J., Devoto S., "Meningitis neumocócica: hallazgos clínicos, epidemiológicos y microbiológicos", *Rev. del Hospital de Niños "Ricardo Gutiérrez"*, Bs. As., 1989 (aceptado para su publicación).
- 5) Gray B.M., Converse G.M. III, Dillon H.C. Jr., "Epidemiological studies of *Streptococcus pneumoniae* in infants: acquisition, carriage and infection during the first 24 months of life", *J. Infect. Dis.* 142: 923, 1980.
- 6) Williams W.W., Hickson M.A., Kane M.A. *et al.*, "Immunization policies and vaccine coverage among adults: the risk for missed opportunities", *Ann. Intern. Med.* 108: 616, 1988.
- 7) Research Committee of the British Thoracic Society and the Public Health Laboratory Service, "Community-acquired pneumonia in adults in British hospitals in 1982-1983: a survey of aetiology, mortality, prognostic factors and outcome", *Quart J. Med.* 62: 195, 1987.
- 8) Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee Pneumococcal Polysaccharide vaccine, *MMWR* 38: 64, 1989.
- 9) Bryan C.S., Hornung C.A., Reynolds K.L. *et al.*, "Endemic bacteremia in Columbia, South Carolina", *Am. J. Epidemiol.* 123: 128, 1986.
- 10) Hendley J.O., Sande M.A., Stewart P.M. *et al.*, "Spread of *Streptococcus pneumoniae* in families I: carriage rates and distribution of types", *J. Infect. Dis.* 132: 56, 1975.
- 11) Gnaltney J.M., Sande M.A., Austrian *et al.*, "Spread of *Streptococcus pneumoniae* in families II. Relation of transfer of *S. pneumoniae* to incidence of colds and serum antibody", *J. Infect. Dis.* 132: 62, 1975.
- 12) Mc Lellan D., Giebink G.S., "Perspectives on occult bacteremia in children", *J. Pediatr.* 109: 1, 1986.
- 13) Brown E.J., Hosea S. W., Hammer C.H. *et al.*, "A quantitative analysis of the interactions of antipneumococcal antibody and complement in experimental pneumococcal bacteremia", *J. Clin. Invest.* 69: 85, 1982.
- 14) Kehrl J.H., Fauci A.S., "Activation of human B lymphocytes after immunization with pneumococcal polysaccharides", *J. Clin. Invest.* 71: 1032, 1983.
- 15) Barrett D.J., "Human immune responses to polysaccharide antigens: an analysis of bacterial polysaccharide vaccines in infants", en Barnes L.A. (ed), *Advances in Pediatrics*. Year book medical publishers. Chicago, p. 139, 1985.
- 16) Brown E.J., Hosea S.W., Frank M.M., "The role of the spleen in experimental pneumococcal bacteremia", *J. Clin. Invest.* 67: 975, 1981.
- 17) Bolan G., Broome C.V., Facklam *et al.*, "Pneumococcal vaccine efficacy in selected populations in the United States", *Ann. Intern. Med.* 104: 1, 1986.
- 18) Robbins J.B., Austrian R., Lee C.J. *et al.*, "Consideration for formulation the second generation pneumococcal capsular polysaccharide vaccine with emphasis on the cross-reaction types within groups", *J. Infect. Dis.* 148: 1136, 1983.
- 19) Smart L.E., Dougall A.J., Girdwood R.W.A., "Pneumococcal bacteremia", *Br. Med. J.* 290: 935, 1985.
- 20) Greenwood B.M., Hassan-King M., Onyemelukwe G. *et al.*, "Pneumococcal serotypes in West Africa", *Lancet* 1: 360, 1980.
- 21) Klein J.O., "The epidemiology of pneumococcal disease in infants and children", *Rev. Infect. Dis.* 3: 246, 1981.
- 22) Kosela M., Leinonen M., "Comparison of ELISA and RIA for measurement of pneumococcal antibodies before and after vaccination with 14-valent pneumococcal capsular polysaccharide vaccine", *J. Clin. Pathol.* 34: 93, 1981.
- 23) Katz M.A., Schiffman G., "Comparison of an enzyme-linked immunosorbent assay with radioimmunoassay for the measurement of pneumococcal capsular polysaccharide antibodies", *Mol. Immunol.* 23: 313, 1985.
- 24) Chudwin D.S., Artrip S.G., Schiffman G., "Immunoglobulin G class and subclass antibodies to pneumococcal capsular polysaccharides", *Clin. Immunol. Immunopathol.* 44: 114, 1987.
- 25) Mufson M.A., Hughey D., Lydick E., "Type-specific antibody responses of volunteers immunized with 23 valent pneumococcal polysaccharide vaccine", *J. Infect. Dis.* 151: 749, 1985.
- 26) Kosela M., Leinonen M., Haiva V.M. *et al.*, "First and second dose antibody responses to pneumococcal polysaccharide vaccine in infants", *Pediatr. Infect. Dis.* 5: 45, 1986.
- 27) Klein J., "Epidemiology of otitis media", *Pediatr. Infect. Dis. J.* 8: 9, 1989.
- 28) Dickerman J.D., "Splenectomy for trauma in children: risks and alternatives", *Am. J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 5: 279, 1983.
- 29) Lipsily B.A., Boyko E.J., Invi T.S. *et al.*, "Risk factors for acquiring pneumococcal infections", *Arch. Intern. Med.* 146: 2179, 1986.
- 30) Schwartz P.E., Sterioff S., Mucha P. *et al.*, "Postsplenectomy sepsis and mortality in adults", *JAMA* 248: 2279, 1982.
- 31) Zarrabi M.H., Rosner F., "Serious infections in adults following splenectomy for trauma", *Arch. Intern. Med.* 144: 1421, 1984.
- 32) Pedersen F.K., Hendricksen J., Schiffman G., "Antibody response to vaccination with pneumococcal capsular polysaccharides in splenectomized children", *Acta Paediatr. Scand* 71: 451, 1982.
- 33) Pedersen F.K., "Antibody response to pneumococcal vaccine in splenectomized children", *Acta Pathol. Microbiol. Immunol. Scand (C)* 91: 169, 1983.
- 34) Caplan E.S., Boltansky H., Synder M.J. *et al.*, "Response of traumatized splenectomized patients to immediate vaccination with polyvalent pneumococcal vaccine", *J. Trauma* 23: 801, 1983.
- 35) Hosea S.W., Burch C.S., Brown E.S. *et al.*,

- "Impaired immune response of splenectomized patients to polyvalent pneumococcal vaccine", *Lancet* 1: 804, 1981.
- 36) Nottidge V.A., "Pneumococcal meningitis in sickle cell disease in childhood", *Am. J. Dis. Child.* 137: 29, 1983.
- 37) Bjornson A.B., Lobel J.S., "Direct evidence that decreased serum opsonization of *Streptococcus pneumoniae* via the alternative complement pathway in sickle cell disease is related to antibody deficiency", *J. Clin. Invest.* 79: 388, 1987.
- 38) Overturf G.D., Rigan Perez J.G., Honig G. *et al.*, "Pneumococcal polysaccharide immunization of children with sickle cell disease. II. Serologic response and pneumococcal disease following immunization", *Am. J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 4: 25, 1982.
- 39) Ammann A.J., "Current status of pneumococcal polysaccharide immunization in patients with sickle cell disease or impaired spleen functions", *Am. J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 4: 301, 1982.
- 40) Ammann A.J., Adiego J., Wara D.W. *et al.*, "Polyvalent pneumococcal polysaccharide immunization of patients with sickle cell anemia and patient with splenectomy", *N. Engl. J. Med.* 297: 897, 1977.
- 41) John A.B., Ramtal A., Jackson H. *et al.*, "Prevention of pneumococcal infection in children with homozygous sickle cell disease", *Br. Med. J.* 288: 1567, 1984.
- 42) Gaston M.H., Veiter J.I., Woods G. *et al.*, "Prophylaxis with oral penicillin in children with sickle cell anemia. A randomized trial", *N. Engl. J. Med.* 314: 1595, 1986.
- 43) Tesani A., Fikrig M.R., Schiffman G. *et al.*, "Persistence of protective pneumococcal antibody following vaccination in patients with the nephrotic syndrome", *Am. J. Nephrol.* 4: 32, 1984.
- 44) Spika J.S., Halsey N.A., Le C.T. *et al.*, "Decline of vaccine induced antipneumococcal antibody in children with nephrotic syndrome", *Am. J. Kidney Dis.* 7: 466, 1986.
- 45) Linnemann C.C. Jr., First R., Schiffman G., "Response to pneumococcal vaccine in renal transplant and hemodialysis patients", *Arch. Intern. Med.*: 1637, 1981.
- 46) Rytel M.W., Dailey M.P., Schiffman G. *et al.*, "Pneumococcal vaccine immunization of patients with renal impairment", *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 182: 468, 1986.
- 47) Chou M.Y., Brown A.F., Blevins A. *et al.*, "Severe pneumococcal infection in patient with neoplastic disease", *Cancer* 51: 1546, 1983.
- 48) Hays D.M., Ternberg J.L., Chen T.T. *et al.*, "Complications related to 234 staging laparotomies performed in the intergroup Hodgkin's disease in childhood study", *Surgery* 96: 471, 1984.
- 49) Siber G.R., Weitzman S.A., Aisenberg A.C. *et al.*, "Impaired antibody response to pneumococcal vaccine after treatment for Hodgkin's disease", *N. Engl. J. Med.* 299: 442, 1978.
- 50) Addiego J.E. Jr., Ammann A.J., Schiffman G. *et al.*, "Response to pneumococcal polysaccharide vaccine in patients with untreated Hodgkin's disease", *Lancet* 2: 450, 1980.
- 51) Winston D.J., Ho W.G., Schiffman G. *et al.*, "Pneumococcal vaccination of recipients of bone marrow transplants", *Arch. Intern. Med.* 143: 1735, 1983.
- 52) Huang K.L., Ruben F.L., Rinaldo C.R. Jr., Kingsley L., Lyter D.W., Ho M., "Antibody responses after influenza and pneumococcal immunization in HIV-infected homosexual men", *JAMA* 257: 2047, 1987.
- 53) Borgoña J.M., Mc Lean A.A., Vella P.P. *et al.*, "Vaccination and revaccination with polyvalent pneumococcal polysaccharide vaccines in adults and infants", *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.* 157: 148, 1978.
- 54) Carlson A.J., Davidson W.L., Mc Lean A.A. *et al.*, "Pneumococcal vaccine: dose, revaccination and coadministration with influenza vaccine", *Proc. Soc. Expert. Biol. Med.* 161: 558, 1979.
- 55) Lawrence E.M., Edwards K.M., Schiffman G., Thompson J.M., Vaughn W.K., Wright P.F., "Pneumococcal vaccine in normal children", *Am. J. Dis. Child.* 137: 846, 1983.
- 56) Kaplan J., Sarnaik S., Schiffman G., "Revaccination with polyvalent pneumococcal vaccine in children with sickle cell anemia", *Am. J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 8: 80, 1986.
- 57) Rigau-Perez J.G., Overturf G.D., Cham L.S., Weiss J., Powars D., "Reactions to booster pneumococcal vaccination in patients with sickle cell disease", *Pediatr. Infect. Dis.* 2: 199, 1983.
- 58) Mufson M.A., Krause H.E., Schiffman G., "Reactivity and antibody responses of volunteers given two or three doses of pneumococcal vaccine", *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.* 177: 220, 1984.
- 59) Weintrub P.S., Schiffman G., Addiego J.E. Jr. *et al.*, "Long-term follow-up and booster immunization with polyvalent pneumococcal polysaccharide in patients with sickle cell anemia", *J. Pediatr.* 105: 261, 1984.
- 60) Semel J.D., Seskind C., "Severe febrile reaction to pneumococcal vaccine (letter)", *JAMA* 241: 1792, 1979.

13. VACUNA CONTRA LA RABIA

Angela S. de Gentile

Datos epidemiológicos

La rabia es una infección viral del sistema nervioso central transmitida al hombre a través de una mordedura o un arañazo de un animal infectado. Se produce así una meningoencefalomielitis que es invariablemente letal.

La infección rábica se puede inducir fácilmente en animales de experimentación por vía oral, respiratoria o parenteral. La evidencia epidemiológica indica, sin embargo, que la infección natural en el hombre y en los animales se produce por inoculación en el tejido subcutáneo o muscular; la saliva es el vehículo del virus para infectar.

La entrada del virus en el organismo tiene lugar a través de una mordedura, un arañazo o la contaminación de una herida de piel o de membranas mucosas intactas con saliva infectada.

Se han observado infecciones transmitidas por vía respiratoria⁽¹⁾ en animales y personas expuestas al contagio en ciertas cuevas con grandes cantidades de murciélagos portadores del virus, y la transmisión a través de células o tejidos infectados en el laboratorio o en trasplante de córnea. La transmisión de hombre a hombre a través de saliva infectada, si bien es teóricamente posible, no ha sido documentada.

Hay dos reservorios del virus, a) selvático que aparece fundamentalmente en los animales salvajes y b) urbano que afecta a perros, gatos y animales de granja. En los últimos 20 a 25 años la incidencia de rabia en el ciclo urbano ha decrecido llamativamente por los programas de prevención; en cambio, en el ciclo salvaje ésta se ha incrementado.

Las ratas sufren frecuentemente de rabia en el norte de África: en el sur, los chacales y mangostas son las fuentes de contagio de rabia más frecuentes. Europa padece una epizootia de rabia en los zorros; este brote ha afectado a varios territorios de Europa oriental y occidental a excepción de Gran Bretaña y los países escandinavos. En América Central y del Sur esta patología está relaciona-

da sobre todo con los murciélagos, el hombre frecuentemente se expone al contagio por bóvidos rabiosos debido a la mordedura de estos mamíferos salvajes.

En los Estados Unidos y Canadá la mofeta y el zorro son los animales salvajes que atacan más frecuentemente a los humanos; en el sudeste predomina el mapache y en casi todos los estados es destacable la importancia creciente del murciélago.

En la Argentina⁽²⁾ a partir de la década de 1970 en la que se inician en el orden nacional actividades coordinadas entre todas las jurisdicciones, comienza a disponerse de datos que permiten analizar la situación en función de las actividades desarrolladas y los logros obtenidos. Estas actividades están basadas fundamentalmente en la vacunación canina anual y otras complementarias como control del animal callejero, educación para la salud, etc. A medida que se intensifican las actividades de vacunación se logra reducir la enzootia en un 99.2% en 1986 con respecto a 1976 y ya, a partir de 1985, no ha habido ningún caso de rabia humana.

El estado actual se puede definir como de muy baja endemicidad, con mantenimiento de focos limitados circunscriptos a áreas definidas especialmente en la zona norte del país, con centro en Tucumán, donde el murciélago sigue siendo el reservorio salvaje más importante.

La enfermedad depende de la entrada del virus rábico en los nervios periféricos, a partir de los cuales se produce rápidamente la expansión centripeta.

El período de incubación es extremadamente variable (diez días al año), aunque lo habitual es de tres a ocho semanas; en los casos graves puede ser tan largo como para clasificar a esta enfermedad como una patología a virus lento. Es bien conocido que los períodos de incubación son más largos después de una mordedura en las piernas que después de una en la cara, el cuello, las puntas de los dedos, los genitales, etc. La razón de ello no está relacionada con la longitud del nervio que tiene

que atravesar el virus, ya que progresa rápidamente, incluso desde el sitio más lejano, sino con el grado de inervación o número de las terminaciones nerviosas en las diferentes partes del cuerpo. La infección es más rápida si el virus hace contacto directo con el sistema nervioso; este fenómeno explicaría la frecuencia, rapidez y severidad de la infección luego de una mordedura en los sitios ya señalados como de mayor riesgo.

El virus penetra en los tejidos neuromusculares o neurotendinosos en la placa motora, o bien, cuando la transmisión es por vía respiratoria, en los órganos olfatorios terminales. Aparentemente la viremia es un hecho inconstante y de poca importancia en la diseminación de la infección, debido a que durante la replicación del virus se produce muy poca liberación de éste; su falta de contacto con el sistema inmunitario explica la ausencia de anticuerpos detectables, que es característica incluso de los períodos de incubación muy prolongados.

El virus penetra en el sistema nervioso central a la altura de la médula espinal y desde allí emigra rápidamente hasta el cerebro.

La infección cerebral conduce a la muerte rápidamente por mecanismos no bien establecidos.

La encefalitis rábica en los animales se manifiesta bien por un síndrome paralítico (mudo) o por un síndrome furioso. En todas las infecciones se produce una alteración del comportamiento y un curso clínico rápido que conduce al coma y a la muerte.

La identificación de un comportamiento anormal en un animal es un factor de riesgo a tener en cuenta en la decisión de establecer o no un tratamiento inmunoproláctico de rabia.

La etapa prodrómica de la enfermedad se caracteriza por un comportamiento anómalo; perros, gatos, bóvidos o caballos normalmente tranquilos pueden volverse agresivos. Los animales salvajes pierden su miedo habitual ante el hombre y las áreas normalmente frecuentadas por éste; zorros rabiosos, normalmente nocturnos, se pueden ver caminando libremente a la luz del día; se han encontrado también murciélagos rabiosos volando durante horas de luz diurna. Estas alteraciones precoces no se acompañan de parálisis.

El curso clínico progresa hacia una forma muda o furiosa. La rabia muda es una enfermedad encefalítica, en la que además de la letargia, se puede observar parálisis grave de los músculos faríngeos (aparece sialorrea debido a dificultades de deglución). La rabia furiosa se caracteriza por un estado anormal de alerta, durante el cual un estímulo visual o auditivo puede desencadenar un ataque.

Los animales salvajes pueden vagar alimentán-

dose de objetos inanimados como piedras, ramas, etc.; los animales domésticos exhiben alternativamente un comportamiento afectuoso y luego muerden agresivamente. Esta tendencia a morder se puede observar también en herbívoros (mulas, caballos, bóvidos) así como en animales domésticos carnívoros y en animales salvajes.

Ambas formas clínicas, muda y furiosa, tienen un curso clínico rápido; el período comprendido entre el comienzo de los signos prodrómicos y la muerte producida por parálisis respiratoria raramente excede de siete a diez días.

En el hombre los primeros síntomas de rabia son vagos e insidiosos, el paciente puede presentar ansiedad, depresión, náuseas y fiebre. Un síntoma prodrómico característico es el dolor, el prurito o la sensación de hormigueo en el lugar de la mordedura; esta parestesia no siempre está presente y puede manifestarse de varias maneras pero su aparición es un precursor preciso de rabia. El pródromo dura de dos a diez días luego de los cuales comienza la fase neurológica aguda; se puede presentar en forma de rabia paralítica o furiosa ya que las formas clínicas son semejantes a las que aparecen en los animales.

En la rabia furiosa lo principal es la agitación, la hiperactividad; puede aparecer dolor y espasmo faríngeo que se traduce en ronquera.

Aparece hidrofobia ya que los intentos por deglutir líquidos tienen como consecuencia espasmos dolorosos de los músculos faríngeos y laríngeos, con aspiración de líquido en el interior de la tráquea.

En la forma muda hay afectación de los pares craneales con parálisis de cuerdas vocales, los reflejos varían de hiperactivos a ausentes; en la extremidad mordida puede aparecer una parálisis flácida que se extiende a las demás extremidades; la cara en lugar de mostrar excitación se hace inexpresiva, la hidrofobia no constituye un rasgo característico en esta forma clínica.

La fase neurológica aguda dura de dos a diez días con deterioro final del estado mental del paciente hasta caer en coma. La muerte sobreviene fundamentalmente por problemas cardíacos o respiratorios.

Antígeno inmunizante

El primer tratamiento antirrábico fue efectuado por Luis Pasteur⁽³⁾ en 1885; puso en práctica una vacuna a virus atenuados por pasajes seriados en cerebro de conejo; letal para los animales cuando se la inoculaba intracerebralmente, era inmunogénica cuando se la usaba en el nivel periférico. Esta

vacuna provocaba severas reacciones adversas o bien no confería protección en caso de mordedura severa de cara o cuello.

El próximo hito en la historia de la vacuna antirrábica fue el uso de un antígeno viral inactivado mediante formalina que era obtenida de tejido nervioso de animales infectados, cepa Semple. Esta vacuna requería un alto número de dosis (14-30 dosis) para obtener una eficacia del 80-90% y presentaba reacciones adversas importantes.

Uno de cada 3.500 vacunados presentaba enfermedad neuromuscular y uno de cada 35.000 moría; el componente de la vacuna que causaba estos problemas era la mielina, ya que los pacientes producían anticuerpos antimielina que destruían su propio tejido nervioso.

El decenio de 1950 marca el comienzo de la producción de vacunas antirrábicas inactivadas, de alto poder inmunogénico, que permitieron reducir el número de dosis en los tratamientos posexposición y difundir la práctica de la inmunización preventiva en personas que por razones de trabajo están en riesgo de contraer la enfermedad.

Los productos antirrábicos actualmente en uso son:

a) Vacuna a partir de cerebro de ratón lactante (CRL): en 1955 los chilenos Fuenzalida y Palacios desarrollaron una vacuna que consiste en una suspensión de virus rábico al 1% de cerebro de ratón lactante infectado con virus fijo centrifugado y completamente inactivado por radiación ultravioleta.⁽⁴⁾

Esta vacuna es de amplio uso en la Argentina, el resto de América Latina y el Caribe, y constituye el 97% de la vacuna antirrábica para uso humano que se produce en la región.

Conservación: las ampollas, cada una de las cuales contiene una dosis de 2 ml, deben almacenarse en heladera entre 0°C y 8°C, no en congelador. Conserva su actividad durante un año como mínimo.

La vacuna es ligeramente opalescente. Cualquier alteración de su aspecto (aparición de grumos, color oscuro, etc.), la inhabilita para su uso.

b) Vacuna a partir de embrión de pato (1957): sustituyó a la cepa Semple en los Estados Unidos y fue la única vacuna en uso en ese país hasta la aparición de agentes inmunizantes a partir de cultivos de tejidos. Es una vacuna a virus inactivado preparada a partir de embrión de pato infectado con virus fijo e inactivado con betapropiolactona. Fue desarrollada con el objetivo de reemplazar las vacunas antirrábicas de tejido nervioso

sobre todo de animales adultos, y disminuir así el riesgo de complicaciones neurológicas en los vacunados.⁽⁵⁾⁽⁶⁾

c) Vacunas preparadas en cultivos celulares:⁽⁷⁾⁽⁸⁾ Vacuna en cultivo de células diploides humanas (1969): Wiktor y colaboradores en el Instituto Wistar prepararon una vacuna por propagación del virus rábico en líneas de células diploides humanas. Las líneas usadas son las WI38 y MRC-5 de comprobada estabilidad morfológica y cariológica, carentes de virus extraños. La cepa seleccionada es la Pitman Moore de virus fijo derivada de la Pasteur y adaptada para su crecimiento en la línea celular WI38.

El virus cultivado se concentra mediante ultrafiltración para aumentar el contenido antigénico y luego se disgrega e inactiva mediante tri-n-butilfosfato (Wyeth, Estados Unidos) o se inactiva solamente con B-propiolactona (Merieux, Francia, Behringwerke -Alemania Occidental).

Conservación: 2 años entre 0°C a + 8°C.

Vacuna en otros cultivos primarios:⁽⁹⁾ hay vacunas preparadas en cultivo primario de riñón canino (CP-RC) de fibroblasto de pollo (CP-FP), riñón de feto bovino (CP-RFB).

En la URSS se ha preparado una vacuna en cultivos primarios de células de riñón de hamster inoculado con una cepa atenuada de virus rábico (cepa Unukovo-32) inactivada por irradiación ultravioleta y liofilizada con gelatina-sucrosa.

Todas las vacunas preparadas en cultivos de tejidos son vacunas concentradas que se pueden emplear para el tratamiento anterior o posterior a la exposición y con capacidad para inducir excelentes respuestas serológicas. Son vacunas de alto costo que prácticamente las hace inaccesibles para los países en vías de desarrollo.

Para evitar la inclusión en las vacunas de proteínas extrañas al huésped, el cultivo tisular óptimo sería el de células humanas. Si bien las preparadas en otros cultivos de tejidos son inmunogénicas, los problemas de normalización celular y la posibilidad de sensibilización han limitado su uso.

d) Suero: el suero antirrábico que elabora en la Argentina el Instituto Nacional de Microbiología Dr. Carlos Malbrán se obtiene de mulares y equinos hiperinmunizados contra la rabia y se purifica por digestión péptica y precipitación salina; contiene 80 UI por ml.

La inmunización pasiva con suero ha sido prácticamente abandonada y reemplazada por gammaglobulina humana específica. Su administración provocaba dos problemas: por un lado, muchas veces el suero interfería con la inmunización activa

provocada por la vacuna y, por otra parte, eran muy frecuentes los accidentes alérgicos (46% de los vacunados mayores de 15 años y el 16% del total de los vacunados).

Conservación: las ampollas que contienen 5 ml de suero deben mantenerse en heladera, entre 4°C y 8°C (no en el congelador) y conservan su actividad durante tres años.

e) Gammaglobulina humana: se prepara a partir de un pool de plasma de donantes que han recibido vacuna antirrábica pre o posexposición y han desarrollado un alto título de anticuerpos (superior a 1/16 que se considera protectoro).

Su concentración depende del laboratorio productor, y oscila entre 110 UI y 300 UI por ml.

Debe mantenerse refrigerada entre 0°C a + 8°C; en estas condiciones se puede conservar durante tres años.

Estudios inmunológicos y serológicos que avalan la eficacia de la vacuna

Virus de la rabia

Estudios de microscopía electrónica revelan que el virus de la rabia tiene forma de bala y se desarrolla en las membranas plasmáticas del citoplasma, en las membranas vacuolares intracelulares y en células infectadas de cultivos.

Los viriones normales tienen aproximadamente 75 nm de diámetro y 160 a 180 nm de longitud.

El virus rábico está formado por un núcleo helicoidal (núcleo cápside) que contiene el genoma ARN ligado a una nucleoproteína. El núcleo está rodeado de una cubierta lipoproteica que contiene una glucoproteína única y lípidos, fundamentalmente fosfolípidos y colesterol. El genoma es una molécula de ARN, de hebra negativa, es decir, tiene que ser transcripto para producir ARN mensajero necesario para la replicación; sin embargo hasta hoy los intentos de demostrar una transcriptasa ligada al virión no han tenido éxito.

Las propiedades antigénicas fundamentales de la superficie están relacionadas principalmente con la glucoproteína,⁽¹⁰⁾ un polipéptido que contiene tres cadenas oligosacáridas laterales principales. La glucoproteína es el único antígeno responsable de la inducción de los anticuerpos neutralizantes frente al virus y de la reacción contra ellos. Estos anticuerpos no tienen capacidad protectora ni neutralizante del virus en sí, pero son los necesarios para diagnosticar los antígenos intracelulares del virus de la rabia (incluidos los corpúsculos de Negri) mediante tinción inmunofluorescente.⁽¹¹⁾

Se ha demostrado fehacientemente que la nucleocápside del virus rábico induce solamente la formación de anticuerpos fijadores de complemento y precipitantes mientras que la glucoproteína es la responsable de la producción de anticuerpos neutralizantes; además confiere inmunidad a los animales, protegiéndolos del desafío con virus rábico. Las experiencias han demostrado que 9 ng de la proteína 6 purificada protege al 50% de los ratones desafiados en comparación con 1.630 ng del virus entero. Este hecho parecería justificar la aparición de un producto bien definido como futura vacuna para uso humano.⁽¹²⁾

Históricamente solo se ha identificado un único tipo antigénico del virus de la rabia; recientemente, al utilizar anticuerpos monoclonales se han detectado diferencias antigénicas entre cepas de virus fijo y aislamientos de campo de origen diverso. La importancia de estas diferencias en la inmunoprolaxis se están investigando.⁽¹³⁾

El virus de la rabia pertenece al género de los rabdovirus. Hasta hace poco tiempo no se conocían otros rabdovirus que tuvieran antígenos relacionados con él; sin embargo, algunos de origen africano recientemente aislados muestran una relación antigénica con el virus rabia, basada fundamentalmente en las similitudes de los componentes nucleoproteicos detectados por pruebas de fijación de complemento e inmunofluorescencia. Dos de estos virus, el Duvenhage y el Mokola, también muestran un grado de relación antigénica detectado por pruebas de neutralización viral y se han relacionado con casos raros de encefalitis humana letal.

Eficacia de las vacunas

La vacuna Fuenzalida-Palacios tiene buen poder inmunogénico; al usar solo el 1% de tejido nervioso de cerebro de ratón lactante infectado, las concentraciones de antígeno son mayores y presenta menos riesgo de producir reacciones neuroparalíticas que otras disponibles para uso humano. Los esfuerzos actuales se concentran en mejorar la calidad de la vacuna con el fin de disminuir el número de dosis en los tratamientos posexposición.

Held y colaboradores⁽¹⁴⁾⁽¹⁵⁾ demostraron que no había diferencias estadísticamente significativas entre las curvas serológicas producidas por la vacuna de cerebro de ratón lactante, usando el esquema clásico y el reducido (con mitad de las dosis).

El estudio de Díaz y colaboradores⁽¹⁶⁾ demuestra que los esquemas reducidos producen respuestas serológicas comparables con las del esquema clásico.

co con porcentajes de seroconversión cercanos al 100%.

La vacuna de embrión de pato (VEP), que se desarrolló en los Estados Unidos para solucionar el problema de las reacciones encefalíticas a las vacunas de tejido nervioso, es poco inmunogénica. Son necesarias 23 dosis para obtener una eficacia que en realidad no alcanza al 100%.⁽¹⁷⁾⁽¹⁸⁾⁽¹⁹⁾

Las vacunas a células diploides humanas (VCDH) son más inmunogénicas que la vacuna de embrión de pato.

Con el esquema habitual esta vacuna produce anticuerpos protectores a los diez días de aplicación con o sin uso de gammaglobulina concomitante.

Después de probar varias pautas de administración se vio que tres dosis im adecuadamente espaciadas de vacuna a células diploides humanas producían invariablemente una respuesta inmunitaria, una similar con (VEP) tenía como consecuencia títulos diez a veinte veces menores.⁽²⁰⁾⁽²¹⁾⁽²²⁾

La VCDH, tanto aplicada por vía intramuscular como intradérmica, tiene un excelente poder inmunogénico en los esquemas pre-exposición con tasas del 95% al 100%.⁽²³⁾⁽³⁴⁾

En la Auburn Veterinary School se hizo una comparación directa entre VEP y VCDH administradas con las pautas recomendadas. Luego de tres semanas el 100% de los vacunados con VCDH presentaron títulos de anticuerpos que eran protectores mientras que había una tasa elevada de fracaso después de la vacunación con VEP.⁽²⁵⁾

Luego de la inmunización los anticuerpos disminuyen rápidamente con ambas vacunas. Sin embargo, la mayoría de los vacunados con VCDH presentan anticuerpos detectables dos años después de la vacunación inicial; en contraste, la mayoría de los vacunados con VEP son negativos al año.

Una dosis de refuerzo con VCDH administrada a individuos vacunados con la misma vacuna provoca una respuesta elevada de anticuerpos, los títulos van de 94 unidades a los 14 días a más de 100 unidades a los 35 días.⁽²⁶⁾

La misma dosis de refuerzo administrada a los vacunados con VEP tiene como consecuencia un efecto menor.

El CDC⁽²⁷⁾ en una comunicación reciente se refiere al caso de un paciente de 19 años internado en un hospital de Pretoria, Sudáfrica, el cual, a pesar de haber recibido tratamiento adecuado luego de una mordedura en el dedo de la mano por una mangosta, falleció por una encefalitis rábica; se describe también el caso de un niño tailandés⁽²⁸⁾ de 10 años mordido por un perro rabioso en una pantorrilla y párpado derecho con compromi-

so conjuntival en el cual la vacuna fracasó. En ambos casos la profilaxis se hizo con inmunoglobulina antirrábica y vacuna a células diploides humanas realizadas dentro de las 24 horas de ocurrida la mordedura.

No se encontraron fallas en el lote de vacuna empleada, ésta demostró ser estable durante un período de hasta once semanas, aun a temperaturas elevadas.

Los posibles fracasos de la vacuna podrían estar ligados al sitio de la inyección, ya que ambas fueron aplicadas en la zona glútea, donde la mayor cantidad de tejido graso puede interferir con la absorción de la vacuna, como en el caso de la inmunización para hepatitis B y el lavado de la herida, ya que se usó solución fisiológica, que es menos efectiva que el agua y jabón, ya que éste parece tener propiedades antivirales.⁽²⁹⁾

Indicaciones y esquemas

La profilaxis antirrábica debe contemplar dos situaciones:

A) Tratamiento preexposición

Dada la buena tolerancia de las vacunas en uso y la tasa cada vez menor de complicaciones neurológicas, es fundamental efectuar profilaxis antirrábica a los grupos de riesgo. Estos incluyen a todo el personal que trabaja expuesto al virus rabia: veterinarios, técnicos de laboratorio, personal de captura de perros callejeros o viajeros en zonas de alta endemia. Estos grupos quedarán protegidos no solo ante las situaciones conocidas de exposición al virus sino también ante los contactos accidentales que puedan haber pasado inadvertidos. En esos casos una adecuada inmunización previa evitará el uso de gammaglobulina y simplificará el esquema posexposición.

Esquemas de vacunación preexposición con las vacunas en uso

Fuenzalida-Palacios: se aplican tres ampollas de 1 ml cada una por vía im, día por medio, preferentemente en el área deltoidea. A las dos-tres semanas de terminada la serie es conveniente realizar control de seroconversión serológica; una tasa de anticuerpos neutralizantes de 1/16 o más asegura una adecuada protección. Si el título de anticuerpos es menor se requiere una dosis de refuerzo y un nuevo control de la conversión serológica a las dos-tres semanas.⁽³⁰⁾

Vacuna de embrión de pato: el esquema consiste en tres dosis de 1 ml cada una por vía subcutánea en el área deltoidea, las dos primeras dosis con intervalos de un mes, y la tercera dosis a los seis-siete meses de la segunda dosis.⁽³¹⁾⁽³²⁾⁽³³⁾ Hay otro esquema posible, más rápido, que indica tres dosis de 1 ml cada una por vía IM con una semana de intervalo entre ellas y una cuarta dosis tres meses más tarde. Con ambos esquemas se han obtenido seroconversiones que oscilan entre el 80 y el 90%. A las dos-tres semanas de terminada la serie se debe valorar la eficacia de la vacuna; si los títulos no son los adecuados se efectúan dos dosis de refuerzo con una semana de intervalo (o preferiblemente dos dosis de vacuna a células diploides humanas).

Vacuna en cultivo de células diploides: se efectúan tres dosis de 1 ml cada una por vía IM en la zona deltoidea en los siguientes días: 0.7° y 21° o 28°. El nivel de la seroconversión alcanzado, según diferentes estudios, es del 98.4%. A las dos o tres semanas de terminada la serie es conveniente realizar control de la conversión serológica. Si el título de anticuerpos no es adecuado se debe realizar una dosis de refuerzo y un nuevo control de anticuerpos.⁽³⁴⁾⁽³⁵⁾⁽³⁶⁾⁽³⁷⁾

Los últimos trabajos indican un esquema simplificado de tres dosis de 0,1 ml por vía IM ya que los resultados son semejantes al uso del esquema anterior.

Todas las personas que continúan perteneciendo a la población de riesgo deben recibir cada dos años una dosis de refuerzo o bien testear el suero con el fin de comprobar si los títulos de anticuerpos inducidos por la vacuna son protectores; en caso contrario se debe revacunar.

El personal que trabaja en laboratorios de investigación con virus rabia o en producción de vacuna y que está expuesto a exposiciones inaparentes debe ser controlado cada seis meses; si los títulos son insuficientes debe recibir una dosis de refuerzo.

Toda persona expuesta accidentalmente a un pinchazo o aerosol de vacuna antirrábica de uso animal no debe recibir tratamiento posexposición, salvo que la vacuna animal empleada pertenezca a la cepa Kissling, dado que esta vacuna tiene menos años de uso y por consiguiente hay menor experiencia de campo.

B) Tratamiento posexposición

Todo animal doméstico que muerde a una persona debe ser separado y revisado por un veterinario durante diez días con el fin de detectar precozmente los signos de rabia. Si los síntomas sugieren el

desarrollo de la enfermedad, el animal debe ser sacrificado y su cabeza, refrigerada adecuadamente, debe ser enviada al laboratorio de referencia para confirmar el diagnóstico.⁽³⁸⁾

Se debe buscar la presencia de inclusiones citoplasmáticas patognomónicas, corpúsculos de Negri, en el tejido cerebral, presentes en el 80% de los casos; el antígeno de la rabia se puede detectar también por medio del examen de anticuerpos fluorescentes en el tejido nervioso.

Todo animal doméstico que muerde en la calle y trata de huir, de ser posible debe ser sacrificado y su cabeza enviada en las condiciones descriptas para la investigación del virus rabia. Si huye debe ser considerado rabioso y se debe aplicar el esquema correspondiente.

Los signos de rabia en un animal salvaje no pueden ser interpretados adecuadamente; es por eso que cuando muerde o araña a una persona debe ser capturado y sacrificado con el fin de enviar su cabeza para la investigación del virus rabia; si huye debe ser considerado como en el caso anterior.⁽³⁹⁾

Tratamiento local de las heridas

a) Limpiar inmediatamente la herida con agua jabonosa a chorro, a continuación se puede aplicar alcohol al 40 o 70°, tintura de yodo o sales yodadas.

b) Aplicar gammaglobulina o suero antirrábico.

En los casos indicados, sin importar el tiempo transcurrido desde la mordedura, se aplicará suero antirrábico o gammaglobulina específica. El suero se aplica a la dosis de 40 UI por ml. De esta dosis total, una parte, no menor del 10%, se aplica localmente infiltrando todos los planos inmediatos a la herida.

En el caso de usar gammaglobulina, la dosis total es de 20 UI/p/kg peso y la mitad se aplica en el lugar de la herida.

c) La sutura de la herida, según sus características, debe dejarse para más adelante, para no favorecer el desarrollo de la infección rábica.

d) Efectuar adecuada profilaxis contra el tétanos y medidas de control para prevenir la infección bacteriana.

Esquemas de vacunación posexposición

Es necesario considerar varios factores: (véase cuadro)

a) *La especie animal:* los animales domésticos (perros, gatos) tienen bajo riesgo de transmitir rabia en comparación con los animales salvajes, los que deben ser considerados rabiosos y de alto riesgo desde el primer momento.

b) *Circunstancias del hecho*: se ha de consignar si el ataque del animal fue provocado o no. Cuando están involucrados niños pequeños, la recolección del dato será cuidadosa ya que es bastante probable la mordedura durante el juego.

c) *Tipo de exposición*: se debe considerar si hubo mordedura o lamedura de piel, arañazo, erosión o contaminación de membranas mucosas por la saliva del animal.

Un contacto casual sin que medien las circunstancias anteriores no se considera exposición. La transmisión interhumana no ha sido realmente documentada. La mordedura del animal se distribuye generalmente un 5% en cuello, 5% en tronco, 40% en brazo y 50% en piernas.

Las mordeduras de cabeza, cara, mano y cuello son extremadamente peligrosas debido a que el virus entra directamente en contacto con el sistema nervioso periférico y a partir de allí es altamente probable la infección del sistema nervioso central.

d) *Severidad de la exposición*: de acuerdo con el lugar y el número de mordeduras.

e) *Situación epidemiológica de la región*: número de casos de animales rabiosos denunciados, número de casos notificados de rabia animal y humana, campañas efectuadas, resultados, etcétera.

f) *Estado de vacunación del animal mordedor*.

Esquemas de prevención con Fuenzalida-Palacios

Esquema 1

En personas con mordedura de animal en observación se aplica solamente vacuna; tres ampollas de 2 cm día por medio por vía subcutánea. Otro esquema aceptado son cinco ampollas, una por día a partir de la fecha de la lesión.

Una vez terminada la observación del animal (cinco días), si éste permanece sano se suspende la vacunación. En caso de animal enfermo o muerto por rabia se continúa con el esquema 2 o 3 según la gravedad del contacto (véase cuadro).

Esquema 2

Aplicación de gammaglobulina, una dosis única y siete ampollas de 2 cm de vacuna por vía subcutánea día por medio y una ampolla de refuerzo a los 10, 20 y 90 días contados a partir de la serie de siete ampollas.

Esquema 3

Aplicación de gammaglobulina en una única dosis y catorce ampollas de vacuna, una por día, una

ampolla de refuerzo a los 10, 30 y 90 días contados a partir de la última de la serie de catorce ampollas.

La gammaglobulina se utiliza cualquiera sea el tiempo transcurrido desde la exposición hasta la consulta.

Esquemas con vacunas de embrión de pato

En el caso de usar vacuna de embrión de pato se deben aplicar 23 dosis totales por vía subcutánea o intradérmica; se deben dar diariamente 21 dosis de 1 ml cada una y luego dos dosis de refuerzo, diez y veinte días después de la última suministrada.

Hay un esquema simplificado en tiempo que recomienda catorce dosis en los primeros siete días (dos inyecciones por día colocadas en sitios separados) y luego siete más diariamente; se recomienda la rotación de los sitios de inyección por las reacciones locales.

Todas las personas que reciben tratamiento posexposición con vacuna de embrión de pato deben ser controladas en el laboratorio una vez finalizado aquél.

Si no se detectan anticuerpos es imperativo conseguir VCDH y dar tres dosis, una por día, con intervalos de una semana.

Esquemas con vacunas a células diploides humanas

En el caso de usar vacuna a células diploides humanas en el tratamiento posexposición se debe dar la vacuna junto con la gammaglobulina específica (o bien suero si esto no es posible). Solo existe una excepción, las personas que han sido inmunizadas con vacuna antirrábica y tienen adecuados niveles protectores de anticuerpos deben recibir únicamente una vacuna de refuerzo.

En 1977 la Organización Mundial de la Salud preconizó el uso de siete dosis de VCDH junto con gammaglobulina o suero; esta recomendación se basaba en estudios de campo efectuados en Irán y Alemania, donde se había demostrado que la vacuna era segura y efectiva.⁽⁴⁰⁾

El CDC recomienda el uso de cinco dosis de 1 ml cada una por vía intramuscular, en el área deltoidea preferentemente.⁽⁴¹⁾

La primera dosis debe colocarse lo más pronto posible luego de la exposición, después continuar los días 3-7-14 y 28; este esquema no varía, cualquiera sea el grado o lugar de la lesión, y la cronología es la misma tanto en niños como en adultos.

Nuevos estudios controlados⁽²⁴⁾ en los casos de bajo riesgo recomiendan la vía ID con el esquema

habitual pero con dosis de 0.1 ml cada una. Los resultados por el momento son satisfactorios pero se requieren futuras investigaciones sobre el tema.

El CDC continúa manteniendo la indicación de la vía ID exclusiva para los tratamientos posexposición.⁽⁴³⁾

La OMS sigue recomendando una sexta dosis a los 90 días de la primera.⁽⁴²⁾

En personas con mordeduras de animal en observación, se inician⁽²⁴⁾ las inyecciones según el esquema básico y hasta que termine el periodo de observación del animal (día 0-3-7).

Aplicación de gammaglobulina

La gammaglobulina específica se administra una sola vez, en el comienzo del tratamiento, en las dosis habituales, 20 UI/kg, la mitad se aplica en la herida de acuerdo con lo ya descrito, y el resto por vía intradérmica, en un sitio diferente del de la vacuna. Si es necesario usar suero se aplica también la dosis mencionada 40 UI/kg, con la técnica descrita.

Si la gammaglobulina inadvertidamente no fue aplicada en el comienzo del tratamiento, puede hacerse más adelante; si se utiliza vacuna VCDH no vale la pena dar gammaglobulina más allá del octavo día de comenzada la vacunación, ya que la VCDH eleva anticuerpos desde ese momento. Es importante no aplicar una dosis de gammaglobulina mayor que la recomendada porque esto puede interferir la respuesta activa de la vacuna.

Revacunación

Cuando una persona que ha recibido vacunación antirrábica completa, con vacuna de probada potencia en el transcurso de los dos años siguientes está expuesta al virus nuevamente, se le aplicará una ampolla por vía subcutánea seguida de otras de refuerzo a los 4, 10 y 20 días.

Después de dos años se procederá como si no hubiese sido vacunada anteriormente.

Reacciones adversas a las vacunas

A pesar de que la vacuna Fuenzalida-Palacios es más segura e inocua que las preparadas en tejido nervioso de animales adultos,⁽⁴³⁾ no está exento de producir reacciones posvaccinales; en uno de cada

27.000 vacunados pueden aparecer encefalitis, mielitis, poli y mononeuritis.⁽⁴⁴⁾⁽⁴⁵⁾

Hay reacciones menores que aparecen en uno por cada treinta o cuarenta vacunados: decaimiento, inflamación local con adenopatías, algias osteomusculares, febrícula, somnolencia y cuadros gastrointestinales.

La vacuna preparada en embrión de pato con gran frecuencia ocasiona reacciones locales: dolor, eritema, induración en el sitio de la inyección; aparecen síntomas sistémicos (fiebre-mialgias) en el 33% de los pacientes, generalmente entre la quinta y la octava dosis; en las personas alérgicas a los derivados de aves pueden ocurrir fenómenos anafilácticos, esto sucede en el 1% de los casos.⁽⁵⁾

Las complicaciones neurológicas son menos frecuentes, entre 1958 y 1971 se notificaron 21 casos de neuroparálisis en un total de 500.000 vacunados, es decir aproximadamente un caso cada 24.000 vacunados; se denunciaron mielitis transversa, neuropatías periféricas y encefalitis.

La vacuna a células diploides humanas en el 25% de los vacunados provoca algunas reacciones locales: dolor, eritema, prurito en el sitio de la inyección. Las reacciones sistémicas tales como cefaleas, náuseas, dolor abdominal y dolores musculares, aparecen en el 20% de las personas vacunadas. No se han observado reacciones neurológicas pero es aún escaso el tiempo de uso de esta vacuna y por lo tanto se requieren mayores datos. Hay informes sobre reacciones anafilácticas que requieren futuros estudios.⁽⁴⁶⁾⁽⁴⁷⁾

Contraindicaciones

Uso de corticoides o medicación inmunosupresora: pueden interferir con el desarrollo de inmunidad activa. Estos fármacos no deben administrarse cuando se efectúe terapia posexposición, salvo que las condiciones del paciente así lo requieran y que la medicación sea absolutamente necesaria. En estos casos se debe medir la presencia de anticuerpos protectores en suero para asegurar una respuesta inmunológica adecuada a la vacuna antirrábica.

Reacciones alérgicas: en el caso de la vacuna VEP en aquellas personas con hipersensibilidad a la proteína de aves.

El embarazo no es considerado una contraindicación y si así se requiere la embarazada puede recibir tratamiento pre o posexposición.

Criterios específicos de profilaxis antirrábica

Naturaleza del contacto	Estado del animal (sin tener en cuenta el estado de vacunación)		Actitud Profiláctica
	Estado sospechoso	Periodo de observación	
Contacto sin lesión-contacto indirecto- sin contacto	Rabioso o no	----	Ninguna
Lamedura de la piel-arañazo-erosión-mordedura leve (En partes cubiertas de tronco-brazo-piernas)	Animal conocido doméstico-ataque provocado	Sano	Ninguna
	Animal con presuntos síntomas de rabia	Sano	Iniciar la vacunación (Esquema 1). Interrumpirla si el animal sigue sano durante 5 días
		Rabioso	Iniciar la vacunación diagnosticada la rabia. Se administra gammaglobulina y se prosigue vacunación (Esquema 2)
	Rabioso-salvaje o animal que no puede ser sometido a observación (fuga, muerte)		Gammaglobulina, más vacunación (Esquema 2)
Lamedura de mucosas, mordedura grave (Múltiples o en cara-cabeza, dedo y cuello)	Sano	Sano	Esquema 1
		Rabioso	Esquema 3
	Animal doméstico, sospechoso de rabia o rabioso-animal que no puede ser sometido a observación Animal salvaje.	Sano	Iniciar la vacunación (Esquema 1). Aplicar Gammaglobulina. Si el animal sigue sano durante 5 días interrumpir la vacunación
		Rabioso	Esquema 3

REFERENCIAS

- 1) Murphy F.A., "Rabies pathogenesis: a brief review", *Arch. Virol.* 54: 279, 1977.
- 2) *Boletín Epidemiológico Nacional*, Ministerio de Salud y Acción Social. p. 10, 1986.
- 3) Epidemiological surveillance of rabies for the Americas. Monthly Reports (Pan-American zoonosis center) PAHO/WHO 1970-1979.
- 4) Held J.R., Fuenzalida E., Lopez Adaros H. *et al.*, "Inmunización humana con vacuna antirrábica de cerebro de ratón lactante", *Bol. ops* 72: 565, 1972.
- 5) Rubin R.H., Hattwick M.A.W., Jones S. *et al.*, "Adverse reactions to duck embryo rabies vaccine", *Ann. Intern. Med.* 78: 643, 1973.
- 6) Schlenska G.K., "Neurological complications following rabies duck embryo vaccination", *J. Neurology* 214:71, 1976.
- 7) Plotkin S.A., Wiktor T., "Rabies vaccination", *Ann. Rev. Med.* 29: 583, 1978.
- 8) Plotkin S.A., Wiktor T., "Vaccination of children with human cell culture rabies vaccine", *Pediatrics* 63:219, 1979.
- 9) Kissling R.E., Reese D.R., "Antirabies vaccine of tissue culture origin", *J. Immunol.* 91: 362, 1973.
- 10) Sokol F., "Recent advances in Microbiology", en Pérez Miravete A. y Pérez D. (eds.) 10th. International Congress of Microbiology, Mexico, 1971 p.p. 551.
- 11) Wiktor T.J., Gyorg E., Schlumberger H.D. *et al.*, "Antigenic properties of rabies virus components", *J. Immunol.* 110: 269, 1973.
- 12) Dietzschold B., "Oligosaccharides of the glycoprotein of rabies virus", *J. Virol.* 23: 293, 1977.
- 13) Halonen P.E., Murphy F.A., Fields B.N. *et al.*, "Hemagglutinin of rabies and some other bullet shaped viruses", *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 127: 1037, 1978.
- 14) Held J.R., López Adaros H., "Complicaciones neurológicas posteriores a la administración de vacuna antirrábica de cerebro de ratón lactante", *Bol. Ofic. Sanit. Panam.* 71: 50, 1971.
- 15) Held J.R., Fuenzalida E., López Adaros H. *et al.*, "Inmunización humana con vacuna antirrábica de cerebro de ratón lactante", *Bol. Ofic. Sanit. Panam.* 72: 565, 1972.
- 16) Díaz A.M., González Resigno G., Fernández Murilla A., *et al.*, "Vacuna antirrábica de cerebro de ratón lactante, esquemas reducidos de inmunización post-exposición", *Rev. Arg. Microbiol.* 11: 42, 1979.
- 17) Plotkin S.A., Clark H.F., "Committee on immunization, prevention of rabies in man", *J. Infect. Dis.* 123: 227, 1971.
- 18) Rubin R.H., Hattwick M.A.W., Jones S. *et al.*, "Adverse reactions to duck embryo rabies vaccine", *Ann. Intern. Med.* 78: 643, 1973.
- 19) Schlenska G.K., "Neurological complications following rabies duck embryo vaccination", *J. Neurol.* 214: 71, 1976.
- 20) Aoki F.J., Tynell D.A., Hill L.E. *et al.*, "Immunogenicity and acceptability of a human diploid cell culture-rabies vaccine in volunteers", *Lancet* 1:660, 1975.
- 21) Cabasso U.J., Dobkin M.B., Roby R.E. *et al.*, "Antibody response to a human diploid cell rabies vaccine", *Appl. Microbiol.* 27: 553, 1974.
- 22) Wiktor T.J., Plotkin S.A., Grella D.W., "Human cell culture rabies vaccine", *JAMA* 224: 1170, 1973.
- 23) Horman J.T., Rullan J.U., Myers R.A. *et al.*, "Antibody response after a two year intradermal booster of rabies human diploid cell vaccine", *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 191: 185, 1987.
- 24) Ubol S., Phanuphak, "An effective economical intradermal regimen of human diploid cell rabies vaccination for pre-exposure treatment", *Clin. Exp. Immunol.* 63: 491, 1986.
- 25) Rosanoff E., Tint H., "Responses to human diploid cell rabies vaccine: neutralizing antibody responses of vaccines receiving booster doses of human diploid cell rabies vaccine", *Am. J. Epidemiol.* 110: 322, 1978.
- 26) Fishbein D.B., Bernasch F.W., Mielser K.D. *et al.*, "The Early Kinetics of the neutralizing antibody response after booster immunization with human diploid cell rabies vaccine", *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 35: 663, 1986.
- 27) Centers for Disease Control Human Rabies Despite Treatment with Rabies Immune Globulin and Human Diploid Cell Rabies Vaccine, Thailand. *MMWR* 36: 759, 1987.
- 28) Shill M., Miller S.T. *et al.*, "Fatal rabies encephalitis despite appropriate post-exposure prophylaxis", *N. Engl. J. Med.* 316: 1257, 1987.
- 29) Fishbein D., Saroyer L.A., Reid-Sanden F., (Personal communication) *N. Engl. J. Med.* 318: 124, 1988.
- 30) Diaz A.M., "Pre-exposure rabies immunization of man with suckling mouse brain vaccine", *Am. J. Epidemiol.* Vol. 115: 274, 1982.
- 31) Morgan P., Willir R., Wood R. *et al.*, "A comparison of pre-exposure rabies prophylaxis regimens using duck-embryo vaccine", *Bull. Pan. Am. Health Org.* 12: 257, 1978.
- 32) Nelson F., Vicharn V., Sanit M. *et al.*, "Purified duck-embryo rabies vaccine", *JAMA* 1977, 238: 218, 1977.
- 33) Tieberl S.F., Sikes R.F., "Pre-exposure prophylaxis against rabies, comparison of regimens", *JAMA* 201, 911, 1987.
- 34) Wiktor T.J., Plotkin S.A., Grella D.W., "Human cell culture rabies vaccine, antibody responses in man", *JAMA* 224: 1170, 1973.
- 35) Haskin B., Hattwick M.A.W., Smith J.S. *et al.*, "A comparison of a WI38 vaccine and duck embryo vaccine for pre-exposure rabies prophylaxis", *Am. J. Epidemiol.* 107: 439, 1978.
- 36) Kuwert E.F., Marcus I., Hober P.G., "Neutralizing and complement fixing antibody response in pre and post-exposure vaccines to a rabies vaccine produced in human diploid cell", *J. Biol. Stand.* 4: 249, 1976.
- 37) Bernard F. W., Mullonee J., Wright S.C. *et al.*, *JAMA* 257: 1059, 1987.
- 38) Harrison R., *Rabies* cap. xv pp. 166-167.
- 39) Center for disease Control. Rabies in a pet skunk, Minnesota, *MMWR*, Vol. 30: 38, 1981.
- 40) Center for disease Control, "Rabies Prevention", *MMWR* 29: 265, 1980.
- 41) Center for disease Control, "Human diploid cell vaccine", *Med. Let.* 22: 93, 1980.
- 42) Center for Disease Control, "Rabies Prevention: Supplementary statement on the pre-exposure use of

human diploid cell rabies vaccine by the Intradermal Route", *MMWR*, Vol. 35: 767, 1986.

43) Mann J.M., Burhart M.J., Raclag O.S., "Antirabies treatment in New Mexico, impact of a comprehensive consultation biologics system", *Am. J. Publ. Health* 70: 128, 1980.

44) Varela Díaz V.M., Imas B., Soto E. *et al.*, "Laboratory investigations on neuroparalytic accidents associated to suckling mouse brain rabies vaccine", *Am. Immunol. (Inst. Pasteur)* 125-C, 925, 1974.

45) Heid J.R., López Adaros H., "Neurological disease

in man following administration of suckling mouse brain antirabies vaccine", *Bull. World. Health. Org.* 46, 321, 1972.

46) Dresen D.W., Bernard K.W., Parker R.A. *et al.*, "Immune complex-like disease in 23 persons following a booster dose of rabies human diploid cell vaccine", *Vaccine* 4: 45, 1986.

47) Warrington R.J., Martens C.J., Rubin M. *et al.*, "Immunologic studies in subjects with a serum sickness-like illness after immunization with human diploid cell rabies vaccine", *J. Allergy Clin. Immunol.* 79: 605, 1987.

14. VACUNA ANTIHEPATITIS B

Alberto César Manterola

La hepatitis B es actualmente la principal causa de enfermedad hepática en el mundo.⁽¹⁾ Una vez adquirida la enfermedad una proporción variable de los infectados, después de pasar una etapa aguda en forma sintomática o asintomática, se transforma en portador crónico del virus. Estos portadores son el principal reservorio de la enfermedad. Se estima que el 25% de los portadores evolucionan hacia una cirrosis y alrededor del 0,5% al 1% al cáncer hepatocelular primario.

La posibilidad de ser portador de hepatitis B varía en relación inversa a la edad de la adquisición de la infección.

Cuando el contacto de un niño se hace en el momento del parto por una madre HBs Ag+, y sobre todo si es HBe Ag+, la probabilidad de que el niño se transforme en portador es del 85 al 90%. En cambio, si la infección es en un adulto, solo del 6 al 10% evolucionan a la portación.

Para definir serológicamente un portador se requiere la detección de HBs Ag+ en dos ocasiones con diferencia de seis meses entre estas determinaciones.

La distribución geográfica de la hepatitis B en el mundo es muy variable. Si se mide el porcentaje de portadores, se observa en América⁽²⁾ (salvo los esquimales de Alaska y la zona amazónica)⁽³⁾ y Europa una prevalencia baja de la enfermedad (no más del 1% de portadores).⁽⁴⁾

En Asia y Africa el porcentaje de portadores es mucho más elevado (6,9% y 6% respectivamente) con algunos países como Taiwan en donde llega al 18%.⁽⁵⁾

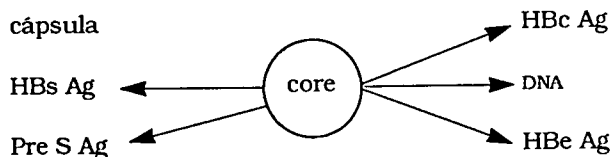
Aun con las cifras bajas de prevalencia encontradas en el continente americano, se estima que podría llegar a haber cinco millones de portadores, lo que evidentemente significa un problema epidemiológico importante. Según algunos cálculos estimativos los portadores en todo el mundo llegarían a los doscientos millones.

El agente

El virus de la hepatitis B fue descubierto después de uno de sus antígenos, el HBs Ag. Este antígeno fue descrito por primera vez por Blumberg y colaboradores⁽⁶⁾ en 1965 y como fue encontrado en el suero de aborígenes australianos se lo denominó antígeno australiano.

En 1970 Dane y colaboradores⁽⁷⁾ descubrieron una partícula de aproximadamente 42 nm de diámetro que en realidad corresponde a lo que hoy se reconoce como el virus completo de la hepatitis B.

El virus se compone de una cápsula con los antígenos HBs Ag y Pre S y un centro o core donde se encuentra otro antígeno HBc Ag, el DNA viral y el antígeno HBe Ag (esquema adjunto).



HBs Ag es un antígeno complejo de entre 15.000 y 100.000 dalton de peso molecular y 22 nm de tamaño con al menos cinco variedades específicas denominadas a, d, y, w y r.⁽⁸⁾ La variedad a es compartida por todos los HBs Ag, y los otros cuatro aparecen de a pares conformando en principio cuatro tipos antigénicos distintos adw, adr, ayw y ayr. Sin embargo, se han encontrado subtipos o subvariedades de estas formas antigénicas. Pero se destaca que todas comparten la especificidad antigénica a.

Antígeno Pre S: en la cápsula se han encontrado antígenos menos conocidos actualmente, denominados pre S, que podrían tener importancia inmunitaria tanto en la recuperación de la enfermedad como en las vacunas.

El Core viral: en él se encuentran el HBc Ag, antígeno que no ha podido ser aislado en suero,

pero que se lo reconoce por los anticuerpos que provocan; el HBe y el DNA viral.

El HBe Ag, descubierto en 1972,⁽⁹⁾ tiene no menos de tres líneas precipitantes distintas e1, e2 y e3. Se lo ha encontrado en el suero como un complejo con IgG y un peso de 300.000 dalton. De ese complejo se ha aislado una partícula de 35.000 dalton que sería el verdadero antígeno e.⁽¹⁰⁾

El DNA viral es una partícula pequeña y circular con una banda larga de 3.200 nucleótidos y una corta de 1.700 a 2.800 nucleótidos.⁽¹¹⁾

Agregado al problema del virus de la Hepatitis B, aparece la infección por virus delta, la que solo se produce en los pacientes portadores de HBs Ag y puede ser una causa importante de morbilidad y mortalidad. La prevención contra la hepatitis B protege, también, contra la aparición del delta.⁽¹⁾

Los países con alto riesgo de virus delta son los Emiratos Arabes Unidos, Israel, regiones del sur de Italia y de otras zonas del Mediterráneo oriental.

Datos epidemiológicos

El virus de la hepatitis B ha sido encontrado en todos los fluidos orgánicos: sangre, saliva, semen, orina, lágrimas, leche, pero su concentración es mayor en la sangre, la que representa la principal fuente de infección.⁽¹²⁾⁽¹³⁾

La transmisión de la hepatitis B puede realizarse mediante tres formas:

a) Transmisión de madre infectada con HBs Ag+, al recién nacido. Si bien no puede negarse en forma absoluta que haya contagio del virus intrauterino, se considera actualmente que la transmisión se realiza en el momento del parto, o eventualmente en el posparto por la relación íntima entre madre e hijo.

Esta forma de transmisión a la que se denomina vertical es la más importante en aquellos países con alta prevalencia de infección. Los recién nacidos así infectados se transforman en una alta proporción en portadores y son una nueva fuente de infección.

b) Transmisión por contacto con sangre o hemoderivados que contienen HBs Ag. (La inyección de unos pocos microlitros de sangre es suficiente para transmitir la enfermedad.)⁽¹⁴⁾

c) Transmisión por contacto sexual con portadores.

Estas dos últimas formas de adquirir la enfermedad son las predominantes en los países de baja prevalencia en los que podemos clasificar a las personas en diferentes grupos de riesgo según cuál sea la probabilidad de infección.

a) Alto riesgo

Drogadictos inyectables.

Homosexuales masculinos.

Personas que tienen contacto sexual con portadores crónicos.

Pacientes de unidades de hemodiálisis.⁽¹⁵⁾

Pacientes de instituciones de atención de discapacitados mentales.

(También habría que clasificar aquí a los inmigrantes de países con alta prevalencia.)

b) Mediano riesgo

El personal y pacientes de unidades de hemodiálisis,⁽¹⁵⁾⁽¹⁶⁾ hemoterapia, laboratorios, anatomía patológica, hemodinamistas, cirujanos cardiovasculares,⁽²¹⁾⁽²²⁾ y en general toda persona que está en contacto habitual con sangre en su trabajo con pacientes.⁽¹⁷⁾⁽¹⁸⁾⁽¹⁹⁾⁽²⁰⁾

Personal de instituciones para discapacitados mentales.

Prisioneros de cárceles.

c) Bajo riesgo

La población general. Incluye al personal de hospitales que no tiene contacto con sangre.

Con el fin de poder controlar el estado inmunitario de los pacientes se analizarán los distintos marcadores de hepatitis B que se utilizan. (Cuadros 1 y 2.)

Anti HBc: anticuerpo contra el núcleo del virus de hepatitis B (o core). Aparece muy temprano después del comienzo de la infección aguda. Permanece durante largo tiempo, quizás por toda la vida de la persona, no importa si se trata de un portador o un inmune.

Anti HBc IgM: anticuerpo de tipo IgM contra el núcleo (o core). Se detecta en las etapas agudas de la enfermedad y desaparece no más allá de los seis meses.

HBs Ag: o antígeno de superficie. Es indicador de infección aguda o crónica.

Anti HBs: anticuerpo contra el antígeno de superficie. Indica inmunidad contra la hepatitis B.

HBe Ag: indicador de infección aguda, señala el período de máxima actividad y contagiosidad. Generalmente desaparece en uno o dos meses. Su persistencia indica probable pase a la cronicidad y posiblemente enfermedad crónica del hígado.

Anti HBe: anticuerpo contra el antígeno e. La conversión de HBe Ag a Anti HBe indica una posible resolución de la infección. Pero puede haber portadores de HBs Ag con Anti HBe.

HBV DNA: es el marcador más fiel de infectividad.

Agentes inmunizantes

Se han desarrollado dos tipos de vacuna contra la hepatitis B. El primer tipo, a partir de plasma humano que contenga HBs Ag y el segundo mediante ingeniería genética (vacuna recombinante).

Vacunas producidas con plasma humano, a) vacuna francesa y b) vacuna norteamericana.

La vacuna francesa fue ensayada a partir de 1975 en centros de diálisis de Francia.

Se prepara desde plasma humano de personas sanas portadores de HBs Ag. Estos dadores no deben presentar ningún signo clínico de hepatitis y tener todas las pruebas de función del hígado normales. También deben tener negativa la actividad de la transcriptasa inversa, enzima que se altera en las infecciones por retrovirus.

En los últimos tiempos se han descartado como dadores a los portadores de HIV, el virus del SIDA aun cuando no tuvieran signos clínicos de esta enfermedad.

El plasma se purifica mediante ultracentrifugación zonal progresiva, lo que permite eliminar complejos inmunes, proteínas séricas y otros virus. Se agrega además cloruro de cesio, útil para inactivar varias clases de virus. El procedimiento permite que el material seleccionado tenga una concentración superior a 95% de HBs Ag. Este antígeno conserva todas las fracciones antigénicas necesarias para inducir una inmunización óptima, es decir proteínas codificadas por los genes S (subtipos ad y ay) y pre S del virus de hepatitis B.

Finalmente las partículas resultantes son tratadas con formol que esteriliza totalmente el material pero no destruye los antígenos S y pre S.

La vacuna se absorbe con hidróxido de aluminio y contiene 5 mg/ml de antígeno.

La vacuna plasmática americana es una suspensión de partículas de HBg Ag inactivadas y adsorbidas con hidróxido de aluminio. Las partículas tienen un tamaño de 22 nm y se extraen de plasma de un selecto grupo de portadores asintomáticos de HBe Ag, cuyos requisitos de seguridad fueron aprobados por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos; estas normas implican que los dadores deben estar libres de enfermedad hepática (después de una biopsia del hígado) y no deben tener evidencia de ser portadores de otros agentes tales como el virus del SIDA, el de la hepatitis No A, No B.

Después de separar las partículas de Dane infectantes (42 nm) de las subunidades del HBs Ag (22 nm) mediante ultra centrifugación, estas últimas son

sometidas a un triple procedimiento de inactividad química: pepsina de pH 2, urea 8 molar y formalina al 1/4000. Se ha probado que estos procedimientos inactivan todos los organismos vivos conocidos que puedan infectar al hombre, incluso virus lentos, No A No B, y retrovirus (HIV, virus del SIDA).

La inactivación permite conservar la fracción HBs Ag pero destruye la fracción pre S.

Las partidas se testean en ratones y chimpancés.⁽¹⁾ Todo el ciclo de preparación dura aproximadamente 65 semanas.

El uso de vacunas producidas desde materiales derivados de individuos infectados representa un hecho muy diferente a los habitualmente conocidos en medicina preventiva y por lo tanto se han extremado las medidas de seguridad para controlar la posibilidad de contaminación de agentes infecciosos que puedan estar presentes en la sangre y la presencia de componentes de la sangre que puedan provocar alergia y reacciones autoinmunes.

Los temores de que la vacuna pudiera transmitir SIDA son absolutamente infundados. Los estudios de Szmunn entre hombres homosexuales de Nueva York⁽²³⁾ probaron que esa alternativa es absolutamente improbable. También se ha demostrado que los procedimientos físicos y químicos que se utilizan en la preparación de los dos tipos de vacuna plasmática en la totalidad de los casos inactivan al VIRUS HIV.⁽²⁴⁾⁽²⁵⁾

A pesar de las pruebas que demostraron que las vacunas antihepatitis B elaboradas a partir de plasma de portadores de HBs Ag+ son inocuas y no transmiten otros virus, sigue existiendo temor y en algunos centros hospitalarios, por ejemplo, se ha rechazado su uso.

Este hecho, sumado al intento de disminuir los costos de producción, ha llevado a investigadores de distintos institutos a desarrollar vacunas por ingeniería genética.

Estas nuevas vacunas siguen tres líneas de investigación:

a) productos del gen S, b) vacuna a polipéptidos y c) vacunas a péptidos sintéticos.⁽²⁶⁾

a) El gen S que codifica para HBs Ag tiene una longitud de 678 nucleótidos. Subunidades no infecciosas de HBs Ag pueden ser producidas por transferencia del gen S en células procarióticas (*E. Coli*), eucarióticas (levadura) y en líneas celulares de cobayos (CHO) usando un plásmido como vector. La expresión de genes clonados en levadura significa un importante avance, porque son muy antigénicos e inmunogénicos con altas tasas de eficacia tanto en animales de experimentación como en el hombre. En teoría, estas vacunas se preparan con las mismas subunidades que las vacunas plasmáticas por lo que no representan una diferencia inmunológica.

b) *Vacunas con polipéptidos*: se han producido en forma experimental vacunas con componentes polipéptidos de HBs Ag. Subunidades de HBs Ag tanto del plasma con sintetizadores en levaduras pueden ser más antigénicos aun extrayéndoles polipéptidos con detergentes no iónicos para formar "miceles" solubles en agua. Estos "núcleos" desarrollan en animales de investigación (chimpancé) respuesta vigorosa de anticuerpos.

También se están estudiando vacunas recombinantes con la incorporación de la sección Pre S del virus, pero el valor de esta innovación no se ha probado fehacientemente.

c) *Vacunas con péptidos sintéticos*: se están estudiando vacunas producidas mediante la síntesis de ácidos nucleicos con cadenas de aminoácidos cortos. Por ahora no se ha demostrado que sean útiles.

De estos tipos de vacunas recombinantes por ingeniería genética se han desarrollado las que utilizan el gen S, para codificar la producción de HBs Ag en levadura o en células de cobayo.

Actualmente hay en el mundo disponibles tres vacunas de tipo recombinante, una en los Estados Unidos y dos en Europa.

1) *La vacuna norteamericana* se produce en el *Saccharomyces cerevisiae* (levadura de pan) a la que se le inserta un plásmido con el gen de HBs Ag, subtipo adw.⁽²⁷⁾⁽²⁸⁾ Una vez desarrollado el antígeno se separa de las células de levadura por interacción hidrofóbica y exclusión cromatográfica por tamaño. Esta proteína se filtra y se trata con formalina. Contiene 10 µg HBs Ag por ml adsorbido con 0.5 mg/ml de hidróxido de aluminio y 1: 20.000 de thimerosal con preservativo.⁽²⁹⁾

El antígeno tiene forma esférica con un tamaño que oscila entre 17 y 25 nm. Es muy parecido al HBs Ag extraído del plasma de portadores. Solo difiere en que este último está glicosilado en el 25% mientras que el HBs Ag recombinante no está glicosilado.

El producto contiene el 95% de HBs Ag; el 4% son restos de levadura pero no DNA.

2) *Una de las vacunas europeas* también se produce en el *Saccharomyces cerevisiae* mediante la introducción de un plásmido con el gen S.⁽³⁰⁾ Por métodos químicos se extraen muestras purificadas de HBs Ag del cultivo de levadura y se purifican mediante precipitaciones y centrifugación. Contaminantes de la levadura son eliminados por ultracentrifugación, seguidos de un intercambio clónico y por cromatografía de exclusión por tamaño. Finalmente las trazas son eliminadas por centrifugación isopícnica en gradiente de Cs Cl. Las partículas de HBs Ag tienen una densidad de 1:20 y su pureza está asegurada por electroforesis en gel de poliacrilamida.

El polipéptido Hbs Ag es extraído por metanol y cloroformo para remover el mosaico lipídico o por electroforesis de un preparado en gel de poliacrilamida.

Las partículas naturales de HBs Ag son esferas de 22 nm que, como ya se dijo, en el 25% están en forma glicosilado y tienen una matriz lipídica derivada de fosfolípidos. En el caso del HBs Ag de esta vacuna las partículas tienen un tamaño promedio de 20 nm (16 a 23) con una proporción de lípidos algo mayor que la natural.

Por más o menos centrifugación se pueden obtener más o menos lípidos pero esto no está condicionando la inmunización.

La elección del *Saccharomyces cerevisiae* para estas vacunas es adecuada, ya que su fisiología es bien conocida: es inocuo, fácilmente fermentable, no produce toxina y no alberga parásitos que podrían ser nocivos. Solo algunas impurezas podrían desencadenar reacciones; por esa razón se extreman las medidas de purificación, sobre todo para eliminar el DNA de la levadura. Los estudios llevados a cabo para controlar reacciones secundarias no han presentado problemas.

Las vacunas recombinantes no contienen la fracción Pre S.

3) *La otra vacuna europea* recombinante se está utilizando en Francia. Se prepara en cultivo de células de tejidos y contiene antígeno S y Pre S.

Nuevas experiencias con la vacuna recombinante norteamericana permitirían en el futuro la aplicación de un producto que contenga los antígenos S y Pre S.⁽³¹⁾

Hay una línea de investigación totalmente distinta para el desarrollo de vacuna antihepatitis B. Murray y colaboradores⁽³²⁾ prepararon HBc Ag sintetizado en *E. Coli*. Se ha probado que es inmunogénico en chimpancés. No hay estudios humanos.

En el futuro probablemente se probarán otras vacunas que actualmente están en el comienzo del desarrollo: virus híbridos, baculovirus por expresión de antígenos en células de insectos y vacunas sintéticas químicas.⁽³³⁾

Estudios que avalan la utilidad de las vacunas

La respuesta inmune mediada por células es importante para la eliminación del virus de la hepatitis B de los hepatocitos infectados. El proceso es modulado por interferón y respuestas humorales a los antígenos HBc Ag, HBs Ag y HBe Ag. La importancia relativa de los anticuerpos contra S y pre S no está todavía clara.⁽³⁴⁾⁽³⁵⁾ Se sabe que los anticuerpos se unen al epítipo RF HBs 1 del HBs Ag en la secuencia 124-137. Los anticuerpos anti HBs que se producen por la acción de las vacunas sean plasmáticos o recombinantes son cualitativamente iguales a los vistos durante la recuperación de la enfermedad.⁽²⁸⁾⁽³⁴⁾⁽³⁶⁾⁽³⁷⁾ Por el método de radioinmunoensayo se estima que el nivel de anticuerpos protectores es de 10 IU/P.

Los anticuerpos actuarían contra el componente común a del HBs Ag, por lo que no es importante la presencia en la vacuna de todas las variantes del antígeno.⁽³⁴⁾

Los estudios llevados a cabo antes de la difusión masiva de las vacunas plasmáticas en 1982 y los que se fueron realizando durante los últimos seis años con esas vacunas son demostrativos de la utilidad de los antígenos para elevar anticuerpos en los vacunados.

Con vacunas recombinantes se estudió primero en chimpancés⁽³⁸⁾ y luego en humanos, y señalan el mismo éxito, lo que era esperable, ya que si bien se extrae por otros métodos, utilizan el mismo HBs Ag que las vacunas plasmáticas.⁽³⁹⁾

Los estudios que utilizan vacunas plasmáticas demostraron hace ya unos años que alrededor del 90% de los adultos sanos desarrollaban anticuerpos protectores. La elevación es mayor en los niños y disminuye con la edad.⁽⁴⁰⁾⁽⁴¹⁾⁽⁴²⁾

A partir del desarrollo de vacunas recombinantes se han llevado a cabo numerosos estudios que, al mismo tiempo que confirman la utilidad de las vacunas plasmáticas, obtienen beneficios comparables a las recombinantes.

Zajac y colaboradores⁽²⁸⁾ vacunaron a adultos de 20 a 39 años con vacunas plasmáticas y recombinantes y encontraron elevación de anticuerpos en el 95% de los vacunados sin diferencias según el tipo de vacunas, pero con medias geométricas de anticuerpos más altas con las recombinantes.

Moyes y colaboradores⁽⁴³⁾ aplican tres dosis de vacuna recombinante a 81 niños de 0 a 10 años y obtienen alta tasa de anticuerpos en 80 de ellos.

Wiederman y colaboradores⁽⁴⁴⁾ vacunan 778 voluntarios con distintos tipos de vacunas. Hallaron que con tres dosis el 99,3% habían elevado anticuerpos anti HBs y con cuatro dosis el 100%. La media geométrica con tres dosis es mayor con vacuna plasmática, pero con cuatro dosis es igual. Estas mismas conclusiones las obtiene el mismo autor⁽⁴⁵⁾ en un estudio en 262 voluntarios.

Goudeau y colaboradores⁽⁴⁶⁾ en Francia vacunaron a 339 personas divididas en tres grupos: 1) con vacuna recombinante europea a diversas dosis, 2) con plasmática francesa y 3) con vacuna plasmática americana. Encontraron del 55 al 100% de elevación de anticuerpos, sin diferencias significativas según dosis o vacuna. El porcentaje de respuesta fue mayor en jóvenes que en adultos y mayor en mujeres respecto de hombres. Encontraron respondedores lentos que recién elevan sus anticuerpos poco antes o después de la tercera dosis.

En Alemania Schierermann y colaboradores⁽⁴⁷⁾ vacunaron a 220 estudiantes con diferentes dosis de vacuna recombinante 2,5 ug, 5 ug, 10 ug y 20 ug o con vacuna plasmática (en cuatro dosis). Encontraron el 100% de seroconversión con títulos de 150 a 1470 IU/L. Con dosis menores los títulos

eran más bajos en las primeras dosis pero después de la cuarta dosis no hay diferencias.

Just y colaboradores también encontraron un alto grado de seroconversión⁽⁴⁸⁾ con medias geométricas con vacunas plasmáticas mayores un mes después de la tercera dosis, pero once meses después no se apreciaban diferencias.

Todas las vacunas antihepatitis B han demostrado ser útiles para los recién nacidos hijos de madres portadoras de HBs Ag con o sin HBe Ag. Como se verá más adelante, el mejor modo de proteger a estos niños es con vacuna y el agregado de gammaglobulina específica.

En los niños menores de 10 años se ha probado que con la mitad de la dosis aconsejada para los adultos se obtienen resultados óptimos.⁽²⁷⁾

Los pacientes hemodializados responden en menor proporción a la vacuna antihepatitis B. Pasko y colaboradores⁽⁴⁹⁾ vacunaron a 72 pacientes hemodializados con tres dosis de vacunas plasmáticas, con un porcentaje de respuestas positivas del 64%. Con una cuarta dosis solo uno más elevó sus anticuerpos.

También se ha visto una disminución del porcentaje de elevación de anticuerpos en los pacientes diabéticos.⁽⁵⁰⁾

Duración de la inmunidad

La duración de la inmunidad es variable, según los estudios. Entre los tres y cinco años declina sensiblemente la tasa de anticuerpos que se detectan en los vacunados.⁽²⁷⁾⁽⁴³⁾⁽⁵¹⁾ Entre el 30 y el 40% solo quedan con niveles bajos (- de 10 UI por RIF) y en el 10 al 15 % no se detectan anticuerpos con las técnicas habituales. La duración depende del nivel de los anticuerpos a los que se llega después de las primeras dosis.

Como en los niños y los jóvenes los títulos que se obtienen con las vacunas son muy altos, los anticuerpos también persisten más.⁽²⁷⁾

Horowitz y colaboradores detectan proteínas por anticuerpos a los tres años en el 62% de 245 adultos vacunados y encuentran que el 78% de los que tienen anticuerpos bajos los elevan con una sola dosis de refuerzo.⁽⁵²⁾

Otro estudio de Barnas y colaboradores muestra que de 187 trabajadores de la salud vacunados, el 92% tenía anticuerpos protectores al año, y la proporción bajaba al 84% a los dos años, 73% a los tres años y 55% a los cuatro años.⁽⁵³⁾

La duración de los anticuerpos en los hemodializados que respondieron favorablemente a las primeras tres dosis de vacuna fue también menor. En el estudio de Pasko y colaboradores⁽¹⁹⁾ de diecio-

cho que habían elevado anticuerpos, siete no los tenían a los 12 a 15 meses. Una cuarta dosis dada a seis de ellos volvió a elevar anticuerpos en cuatro, los que desaparecieron antes del año.

A pesar de detectarse anticuerpos en concentraciones bajas o nulas, aquellos que tuvieron respuesta inmunitaria con el esquema básico tienen protección clínica. La infección hepatitis B que puede producirse en estos casos no causa viremia ni inflamación hepática. Solo se aprecia un cambio serológico con elevación brusca de las tasas de anticuerpos. En un estudio, solo en un caso se detectó un aumento de TGP. Se estima⁽²⁷⁾ que la protección dura dos años más desde la desaparición de los anticuerpos.

En los recién nacidos vacunados, la inmunidad puede declinar entre los 3 años⁽⁵⁴⁾ y los 6 años.⁽²⁷⁾

Los resultados que se obtienen al dar nuevas dosis de vacunas a aquellos que no respondieron a la primera serie son desalentadores. En la mayoría de los revacunados tampoco se encontró elevación de anticuerpos después de revacunaciones⁽¹⁾ (datos propios no publicados). Jilg y colaboradores⁽⁵⁵⁾ revacunaron a 212 personas con vacuna antihepatitis B plasmática. Algunos eran no respondedores a la primera serie y de ellos solo el 18% elevó anticuerpos a títulos protectores. En cambio los que habían respondido favorablemente a las primeras vacunas y después habían perdido los anticuerpos, en el 96% de los casos volvieron a elevar sus anticuerpos a títulos protectores. Resultados parecidos fueron encontrados por Davidson y colaboradores.⁽⁵⁶⁾

En otro estudio el 38% de los no respondedores elevaron sus anticuerpos con una dosis más y el 75% con tres dosis.⁽⁵⁷⁾

Ambrosch y colaboradores encuentran⁽⁵⁸⁾ que como revacunación son más efectivas las vacunas recombinantes que las plasmáticas. Los mismos autores no encuentran diferencias en otro estudio posterior.⁽³⁸⁾

En cuanto a los pacientes renales, es mejor que sean vacunados antes de comenzar la diálisis. La prevención es precoz y además responde mejor.⁽⁵⁹⁾

Dosis y vías

La vacuna plasmática norteamericana que contiene 20 ug/ml de HBs Ag se recomienda para ser aplicada en tres dosis de 1 ml, la segunda al mes y la tercera a los dos meses de la primera.

La vacuna plasmática francesa contiene 5 ug/ml y se recomienda un esquema de cuatro dosis de 1 ml, la segunda al mes, la tercera a los dos meses y la cuarta al año de la primera.

Las vacunas recombinantes tienen una concentración de 10 ug/ml y se recomiendan con esquemas iguales a los de las vacunas plasmáticas. En los niños de hasta 10 años las dosis de vacuna recomendadas son la mitad de las que se aplican a los adultos.

Si bien éstas son las dosis recomendadas Milne y colaboradores⁽⁶⁰⁾ analizaron la vacuna recombinante norteamericana en grupos de adolescentes de 12 a 14 años y no encontraron diferencias en la elevación de los anticuerpos cuando aplicaron dosis de 2,5 ug, 5 ug y 10 ug, por lo que aconsejan la dosis mínima de 2,5 ug.

Para los enfermos inmunocomprometidos y hemodializados el esquema de vacunación norteamericano indica duplicar la dosis de cada vacuna (es decir llegar a 40 ng de HBs Ag).

Como con la recombinante norteamericana para poder aplicar 40 ng de HBs Ag habría que inyectar 4 ml, lo que traería inconvenientes mecánicos, no se recomienda todavía esta vacuna para inmunocomprometidos y hemodializados.⁽²⁷⁾

Con vacuna francesa plasmática y con recombinantes europeas se han demostrado ventajas aplicando a estos grupos de enfermos una o hasta dos dosis más dentro del primer año del esquema.

En cuanto a los hemodializados e inmunocomprometidos se aconseja el control cada dos años y revacunar si las tasas bajan de 10 UI/1 RIE. Como ya se comentó, si las personas vacunadas con el esquema completo no elevan anticuerpos, la repetición de nuevas vacunas generalmente no resulta exitosa. Se ha visto que, en cambio, tiene ventajas volver a dar vacunas dos años después.

Ambrosch⁽³⁸⁾ estima que como se puede calcular el tiempo que dura la elevación de anticuerpos según el nivel a que se llega un mes después de la primera serie, las revacunaciones podrían definirse en relación con circunstancias individuales.

Del análisis de la bibliografía⁽³⁸⁾⁽⁶¹⁾ podría establecerse un esquema de revacunación ideal, que no ha sido aplicado aún en ninguna parte del mundo.

1) Las personas normales, que componen los grupos de riesgo, podrían ser revacunadas a los cinco años.

2) Los pacientes inmunocomprometidos y los hemodializados deberían ser testeados al terminar la serie inicial. Si son positivos con un nivel de más de 100 I U/L por RIE se deberían retestear cada dos años.

Si son positivos entre >10 ul/l y <100 ul/l habría que revacunarlos en el momento y retestearlos cada dos años, y si son negativos, como no se ha probado utilidad en revacunar en el momento, se

debería esperar dos años y hacer una nueva serie completa.

En cualquier caso, si los esquemas no se han seguido estrictamente, se pueden retomar las vacunaciones en cualquier momento hasta completar las tres o cuatro dosis establecidas como básicas.

Las vacunas deben ser aplicadas por vía intramuscular. En los niños mayores y en los adultos se ha demostrado un mejor resultado con *inyección en deltoides* en comparación con glúteos. En recién nacidos y niños pequeños el mejor sitio de inyección es la cara anterior del muslo en el músculo cuádriceps.

Se han realizado pruebas mediante la aplicación de vacuna antihepatitis B intradérmica, a 2 mg por dosis y se obtuvieron excelentes resultados y pocas reacciones.⁽⁶²⁾

La dificultad se produciría por la técnica de la vacunación.

La vacuna antihepatitis B puede ser aplicada sin problema junto con otras, tales como antipoliomielitis, DPT.⁽⁶³⁾

Indicaciones de la vacuna

La vacuna antihepatitis B no está recomendada en estos momentos en forma universal, sino que se sostiene que deben ser vacunados los grupos a los que se ha clasificado como de alto y mediano riesgo.

En los países donde la prevalencia es baja, el objetivo es vacunar en forma prioritaria a hombres homosexuales activos, drogadictos inyectables, enfermos en hemodiálisis, pacientes de instituciones de discapacitados mentales. Como segunda prioridad la vacuna debe aplicarse a personal de instituciones de discapacitados mentales, todos los pacientes que deban recibir sangre o derivados en forma frecuente, el personal de instituciones de salud que tenga contacto con sangre, los compañeros sexuales de los portadores de HBV. En tercer lugar podrían ser también vacunadas las personas heterosexuales activas con múltiples compañeros, los internados en instituciones carcelarias y los viajeros a zonas endémicas.

Aquí se presenta el problema de la aceptación de la vacuna por parte de los grupos de mayor riesgo. Estudios realizados en personal de salud señalan una aceptación del 23%⁽⁶⁴⁾ al 57%.⁽⁶⁵⁾ En la Argentina la aceptación fue muy variable según los hospitales y osciló entre el 0% y el 60%. (Datos propios no publicados.)

Cuando por estudios previos o muestras se estima que la prevalencia de marcadores de haber padecido hepatitis B en un grupo de población es

mayor del 20%, previamente a la vacunación conviene hacer estudios de inmunidad con la detección del Anti HBc. De lo contrario se debe vacunar directamente.

En los países o regiones de alta prevalencia, se estima que deberá contemplarse la posibilidad de vacunar a toda la población desde la infancia.⁽⁶⁶⁾ Un informe de la OMS⁽⁶⁷⁾ considera que con vacuna antihepatitis B sola desde el recién nacido se podría controlar la infección en los países de alta endemia. Se ha probado con éxito la aplicación simultánea de DPT, antipolio y antihepatitis B.⁽⁶⁸⁾

USO DE VACUNA ANTIHEPATITIS B E INMUNOGLOBULINA

Rosa Bologna y Roberto Debbag
(colaboradores)

La gammaglobulina antihepatitis B se prepara a partir de plasma con altos títulos de Anti HBs, por fraccionamiento en etanol frío. Contiene no menos de 100 UI/ml (por RIE). Tiene una vida media en el organismo que varía entre 17 y 25 días. A los dos meses solo queda un 2%. Se aplica en forma intramuscular y la absorción desde el músculo es variable. Importa la relación entre cantidad de Ig y virus. Cuando la contaminación es masiva no da resultado.

Tres situaciones especiales deben ser contempladas para prevenir la hepatitis B:

a) Los niños nacidos de madres portadoras de HBs Ag con o sin portación de HBe Ag.

b) El contacto con sangre contaminada con HBV por parte del personal de una institución de salud a través de pinchazos con agujas o lastimaduras con vidrios de tubos.

c) El contacto sexual con portadores o enfermos de hepatitis B.

a) *Los niños nacidos de madres HBs Ag+ y HBe Ag+*
Tienen un alto riesgo de ser infectados (80 a 90%)⁽²⁷⁾ durante el parto o inmediatamente después. En general la infección es asintomática en la etapa aguda (aunque algunos niños pueden presentar hepatitis aguda, y aun fulminante). Pero el 90% de ellos se convierten después en portadores crónicos de hepatitis B con altas tasas de complicaciones (cirrosis y carcinoma hepatocelular).

Cuando la madre es solo HBs Ag+ y HBe Ag- el riesgo es menor, alrededor del 15 al 20%, y cuando tiene anti HBe+ es menor aún.

Sin embargo, si el recién nacido no se infecta, el riesgo futuro es alto por la presencia de la madre o

de otros familiares portadores de HBs Ag. Por eso se recomienda la protección de los hijos de madres HBs Ag+ independientemente de la presencia de HBe o Anti HBe.

Si se administran tres dosis de 0,5 ml de gammaglobulina antihepatitis B (HBIG) con intervalos de 3 meses, la posibilidad de portadores crónicos disminuye del 90 al 25% en un estudio⁽⁶⁹⁾ y del 73 al 21% en otro.⁽⁷⁰⁾

La vacuna sola (tres dosis, una en el nacimiento, la otra al mes y la tercera a los seis meses) también disminuye el riesgo.

Pero el mejor resultado se ha obtenido con la aplicación de HBIG (0,5 ml) antes de las 48 horas del nacimiento y de vacuna antihepatitis B en tres dosis, la primera antes de los siete días del parto, la segunda al mes y la tercera a los seis meses. Con este esquema el porcentaje de portadores crónicos disminuye a no más del 5% en los hijos de madre HBs Ag+ y HBe Ag+.⁽⁶⁹⁾⁽⁷¹⁾⁽⁷²⁾⁽⁷³⁾⁽⁷⁴⁾⁽⁷⁵⁾⁽⁷⁶⁾⁽⁷⁷⁾

El uso simultáneo de HBIG junto con la vacuna antihepatitis B no interfiere la acción de la vacuna siempre que no se apliquen en la misma jeringa.

Se ha demostrado que los niños alimentados a pecho elevan los anticuerpos después de la vacunación a niveles menores que los que reciben otro tipo de leche. Podría tratarse de factores supresivos.⁽⁵⁰⁾

Para poder vacunar a los recién nacidos se deben identificar a las madres HBs Ag+ durante el embarazo; se debe buscar rutinariamente la presencia del antígeno en las mujeres embarazadas que pertenezcan a alguno de los siguientes grupos de riesgo:

Mujeres de zonas endémicas (Asia, África, Alaska, Haití, zona amazónica).

Mujeres con antecedentes de: hepatitis aguda o crónica, pacientes de unidades de diálisis o con nefropatías crónicas, drogadictas inyectables, personal de unidades de diálisis, o de instituciones para discapacitados mentales, contacto con sangre en forma habitual, haber padecido múltiples episodios de enfermedades venéreas o tener contacto íntimo o sexual con portadores de virus de hepatitis B.

En estos momentos en los Estados Unidos, a pesar de la baja prevalencia de hepatitis B, se está preconizando que el estudio de portación HBs Ag se incluya en la rutina de examen de toda embarazada.⁽⁷²⁾⁽⁷⁸⁾ Esto implica un programa de educación médica y de educación para la salud.

b) Exposición con sangre contaminada.

El personal del equipo de salud que toma contacto directo con sangre contaminada con HBs Ag (pinchazos con aguja, cortaduras, etc.) debe ser estudiado para conocer su estado inmunitario.⁽²⁷⁾ Si tiene anticuerpos anti HBs sea por vacuna previa o por enfermedad, no hay que tomar ninguna medi-

da. Si sus anticuerpos son negativos o menos del 10 UI/1 (por RIF) y si se tiene alguna determinación positiva de menos de doce meses antes se aplicará una dosis de refuerzo de vacuna. El 90% de las personas que habían elevado sus anticuerpos con una vacuna y luego los perdieron responden nuevamente al refuerzo.

Si nada de esto sucede la persona debe recibir gammaglobulina antihepatitis B en dosis de 5 ml dentro de las 48 horas de la exposición y comenzar la vacunación para completar alguno de los esquemas aconsejados.⁽⁷⁹⁾⁽⁸⁰⁾

Con este esquema el riesgo de contraer una hepatitis B entre aquellos expuestos a sangre contaminada disminuye del 11% al 2% en un estudio⁽⁸¹⁾ y del 20% al 5.6% en otro.⁽⁸²⁾

c) En el caso de contaminación por contacto sexual con portadores de HBs Ag se debe aplicar 0,06 ml/kg (máximo 5 ml) de gammaglobulina antihepatitis B y comenzar la vacunación. Como en estos casos el tiempo de incubación es más largo, se puede aplicar la gammaglobulina hasta catorce días después de la exposición.⁽⁸⁰⁾ La vacunación sola no es útil.⁽⁸³⁾

En algunos casos se ha utilizado la vacuna contra la hepatitis B junto con gammaglobulina para cortar brotes epidémicos en instituciones de discapacitados.⁽⁸⁴⁾

Reacciones adversas

La vacuna antihepatitis B ha demostrado buena tolerancia. Se ha informado sobre reacciones locales leves como dolor o enrojecimiento en el sitio de la inyección 17%,⁽¹⁹⁾ y reacciones generales: cefaleas, fiebre moderada, catarro, náuseas y vómitos (15%).⁽²⁷⁾⁽⁴⁵⁾

Las reacciones desaparecen espontáneamente en pocos días; nunca ha sido necesario interrumpir el cronograma de vacunación.

Los Centros de Control de Enfermedades de los Estados Unidos, llevaron a cabo un estudio de vigilancia de efectos adversos después de la vacuna plasmática norteamericana en 850.000 vacunados.⁽⁸⁵⁾ En los treinta días siguientes a la aplicación de la vacuna se presentaron 41 casos que hubieran podido ser provocados por la vacuna. Sin embargo no se encontró relación epidemiológica entre las reacciones y la vacuna, salvo con la presentación de nueve casos de Guillam-Barré que eran levemente más frecuentes que lo esperado. Aun cuando hubiese existido relación, la protección de los grupos de riesgo justifica la vacuna.

Si el vacunado es un portador crónico no provo-

ca efectos adversos; aquellos que tienen anticuerpos por una infección pasada tampoco presentan problemas.⁽²⁷⁾ Las vacunas antihepatitis B disponibles no tienen riesgo de transmitir SIDA u otras virosis.⁽²⁷⁾⁽⁸⁶⁾⁽⁸⁷⁾⁽⁸⁸⁾

Contraindicación

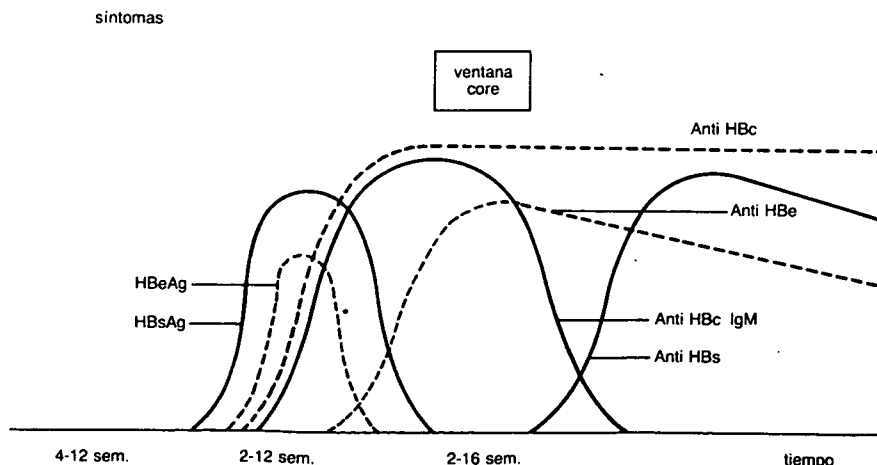
No hay ninguna contraindicación. La mujer embarazada puede ser vacunada, ya que se trata de una vacuna con partículas totalmente inactivadas.

CUADRO 1
Interpretación de las combinaciones más frecuentes de marcadores serológicos de infección por VHB

HBs Ag	Anti HBc	Anti HBs	Interpretación
+	+	-	Infección por VHB en curso Si el anti HBc IgM es positivo: Hepatitis aguda Si el anti HBc IgG es positivo: Hepatitis crónica
-	+	+	Curación reciente de una infección por virus VHB El individuo está protegido
-	-	+	Curación de una infección por VHB Resultado de vacunación contra Hepatitis B El individuo está protegido
-	+	-	Infección por VHB en curso con niveles indetectables de HBsAg "Período ventana" entre la desaparición del HBsAg y la aparición del Anti HBs Curación de una infección por VHB con HBsAg de corta vida
-	-	-	El individuo es sero-negativo y debe ser vacunado contra la Hepatitis B si está en un grupo de riesgo

FUENTE: Conclusiones del Taller: Medidas de Control de la Hepatitis B. Primera Jornada Municipal de Actualización sobre Hepatitis B. Municipalidad de la Ciudad de Buenos Aires, 31 de agosto de 1988.

CUADRO 2
Perfil serológico de la hepatitis B aguda



FUENTE: Conclusiones del Taller: Medidas de Control de la Hepatitis B. Primera Jornada Municipal de Actualización sobre Hepatitis B. Municipalidad de la Ciudad de Buenos Aires, 31 de agosto de 1988.

REFERENCIAS

- 1) Fagan E.A., Williams R., "Hepatitis B vaccination", *The British Journal of Clinical Practice* 41: 569, 1987.
- 2) Hadler S.C., Fay O.H., Pinheiro y Maynard E., "La hepatitis en las Américas: informe del grupo colaborador de la ops", *Bol. Of. Sanit. Panam.* 103: 185, 1987.
- 3) Bensabath G., Hadler S.C., Pereira Soares M.C. et al., "Características serológicas y epidemiológicas de la hepatitis vírica aguda en la Cuenca Amazónica del Brasil", *Bol. Of. Sanit. Panam.* 103: 351, 1987.
- 4) OPS, "La hepatitis en las Américas", *Bol. Epidem. ops* 6: 1, 1985.
- 5) Unidad de Epidemiología. "Desarrollo del programa de Salud ops, Hepatitis B y Hepatitis Delta", *Bol. Epidem. ops* 5: 1, 1984.
- 6) Blumberg B.S., Gerstley J.S., Hungerford D.A. et al., "A 'new' antigen in leukemia sera", *JAMA* 191: 541, 1965.
- 7) "Virus-like particles in serum of patients with Australia antigen associated hepatitis", *Lancet* II: 1225, 1970.
- 8) Shih J.W.K., Gerin L.L., "Proteins of hepatitis B surface antigen", *J. Virol.* 21: 347, 1977.
- 9) Magnus L.O., Espmark J.A., "New specificities in Australia antigen positive sera distinct from Le Bouvier determinants", *J. Immunol.* 109: 1017, 1972.
- 10) Takalashi K., Miyakawa Y., Gotande T. et al., "Shift from free 'small' hepatitis B antigen to IgG bound 'large' form in the circulation of human beings and a chimpanzee acutely infected with hepatitis B virus", *Gastroenterology* 77: 1193, 1979.
- 11) Landers T.A., Greenberg H.B., Robinson W.S., "Structure of hepatitis B. Dane particle DNA and nature of the endogenous DNA polymerase reaction", *J. Virol.* 23: 368, 1977.
- 12) Sherlock S., "The natural history of hepatitis B", *Postgrad. Med. J.* 63: 7, 1980.
- 13) Karayianis P., Novick D.M., Lok A.S.F. et al., "Hepatitis B virus DNA in saliva, urine and seminal fluids of carrier of hepatitis Be antigens", *Br. Med. J.* 290: 1853, 1985.
- 14) De Groote J.J., "Therapeutic measures after hepatitis B virus infection. Postexposure prophylaxis", *Postgrad. Med. J.* 63: 33, 1987.
- 15) Szmuness W., Stevens C., Harley E. et al., "Hepatitis B vaccine in Medical Staff of Hepatitis Units", *N. Engl. J. Med.* 307: 1481, 1982.
- 16) Finder J., Casadei D., Bruch Igartua E. et al., "Infección por el Virus de la Hepatitis B en Unidad de Hemodiálisis", *Act. Gastroent. Lat. Am.* 11: 1, 1981.
- 17) Grady G.F., "Hepatitis B from Medical Professional: How Rare ?, How preventable ?", *N. Engl. J. Med.* 296: 995, 1977.
- 18) Madrado D., Monzón M., Fernández B. et al., "Virus de la Hepatitis B: Un problema de salud en Venezuela", *Bol. Of. Sanit. Panam.* 7: 399, 1984.
- 19) Fisherman N., Cathers H., "Needle punctures and incidence Ratio Calculation", *Infection Control* 6: 35, 1985.
- 20) Frider L., Bonvillani N., Corti C., "Resultados Preliminares de un programa de Control de la Hepatitis B", *Act. Gastroent. Lab. Am.* 9: 208, 1979.
- 21) Denes A., Smith J., Maynard J. et al., "Hepatitis B infection in Physicians. Results of a Nationwide Seroepidemiologic Survey", *JAMA* 289: 210, 1978.
- 22) Choc de Zanalda R., Manterola A.C., Díaz Lestrem M. et al., "Prevalencia de marcadores de Virus de Hepatitis B en Hospitales Municipales de Bs. As.", (Presentado para publicación en el *Bol. Of. Sanit. Panam.*)
- 23) Szmuness W., Stevens C.E., Zang E.A. et al., "A controlled clinical trial of the efficacy of hepatitis B vaccine (Heptavax B): a final report", *Hepatology* 1: 377, 1981.
- 24) WHO, World Health Organization, "Hepatitis Programme", *Lancet* II: 350, 1983.
- 25) Stevens C.E., Taylor P.E., Rubinstein P. et al., "Safety of the vaccine", *N. Engl. J. Med.* 312: 375, 1985.
- 26) Dienstag J.L., "Safety of the hepatitis B vaccine" (letter) *N. Engl. J. Med.* 312: 376, 1985.
- 27) ACIP, "Update on Hepatitis B Prevention", *MMWR* 36: 353, 1987.
- 28) Zajac B.A., West D.J., Mc Aleer W.J., Scholnick E.M., "Overview of clinical studies with hepatitis B vaccine made by recombinant DNA", *J. Infection* 13 (Suppl. A) 39, 1986.
- 29) Emimi E.A., Ellis R.W., Miller W.J. et al., "Production and immunological analysis of recombinant hepatitis B vaccine", *J. Infection* 13 (Suppl. A): 3, 1986.
- 30) Petre J., Van Wijndaele F., De Neys B. et al., "Development of a hepatitis B vaccine from transformed yeast cells", *Postgrad. Med. J.* 63 (Suppl. 2): 73, 1987.
- 31) Knishern P.J., Hagopian A., Burke P. et al., "A candidate vaccine for hepatitis B containing the complete viral surface protein", *Hepatology* 8: 82, 1988.
- 32) Murray K., Bruce S.A., Wingfield P. et al., "Protective immunization against hepatitis B with an internal antigen of the virus", *J. Med. Virol.* 23: 101, 1987.
- 33) Zuckerman A.J., "Tomorrow's hepatitis B vaccines. Arie Zuckerman discusses hepatitis B vaccines of the future and the impact of AIDS on immunization", *Vaccine* 5: 165, 1987.
- 34) Hauser P., Voet P., Simoen E. et al., "Immunological properties of recombinant HBs Ag produced in yeast", *Postgraduated Med. J.* 63 (Suppl. 2): 89, 1987.
- 35) Milich D., Thornton G., Nemath R. et al., "Enhanced immunogenicity of the Pre-S region of Hepatitis B surface antigens", *Science* 228: 1195, 1985.
- 36) Schellekens H., de Reus A., Peetermans J.H., Van Eerd P.A.C.M., "The protection of chimpanzees against hepatitis B viral infection using a recombinant yeast derived hepatitis B surface antigen", *Postgrad. Med. J.* 63 (Suppl. 2): 93, 1987.
- 37) Brown S.E., Stanley C., Howard C.R. et al., "Antibody responses to recombinant and plasma-derived hepatitis B vaccines", *Br. Med. J.* 292: 159, 1986.
- 38) Ambrosch F., Frisch-Niggemeyer W., Kremsner P. et al., "Persistence of vaccine induced antibodies to hepatitis B surface antigen and the need for booster vaccination in adult subjects", *Postgrad. Med. J.* 63 (Suppl. 2): 129, 1987.
- 39) Jilg W., Schmidt M., Weinle B. et al., "Clinical trials of recombinant hepatitis B vaccines", In Marget W., Lang W. Gabler. *Sandberger Viral infections*, vol. 1 Munchen. MMV Medizin Verlag. München, p. 72, 1986.
- 40) Krugman S., Holley H.P. Jr., Davidson M. et al.,

"Immunogenic effect of inactivated hepatitis B vaccine: comparison of 20 ug and 40 ug doses", *J. Med. Virol.* 8: 119, 1981.

41) Szmuness W., Stevens C.E., Harley E.J. *et al.*, "The immune response of healthy adults to reduced dose of hepatitis B vaccine", *J. Med. Virol.* 8: 123, 1981.

42) Szmuness W., Stevens C.E., Harley E.J. *et al.*, "Hepatitis B vaccine: demonstration of efficacy in a controlled clinical trial in a high-risk population in the United States", *N. Engl. J. Med.* 303: 833, 1980.

43) Moyes C., Milne A., "Immunogenicity of a recombinant yeast-derived hepatitis B vaccine (Engerix B) in children", *N. Z. Med. J.* 101: 162, 1988.

44) Wiedermann G., Scheiermann N., Goubau P. *et al.*, "Multicentre dose range study of a yeast-derived hepatitis B vaccine", *Vaccine* 5: 179, 1987.

45) Wiedermann G., Ambrosch F., Kremsner P. *et al.*, "Reactogenicity and immunogenicity of different lots of yeast-derived hepatitis B vaccine", *Postgrad. Med. J.* 63 (Suppl. 2): 109, 1987.

46) Goudeau A., Denis F., Mounier M. *et al.*, "Comparative multicentre study of the immunogenicity of different hepatitis B vaccines in health volunteers", *Postgrad. Med. J.* 63 (Suppl. 2): 125, 1987.

47) Scheiermann N., Gesemann K.M., Kreuzfelder E., Paar D., "Effects of a recombinant yeast-derived hepatitis B vaccine in healthy adults", *Postgrad. Med. J.* 63 (Suppl. 2): 115, 1987.

48) Just M., Berger R. y Just V., "Reactogenicity and immunogenicity of a recombinant hepatitis B vaccine compared with a plasma derived vaccine in young adults", *Postgrad. Med. J.* 63 (Suppl. 2): 121, 1987.

49) Pasko M.T., Bartholomew W.R., Beam T.R. Jr. *et al.*, "Long term evaluation of the hepatitis B vaccine (Heptavax B) in hemodialysis patients", *Am. J. Kidney Dis.* 11: 3261, 1988.

50) De Martino M., Appendino C., Vierucci A., "Different degree of antibody response to hepatitis B virus vaccine in breast and formula-fed infants born to HBs Ag-positive mothers", *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 6: 208-11, 1987.

51) Hadler S.C., Francis D.P., Maynard J.E. *et al.*, "Long-term immunogenicity and efficacy of hepatitis B vaccine in homosexual men", *N. Engl. J. Med.* 315: 209, 1986.

52) Horowitz M.M., Ershler W.B., Mc Kinney W.P., Battiola R.J., "Duration of immunity after hepatitis B vaccination: efficacy of low-dose booster vaccine", *Ann. Inter. Med.* 108: 185, 1988.

53) Barnas G.P., Hancik L.J., "Hepatitis B vaccine: persistence of antibody following immunization", *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 9: 147, 1988.

54) Manzillo G., Maio G., Izzo C.M. *et al.*, "La vaccinazione anti-epatite B in Campania. Osservazioni consuntive di 3 anni di campagna vaccinale, con particolare riguardo ai nat da madre HBs Ag positiva", *Minerva Med.* 79: 15, 1988.

55) Jilg W., Schmidt M., Deinhardt F., "Immune response to hepatitis B revaccination", *J. Med. Virol.* 24: 377, 1988.

56) Davidson M., Krugman S., "Recombinant yeast hepatitis B vaccine compared with plasma-derived vac-

ine: immunogenicity and effect of a booster dose", *J. Infection* (Suppl. A) 13:31, 1986.

57) Wismans P., Von Hattim J., Stelling T. *et al.*, "Effect of supplementary vaccination in healthy non-responders to hepatitis B vaccination", *Hepatogastroenterology* 35: 78, 1988.

58) Ambrosch F., Kremsner P., Wiedermann G. *et al.*, "Boosting properties of recombinant DNA hepatitis B vaccine", *Lancet* II: 1101, 1986.

59) Seaworth B., Drucker J., Starling J. *et al.*, "Hepatitis B vaccines in patients with chronic renal failure before dialysis", *J. Infect. Dis.* 157: 332, 1988.

60) Milne A., Moyes C.D., Allwood G.K. *et al.*, "Antibody responses to recombinant yeast-derived hepatitis B vaccine in teen age New Zealand children", *N. Z. Med. J.* 101: 67, 1988.

61) ACIP. Inactivated Hepatitis B virus vaccine. *MMWR* 31: 317, 1982.

62) Wahl M., Hermodsson S., "Intradermal, subcutaneous or intramuscular administration of Hepatitis B vaccine: side effects and antibody response", *Scand. J. Infect. Dis.* 19: 617, 1987.

63) Coursaget P., Yvonnet B., Relyveld E.H. *et al.*, "Simultaneous administration of diphtheria-tetanus-pertussis-polio and hepatitis B vaccines in a simplified immunization program: immune response to diphtheria toxoid, tetanus toxoid, pertussis and hepatitis B surface antigen", *Infect. Immun.* 51: 784, 1986.

64) Klimek J.J., Brettman L., Neuhaus E., Garibaldi R.H., "A multi hospital hepatitis vaccine program: Prevalence of antibody and acceptance of vaccination among high risk hospital employees", *Infect Control* 6: 32, 1985.

65) Crossley K.B., Gerding D.W., Petzel R.A., "Acceptance of Hepatitis B vaccine by hospital personnel", *Infect. Control* 6: 147, 1985.

66) Barbera C., Gabetti L., Elia G. *et al.*, "Prevenzione della trasmissione orizzontale dell' epatite B nei bambini" *Pediatr. Med. Chir.* 10: 39, 1988.

67) WHO, "Report Meeting of the Task Force on Hepatitis B", *Regional Office for the Western Pacific, Manila, Philippines.* March 1984-1-5.

68) Coursaget P., Yvonnet B., Relyveld E.H. *et al.*, "Simultaneous administration of diphtheria-tetanus-pertussis-polio vaccine and hepatitis B vaccine in a simplified immunization programs", *Dev. Biol. Stand.* 65: 169, 1986.

69) Beasley R.P., Hwang L.Y., Steven C.E., "Hepatitis B immune globuline (HBIG) efficacy in the interruption of perinatal transmission of hepatitis B virus carrier state: trial report of a randomized double-blind placebo-controlled trial", *Hepatology* 3: 135, 1983.

70) Wong V.C.W., Ip H.M.H., Reesinck H.N. *et al.*, "Prevention of the HBs Ag carrier state in newborn infants of mothers who are chronic carriers of HBs Ag and HBe Ag, by administration of hepatitis B vaccine and hepatitis B immunoglobulin. Double-blind randomized placebo-controlled study", *Lancet* 1: 921, 1984.

71) Stevens C.E., Taylor P.E., Tong M.J. *et al.*, "Yeast recombinant hepatitis B vaccine: efficacy with hepatitis B immune globulin in prevention of perinatal hepatitis B virus transmission", *JAMA* 275: 2612, 1987.

- 72) ACIP, "Prevention of Perinatal Transmission of Hepatitis B Virus: Prenatal Screening of all Pregnant Women for Hepatitis B Surface Antigen", *MMWR* 97: 341, 1988.
- 73) Meheus A., Alisjahbana A., Vannokx R. *et al.*, "Immunogenicity of a recombinant DNA hepatitis B vaccine in neonates", *Postgrad. Med. J.* 63 (Suppl. 2): 139, 1987.
- 74) Lee G.C.Y., Hwang L.Y., Bealey R.P. *et al.*, "Immunogenicity of hepatitis B vaccine in healthy chinese neonates", *J. Infect. Dis.* 148: 526, 1983.
- 75) Zanette A.R., Dentico P., Del Vecchio Blanca C. *et al.*, "Multicenter trial on the efficacy of HBIG and vaccine in preventing perinatal hepatitis B", *Final report. J. Med. Virol.* 18: 327, 1986.
- 76) Cadranel S., Zeghlache S., Fernández S. *et al.*, "Vaccination of newborns of HBs Ag positive carrier mothers with a recombinant DNA hepatitis B vaccine", *Postgrad. Med. J.* 63 (Suppl. 2): 159, 1987.
- 77) Stevens C.E., Taylor P.E., Tong M.J. *et al.*, "Yeast-recombinant hepatitis B vaccine: efficacy with hepatitis B immunoglobulin in prevention of perinatal hepatitis B virus transmission", *JAMA* 257: 2612, 1987.
- 78) Arévalo J.A., Washington A.E., "Cost-effectiveness of prenatal screening and immunization for hepatitis B virus", *JAMA* 259: 365, 1988.
- 79) Palmovic P., "Prevention of hepatitis B infection in health care workers after accidental exposure", *J. Infect.* 15: 221, 1987.
- 80) ACIP, "Postexposure Prophylaxis of Hepatitis B", *MMWR* 93: 285, 1984.
- 81) Grady G.F., Lee V.H., "Hepatitis B immunoglobulin prevention of hepatitis from accidental exposure among medical personnel", *N. Engl. J. Med.* 293: 1067, 1976.
- 82) Seeff L.B., Wright E.C., Zimmerman H.J. *et al.*, "Type B hepatitis after accidental needlestick exposure: prevention with hepatitis B immune globulin", *Ann. Intern. Med.* 88: 285, 1978.
- 83) Roumeliotou-Karayannis A., Papaevangelou G., Tassopoulos N. *et al.*, "Post-exposure active immunoprophylaxis of spouses of acute viral hepatitis B patients", *Vaccine* 3: 31, 1985.
- 84) Ueda K., Tokugawa K., Hashiguchi Y. *et al.*, "Prevention of horizontal transmission of hepatitis B: efficacy of hepatitis B immunoglobulin and vaccine in an institution for the handicapped", *Vaccine* 6: 54, 1988.
- 85) Shaw F.E.Jr., Graham D.J., Guess H.A. *et al.*, "Postmarketing surveillance for neurologic adverse events reported after hepatitis B vaccination. Experience of the first three years", *Am. J. Epidemiol.* 127: 337, 1988.
- 86) Francis D.P., Feorino P.M., Mc Dougal S. *et al.*, "The safety of hepatitis B vaccine inactivation of the AIDS virus during routine vaccine manufacture", *JAMA* 256: 869, 1986.
- 87) CDC, "Hepatitis B Vaccine: Evidence confirmicy look of AIDS transmission", *MMWR* 33: 685, 1984.
- 88) CDC, "The Safety of Hepatitis B Virus Vaccine", *MMWR* 92: 134, 1983.

15. VACUNA ANTITIFOIDEA

Eduardo López

La fiebre tifoidea es una enfermedad que se conoce desde la antigüedad y que ha provocado brotes epidémicos en distintos países, mucho antes que Eberth descubriera el bacilo en 1880 en material de biopsia de pacientes infectados.⁽¹⁾ Posteriormente Gaffky logra cultivar el microorganismo⁽²⁾ que se conoce actualmente como *Salmonella typhi*.

Posteriormente se demostró que algunos cuadros clínicos de fiebre tifoidea pueden ser provocados por otras salmonellas serotipos paratyphi A y B, y se aceptó que estos serotipos son responsables del 5 al 10% de los casos de fiebre tifoidea.

Agente

La *Salmonella typhi* pertenece a la familia enterobacteriácea en la que está ubicada en el género *Salmonella* que tiene cinco distintos serogrupos: Grupo A, que incluye a la *Salmonella paratyphi A*, el grupo B, al cual pertenece la *Salmonella typhimurium*, *S. Schottmuelieri*, el grupo C, *S. Choleraesuis* entre otras, el grupo D, que incluye a la *Salmonella typhi* y *S. enteritidis* y el grupo E con la *S. anatom* y la *S. nenington*. Esta clasificación en grupos está basada en el antígeno somático O y fue propuesta por Kauffmann y White.

La *Salmonella typhi* es un bacilo gram negativo, no esporulado y móvil. Esta movilidad está dada por sus flagelos (antígeno flagelar o antígeno H). Además la *Salmonella typhi* posee un antígeno capsular denominado antígeno Vi (por virulencia). Desde el punto de vista estructural el antígeno O (somático) es un lipopolisacárido de la pared celular y se denomina O9 y O12. El antígeno capsular Vi es un polímero de N-acetil de ácido glucurónico y está especialmente presente en las cepas aisladas recientemente.⁽³⁾ Es importante destacar que la presencia del antígeno Vi en la superficie celular puede bloquear la aglutinación del antígeno O por el antisuero correspondiente.⁽⁴⁾

Epidemiología de la fiebre tifoidea

La fiebre tifoidea es una enfermedad básicamente del hombre ya que éste es el único reservorio de la *Salmonella typhi*, así como su huésped natural. El ser humano adquiere la enfermedad por la ingestión de alimentos o agua con *Salmonella typhi*; esta contaminación generalmente es fecal; excepcionalmente la transmisión puede ser de persona a persona, y en niños puede ocurrir diseminación fecal-oral.

Esto explica por qué la fiebre tifoidea ocurre especialmente en aquellas áreas donde las condiciones sanitarias son inadecuadas, especialmente en lo referente al abastecimiento de agua. La mayor incidencia ocurre habitualmente en grandes grupos poblacionales donde el agua de bebida presenta contaminación fecal, proveniente de individuos enfermos con fiebre tifoidea o más comúnmente de portadores crónicos asintomáticos. Resulta evidente que el tratamiento de las aguas con la adecuada filtración y clorización disminuyó en forma notable la incidencia de fiebre tifoidea; sin embargo, persiste en forma endémica en países subdesarrollados de América Latina, África y Asia. Se considera que en los países subdesarrollados con condiciones sanitarias inadecuadas, los habitantes reciben un inóculo pequeño de *S. typhi*, por lo tanto hay un número significativo de infecciones subclínicas. Estudios seroepidemiológicos efectuados en Perú y Chile, donde la fiebre tifoidea es endémica, han revelado que del 35 al 80% de los jóvenes de 15 a 19 años presentaban anticuerpos de infecciones asintomáticas de *S. typhi*.⁽⁵⁾⁽⁶⁾

En cambio en los países desarrollados la fiebre tifoidea se presenta con una epidemiología diferente ya que generalmente puede ser adquirida por los que viajan a áreas endémicas;⁽⁵⁾⁽⁷⁾⁽⁸⁾ otros grupos de riesgo en estos países son los microbiólogos, técnicos de laboratorios clínicos, etc. que procesan especímenes contaminados con *S. typhi*. Se ha demostrado en un estudio que el 11.2% de los casos esporádicos de fiebre tifoidea ocurre en

dichos profesionales.⁽⁹⁾ También en estos países pueden ocurrir brotes epidémicos cuando ocurren fallas en el abastecimiento sanitario.⁽¹⁰⁾

La otra fuente importante de contaminación con salmonella typhi son los alimentos, que generalmente se contaminan con el bacilo de Eberth por las manos de un portador crónico. También los alimentos pueden ser contaminados por el agua que se utiliza para su limpieza; finalmente puede ocurrir que los moluscos bivalvos y ostras que viven en aguas contaminadas incorporen la *S. typhi* y luego transmitan la enfermedad al ser ingeridos.

En aquellas áreas endémicas donde ocurre la contaminación fecal de las napas de agua, la mayor incidencia de la enfermedad ocurre en niños y jóvenes de 5 a 19 años, y con mucha menor frecuencia en niños menores de 3 años; la causa real de esta diferencia no se conoce y puede deberse a una menor exposición a esta edad o a una menor respuesta clínica de los lactantes e infantes a la infección por *S. typhi*.⁽¹¹⁾

Cuadro clínico y patogénesis

La fiebre tifoidea presenta un período de incubación que usualmente es de diez a catorce días y puede variar entre siete y veintidós días. La duración del período de incubación está influida por la magnitud del inóculo bacteriano; a medida que se aumenta el inóculo el período de incubación se acorta; la administración de antimicrobianos efectivos previa a la ingestión del bacilo tífico prolonga el período de incubación.⁽¹²⁾ Las personas normales deben recibir un inóculo significativo, mayor de 10 bacilos para producir infección clínica mientras que la infección asintomática requiere entre 10 a 100 veces menos inóculo. En pacientes inmunosuprimidos la infección puede producirse con un inóculo muy pequeño.⁽¹³⁾

Después de su ingestión, la *Salmonella typhi* se reproduce en la lámina propia del intestino, lo que provoca la movilización de macrófagos que ingieren gran cantidad de bacilos; los que no son eliminados se acantonan en el tejido linfático del intestino delgado o alcanzan la sangre para producir la primera bacteriemia de la fiebre tifoidea, y permanecen en el sistema reticuloendotelial durante todo el período de incubación. Luego de diez a catorce días comienzan las manifestaciones clínicas con una segunda bacteriemia (generalmente durante la primera semana) pudiéndose aislar el organismo en el 80% de los casos en pacientes no tratados.⁽¹⁴⁾

Desde el punto de vista clínico la fiebre tifoidea puede tener un comienzo insidioso con manifestacio-

nes inespecíficas tales como mialgias, fiebre, anorexia, cefaleas; durante la primera semana la fiebre es el signo más importante, que aumenta gradualmente hasta alcanzar los 40°C al final de la primera semana. En un tercio de los pacientes la fiebre se acompaña con sudoración profusa y escalofríos.⁽¹⁵⁾ Un cuadro de bronquitis con tos seca es común en esta etapa. A continuación se instala un período de estado con fiebre permanente, que persiste por dos semanas salvo tratamiento antibiótico, diarrea o constipación, dolor abdominal y un exantema característico llamado roseo-lífica que aparece en alrededor del 25% de los casos.

Puede haber hepatomegalia en el 50% de los casos, esplenomegalia en el 40-60% (bazo blando, ligeramente doloroso), abdomen distendido y doloroso a la palpación con disminución de la peristalsis. En algunos pacientes se observan manifestaciones neurológicas tales como alteraciones en el nivel de conciencia, delirio, obnubilación y excepcionalmente coma. En ocasiones la fiebre tifoidea se manifiesta como síndrome febril prolongado o como fiebre de origen desconocido.

La evolución del cuadro clínico sin tratamiento es lenta con una duración de tres-cuatro semanas si no ocurren complicaciones. La fiebre disminuye lentamente, durante el período de estado es común observar "una bradicardia relativa" en relación con la magnitud de la temperatura y excepcionalmente se observa un pulso dicroto.

Los hallazgos de laboratorio varían según el período de la enfermedad pero los más característicos son: anemia con leucocitosis (primera semana); anemia con leucopenia relativa, neutropenia con desviación a la izquierda (segunda y tercera semana); las transaminasas hepáticas y la fosfatasa alcalina están elevadas moderadamente en el 30% de los casos.

En casos graves puede haber coagulación intravascular diseminada con hipofibrinogenemia, productos de degradación del fibrinógeno elevados y plaquetopenia.

Las complicaciones de la fiebre tifoidea pueden ser:

a) Secundarias a las lesiones locales gastrointestinales: hemorragias y perforaciones; se desarrollan actualmente en no más del 1% de los casos de individuos que no fueron tratados adecuadamente por tres-cuatro semanas.

b) Secundarias a la bacteriemia: con localización secundaria en distintos órganos: artritis, osteomielitis, endocarditis, meningitis, neumonías, etcétera.

c) Debido a "la toxemia": miocarditis, fallo hepático, etcétera.

El diagnóstico definitivo de la fiebre tifoidea se basa en los datos epidemiológicos, cuadro clínico con el aislamiento de la salmonella typhi o la confirmación serológica de infección por salmonella typhi.⁽⁶⁾⁽¹⁶⁾⁽¹⁷⁾⁽¹⁸⁾

Vacunación contra la fiebre tifoidea

Desde hace muchos años se han efectuado estudios para la elaboración de vacunas contra esta enfermedad.

Las vacunas antitifoídicas se pueden clasificar teniendo en cuenta la vía de administración y si son microorganismos vivos o muertos.

Las más empleadas son:

- Vacunas de microorganismos muertos utilizando la vía parenteral.
- Vacunas de microorganismos muertos utilizando la vía oral.
- Vacunas de microorganismos vivos y atenuados empleando la vía oral.
- Vacunas de subunidades bacterianas.

Vacuna de gérmenes muertos, vía parenteral

Esta es la vacuna más antigua y se discute si fueron Pleiffer o Wright quienes la introdujeron en 1896. De acuerdo con el elemento que utiliza para inactivar el bacilo, este tipo de vacuna puede incluir las siguientes alternativas:

- Gérmenes muertos por calor y fenol con distintas formulaciones líquidas o liofilizadas.
- Gérmenes muertos por alcohol (líquidos o liofilizados)
- Gérmenes muertos por acetona con secado por aire con liofilización posterior.

Estos tipos de vacunas tienen como denominador común que utilizan la *Salmonella typhi* inactivada por distintos procedimientos, la primera es la más empleada ya que resulta fácil prepararla, estandarizarla y controlar los diferentes lotes.

La vacuna de gérmenes muertos por alcohol fue preparada por Felix en 1940⁽¹⁹⁾ teniendo en cuenta que el alcohol preserva mejor el antígeno Vi; la preparación con acetona se basa en que ésta preserva mejor este antígeno y en estudios en ratones aumenta la potencia de la vacuna y mejora su estabilidad.⁽²⁰⁾⁽²¹⁾

Evaluación de la vacunación con la vacuna de gérmenes muertos por vía parenteral

En general las vacunas parenterales producen protección contra la fiebre tifoidea por medio de la elevación de anticuerpos séricos contra el antígeno H, pero con escasa o nula repercusión inmunológica a nivel intestinal.⁽²²⁾⁽²³⁾

En Guyana y en Yugoslavia se llevaron a cabo estudios comparando la elevación de anticuerpos contra el antígeno H, logrado por vacunas inactivadas con calor y formol y con acetona. Se demostró que los niveles de protección logrados por los primeros eran

del 67% en Guyana y 51% en Yugoslavia contra 88% y 79% con las inactivadas con acetona.⁽²⁴⁾⁽²⁵⁾

Similares resultados se alcanzaron en trabajos de campo efectuados en Polonia.⁽²⁶⁾ Si bien se suscitó alguna controversia sobre si la presencia del antígeno H en este tipo de vacunas, con la consiguiente elevación de anticuerpos contra dicho antígeno, es lo que verdaderamente confiere protección,⁽²⁷⁾ la experiencia de Wahdan disipó estas dudas. Este investigador y colaboradores efectuaron ensayos de campo con una vacuna a gérmenes muertos por acetona y secado, cuya cepa carecía de flagelo (ausencia de antígeno H), y demostraron que no producía protección en forma significativa.⁽²⁸⁾

Finalmente cabe mencionar que estudios realizados en Guyana y Tanzania muestran que la duración de la inmunidad oscila entre cinco y siete años para la vacuna inactivada por calor y formol mientras que la vacuna inactivada por acetona muestra niveles protectores de anticuerpos de alrededor de tres años.⁽²⁴⁾⁽²⁹⁾

Vacunas de organismos muertos por vía oral

Esta vía ya había sido preconizada por Besredka en 1927⁽³⁰⁾ y durante las décadas del '60 y del '70 se efectuaron varios estudios de campo en voluntarios humanos, utilizando la acetona y la formalina para inactivar las cepas de *S. typhi*. Los estudios se efectuaron en la India y en Chile, donde se emplearon distintas concentraciones en tres dosis consecutivas o día por medio. Estos estudios demostraron que los niveles de protección fueron pobres,⁽³¹⁾⁽³²⁾⁽³³⁾ por lo tanto este tipo de vacunas están discontinuadas, y se producen solo en Hungría y en la República Democrática Alemana.

Vacunas con cepas de S. typhi vivas y atenuadas empleando la vía oral

Se han utilizado diversas cepas de *S. typhi* para la elaboración de vacunas vivas atenuadas utilizando la vía natural de infección: la oral. Las cepas que se han intentado fueron:

- cepas estreptomycinas dependientes
- cepa G 2260
- cepa 541 TY y 543 TY
- cepa Ty21a

De todas ellas la que más ha avanzado en los estudios de campo y en voluntarios ha sido la cepa Ty21a; las otras cepas no han superado las etapas preliminares de desarrollo.⁽³⁴⁾

La cepa Ty21a fue originada a partir de una cepa virulenta, la Ty2, que fue tratada con nitrosoguanidina, merced a los trabajos de Germanier y colaboradores en 1975.⁽³⁵⁾ La cepa mutante elegida carece de la enzima uridina difosfato (UDP) galactosa 4 epimerasa; además presenta escasa actividad de otros dos sistemas enzi-

máticos galactokinasas y de la galactosa 1-fosfato-uridil-transferasa, a diferencia de la cepa salvaje de *S. typhi*. Estos sistemas enzimáticos intervienen en la síntesis del lipopolisacárido O, por lo tanto estas cepas producen el lipopolisacárido de la pared celular en forma incompleta. Además la incorporación de galactosa resulta en lisis de la cepa como ocurre *in vivo*.

Estudios inmunológicos y de eficacia sobre la vacuna de cepas de S. typhi vivas y atenuadas

En general se considera que estas vacunas producen escasa respuesta de anticuerpos circulantes, pero sí una vigorosa respuesta en la inmunidad mediada por células que se considera responsable de la protección. Esta respuesta inmune es hacia el antígeno O.⁽³⁴⁾ La respuesta serológica es mejor que la que se obtiene en las vacunas orales con cepas muertas pero menor que la que se logra con las vacunas parenterales.⁽³⁶⁾⁽³⁷⁾

La vacuna con cepa Ty21a fue ensayada en Egipto y en Chile. En el primer país se efectuó un estudio de campo en el que se vacunaron 16.000 niños de 6 y 7 años de edad; se empleó una dosis de 10 organismos; los niños recibieron tres dosis en una semana. Aproximadamente un número similar de niños recibió placebo; el ensayo de campo fue doble ciego y controlado. La eficacia de la vacunación fue cercana al 100% con un nivel de protección en los tres años de seguimiento del 96%.⁽³⁸⁾⁽³⁹⁾ El mayor inconveniente de este estudio fue no ser suficientemente práctico en término de campañas de vacunación masivas.

En Chile se efectuaron diversos estudios para valorar la eficacia de esta vacuna así como para establecer la utilidad de una o dos dosis en lugar de tres. En uno de los estudios de campo se indicó la vacuna en forma de cápsulas con protección entérica (tres dosis), y se comparó con cápsulas de gelatina; su eficacia fue del 68%, que es inferior a la de la vacuna en fórmulas farmacéuticas líquidas.⁽⁴⁰⁾ Otro de los estudios demostró que cuatro dosis indicadas en fórmulas de cápsulas con cubierta entérica lograban mayor protección que dos o tres dosis.

Comparación de la inmunidad natural con la inmunidad adquirida por la vacunación

Diversos autores han observado que la inmunidad adquirida por la enfermedad es relativa y que hay pacientes que han presentado dos episodios de fiebre tifoidea en intervalos de pocos meses.⁽⁴¹⁾⁽⁴²⁾ Teniendo en cuenta estos datos puede concluirse que las vacunas antitífoidas tanto las parenterales de gérmenes muertos como las orales de gérmenes vivos y atenuados confieren una inmunidad que es equivalente a la de la enfermedad.

Indicaciones de la vacunación

Se recomienda que la vacuna antitifoidea se aplique a los siguientes grupos:

1) Personal militar al ingresar y cuando desarrolle su actividad en áreas endémicas; también cuando este personal deba movilizarse a áreas sospechosas o endémicas de fiebre tifoidea.

2) En algunos países a niños en edad escolar de áreas endémicas pero no a la totalidad de los habitantes.

3) Viajeros hacia áreas sospechosas o que efectivamente presenten endemo-epidemias de fiebre tifoidea.

4) Algunos autores aconsejan vacunar al personal de laboratorio que manipula cepas patógenas de *S. typhi*.

5) Hay algunas indicaciones relativas: cuando ocurren inundaciones o terremotos en los cuales el suministro de agua potable esté afectado o cuando se sospeche contaminación fecal del agua durante estas catástrofes.

Esquemas de aplicación y dosis

Por el momento solo están disponibles las vacunas a gérmenes muertos por vía parenteral. En general se dispone de productos inactivados con formol y calor. En muy pocos países se aplican vacunas inactivadas por acetona.

Las vacunas se deben aplicar por vía subcutánea en dos dosis de 0,5 ml. con tres semanas o más de intervalo entre la primera y la segunda para los adultos y niños de 10 años y más. Para los niños de 6 meses a 9 años conviene reducir la dosis a 0,25 ml.

Si no hubiera suficiente tiempo para este esquema antes de un viaje a zonas endémicas, se podría aplicar la misma dosis a razón de una por semana pero es menos efectiva.

Los refuerzos, de ser necesarios, se deben aplicar cada tres años.

Aparentemente las vacunas inactivadas con formol y calor podrían producir el mismo efecto por vía intradérmica a la dosis de 0,1 ml. Esta vía trae menores reacciones.

Efectos secundarios

Las vacunas de gérmenes muertos presentan comúnmente reacciones adversas tales como dolor local, eritema e induración, también se asocian con fiebre; estas reacciones ocurren con una frecuencia variable según los distintos estudios que oscila entre un 10-54%, siendo el dolor local la reacción adversa más frecuente. La vía subcutánea es la que presenta menos reacciones adversas.

Excepcionalmente se han reportado otras reac-

ciones: shock anafiláctico, púrpura, eritema nudoso, apendicitis, etcétera.

Las vacunas orales son prácticamente inocuas.

Contraindicaciones

a) Personas que presentan enfermedades del colágeno.

b) Personas que han presentado efectos secundarios severos en vacunaciones anteriores.

c) Niños menores de 6 meses y personas mayores de 40 años, porque se ha visto mayor proporción de reacciones intensas en esas edades.

d) Personas con enfermedades renales con proteinuria en las que también se han observado un exceso de efectos secundarios.

REFERENCIAS

- 1) Eberth C.J., "Die organismen in den organem bei Typhus abdominalis", *Virch. Arch. Path. Anat.* 81: 58, 1880.
- 2) Gaffky G., "Zur aetiologic des abdominal typhus", *Mitt K Gesundheitsamt* 2: 372, 1884.
- 3) Edwards P. R., Ewing W. H., *Identification of enterobacteriaceae*, 3rd. edition. Minneapolis. Burgess Publishing Co. 1972.
- 4) Felix A., Pitt R.M., "The pathogenic and immunogenic activities of Salmonella typhi in relation to its antigenic constituents", *J. Hyg (Camb.)* 49: 92, 1951.
- 5) Edelman R., Levine M.M., "Summary of an international workshop on typhoid fever", *Rev. Infect. Dis.* 8: 329, 1986.
- 6) Levine M.M., Grados O., Gilman R.H. *et al.*, "Diagnostic value of the Widal test in areas endemic for typhoid fever", *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 27: 795, 1978.
- 7) Rice P.A., Baine W.B., Gangarosa E.J., "Salmonella typhi infections in the United States, 1967-1972: increasing importance of international travelers", *Am. J. Epidemiol.* 106: 160, 1977.
- 8) Ryder R.W., Blade P.A., "Typhoid fever in the United States, 1975 and 1976", *J. Infect. Dis.* 139: 124, 1979.
- 9) Blaser M. J., Hickman F. N., Farmer J.J. *et al.*, "Salmonella typhi. The laboratory as a reservoir of infection", *J. Infect. Dis.* 142: 934, 1980.
- 10) Feldman R.E., Baine W.B., Witzkin J.L. *et al.*, "Epidemiology of Salmonella typhi infections in a migrant labor camp in Dade County, Florida" *J. Infect. Dis.* 130: 334, 1974.
- 11) Ferrecio C., Levine M. M., Manterola A. *et al.*, "Benign bacteremia caused by Salmonella typhi and paratyphi in children younger than 2 years", *J. Pediatr.* 104: 899, 1984.
- 12) Hornick R.B., Greisman S.E., Woddward T.E. *et al.*, "Typhoid fever: pathogenesis and immunologic control", *N. Engl. J. Med.* 283: 686, 737, 1970.
- 13) Lipson A., Meikle H., "Porcine pancreatin as a source of Salmonella infections in children with cystic fibrosis", *Arch. Dis. Child.* 53: 569, 1977.
- 14) Stuart B.M., Pullen R.L., "Typhoid: clinical analysis of three hundred and sixty cases", *Arch. Intern. Med.* 78: 629, 1946.
- 15) Hoffman T. A., Ruiz C. J., Counts G. W. *et al.*, "Waterborne typhoid fever in Dade County, Florida", *Am. J. Med.* 59: 481, 1975.
- 16) Vallenás C., Hernández H., Day B. *et al.*, "Efficacy of bone marrow, blood stool duodenal contents cultures for bacteriologic confirmation of typhoid fever in children", *Pediatr. Infect. Dis.* 4: 496, 1985.
- 17) Lososky G., Haintuck S., Kotloff K.L. *et al.*, "Evaluation of an enzyme linked-immunoabsorbent assay for detection of chronic typhoid carriers (abstract C.279)", *American Society for Microbiology*, 86th Annual Meeting, Washington D.C., March 1986.
- 18) Mohla C., Campos J. M., "Use of the bactigen salmonella latex agglutination assay for detection of small numbers of Salmonella typhi in simulated stocks specimens", Abstract C-127- 88. *Annual Meeting of the American Society for Microbiology*, Miami, Florida May 1988.
- 19) Felix A., "New type of typhoid and paratyphoid vaccine", *Br. Med. J.* 1: 391, 1941.
- 20) Walter Reed Army Institute of Research. "Preparation of dried acetona inactivated and heat-phenol-inactivated typhoid vaccines", *Bull WHO* 30: 635, 1964.
- 21) Landy H., "Enhancement of the immunogenicity of typhoid vaccine by retention of the Vi antigen", *Am. J. Hyg.* 58: 148, 1953.
- 22) Yugoslav typhoid commission. "Field and laboratory studies with typhoid vaccines", *Bull WHO* 16: 897, 1957.
- 23) Edsall G., Carlson M.C., Formal S.B. *et al.*, "Laboratory tests of typhoid vaccines within a controlled field study", *Bull WHO* 20: 1017, 1959.
- 24) Ashcroft M. T., Nicholson C. C., Balwant S. *et al.*, "A seven-year field trial of typhoid vaccines in Guiana", *Lancet* 2: 1056, 1967.
- 25) Yugoslav typhoid commission, "A controlled field trial of the effectiveness of acetone-dried inactivated and heat-phenol-inactivated typhoid vaccines in Yugoslavia", *Bull WHO* 30: 623, 1964.
- 26) Polish typhoid committee: controlled field trials and laboratory studies of the effectiveness of typhoid vaccines in Poland, 1961-1964, *Bull WHO* 34: 211, 1966.
- 27) Tully J.G., Gaines S., Tigertt W.D., "Studies on infection and immunity in experimental typhoid fever. iv. Role of H antigen in protection", *J. Infect. Dis.* 112: 118, 1963.
- 28) Wahdan M.H., Sippel J.E., Mikhail I.A. *et al.*, "Controlled field trial of a typhoid vaccine prepared with nonmotile mutant of Salmonella typhi Ty2", *Bull WHO* 52: 69, 1975.
- 29) Tapa S., Cyjetanovic B., "Controlled field trial on the effectiveness of one and two doses of acetone-inactivated and dried typhoid vaccine", *Bull WHO* 52: 75, 1975.
- 30) Besredka A., "Immunization", Baltimore, Williams and Wilkins, 1927.
- 31) Chuttani C. S., Prakash K., Vergese A. *et al.*, "Ineffectiveness of an oral killed typhoid vaccine in a field trial", *Bull WHO* 98: 756, 1973.
- 32) Borgoño J.M., Corex G., Engelhardt H., "Field trials with killed oral typhoid vaccines", *Dev. Biol. Stand* 33:80, 1976.
- 33) Chuttani C. S., Prakash K., Supta P. *et al.*, "Controlled field trial of a high dose oral killed typhoid vaccine in India", *Bull WHO*, 55: 643, 1977.
- 34) Levine M.M., Herrington D., Murphy J.R. *et al.*, "Safety, infectivity, immunogenicity and in vivo stability of two attenuated auxotrophic mutants strains of Salmonellatyphi, 541 Ty and 543 Ty, as liver oral vaccines in man", *J. Clin. Invest.* 79: 888, 1987.
- 35) Germanier R., Furer E., "Isolation and characterization of gal E mutant Ty21a of Salmonella typhi: a candidate strain for a live oral typhoid vaccine", *J. Infect. Dis.* 131: 553, 1975.
- 36) Ambrosch F., Hirschel A., Kremsher P. *et al.*, "Orale typhus lebendimpfung", *Munchener Medizinische Wochenschrift* 125: 775, 1985.
- 37) Black R.E., Levine M.M., Young C. *et al.*, "Children typhoid committee. Immunogenicity of Ty21a attenuated Salmonella typhi given with sodium bicarbonate or in enteric-coated capsules", *Dev. Biol. Stand* 53: 9, 1983.
- 38) Wahdan M.H., Serie C., Germanier R. *et al.*, "A

controlled field trial of live oral typhoid vaccine Ty21a", *Bull WHO* 58: 469, 1980.

39) Wadhan M. H., Scie C., Cerisier V. *et al.*, "A controlled field trial of live *Salmonella typhi* strain Ty21a oral vaccine, against typhoid:three-year results", *J. Infect. Dis.* 145: 192, 1982.

40) Levine M.M., Kaper J.B., Black R.E. *et al.*, "New knowledge on pathogenesis of bacterial enteric infections

as applied to vaccine development", *Microbiol. Rev.* 47: 510, 1983.

41) Dupont H.L., Hornick R.B., Synder M.J. *et al.*, "Studies of immunity in typhoid fever. Protection induced by killed oral antigens or by primary infection", *Bull WHO* 44: 467, 1971.

42) Marmion D. E., Naylor G. R., Stewart I. O., "Second attacks of typhoid fever", *J. Hyg. (Camb)* 53: 260, 1953.

16. VACUNA ANTIINFLUENZA

Alberto César Manterola

La influenza es una enfermedad causada por un orthomyxovirus que tiene tres tipos antigénicos A, B y C; las epidemias en el hombre son producidas por los tipos A y B; al tipo C solo se le han atribuido algunos casos esporádicos.

Agentes de la influenza

El virus influenza A (que provoca epidemias generalizadas) puede ser clasificado en subtipos según la presencia de 2 antígenos, la hemoaglutinina (H) y la neuroaminidasa (N).

Se distinguen tres subtipos de hemoaglutinina H1, H2 y H3 y dos de neuroaminidasa N1 y N2. La combinación de estos dos antígenos es lo que definiría el subtipo de virus influenza A (H1N1, H2N2, etc.). Desde hace muchos años todas las epidemias de influenza A tuvieron como agentes a virus H1N1 o H3N2.

Tanto los virus influenza A como los B tienen, de una epidemia a otra, variaciones antigénicas dentro de los mismos subtipos, de manera que los anticuerpos que una población adquiere contra una variedad de virus no son efectivos o lo son en menor proporción contra la nueva variación.

Esto, como se verá más adelante, dificulta por un lado la producción de vacunas y por otro requiere revacunaciones periódicas con las nuevas variantes.

En el caso de la influenza A en períodos de tiempo más o menos largos, se producen variaciones de un subtipo a otro. Cuando un nuevo subtipo se presenta, en general aparecen epidemias muy extensas que pueden llegar a ser pandemias. Entre 1918 y 1920 la humanidad sufrió la pandemia más grave de esta enfermedad, con un cálculo de 20 millones de muertos. Fue provocada por una variedad del virus influenza A (Hsw N1) muy similar a H1N1. Hsw viene de swine (porcino) animales que le servían como reservorios y aún hoy actúan como tales.

Durante varios años se produjeron casos esporádicos y pequeñas epidemias, con variedades menores del mismo subtipo y en 1929 se introdujo un subtipo

A (HON1). De 1947 a 1956 circularon virus H1N1 y en 1957 cambió nuevamente el subtipo por uno H2N2 llamado gripe asiática. A partir de 1968 comenzaron a detectarse virus H3N2 con distintas variantes A/Hong Kong en 1968, A/Port Chalmers/75, A/Victoria/75, A/Texas/77, A/Bangkok/79, A/Philippine/2/82, A/Mississippi/1/85, A/Leningrado/360/86, A/Sichuan/2/87, A/Victoria/7/87, A/Sidney/1/87, A/Shanghai/2/87.⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾⁽⁴⁾

Estas variaciones del subtipo influenza A (H3N2) producen distintas reacciones cruzadas entre ellas. Como puede observarse, en los últimos años ha habido una detección mayor de cepas diferentes que en años anteriores. Probablemente esto se debe no tanto a diferencias reales sino a mejoras técnicas de laboratorio para detectar diferencias, así como a la organización de laboratorios de vigilancia de influenza muy bien equipados en distintos países del mundo.

En 1976 se aisló en Fort Dix, New Jersey, Estados Unidos, una cepa Influenza A/New Jersey/76 (Hsw N1) en 4 soldados. Se pudo asegurar que más de 400 personas padecieron la enfermedad. Como se trataba de una cepa que desde hace más de 50 años no se presentaba en el mundo se supuso que podría producirse una epidemia muy extendida y en los Estados Unidos se realizó una gran campaña de vacunación a toda la población en el invierno de 1976-77. La campaña tuvo que ser suspendida por la aparición de más casos de Síndrome de Guillain Barré entre los vacunados que lo esperable en la población.

Pero al mismo tiempo se comprobó que la cepa A/New Jersey/76 no se extendió y se agotó sin producir epidemias.

A partir de 1977 se asiste al resurgimiento del subtipo H1N1 con la A/USSR/77 (muy parecido a A/Asian/57 que había tenido poca difusión).

A esta cepa le siguieron otras variaciones H1N1 como A/Brasil/11/78, A/England/333/80, A/Chile/1/83, A/Taiwan/1/86, A/Singapore/6/86.

Desde 1977 a la fecha se advierte que las epidemias son en algunos años producidas por subtipos H1N1 y otros por H3N2.⁽⁵⁾⁽⁶⁾ Inclusive, las cepas son distintas en el mismo año en diferentes países. Esto ha hecho aún más difícil encontrar las cepas más adecuadas para la producción de vacunas.

El virus influenza B tiene variación antigénica menos frecuente. En los últimos años se han detecta-

do el B/Hong Kong/72, el B/Singapore/222/79, el B/USSR/100/83, el B/Victoria/2/87.

Las epidemias por influenza B alternan también con las de influenza A de año en año y de un país a otro.

Epidemiología de la influenza

La influenza es una enfermedad que se presenta generalmente en forma de epidemias de corta duración (cuatro a seis semanas en una comunidad) y con gran número de casos. Estas características dependen de su alta contagiosidad por contacto respiratorio y transmisión aérea y por su bajo período de incubación (no más de tres días).

La periodicidad de las epidemias, anual, cada 2 años o más, depende de la variedad del virus que se presente y de la inmunidad que una población tenga contra esa variedad.

En general son más atacados los niños y jóvenes que son los que tienen menos inmunidad, pero en todas las edades aparecen casos.

Características de la enfermedad

La influenza se presenta como una enfermedad febril aguda del aparato respiratorio con coriza, odinofagia, traqueítis, bronquitis y malestar general. Los síntomas duran generalmente varios días.

Puede haber casos asintomáticos y la mayor parte son leves, con recuperación total. Las tasas de complicación o de mortalidad por influenza son bajas, pero debido a la gran difusibilidad de la enfermedad, el número de casos complicados es alto. En los Estados Unidos se considera que la influenza produjo no menos de 200.000 muertes desde 1968 a 1986;⁽⁷⁾ el cálculo se realizó midiendo el exceso de muertes contabilizadas en la población cuando se presentan las epidemias.⁽⁷⁾⁽⁸⁾

Las principales complicaciones de la influenza son las neumonías producidas por el propio virus (neumonía viral primaria) o por invasión bacteriana secundaria.

Otras complicaciones posibles son encefalitis, mielitis transversa, síndrome de Guillain-Barré, síndrome de Reye (principalmente por influenza B).

También puede haber, pero muy raramente, pericarditis, miocarditis, pancreatitis, coagulación intravascular diseminada. Se ha señalado la posibilidad de que la influenza pueda provocar abortos, nacimientos prematuros y malformaciones congénitas, pero no hay pruebas de que la relación sea causal.

Las complicaciones son muy raras en personas jóvenes y en buen estado de salud; la tasa de complicaciones y muerte aumenta en los ancianos, y en los que tienen otra patología de base; bronquitis crónica, asma, fibrosis quística, enfermedades cardíacas, diabetes, enfermedades hematológicas y en los inmunosuprimidos.

Se ha detectado un aumento de la probabilidad de síndrome de Reye cuando a la presencia de influenza se agrega la medicación con aspirina o derivados.

Como la proporción de ancianos en las poblaciones es cada vez mayor en todos los países (no solo en los desarrollados), el problema de la influenza será más relevante año a año. El aumento de la supervivencia de personas con distintas incapacidades también aumenta el grupo que tiene más riesgo de complicaciones con la influenza.⁽⁹⁾ Esta enfermedad, por lo tanto, ha adquirido o está adquiriendo una importancia que exige que las sociedades la tengan en cuenta y se tomen las medidas preventivas para evitar al menos las consecuencias más graves.

Características de las vacunas

Las vacunas antiinfluenza que se utilizan en la mayor parte de los países del mundo son a virus muertos por formalina, después de un desarrollo en embrión de pollo. Si bien con este tipo de preparación la vacuna se utiliza desde hace muchos años, se le han ido introduciendo modificaciones en su preparación, tendientes a aumentar su eficacia o a limitar los efectos secundarios. En general, lo que se ha intentado es disminuir el contenido de proteínas que no son antígenos específicos. De todas maneras éstas serían vacunas con virus enteros.

Desde hace algunos años se ha logrado un preparado subviral denominado ether-split que trae menos reacciones pero que también desarrolla menos anticuerpos en los vacunados.

Debido a los continuos cambios de los subtipos del virus de gripe que se producen año a año y aun de país en país, las vacunas deben variar en su composición en periodos muy cortos, uno o dos años.

La Organización Mundial de la Salud sugiere cada año las cepas que deberían ser usadas en los meses siguientes (que son las prevalentes en el momento de la recomendación) para proteger a los vacunados de la manera más eficaz posible.

Algunos países tienen organismos propios que determinan el contenido de las vacunas antigripales, y los criterios establecidos son tenidos en

cuenta por los laboratorios productores de la vacuna.

En el Cuadro 1 puede observarse el contenido de las vacunas aconsejadas en el mundo para ser aplicadas en las temporadas invernales (para el hemisferio norte) desde 1982-83 a 1988-89.

Como una norma general y teniendo en cuenta que en los últimos años solo se presentaron brotes o epidemias de p-000-influenza A (H1N1) y (H3N2) y de influenza B, todas las vacunas son triples, es decir, antígenos que corresponden a variantes de esos dos subtipos de virus de influenza A y de virus de influenza B.

Las vacunas contienen alrededor de 7 ug de hemaglutinina de cada una de las cepas en una dosis de 0,5 ml. Esto es válido para las que tengan los virus enteros o los subvirus (split).

Un problema que se presenta es que entre la recomendación sobre el contenido de la vacuna y la aplicación del nuevo producto a aquellas personas a quienes va destinado pasa un tiempo importante, casi un año. Si mientras tanto el virus de influenza no varía o lo hace en forma mínima, la vacuna aplicada tendrá gran utilidad para prevenir ese año la enfermedad en los vacunados. Pero si las variaciones son mayores y aparece un subtipo diferente del que predominaba hasta ese momento, la vacuna puede quedar totalmente desactualizada.

Esto sucedió en el invierno 1986-87 en el hemisferio norte. La vacuna ese año contenía el virus A/Chile/1/83 (H1 N1).

Pero desde comienzos de 1986 se comenzaron a observar casos de gripe en Asia por el virus A/Taiwan/1/86 que tenía una protección cruzada con el A/Chile/1/83 muy baja.⁽¹⁴⁾

Ante el temor de una difusión masiva del nuevo virus, se optó por aconsejar el agregado, además de la trivalente (que ya se aplicaba) de una vacuna monovalente con A/Taiwan/1/86. En este caso se aconsejó vacunar no solo a los grupos de riesgo habituales (ver más adelante), sino a niños sanos ya que se había observado una alta incidencia de enfermedad y complicaciones en la población infantil.⁽¹⁵⁾⁽¹⁶⁾⁽¹⁷⁾

Este problema de la aparición de nuevas cepas es aun peor cuando lo que se produce es un cambio de subtipo; por ejemplo cuando apareció la H2N2 o la H1N1.

Estudios serológicos y epidemiológicos que avalan la eficacia de la vacuna

Al hablar de eficacia de la vacuna antiinfluenza se deben distinguir dos aspectos: el primero es si la aplicación de la vacuna consigue elevar en el vacunado anticuerpos específicos contra los antígenos que se le aplican y el segundo si le previene la enfermedad influenza.

Ya se vio cómo este segundo propósito puede estar condicionado por las variaciones de subtipos o de cepas. Podría suceder que un vacunado respondiera favorablemente a la aplicación de la vacuna antiinfluenza, pero padeciera la enfermedad producida por otro virus influenza que no esté relacionado antigénicamente con la vacuna recibida.

La mayor parte de los estudios serológicos y epidemiológicos llevados a cabo con vacuna a virus enteros fueron recogidos por Parkman y colaboradores⁽¹⁸⁾ y por Wright y colaboradores⁽¹⁹⁾ en 1976. En ellos se advierte que la protección lograda oscila entre el 60 y el 80%. La eficacia es mayor y llega al 90% en algunos estudios realizados en unidades militares de los Estados Unidos, donde se aplican dosis más altas de vacunas, con efectos secundarios también mayores.

En cuanto a la vacuna con partículas virales (split) también ha podido comprobarse su efecto favorable.⁽²⁰⁾⁽²¹⁾ Ochiai y colaboradores realizaron estudios con este tipo de vacuna antiinfluenza entre 1980 y 1984; aplicaron en cada año antígenos recomendados para ese periodo a un total de 1.464 niños escolares, con 531 como grupo de control; encontraron que los vacunados tuvieron tasas de influenza entre 6.5% y 34.8% más bajas que los controles, con diferencias muy significativas en todos los años menos en 1984 (cuando la variación del virus fue muy importante).

Las personas de 65 años o más desarrollan títulos de anticuerpos postvaccinales más bajos que los niños y adultos jóvenes y pueden quedar con una susceptibilidad mayor para sufrir infecciones de vías aéreas superiores. Sin embargo, se ha visto que la vacuna puede ser efectiva para evitar neumonías y otras complicaciones respiratorias.⁽²²⁾

La duración de los anticuerpos antiinfluenza en general es corta; se estima que solo el 75% son efectivos a los doce meses y solo el 50% a los dieciocho meses. En el seno de colectividades cerradas o semicerradas la vacunación tiene un óptimo cuando la cobertura alcanza al 75%.⁽²³⁾

También se ha podido advertir que una segunda vacunación con el mismo antígeno en la mayoría de los casos no aumenta la protección antiinfluenza. En cambio hay respuesta serológica con otros antígenos. Esto no tiene demasiada importancia porque a raíz de las variaciones de los virus influenza, cada año probablemente se necesitarán antígenos distintos.

Dosis e indicaciones

La dosis y el tipo de vacuna antiinfluenza a aplicar varían según la edad.

Para los niños menores de 12 años se aconseja no aplicar vacuna a virus entero sino solo la preparación subvívica (split). Para los adultos puede elegirse cualquiera de las dos formas teniendo en cuenta el estado de la persona y la probabilidad de resistir reacciones secundarias que son mayores con el virus entero.

En los niños menores de 3 años se aplica la mitad de la dosis (Cuadro 2) y hasta los 12 años, si el niño no hubiese recibido otras dosis antiinfluenza previamente, se aconseja una segunda dosis, al mes de la primera.

Se recomienda que la vacuna se aplique en el músculo deltoides en adultos y niños grandes y en el cuádriceps en los lactantes.

La vacuna puede aplicarse junto con otras vacunas en diferente sitio sin perder efectividad y sin aumentar el riesgo de complicaciones. Se destaca la posible asociación con vacuna antineumocócica ya que muchas veces debe ser aplicada a los mismos grupos de riesgo.⁽²⁴⁾

Población a vacunar

La vacuna antiinfluenza no se ha desarrollado con el objetivo de controlar o erradicar la enfermedad. La enorme difusión de la influenza, su alta contagiosidad y las continuas variaciones de los virus que la producen, por el momento, hacen imposible pensar en una vacuna que, aplicada universalmente, llegue a influir sobre las epidemias en el futuro.

Pero como la influenza es una enfermedad más grave en algunos grupos de población existe la posibilidad de prevenirla especialmente en esos grupos a los que se denomina de riesgo. Con esto lo que se puede conseguir es la disminución de complicaciones y muertes; ya se verá más adelante que no todos los expertos en el mundo están de acuerdo con este tipo de vacunación. En América Latina casi no se ha difundido y es importante plantearse el tema por la relevancia que tiene.

Grupos de riesgo que deberían recibir la vacuna antiinfluenza (7)

a) Personas que tienen riesgo agregado de complicaciones o muerte.

1- Niños y adultos con enfermedades cardíacas congénitas o adquiridas asociadas con dinámica circulatoria alterada (estenosis mitral, insuficiencia cardíaca, aumento de circulación pulmonar).

2- Niños y adultos con enfermedades pulmona-

res crónicas que comprometen la función respiratoria (bronquitis obstructivas crónicas, bronquiectasias, tuberculosis pulmonar, asma, fibrosis quística de páncreas).

3- Niños y adultos con enfermedades renales que impliquen insuficiencia renal y nefrosis; diabetes y otras enfermedades metabólicas que aumentan la susceptibilidad a las infecciones.

4- Niños y adultos con anemia severa y con enfermedades o tratamientos prolongados que alteren los mecanismos de inmunidad.

5- Los ancianos de 65 años o más.

b) Niños y jóvenes con riesgo de Síndrome de Reye.

Se ha detectado un aumento del riesgo de padecer Síndrome de Reye en aquellos niños y jóvenes que reciben profilaxis de enfermedades reumáticas con aspirina o indometacina y derivados⁽²⁾ cuando padecen influenza.

Por esta razón se aconseja que se aplique vacuna antiinfluenza a estos pacientes.

c) Personas que pueden transmitir la enfermedad a pacientes de alto riesgo.

No siempre los grupos de alto riesgo pueden ser vacunados; además una proporción que oscila entre 20 y 40% no queda inmunizada con la vacuna. En algunos pacientes de riesgo (inmunosuprimidos) el porcentaje de fracasos es aún mayor.

Por lo tanto conviene que también sea vacunado el personal de salud que debe estar en contacto con esos pacientes y los familiares u otras personas que tienen contacto íntimo con ellos.

d) Personas en actividades críticas.

La influenza es una enfermedad de tan rápida difusión que en una epidemia podría enfermarse simultáneamente una parte considerable de la población. Esto podría afectar servicios esenciales para la comunidad.

Por lo tanto se recomienda determinar en cada lugar quiénes serían esas personas y vacunarlas.

Cuando se decida la aplicación de la vacuna antiinfluenza a grupos de población conviene que la campaña se realice en el otoño para prevenir los posibles brotes invernales.⁽²²⁾

Se debe tener especialmente en cuenta el alto riesgo que tienen los pacientes internados en instituciones para enfermos crónicos o para ancianos.

En algunos países se recomienda la vacunación de las embarazadas en el tercer trimestre del embarazo cuando ese trimestre coincida con el otoño para proteger a la madre y especialmente al recién nacido.⁽²⁵⁾

Consideraciones sobre la utilidad de la vacuna antiinfluenza

La vacuna antiinfluenza no está universalmente aceptada. El hecho de no poder plantear un control ni erradicación de la enfermedad, el alto porcentaje de fracasos, la posibilidad de que aparezcan nuevas cepas y las reacciones secundarias que presenta, ha hecho que algunos investigadores estimen que no debería aplicarse. Por ejemplo, Sabin señala que entre el 80 y el 90% de los casos anuales de "gripe" en los Estados Unidos que son tan graves como para requerir reposo en cama, no son producidos por los virus influenza. Opina además que la mortalidad por neumonía, y otras complicaciones en los enfermos de alto riesgo, ha ido disminuyendo con los años y no aumentó en los años epidémicos de influenza.

Sabin seguramente tiene en cuenta lo que sucede en la población infantil, donde solo una pequeña proporción de las infecciones respiratorias se deben a los virus influenza, siendo más frecuentes, el sincitial respiratorio, los parainfluenza y otros. También es posible que haya analizado las cifras de mortalidad por enfermedades respiratorias en los Estados Unidos en algunos años de epidemias muy benignas.

Pero estudios realizados en ese país⁽⁷⁾ (27) y en Inglaterra y Gales⁽²⁸⁾ a lo largo de muchos años son muy claros al señalar la importancia de la influenza como causa de complicaciones y exceso de muertes.

Incluso en niños normales se han encontrado epidemias donde la tasa de complicaciones pulmonares llega al 16% y la tasa de mortalidad de niños hospitalizados por complicaciones de la influenza oscila entre el 1 y el 14%.

Los niños de los grupos considerados de alto riesgo tienen complicaciones con más frecuencia,⁽²⁹⁾ lo que ha provocado mayores tasas de hospitalización en épocas de epidemia de influenza.

Todos estos datos permiten apreciar la importancia que tiene la influenza y por lo tanto lo válido que sería disminuir los casos de complicaciones y muertes mediante una vacunación selectiva.

Es real que en los ancianos con esto solo se alivia una de las causas de enfermedad y muerte y que los niños de riesgo seguirán padeciendo enfermedades respiratorias por otros virus. Pero los autores consideran que la vacuna antiinfluenza tal como está planteada en muchos países es éticamente adecuada. Cuando se aplica a los grupos de riesgo y en las consultas de rutina tiene una buena relación costo-beneficio según estudios realizados en los Estados Unidos.⁽⁷⁾⁽²⁷⁾ Schoenbaum calcula que el costo anual total de la influenza representa para los Estados Unidos no menos de 1.000 millones de dólares y podría llegar hasta 5.000 millones/año.⁽²⁶⁾

Los países latinoamericanos deberían evaluar más acabadamente la relación costo-beneficio que depara esta vacuna, y comenzar a vacunar en forma sistemática al menos a las personas en riesgo por la patología de base, dejando para una segunda etapa a los ancianos normales y a los otros grupos señalados.

Reacciones y contraindicaciones

Los efectos indeseados de la vacuna antiinfluenza se pueden clasificar en locales y generales.

En el sitio de la inyección se puede presentar eritema y edema de 6 a 12 horas después de la inmunización, reacción que dura de 24 a 48 horas.⁽⁷⁾

Los signos generales son fiebre y mal estado general. Las reacciones ocurren en alrededor del 20% de los vacunados y no presentan riesgos importantes.

En los niños se ha visto que con virus entero los efectos secundarios son más frecuentes, por lo que se recomienda el uso de vacunas subvirales, que producen menor reacción.

Respuestas inmediatas de tipo alérgico se han presentado muy rara vez. Se trata probablemente de alergia a las proteínas del huevo que quedan en la vacuna. Por esta razón las personas alérgicas al huevo no deberían vacunarse. En caso de que se detecte una reacción de este tipo con una vacuna, queda contraindicada otra dosis en cualquier otro momento de la vida.

Hasta 1976 se habían detectado solo diez complicaciones neurológicas entre muchos millones de vacunados. Ese año se vacunó con el antígeno Hsw N1 a 42 millones de personas en los Estados Unidos; se detectó un exceso de casos de Síndrome de Guillain Barré entre los vacunados (1 por 100.000) lo que era de cinco a seis veces más alto que entre los no vacunados. La letalidad de estos casos fue del 5%. La complicación fue menor en los jóvenes hasta los 25 años.⁽⁷⁾

En los años siguientes y a pesar de una vigilancia especial no se volvió a encontrar relación entre la vacunación antiinfluenza y el Síndrome de Guillain Barré.⁽⁴⁾⁽³¹⁾

Como se trata de virus muertos, no hay inconveniente en vacunar a mujeres embarazadas que tengan alguno de los factores de riesgo señalados. La administración de la vacuna después del primer trimestre es una precaución prudente para evitar cualquier temor sobre la posibilidad teórica de teratogénesis.

En los pacientes inmunodeprimidos, incluso con SIDA, la elevación de las tasas de anticuerpos es menor. De todas maneras, es posible que algún beneficio reciban y deberían ser vacunados. Si se trata de pacientes en tratamiento de quimioterapia, lo ideal sería vacunarlos en un intervalo de la medicación, después de tres o cuatro semanas de interrumpido y cuando el recuento de glóbulos blancos supere los 1000 por mm.

No hay información disponible sobre la eficacia y las reacciones de vacunas antiinfluenza aplica-

das a niños menores de 6 meses. Por lo tanto, es prudente no vacunar a estos niños y eventualmente utilizar otras medidas de protección antigripal.

Nuevas vacunas antiinfluenza

En los últimos años se han desarrollado vacunas antiinfluenza a virus vivos, atenuados por distintos métodos. La mayoría se produce mediante virus recombinantes y adaptación al frío para atenuarlos.

En un estudio realizado por Johnson y colaboradores⁽³²⁾ se siguieron 59 niños divididos en cuatro grupos, a) infectados naturalmente, b) vacunados con virus recombinante en forma intranasal, c) vacunados con vacuna a virus muertos intramuscular y d) no inmunizados. A todos a los 12 meses se los puso en contacto con una vacuna a virus vivos. Se pudo apreciar que la expulsión de virus por vía aérea fue mínima en los dos primeros grupos y mucho mayor en los dos últimos; esto estaba relacionado con la presencia de IgA nasal.

Alexandova y colaboradores⁽³³⁾ vacunaron con una vacuna con virus recombinantes atenuados por frío a 30.000 niños de 3 a 15 años. Se trataba de una preparación bivalente con virus derivados del A/Brazil/11/78 (H1N1) y del A/Bangkok/1/79 (H3N2). El porcentaje de niños que elevó sus anticuerpos contra ambos virus superó el 80% con menos del 1% de reacciones febriles transitorias. A los cuatro meses de la vacunación hubo una epidemia de influenza A (H1N1) y A (H3N2) en el área de vivienda de los niños y la incidencia de la enfermedad en los vacunados fue el 50% menor que en la población de niños sin vacunar.

Otros estudios han probado positivamente el uso de vacunas antiinfluenza a virus vivos atenuados.⁽³⁴⁾⁽³⁵⁾⁽³⁶⁾ Este es un camino que recién ha comenzado y es posible que en los próximos años se avance mucho por él.

Una vacuna a virus vivos tendría la ventaja de la mayor persistencia de los anticuerpos; por su técnica de preparación podrían lograrse antígenos que abarcaran más que los actuales componentes básicos de las cepas de virus influenza y que fueran por lo tanto efectivos para prevenir infecciones producidas por más variantes de los virus. Todas estas posibilidades deben ser estudiadas; sin embargo, se puede afirmar que la humanidad está todavía lejos de pensar en terminar con el flagelo de la influenza.

Acciones a seguir ante brotes en la población o en instituciones

Ante la aparición de brotes o epidemias en una población o en instituciones, se han intentado

medidas tendientes a disminuir el contacto entre enfermos o posibles enfermos y susceptibles; esto se procuró evitando aglomeraciones, espectáculos en lugares cerrados y suspendiendo clases en las escuelas. Ninguna de estas medidas dio resultado para controlar los brotes, por lo que no se las aconseja en estos momentos.

La recomendación de evitar excesos que lleven a disminución de defensas orgánicas y por lo tanto a aumentar las complicaciones, es una medida prudente pero que no ha sido evaluada.

Los pacientes hospitalizados con influenza deben recibir aislamiento de contacto y sus secreciones respiratorias deben considerarse infectantes.

DROGAS ANTIVIRALES CONTRA LA INFLUENZA A

*Rosa Bologna y Roberto Debbag
(colaboradores)*

El tema de medicamentos antivirales contra la influenza excede los objetivos de este libro. Sin embargo, vale la pena nombrar la existencia de dos drogas: amantadine y rimantadine, que han probado tener efecto preventivo antiinfluenza A.

Ambas drogas interfieren el ciclo de replicación del virus de influenza A (no actúan contra la influenza B). Administradas 24 a 48 horas después del comienzo de la enfermedad pueden reducir la duración de la fiebre y evitar complicaciones.

La administración de amantadine o rimantadine en instituciones, al comienzo de un brote de influenza A, ha logrado disminuir significativamente el número de casos secundarios.

Se ha recomendado su uso especialmente en grupos de riesgo institucionalizados cuando hay peligro inmediato de brote,⁽³⁷⁾ junto con la vacuna antiinfluenza y teniendo en cuenta que el efecto inmunitario de la vacuna solo se presentará 15 días después de su aplicación y que el porcentaje de efectividad deja del 20 al 30% de los vacunados sin inmunidad.

De la misma manera puede ser útil la prevención con drogas en inmunosuprimidos que tienen respuesta inmunitaria más baja con las vacunas.

CUADRO 1
*Cepas aconsejadas para las vacunas antiinfluenza en el mundo
 según periodos invernales (Hemisferio Norte)*

Periodos * invernales	Cepas aconsejadas		
	Influenza A		Influenza B
	Subtipo H1 N1	Subtipo H3 N2	
1982-83	A/Brazil/11/78	A/Phillipines/2/82	B/Singapore/222/79 (4)
1983-84	A/Brazil/11/78	A/Phillipines/2/82	B/Singapore/222/79
1984-85	A/Chile/1/83	A/Phillipines/2/82	B/USSR/100/83 (10)
1985-86	A/Chile/1/83	A/Phillipines/2/82	B/USSR/100/83 (11)
1986-87*	A/Chile/1/83	A/Phillipines/2/82	B/USSR/100/83 (12)
1987-88	A/Singapore/6/86	A/Leningrad/360/86	B/Ann Arbour/1/86 (2)
1988-89	A/Taiwan/1/86	A/Sichwan/2/87	B/Victoria/2/87 (7) (13)

(*) En este año tanto la Organización Mundial de la Salud como las autoridades de salud de los Estados Unidos recomendaron agregar como vacuna monovalente la A/Taiwan/1/86 (H1N1), cepa que se detectó en países asiáticos a principios de 1986 y que se difundió muy rápidamente.⁽¹⁴⁾⁽¹⁵⁾⁽¹⁶⁾

CUADRO 2
*Tipo de vacuna, dosaje, número de dosis y vía de aplicación
 de vacuna antiinfluenza inactivada por grupos de edad.*

Grupos de edad	Tipo de vacuna influenza	Dosis	Nº de aplicaciones	Vía de administración
- 3 años	Virus split	0,25 ml por dosis	1 o 2	intramuscular
3 a 12 años	Virus split	0,5 ml por dosis	1 o 2	intramuscular
más de 12 años	Virus entero o split	0,5 ml por dosis	1	intramuscular

REFERENCIAS

- 1) CDC, "Influenza United States", *MMWR* 37: 207, 1988.
- 2) Pachler M., Stickl H., "Schutzimpfung gegen Influenza 1987/1988", *Soz. Padiat. Praxis Klin* 9: 822, 1987.
- 3) CDC, "Influenza United States", 1986-87 Season, *MMWR* 37: 466, 1988.
- 4) ACIP, "Influenza Vaccines 1983-1984", *MMWR* 32: 333, 1983.
- 5) CDC, "Influenza Activity. Worldwide and influenza vaccine availability US", *MMWR* 37: 599, 1988.
- 6) CDC, "Update: Influenza activity. Worldwide", *MMWR* 37: 788, 1989.
- 7) ACIP, "Prevention and control of influenza", *MMWR* 37: 361, 1988.
- 8) Lui K.J., Kendal A.P., "Impact of influenza epidemics on mortality in the United States from October 1972 to May 1985", *Am. J. Public. Health* 77: 712, 1986.
- 9) ACIP, "Prevention and control of influenza. Centers for Disease Control", *Ann. Intern. Med.* 107: 521, 1987.
- 10) ACIP, "Prevention and control of influenza", *MMWR* 33: 253, 1984.
- 11) ACIP, "Prevention and control of influenza", *MMWR* 34: 261, 273, 1985.
- 12) ACIP, "Recommendation for prevention and control of influenza. Centers for Disease Control. Department of Health and Human Services", *Am. Intern. Med.* 105: 399, 1986.
- 13) CDC, "Update on influenza. Activity. United States and Worldwide with Recommendations for Influenza Vaccine Composition for the 1988-89 Season", *MMWR* 37: 241, 1988.
- 14) ACIP, "Monovalent influenza A (H1N1) vaccine. 1986-1987", *MMWR* 35: 517, 1986.
- 15) CDC, "Antigenic variation of recent influenza A (H1N1) viruses", *MMWR* 35: 510, 1988.
- 16) WHO, "Composition of influenza virus vaccines for use in the 1986-87 season: an update", *Wkly. Epidem. Rec.* 61: 237, 1986.
- 17) CDC, "Update on influenza activity in the United States. Availability of influenza vaccines and recommendations for the use of vaccines and amantadine", *MMWR* 35: 805, 1987.
- 18) Parkman P.D., Galasso G.J., Top F.H. Jr., Noble G.R., "Summary of clinical trials of influenza vaccines", *J. Infect. Dis.* 134: 100, 1976.
- 19) Wright P.F., Dolin R., La Montagne J.R., "Summary of clinical trials of influenza vaccines", II. *J. Infect. Dis.* 134: 633, 1976.
- 20) "Evaluation of the efficacy of split-product trivalent A (H1N1), A (H3N2) and B influenza vaccines: reactogenicity, immunogenicity and persistence of antibodies following two doses of vaccine", *Microbiol. Immunol.* 30: 1141, 1986.
- 21) Ochiai H.; Shibata M.; Kamimura K.; Niwayama S., "Evaluation of the efficacy of split-product trivalent A (H1N1), A (H3N2) and B influenza vaccine: protective efficacy", *Microbiol. Immunol.* 30: 1151, 1986.
- 22) Ruben F.L., "Prevention and control of influenza. Role of vaccine", *Am. J. Med.* 82: 31, 1988.
- 23) OMS (Geneve), "Progress in the development of influenza vaccines: memorandum of a WHO meeting", *Bull. WHO* 65: 465, 1987.
- 24) De Stefano F., Goodman R.A., Noble G.R. et al., "Simultaneous administration of influenza and pneumococcal vaccines", *JAMA* 247: 2551, 1982.
- 25) CDC, "Implementation of recommendations for influenza control", *MMWR* 34: 639, 1985.
- 26) Sabin A.B., "Overview and horizons in prevention of some human infectious diseases by vaccination", *Amer. J. Clin. Path.* 70: 114, 1978.
- 27) Schoenbaum S.C., "Economic impact of influenza. The individual's perspective", *Am. J. Med.* 8: 26, 1987.
- 28) Tillet H.E., Smith J.W.G., Clifford R.E., "Excess morbidity and mortality associated with influenza in England and Wales", *Lancet* 1: 793, 1980.
- 29) Glezen W.P., "The pediatrician's role in influenza control", *Pediatr. Infect. Dis. J.* 5: 615, 1986.
- 30) Imperato P.J., "A perspective on influenza control", *Lancet* 1: 728, 1986.
- 31) Kaplan J.E., Katona P., Hurwitz E.S., Schonberger L.B., "Guillain-Barré syndrome in the United States, 1979-1980 and 1980-1981. Lack of an association with influenza vaccination", *JAMA* 248: 698, 1982.
- 32) Johnson P.R., Felduran S., Thompson J.M., et al., "Immunity to influenza A virus infection in young children: a comparison of natural infection, live cold adapted vaccine, and inactivated vaccines", *J. Infect. Dis.* 154: 121, 1986.
- 33) Alexandrova G.I., Budilovsky G.N., Koval T.A. et al., "Study of live recombinant cold-adapted influenza bivalent vaccine of type A for use in children: an epidemiological control trial", *Vaccine* 4: 114, 1986.
- 34) Glathe H., Thilow, Hock M., et al., "Immunisierung von Kindern in Bronchitis und Wierendispensaire-betreuung mit einem trivalent Influenzavirus-spaltimpfstoff", *Z. Klin. Med.* 42, 2045, 1987.
- 35) Edwards K.M., Smyder P., Thompson J.M., et al., "In vitro production of anti-influenza virus antibody after simultaneous administration of H3N2 and H1N1, cold-adapted vaccines in seronegative children", *Vaccine* 4: 50, 1986.
- 36) King J.C. Jr., Gross P.A., Denning C.R., et al., "Comparison of live and inactivated influenza vaccine in high risk children", *Vaccine* 5: 234, 1989.
- 37) Atkinson W.L., Anden N.H., Patriarca P.A., et al., "Amantadine prophylaxis during an institutional outbreak of type A (H1N1) influenza", *Arch. Intern. Med.* 146: 1751, 1986.

17. VACUNA CONTRA LA FIEBRE AMARILLA

Eduardo López

Introducción e historia

La fiebre amarilla es una enfermedad aguda, grave, con características endemoepidémicas en el África tropical y en América, que es provocada por un flavivirus, que pertenece al grupo B de los arbovirus. Debe su nombre al hecho de que la ictericia es un signo predominante.

Las mayores evidencias señalan que esta enfermedad se originó en África Occidental, y que fue traída al continente americano con los primeros colonos.⁽¹⁾ Se considera que fue Abreu quien dio el primer informe sobre una epidemia de fiebre amarilla que ocurrió en Luanda entre 1594 y 1606;⁽²⁾ brotes epidémicos con alta mortalidad ocurrieron en América en distintos periodos: en el área de Yucatán en 1648, en Cuba en 1649, en Brasil en 1686, en la Isla de Martinica en 1690, en Filadelfia en 1793, con una mortalidad del 10% de la población.⁽³⁾⁽⁴⁾ En los últimos años también hubo epidemias en Etiopía, 100.000 enfermos con 30% de mortalidad (1960-1962), en Nigeria 100.000 con mortalidad baja en 1969⁽⁵⁾ y en Goias, Brasil, 21.000 casos en 1972-1973.

El gran avance en el conocimiento de la fiebre amarilla se produce a fines del siglo XIX, cuando se crea la comisión sobre fiebre amarilla en los Estados Unidos que auspicia las investigaciones de Walter Reed, Jesse Lazear, James Carrol y Aristides Agramonte,⁽⁶⁾ quienes en Cuba demostraron: a) que el mosquito *Aedes aegypti* era el vector de la enfermedad; b) que el agente etiológico era un agente filtrable y ultramicroscópico y c) que la fiebre amarilla no era transmitida por fomites, ropas o mercaderías.

Como consecuencia de estas conclusiones se inicia en Cuba una intensa lucha contra los mosquitos en 1902 y la fiebre amarilla es eliminada en ese país. En 1927 se aísla el virus de un paciente africano en Costa de Oro y de un sirio en Senegal.⁽⁷⁾⁽⁸⁾ A partir de ese momento se comienza a utilizar el mono Rhesus como modelo animal para estudiar la inmunología de esta enfermedad; pos-

teriormente Theiler y Lloyd descubren que el virus de la fiebre amarilla puede ser transmitido por vía intracerebral en ratones, lo que permitió el desarrollo de cepas atenuadas para la preparación de una vacuna. Así la cepa 17 D, que es la que se utiliza actualmente, deriva de la cepa Asibi (nombre del paciente africano en el que se aisló el virus por primera vez), que fue mantenida a través de 18 pasajes en tejido embrionario de ratón y en más de 200 subcultivos en embrión de pollo.⁽⁹⁾

Descripción del virus

El virus de la fiebre amarilla pertenece al grupo B de los Arbovirus, familia Togaviridae, género Flavivirus; mide aproximadamente 38+5 mu de diámetro, tiene forma esférica, con una envoltura de naturaleza lipoproteica de 5 mu de espesor.⁽¹⁰⁾

El virión presenta tres proteínas estructurales: a) una proteína E (V3) que forma parte de la envoltura, b) una proteína Gp48 (NV3) pequeña, y c) nucleoproteínas. Además se han detectado en las células afectadas nueve proteínas no estructurales codificadas por el genoma viral. El ácido ribonucleico es el que está presente en el virus de la fiebre amarilla con una única cadena lineal constituida por aproximadamente 11.000 pares de bases nitrogenadas.⁽¹¹⁾

El virus de la fiebre amarilla es lábil al calor y es inactivado en diez minutos a 60°C. Es sensible a solventes lipídicos, además del éter, el cloroformo y el desoxicolato sódico.

Las partículas maduras virales acumuladas dentro del retículo endoplasmático de las células infectadas son liberadas tanto por lisis celular como por fusión de vesículas citoplasmáticas llenas de virus con la membrana plasmática de la célula huésped.

Desde el punto de vista inmunológico, la proteína de la envoltura viral contiene determinantes antigénicos que proveen reacción de inhibición de la aglutinación (IH), fijación de complemento (FC) y de neutralización (N). En general la reacción de IH es poco específica ya que produce reacción cruzada con otros flavivirus heterólogos, mientras que la reacción de neu-

tralización es la más específica. Estudios con anticuerpos monoclonales contra la proteína de la envoltura así como contra la proteína Gp 48, utilizando técnicas de inmunofluorescencia, han demostrado determinantes antigénicos en la proteína V3 que son específicos de cepa, específicos de virus y específicos de subgrupos, así como otros sitios antigénicos que dan reacciones cruzadas con todos los flavivirus.⁽¹²⁾⁻⁽¹³⁾

La administración pasiva de anticuerpos monoclonales contra la proteína Gp 48 por vía intraperitoneal protegió al ratón de 6 semanas de la acción de la cepa 17 D inoculada por vía intracerebral, por lo que es probable que esta proteína no estructural tenga un rol específico en la inmunidad de la fiebre amarilla.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad dependen del estado inmunitario del paciente. En las personas que viven en áreas endémicas y que están parcialmente inmunizadas por contacto previo con el virus, puede ser asintomática o presentarse como un cuadro gripal; en los casos moderados se agregan dolores osteoarticulares, epistaxis y temperatura más elevada, sin consecuencias posteriores.

En cambio, el cuadro denominado clásico, con grave compromiso hepático, tiene una alta mortalidad (del 10% al 60%), mayor en los adultos que en los niños.

Epidemiología de la enfermedad

El mosquito es el único vector conocido del virus y hay dos ciclos epidemiológicos bien definidos: a) Ciclo selvático: que ocurre en la jungla donde el mono es el huésped principal; el hombre adquiere la enfermedad accidentalmente al penetrar en la selva y ser picado por el mosquito. b) Ciclo urbano: que ocurre en las ciudades de las áreas comprometidas donde el hombre es el principal afectado. Sin embargo, en zonas donde hay ciudades cercanas a áreas selváticas se unen los dos ciclos. En el Cuadro 1 se puede observar un esquema de los dos ciclos con los distintos vectores, en África y en América.

Inmunización activa

Dos cepas de virus vivos y atenuados de fiebre amarilla se han desarrollado para la inmunización activa: a) La cepa francesa también llamada neotrópica derivada de un paciente con fiebre amarilla

de Senegal en 1927 y b) la cepa 17 D que fue desarrollada a partir de una cepa salvaje de fiebre amarilla obtenida de un paciente llamado Asibi en 1927.

Se hará referencia básicamente a esta cepa ya que es la que recomienda actualmente la Organización Mundial de la Salud. La cepa 17 D se obtuvo de la siguiente manera:

a) 53 pasajes en el mono Rhesus con períodos intermitentes en el mosquito *Aedes aegypti*.

b) Posterior transferencia a cultivo tisular embrionario de ratón con un 10% de suero de mono en solución de tyrode. En ésta, la cepa viral recibe 18 pasajes.

c) Luego de la etapa anterior el virus se inocula en medio con tejido embrionario de pollo triturado y se realizan 58 pasajes. Posteriormente este medio se modificó extrayéndose el tejido nervioso antes de ser desmenuzado y en este medio se le efectuaron 160 pasajes.

Luego de todo este procedimiento a esta cepa se la denominó 17 D⁽¹⁴⁾⁽¹⁵⁾, y además se demostró que no tenía la potencialidad de provocar encefalitis cuando se inyectaba por vía intracerebral en el mono Rhesus.

Smith y colaboradores⁽¹⁶⁾ efectuaron un estudio de campo sobre la eficacia y seguridad de la cepa 17 D, vacunando más de 59.000 personas; demostraron que el 95% de los vacunados adquiría inmunidad. Los anticuerpos aparecieron entre el 7 y 21 días posteriores a la vacunación; la vacuna fue bien tolerada, aunque se describieron algunas reacciones adversas tales como: fiebre, cefaleas, que aparecieron al final de la primera semana posvacuna.

Luego, en 1969 la Organización Mundial de la Salud requirió el uso de la cepa 17 D para el certificado de vacunación contra la fiebre amarilla para viajeros que se dirigían a zonas endémicas.⁽¹⁷⁾ Posteriormente en 1975, esta Organización estipuló las cepas para uso de la vacuna contra la fiebre amarilla.⁽¹⁸⁾

En América los países que manufacturan y preparan la vacuna antiamarilica son: Brasil, en el Instituto Oswaldo Cruz de Río de Janeiro; Colombia, en el Instituto Nacional de Salud de Bogotá y los Estados Unidos en el Laboratorio Connaught en Swiftwater, Pensilvania.

Dosis inmunizante y vías de administración

En el año 1959 la Organización Mundial de la Salud estableció que cada dosis individual de vacuna debe contener no menos de 1.000 dosis letales 50 (DL50) para el ratón de 4 a 6 semanas cuando se lo inyecta por vía intracerebral. Esta

dosis viral es la más segura para lograr adecuados niveles de seroconversión en estudios de campo.

Fox y colaboradores demostraron que la vía subcutánea es preferible a las vías intramuscular o intradérmica.⁽¹⁹⁾

El Instituto Pasteur utilizó en Dakar la escarificación como vía de administración de la vacuna, y demostró que esta vía era útil, eficaz y de bajo costo.⁽²⁰⁾ Sin embargo en 1971 el comité de expertos de la Organización Mundial de la Salud estableció que el método de escarificación arrojaba resultados demasiado variables como para ser instituido oficialmente.

Respuesta serológica

Luego de la enfermedad los anticuerpos neutralizantes e inhibidores de la hemoaglutinación se desarrollan al quinto día de enfermedad, alcanzan su pico entre la tercera y cuarta semana y persisten por vida; posteriormente aparecen los anticuerpos fijadores de complemento que desaparecen luego del año.⁽²¹⁾

Cuando la cepa 17 D se inocula en el mono Rhesus, aparecen anticuerpos cuya presencia se correlaciona con la resistencia a la infección por el virus salvaje.⁽²¹⁾

En el ser humano vacunado con cepas 17 D, los anticuerpos inhibidores de la hemoaglutinación aparecen al quinto día, están presentes en el 50% de los vacunados luego del séptimo día y prácticamente en todos los vacunados después de la segunda semana; los anticuerpos IH se correlacionan con los anticuerpos neutralizantes.⁽²³⁾

La respuesta inmunológica de los anticuerpos fijadores del complemento luego de la vacunación es mucho más variable; sin embargo aparecen en el 46% de los individuos vacunados con anticuerpos neutralizantes negativos y con anticuerpos IH presentes por infecciones cruzadas con otros flavivirus. En cambio, en aquellos vacunados que tenían anticuerpos neutralizantes presentes antes de la vacunación, los anticuerpos fijadores de complemento no se desarrollan.⁽²⁴⁾

El tipo de inmunoglobulina que se desarrolla depende básicamente del período posvacuna, la IgM puede ser detectada alrededor del octavo día y el título más alto se obtiene en la segunda semana con títulos menores en el tercer mes.⁽²⁵⁾ La IgG aparece luego del día 17 y persiste largo tiempo, probablemente de por vida. La revacunación provoca aumento de los niveles de anticuerpos IH pero no de los anticuerpos neutralizantes.

Luego del segundo día de vacunación pueden recuperarse virus de la sangre; esta viremia persiste en general por tres días, aunque se ha detectado hasta el octavo día.⁽²²⁾ Simultáneamente se ha observado aparición de interferón en el cuarto día luego de la vacunación, que desaparece al octavo día.

Estudio sobre eficacia de la vacunación y persistencia de la inmunidad

Los datos más evidentes sobre la eficacia de la vacunación contra la fiebre amarilla son los estudios de campo. Así, Soper y Smith vacunaron alrededor de 600.000 personas en Brasil, la mayoría de las cuales había estado expuesta a brotes de fiebre amarilla selvática. Los índices de enfermedad por fiebre amarilla luego de la vacunación disminuyeron en forma notable, pero además la exposición al virus salvaje (individuos que trabajaban en áreas endémicas) demostró que los que habían sido vacunados no desarrollaron enfermedad, mientras que algunos de los no vacunados sí la padecieron.⁽²⁶⁾

Similares datos se obtuvieron en Colombia. Entre 1937 y 1942 se vacunaron más de 600.000 personas y se observó que en los cuatro años previos a la vacunación se registraron 461 casos probables o sospechosos de fiebre amarilla, mientras que en los últimos cuatro años de vacunación se registraron 110 casos de los cuales solo uno ocurrió en un individuo vacunado.⁽²⁷⁾

La experiencia francesa con el uso de la cepa francesa y la técnica de escarificación, obtuvo similares resultados.⁽²⁸⁾ En Brasil, Pinheiro y colaboradores describieron datos parecidos, y en la vacunación eliminaron los brotes en áreas endémicas.⁽²⁹⁾

Hace ya más de cuarenta años que Fox y colaboradores demostraron que los anticuerpos circulantes en suero persistían más de seis años.⁽³⁰⁾⁽³¹⁾ En estudios efectuados en veteranos de las Fuerzas Armadas estadounidenses, se demostró que el 97% de los vacunados treinta años antes, presentaban anticuerpos neutralizantes de > 1:2.⁽³²⁾

Efectos secundarios y reacciones adversas

En general las reacciones adversas graves con la cepa 17 D son extremadamente raras.

La más frecuente es la encefalitis; en 1942 en Brasil de 35.073 vacunados 273 padecieron reacciones graves, de los cuales 199 presentaron compromiso del sistema nervioso central.⁽³³⁾ Sin embargo, estudios posteriores demostraron que el aumento de la neurotoxicidad se debía a un defecto en los diferentes pasajes en el tejido embrionario de pollo.⁽³³⁾

Fuera de ese episodio el número de encefalitis relacionadas con la vacuna antiamarilla que se relatan en la literatura es excepcional. En más de 10 millones de vacunados se han publicado solo dos casos, uno de ellos falleció a los doce días y la

necropsia mostró una encefalitis similar a la de la fiebre amarilla.⁽³⁴⁾⁽³⁵⁾

En la excelente monografía sobre fiebre amarilla efectuada por Stuart se destaca que sobre más de 100 millones de dosis de vacuna, se describen en la literatura médica quince casos de compromiso del sistema nervioso central luego de la vacunación.⁽³⁶⁾

Lo que es importante destacar es que la mayoría de los pacientes con estas reacciones son niños; el compromiso del sistema nervioso central ocurre entre 2 y 23 días posvacunación.

Las reacciones menores incluyen cefaleas, mialgias, fiebre que ocurren entre el 1 y el 2% de los vacunados.

Un caso de pericarditis fue reportado en la literatura.

Indicaciones de la vacuna

El Cuadro 2 resume las indicaciones de vacuna antiamarilla.

Contraindicaciones

Las contraindicaciones de la vacuna antiamarilla pueden resumirse en:

a) Pacientes inmunosuprimidos ya sea por una enfermedad inmunológica, neoplasias, o aquellos

que reciben terapia con corticoides de otras drogas inmunosupresoras o radioterapia.

b) Niños menores de 6 meses de vida, ya que las reacciones adversas son mucho más frecuentes. Sin embargo, a aquellos niños menores de 6 meses que viajan a áreas endémicas y que no pueden posponer el viaje, es conveniente vacunarlos sobre todo cuando no se puede asegurar protección contra los mosquitos.

c) Alergia a los preservativos de la vacuna: especialmente a la Neomicina y/o Polimixina. El embarazo no constituye una contraindicación ya que no se ha demostrado teratogénesis ni del virus salvaje ni de la cepa atenuada 17 D. En campañas de vacunación masiva, mujeres embarazadas la recibieron sin problemas. Sin embargo, a raíz de que la vacuna contiene un virus vivo atenuado no se aconseja la vacunación salvo durante brotes epidémicos. Lo mismo se aplica a mujeres embarazadas que viajen a áreas endémicas si no puede postergarse el viaje.

Conclusión

La vacunación es solo una medida de lucha contra la fiebre amarilla. Para que sea útil debe cubrir por lo menos al 80% de la población expuesta al riesgo.

Otras medidas son la lucha contra el mosquito vector y la detección precoz de los casos.

CUADRO 1
Vectores y huéspedes de fiebre amarilla

Ciclo	Africa		América	
	Selvático	Urbano	Selvático	Urbano
P V R E I C N T C O I R P E A S L E S P R H I U N E C S I P P E A D L	AEDES AFRICANUS AEDES SIMPSONII	AEDES AEGYPTI AEDES AFRICANUS HOMBRE	HAEMOGOGUS SPP CALLITHRIX HOTUS ATELES SEBUS SAIMIRI LAGTHRIX	AEDES AEGYPTI HOMBRE

CUADRO 2
Vacuna contra la fiebre amarilla

Indicación	Observaciones
Áreas endémicas	Se deben vacunar todos los mayores de 6 meses. Evaluar si el brote justifica vacunar a menores de 6 meses y embarazadas (véanse contraindicaciones). Vacunar también a los individuos que vivan o trabajen en cercanías de áreas endémicas de fiebre amarilla selvática.
Turistas a áreas endémicas (certificado de vacunación internacional dura 10 años)	Todo turista a un área endémica debe ser vacunado. Embarazadas y menores de 6 meses deben posponer el viaje si no hay protección contra los mosquitos (eventualmente vacunar). (ver contraindicaciones).

REFERENCIAS

- 1) Carter H.R., *Yellow fever: An epidemiological and historical study of its place of origin*, Williams and Wilkins, Baltimore, 1931.
- 2) Guerra F., "Alexio de Abreu" (1568-1630). (Author of the earliest book on tropical medicine describing amoebiasis, malaria y typhoid fever, scurvy, yellow fever, dracunculiasis, trichuriasis and turgirsis in 1623). *J Trop Med Hyg* 71: 51-69, 1969.
- 3) Bloch H., "Yellow fever epidemic in Philadelphia, 1793. N.Y. State", *J. Med* 73: 2606-2609, 1973.
- 4) Woodruff A.W., "Benjamin Rush: his work on yellow fever and his british connections", *AM J. Trop Med Hyg* 26: 1055-1059, 1977.
- 5) Carey D.E., Kemp G.E., Troup J.M., et al., "Epidemiological aspects of the 1969 yellow fever epidemic in Nigeria", *Bull who* 46: 645-651, 1972.
- 6) Reed W., Carrol J., Agramonte A., "The etiology of yellow fever", *JAMA* 36: 431-440 1901 (Reprinted 250: 649-658, 1983).
- 7) Sanyer W.A., "Recent progress in yellow fever research", *Medicine* 10: 509-586, 1901.
- 8) Mathis C., Sellards A.W., Laigret J., "Sensibilité du macacus Rhesus au virus de la fivre jaune", *Acad. Sci.* 186: 604-606, 1928.
- 9) Theiler M., Smith H.H., "The use of yellow fever virus modified by in vitro cultivation for human immunization", *J. Exp Med* 65: 787-800, 1937.
- 10) Bergold G.H., Weibel J., "Demonstration of yellow fever with the electron microscope", *Virology* 17: 554-560, 1962.
- 11) Deubel V., Crousset J., Benichou D. et al., "Preliminary characterisation of the ribonucleid acid of yellow fever virus", *Ann Virol (Ins. Pasteur)*, 134 E: 581-588, 1983.
- 12) Schlesinger J.J., Brandissi M.W., Monath T.P., "Monoclonal antibodies distinguish between wild and vaccine strains of yellow fever virus by neutralization, hemagglutination-inhibition, and immune precipitation of the virus envelope protein", *Virology* 125: 8-17, 1983.
- 13) Monath T.P., Schlesinger J.J., Brandies M.W., et al., "Yellow fever monoclonal antibodies type-specific and cross-reactive determinants identified by immunofluorenc", *A.M. J. Trop Med Hyg* 33:695-698, 1984.
- 14) Lloyd W., Theiler M., Ricci N.I., "Modification of the virulence of yellow fever virus by cultivation in tissues in vitro", *Trans Roy Soc. of Trop Med. Hyg* 29: 481-529, 1936.
- 15) Theiler M., Smith H.H., "The effects of prolonger cultivation in vitro upon the pathogenecity of yellow fever virus", *J. Exp. Med* 65: 787-800, 1939.
- 16) Smith H.H., Penna H.A., Paolletto A., "Yellow fever vaccination with cultured virus (17 D) without immune serum", *Amer. J. of Trop. Med.* 18: 437-468, 1968.
- 17) World Health Organization, "Vaccination certificate requirements for internation travel", *Geneva*, 1969.
- 18) World Health Organization, "Expert Committee on Biological Standardization technical report", *Series N° 594*. Geneva, 1976.
- 19) Fox J.P., Kosso Budzki S.L., Da Cunha J.F., "Field studies on the inmunc response to 17 D yellow fever virus-relation to virus substrain, dose and route of inoculation", *Am J. Hyg* 38: 113-138, 1943.
- 20) Durieux C., "Vaccination technique with yellow fever vaccine of the Institute Pasteur, Dakar", *who Monograph Series N° 30*, Geneva, 1956.
- 21) Smithburn K.C., Mahaffy A.F., "Inmunization against yellow fever: studies on the time of development and the duration of induced immunity", *Am J. Trop* 25: 217-223, 1945.
- 22) Wheelock E.F., Silbey W.A., "Circulating virus, interferon and antibody after vacuation with 17 D strain of yellow fever virus", *N Engl. J. Med* 273:194-198, 1965.
- 23) Casals J., Brown L.U., "Haemoagglutination with arthropod borne viruses", *J. Exp. Med.* 99: 429-449, 1954.
- 24) Monath T.P., Craven R.B., Muth D.J., et al., "Limitations of the complement-fixation test for distinguishing naturally acquired from vaccine-induced yellow fever infection in flavivirus-hyperendemic areas", *Am J. Trop. Med Hyg* 29: 624-634, 1980.
- 25) Monath T.P., "Neutralizing antibodies response in the major immunoglobulin classes to yellow fever 17 D vaccination of humans", *Am. J. Epidemiol* 93: 122-129, 1971.
- 26) Soper F.L. y Smith H.H., "Vaccination with virus 17 D in the control of jungle yellow fever in Brazil", *Trans Third Internat. Cong. Trop. Med. Hyg* 295-313, 1938.
- 27) Bugher J.C., Gast-Galvis A., "The efficacy of vaccination in the prevention of yellow fever in Colombia", *Am J. Hyg* 39: 58-66, 1944.
- 28) Durieux C., "Mass yellow fever vaccination in French Africa, south of the Sahara", *who Monograph services N- 30*, Geneva, 1956.
- 29) Pinheiro F.P., Amelia P.A., Rosa T.D., et al., "An epidemic of yellow fever in Central Brazil 1972-1973 - I - Epidemiological studies", *Am. J. Trop. Med. Hyg* 27: 125-132, 1975.
- 30) Fox J.P., Cabral A.S., "The duration of immunity following vaccination with the 17 D strain of yellow fever virus", *Am. J. Hyg* 37: 93-120, 1973.
- 31) Fox J.P., Da Lunha J.F., Kosso Budzky S.L., "Additional observation on the duration of humoral immunity following vaccination with the 17 D vaccine", *Am. J. Hyg* 47: 64-70, 1948.
- 32) Poland J.D., Calisher CH, Monath TP, et al., "Persistence of neutralizing antibody 30-35 years after immunization with 17 D yellow fever vaccine", *Bull who* 59: 895-900, 1981.
- 33) Fox J.P., Lennette E.H., Manso C., et al., "Encephalitis in man following vaccination against yellow fever", *Amer. J. of Hygiene* 36: 117-142, 1942.
- 34) Joint Statment, "Fatal viral encephalitis following 17 D yellow fever vaccine inoculation", *JAMA.* 198: 203-204, 1966.
- 35) Fictel M., Watson E.H., Cochran K.W., "Encephalitis after yellow fever vaccination", *Pediatrics* 25: 956-958, 1960.
- 36) Stuart G., "Reactions following vaccination against yellow fever. In yellow fever", *who Monograph series N- 30*, Geneva, 1956

18. VACUNA ANTIVARICELOSA

Angela S. de Gentile

Características clínicas y epidemiológicas de la varicela

La primoinfección por virus de varicela-zoster da lugar a la varicela, entidad clínica que en los niños con inmunidad normal se caracteriza por la aparición de un exantema vesiculoso acompañado de escasa sintomatología clínica.

Luego de que el paciente ha superado la infección, el virus puede persistir acantonado sin dar lugar a manifestaciones clínicas durante un largo período de tiempo, incluso décadas.

El virus latente se puede reactivar y dar lugar a una erupción vesicular unilateral localizada en uno y hasta tres dermatomas sensitivos, la que se conoce clínicamente con el nombre de zoster. En los niños sanos el zoster es una enfermedad relativamente autolimitada; sin embargo, en los niños inmunocomprometidos el zoster diseminado puede poner la vida en peligro.⁽¹⁾⁽²⁾

El hombre constituye el único reservorio de la varicela; el virus se transmite por contacto directo persona a persona; la transmisión a través de objetos inanimados es poco probable ya que el virus es extremadamente lábil a temperatura ambiente.

El período de transmisibilidad comienza 48 horas antes de la aparición del exantema y finaliza aproximadamente de cinco días a una semana después del comienzo de la erupción (período costoso).

El virus puede ser transmitido al feto durante el primer trimestre de la gestación, lo que probablemente solo ocurre en una de cada catorce madres que contraen la varicela en ese período. En las raras ocasiones en que el feto queda contagiado, aparece un cuadro de lesiones cutáneas cicatrizales con atrofia del miembro del mismo lado, afectación de los ojos y del sistema nervioso central.⁽³⁾⁽⁴⁾

La varicela es una enfermedad altamente contagiosa; el 96% de los sujetos susceptibles contraerá la enfermedad en el período de un mes y el 88% lo hará en las primeras dos semanas a partir del con-

tacto con el sujeto enfermo.⁽⁵⁾ En la mayoría de los casos el período de incubación oscila entre 12 y 21 días.

En los niños normales es una enfermedad que cursa con una erupción vesicular generalizada acompañada de manifestaciones clínicas relativamente insignificantes, no se producen síntomas gastrointestinales y respiratorios.

El exantema habitualmente comienza en el cuero cabelludo o el tronco, y frecuentemente constituye la manifestación inicial de la enfermedad (antes de la aparición de abundantes lesiones en otras áreas del cuerpo se pueden detectar lesiones aisladas bajo el pelo).

En esta primera etapa también pueden aparecer lesiones en las membranas mucosas de la boca o en las conjuntivas. Las lesiones vesiculares son superficiales, habitualmente de pocos milímetros de diámetro y aparecen en distintos estadios evolutivos; se diseminan en forma centrifuga.

Después de esta etapa las vesículas se transforman en costras y la presencia de escoriaciones atestigua la naturaleza pruriginosa de las lesiones.⁽⁶⁾

La complicación más habitual en los niños sanos es la sobreinfección bacteriana,⁽⁷⁾ especialmente en preescolares; las complicaciones neurológicas son muy poco frecuentes, de las cuales la ataxia aguda cerebelosa representa casi el 50%.⁽⁸⁾⁽⁹⁾

Se han observado casos de Síndrome de Reye asociados a varicela, aunque su incidencia varía según los distintos tipos de estudios. Hurwitz y Goodman⁽¹⁰⁾ encontraron una tasa de incidencia de 2,5 casos por 10.000 de varicela, durante el estudio de un brote de Síndrome de Reye; tasa cuatro veces mayor que el estudio de Gürer y colaboradores⁽¹¹⁾ y ocho veces mayor que la tasa notificada por el programa de Vigilancia Epidemiológica del CDC.⁽¹²⁾⁽¹³⁾

Este centro entre 1977 y 1981 notificó 388 casos de Síndrome de Reye anuales de los cuales el 25% aproximadamente estaba asociado con varicela.

Esta entidad fue declinando con el paso de los años y en 1985 solo se notificaron un total de catorce casos.

En los niños inmunocomprometidos pueden aparecer formas graves, con hipertermia importante y una erupción vesicular continua. La morfología de las lesiones difiere de la que se observa en los casos no complicados; parecen estar asentadas más profundamente, son umbilicadas y mucho más abundantes en las extremidades, asimismo pueden observarse frecuentemente en las palmas de las manos y en las plantas de los pies.⁽¹⁴⁾

La afectación visceral en los inmunocomprometidos es frecuente, con casos de neumonía, meningoencefalitis y hepatitis; en este grupo de pacientes la tasa de mortalidad es elevada y puede llegar al 20%.⁽¹⁵⁾

El zoster diseminado en los niños aparece en forma casi exclusiva en individuos inmunocomprometidos.

Dos o tres días después de la erupción vesicular generalizada aparecen otras lesiones nuevas en regiones distintas del tronco o extremidades. Las lesiones a distancia continúan apareciendo tres a cinco días más; y luego el proceso cesa espontáneamente.^{(16) (17)}

Puede haber afectación visceral como neumonía, meningoencefalitis y hepatitis.

El zoster habitualmente se presenta después de haber padecido la varicela. Hay casos de niños menores de 2 años que no tenían historia de varicela previa, aunque al indagar se observa que existían antecedentes de esta patología.

Como ocurre con muchas enfermedades virales la varicela puede ser mucho más grave en los adultos que en los niños, con la presencia de lesiones confluentes y manifestaciones sistémicas frecuentes (mialgias, artralgias, etcétera).

La complicación más habitual es la neumonía que aparece en el 10-16% de los casos según las series de pacientes estudiados.⁽¹⁸⁾

La varicela es una enfermedad que deja inmunidad para el resto de la vida, se han descrito casos esporádicos de segundos brotes pero ninguno de ellos bien documentado.

Agente inmunizante

La vacuna antivariélica es una vacuna a virus vivos atenuados. La cepa OKA fue aislada por primera vez en cultivo de células embrionarias humanas de pulmón a partir de fluido vesicular obtenido en diciembre de 1970 de un niño sano de 3 años de edad (llamado K. OKA), que tenía una varicela típica.⁽¹⁹⁾

La cepa OKA fue atenuada por pasajes seriados en células embrionarias humanas de pulmón a 34°C y

luego pasada por fibroblastos embrionarios de cobayo por ser éstas las únicas células susceptibles al virus variélica-zoster, exceptuando las pertenecientes a primates.

Luego el virus fue unificado en placas y pasado sucesivamente por cultivo de células diploides humanas (línea W 138 y MRC5) con el fin de preparar la primera vacuna experimental.⁽²⁰⁾

El antígeno vaccinal fue analizado para encontrar marcadores biofísicos que pudieran ser usados para diferenciarlo del virus salvaje.⁽²¹⁾ La cepa vaccinal tiene las siguientes características:

a) mayor resistencia a altas temperaturas (39°C): los efectos citopáticos producidos por el antígeno vaccinal, a esa temperatura, son menores en número y tamaño con respecto al virus salvaje, pero a bajas temperaturas con similares.

b) Mejor crecimiento de la cepa vaccinal en cultivos de fibroblastos embrionarios de cobayo⁽²²⁾ (más que en cultivo de células pulmonares embrionarias humanas) a altas temperaturas.

La infectividad medida por titulación de placas en este tipo de cultivo y la inmunogenicidad son mucho mayores que la del virus salvaje y probablemente este hecho se encuentre relacionado con una mejor replicación de la cepa vaccinal en los cultivos embrionarios de cobayo.

c) Segmentación del DNA del antígeno vaccinal con características diferentes respecto del virus salvaje. Se halló en la cepa vaccinal un fragmento distintivo "R" que difiere del virus variélica-zoster. Cuando los individuos vacunados con vacuna antivariélica presentan una erupción atribuida a la vacuna y son examinados por este método los resultados son concordantes con los otros tests de laboratorio.

Actualmente hay tres cepas en uso: la preparada en el Instituto Biken en Osaka, Japón (cepa OKA-Biken), la cepa OKA RIT preparada en Bélgica y la cepa OKA-Merck en West-Point, Philadelphia, Estados Unidos.

Conservación

La vacuna debe conservarse en la parte general de la heladera a una temperatura que oscila entre 2°C y 8°C. Como todas las vacunas virales puede ser congelada a -20°C.

Estudios inmunológicos que avalan la eficacia de la vacuna

La detección de los anticuerpos antivariélica debido a la inmunización activa se realiza mediante varios métodos; uno de los más sensibles es la detección de anticuerpos fluorescentes antimembrana (método indirecto). Su ventaja principal es que permite

detectar antígenos víricos mientras están todavía en la célula y por lo tanto se necesitan relativamente pocas células; tras la fijación, las muestras son estables y pueden conservarse sin límite de tiempo.^{(21) (22)}

Es necesario, sin embargo, tener en cuenta que los antisueros específicos son costosos y la técnica requiere amplia experiencia.

De acuerdo con estudios realizados^{(23) (24)} con una sola dosis de 500 a 1000 pfu (unidades formadoras de plaquetas) de vacuna se alcanza una eficacia de más del 90% en niños sanos.

En un estudio de campo efectuado por Johnson y colaboradores se siguieron 147 niños seronegativos de 1 a 2 años de edad y 94 contactos familiares seronegativos de 2 a 12 años de edad. Todos fueron vacunados con la cepa OKA/Merck, en ambos grupos no se detectaron anticuerpos fluorescentes antimembrana a los siete días de la inoculación de la vacuna, el 50% de los niños estudiados fue positivo a los catorce días y el 100% a los veintidós días. Al cabo de seis semanas, el 96,6% de los niños del primer grupo y el 94,7% de los contactos familiares presentaron seroconversión.

También es importante el rol que tiene la inmunidad celular en la respuesta a esta vacuna. Las reacciones cutáneas son positivas alrededor de cuatro días después de la vacunación en alrededor de la mitad de los niños; esta respuesta aparece de siete a diez días antes de la detección de anticuerpos neutralizantes.⁽²⁶⁾

La actividad linfoproliferativa es positiva aproximadamente una semana después de la vacunación y precede a la aparición de anticuerpos neutralizantes en una a tres semanas.

Esta aparición temprana de la inmunidad celular posterior a la vacunación sería responsable del rápido efecto protector de la vacuna después de la exposición a la varicela en niños susceptibles. La inmunidad celular juega un rol importante en la prevención de la varicela clínica; la presencia de anticuerpos por sí mismos y aun con altos títulos no es suficiente para prevenir esta enfermedad.⁽²⁷⁾

Se ha demostrado *in vitro* que el virus de varicela-zoster se disemina de célula a célula; es razonable, entonces, que los anticuerpos humorales puedan no ser efectivos en el bloqueo de esta diseminación y que si lo sea la inmunidad celular destruyendo células infectadas.⁽²⁸⁾

Los anticuerpos detectados por fluorescencia indirecta son persistentes en niños sanos; a pesar de que los títulos declinan con el tiempo, entre el 95% y el 100% de los vacunados son positivos dos a cinco años después de la vacunación.^{(29) (30)}

En un estudio realizado por Asano y colaboradores en Japón con la cepa OKA Biken se siguieron 38 vacunados y 29 infectados por el virus salvaje durante diez años; el 97% de los vacunados y el 100% de los niños con infección natural fueron positivos; por otra parte el 97,3% y el 96,6% de ambos grupos presentaron tests cutáneos positivos luego de ese lapso de tiempo.^{(31) (32)}

En otro estudio la respuesta celular fue también promisorio: el 86% de los vacunados con la cepa OKA Merck, y el 91% con la cepa OKA Biken presentaron respuestas positivas en los cinco primeros años de seguimiento.⁽³³⁾

La respuesta celular está vinculada con la supresión de la reactivación viral; en la infección natural la declinación de este tipo de inmunidad se relaciona con un aumento de la frecuencia de zoster en los adultos y en pacientes inmunocomprometidos.

En los niños inmunocomprometidos el estudio colaborativo realizado por Gershon A,⁽³⁴⁾ con el auspicio de la Academia Americana de Pediatría, demuestra que con una sola dosis se obtiene un 89% de eficacia y con dos dosis ésta asciende al 95%. La inmunidad celular fue documentada en el 93% de los vacunados luego de una sola dosis de vacuna.

En la serie japonesa se estudiaron hasta 1984 un total de 326 niños con leucemia aguda que habían sido inmunizados con la cepa OKA Biken.⁽³⁵⁾

Se observó la presencia de varicela clínica en el 15,8% de los vacunados (eficacia de la vacuna del 84,2%).

De una serie de niños vacunados que tenían tumores sólidos (neuroblastoma, hepatoblastoma, rhabdomyosarcoma, tumor de Wilm's) el 90,7% presentó seroconversión frente al antígeno vacinal.^{(36) (37)}

Indicaciones-esquemas-vías-dosis

La vacuna antivariélosa se aplica por vía subcutánea profunda. Por el momento la indicación en los niños sanos es una dosis inicial, aunque no se conoce con certeza la duración de la inmunidad.

El seguimiento de los primeros niños sanos vacunados a lo largo de diez años indica que los anticuerpos producidos por la vacuna son perdurables pero probablemente esto sucede porque las reinfecciones silenciosas por virus salvaje actúan como efecto repique. No se conoce aún si la inmunidad inducida por la vacuna podría persistir sin ser reactivada por infecciones naturales.⁽³⁸⁾

Lo que sí se ha comprobado es que en instituciones semicerradas donde no se dan las condicio-

nes anteriores, la inmunidad lograda ha persistido por lo menos hasta cinco años; los estudios aún continúan.

El único caso en que estaría indicada la revacunación es en el de los niños inmunocomprometidos que reciben quimioterapia en forma continua y en los cuales se detecta una disminución franca del título de anticuerpos (en alrededor del 30% de los niños que inicialmente hicieron seroconversión no se pudo detectar *Ac. antivariçela zoster*).⁽³⁹⁾

En estos pacientes se indica una segunda dosis a los tres meses de la primera sin suprimir la quimioterapia.

Con respecto a la cantidad de Ag vaccinal en cada dosis inmunizante Takahashi⁽⁴⁰⁾ reporta tasas de seroconversión del 100% en varios de sus estudios con la cepa OKA Biken con una dosis mínima de 200 unidades formadoras de plaquetas (pfu) por ml de antígeno vaccinal. Arbeter A.M.⁽⁴¹⁾ y colaboradores usando la misma cepa informan 100% de seroconversión con 500 pfu y sólo el 87% con 50 pfu.

El 60% de los adultos que recibieron una dosis única de 43 pfu de la cepa OKA Merck y el 83% de los niños que recibieron 5 pfu de la cepa OKA Biken presentaron seroconversión; esto indica que la respuesta inmunitaria es debida más a la replicación viral que a la cantidad de antígeno vaccinal inoculado.

Muchos de los vacunados que recibieron dosis mínimas de 5 hasta 50 pfu presentaron respuesta de tipo celular sin la presencia de anticuerpos detectables; en futuras exposiciones al virus salvaje estos vacunados mostraron seroconversión subclínica o una varicela leve lo cual indica que la enfermedad natural había sido modificada.

Weibel y colaboradores⁽⁴²⁾ trabajando con la cepa OKA Merck documentaron un 100% de seroconversión con una dosis de 435 pfu y Fulginiti mostró 100% de seroconversión con una dosis mínima de 345 pfu (comunicación personal, 1985).

La experiencia europea en niños con la cepa OKA RIT⁽⁴³⁾ reportó más del 90% de seroconversión con 600 pfu por dosis.

Los trabajos de Arbeter y colaboradores en adultos señalan que una dosis de 870 pfu se asocia con un 100% de seroconversión, mientras que una dosis de 435 pfu se traduce en un 89% de seroconversión.⁽⁴⁴⁾

Con todos estos datos se concluye, por el momento, que una dosis de 500 a 1.000 pfu es inmunogénica en más del 90% de adultos y niños sanos.

Edad de la vacunación

Los anticuerpos maternos no previenen la enfermedad, se ha observado que niños en los primeros meses de vida con alto título de anticuerpos han desarrollado formas graves. La vacuna antivariçela

ha sido aplicada a niños menores de 6 meses, durante la aparición de brotes en instituciones semicerradas: todos los vacunados mostraron positividad en los tests cutáneos y una pequeña elevación de los anticuerpos humorales preexistentes.⁽⁴⁵⁾ Estos datos sugieren que la vacuna induce también una inmunidad mediada por células que juega un rol importante en la prevención de esta enfermedad, la presencia de anticuerpos humorales no es suficiente para prevenir la varicela clínica (aun con títulos elevados).

No hay una edad óptima de vacunación. En estudios clínicos se ha asociado el antígeno antivariçela con la combinación de antígeno de sarampión, rubeola y paperas y se han propuesto los 15 meses como edad de vacunación.

Esta combinación de los cuatro antígenos vaccinales es segura e inmunogénica y representa la aproximación más efectiva y menos costosa para acercar la vacunación antivariçela a los niños sanos.

Sin embargo, son necesarios trabajos de campo que aseguren una adecuada persistencia de los anticuerpos antivariçela, seleccionen la dosis apropiada de antígeno y que, fundamentalmente, consideren para su implementación el impacto epidemiológico en el área a vacunar.

Los estudios efectuados sobre el tema^{(46) (47) (48)} comparan la combinación trivalente viral (sarampión-rubeola y paperas) seguida de una dosis de vacuna antivariçela vs. la combinación tetravalente. Ambos esquemas obtuvieron virtualmente el 100% de seroconversión para todos los componentes virales, no se observó un aumento de los efectos adversos y hubo persistencia de anticuerpos protectores en los dos años de seguimiento del grupo.

Indicaciones

A pesar de los excelentes resultados logrados con la vacuna, la inmunización sistemática de todos los niños sanos no estaría indicada por el momento. No se conoce exactamente la duración de la inmunidad y por otra parte una vacunación masiva correría el riesgo de modificar la epidemiología de la enfermedad y de desplazar esta patología hacia grupos etarios mayores, aumentando así el riesgo de varicela en el adulto.

Por consiguiente las indicaciones actuales son:

a) niños *inmunocomprometidos* (por su enfermedad de base o por terapia inmunosupresora) teniendo en cuenta que: se encuentren en remisión de su enfermedad de base, la inmunidad celular medida por los tests habituales esté conservada, se suspenda la quimioterapia desde una sema-

na antes y hasta una semana después de la vacunación (esto no estaría indicado cuando se efectúa una segunda dosis)

b) *adultos seronegativos*, en particular aquellos en contacto con niños susceptibles.

Los adolescentes y adultos sanos seronegativos⁽³⁰⁾ que recibieron al menos 435 pfu de la cepa OKA Biken, alcanzaron un 44% de seroconversión frente al antígeno vaccinal. En el 8% de los casos apareció un rash variceliforme leve. Durante el primer año posvacunación dos de los vacunados que habían elevado sus anticuerpos presentaron una varicela leve.

Alter y colaboradores⁽⁴⁹⁾ trabajando con la cepa OKA Merck en adultos, registraron un 90% de seroconversión con 9.5% de reacciones locales pero no sistémicas.

Ndumble y colaboradores⁽⁵⁰⁾ vacunaron a 32 enfermeras con la cepa OKA RIT, y alcanzaron tasas de protección del 90%, la tercera parte del grupo vacunado perdió sus anticuerpos al tercer año de seguimiento. En los adultos, la vacuna es segura aunque puedan aparecer algunas varicelas modificadas que son generalmente leves. Teniendo en cuenta las complicaciones que se pueden presentar en el adulto con esta patología, la vacuna anti-varicela es una indicación precisa.

c) *brotos de varicela en hospitales e instituciones*.

La vacuna antivariélosa (o la gammaglobulina específica) dada en las primeras 48 a 72 horas del contacto con el caso índice puede prevenir la diseminación del virus varicela en instituciones semi-cerradas o unidades de internación. (Cuadro 1.)

Varios estudios han descrito el éxito de la vacuna antivariélosa usada como profilaxis posexposición; esta conducta adoptada rutinariamente en Japón cuando aparece un caso de varicela intrahospitalaria ha sido estudiada pocas veces en forma controlada.

Asano y colaboradores⁽⁵¹⁾⁽⁵³⁾ inmunizaron 34 niños susceptibles con vacuna antivariélosa dentro de los tres días siguientes al contacto con el caso índice, se

siguieron simultáneamente 28 niños susceptibles no inmunizados que habían estado en contacto con el mismo caso índice. Se desarrolló varicela clínica en todos los niños no inmunizados, pero solamente en dos de los vacunados, esto permite afirmar que la eficacia de la vacuna en este caso fue de 94,2%.

Efectos adversos

Los efectos adversos en niños sanos son leves: del 5% al 10% de los vacunados puede presentar una erupción varicelosa mínima (menos de 50 pápulas o vesículas de 1 a 2 mm) con excreción del virus vaccinal que puede ser transferido a los contactos susceptibles (en alrededor del 2% de los casos).

En los niños inmunocomprometidos la erupción aparece en el 5% al 10% de los vacunados sin quimioterapia y en el 42% de los vacunados con tratamiento inmunosupresor, generalmente alrededor de un mes después de la vacunación. En estos niños después de la segunda dosis de vacuna anti-varicela solo se presenta erupción en el 10% de los vacunados.⁽⁵³⁾

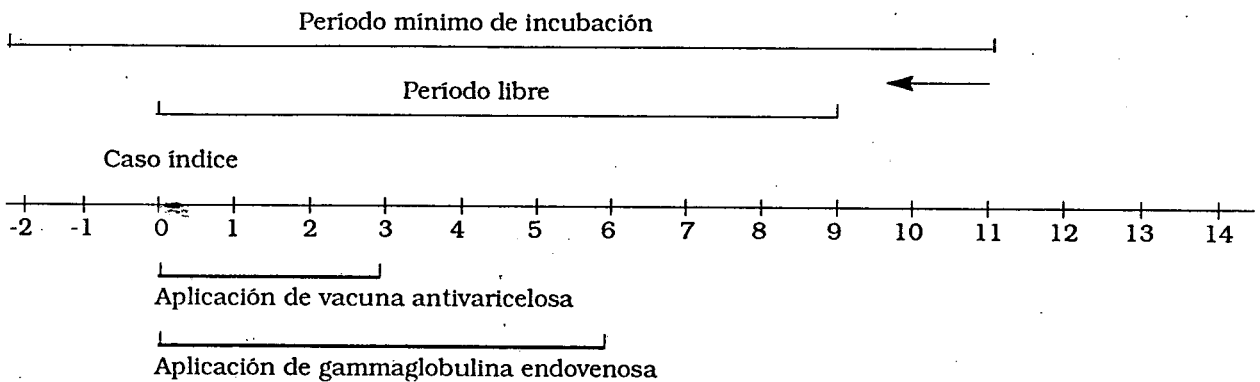
En el sitio de la inyección puede apreciarse dolor o ardor, con más frecuencia en los adultos que en los niños sanos (21% y 6% respectivamente). En los inmunocomprometidos, además de síntomas locales puede presentarse fiebre y síntomas respiratorios altos.

Durante los diez años de seguimiento de esta vacuna no se ha observado mayor frecuencia de aparición de zoster en los niños sanos vacunados con respecto a los no vacunados; esto es importante ya que en los niños leucémicos no vacunados la frecuencia de zoster llega al 15%.⁽⁵⁴⁾

Contraindicaciones

Embarazo y niños inmunocomprometidos que no estén en remisión y no tengan posibilidades de suspender la medicación quimioterápica (primera dosis).

CUADRO 1
*Conducta epidemiológica frente a un caso de varicela
 en una unidad de internación*



- a) Ante un caso índice se calcula el momento en que pudo empezar a contagiar (hasta dos días antes de la aparición de las pápulas).
- b) A los contactos desde ese día se les estudia susceptibilidad.
- c) Se cuentan trece días (período mínimo de incubación).
- d) Se descuentan dos días por contagio dos días antes de la aparición de pápulas.
- e) A los susceptibles se les podría aplicar vacuna antivariélica dentro de los tres días de incubación (no es aplicable todavía en América Latina).
- f) Hasta el día calculado no se toman medidas (período libre): desde ese día cuarentena hasta veintidós días después del último contacto contagiante.

REFERENCIAS

- 1) Ragozzino M.W., Melton L.J., Kurland L.T. *et al.*, "Population based study of herpes zoster and its sequelae", *Medicine* 61: 310, 1982.
- 2) Guess H.A., Broughton D.D., Melton L.J. *et al.*, "Epidemiology of herpes zoster in children and adolescents a population based study", *Pediatr.* 76: 512, 1985.
- 3) Siegel M., "Congenital malformations following chicken pox, measles, mumps and hepatitis", *JAMA*. 226: 1521, 1973.
- 4) Srabstein J.C., "Is there a congenital varicella syndrome?", *J. Pediatr.* 84: 239, 1974.
- 5) Ross A.H., "Modification of chickenpox in family contacts by administration of gammaglobulin", *N. Engl. J. Med.* 267: 369, 1972.
- 6) Preblud S.R., Orenstein W. A., Bart K. J., "Varicella: clinical manifestations, epidemiology and health impact in children", *Pediatr. Infect. Dis.* 3: 505, 1984.
- 7) Fleisher G., Henry W., Mc Sorley M. *et al.*, "Life-threatening complications of varicella", *Am. J. Dis. Child* 135: 896, 1981.
- 8) Jhonson R.T., *Viral infections of the nervous system*, Nueva York, Raven Press. p. 184, 1982.
- 9) Preblud S.R., "Age specific risks of varicella complication", *Pediatrics* 68: 14, 1981.
- 10) Hurwitz E.S., Goodman R.A., "A cluster of cases of Reye syndrome associated with chickenpox", *Pediatrics* 70: 901, 1982.
- 11) Guess H.A., Broughton D.D., Milton L.J., Kurland T., "Population based studies of varicella complications", *Pediatrics* 78 (Suppl.) 723, 1986.
- 12) Centers for Disease Control, "Reye Syndrome United States 1984", *MMWR* 34: 13, 1985.
- 13) Centers for Disease Control, "Reye Syndrome United States 1985", *MMWR* 35: 66, 1986.
- 14) Feldman S.F., Hughes W.T., Daniel C.B., "Varicella in children with cancer, seventy seven cases", *Pediatrics* 56: 388, 1975.
- 15) Preblud S.R., Bregman D.J., Vernon L.L., "Deaths from varicella in infants", *Pediatr. Infect. Dis.* 4: 503, 1985.
- 16) Weller T.H., "Varicella and herpes zoster: changing concepts of the natural history, control and importance of a not so benign virus", *N. Engl. J. Med.* 309: 1362, 1983.
- 17) Feldman S., Lott L., "Varicella in children with cancer: impact of antiviral therapy and prophylaxis", *Pediatrics* 80: 465, 1987.
- 18) Weber D.M., Pellechia J.A., "Varicella pneumonia: study of prevalence in adult men", *JAMA* 192: 172, 1965.
- 19) Takahashi M., "Chickenpox virus", *Adv. Virus Res.* 29: 285, 1983.
- 20) Takahashi M., Baba K., "A live varicella vaccine: its protective effect and immunological aspects of varicella zoster virus infection", en Maza L.M., Peterson E. (eds.), *Medical Virology*, Nueva York - Elsevier, vol. 3, p. 255, 1984.
- 21) Hayakawa T., Torigoe S., Shiraki K. *et al.*, "Biological and biophysical markers of a varicella vaccine strain (Oka strain): identification of clinical isolates from vaccine recipients", *J. Infect. Dis.* 149: 956, 1984.
- 22) Matsunaga J., Jamanishi K., Takahashi M., "Experimental infection and immune response of guinea pig with varicella zoster virus", *Infect. Immun.* 37: 407, 1982.
- 23) Takahashi M., Asano J., Kamiya H. *et al.*, "Varicella vaccine: case studies", *Microbiol. Sci.* 2: 249, 1985.
- 24) Kat-ushima N., Yazaki N., Sakamoto M., "Effect and following study on varicella vaccine", *Biken J.* 27: 51, 1984.
- 25) Johnson C.E., Shurin P.A., Fattlar D., Rome L.P., "Live attenuated varicella vaccine in healthy 12-24 month old children", *Pediatrics* 81: 512, 1988.
- 26) Baba K., Jabubu H., Okunitt *et al.*, "Studies with live varicella vaccine and inactivated skin test antigen: Protective effect of the vaccine and clinical application of the skin test", *Pediatrics* 61: 550, 1978.
- 27) Kumagai T., Chiba J., Fuyiwara M. *et al.*, "Humor and cellular immune response to varicella zoster virus prepared from the fluid of infected cultures", *J. Infect. Dis.* 143: 684, 1984.
- 28) Shiraki K., Yamanishi K., Takahashi M. *et al.*, "Delayed-type hypersensitivity with a live varicella vaccine", *Biken J.* 27: 19, 1984.
- 29) Arbeter A.M., Starr S.E., Plotkin S.A., "Varicella vaccine studies in healthy children and adults", *Pediatrics* 78: 748, 1986.
- 30) Asano J., Takahashi M., "Clinical and serological testing of a live varicella vaccine to hospitalized children and its follow up study", *Biken J.* 25: 29, 1982.
- 31) Asano J., Albrecht P., Vujcic L.K. *et al.*, "Five years follow up study of recipients of live varicella vaccine using enhanced neutralization and fluorescent antibody membrane antigen assays", *Pediatrics* 72: 291, 1983.
- 32) Asano J., Nagai T., Miyata T. *et al.*, "Long term protective immunity of recipients of the OKA strain of varicella vaccine", *Pediatrics* 75: 667, 1985.
- 33) Asano J., Itakura N., Hiroishi J. *et al.*, "Virus replication and immunologic responses in naturally infected children with varicella-zoster virus and in the varicella vaccine recipients", *J. Infect. Dis.* 152: 863, 1985.
- 34) Gershon A.A., Steinberg S.P., Gelb L. *et al.*, "Contact infection from live varicella vaccine recipients: efficacy for children with leukemia in remission", *JAMA* 355, 1984.
- 35) Kamiya H., Kato T., Isaji M. *et al.*, "Immunization of acute leukemic children with a live varicella vaccine (Oka strain)", *Biken J.* 27: 99, 1984.
- 36) Ha K., Baba K., Ikeda T. *et al.*, "Application of live varicella vaccine to children with acute leukemia or other malignancies without suspension of anticancer therapy", *Pediatrics* 65: 346, 1980.
- 37) Heath R.B., Malpas J.S., Kangro H.O. *et al.*, "Efficacy of varicella vaccine in patients with solid tumors", *Arch. Dis. Child.* 62: 569, 1987.
- 38) Veda K., Tokugawa K., Nakashima F. *et al.*, "A five years immunological follow up study of the institutionalized handicapped children vaccinated with live varicella vaccine or infected with natural varicella", *Biken J.* 27: 119, 1984.
- 39) Gershon A., Steinberg S., Gelb L., "Live attenuated varicella vaccine use in immuno compromised children and adults", *Pediatrics* 78 (Suppl.): 757, 1986.
- 40) Takahashi M., "Development and characterization

of a live varicella vaccine (OKA strain)", *Biken J.* 27: 31, 1984.

41) Arberter A.M., Starr S.E., Weibel R.E. *et al.*, "Live attenuated varicella vaccine: Immunization of healthy children with the OKA strain", *J. Pediatr.* 100: 886, 1982.

42) Weibel R.E., Kuter B.J., Neff B.J. *et al.*, "Live OKA Merck varicella vaccine in healthy children. Further clinical and laboratory assessment", *JAMA* 254: 2435, 1985.

43) André F.E., "Summary of clinical studies with the OKA live varicella vaccine produced by Smith-Kline-RIT", *Biken J.* 27: 89, 1984.

44) Arberter A.M., Starr S.E., Preblud S.R. *et al.*, "Varicella vaccine trials in healthy children: a summary of comparative and follow up studies", *Am. J. Dis. Child.* 138: 434, 1984.

45) Asano J., Hirose S., Iwasa S. *et al.*, "Protective effect of immediate inoculation of a live varicella vaccine in contacts in relation to the viral dose and interval between exposure and vaccination", *Biken J.* 25: 43, 1982.

46) Arberter A.M., Baker L., Starr S.E., Levina B.L., Books E., Plotkin S.A., "Combination measles, mumps, rubella and varicella vaccine", *Pediatrics* 78: 742, 1986.

47) Just M., Berger R., Just V., "Evaluation of a combined measles-mumps-rubella chickenpox vaccine", *Dev. Biol. Stand.* 65: 85, 1986.

48) Arberter A.M., Baker L., Starr S.E. *et al.*, "Combination measles-mumps rubella and varicella vaccine in healthy children", *Dev. Biol. Stand.* 65: 89, 1986.

49) Alter S.J., Mc Vey C.J., Kenski L. *et al.*, "Varicella live virus vaccine in normal susceptible adults at high risk for exposure", 25th. Interscience Conference on Antiviral.

50) Ndumbe P.M., Mc Queen S., Holzel H. *et al.*, "Immunization of nurses with a live varicella vaccine", *Lancet* 1: 1184, 1985.

51) Asano J., Nakayama H., Yazaki T. *et al.*, "Protective efficacy of vaccination in children in four episodes of natural varicella and zoster in the ward", *Pediatrics* 59: 8, 1977.

52) Asano J., Yazaki T., Migata T. *et al.*, "Application of a live varicella vaccine to hospitalized children and its protective effect on spread of varicella infection", *Biken J.* 18: 35, 1975.

53) Brunell P.A., Geiser C.F., Novelli V., Lipton S., "Varicella like illness caused by live varicella vaccine in children with acute lymphocytic leukemia", *Pediatrics* 79: 922, 1987.

54) Brunell P.A., Taylor Wiedeman J., Geiser C.F., "Risk of herpes zoster in children with leukemia varicella vaccine compared with history of chickenpox", *Pediatrics* 77: 53, 1986.

19. VACUNAS DE USO EN CIRCUNSTANCIAS ESPECIALES

Vacuna contra la brucelosis

Alberto César Manterola

La brucelosis es una enfermedad producida por especies del género *Brucella* y endémica en mamíferos especialmente domésticos. Las principales especies son la *B. melitensis* (endémica en caprinos y ovinos), la *B. Suis* (en porcinos), la *B. abortus* (en vacunos) y la *B. canis* (en caninos).

La transmisión al hombre se produce por contacto directo con los animales enfermos, por aspiración de aire contaminado en locales mal ventilados donde se crían animales, en laboratorios, o por ingestión de leche o carne infectada.

La enfermedad es propia de los adultos que trabajan en contacto con los animales enfermos, pero los niños pueden infectarse por ingestión de leche contaminada.

El control de la brucelosis del hombre depende de la erradicación de la enfermedad en los animales.

Sin embargo, desde principios de siglo se han intentado producir vacunas destinada a las personas con mayor riesgo de enfermar; se desarrollaron vacunas con gérmenes muertos que no producían protección contra la enfermedad.

Vacunas con brucellas vivos y atenuados fueron desarrolladas en la Unión Soviética, pero demostraron escasa eficacia y produjeron reacciones generales muy intensas por lo que no se aplican.

Otros ensayos con vacunas muertas purificadas en los Estados Unidos tampoco dieron resultado.

En la década pasada se desarrolló en Francia⁽¹⁾ una vacuna que contiene solo una fracción antigé-

nica de *Brucella melitensis* y que demostró eficacia contra las enfermedades producidas por esta especie y que podría tener alguna inmunidad contra las otras brucelas.

La vacuna se aplica en forma subcutánea en dos dosis, con diferencia de quince días una de otra y una dosis de refuerzo quince días después. Por el momento podría recomendarse a las personas que por su trabajo en contacto con animales en lugares de crianza, mataderos y en laboratorios, están más expuestas a la enfermedad. Pero tiene una contraindicación, puesto que cuando la persona vacunada estaba previamente infectada presentó reacciones graves. Por esta razón antes de vacunar, se debe hacer una intradermorreacción de melitina y dar vacuna solo a los negativos.

Las personas vacunadas que no habían tenido brucelosis en casi todos los casos presentaron una reacción en el sitio de la vacunación con enrojecimiento e hinchazón y reacción general con cefaleas, malestar general y fiebre durante tres días.

No están claras todavía las contraindicaciones, pero se admite que las personas débiles, los inmunocomprometidos y las mujeres embarazadas no deben ser vacunados. No hay experiencia con niños.

REFERENCIAS

1) Roux J., "Epidemiologic et prevention de la brucellose, *Bull. oms* 57: 179, 1979.

Vacuna contra el ántrax

Alberto César Manterola

El ántrax es una enfermedad endémica en varias partes del mundo, producida por el *Bacillus anthracis*; ataca especialmente a personas que trabajan con animales infectados, tanto campesinos como veterinarios o con elementos de esos animales, tales como pelo, lana, huesos o fertilizantes derivados de animales (especialmente caprinos, ovinos, vacunos, equinos y porcinos). Puede haber contaminaciones de laboratorio pero no se registra contagio de persona a persona.

Se ha desarrollado una vacuna contra el ántrax sobre la base de un antígeno extraído por filtrado de un cultivo de una mutante (RI-NP) no preteolítica y no encapsulada de la cepa Volum de *B anthracis*. La vacuna está libre de células y es precipitada con alumbre.

La vacuna se indica exclusivamente para las

personas en riesgo por su trabajo. No se justifica la vacunación de los contactos de los casos infectados.

Es efectiva en el 90% de los adultos vacunados. En los niños mayores de 6 meses, se puede esperar buena respuesta de anticuerpos pero no ha sido evaluada en forma suficiente.

El esquema básico de vacunación se compone de tres dosis de 0,5 ml en forma subcutánea; la segunda a las tres semanas y la tercera a las seis semanas de la primera.

La revacunación debe hacerse anualmente con la misma dosis.

Produce mínimas reacciones locales, como inducción dolorosa y prurito. A veces se presentan síntomas generales tales como malestar general y fiebre.

Vacuna contra la peste

Alberto César Manterola

La peste es una enfermedad endémica en muchos países del mundo, en especial de Africa y de Asia. También en América se encuentran casos, a veces con características epidémicas (Centroamérica, México y los estados del oeste de los Estados Unidos).

Es producida por la *Yersinia pestis* y propagada por los ectoparásitos de distintos tipos de roedores.

La vacuna contra la peste se prepara mediante cultivo de la *Yersinia*, inactivación con formaldehído y conservación con fenol.

La vacuna se recomienda para:

1) Personal de laboratorios que están en contacto con el agente de la peste, en especial si se comprueba que el germen es resistente a los antibióticos; si el posible contacto con la *Yersinia* es por vía aérea la vacunación es absolutamente imprescindible.

2) Las personas que viven o trabajan en áreas donde la peste es epidémica, especialmente en situaciones de desastre.

3) Las personas que viven o trabajan en áreas de peste endémica, solo en circunstancias de desastre.

4) Las personas que en áreas endémicas tienen contacto regular con roedores (ratas, ratones, conejos).

La vacuna se aplica en forma intramuscular en cinco dosis; las tres primeras seguidas, una cuarta,

a los seis meses de la tercera y la quinta a los seis meses de la cuarta. Se ha demostrado que con este esquema, casi todos los vacunados producen niveles de anticuerpos protectores. Para mantener la inmunidad se requieren dosis de refuerzo cada año o cada dos años.

La dosis a aplicar varía con la edad; los adultos y niños de 10 años o más requieren 0,5 ml para las primeras dos dosis y 0,2 ml para las restantes; los niños de 5 a 9 años, 0,3 ml dos dosis y 0,1 ml para las restantes; y los menores de 5 años 0,1 a 0,2 ml las dos primeras dosis y 0,04 a 0,08 ml para las tres siguientes.

Las reacciones provocadas por la vacuna anti-pestes son de tipo local y general. En el sitio de la inyección muy frecuentemente aparece tumefacción, enrojecimiento y dolor; en menor número de casos hay reacciones generales tales como malestar y fiebre. No se han comunicado complicaciones.

La vacuna no tiene contraindicaciones formales, pero por las reacciones locales que produce debe ser aplicada con precaución y solo cuando su uso está indicado.

La aparición de brotes epidémicos en comunidades cerradas, escuelas o guarderías exige medidas de control de los roedores y de sus ectoparásitos y el inicio de vacunación de todos los que han estado expuestos. Esta política puede ser revista si se logra controlar el brote.

Vacuna contra la tularemia

Alberto César Manterola

La tularemia es una enfermedad infecciosa cuyo agente es un pequeño cocobacilo, gram negativo, la *Francisella tularensis*. Es una enfermedad endémica de alrededor de cien especies de mamíferos (domésticos y salvajes). Los más importantes por su relación con el hombre son los ovinos, vacunos, gatos y conejos.

El cuadro clínico tiene un comienzo brusco y al principio se asemeja a la influenza con fiebre, signos respiratorios, mialgias y cefaleas. Puede haber casos leves y aun asintomáticos. Luego de esta etapa aparecen generalmente lesiones maculopapulares dolorosas en la puerta de entrada con ulceración e inflamación ganglionar dolorosa. En pocos casos pueden aparecer lesiones conjuntivales, de fauces, hepatoesplenomegalia y neumonía. La resolución tarda varias semanas. La mortalidad es baja.

La tularemia se transmite al hombre por: 1) insectos (mosquitos, garrapatas) que pican a los animales enfermos; 2) contacto directo con esos animales; 3) ingestión de agua contaminada; o 4) inhalación de secreciones de animales infectados. No se ha demostrado la transmisión de persona a persona.

Las personas que trabajan en relación directa

con los animales infectados y las que se exponen a las picaduras de insectos son las más expuestas a adquirir la enfermedad. También tienen riesgo aumentado los cazadores en zonas enzoóticas (especialmente conejos) y el personal de laboratorio que trabaja con la *Francisella tularensis*.

Vacuna antitularémica

Se ha desarrollado una vacuna con bacterias vivas atenuadas producidas en un cultivo de *Francisella*. La vacuna se aplica en forma de multipuntura (al estilo de la antigua vacuna antivariólica) y ha demostrado ser inmunogénica en estudios de laboratorio. Se aconseja la aplicación de vacunas al personal de laboratorio expuesto al cocobacilo y a todos aquellos que trabajan con animales en los que es frecuente la infección. Cada zona y cada grupo de trabajo debe evaluar el riesgo específico y además tener en cuenta que la vacuna es solo un medio de prevención que debe ser complementado con: a) el uso de guantes para tocar animales o materiales infectados, b) ambientes de trabajo con animales bien ventilados y c) cuidados higiénicos con el agua de bebida.

Vacuna contra la lepra

Alberto César Manterola

La lepra es una enfermedad producida por el *Mycobacterium leprae*, endémica en regiones tropicales y subtropicales (gran parte de África, sud y sudeste de Asia, Medio Oriente y la mayor parte de los países latinoamericanos). La India es el país con mayor número de casos en la actualidad, pero en algunas regiones de África la morbilidad es del 1 por 100 habitantes.

Se transmite de persona a persona por contacto prolongado con enfermos portadores del *Mycobacterium*. Según la forma clínica de la lepra puede ser más o menos contagiosa (los tipos lepromatosos y dimorfos son los más peligrosos).

Si bien el principal medio de control de lepra continuará siendo la detección de los casos y su tratamiento, con el objeto de evitar la propagación de la enfermedad, una vacuna efectiva aplicada a los niños en las zonas con alta endemicidad podría ayudar a ir disminuyendo el número de casos.

En 1939 Fernández,⁽¹⁾ en la Argentina, demostró que la BCG puede ser eficaz para la prevención de la lepra y desde ese momento se han realizado estudios en varios países del mundo para probar esa posibilidad.

Los resultados por el momento han sido discordantes. Un estudio llevado a cabo en Uganda en una zona sumamente endémica⁽²⁾ demostró, después de un seguimiento de ocho años de niños vacunados con BCG, que la vacuna tenía una eficacia del 80% para prevenir lepra.

En Malawi⁽³⁾ se demostró una protección del 50% sin diferencia según edad, sexo, y localidad del vacunado.

Sin embargo, en un estudio muy bien controlado en Birmania⁽⁴⁾ se vacunó con BCG a 13.000 personas y 13.000 fueron controles. Después de un seguimiento de catorce años se constató una eficacia de solo el 20%. Datos parecidos se comunicaron en otros estudios en la India y Nueva Guinea citados por Noordeen y colaboradores.

A raíz de estas discordancias desde hace años

se intenta desarrollar vacunas específicas contra la lepra. En primer lugar se ha conseguido aislar mycobacterias de las células en donde se encuentran en el hombre (el germen es exclusivamente intracelular). A partir de allí es posible encontrar una manera de inactivarlo conservando propiedades antigénicas o utilizar algún antígeno.

En Venezuela se ha demostrado que con una mezcla de *Mycobacterium leprae* y BCG se consigue conversión de la prueba de Mitsuda de negativo a positivo en alto número de casos.⁽⁵⁾

Estudios en la India con *Mycobacterium* muertos son también promisorios.

A pesar de estas investigaciones, la posibilidad de que se pueda influir en la epidemiología de la lepra por medio de vacunas efectivas no ha sido demostrada en forma concluyente. Es posible que los estudios en marcha señalen en un futuro algo más seguro. El problema a tener en cuenta es el extenso período de seguimiento que se requiere para demostrar la eficacia, debido al larguísimo tiempo de incubación de la enfermedad.

REFERENCIAS

1) Fernández J.M., "Estudio comparativo de la reacción de Mitsuda con las reacciones tuberculínicas", *Revista Argentina de Dermatofitología* 23: 425, 1939.

2) Stanley S.J., "BCG vaccination of children against leprosy in Uganda: final results", *Journ. of Hygiene* 87: 233, 1981.

3) Fine P.E., Ponnighaus J.M., Maine N. et al., "Protective efficacy of BCG against leprosy in Northern Malawi", *Lancet* 2: 499, 1986.

4) Lwin K., Sundaresan T., Gy M.M. et al., "BCG vaccination of children against leprosy: fourteen year findings of the trial in Burma", *Bull. WHO* 63: 1069, 1985.

5) Convit J., "Immunotherapy with a mixture of *M. leprae* and BCG in different forms of leprosy and in Mitsuda negative contacts", *Intern. J. of Leprosy* 50: 415, 1982.

Vacuna anticolérica

Alberto César Manterola

El cólera es una enfermedad endemoepidémica producida por toxinas del *Vibrio cholerae* Grupo 1. De los tipos de germen conocidos el El Tor es el que ha producido los casos en los últimos años. Junto con la aparición de este tipo, la enfermedad comenzó un nuevo ciclo en el mundo, después de casi haber desaparecido; y en los últimos 20 a 25 años se extendió por los países del sur asiático (India especialmente), al este de Asia, Africa y sud de Europa y a las islas del sud de Asia y del Pacífico occidental. Ha habido también casos esporádicos en otros países europeos y en los Estados Unidos.

El hombre es el único reservorio conocido y a través de su materia fecal puede contaminar fuentes de agua y alimentos, los que transmiten la enfermedad.

Por esta razón están expuestos especialmente al cólera los habitantes de las zonas endémicas y los que viajan a esas zonas.

Agente inmunizante:

La vacuna anticolérica es una suspensión de bacilos muertos de *Vibrio cholerae*. La producida en la República Argentina y en otros países de América contienen 8.000 millones de bacilos por ml, formados por la mezcla en partes iguales de los subtipos Ogawa e Inaba. Se inactiva con fenol al 0.3%, el que también tiene efecto conservador.

Las personas que recibieron vacuna anticolérica y contra la fiebre amarilla al mismo tiempo, o con diferencias menores de tres semanas, tuvieron una elevación de título de anticuerpos al comienzo, aunque menor para los dos antígenos.

Por esta razón si hay que aplicar las dos vacunas conviene que se den con un intervalo mayor de tres semanas.⁽¹⁾⁽²⁾

Estudios serológicos e inmunológicos:

Después de una serie de dos vacunas se han encontrado reacciones serológicas positivas entre

el 50 y el 60% de los vacunados. Se detectan anticuerpos vibriocídicos; se requiere un tenor de 1/60 a 1/80 de estos anticuerpos para asegurar inmunidad. La resistencia antibacteriana dura de tres a seis meses, por lo que los individuos expuestos requieren revacunación cada seis meses.

Indicaciones y esquemas:

Las indicaciones de aplicación de vacuna anticolérica están actualmente muy controvertidas.⁽³⁾

Algunos países con cólera endémico exigen certificado de vacunación para autorizar el ingreso de viajeros.

Pero como la vacuna tiene una efectividad que no pasa del 60%, todo viajero debe tomar precauciones para no ingerir alimentos o líquidos que puedan estar contaminados; estas medidas son generalmente suficientes y es poco lo que agrega una vacunación anticolérica.

También se indica la aplicación de vacuna a los habitantes de zonas endémicas. Para que esta medida sea efectiva debe ir acompañada con educación para la salud sobre el cuidado de los alimentos y la disposición de las excretas.

La vacunación de los contactos íntimos de un caso de cólera no tiene por finalidad evitar el contagio directo, porque de haberse producido, la vacuna es tardía para prevenir la enfermedad. Se parte del concepto de que entre los contactos íntimos hay condiciones sanitarias semejantes y de que por lo tanto están en riesgo de adquirir enfermedad. Por lo tanto la vacunación de estos contactos debe evaluarse en relación con la permanencia de los factores de riesgo.⁽⁴⁾

Otro grupo al que se le aconseja la vacunación es el personal de laboratorios que tienen una exposición reiterada al *Vibrio cholerae*.

La vacunación anticolérica se aplica en forma intramuscular o subcutánea en dosis que varían con la edad:

6 meses a 4 años	0,2 ml
5 a 10 años	0,3 ml
más de 10 años	0,5 ml

Los menores de 6 meses no deben ser vacunados.

Se deben aplicar dos dosis con diferencia de siete a veintiocho días.

Para los viajeros y los contactos íntimos con un caso de cólera esta primera serie es suficiente. Si las condiciones que justifican la vacunación continúan, se debe hacer una revacunación cada seis meses, con las mismas dosis.

Si aparece un brote epidémico en una población, la vacuna se indicará en forma masiva junto con medidas de aislamiento digestivo de los pacientes, control de agua y alimentos. En ese caso una sola dosis es suficiente.

Reacciones

La vacuna puede producir:

- Reacciones locales; dolor, enrojecimiento y tumefacción de la zona de la inyección.
- Fiebre, malestar general durante uno o dos días. A veces diarrea de corta duración. En pocas oportunidades las reacciones son muy severas.

Una manera que se ha utilizado para disminuir las reacciones es aplicar la primera dosis de la serie por vía intradérmica a 0,2 ml; esto se puede practicar solo en los niños de 5 años y más y en los adultos.⁽⁵⁾

Contraindicaciones

No debe aplicarse la vacuna a personas con afecciones febriles agudas o crónicas graves, en especial enfermos cardíacos o renales.

Las personas ancianas o débiles deben ser vacunadas con precaución.

Tampoco se debe hacer revacunación a quienes tuvieron reacciones severas a las primeras dosis.

Estas contraindicaciones no son absolutas y ante una epidemia podrían dejarse a un lado.

Desarrollo de vacunas anticoléricas orales

En los últimos años se han llevado a cabo estudios de las toxinas coléricas, con lo que se han podido desarrollar vacunas anticoléricas por vía oral que están en

fase experimental. Se ha podido comprobar que en la molécula de la toxina hay seis subunidades de las cuales solo una es toxigénica; en cambio las otras solo aportan valor inmunogénico.

Entonces se da la posibilidad de aislar estas subunidades y utilizar solo las no toxígenas para vacunas.

Finkelstein⁽⁶⁾ elaboró una vacuna anticolérica por mutación química de la cepa El Tor, y consiguió aislar la fracción toxigénica de la no toxigénica. Se administró la vacuna por vía oral a voluntarios, los que en un 93% elevaron anticuerpos antitoxina colérica.

Svennerholm⁽⁷⁾ en Suecia también pudo separar las fracciones con filtrado sobre gel. La vacuna preparada de esta manera, administrada a voluntarios en forma intramuscular u oral, ha demostrado utilidad con una elevación de anticuerpos IgA intestinales en el 80% de los casos.

También se ha utilizado la ingeniería genética aislando los genes que inducen la formación de subunidades no toxigénicas. La vacuna preparada mediante este procedimiento se está aplicando por vía oral en forma experimental.⁽⁸⁾

Todas las nuevas vacunas requieren para su evaluación definitiva mayor experiencia en pequeños grupos y luego las pruebas epidemiológicas de campo, que demuestren que lo que sucede en el plano serológico logra evitar enfermedades en una población.

REFERENCIAS

- 1) Felsenfeld O., Wolf R.H., Dutta N.K., "Serological responses of Pates monkeys (*Errythrocebres patas*) to vaccination against cholera and yellow fever", *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 143: 548, 1973.
- 2) Gateff C., Dodin A., Wiart J., "Comparison des réactions sérologiques indintes par un vaccin anticholérique classique et une fraction vaccinante purifiée associés ou non au vaccin antiamaril", *Ann. Microbiol. (Paris)* 126: 231, 1975.
- 3) ACIP, "Cholera vaccine", *MMWR* 37: 617, 1988.
- 4) Sommer A., Khan M., Mosley W.H., "Efficacy of vaccination of family contacts of cholera cases", *Lancet* 1: 1230, 1973.
- 5) Philippines Cholera Committee, "A controlled field trial on the effectiveness of the intradermal and subcutaneous administration of cholera vaccine in the Philippines", *Bull. WHO* 49: 389, 1973.
- 6) Finkelstein R.A., "Current developments with cholera vaccines. Where do we do from here?", *Prog. Clin. Biol. Res.* 47: 133, 1980.
- 7) Svennerholm A.M., Sack O.A., Holmgren J., "Intestinal antibody responses after immunization with cholera B subunit", *Lancet* 1: 305, 1982.
- 8) Kaper J.B., Levine M.M., "Cloned cholera enterotoxin genes in study and prevention of cholera", *Lancet* 2: 1162, 1987.

20. VACUNAS EN INVESTIGACION Y DESARROLLO

Vacuna contra los rotavirus

Jorge Gómez

La gastroenteritis como problema en Salud Pública

En muchos países del mundo, especialmente en los que están en vías de desarrollo, la diarrea infantil constituye un importante problema sanitario por su alta morbilidad y mortalidad. En algunas regiones de estos países cuando una madre da a luz existe una considerable chance de que el niño fallezca antes de su primer año de vida, llegando a tasas de 200 muertes cada 1.000 niños nacidos vivos.⁽¹⁾ En esos casos por lo menos el 25% de las muertes son por enfermedad diarreica.⁽¹⁾

En mayo de 1978 la Organización Mundial de la Salud comenzó el Programa para el Control de Enfermedades Diarreicas cuyos objetivos fueron: a) reducir la mortalidad, por medio de programas de rehidratación oral y b) disminuir la morbilidad mediante el mejoramiento del suministro de agua y las condiciones sanitarias.⁽²⁾ El programa ha permitido conocer con cierta exactitud las implicancias de esta enfermedad en todo el mundo, donde se observan tasas de mortalidad promedio de 18 fallecimientos cada 1.000 niños, de los cuales 6,6 casos asociados a diarreas, lo que implica un 36% de todas las causas de muerte.⁽³⁾

Datos argentinos indican que durante el año 1982 hubo 22.053 casos de muerte por todas las causas en niños de 0-2 años, de los cuales el total de fallecimientos asociados a diarrea aguda fue de 1.943 casos, lo que implica un 6,8% de los mismos. Por otra parte, la proporción de pacientes de 0-4 años hospitalizados por diarrea (25.824) durante 1980, del total de pacientes hospitalizados (129.891), fue el 19,9%.⁽⁴⁾

Los niños debilitados por la interacción entre diarrea y malnutrición poseen un alto riesgo de morir prematuramente. La malnutrición grave a menudo pone en peligro la vida y presenta serios problemas en cuanto al tratamiento y la rehabilitación; además, produce profundos efectos negativos sobre la inmunidad y la resistencia a la infección. El deterioro de la inmunidad es en muchos casos la causa de la mayor frecuencia y la gravedad de las enfermedades infecciosas. Estas enfermedades, en particular la diarrea, pueden producir una mayor malnutrición y poner en marcha el ciclo vicioso de la malnutrición y la infección.⁽⁵⁾ El deterioro de las defensas del organismo contra la infección contribuye considerablemente a las tasas elevadas de mortalidad de lactantes y niños pequeños en los países en desarrollo.

Virus como agentes causales de gastroenteritis

En vista del gran porcentaje de gastroenteritis, y de que no se lograba aislar ninguno de los patógenos reconocidos como agentes causales de diarrea, desde comienzos de la década de 1940, se sospechó la etiología viral de la gastroenteritis aguda.

Antes del verano de 1972 no existía un virus que pudiera ser implicado como un agente etiológico importante de la gastroenteritis, pero a partir de dicha fecha, grupos de agentes virales fueron identificados como causantes de gastroenteritis aguda no bacteriana.

El primer virus relacionado con diarreas que se descubrió fue el agente Norwalk, y su hallazgo se debe a un brote de gastroenteritis originado en una

* Doctor en Bioquímica. Becario del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET). Laboratorio de Virología. Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez. Buenos Aires. Argentina.

escuela pública de Norwalk, Ohio, en 1968.⁽⁶⁾ Tanto adultos como niños fueron afectados y la enfermedad presentó un promedio de duración de 24 a 48 horas.

En 1973 Bishop y colaboradores, examinando biopsias de duodeno de niños con gastroenteritis, advirtieron que seis de los nueve casos estudiados presentaban gran número de partículas virales en las células epiteliales.⁽⁷⁾

La presencia de estas partículas virales coincidía con anormalidades histológicas y depresiones en el nivel de disacaridasas; luego de la recuperación de estos niños se restablecía la pared celular del duodeno y no se observaban virus.

Posteriormente estos mismos autores confirman los hallazgos, pero mediante el examen directo de heces clarificadas, hallazgos que además son confirmados por diversos autores.⁽⁸⁾⁽⁹⁾⁽¹⁰⁾⁽¹¹⁾⁽¹²⁾

A partir de todos estos datos se establece en forma fehaciente que en humanos este virus estaba asociado a diarrea. Sucesivos investigadores lo denominaron en forma variada, como orbivirus,⁽¹²⁾ reovirus-like agent, duovirus⁽⁹⁾ y rotavirus.⁽¹³⁾ Finalmente, el término "rotavirus" resultó ser el más popular, y fue aceptado en forma definitiva. La palabra rotavirus deriva del término latino "rueda", y se lo ha utilizado debido a que la cápside externa del virus presenta una definida forma circular, lo que le da su apariencia de llanta de una rueda con rayos que parten del centro del eje.⁽¹⁰⁾

A partir de 1975 se detecta y registra la presencia de rotavirus en numerosos lugares del mundo: Venezuela,⁽¹⁴⁾ Brasil,⁽¹⁵⁾ Sud Africa,⁽¹⁶⁾ Japón⁽¹⁷⁾ y Argentina.⁽¹⁸⁾

El período de incubación promedio para la infección por rotavirus tanto en niños como en adultos inoculados en forma experimental es de uno a tres días.⁽⁹⁾⁽¹²⁾ El comienzo de los síntomas está caracterizado por diarrea severa, vómitos y fiebre. Los vómitos son una de las características más comunes y particulares de la diarrea causada por los rotavirus en niños, si lo comparamos con la frecuencia de este síntoma en las diarreas de otros orígenes.⁽¹⁹⁾ La duración media de esta enfermedad está entre los cinco y ocho días.⁽¹⁷⁾ La concentración de partículas virales eliminadas en heces llega rápidamente a su pico máximo después que comienzan los síntomas y disminuye gradualmente hasta el noveno o décimo día.⁽²⁰⁾ La enfermedad usualmente es autolimitada, pero algunas recaídas pueden ocurrir.

Estudios de prevalencia indican una rápida adquisición de anticuerpos en sangre contra este virus, detectados por métodos inmunoenzimáticos (ELISA), en niños entre los 6 y los 24 meses. La gran mayoría de los adultos y niños mayores de 2 años

poseen estos anticuerpos⁽²¹⁾⁽²²⁾⁽²³⁾ los que pueden ser adquiridos tanto luego de una infección sintomática como asintomática, y se desconoce su tiempo de persistencia después de la infección o si tienen algún tipo de rol protectorio.⁽²⁴⁾

Aspectos moleculares de los rotavirus

El conocimiento de la biología molecular de los rotavirus ha resultado fundamental para el planeamiento de las estrategias destinadas a controlar o prevenir la enfermedad que produce. Esto se debe al conocimiento de la existencia de diversos serotipos, entre los cuales es muy posible que no haya protección cruzada, y a que además existen evidencias de que nuevos virus, producto de mutaciones espontáneas o recombinaciones, pueden aparecer en la naturaleza.

La propagación *in vitro* de los rotavirus humanos a altos títulos a partir de aislamientos clínicos se logró por primera vez en 1981 por Sato y colaboradores.⁽²⁵⁾ Ellos utilizaron una combinación de técnicas de cultivo de tejidos que por separado no habían dado resultado en el pasado. De todas formas, debido a la baja sensibilidad del método (50-90%), y lo laborioso que resulta, el cultivo de tejidos no ha llegado a utilizarse como método de diagnóstico.

Los rotavirus poseen un genoma que consiste en once fragmentos de ARN doble cadena. Es conocida la proteína que codifica cada fragmento y la función que cumplen muchas de estas proteínas. El patrón de los once fragmentos de ARN doble cadena, después de una electroforesis en gel de poliacrilamida, es el llamado electroferotipo. La utilidad de emplear la determinación de electroferotipos fue demostrada por primera vez por Espejo y colaboradores,⁽²⁶⁾ y posteriormente más de cien autores han publicado sus resultados sobre los electroferotipos de los rotavirus de todo el mundo. Lo mismo han demostrado por un lado la existencia de dos tipos de virus (electroferotipos "largo" y "corto"), cada uno con frecuencias muy dispares según el lugar donde se desarrollara el estudio; por otra parte se ha confirmado la gran variabilidad de este virus, dado el alto número de electroferotipos diferentes encontrados en cada uno de estos patrones mayores de corrida.⁽²⁷⁾⁽²⁸⁾ Obviamente la gran variabilidad genética de este virus tendría un profundo efecto en las estrategias a adoptar para el control de la patología por medio de vacunas.

Se describieron virus conocidos ahora con el nombre de "pararotavirus" o "rotavirus atípicos", que no tienen el antígeno común a todos los rotavirus, lo que les permitió pasar inadvertidos durante varios años, ya que no podían ser detectados por los métodos inmunológicos comunes. Finalmente fueron detectados mediante el análisis electroforético de su ARN, lo que es un buen ejemplo de la utilidad de esta metodología. Estos virus morfológicamente indistinguibles de los demás, tienen también once fragmentos de ARN doble cadena, aunque con un electroferotipo

distinto y característico.⁽²⁹⁾⁽³⁰⁾ Si bien en un principio los programas de desarrollo de vacunas sufrieron demoras, hasta que no se conoció la importancia epidemiológica de estos nuevos virus, hoy en día se sabe que son hallados en forma esporádica en humanos. La epidemia de gastroenteritis que ocurrió en miles de chinos adultos fue causada por uno de estos rotavirus atípicos;⁽³¹⁾ esto no hace más que confirmar los beneficios de realizar un control epidemiológico mediante la técnica de análisis electroforético.

Los rotavirus han sido clasificados según distintos antígenos en "grupos", "subgrupos", "serotipos" y "electroserotipos".⁽³²⁾⁽³³⁾ La clasificación en grupos se basa en el antígeno común que poseen la mayoría de los rotavirus, y que forma parte de la proteína VP6. A todos los que poseen este antígeno, y que además tienen una distribución de bandas característica en su electroferotipo (4:2:3:2), se los ubica dentro del grupo A que es el ampliamente mayoritario. Los que no poseen ese antígeno son los denominados rotavirus atípicos y se los clasifica en el grupo B o C según la distribución de bandas de su electroferotipo.

La clasificación en "subgrupos" se refiere a los virus del grupo A que son los hallados frecuentemente. Los subgrupos están definidos por un antígeno distinto que también se encuentra en la proteína VP6, el que puede ser detectado por ELISA o inmunoadherencia a glóbulos rojos (AIA) utilizando sueros absorbidos o, más recientemente, anticuerpos monoclonales. De acuerdo con esto, se han descrito los subgrupos I y II, y posiblemente exista un tercero.

Por último, la clasificación en serotipos también se refiere solo a los virus del grupo A. Los serotipos se determinan mediante métodos de neutralización en cultivo de tejidos, ensayo donde interviene fundamentalmente la glicoproteína denominada VP7. Por medio de anticuerpos monoclonales los rotavirus humanos han sido clasificados en cuatro serotipos.

Epidemiología de los rotavirus humanos

Los rotavirus humanos son uno de los principales agentes etiológicos de la gastroenteritis aguda en niños menores de 2 años de edad. En los países desarrollados este virus llega a provocar el 70% de las hospitalizaciones por diarrea aguda, con mortalidad baja. En cambio en los países en vías de desarrollo el porcentaje de internaciones provocado por este agente es menor por la importancia de otros patógenos: bacterias y parásitos; pero las tasas de morbilidad y mortalidad son elevadas. Se ha estimado que este virus provoca entre 164 a 393 millones de diarreas y cerca de 1 millón de muertes anuales en niños menores de 2 años de todo el mundo.⁽³⁴⁾⁽³⁵⁾

En la comunidad los niños son la principal fuente de diseminación de los rotavirus, aunque se han descrito casos en adultos que estaban en con-

tacto con niños. El virus se disemina de persona a persona a través de la vía fecal-oral. Se han descrito diversas epidemias causadas por aguas contaminadas con el agente.⁽³⁶⁾

En los países desarrollados, fundamentalmente, en climas templados, la diarrea causada por rotavirus tiene una marcada variación estacional con picos en los meses fríos del año.⁽³³⁾⁽³⁴⁾⁽³⁶⁾ No se ha observado una variación estacional tan marcada en los países en desarrollo, donde en general presenta características endémicas.⁽²⁸⁾⁽³³⁾⁽³⁴⁾⁽³⁶⁾

La diseminación intrahospitalaria del virus es un hecho frecuente, por personal médico o paramédico infectado en forma asintomática, o por materiales o manos contaminadas de personas no infectadas.⁽³⁷⁾

Las tasas de infección por rotavirus son similares en niños y adultos y similares también en lugares tan diversos como Bangladesh, los Estados Unidos o la Argentina.⁽³⁵⁾⁽³⁶⁾ Las diferencias en la incidencia de diarreas causadas por este virus estarían dadas por la distinta proporción de casos asintomáticos, lo que se debe atribuir a diferente capacidad de respuesta inmunológica de los individuos según la edad, el estado nutricional y también a la disponibilidad de cuidados médicos.

Por ello se observó que las poblaciones de mejores condiciones higiénico-sanitarias presentaban menores tasas de diarrea por rotavirus (0,29 casos por niño-año) que las que se describían con serias falencias higiénico-sanitarias (0,82 casos por niño-año). Sin embargo, los países en desarrollo presentan un menor porcentaje de diarreas causadas por este agente (10%) que los países desarrollados (donde alcanza hasta 40%) dado que en los primeros adquieren relevancia como agentes etiológicos de diarreas otros patógenos como los parásitos y las bacterias.⁽³³⁾⁽³⁴⁾⁽³⁶⁾

Se ha calculado el costo económico que produce la infección por rotavirus en los Estados Unidos; se estiman en 22.000 por año los niños hospitalizados por diarrea asociada a rotavirus durante los primeros 2 años de vida, con un costo total de 27 millones de dólares y un total de 2 millones de casos por año en niños menores de 2 años, con un costo promedio de 85 dólares cada uno para los que requieren algún tipo de asistencia médica; los costos anuales superan por lo tanto los 50 millones de dólares.⁽³⁸⁾⁽³⁹⁾

En países en desarrollo no existen estimaciones de este tipo. En la Argentina, en un estudio prospectivo se detectó una tasa de incidencia de 0,13 casos por niño-año, con un 12,5% de hospitalización. Si estas cifras se aplicaran a los 1,3 millones de niños menores de 2 años habría casi 170.000 casos de diarrea por rotavirus por año, con 21.000

hospitalizados y el costo podría estimarse en no menos de 6 millones de dólares anuales.⁽⁴⁰⁾

Finalmente, teniendo en cuenta las altas tasas de mortalidad y morbilidad que presenta la diarrea aguda en la población, que parte fundamental de estos casos están causados por los rotavirus humanos, así como los altos costos que provoca, y la existencia de posibilidades reales de realizar un control efectivo de esta patología, podemos afirmar que las diarreas en general y las diarreas por rotavirus en particular, deben ser consideradas prioritarias dentro de un programa de salud. Para ello existe una amplia gama de medidas posibles, desde promover la asistencia primaria de la salud (lo que incluye programas de rehidratación oral), mejorar las condiciones sanitarias del medio ambiente, la higiene personal y la educación de las poblaciones con mayor riesgo, hasta promover la investigación en el área, lo que incluye el desarrollo o la búsqueda de vacunas efectivas.

Vacunas de rotavirus en experimentación

Aunque se han desarrollado varias vacunas para rotavirus diferentes, que van desde las convencionales, realizadas con virus humano y cultivo de tejidos, hasta las vacunas inactivadas mediante técnicas de biología molecular, las más promisorias y avanzadas desde el punto de vista de su evaluación clínica están basadas en la vieja idea de Edward Jenner en 1798 para la vacunación contra la viruela: utilizar como antígeno inmunizante un virus relacionado pero de huésped distinto.⁽⁴¹⁾ Diversos estudios sugirieron la utilidad teórica de la idea de Jenner para la vacuna de rotavirus, pero uno de los más importantes fue la demostración de que tanto los rotavirus humanos como los de origen animal compartían el antígeno común de grupo que se encuentra en la mayor proteína de la cápside interna (VP6), codificada por el segmento 6 del ARN doble cadena del virus.⁽⁴²⁾

Vacunas heterólogas

Se han desarrollado tres vacunas mediante virus vivo atenuado de huésped heterólogo, que han sido evaluadas como vacunas orales en niños. Dos de ellas fueron obtenidas mediante rotavirus bovinos atenuados (RIT/4237, WC 3).

La dosis utilizada varía entre 107-108 UFP, suministradas en forma oral. Este virus atenuado se multiplica en intestino humano, con excreción viral muy baja o nula; no se han observado efectos colaterales en ninguno de los estudios. La vacuna RIT 4237 ha sido la

más evaluada hasta el día de hoy. Dos estudios de esta vacuna en Finlandia en niños mayores de 6 meses han demostrado que una o dos dosis inducen una protección parcial similar contra todas las diarreas por rotavirus y una protección sustancial contra la diarrea severa debida al serotipo 1 de los rotavirus.⁽⁴³⁾⁽⁴⁴⁾ Por otra parte, la vacuna no redujo el número de diarreas leves causadas por este agente, aunque sí brindó una protección significativa contra los casos más graves. Por lo tanto en estos estudios la vacuna resultó más efectiva en modificar la severidad de la enfermedad que en prevenirla.

En una comunidad indígena de los Estados Unidos una única dosis de esta vacuna dada a niños de 2-6 meses de edad brindó protección contra la diarrea por rotavirus de los serotipos 1, 2 y 4 luego de un seguimiento de dos años.⁽⁴⁵⁾

Cuando se probó esta vacuna (RIT/4237) en países en desarrollo los resultados fueron menos consistentes. Resultados negativos fueron obtenidos en Rwanda donde una dosis de la vacuna fue suministrada a niños de 2-5 meses de edad a los que se estudió hasta cuatro meses después de la vacunación.⁽⁴⁶⁾⁽⁴⁷⁾

Otro estudio en Gambia, con tres dosis de la vacuna RIT/4237 a niños de 2 a 6 meses de edad, durante una epidemia causada por rotavirus del serotipo 2, demostró solo un 33% de protección contra el virus.⁽⁴⁸⁾ Un estudio recientemente completado en Perú brindó resultados intermedios entre aquéllos observados en países desarrollados y Gambia.⁽⁴⁵⁾ No se observó protección contra una primera epidemia causada por rotavirus del serotipo 2 pero sí contra una segunda epidemia causada por rotavirus serotipo 1. En total se obtuvo un 75% de protección contra la diarrea severa, pero solo en los niños que recibieron tres dosis de esta vacuna. Por lo tanto, esta vacuna RIT/4237 demostró ser segura pero brinda solo protección parcial contra la enfermedad causada por los rotavirus, por lo que su fabricación ha sido suspendida.

Un único estudio se ha llevado a cabo con la vacuna a virus bovino atenuado WC-3 en los Estados Unidos, donde se observaron buenos resultados al dar una única dosis a niños entre 3 y 12 meses de edad.⁽⁴⁹⁾

Una tercera vacuna, a virus vivos (RRV-1 o también MMMV-18006) fue desarrollada a partir de un rotavirus de mono atenuado mediante pasajes en cultivo de tejidos.⁽⁵⁰⁾

Provoca una respuesta de anticuerpos más vigorosa que la RIT/4237, y la dosis requerida es mucho menor (usualmente 10 UFP); el virus se multiplica efectivamente en el huésped por lo que se utiliza una única dosis. Se han observado reacciones febriles cortas y leves en 20 a 30% de los niños de entre 2-4 meses de edad en estudios en Finlandia y los Estados Unidos, pero estas reacciones fueron infrecuentes en niños de 1 a 4 meses de edad en Venezuela. Otra ventaja potencial de esta vacuna sobre las cepas bovinas es que el antígeno neutralizante de su proteína VP7 es idéntico al rotavirus humano serotipo 3.⁽⁵¹⁾⁽⁵⁷⁾

El primer estudio con la vacuna RRV-1 se realizó en Suecia, donde se dio una única dosis de 10 UFP por vía oral a niños de 5-12 meses de edad.⁽⁵³⁾ La

vacuna indujo protección contra todas las diarreas por rotavirus en un 45 % de los casos y contra la diarrea severa en un 80% de los casos. En este estudio la mayoría de los rotavirus fueron del serotipo 1. Esta dosis de vacuna no fue utilizada posteriormente por la alta tasa de reacciones febriles observada en los vacunados. Se realizaron otros dos estudios, con una dosis menor de vacuna (10 UFP) y en niños menores, en Finlandia y los Estados Unidos, donde se observaron tasas de protección significativamente menores. Los serotipos prevalentes en estos estudios fueron el 1 y el 4. Otro estudio en una población de bajas condiciones socioeconómicas de los Estados Unidos demostró que la vacuna no indujo protección contra los rotavirus prevalentes en dicha población con serotipos 1, 2 y 4.⁽⁵¹⁾⁽⁵²⁾⁽⁵⁴⁾⁽⁵⁵⁾

Finalmente en un estudio en Venezuela⁽⁵⁶⁾⁽⁵⁷⁾ en niños entre 1 a 10 meses de edad, la vacuna indujo protección contra todas las diarreas por este virus en un 60% de los casos y contra la diarrea severa en un 90% de los casos. La protección fue tan buena en los niños de 1 a 4 meses como en los niños mayores, lo que resulta importante dada la epidemiología de este virus que es más grave en los lactantes pequeños. Los resultados de este estudio fueron significativamente mejores que los anteriores debido a que el rotavirus prevalente en esta población era del serotipo 3, similar al de la vacuna RRV-1. Estos resultados sugieren que la protección evocada por la vacuna RRV-1 es mayoritariamente serotipo específica. De todas formas, esta protección es sustancialmente dirigida contra la enfermedad grave causada por los rotavirus y es alcanzada con una única dosis por vía oral de la vacuna RRV-1, aun en niños que tienen meses de vida.

Esto implica que una buena protección clínica contra la diarrea causada por los 4 serotipos de rotavirus humano se puede lograr mediante una vacuna que induzca anticuerpos neutralizantes contra cada uno de estos serotipos.

Vacunas recombinantes entre rotavirus humano y de mono Rhesus

Se han desarrollado vacunas recombinantes entre rotavirus de mono y humanos, que incorporan en la cepa RRV-1 el segmento genético de los rotavirus humanos que codifica para la síntesis de la glicoproteína VP7, específica de cada uno de los otros serotipos de rotavirus humano: 1, 2 y 4. De esta forma se ha logrado obtener cepas del virus RRV-1 con la proteína VP7 del rotavirus humano serotipo 1, 2 o 4 respectivamente.⁽⁵⁸⁾ Estas tres recombinantes sumadas a la cepa original RRV-1, cuya VP7 es similar al serotipo 3 humano, brindan una vacuna tetravalente que podría producir inmunidad contra cada uno de los 4 serotipos de rotavirus humano descritos. Actualmente se están realizando estudios de estas vacunas recombinantes en Finlandia y Perú y están previstos otros estudios en Birmania, Brasil, India, Israel y Tailandia.⁽⁴⁵⁾

Otras vacunas de rotavirus

Con bases teóricas distintas se han desarrollado vacunas alternativas para rotavirus en Australia, Nueva Zelanda y los Estados Unidos. Se han clonado en células procariotes y eucariotes los segmentos genéticos de los rotavirus, con la idea de desarrollar una forma de producir grandes cantidades de antígeno de rotavirus para ser utilizada como vacuna inactiva, o al clonarlo en *E. coli*, para desarrollar una vacuna viva potencial basada en una *E. coli* que colonice el intestino y elabore antígenos de rotavirus protectivos. Se ha logrado la expresión de antígenos de VP7 en *E. coli*, pero no en forma de que éstos elaboren anticuerpos neutralizantes. En cambio en Nueva Zelanda se logró expresión de antígenos de VP7 en células eucariotes, utilizando el virus vaccinia como vector, y en este caso la proteína VP7 fue inmunogénica. En los Estados Unidos también se ha logrado la expresión de antígenos de rotavirus, mediante el cultivo en células de insecto utilizando como vector un baculovirus.⁽⁴⁵⁾

Tal vez ninguna de todas las que se han nombrado sea la vacuna ideal para rotavirus, aunque se han obtenido importantes adelantos en un período relativamente corto (hace solo catorce años que los rotavirus humanos fueron descubiertos por primera vez). Probablemente pasen algunos años más antes de que se pueda contar con una vacuna eficiente para realizar inmunizaciones masivas. De todas formas los datos obtenidos hasta el día de hoy son alentadores.

Esquemas de inoculación

Un objetivo a cumplir por cualquier esquema de vacunación que se desarrolle es la vacunación en los primeros meses de vida para lograr una rápida protección contra este agente que afecta a niños muy pequeños. El número de dosis necesario estará relacionado con la vacuna que se utilice y, por lo tanto, también lo estará el esquema definitivo de vacunación. De todas formas, algunas de las variables involucradas pueden ser discutidas.

Puesto que los rotavirus son susceptibles a los ácidos, se deberá proteger a las vacunas orales a virus vivos en su pasaje a través del estómago mediante soluciones *buffer* como el bicarbonato.⁽⁵⁹⁾ De todas formas, la administración de una solución de bicarbonato junto con la vacuna sería un procedimiento poco práctico y aumentaría los costos. Este factor deberá ser estudiado para la vacuna RRV-1 y para las vacunas recombinantes.

Algún tipo de resistencia a los ácidos sería una ventaja práctica importante para cualquier vacuna oral atenuada. Por otra parte, el amamantamiento podría aumentar la potencia de la vacuna, debido a su acción *buffer* en el estómago. Por el contrario, el amamantamiento también podría inhibir a la vacuna mediante anticuerpos antirrotavirus o inhibidores

inespecíficos. Cualquier impedimento en la captación de la vacuna mediado por la leche materna complicaría su utilización en lactantes y reduciría su aceptación.

Otro parámetro a tener en cuenta es que sería conveniente (en muchos países, esencial) administrar la vacuna oral de rotavirus junto con la vacuna oral de polio. La administración de dos vacunas orales a virus vivo que contienen cuatro o más cepas que deberán replicarse en el intestino delgado podría dar como resultado interferencias mutuas. Algún tipo de interferencia se ha observado en un estudio reciente al administrar la vacuna Sabin y la RIT 4237.⁽⁶⁰⁾ Si esto se confirma, esta interferencia invalidaría cualquier vacuna oral de rotavirus de una única dosis. Deberá evaluarse si esta interferencia aparente puede ser evitada mediante dosis repetidas de una vacuna combinada.

Lo ideal sería lograr una vacunación eficiente con una única dosis, con o sin combinación con vacuna antipoliomielítica.

La posibilidad de que algunos de estos impedimentos exista fue sugerida por un estudio llevado a cabo en Perú con la vacuna RIT 4237.⁽⁴⁵⁾⁽⁵⁹⁾ En este estudio, tres dosis protegieron más que dos, y dos más que una única dosis, lo que sugiere que uno o dos inóculos de la vacuna no son suficientes para producir la infección en algunos niños, que se necesitan más dosis para optimizar las chances de infectar e inmunizar el intestino. De ser necesarias dosis múltiples, éstas deberían compatibilizarse con los esquemas de vacunación ya existentes, pues de otra forma su aceptación sería dificultosa.

La edad óptima para la vacunación depende del grupo de edad que presenta mayor riesgo a la enfermedad, así como de la potencia y la seguridad de la vacuna en relación con la edad. En los países en desarrollo con climas tropicales o templados y con casos de diarrea por rotavirus durante todo el

año, una proporción importante de ellos ocurren en los niños menores de 6 meses de edad. En cambio, en los países desarrollados, con un clima templado y picos estacionales, se observa mayor proporción de diarreas por rotavirus entre los 6 y los 24 meses de edad.

Finalmente existe desacuerdo sobre la utilización de una vacuna de rotavirus que solo atenúe los síntomas más que elimine la gastroenteritis por rotavirus, particularmente cuando el uso de las terapias de rehidratación oral se están expandiendo tan rápidamente en todo el mundo. Algunos expertos creen que cualquier vacuna exitosa para rotavirus no solo debe reducir las tasas de diarreas causadas por este virus, sino que debe reducir la tasa total de diarreas. Sería difícil explicar la utilidad de una vacuna contra la diarrea en la población si, luego de vacunado, ese niño adquiere la patología por cualquier otro germen. En este sentido, un "Programa de Inmunizaciones" de la Organización Mundial de la Salud tiene como objetivo para 1990 comenzar a vacunar a los niños contra los seis patógenos más importantes: rotavirus, cólera, fiebre tifoidea, *Shigella* y *E. coli* enteropatógena y enterotoxigénica. Muchas de estas vacunas se encuentran en una etapa avanzada de su desarrollo.⁽⁶¹⁾

Por último, el Programa para el Control de Enfermedades Diarreicas de la Organización Mundial de la Salud ha advertido que la vacunación podría brindar un falso sentido de seguridad en los vacunados, sentimientos de "tarea cumplida" y complacencia en las autoridades de Salud, quienes consecuentemente podrían descuidar las medidas de precaución y control más efectivas, como ser el mantenimiento de las condiciones higiénico-sanitarias del medio ambiente y la educación de las poblaciones con mayor riesgo de contraer esta patología. Estas medidas deberán considerarse siempre prioritarias dentro de un esquema lógico de control de esta patología, a pesar del desarrollo y la utilización de vacunas eficientes.

REFERENCIAS

- 1) Organización de las Naciones Unidas, *Population Bulletin of the United Nations*, núm. 14, 1982. U.N., Nueva York, 1982.
- 2) Organización Mundial de la Salud, *Development of a programme for Diarrheal Diseases Control: Report of an advisory group*, (Ginebra 2-5 May, 1978), *WHO/DDC/78.1*
- 3) Organización Mundial de la Salud, "Interim Programme Report", 1986. *Programme for Control of Diarrheal Diseases. WHO/CDD/87.26*
- 4) Barbato A., Dirección Nacional de Maternidad e Infancia. Ministerio de Salud y Acción Social, Argentina. Comunicación personal.
- 5) Chandra R.K., Newberme P.M., *Nutrition, immunity and infection: Mechanism of interaction*. Nueva York, Plenum, 1977.
- 6) Adler J.L., Zickl R., "Winter Vomiting Diseases", *J. Infect. Dis.* 119:668, 1969.
- 7) Bishop R.F., Davidson G.P., Holmes I.H. *et al.*, "Virus particle in epithelial cells of duodenal mucosa from children with acute non-bacterial gastroenteritis", *Lancet* 2: 1281, 1973.
- 8) Bishop R.F., Davidson G.P., Holmes I.H. *et al.*, "Detection of a new virus by electron microscopy of fecal extracts from children with acute gastroenteritis", *Lancet* 1: 149, 1974.
- 9) Davidson G.P., Bishop R.F., Townley I.H. *et al.*, "Importance of a new virus in acute sporadic enteritis in children", *Lancet* 1: 242, 1975.
- 10) Flewett T.H., Bryden A.S., Dantes H. *et al.*, "Relation between viruses from acute gastroenteritis of children and newborn calves", *Lancet* 2: 61, 1974.
- 11) Kapikian A.A., Kim A.W., Wyatt R.G. *et al.*, "Reovirus-like agent in stools. Association with infantile diarrhea and development of serological tests", *Science* 185: 1049, 1974.
- 12) Middleton P.J., Szymansky M.T., Abott G. *et al.*, "Orbivirus acute gastroenteritis of infancy", *Lancet* 1: 1241, 1974.
- 13) Bryden A.S., Dantes H.A., Hadley R.E. *et al.*, "Rotavirus enteritis in the West Midlands during 1974", *Lancet* 2: 241, 1975.
- 14) Esparza J., Gil P., "A study of ultrastructure of human rotavirus", *Virology* 91: 141, 1978.
- 15) Baldacci E.R., Candéas J.A.N., Brevingheri J.C. *et al.*, "Etiología viral e bacteriana de caso de gastroenterite infantil: uma caracterização clínica", *Rev. Saúde Publ. S. Paulo* 13: 47, 1979.
- 16) Schoub B.D., Koornhof H.J., Lecastás G. *et al.*, "Viruses in acute summer gastroenteritis in infants", *Lancet* 1: 1093, 1975.
- 17) Konno T., Suzuki H., Imai A. *et al.*, "Reovirus-like agent in acute epidemic gastroenteritis in Japanese", *J. Infect. Dis.* 135: 259, 1977.
- 18) Lombardi G.H., Raseto A.M., Stamboulían D., Barrera Oro J.G., "Viruses of infantile gastroenteritis in Argentina", *Lancet* 2: 1131, 1975.
- 19) Rodríguez W.J., Kim H.W., Arrobia J.O. *et al.*, "Clinical features of acute gastroenteritis associated with human reovirus-like agent in infants and young children", *J. Pediatr.* 91: 188, 1977.
- 20) Nagayoshi S., Yamaguchi H., Ichikawa T. *et al.*, "Changes of the rotavirus concentration in faeces during course of acute gastroenteritis as determined by the immune adherence hemagglutination test", *Eur. J. Pediatr.* 134: 99, 1980.
- 21) Black R.E., Brown K.H., Becker S. *et al.*, "Acquisition of serum antibody to Norwalk and rotavirus in relation to diarrhea in a longitudinal study of young children in rural Bangladesh", *J. Infect. Dis.* 145: 483, 1982.
- 22) Blacklow N.R., Echeverría P., Smith D.H., "Serological studies with reovirus-like agent", *Infect Immun.* 13: 1563, 1976.
- 23) Echeverría P., Blacklow N.R., Cukor G. *et al.*, "Rotavirus as a cause of severe gastroenteritis in adults", *J. Clin. Microbiol.* 18: 663, 1983.
- 24) Kapikian A.Z., Wyatt R.G., Levine M.M. *et al.*, "Oral administration of human rotavirus to volunteers: induction of illness and correlates of resistance", *J. Infect. Dis.* 147: 95, 1983.
- 25) Sato K., Inaba Y., Shinozaki T. R. *et al.*, "Isolation of human rotavirus in all cultures: brief report", *Arch. Virol.* 69: 155, 1981.
- 26) Espejo R.T., Calderón E., González N. *et al.*, "Distinct reovirus-like agent associated with acute infantile gastroenteritis", *J. Clin. Microbiol.* 6: 502, 1977.
- 27) Estes M.K., Graham D.Y., Dimitrov D.H., "The molecular epidemiology of rotavirus gastroenteritis", *Progress in Medical Virology*. 29: 1, 1984.
- 28) Gómez J.A., Biscotti E.L., Bercovich J.A., Grinstein S., "Epidemiology of human rotavirus in Argentina as determined by rRNA genome electrophoresis", *Intervirology* 26: 174, 1986.
- 29) Rodger S.M., Bishop R.F., Holmes I.H., "Detection of a rotavirus-like agent associated with diarrhea in an infant", *J. Clin. Microbiol.* 16: 724, 1982.
- 30) Smodgrass D.R., Herning A.J., Campbell I. *et al.*, "Comparison of atypical rotavirus from calves, piglets, lambs and man", *J. Gen. Urology* 65: 909, 1984.
- 31) Hung T., Chen G., Wang C. *et al.*, "Waterborne outbreak of rotavirus diarrhea in adults in China caused by a novel rotavirus", *Lancet* 1: 1139, 1984.
- 32) Estes M.K., Graham D.Y., Petrie B.L., "Antigenic Structure of rotavirus. Immunochimistry of viruses. The basis of serodiagnosis and vaccines", Ed. M.H.V. van Regenmortel y A.R.Neurath, *Elsevier Science Publishers B.V.*, 1985. Nueva York.
- 33) Estes M.K., Palmer E.L., Obijeski J.F., "Rotaviruses. A review. *Curr. Trop. Microbiol.*, *Immunol.* 105: 123, 1983.
- 34) Simhon A., "Virología de los rotavirus y epidemiología de la diarrea por rotavirus", *Bol. Of. Sanit. Panam.* 98: 295, 1985.
- 35) Raymond C.A., "Experimental rotavirus vaccine passes first test; Eventual goal: Immunize newborns against most prevalent cause of life-threatening diarrhea", *JAMA* 258: 12, 1987.
- 36) Cukor G., Blacklow N.R., "Human Viral Gastroenteritis", *Microbiol. Rev.* 48: 157-179, 1984.
- 37) Canc R., Mohan K., Thouless M., Corey L., "Nosocomial transmission of rotavirus infection", *Pediatr. Infect. Dis. J.* 7:103, 1988.

- 38) Rodriguez W.J., Kim H.W., Brandt C.D. *et al.*, "Rotavirus gastroenteritis in Washington DC area", *Am. J. Dis. Child.* 134: 777, 1980
- 39) Koopman J.S., Turkish V.J., Monto A.S. *et al.*, "Patterns and ethiology of diarrhea in three clinical settings", *Am. J. Epidemiol.* 119: 114, 1984.
- 40) Gómez J., Bercovich J., Biscoti E. *et al.*, "Diarrhea por rotavirus: Estudio prospectivo de 49 familias del Partido de Avellaneda, Provincia de Buenos Aires", *Arch. Arg. Pediatr.* 85: 139, 1987.
- 41) Langer W.L., "Immunization against smallpox before Jenner", *Sci. Am.* 234: 112, 1976.
- 42) Flewett T.H., Bryden A.S., Danies H. *et al.*, "Relation between viruses from acute gastroenteritis of children and new born calves", *Lancet* 2: 61, 1974.
- 43) Vesikari T., Isolauri E., Delem A. *et al.*, "Protection of infants against rotavirus diarrhea by RIT 4237 attenuated bovine rotavirus strain vaccine", *Lancet* 1: 977, 1984.
- 44) Vesikari T., Isolauri E., Delem A. *et al.*; "Clinical efficacy of the RIT 4237 live attenuated bovine rotavirus vaccine in infants vaccinated before a rotavirus epidemic", *J. Pediatric.* 107: 189, 1985.
- 45) World Health Organization, Sixth Programme report 1986-1987. *wno/CDD/88.28*, 61, 1988.
- 46) De Mol P., Zissis G., Butzler J.P. *et al.*, "Failure of life attenuated oral rotavirus vaccine", *Lancet* 2: 108, 1986.
- 47) Senturia Y.D., Peckham C.S., Cordery M. *et al.*, "Live attenuated oral rotavirus vaccine", *Lancet* 2: 1091, 1987.
- 48) Hanlon P., Marsh V., Shenton F. *et al.*, "Trial of an attenuated bovine rotavirus vaccine (RIT 4237) in Gambian infants", *Lancet* 1: 1342, 1987.
- 49) Clark H.F., Furukawa T., Bell L.M. *et al.*, "Immune response of infants and children to low-passage bovine rotavirus (Strain WC3)", *Am. J. Dis. Child.* 140: 350, 1986.
- 50) Kapikian A.Z., Midhun K., Hoshino Y. *et al.*, "Rhesus rotavirus: a candidate vaccine for prevention of human rotavirus diseases", en: Lerner R.A., Chanock R.M., Brown F. (editores), *Vaccines 85. Molecular and chemical basis of resistance to parasitic, bacterial, and viral diseases.* Nueva York: Cold Spring Harbor Laboratory: 357, 1985.
- 51) Anderson E.L., Belshe R.B., Bartram J. *et al.*, "Evaluation of Rhesus rotavirus vaccine (MMU 18006) in infants and young children", *J. Infect. Dis.* 153: 823, 1986.
- 52) Lososky G.A., Rennels M.B., Kapikian A.Z. *et al.*, "Safety, infectivity, transmissibility and immunogenicity of rhesus rotavirus vaccine (MMU 18006) in infants", *Pediatr. Infect. Dis.* 5: 25, 1986.
- 53) Vesikari T., Kapikian A.Z., Delem A., Zissis G., "A comparative trial of rhesus monkey (RRV-1) and bovine (RIT 4237) oral rotavirus vaccines in young children", *J. Infect. Dis.* 153: 832, 1986.
- 54) Kapikian A.Z., Hoshino Y., Flores J. *et al.*, "Alternative of vaccines and drugs against diarrhea, 11 th", Nobel Conference, Estocolmo 1985, editado por J. Holmgren, A. Lindberg, R. Mollby. Lund, Sweden, Studentlitteratur, pp. 192, 1986.
- 55) Rennels M.B., Lososky G.A., Shindledecker C.L. *et al.*, "Immunogenicity and reactogenicity of lowered doses of rhesus rotavirus vaccine strain MMU 18006 in young children", *Pediatr. Infect. Dis.* 6: 260, 1987.
- 56) Flores J., Pérez-Schael I., Gonzalez M., Garcia D. *et al.*, "Protection against severe rotavirus diarrhea by rhesus rotavirus vaccine in venezuelan infants", *Lancet* 1: 882, 1987.
- 57) Pérez-Schael I., González M., Daovo N. *et al.*, "Reactogenicity and antigenicity of the rhesus rotavirus vaccine in venezuelan children", *J. Infect. Dis.* 155: 334, 1987.
- 58) Midhun K., Greenberg H.B., Hoshino Y., Kapikian A.Z. *et al.*, "Reassortant rotaviruses as potential live rotavirus vaccine candidates", *J. Virol.* 53: 949, 1985.
- 59) Edelman R., "Perspective on the development and deployment of rotavirus vaccines", *Pediatr. Infect. Dis.* 6: 704, 1987.
- 60) Vodapija I., Baklaic Z., Ulatkovic R. *et al.*, "Combined vaccination with live oral polio vaccine and the bovine rotavirus RIT 4237 strain", *Vaccine* 4: 233, 1986.
- 61) World Health Organization, Report of the ninth meeting of the technical advisory group. *wno/CDD/88.29*, pp 11, 1988.

Vacuna contra el dengue

María Isabel de Moraes Pinto* y

Calil Kairalla Farhat**

El dengue ya era conocido en su forma clásica desde hace más de un siglo⁽¹⁾ y su reconocimiento en su forma hemorrágica en Filipinas en 1953 y en Tailandia en 1958, vino a modificar la idea de que se trataba de una enfermedad benigna, no grave.⁽²⁾

El virus y el vector

El agente etiológico del dengue es un virus perteneciente al grupo de los Flavivirus y a la familia Togaviridae.

Su genoma está constituido por ARN envuelto por una nucleocápside, la que a su vez se encuentra dentro de un envoltorio lipoproteico. Actualmente se conocen cuatro tipos serológicos distintos del virus.⁽³⁾

Se transmite de persona a persona por su principal vector, el mosquito *Aedes aegypti* hembra, aunque algunos brotes de dengue han sido atribuidos a otros vectores como el *Aedes albopictus*, *Aedes polynesiensis* y varias especies del complejo *Aedes scutellaris*.⁽¹⁾

A raíz de la infección por el virus de dengue, pueden ocurrir cuatro formas clínicas:⁽¹⁾⁽⁴⁾ a) infecciones subclínicas, inaparentes; b) cuadros febriles indiferenciados de inicio brusco; c) el cuadro clásico del dengue o d) la fiebre de dengue hemorrágica.

El cuadro clásico del dengue se caracteriza por escalofríos, fiebre, cefaleas, mialgias, artralgias y dolor retroocular. En la fiebre de dengue hemorrá-

gica, además de la sintomatología mencionada, están también presentes hepatoesplenomegalia y fenómenos hemorrágicos; en casos extremos puede ocurrir falla circulatoria, denominada el shock del dengue.

El dengue en el mundo

Actualmente el dengue ocurre en forma endemoepidémica en el sudeste asiático y en América.⁽⁴⁾ La aparición inicial de formas graves ocurrió en Asia en la década del '50, y en América en los años '70.⁽²⁾⁽⁵⁾ Es posible identificar un mismo patrón de evolución de la dolencia en los dos continentes.⁽¹⁰⁾

La expansión de la distribución de los vectores durante y después de la Segunda Guerra Mundial en Asia y el fracaso de la erradicación del *Aedes aegypti* en América, llevó a un aumento de la circulación de múltiples serotipos del virus del dengue.⁽⁶⁾⁽⁷⁾ Esto hizo que muchas personas tuvieran infecciones sucesivas por serotipos diferentes.

Esta situación, además de explicar la endemidad del dengue en muchos países de los dos continentes, también justificaría la fisiopatología sugerida para las formas graves: una segunda infección por un serotipo diferente del virus llevaría a un cuadro más grave, hemorrágico, debido al fenómeno de exacerbación de la respuesta inmunológica dependiente de los anticuerpos. Algunos investigadores consideran que la forma hemorrágica podría ser dependiente de factores propios del huésped o de variantes virales con mayor potencial patogénico.⁽⁵⁾

* Posgraduada del curso de Infectología Pediátrica de la Escola Paulista de Medicina. San Pablo, Brasil.

** Profesor titular y jefe de Infectología Pediátrica de la Escola Paulista de Medicina. San Pablo, Brasil.

El hecho es que el número de casos de dengue va aumentando. En los países americanos de 25.216 casos en 1983 se pasó a 88.750 casos en 1986.

Si bien la mayoría de los casos se manifiestan en su forma clásica, en el continente americano también aumenta el número de formas hemorrágicas.⁽⁸⁾

La situación es aún más preocupante si se tiene en cuenta que, según estudios seroepidemiológicos en Brasil y Puerto Rico, el número real de infectados es muchas veces mayor que los casos notificados.⁽⁸⁾

Medidas de control del dengue

Actualmente, el único medio de controlar el dengue es la vigilancia y erradicación del mosquito vector.⁽¹⁾ Si bien se llevó a efecto con éxito en la epidemia de 1981 en Cuba,⁽⁹⁾ el control del vector no siempre es totalmente factible.

En vista de eso, la inmunización contra el dengue se impone como meta a ser conseguida en el futuro. Esta necesidad se torna más apremiante si se considera el creciente número de casos con manifestaciones hemorrágicas aparecidos en los últimos años.

Vacuna contra el dengue

Los progresos en la investigación de una vacuna contra el dengue han sido lentos debido a algunas características propias del virus:⁽¹⁾

1) Aunque discutido por algunos autores⁽⁵⁾⁽¹⁰⁾ se admite que un segundo episodio de dengue por serotipo diferente del primer episodio aumenta el riesgo de formas hemorrágicas. A raíz de esto una vacuna debería conferir protección contra los cuatro serotipos conocidos.

2) Como el virus crece en forma muy lenta en el laboratorio, se torna impracticable la producción de una vacuna con virus inactivados a partir de cultivo de tejidos.

3) No se conocen los factores de virulencia. No hay marcadores absolutos *in vitro* que se correlacionen con la atenuación del virus.

4) No hay un modelo animal para la enfermedad, de modo que solo es posible evaluar la atenuación del virus a través de la administración de vacunas en voluntarios humanos.

Idealmente una vacuna contra el dengue debería tener las siguientes características:⁽¹¹⁾

a) Poder aplicarse a niños de 6 meses a 1 año de edad.

b) Inducir seroconversión en no menos del 95% de los vacunados.

c) Producir inmunidad duradera contra los cuatro serotipos simultáneamente.

d) Causar poco o ningún efecto colateral.

Actualmente hay dos grupos de investigadores que están desarrollando vacunas contra el dengue del tipo de virus vivos atenuados. 1) el grupo del Instituto de Investigaciones de Walter Reed, en los Estados Unidos y 2) el equipo del doctor Natth Bhamrapravati, en Tailandia.

El primero utiliza células de primate para el cultivo de virus y el segundo células de riñón. Otras diferencias entre los dos grupos de investigación son los métodos de selección de virus atenuados para ser usados en las vacunas.⁽¹²⁾

Ambos grupos han probado vacunas monovalentes para averiguar su seguridad e inmunogenicidad. El próximo paso será realizar estudios con vacunas polivalentes.

En el Instituto Walter Reed se ha desarrollado una vacuna, la PR-159/S-1 con un virus del serotipo 2 que mostró ser fenotípicamente estable y que estimula anticuerpos neutralizantes en niveles satisfactorios. Una característica interesante de esta vacuna es que los individuos que ya tenían anticuerpos contra la fiebre amarilla desarrollan más inmunidad.⁽¹²⁾

Otras vacunas desarrolladas por el mismo grupo no demostraron efectividad. Una vacuna contra el serotipo 4:H-241 tiene baja infectividad y es fenotípicamente inestable.⁽³⁾ La administración de vacuna contra el serotipo 1:45 AZ5 en dos individuos llevó al desarrollo de viremia prolongada y dengue agudo.⁽¹³⁾ La vacuna CH 53489, contra el serotipo 3 también mantiene virus virulentos.⁽¹²⁾

El grupo de investigadores liderado por el doctor Bhamrapravati ha conseguido desarrollar hasta ahora una vacuna eficaz contra el serotipo 2: la 16681 PDK53.⁽¹¹⁾ Estudios con una vacuna contra el serotipo 1 mostraron baja inmunogenicidad. Está en fase inicial la preparación de una vacuna contra el serotipo 3.

Otra línea de investigación son los experimentos con anticuerpos monoclonales para determinar loci antigénicos (epitopos) de proteínas virales.

Lo interesante sería aislar una proteína que no induzca la formación de anticuerpos, que reaccione como un virión y que por lo tanto no presente el riesgo de fenómenos de exarcebación de la respuesta inmunológica cuando el individuo contrae una infección con el virus del dengue.⁽¹⁴⁾⁽¹⁵⁾⁽¹⁶⁾

Los estudios desarrollados hasta ahora consiguieron aislar una proteína no estructural, la NS1, que satisface la condición explicada.

La primera vacuna recombinante con virus de dengue y de vacuna antivariólica no demostró elevación de la respuesta inmune en ratas.⁽¹⁷⁾ Las pruebas con otras vacunas recombinantes demostraron algunas veces que hay protección parcial⁽¹⁸⁾ o total⁽¹⁶⁾ en ratas.

Otros investigadores están intentando desarrollar una vacuna recombinante contra el dengue a partir de la glicoproteína E de la cubierta lipoproteica del virus.⁽¹⁷⁾ Por lo tanto, por tratarse en este caso de una proteína estructural, el ideal sería aislar los epítopos que inducen proteínas, sin riesgo de exacerbación de la respuesta inmunológica.⁽¹⁴⁾

Sea cual fuera el método de obtención de una vacuna contra el dengue, por métodos tradicionales o por recombinación genética, se espera que eso se logre en un futuro próximo, para que se pueda proteger así a los 1.500 millones de personas que se estima estarán en riesgo de contraer la enfermedad en todo el mundo.

CUADRO 1

Número total de dengue en las Américas

Año	Número total de casos
1983	25.216
1984	43.435
1985	68.998
1986	88.750

FUENTE: Referencia 18

REFERENCIAS

- 1) WHO, "Dengue haemorrhagic fever: diagnosis, treatment and control", Ginebra, 1986. 58p.
- 2) Slosek J., "Aedes aegypti mosquitoes in the Americas: a review of their interactions with the human population", *Soc. Sci. Med.* 23: 249, 1986.
- 3) Halstead S.B., "Dengue and dengue haemorrhagic fever", en: Feigin R.D. y Cherry J.D., *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*, segunda ed., Philadelphia, W.B. Saunders, 1987. p. 1510.
- 4) Ramírez-Ronda C.H., "Dengue in Puerto Rico: clinical manifestations and management from 1960's to 1987", *PRHSJ*, 6: 113, 1987.
- 5) Pang T., "Pathogenesis of dengue haemorrhagic fever: towards a more balanced view", *Southeast Asian J. Trop. Med. Pub. Hlth.*, 18: 321, 1987.
- 6) Bravo T.C., "La epidemiología del dengue en América 1982-1984, quinta parte", *Salud Pública Méx.* 29: 15, 1987.
- 7) Gubler D.J., "Dengue and dengue haemorrhagic fever in the Americas", *PRHSJ*, 6: 107, 1987.
- 8) *Dengue and dengue hemorrhagic fever in the Americas*, 1986, *MMWR*, 37: 129, 1988.
- 9) Guessa J. A. A., González R. F., "Application of environmental management principles in the program for eradication of Aedes (Stegomyia) aegypti (Linneus, 1762) in the Republic of Cuba, 1984", *PAHO Bull.* 20: 186, 1986.
- 10) Rosen L., "La pathogenese de la dengue hémorragique: discussion critique des hypotheses actuelles", *Bull Soc. Path. Ex.*, 79: 342, 1986.
- 11) Bhamarapavati N. et al., "Immunization with a live attenuated dengue-2-virus candidate vaccine (16681-PDK 53): clinical, immunological and biological responses in adult volunteers", *Bull WHO* 65: 189, 1987.
- 12) Bancroft W.H., "Current status of dengue vaccines and prospects for the future", *PRHSJ* 6: 23, 1987.
- 13) Mc Ckce Jr. K.T., "Lack of attenuation of a candidate dengue 1 vaccine (45AZ5) in human volunteers", *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 36: 435, 1987.
- 14) Brandt W.E., "Current approaches to the development of dengue vaccines and related aspects of the molecular biology of flaviviruses", *J. Infect. Dis.* 157: 1105, 1988.
- 15) Schlesinger J.J., Brandriss M.W., Walsh E.E., "Protection of mice against dengue 2 virus encephalitis by immunization with dengue 2 virus non-structural glycoprotein NS1", *J. Gen. Virol.* 68: 853, 1987.
- 16) Zhang Y.M., "Immunization of mice with dengue structural proteins and non-structural protein NS1 expressed by baculovirus recombinant induces resistance to dengue virus encephalitis", *J. Virol.* 62: 3027, 1988.
- 17) Zhao B., "Expression of dengue, virus structural proteins and nonstructural protein NS1 by a recombinant vaccinia virus", *J. Virol.* 61: 4019, 1987.
- 18) "Dengue in the Americas", 1985, *MMWR* 35: 732, 1986.

Vacuna contra los adenovirus

Alicia Mitchenko*

Los Adenovirus (AV) son virus ADN que producen cuadros clínicos variados: faringitis, conjuntivitis, fiebre faringoconjuntival, bronquiolitis, neumonía, gastroenteritis, etcétera.

Constituyen uno de los grupos de virus más complejos, tanto por la diversidad de serotipos antigénicos (42 hasta el momento) como por la aparición de nuevas variantes que originan cepas intermedias o mixtas.

Los AV producen infecciones persistentes en tejido linfoide (amigdalino o no) y renal, las cuales pueden reactivarse por inmunosupresión.⁽¹⁾

La infección por AV representa entre el 2% y el 5% del total de las enfermedades respiratorias en general, y entre el 2% y el 24% de las infecciones respiratorias virales.⁽²⁾ Si bien la infección severa por AV ocurre más frecuentemente en menores de 5 años, el compromiso clínico varía según la edad. Cuando dicha infección ocurre en un neonato, suele ser fatal. En adultos, la infección severa por AV (que requiere hospitalización) constituye el 4% de las virosis respiratorias graves. Sin embargo, la aparición de epidemias de neumonía severa en adultos ha sido ampliamente documentada en poblaciones semicerradas, como por ejemplo en reclutas militares. A través de extensos estudios epidemiológicos se ha demostrado la mayor importancia de los AV tipo 3, 4, 7 y 21 como agentes etiológicos de esta enfermedad en reclutas.⁽³⁾ En el personal militar, los AV producen entre el 10% y el 50% de las enfermedades febriles del tracto respiratorio superior, que frecuentemente requieren hospitalización. Por otro lado, entre el 70% y el 90% de los reclutas tienen una infección por AV

durante el entrenamiento. Esto podría explicarse por la alta contagiosidad de la infección por AV, debida a los elevados títulos virales presentes en las secreciones, el prolongado período de excreción viral y la resistencia físico-química del virión.

Estos datos impulsaron el desarrollo de vacunas antiAV, primero inactivadas (para uso parenteral), luego a virus vivos, para administración entérica. Las características de éstas y su eficacia serán tratadas a continuación.

Vacunas a virus inactivados

Las primeras vacunas antiAV inactivadas fueron desarrolladas en los inicios de la década del '60.⁽⁴⁾ Eran preparaciones de virus cultivados en células de riñón de mono e inactivadas por tratamiento con formalina, para administración parenteral. Debido a que los AV de mayor importancia etiológica en la infección respiratoria aguda en reclutas eran los tipos 3, 4 y 7, se realizaron inicialmente estudios en pequeña escala con vacunas bivalentes (tipos 4 y 7) y trivalentes (tipos 3, 4 y 7).

Estas inducían un alto título de anticuerpos homotípicos neutralizantes, los cuales alcanzaban un pico a los catorce días posvacunación y persistían por un año. Desde el punto de vista clínico, según los distintos estudios, los episodios de infección respiratoria aguda en los vacunados se redujeron entre el 15 y el 81%.⁽⁵⁾

Esto favoreció su uso en mayor escala, con vacunas preparadas comercialmente, aunque con resultados menos satisfactorios. En una extensa reevaluación de la eficacia de la vacuna trivalente, realizada entre los años 1962 y 1963 en la unidad militar de Great

* Médica becaria de la Comisión de Investigaciones Científicas de la Provincia de Buenos Aires (CIC). Laboratorio de Virología. Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez. Buenos Aires, Argentina.

Lakes, Illinois,⁽⁶⁾ se demostró que la protección era variable y en algunos casos demasiado baja como para justificar su uso.

Las vacunas se preparaban en células de riñón de mono y se descubrió que estaban frecuentemente infectadas con el virus SV40. Esto y el hallazgo del potencial oncogénico de los AV 3 y 7, y de las primeras observaciones sobre la transcapsidación (formación de híbridos) entre SV40 y la cepa vacunal de AV7, desalentó totalmente el uso de estas vacunas.

Vacunas a virus vivos

Diversas investigaciones demostraron que los AV exhiben una marcada predilección para replicarse en el tracto gastrointestinal. En una serie preliminar de experimentos se mostró que los AV 4 y 7 podían infectar selectivamente el tracto intestinal cuando se administraban en cápsulas con cubierta entérica; de esta manera, el epitelio de la nasofaringe y del aparato respiratorio superior podía ser evitado.

Estos hallazgos permitieron el desarrollo de otra forma de inmunoprofilaxis para el control de la infección por AV, especialmente en reclutas.

Por otro lado, la demostración de que líneas celulares de origen humano (como los fibroblastos humanos diploides Wi38, o células de riñón embrionario humano HEK, ambas libres de SV40), son permisivas para la replicación de los AV, permitió el desarrollo de una vacuna encapsulada estable preparada en estas células.⁽⁷⁾

La implementación de programas de vacunación con AV4 y AV7 en cápsulas estéricas produjo una disminución significativa de los casos de infección respiratoria aguda en reclutas, y dicha vacuna fue incluida oficialmente en los programas de vacunación de las fuerzas armadas en los Estados Unidos.

Esto no evitó que aparecieran epidemias de infección respiratoria aguda por otros serotipos de AV, como por ejemplo el AV21. Debido a esto, se preparó la vacuna entérica trivalente AV 4-7-21, la cual induce una infección gastrointestinal asintomática con excreción viral prolongada en materia fecal, y la producción de anticuerpos neutralizantes específicos para los serotipos administrados.⁽⁸⁾

La respuesta a la vacuna fue medida por seroconversión del título de anticuerpos neutralizantes para

cada serotipo vacinal tres semanas posvacunación. En aquellos individuos que recibieron vacuna trivalente el porcentaje que tuvo respuesta de anticuerpos para AV7 fue del 62% mientras que en los que recibieron la vacuna bivalente AV 4-7 la seroconversión para el AV7 ocurrió en el 79% de los vacunados ($P < 0,05$). En contraste, la respuesta al AV4 en los vacunados que recibieron vacuna trivalente o bivalente fue similar (78% y 74% respectivamente).

La disminución de la inmunogenicidad al AV7 en los individuos que recibieron la vacuna trivalente resulta inexplicable, aunque no podrían descartarse fenómenos de interferencia viral entre distintos serotipos en el nivel de la replicación viral en el intestino.⁽⁹⁾

La vacuna oral trivalente AV-4-7-21 es prácticamente inocua y sólo se han observado como efectos adversos gastroenteritis o enfermedad respiratoria leve de vías aéreas superiores. Es importante señalar que en los vacunados hay excreción de virus por materia fecal y que la misma puede durar entre una y cuatro semanas.

Importancia presente y futura de los AV como vector de expresión.

La importancia real del AV en el campo de la vacinología deriva actualmente de su uso como vector en la preparación de vacunas recombinantes, y no de su potencial como inmunógeno *per se*, para la preparación de vacunas antiadenovirus específicas. El principio de este uso es la posibilidad de insertar en el genoma de los AV los segmentos de ADN que codifican antígenos de interés (por ejemplo de virus de la hepatitis B, virus rabia, etc.), de forma de poder emplear el AV como vector de expresión de estos antígenos con alta eficiencia y, en consecuencia, con la producción de inmunidad protectora contra ellos. Estas vacunas recombinantes se desarrollaron inicialmente con el virus vaccinia como vector, y en este momento existe la tendencia a reemplazarlo por vectores más eficientes y seguros, donde aparece el lugar de los adenovirus. La ventaja obvia de las vacunas recombinantes es su seguridad, en el sentido de evitar la patogenicidad del agente con el que se quiere inmunizar, y la eventual posibilidad de tener vacunas multivalentes, ya que en un mismo vector se pueden insertar varios antígenos diferentes (por ejemplo de diversos microorganismos).

REFERENCIAS

- 1) Andiman W.A., Miller G., "Persistent infection with adenovirus 5 and 6 in lymphoid cells from humans and woollu monkeys", *J. Infect. Dis.* 145: 83, 1982.
- 2) Spencer M., Cherry J., "Adenoviral infections", en: *Textbook of Pediatric Infections Diseases*, compilado por Feigin, R.; J.J. Cherry; W.B. Saunders. Co: Philadelphia, 1981, pp. 1279-1298.
- 3) Miller L.F., "The role of the military research unit in determining the etiology, epidemiology and control of acute viral respiratory diseases", *Amer. J. Clin. Path.* 37: 43, 1962.
- 4) Hilleman M.R., "Efficacy of and indications for use of Adenovirus vaccine.Amer", *J. Public. Health* 48:153, 1958.
- 5) Mufson M.A., "Efficacy of killed and live Adenovirus vaccines. First international conference on vaccines", *WHO Scientific Publication* N° 147, Washington, 1967, p. 65.
- 6) Miller L.F., Peckinpaugh R.O., Arlander T.R. *et al.*, "Epidemiology and prevention of acute respiratory diseases in naval recruits. II Efficacy of adjuvant and aqueous adenovirus vaccines in prevention of naval recruit respiratory diseases", *Amer. J. Public. Health* 55:47, 1965.
- 7) Chanock R.M., Ludwig W., Heubner R.J. *et al.*, "Immunization by selective infection with type 4 Adenovirus grown in human diploid tissue culture", *JAMA* 195:151, 1966.
- 8) Takafuji E.T., Gaydos J.C., Allen R.G., Top, F.H., "Simultaneous administration of live, enteric-coated adenovirus types 4, 7 and 21 vaccines: Safety and immunogenicity", *J. Infect. Dis.* 140: 48, 1979.
- 9) Foy H.M., Grayston J.T. Adenovirus", en: A.S. Evans (editor), *Viral infections of humans: epidemiology and control*. Plenum Medical Book Co., Nueva York, p. 53, 1976.

Vacuna contra el Virus Herpes

Alberto César Manterola

El grupo herpes virus comprende cinco tipos:

- 1) Herpes simple tipo 1 (HSV 1) y el tipo 2 (HSV 2).
- 2) Virus de varicela-zoster.
- 3) Citomegalovirus.
- 4) Virus de Epstein Barr.
- 5) Virus tipo B responsable de encefalitis en los primates, contamina raramente al hombre.

Estos virus tienen idéntica morfología. Se componen de elementos concéntricos, de un diámetro aproximado de 180 nm, que contienen un cuerpo nuclear central, constituido por ADN, una nucleocápside formada por 162 capsómeros y una capa exterior esencialmente lipídica que da la especificidad inmunológica del virus.

Los herpes virus tipo 1 y 2 constituyen un grupo muy particular ya que luego de una infección primaria persisten acantonados en los tejidos en el llamado "estado de latencia". Esto implica la posibilidad de reactivaciones que generalmente están ligadas a alteraciones del sistema inmunitario, endocrino o neuroendocrino, la presencia de trastornos emocionales, enfermedades febriles, etcétera.

El HSV 1 y el HSV 2, muy próximos en el plano antigénico, son difíciles de separar en el diagnóstico, pero desde el punto de vista epidemiológico deben ser considerados separadamente porque causan distinto tipo de patología.

Las encuestas seroepidemiológicas demuestran que en el mundo alrededor del 50% de los adultos tienen anticuerpos anti HSV 1; la prima infección es más precoz en zonas tropicales que en zonas templadas y depende de factores socioeconómicos y ambientales. A los 5 años de vida del 40 al 50% de los niños son seropositivos y más del 90% de los adultos presentan anticuerpos específicos para este tipo viral, en áreas subdesarrolladas.

La reactivación del HSV 1 tiene lugar a pesar de la presencia de un alto título de anticuerpos circulantes (hay aumento de IgA y aun de IgG); la inmunidad mediada por células tiene un papel importante en esta situación.⁽¹⁾

El HSV 1 está relacionado con casos de gingivostomatitis y queratitis que se transmiten fundamentalmente por contactos, lesiones de piel e infecciones generalizadas de piel y mucosas en inmunosuprimidos.

El HSV 2 provoca infecciones más tardías; debido a su relación con la actividad sexual su prevalencia aumenta hacia la pubertad y el comienzo de la adolescencia; alrededor del 25 al 30% de los adultos presentan seropositividad para este tipo de virus.

Los porcentajes pueden ser menores en comunidades aisladas y aumentan significativamente con la promiscuidad.⁽²⁾

Las encefalitis herpéticas del recién nacido, adquiridas por contagio de cepas genitales de la madre, son a menudo mortales. Se pudo comprobar también la asociación del HSV 2 con el carcinoma cervical femenino; hay una mayor frecuencia de anticuerpos neutralizantes anti HSV 2 en las mujeres que presentan un carcinoma cervical, que en el grupo control de mujeres sanas.

Trabajos realizados *in vitro* han demostrado que el genoma del HSV tiene potencialidad para inducir transformaciones celulares morfológicas y neoplásicas.

Estas propiedades del HSV 2, su capacidad de permanecer latente en el organismo, y su potencial oncogénico deben ser tomados en consideración para el control y erradicación de este agente.

No se cuenta todavía con vacunas antiherpéticas útiles para el hombre. Las que hay disponibles para

los animales ha costado adaptarlas para uso humano por la presencia de partículas de ADN potencialmente oncogénicas.

En 1930 Urbain y Schaeffer⁽³⁾ elaboraron una vacuna inactivada; a pesar de los ensayos efectuados tanto en el animal como en el hombre, este tipo de vacuna ha sido rápidamente abandonada a causa de su débil antigenicidad y poco poder inmunogénico.

En 1979 Cappel y colaboradores⁽⁴⁾ comunicaron el desarrollo de una vacuna sin ADN que demostró ser antigénicamente útil en animales de experimentación.

Las técnicas de purificación de vacunas permiten en estos momentos la fabricación de productos con subunidades antigénicas. Una de estas vacunas fue probada por Ashley y colaboradores⁽⁵⁾ en veintidós voluntarios seronegativos para el herpes. Se aplicó una subunidad de antígenos glycoproteicos de Herpes virus 2 libres de ADN. En dieciséis de los voluntarios se detectaron anticuerpos contra el virus inyectado; cuatro de los vacunados, uno de los cuales elevó anticuerpos contra la vacuna y tres que no lo elevaron, tuvieron infecciones clínicas o serológicas herpéticas que no tenían relación con la vacuna.

Esta experiencia permite apreciar la posibilidad de

que en un futuro cercano pueda disponerse de productos seguros y efectivos contra el herpes; habrá que conseguir antígenos de los dos tipos conocidos que incluyan las subunidades que provocan la mayoría de las enfermedades en el hombre.

REFERENCIAS

- 1) Nahmias A., *The Human Herpes Virus*, Elsevier. Nueva York, 1981.
- 2) 17th International Congress on Herpes Virus of man and animal, "Standardization of Immunological Procedures", Lyon, France. 1981. *Develop. Biol. Stand.* Vol. 52.
- 3) Urbain A., Schaeffer W., "Contribution a l' étude expérimentale d' un virus herpétique (souche marocaine)", *Ann. Inst. Pasteur* 43: 369, 1929.
- 4) Cappel R., Cuyper F., Brackekeer J., "Antibody and cell mediated immunity to a DNA free herpes simplex", *Develop Biol. Standard* 43: 381, 1979.
- 5) Ashley R., Mertz G.J., Corey L., "Detection of asymptomatic herpes simplex virus infections after vaccination", *J. Virol.* 61: 264, 1987.

Vacuna contra el citomegalovirus

Alberto César Manterola

La infección citomegálica es una enfermedad producida por el citomegalovirus, un virus DNA, miembro del grupo herpes.

Se pueden distinguir dos cuadros diferentes de la enfermedad:

a) Infección adquirida del niño o del adulto. Su sintomatología depende de la edad y del grado de inmunidad del huésped.

Se caracteriza por fiebre, hepatitis leve y malestar general; la mayoría de los casos cursa sin sintomatología, pero en los inmunosuprimidos (drogas antitumorales o para controlar la inmunidad en los transplantados) se pueden presentar infecciones pulmonares.

Los niños que adquieren la enfermedad en el nacimiento por contaminación con secreciones vaginales pueden tener manifestaciones pulmonares después de unos meses.

b) Infección prenatal que puede dar manifestaciones muy graves (retardo de crecimiento fetal, ictericia neonatal, síndrome purpúrico, hepatoesplenomegalia, microcefalia, calcificaciones cerebrales). A veces la enfermedad adquirida intraútero cursa con poca sintomatología y se expresa más adelante con trastornos auditivos o del aprendizaje.

La infección citomegálica está extendida por todo el mundo, pero la mayor prevalencia de anticuerpos positivos, o sea la señal de que ha padecido la infección, aparece en los países del tercer mundo y en los grupos socioeconómicos más bajos de todos los países.

La infección afecta a los recién nacidos de madres contaminadas por tres mecanismos: pasaje transplacentario durante una primoinfección en el embarazo, por ingestión de secreciones vaginales infecciosas en el parto o por saliva o lactancia materna.

Fuera de la transmisión vertical, la infección citomegálica se puede transmitir por contaminación salival (raramente por la orina o por vía sexual).

El virus queda en estado latente en glóbulos blancos y en tejidos y puede provocar reactivaciones meses o años después, especialmente en condiciones de inmunocompromiso.

La portación de virus en sangre y tejidos permite que tanto la transfusión de sangre como el trasplante de tejidos sean medios de transmisión del virus.⁽¹⁾⁽²⁾

A pesar de los datos que se han consignado, la biología y la epidemiología de la infección citomegálica no están todavía suficientemente aclaradas por lo que hay algunos investigadores que desalientan las pruebas con vacunas, mientras no se conozca a fondo la evolución natural de la enfermedad.

Todas las vacunas estudiadas están en etapa de experimentación.

En 1974, investigadores británicos⁽³⁾ comunicaron el aislamiento y la adaptación de una cepa de Citomegalovirus (AD 169) en embrión humano y fibroblastos de piel. Con este producto se elaboró una vacuna a virus vivos, que fue probada en estudiantes de medicina y personal de laboratorio por vía oral, intradérmica o subcutánea. Solo la aplicación subcutánea demostró ser antigénica en casi todos los vacunados. Se detectaron anticuerpos neutralizantes y fijadores del complemento específicos. Estos últimos persisten por más de un año. No se encontraron virus en las secreciones de los vacunados ni reacciones adversas.

Estos autores recomiendan la aplicación de la vacuna a mujeres seronegativas antes de la pubertad, para disminuir la posibilidad de transmisión vertical al recién nacido.

En los Estados Unidos otra cepa de Citomegalovirus se adaptó a células diploides humanas de pulmón en el Instituto Wistar.⁽⁴⁾ El producto final denominado Towne 125 ha sido estudiado en forma exhaustiva con test de seguridad en animales y en cultivo de tejidos; han comenzado pruebas con voluntarios. La aplicación subcutánea demostró ser inocua en la tota-

lidad de los vacunados dentro de las dos semanas posteriores a la aplicación de la vacuna.

Tampoco se recuperaron virus en las secreciones de los vacunados y no hubo transmisión a los contactos. Solo se advirtieron algunas reacciones locales mínimas una o dos semanas después de la vacuna, pero no problemas generales.

Otro estudio fue llevado a cabo en personas a las que se iba a realizar trasplante renal, con la misma vacuna Towne 125. Se vacunó a doce candidatos al trasplante y durante la evolución postrasplante se advirtió que seis de ellos hicieron infecciones a Citomegalovirus pero de cepas diferentes de la de la vacuna.

Este estudio pone de manifiesto lo dicho anteriormente sobre la dificultad de desarrollar vacunas mientras no se conozca más a fondo la biología del virus y la epidemiología de la enfermedad.⁽⁵⁾⁽⁶⁾

REFERENCIAS

- 1) Tegtmeyer G.E., "Transfusion transmitted cytomegalovirus Infection. Significance and control", *Vox Sang* 51 (Suppl. 1): 22, 1986.
- 2) Glazer J.P., Friedman H.M., Grossmann R.A. *et al.*, "Live cytomegalovirus vaccination of renal trasplant candidates", *Am. Intern. Med.* 91: 676, 1979.
- 3) Elck S.K., Stern D.H., "Development of a vaccine against mental retardation caused by cytomegalovirus infection in utero", *Lancet* 1: 1, 1974.
- 4) Plotkin S.A., Brunell P.A., "Two points of view on herpes virus vaccines", *Pediatrics* 56: 494, 1975.
- 5) Gehrz R.C., Christianson W.R., Lunnir K.M. *et al.*, "Cytomegalovirus vaccine", *Arch. Int. Med.* 140: 936, 1980.
- 6) Mcdearis D.N. Jr., "Human cytomegalovirus immunization prospects", *New Engl. J. Med.* 296: 1289, 1977.

Vacuna contra el virus de Epstein Barr (Mononucleosis infecciosa)

Alberto César Manterola

El conocimiento cada vez mayor de los antígenos del virus de Epstein-Barr, agente de la mononucleosis infecciosa, permite prever la posibilidad de que dentro de poco tiempo se desarrollen vacunas efectivas contra la enfermedad.

Algunos ensayos se han realizado, pero los resultados no son concluyentes.

Vacuna contra el estreptococo

Alberto César Manterola

Las enfermedades estreptocócicas son un grupo de afecciones que en los últimos tiempos han disminuido proporcionalmente su importancia. Razones de genio epidémico y el uso intensivo de antibióticos útiles en todos los países del mundo han hecho que la prevalencia de fiebre reumática y de glomerulonefritis aguda haya disminuido. Sin embargo, la aparición de infecciones del recién nacido por estreptococo grupo B plantea un peligro potencial.

La gran cantidad de grupos antigénicos patógenos distintos de estreptococo que se encuentran

dificulta el desarrollo de vacunas que sean útiles para prevenir la mayoría de las infecciones estreptocócicas.

Además, en los primeros ensayos se planteó la dificultad de lograr productos seguros que fueran antigénicos pero que no indujeran antígenos contra el músculo cardíaco.

Si bien actualmente se siguen investigaciones en varias partes del mundo, la impresión de los científicos es que la vacunación antiestreptocócica no es un método que habrá de tener avances útiles en los próximos años.

Vacuna contra parásitos

Alberto César Manterola

Las enfermedades parasitarias representan las causas de patología infecciosa de mayor frecuencia en el universo y abultan las tasas de morbilidad y mortalidad en muchos países del mundo. Los afectados por el paludismo, tripanosomiasis americana y africana, helmintiasis, amebiasis, esquistosomiasis, suman millones.

Desde el comienzo de la era de las vacunas se ha intentado producir antígenos parasitarios que fueran útiles para prevenir estas enfermedades. La gran dificultad ha estribado siempre en que los parásitos no se han podido desarrollar *in vitro* para poder aislar partículas antigénicas.

Al mismo tiempo la mayoría de las enfermedades parasitarias tiene vectores intermediarios por lo que hay métodos de lucha masivos adecuados para controlar las enfermedades; esto ha hecho que en general la vacunación fuera una posibilidad secundaria.

Sin embargo, aun en estos casos, un procedimiento inmunogénico efectivo serviría para complementar la eliminación de los vectores; y en los casos de aquellas parasitosis que no tienen vectores la vacuna sería un logro definitivo.

Actualmente se ha avanzado mucho en el conocimiento de los antígenos de los parásitos y la inmunidad que provocan, sobre todo por experiencias realizadas para vacunar animales. Al mismo tiempo el desarrollo de los métodos de recombinación genética abre una vía promisoriosa para el desarrollo de vacunas antiparasitarias.

Podría afirmarse con seguridad que en los pró-

ximos cinco años se asistirá a importantes adelantos en este campo y que para ese momento estarán en experimentación vacunas contra el paludismo, la enfermedad de Chagas, el Kala-Azar, la esquistosomiasis y la toxoplasmosis.

Dentro de las vacunas antiparasitarias la que más adelantada está en su desarrollo es la antimalaria.

Se han comenzado a probar tres prototipos contra el *plasmodium falciparum* en voluntarios; los prototipos son productos de bromatología y han demostrado ser inocuos; se está estudiando si es posible provocar una respuesta inmunitaria suficientemente intensa como para neutralizar la invasión de esporozoitos.

En el Centro de Desarrollo de vacunas de la Universidad de Maryland⁽¹⁾, se utiliza un antígeno aislado mediante técnica de recombinación de ADN de *plasmodium falciparum*. En el Instituto de Investigación de Walter Reed, del Ejército de los Estados Unidos, utilizan un péptido sintético que corresponde al sitio único de reconocimiento de la superficie del *plasmodium* por el linfocito T. Su aplicación podría preparar a los linfocitos T para que inicien una respuesta secundaria cuando el huésped se expone a un *plasmodium* completo.⁽²⁾

Otros antígenos candidatos probables para una futura vacunación contra el *P. falciparum* son el Pf155,⁽³⁾ un polipéptido (circumsporozoita) que cubre la membrana superficial del parásito⁽⁴⁾ y un 32 tetrapéptido derivado del polipéptido nombrado.⁽⁵⁾

REFERENCIAS

- 1) Walsh J., "Human trials begin for malaria vaccine", *Science* 235: 1319, 1987.
- 2) Wyngaarden J.B., "Malaria vaccine under development", *JAMA* 258: 1139, 1987.
- 3) Berzins K., Perlmann H., Udomsangpetch R. *et al.*, "Pf 155, a candidate for a blood stage vaccine in *Plasmodium falciparum* Malaria", *Dev. Biol. Stand.* 62: 99, 1985.
- 4) Nussenzweig V., Nussenzweig R., "Experimental basis for the development of a synthetic vaccine against *Plasmodium falciparum* Malaria Sporozoites", *Ciba Found Symp.* 119: 150, 1986.
- 5) Hoffman S.L., Wistar R., Ballou W.R. Jr. *et al.*, "Immunity to malaria and naturally acquired antibodies to the circumsporozoite protein of *Plasmodium falciparum*", *N. Engl. J. Med.* 315: 601, 1986.

21. INMUNIZACION PASIVA

José A. Bodino

La inmunización pasiva consiste en la administración de anticuerpos provenientes de un sujeto inmune con el objeto de proveer protección temporaria contra un agente microbiano, un veneno o contra un determinado tipo de células.

Las circunstancias más comunes en las que se utiliza la inmunización pasiva son las siguientes:

1) En individuos con deficiencias en la síntesis de anticuerpos como resultado de alteraciones congénitas o adquiridas de los linfocitos B, en forma aislada o en combinación con otras inmunodeficiencias.

2) Cuando no existe vacuna para una enfermedad determinada y su prevención o modificación es factible mediante la administración de anticuerpos específicos (por ejemplo, hepatitis A).

3) Cuando el tiempo urge y no es posible obtener protección adecuada con una inmunización activa únicamente (por ejemplo, profilaxis posexposición a sarampión, rabia o tétanos).

4) Cuando el efecto tóxico específico de un veneno puede neutralizarse con probabilidades de éxito mediante la administración de anticuerpos (por ejemplo, picaduras de víboras o arañas).

5) En forma terapéutica, cuando la enfermedad se encuentra en curso y la administración de anticuerpos específicos puede atenuar o ayudar a suprimir los efectos de una toxina (por ejemplo, botulismo, difteria o tétanos).

6) Como inmunosupresor específico en el caso de la inmunoglobulina Rho (D), o inespecífico en forma de seroterapia antilinfocitaria.

Tres tipos de preparaciones se utilizan en inmunoterapia pasiva:

1) Inmunoglobulinas séricas humanas standard para uso general (gammaglobulinas) que se presentan en dos formas: intramuscular e intravenosa.

2) Gammaglobulinas hiperinmunes que contienen cantidades conocidas de anticuerpos específicos para determinadas enfermedades.

3) Sueros y antitoxinas de origen animal. (Tabla 1.)

El plasma o la sangre son también usados en inmunización pasiva. La inmunización pasiva no siempre es efectiva; su duración es de una a seis semanas. Pueden ocurrir reacciones adversas, especialmente si se utiliza seroterapia de origen animal. La gammaglobulina standard y la gammaglobulina hiperinmune son idénticas, salvo en que esta última se obtiene de pacientes hiperinmunizados o convalecientes de una infección específica. Se la utiliza en aquellos casos en los cuales la gammaglobulina standard es de valor escaso o nulo.

Inmunoglobulinas séricas humanas

La terapéutica con inmunoglobulinas, utilizando anticuerpos derivados de fracciones de plasma humano, ha sido usada durante varias décadas para prevenir o tratar distintas enfermedades. Anteriormente se utilizaban sueros de origen animal y su uso estaba asociado con un número elevado de reacciones adversas (enfermedad del suero). A pesar de estas limitaciones, las inmunoglobulinas de origen equino fueron utilizadas durante muchos años en el tratamiento o la prevención de una serie de infecciones (difteria, tétanos, rabia, etcétera).

Actualmente las inmunoglobulinas séricas humanas (IGSI) están disponibles para empleo terapéutico en dos formas: una preparación para uso intramuscular (IGIM) y otra para uso intravenoso (IGIV). La IGIM se utiliza para el tratamiento de inmunodeficiencias

y para la prevención de ciertas enfermedades infecciosas (Cuadro 2), mientras que la IGIV se utiliza en inmunodeficiencias primarias, citopenias inmunes, prevención o tratamiento de la sepsis neonatal, en el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), en el síndrome de Kawasaki, etcétera.

Inmunoglobulinas para uso intramuscular (IGIM)

En 1944 Cohn describió un procedimiento por el cual se podía separar la inmunoglobulina G del plasma humano mediante un fraccionamiento alcohólico con un grado relativamente alto de pureza. De allí que también se la suele llamar fracción II de Cohn. Este procedimiento elimina la mayoría de las proteínas séricas restantes, virus de hepatitis, virus VIH (SIDA), y se obtiene un producto estéril y seguro para aplicación intramuscular. Esta IGIM contiene suficientes anticuerpos que protegen contra una serie de infecciones, tales como el sarampión y la hepatitis. Contiene además un amplio espectro de anticuerpos contra antígenos virales y bacterianos. Es una solución estéril al 16.5% (165 mg/ml), y se usa timerosal como preservativo.

De las seis clases de inmunoglobulinas (IgG, IgM, IgA, IgD, IgE, e IgA secretoria), solamente la IgG está presente en cantidades significativas en los preparados de inmunoglobulinas séricas para uso intramuscular o endovenoso.

Los preparados de IGIM contienen anticuerpos específicos proporcionales a la experiencia provocada por inmunizaciones o padecimientos de enfermedades infecciosas de la población donante del plasma de la cual se obtienen. Se utiliza gran número de donantes para asegurar la inclusión de un amplio espectro de anticuerpos. Se calcula en 1.000 el número de donantes por lote del producto. Los preparados de IGIM están compuestos básicamente por un 95% de IgG, con trazas de IgM e IgA y algunas proteínas séricas. Las proporciones de IgM e IgA son insignificantes desde el punto de vista terapéutico por su corta vida media, que es alrededor de siete días, y por su baja concentración en los preparados corrientes.

La IgG es una glicoproteína de aproximadamente 150.000 daltons generada en las células plasmáticas, que se diferencian de los linfocitos B circulantes. Las células plasmáticas están distribuidas en nódulos linfáticos, médula ósea, bazo e hígado. La IgG tiene una vida media de 25 días y está distribuida por igual entre suero y tejidos. Puede atravesar la placenta y conferir inmunidad pasiva al recién nacido por algunos meses. Sin embargo la IgG solo atravesará la pla-

centa en las cuatro a seis últimas semanas del embarazo, razón por la cual los niños nacidos prematuramente serán humoralmente deficientes.

Existen cuatro subclases de IgG en el ser humano (IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4). Estas subclases son diferentes en sus propiedades químicas y actividades biológicas. El individuo normal posee moléculas de IgG de todas las subclases con la siguiente distribución aproximada: IgG1, 70%, IgG2, 15%, IgG3, 10% e IgG4, 5%.⁽¹⁾ Existen diferencias antigénicas entre las subclases, de lo que resulta una variedad de características funcionales y biológicas. La vida media de IgG3 es de solo nueve días (para una media de 25 días de la IgG total). La IgG2 es más resistente a la digestión proteolítica y la IgG4 no puede unirse al complemento.⁽¹⁾ Desde el punto de vista funcional la IgG1 y la IgG3 han sido asociadas a una actividad antiviral, mientras que la IgG2 contiene la mayoría de los anticuerpos contra los antígenos polisacáridos de las bacterias. Dada esta variedad de actividades de las distintas subclases de IgG, es importante que las preparaciones de inmunoglobulinas utilizadas en pacientes inmunodeficientes contengan una representación aproximada de todas las subclases presentes en el ser humano normal, exigencia especialmente válida para las preparaciones para uso intravenoso.

La IGIM debe utilizarse solo por vía intramuscular o subcutánea. La inyección intravenosa está contraindicada porque produce fenómenos de agregación *in vitro*, con complejos de alto peso molecular (9,55 a 40S) que son altamente complementarios. Estos agregados son probablemente los responsables de las ocasionales reacciones sistémicas consecutivas a la administración de IGIM. La incidencia de estas reacciones se incrementa si el receptor ha recibido IGIM anteriormente o si se la administra por vía intravenosa. Los niños con agammaglobulinemia que también tienen familiares de sexo masculino afectados, suelen tener muy baja incidencia de estas reacciones, hecho que sugiere factores hereditarios ligados al cromosoma X.⁽²⁾

La vía intramuscular es de uso corriente, aunque se ha utilizado la vía subcutánea administrada en forma lenta. La inyección intramuscular ocasiona dolor local; se aconseja su aplicación profunda en una gran masa muscular. No es recomendable inyectar una cantidad mayor de 5 ml en un mismo lugar en el niño mayor o en el adulto. Cantidades menores (entre 1 y 3 ml) se administrarán a niños o lactantes. No se deben administrar cantidades superiores a 20 ml en un mismo día, aun cuando se trate de un adulto. Las nalgas son el lugar de preferencia para inyectar el producto, aunque puede ser utilizada la parte anterior del muslo. Se han observado abscesos estériles, fibrosis y hasta lesiones del nervio ciático como consecuencia de inyecciones de IGIM. Las lesiones del nervio ciático pueden ocurrir en el lactante mal nutrido como consecuencia de una disminución de los tejidos grasos y muscular en la zona glútea. En los pacientes con trombocitopenia marcada existe el riesgo de hematomas e infección.

Indicaciones para el uso de IGIM

a) Como terapéutica de reemplazo en inmunodeficientes

La dosis habitual en estos pacientes es de 100 mg/kg por mes (equivalente a 0,6 a 0,7 ml/kg). En la práctica es frecuente duplicar o triplicar esta dosis al iniciar el tratamiento, que generalmente se administra en un lapso de tres a cinco días. La dosis no debe exceder un máximo de 20 a 30 ml en la semana. Luego se procede a ajustar las dosis y los intervalos entre una aplicación y otra basándose en la respuesta clínica (disminución o ausencia de infecciones) y en las concentraciones séricas de IgG. El Medical Research Council Working Party⁽²⁾ determinó que una dosis de 25 mg/kg por semana (100 mg/kg por mes) es la dosis óptima a utilizar y que 10 mg/kg por semana es una dosis inadecuada. El intervalo entre las dosis es generalmente de un mes. Si el paciente continúa con un cuadro infeccioso o si un signo o síntoma característico reaparece hacia el final del período posinyección (como ser diarrea, artralgias, tos, conjuntivitis, rino-rrea purulenta), se reduce el período entre las aplicaciones a tres o dos semanas. Los niños mayores suelen percibir a veces que sus niveles de IgG son bajos y saben cuándo necesitan una nueva inyección. Durante las infecciones agudas el catabolismo de la gammaglobulina aumenta y son necesarias nuevas inyecciones de IGIM. No es necesario mantener un nivel sérico específico de IgG, por lo que tampoco se requieren determinaciones seriadas para comprobar la efectividad del tratamiento instituido. Los aumentos en los niveles séricos de IgG después de la aplicación de una dosis habitual de IgG varían de un enfermo a otro y de dosis en dosis, debido a variaciones en la absorción local, proteólisis en el lugar de la inyección y distribución en los tejidos. Una inyección de 100 mg/kg de IGIM aumenta los niveles de IgG séricos en 100 mg/dl después de dos a cuatro días.⁽³⁾

b) Como profilaxis de la hepatitis A

La eficacia de las inmunoglobulinas en la prevención de la hepatitis A ha sido demostrada reiteradamente desde las experiencias realizadas por Stokes y Neefe en 1945⁽⁴⁾ en una colonia de vacaciones infantil; por Havens y Paul⁽⁵⁾ al controlar una epidemia en una institución cerrada y por Gellis y colaboradores⁽⁶⁾ al final de la Segunda Guerra Mundial en el teatro de operaciones del Mediterráneo. No existe otro recurso efectivo de prevención en un medio familiar. Un cuidadoso mantenimiento de la limpieza puede interrumpir el contagio fecal-oral, especialmente si los contactos susceptibles no utilizan los mismos sanitarios.

La efectividad de las inmunoglobulinas en la prevención de esta afección varía entre el 80 y el

95% según sea la precocidad de su aplicación y la magnitud de la exposición. Las inmunoglobulinas suprimen las manifestaciones clínicas de la enfermedad, pero pueden no prevenir la hepatitis anictérica. La proporción de hepatitis anictéricas respecto de las hepatitis ictericas puede llegar a 12:1.⁽⁷⁻⁸⁾ El período de protección puede persistir por un lapso de seis a ocho semanas o más. Una experiencia de Stokes y colaboradores⁽⁹⁾ mediante la aplicación de una dosis de 0,02 ml/kg de IGIM logró un grado de protección de hasta nueve meses en individuos que residían en una institución cerrada, en la cual existía una epidemia de hepatitis A. Dado que el período de protección puede exceder la duración esperada de la acción de las inmunoglobulinas, ha surgido el concepto de una inmunidad pasivo-activa como resultado de una exposición continua al virus. El paciente padecería una enfermedad leve que a su vez le produciría una inmunidad duradera.⁽⁷⁻⁹⁾ Estas investigaciones han llevado a recomendar, para aquellos individuos que habitan zonas endémicas, una sola aplicación adicional de inmunoglobulinas después de la inyección inicial.

La inyección de gammaglobulina previene la enfermedad resultante de la exposición de un individuo susceptible al virus de la hepatitis A, si se la administra dentro de los catorce días posteriores al contacto con el caso índice. La dosis habitual es de 0,02 a 0,04 ml/kg, aplicada lo más tempranamente posible luego del contacto infectante.

En el caso de guarderías con niños mayores de 2 años de edad, con control de esfínteres y acostumbrados al uso de instalaciones sanitarias, en las cuales existe un caso índice en un miembro del personal o en un niño, se recomienda la aplicación de gammaglobulina a todos los empleados y niños del sector afectado.

Si los niños no han aprendido el uso de instalaciones sanitarias, ante la aparición de un caso índice en el personal, entre los niños o en contactos en el hogar de por lo menos dos niños, se recomienda inyectar gammaglobulina a razón de 0,02 ml/kg a todo el personal y a los niños de la guardería. Durante las seis semanas siguientes al último caso identificado, todo nuevo empleado o niño que ingrese en la guardería debe recibir gammaglobulina.

Si transcurre un lapso de tres semanas o más desde el caso índice hasta que se reconoce el brote de hepatitis en una guardería determinada, y han aparecido casos en tres familias o más, debe asumirse que la enfermedad se ha diseminado. En ese caso debe recibir gammaglobulina todo el personal de la guardería, todos los niños, y los convivientes de todos los niños que tengan 3 años o menos.⁽¹⁰⁾

La diseminación de una infección por el virus de la hepatitis A en una guardería ocurre casi siempre antes del reconocimiento del caso o casos índices, dado que en ese tipo de instituciones la infección es transmitida por niños con infecciones asintomáticas. El riesgo de diseminación de esta afección depende del número de niños menores de 2 años de edad que concurren a una determinada guardería y que no controlan esfínteres o que no están entrenados en el uso de instalaciones sanitarias. Una de las medidas de prevención para evitar la propagación de una infección de este tipo, es educar al personal y a los padres, señalándoles la importancia de las medidas higiénicas a seguir para evitar la diseminación fecal-oral del virus de la hepatitis A o de otros patógenos entéricos. Un cuidadoso lavado de manos es elemental, en especial luego de efectuar un cambio de pañales y antes de preparar o de servir las comidas. Dado que este virus puede sobrevivir durante semanas sobre los objetos existentes en el ambiente, la higiene ambiental tiene un papel fundamental en la profilaxis.

Profilaxis de los convivientes. Todos los convivientes deben recibir 0.02 ml/kg de IGIM a la brevedad. El control serológico de los convivientes no es necesario dado su costo, y porque además retrasaría la administración de la IGIM. No está indicado administrar IGIM más allá de las dos semanas del último contacto.

Recién nacido y madre infectada. A menos que la madre esté icterica en el momento del parto, el recién nacido no debe ser sometido a ningún cuidado especial. La administración de IGIM no está indicada y la madre puede amamantar a su bebé sin riesgo para éste. Si la madre presenta ictericia, se administra al niño IGIM a razón de 0.02 ml/kg, a pesar de que su eficacia en ese caso particular no ha sido establecida. En ambas situaciones deben extremarse los cuidados higiénicos.

Contactos en las escuelas. No representan un riesgo real de infección. La IGIM no tiene indicación a menos que exista una incidencia inusual de casos centrados en una misma escuela.

Instituciones cerradas. En este caso la hepatitis A se transmite con facilidad. Si tiene lugar un brote, todos los residentes y el personal en contacto directo con los afectados recibirán 0.02 ml/kg de IGIM.

Epidemias originadas en alimentos o aguas contaminadas. En general el reconocimiento de la fuente de infección es demasiado tardío para que la profilaxis con IGIM sea efectiva. Esta puede ser útil si es administrada dentro de las dos semanas del contacto infectante o de la ingestión de alimento o agua contaminados.

Viajeros a países subdesarrollados y en especial a zonas rurales del trópico. Es recomendable administrar a los susceptibles 0.02 ml/kg para estadias no mayores de tres meses. Para estadias más prolongadas se aconseja administrar 0.06 ml/kg cada cinco meses. Los tests de inmunidad para el virus de la hepatitis son aconsejables en estos casos. El viajero debe evitar ingerir agua o alimentos potencialmente contaminados.

Técnicos o investigadores que trabajan o tienen contacto con primates importados y especialmente con chimpancés. Existe riesgo de contraer hepatitis A. Desde el punto de vista profiláctico, se recomienda escrupulosa higiene, lavado de manos frecuente y controles serológicos. Si el individuo no es inmune debe considerarse la administración de 0.06 ml/kg de IGIM cada cuatro o seis meses o hasta que presente anticuerpos HAV.

Herida punzante con una aguja. La administración de IGIM está indicada en los individuos que accidentalmente se han pinchado con una aguja contaminada con sangre o suero de un paciente con hepatitis A. La dosis recomendada es de 0.02 ml/kg de IGIM. El embarazo no es contraindicación para la aplicación de IGIM.

El desarrollo de distintos tests para detectar la presencia de anticuerpos antihepatitis A permite evaluar lo siguiente: 1) la inmunidad del paciente, 2) la presencia de una infección inaparente, 3) el título de anticuerpos contra el virus de la hepatitis A en distintos lotes de inmunoglobulinas, 4) la validez del concepto de inmunidad pasivo-activa.

c) *Profilaxis del sarampión*

La primera profilaxis efectiva del sarampión fue realizada por Cenci en 1907,⁽¹¹⁾ mediante la aplicación de suero de convalescientes. En 1916, Park y Singher aplican 4 a 8 ml de suero de convalescientes a 41 niños en el Hospital Metropolitano de Nueva York.⁽¹²⁻¹³⁾ De los 20 niños que recibieron 8 ml, ninguno contrajo sarampión, mientras que 3 de 21 niños que recibieron 4 ml padecieron la enfermedad. Park y Freeman, en 1926,⁽¹²⁾ establecieron que 6 a 10 ml de suero de convalescientes eran efectivos en un 92% de los casos para la prevención de sarampión en niños recientemente expuestos a contagio. Esta experiencia fue confirmada por Stillerman y colaboradores en 1944.⁽¹⁴⁾ Previamente se utilizaron también extractos de placenta que contenían anticuerpos séricos en la prevención y modificación del sarampión.⁽¹⁵⁾

d) Usos de inmunoglobulinas en situaciones en las que su eficacia no está probada

Asma y diátesis alérgicas severas

Investigaciones realizadas en la década del '60 por Thomas y McGovern⁽¹⁶⁾ y por Redner y Markow⁽¹⁷⁾ atribuían efectos beneficiosos a las inmunoglobulinas en este tipo de afecciones, incluida la aplicación de pequeñas dosis por vía intradérmica. Sin embargo, un estudio anterior de Abernathy y colaboradores⁽¹⁸⁾ y otro posterior de Hilman y colaboradores⁽¹⁹⁾ no mostraron ningún beneficio importante debido al empleo de inmunoglobulinas en estas patologías. No existe evidencia que justifique su uso en estos casos.

Infecciones agudas

Una inyección mensual de 0,3 a 0,8 ml/kg de IGIM no tuvo un efecto beneficioso en la prevención de infecciones del tracto respiratorio superior, otitis, infecciones de piel, trastornos gastrointestinales o procesos febriles.⁽²⁰⁾

Infecciones bacterianas severas

Algunos estudios sugieren que en ciertas infecciones refractarias, la adición de inmunoglobulinas a un régimen antibiótico ha sido beneficiosa. A veces la mejoría producida por el agregado de inmunoglobulinas a un largo e infructuoso tratamiento antibiótico es llamativa.⁽²¹⁾ Una comunicación de Waisbren⁽²²⁾ describe el efecto terapéutico beneficioso de las IG en 6 de 46 pacientes con infecciones refractarias, la mayoría de ellas por *Staphylococcus*. Estos pacientes no presentaban niveles bajos de gammaglobulina y se les administraron dosis de 0,7 a 1,0 ml/kg. Según otra comunicación, Bodey y colaboradores⁽²³⁾ no observaron beneficio terapéutico con el empleo de IG en el tratamiento de infecciones en pacientes con leucemia aguda.

Ziegler y colaboradores utilizaron un antisuero humano a la endotoxina de *E. coli* en el tratamiento de bacteriemias por gramnegativos.⁽²⁴⁾ La mortalidad en los que no recibieron antisuero fue del 39% (42 de 109), en comparación con el 22% (23 de 103) en los receptores de antisuero. En los pacientes con shock severo la mortalidad fue del 77% (30 de 39) en los controles y del 44% (18 de 41) en los que recibieron antisuero, diferencia que es significativa. Los grupos controles y los grupos

con antisuero recibieron antibióticos similares para infecciones de causas microbiológicas similares. Este hallazgo sugiere que una IG específica para esta endotoxina es de valor terapéutico.

IG en el prematuro

Los niños prematuros tienen niveles bajos de IG al nacer y además un prolongado período fisiológico de hipogammaglobulinemia. Son más susceptibles a las infecciones y a la muerte súbita. Padecen además de una deficiencia opsónica transitoria que es parcialmente corregible con IG.⁽²⁵⁾ El uso de IG en la profilaxis de infecciones en el prematuro tendría una justificación teórica.

Sin embargo, distintos estudios⁽²⁶⁻²⁸⁾ no demostraron que la IG tuviera efectos beneficiosos en el niño prematuro, por lo que no se aconseja su uso rutinario.

IG en quemaduras

Diversos estudios no demostraron beneficio alguno con la utilización de IGIM en la prevención o modificación de infecciones en el quemado.⁽²⁹⁻³⁰⁾

Asimismo, las experiencias con el uso de plasma de convalescentes, con altos títulos de anticuerpos para *Pseudomonas* y de vacunas con el objeto de disminuir las infecciones, arrojaron resultados inciertos.⁽³¹⁻³²⁾

Son alentadoras en cambio las experiencias con inmunoglobulinas por vía intravenosa (véase apartado correspondiente).

IG en paludismo

Cohen y colaboradores⁽³³⁾ demostraron en un estudio preliminar que una IG hiperinmune obtenida de adultos convalescentes, administrada a niños cuyas edades oscilaron entre 4 meses y 2,5 años en dosis de 1,2 a 2,5 g redujo ostensiblemente el número de trofozoitos en comparación con pacientes no tratados o que recibieron IG standard. Estos niños permanecieron protegidos por un período de tres meses, al cabo de los cuales fueron nuevamente susceptibles a reinfecciones. Estos estudios sugieren que los anticuerpos humorales específicos ejercen un efecto beneficioso en el paludismo y que el desarrollo de una vacuna puede ser posible y beneficioso.⁽³⁴⁾

Precauciones en el uso de inmunoglobulina intramuscular

El Comité de Enfermedades Infecciosas de la Academia Americana de Pediatría hace las siguientes recomendaciones para el uso de las IG:

1) Las IG deben ser usadas solo en aquellas situaciones en las que su eficacia ha sido establecida.

2) La IGIM debe administrarse únicamente por vía intramuscular y en una gran masa muscular.

3) Deben tomarse las precauciones necesarias al administrar IG a un paciente con antecedentes de haber padecido una reacción adversa a las IG.

4) Aunque las reacciones sistémicas a las IG son raras, debe contarse con epinefrina y medicaciones específicas disponibles para tratar reacciones anafilácticas.⁽³⁵⁾

5) La IGIM no debe administrarse a pacientes con trombocitopenia severa o trastornos de la coagulación que contraindiquen las inyecciones intramusculares.

Efectos adversos de las inmunoglobulinas intramusculares

La IGIM es uno de los productos biológicos disponibles más seguros. En muy contados casos se han registrado reacciones anafilácticas a la inyección intramuscular de este producto, y solo en pacientes que requirieron repetidas inyecciones.⁽³⁵⁾ El Medical Research Council Working Party⁽²⁾ observó estas reacciones en 33 de 175 pacientes tratados a lo largo de diez años. Hubo 85 reacciones en alrededor de 40.000 inyecciones, con 8 pacientes que debieron suspender el tratamiento como consecuencia de estas reacciones; se registró un caso de muerte. Las reacciones ocurrieron en cualquier etapa del tratamiento y no hubo relación con determinados lotes del producto.

Los síntomas más frecuentes fueron malestar y dolor durante la administración. Otras reacciones incluyeron enrojecimiento general, cefaleas, escalofríos, náuseas, vómitos, edema de cara, sensación de ansiedad y sudoración.

Las reacciones más graves incluyeron dolor torácico o sensación de opresión precordial, disnea, cianosis, colapso y pérdida de la conciencia. En estos casos se utilizan epinefrina y antihistamínicos. Los pacientes que hayan experimentado esas reacciones deben ser reevaluados antes de aplicar nuevas dosis. Se realizarán tests cutáneos con nuevos lotes del producto.⁽³⁵⁾

Pueden existir excepcionalmente idiosincrasias a un lote de IG de fecha anterior y no a un lote más reciente. En este caso se utilizará el nuevo lote con las precauciones de rigor. Otros pacientes hacen anticuerpos anti IgG a la IgG, que se manifiestan por tests cutáneos positivos con todos los lotes de IGIM. En algunos casos no es posible detectar ningún factor causal de la reacción adversa. Es probable que estos últimos

pacientes vuelvan a tolerar dosis gradualmente crecientes de IGIM, por lo que es necesario premedicarlos con antihistamínicos, aspirina o corticosteroides. Algunos pacientes hacen anticuerpos contra la IgA que está presente en cantidades mínimas en los preparados de IGIM. Estos anticuerpos pueden ser detectados por medios serológicos en laboratorios especializados.⁽³⁶⁾

Se pueden utilizar preparados de plasma deficientes en IgA como terapéutica de reemplazo en estos casos.

Pacientes inmunológicamente normales que han recibido IGIM o plasma pueden desarrollar anticuerpos a un tipo de gammaglobulina genética distinta de la propia (generalmente anticuerpos anti Gm). Se encontraron anticuerpos anti Gm en 17 de 24 niños talasémicos que recibieron repetidas transfusiones.⁽³⁷⁾ Otros investigadores⁽³⁸⁾ encontraron anticuerpos anti Gm en niños normales que habían recibido una sola inyección de IGIM y también en otros pacientes hipogammaglobulinémicos que recibieron múltiples dosis de IGIM. Los pacientes con cuadros de inmunodeficiencia severa no desarrollan anticuerpos anti Gm.

Teóricamente, la administración de gammaglobulina exógena puede inhibir la síntesis endógena de gammaglobulina. Los niveles deprimidos de IgG se pueden normalizar cuando se suspenden las inyecciones de IGIM.

Los efectos adversos tardíos a inyecciones repetidas de IGIM son poco frecuentes e incluyen fibrosis en los músculos glúteos y atrofia subcutánea localizada en los sitios donde se aplicaron repetidas inyecciones. Reiteradas aplicaciones de IGIM pueden provocar niveles altos de mercurio, contenido en el timerozal que se utiliza como preservativo. Se han descrito casos de acrodinia como resultado de esta terapéutica.⁽³⁹⁾

No hay evidencia que sugiera la transmisión del agente causal del SIDA, el virus VIH, a través de inyecciones de IGIM.

La inyección de IGIM está contraindicada en pacientes con deficiencias selectivas de IgA, pues éstos pueden desarrollar anticuerpos anti IgA a las trazas de IgA que contiene la IGIM y reaccionar a una dosis subsiguiente o a una transfusión de sangre o plasma.

Inmunoglobulinas intravenosas (IGIV)

Desde principios de la década del '80 se utilizan preparados de gammaglobulina para uso intravenoso. La administración por esta vía tiene varias ventajas; entre otras, es posible inyectar grandes dosis, se obtienen efectos terapéuticos con mayor rapidez, hay menor destrucción de los tejidos por

proteolisis, se evitan las dolorosas inyecciones intramusculares y los niveles séricos son predecibles. Sus desventajas son que esta vía de administración requiere más tiempo, tiene más efectos colaterales y es de costo más alto.

Farmacología

Las inmunoglobulinas intravenosas (IGIV) se preparan eliminando los complejos de alto peso molecular que poseen actividad anticomplementaria. Esto ha sido posible mediante la remoción de estos agregados por ultracentrifugación, el tratamiento con enzimas proteolíticas, con sustancias químicas que reducen las uniones sulfhidrúlicas e incubación a pH bajo.

Existen diversas preparaciones en el mercado, y cada una de ellas es producida con diferentes técnicas, que hacen que cada lote pueda tener características propias en relación con anticuerpos específicos. Recientes estudios demostraron variaciones en los títulos de anticuerpos para patógenos bacterianos y virales en distintos lotes de productos de un mismo laboratorio y también diferencias entre IGIV de distintas procedencias.⁽⁴⁰⁻⁴²⁾ La actividad funcional del preparado, como ser la opsonización y la neutralización viral, es crítica en la prevención y el tratamiento de las enfermedades infecciosas. El test de ELISA y otros no se correlacionan adecuadamente con la actividad funcional de las preparaciones IGIV *in vivo*.⁽⁴³⁾ A pesar de que los títulos de anticuerpos para distintas bacterias y virus pueden variar considerablemente, todos los productos existentes contienen IgG funcional capaz de neutralizar virus, promover la fagocitosis de bacterias y aumentar o modular una serie de respuestas inmunológicas.

Los preparados de IGIV son materiales biológicos elaborados a partir de un *pool* de plasma proveniente de cientos o miles de donantes voluntarios. Estos *pools* de inmunoglobulinas generalmente contienen anticuerpos para casi todos los patógenos más comunes que afectan al ser humano. Es muy importante tener esto en cuenta cuando se utiliza la IGIV en pacientes con agammaglobulinemia o hipogammaglobulinemia. Pero para prevenir o tratar determinadas enfermedades virales, bacterianas o inmunológicas, es conveniente usar una IGIV caracterizada de manera más específica, con anticuerpos apropiados para asegurar su eficacia terapéutica.

La IGIV tiene una vida media de tres semanas que se corresponde con la de la IGM, aunque pueden existir variaciones individuales. Dosis apropiadas de IGIV restauran niveles anormalmente bajos de inmunoglobulinas a un rango normal. El 100% de la dosis administrada llega a la circulación general del paciente inmediatamente después de finalizada la infusión. Al cabo de seis días se llega a un equilibrio entre el compartimento intravascular y el extravascular. Se distribuye el 50% en el espacio intravascular y el 50% en el extravascular. En comparación, luego de la inyección

intramuscular de IG, la IgG requiere entre dos y cinco días para alcanzar su concentración en el compartimento intravascular. Esta concentración corresponde al 40% de la dosis inyectada.⁽⁴⁴⁾

La administración de la IGIV requiere generalmente de una a tres horas. La solución a inyectar tiene una concentración del 3%. La infusión se inicia lentamente, a razón de 0,5 ml/minuto, que corresponde a un goteo inicial de 10 gotas por minuto. Después de 15 a 30 minutos se puede aumentar el ritmo del goteo a 30 o 50 gotas (1,5 a 3 ml/minuto). Si el paciente tolera bien la medicación, las infusiones subsiguientes pueden ser administradas a razón de 40 o 50 gotas por minuto. En algunos pacientes con buena tolerancia, al cabo de las primeras aplicaciones se utilizan soluciones al 6%, que se obtienen utilizando la mitad del diluyente.

Reacciones adversas con IGIV

En general la IGIV es bien tolerada y no produce efectos colaterales si la infusión es realizada a los ritmos indicados. Sin embargo, en pacientes agammaglobulinémicos o hipogammaglobulinémicos suelen presentarse efectos colaterales con las primeras infusiones. Estas reacciones sistémicas a veces son el resultado de la reacción entre los anticuerpos administrados y los antígenos libres presentes en sangre y tejidos del paciente inmunodeficiente receptor de la IGIV.⁽⁴⁵⁻⁴⁶⁾ Cuando estos antígenos libres desaparecen, no se presentan más efectos colaterales con las infusiones subsiguientes.

Durante la administración de IGIV pueden ocurrir reacciones vasomotoras, además de reacciones colaterales que en general son de carácter leve. Rara vez obligan a suspender la terapéutica con IGIV. Estas reacciones pueden aparecer en un 10% de pacientes hipogamma o agammaglobulinémicos a quienes nunca se administró terapéutica sustitutiva con inmunoglobulinas o que recibieron la última infusión más de ocho semanas atrás. En estos casos, la infusión se debe iniciar a razón de diez a veinte gotas por minuto.

Los efectos colaterales se presentan entre treinta minutos y una hora después de comenzar la infusión y son los siguientes: enrojecimiento de la cara, sensación de opresión cardíaca, escalofríos, fiebre, sensación de vértigo y/o desvanecimiento, vómitos o estado nauseoso, sudoración profusa, cefaleas, calambres musculares, respiración entrecortada, hipotensión (rara) y pérdida de la conciencia (rara). Estos síntomas están relacionados con el ritmo de infusión.⁽⁴⁷⁾ En estos casos se debe disminuir o suspender la infusión de IGIV durante quince a treinta minutos, lo que hará

desaparecer los síntomas en la mayoría de los pacientes y permitirá reiniciar la terapéutica. La hipotensión es poco frecuente y rara vez ocurren fenómenos anafilácticos, que pueden presentarse en niños mayores que han recibido múltiples dosis de IGIV y que están sensibilizados a ciertos antígenos tales como IgA. La administración de IGIV a neonatos es bien tolerada aun a ritmos altos de infusión.

Transmisión de infecciones virales a través de la IGIV

El uso del método de Cohn para el fraccionamiento de plasma humano que permite la obtención de inmunoglobulinas, ha dado un producto final libre de residuos virales infectantes, por ejemplo los virus de la hepatitis B y el virus causal del SIDA (VIH). Este hallazgo ha sido confirmado por la experiencia clínica y epidemiológica acumulada a lo largo de cuarenta años, desde la introducción de esta técnica. En ocasiones, algunos casos de hepatitis B y de hepatitis no A no B han sido atribuidos a la administración de inmunoglobulinas.⁽⁴⁸⁻⁵¹⁾ Sin embargo, el riesgo es muy bajo y el método de precipitación alcohólica tiene un papel preponderante para prevenir la transmisión de virus a través de la aplicación de inmunoglobulinas.⁽⁵²⁾ Además de que el método de Cohn parece ser más que efectivo para eliminar los eventuales virus infectantes de los preparados de IGIV, desde 1985 todos los plasmas recolectados para la elaboración de IGIV son sometidos a tests para el virus VIH y se descartan los que resultan positivos.⁽⁵³⁾

Infecciones y usos de la IGIV

Inmunodeficiencias primarias

Desde que en 1952 Burton describió una nueva entidad clínica, la agammaglobulinemia,⁽⁵⁴⁾ la administración de inmunoglobulinas ha sido hasta el presente el tratamiento de elección.⁽⁵⁵⁾ La administración de inmunoglobulinas por vía intramuscular tiene serios inconvenientes; por ejemplo, las inyecciones intramusculares son muy dolorosas, el dolor y el malestar persisten varios días, el volumen a inyectar está limitado por la masa muscular, es difícil aumentar la frecuencia de las inyecciones, los niveles séricos máximos de IgG solo son alcanzados entre dos días y dos semanas; estos niveles son a veces subterapéuticos y por último existe una degradación en el mismo lugar de la inyección. De allí surgió el convencimiento de que, de ser posible, la administración de inmunoglobulinas por vía intravenosa habría de ser un gran avance en la terapéutica de las inmunodeficiencias

primarias. En 1979 se publica la primera experiencia con la utilización de IGIV para el tratamiento de estas patologías.⁽⁵⁶⁾ A partir de entonces la IGIV es utilizada para el tratamiento de niños con inmunodeficiencias primarias.

Hay estudios comparativos con el uso de IGM e IGIV en este tipo de afecciones a razón de 100 mg/kg, que mostraron igual número de infecciones con ambas preparaciones.⁽⁵⁶⁻⁵⁷⁾ Sin embargo, cuando la dosis de IGIV fue aumentada a 150 mg/kg, los pacientes que recibían IGIV tuvieron un número mucho menor de infecciones.⁽⁵⁶⁾ La posibilidad de administrar altas dosis de IGIV permitía a los pacientes alcanzar mayores niveles de anticuerpos séricos. Con dosis de 150 mg/kg los niveles de IgG séricos alcanzan alrededor de 400 mg/dl, y con 400 mg/kg se acercan a los valores normales.⁽⁴⁷⁾ Si bien parece importante alcanzar valores altos de IgG sérico, no se sabe con certeza si es beneficioso normalizar la IgG sérica.

La dosis de IGIV como terapéutica de reemplazo es de 150 a 200 mg/kg cada cuatro semanas.⁽⁴⁷⁾ Con el objeto de establecer un régimen adecuado, los niveles de IgG sérica deberían ser monitoreados en forma regular luego de dos ciclos de tratamiento con IGIV. El objetivo es alcanzar una dosis óptima de IGIV y un ciclo de administración que mantenga los niveles séricos de IgG en 350 mg/dl o más luego del período posinfusión.⁽⁴⁷⁾

*Púrpura trombocitopénica autoinmune**

La púrpura trombocitopénica autoinmune (PTA) es un desorden hemorrágico adquirido, caracterizado por trombocitopenia (plaquetas < 100.000/mm³), hiperplasia megacariocítica en médula ósea y marcada disminución de la vida media plaquetaria.

En 1950, Harrington y Minnich⁽⁵⁸⁾ demuestran la existencia de un mecanismo inmunológico en la patogénesis de la PTA. Los autores mencionados descubren la presencia de un factor antiplaquetario humoral capaz de provocar una plaquetopenia transitoria en voluntarios sanos a quienes se inyectaba suero de pacientes afectados de PTA. Esta fue considerada entonces una enfermedad autoinmune.

Hasta hace unos años las indicaciones sobre la utilización de las inmunoglobulinas se limitaban a los tratamientos de la agammaglobulinemia hereditaria o adquirida, de la hipogammaglobulinemia y por último para prevenir o disminuir las infecciones virales o bacterianas. En el transcurso de estos tratamientos se observó que la gammaglobulina aumentaba el número de plaquetas en los pacientes con trombocitopenia. Sobre la base de este hallazgo, varios autores comenzaron a utilizar altas dosis de gammaglobulina endovenosa para el tratamiento de la PTA aguda y crónica.

* En colaboración con el Dr. Guillermo Drelichman. División Onco-Hematología, Hospital de Niños, Buenos Aires, Argentina.

En 1980 se utilizan por primera vez altas dosis de *IGIV* (400 mg/kg/día por 5 días) en niños con PTA aguda y se logra un rápido aumento de las plaquetas a niveles hemostáticos.⁽⁵⁹⁾ Nuevos estudios confirmaron estas observaciones.⁽⁶⁰⁾ En 1985, Imbach, Wagner, Berchtold y colaboradores⁽⁶¹⁾ compararon la eficacia de los corticosteroides (2 mg/kg/día por 21 días) vs *IGIV* (400 mg/kg/día por 5 días) en niños con PTA vírgenes de tratamiento y plaquetas < 30.000/mm³. La eficacia de ambos tratamientos fue similar en los casos de respuesta rápida (dentro de los primeros 20 días). *En cambio la IGIV fue superior en los casos de respuesta lenta* (pacientes que requirieron más tiempo de tratamiento que el asignado inicialmente). A los 50 días, el 34% de los niños que recibían corticosteroides seguían dependiendo del tratamiento, contra sólo 8% de los tratados con *IGIV* ($p = 0,005$).

En 1988, Imholz, Imbach, Baumgartner y colaboradores⁽⁶²⁾ publican un nuevo estudio de niños con PTA y plaquetas < 30.000/mm³ tratados con corticoides, que no respondieron a la terapia inicial o continuaban dependiendo del tratamiento. Durante el tratamiento inicial con *IGIV* (400 mg/kg día por 5 días) y una vez finalizado, las plaquetas aumentaron a más de 30.000 en todos los pacientes y más de 150.000 en el 79%, con desaparición de todo signo de hemorragia. En el seguimiento, el 62% de los pacientes permanecían con plaquetas (> 20.000) y sin signos de sangrado, y por lo tanto libres de tratamiento. No hubo diferencia en la respuesta entre los niños con PTA crónica y aquellos con PTA aguda y tratamiento previo. Esto sugiere que los niños con PTA aguda refractaria a los corticosteroides respondieron a la *IGIV* de la misma manera que los niños con PTA crónica.

Imbach y colaboradores⁽⁵⁹⁾ comunicaron resultados alentadores con el uso de altas dosis de *IGIV* en niños con PTA crónica, hallazgos confirmados por otros investigadores.⁽⁶³⁾ Sobre la base de estos estudios, el esquema más recomendado para el uso de *IGIV* en la PTA crónica es el siguiente: *Plaquetas < 20 - 30.000/mm³.*

Inicialmente: 400 mg/kg/día por 5 días.

Profilaxis: si plaquetas < 10 - 20.000, 400 mg/kg/día por 1 o 2 días.

En caso de urgencia: 400 mg/kg/día por uno a cinco días.

La figura 1 reproduce una curva "clásica" de respuesta a la utilización de *IGIV* a razón de 400 mg/kg/día durante 5 días. Del 95 al 100% de los pacientes responde a la terapéutica generalmente con un pico medio de respuesta al quinto día de iniciada la infusión.⁽⁶⁴⁻⁷⁰⁾ Luego de la respuesta inicial se pueden observar diferentes evoluciones:

a) Pacientes en quienes las plaquetas se mantienen normales (10-20%)

b) Pacientes que dependen de pulsos de mantenimiento con *IGIV* (*boosters*) cada 2-10 semanas para que las plaquetas continúen normales (50-80 por ciento)

c) Pacientes que se vuelven refractarios al tratamiento (10%)

Los posibles mecanismos de acción de la IGIV son complejos. Se supone que actuaría a través de dos tipos de mecanismos:

a) *inmediato*, como consecuencia del bloqueo de los receptores Fc del sistema monocitos-macrófagos y de la disminución de la producción de anticuerpos antiplaquetarios por el bazo y la médula ósea;

b) *mediato*, por un efecto sobre las poblaciones linfocitarias T y B.

En conclusión, el uso de altas dosis de *IGIV* para tratar la PTA crónica estaría indicado en:

1) Pacientes corticoideo-resistentes como recurso previo a la esplenectomía.

2) Pacientes con PTA crónica que requieren cirugía (con el fin de obtener un aumento transitorio de plaquetas, debe ser administrada el quinto día previo a la cirugía).

3) Pacientes con manifestaciones moderadas o severas de sangrado, como coadyuvante para elevar el número de plaquetas a niveles hemostáticos transitorios.

4) Pacientes con respuesta temprana parcial o buena; se utilizan pulsos intermitentes (refuerzos) de *IGIV* como terapia de mantenimiento.

En la actualidad es muy discutida la utilización de IGIV en pacientes con PTA aguda, debido a las características benignas y autolimitadas de ésta.

IGIV en la prevención y el tratamiento de la sepsis neonatal

El recién nacido recibe IgG de su madre, pero la mayor proporción de IgG atraviesa la placenta en las últimas semanas de la gestación. Por esta razón los neonatos nacidos prematuramente (menos de 34 semanas de gestación) pueden tener menos IgG.⁽⁷¹⁾ Además, el neonato recibirá solo aquellos anticuerpos presentes en la circulación de la madre, por lo que puede tener una deficiencia cuantitativa y cualitativa de anticuerpos. Bacterias tales como el estreptococo grupo B (*Streptococcus agalactiae*), *Streptococcus pneumoniae*, *Hemophilus influenzae* y *Escherichia coli*, tienen polisacáridos capsulares, y por lo tanto la presencia de anticuerpos opsonicos es muy importante desde el punto de vista inmunitario contra esas bacterias.

El estreptococo grupo B (EGB) es una causa importante de sepsis neonatal y meningitis. Estudios realizados por Baker y Kasper⁽⁷²⁾ sugieren que la susceptibilidad del neonato a las infecciones por EGB puede estar relacionada con una

deficiencia de anticuerpos maternos contra este germen.

Algunos estudios parecen indicar que una terapia con IgG puede mejorar el estado inmunitario del neonato contra las infecciones por EGB.

Estudios realizados *in vitro* demostraron que los anticuerpos contra los antígenos capsulares son opsonicos.⁽⁷³⁻⁷⁵⁾ Si bien los anticuerpos contra los antígenos polisacáridos capsulares del EGB son importantes, los anticuerpos contra los antígenos proteicos del EGB son también opsonicos, y son protectores en los animales de experimentación con infecciones por EGB.⁽⁷⁶⁾ Estos estudios han sido confirmados en neonatos, en los que se demostró que los anticuerpos específicos desempeñan un importante papel en el tratamiento de cuadros infecciosos.⁽⁷⁷⁾ Shigeoka y colaboradores comunicaron un 100% de supervivencia en lactantes con infección por EGB que recibieron transfusiones de sangre total que contenía anticuerpos específicos contra el EGB infectante, mientras que solo sobrevivió un 50% del grupo de pacientes con infección por EGB que habían recibido transfusiones de sangre carente de anticuerpos específicos contra el EGB.⁽⁷⁷⁾ Estos datos demuestran que los anticuerpos opsonicos específicos contra EGB aumentan la protección en los neonatos infectados con EGB y que la terapéutica con inmunoglobulinas puede ser útil en la prevención o en el tratamiento de las infecciones causadas por EGB. La utilización de una inmunoglobulina purificada en lugar de sangre total evitaria algunos riesgos inherentes a las transfusiones de sangre en los neonatos.

Las preparaciones de IGIV existentes poseen actividad opsonica y además protectora en los modelos animales infectados con EGB.⁽⁷⁸⁻⁸²⁾ Con el objeto de evaluar el grado de protección, la IGIV fue administrada con distintos intervalos después de comenzada la infección. La eficacia de la IGIV fue menor cuando su aplicación se realizaba más allá de las doce horas.

Algunos lotes de IGIV fueron analizados para valorar la actividad de anticuerpos contra EGB por el método ELISA. Los títulos en dos preparaciones analizadas oscilaron entre 1: 1280 a 1: 5120. En cambio, la actividad opsonica fue muy variable, con títulos que iban desde menos de 1: 10 a más de 1: 160. Hubo inclusive variaciones en distintos lotes de ambas preparaciones.⁽⁸³⁾

Se encuentra en desarrollo una IGIV específica contra el EGB, que se obtiene de un pool de plasma proveniente de voluntarios inmunizados con una vacuna pentavalente anti-EGB.⁽⁴³⁻⁸³⁾ Esta IGIV posee una actividad de anticuerpos específicos (ELISA) mucho mayor que la IGIV standard. Lo mismo ocurre con la actividad opsonica específica cuyos títulos son mayores de 1: 1000.

Se han realizado estudios farmacocinéticos con IGIV en neonatos.⁽⁸⁴⁻⁸⁵⁾ Se utilizaron dosis de hasta 500 mg/kg en infusiones que se administraron en lapsos de dos horas aproximadamente, sin que se observaran efectos indeseables. La osmolaridad sérica y los niveles de glucosa no excedieron los límites normales ni durante ni después de la infusión. Con dosis de 500

mg/kg los anticuerpos anti-EGB (ELISA) se elevaron marcadamente durante dos semanas después de la infusión. Los datos obtenidos indican que la IGIV puede administrarse al neonato sin temer la aparición de efectos tóxicos, y que los niveles de anticuerpos específicos contra distintos agentes patógenos se incrementan y persisten durante varios días.

Hay otros estudios que evalúan la eficacia de la IGIV en la prevención y el tratamiento de las infecciones neonatales.⁽⁸⁶⁻⁸⁷⁾ Sidiropoulos y colaboradores estudiaron el efecto terapéutico de la IGIV en neonatos con infecciones severas. La mortalidad fue mucho menor en un grupo de neonatos de pretérmino con infecciones severas que fueron tratados con antibióticos más IGIV que en otro grupo que recibió solo antibióticos (1 de 13 vs 4 de 9).⁽⁸⁷⁾ Los gérmenes causales fueron *E. coli*, *Klebsiella* y EGB. Por el escaso número de pacientes tratados, los resultados no son significativos, pero sugieren que el empleo de IGIV puede ser de gran utilidad en el tratamiento de la sepsis neonatal. No se observaron efectos adversos en el seguimiento longitudinal de estos pacientes durante dos a tres años.

Von Mural y Sidiropoulos⁽⁸⁸⁾ emplean IGIV en neonatos de pretérmino a razón de 300 mg/kg en aquellos por debajo de 1.000 g y 500 mg/kg en los que pesaban más de 1.000 g, administrada durante seis días consecutivos, al cabo de los cuales los niveles séricos de IgG alcanzaron valores promedio de 11 a 12 g/litro. Estos valores son semejantes a los normales del recién nacido de término. La mortalidad de los recién nacidos de pretérmino afectados de septicemia descendió de un 44% en los que recibieron solo antibióticos a un 8% en aquellos que fueron tratados con el mismo antibiótico más el agregado de IGIV. Hubo buena tolerancia a la medicación en todos los casos.

No se observaron alteraciones atribuibles a la medicación en el examen clínico, el monitoreo de la respiración, los gases en sangre, la frecuencia cardíaca y la temperatura corporal. Los enfermos fueron controlados hasta los 2,5 años, sin que se encontrara evidencia de reacciones adversas atribuibles a la IGIV administrada en el período neonatal. En un estudio de enzimas hepáticas realizado en lactantes tratados con IGIV y en lactantes no tratados, no se encontró ninguna diferencia en los niveles al cabo de seis semanas de haber finalizado el tratamiento.⁽⁸⁹⁻⁹⁰⁾

Los mecanismos de acción de la IGIV en recién nacidos son:

A) Específicos

1. Bactericida
2. Neutralización de virus

3. Facilita el clearance microbiano
 - a) Opsónico
 - b) Estimula la inmunidad celular
4. Neutralización de toxinas

B) No específicos

1. Estimulación de la inmunidad
 - a) Estimula la inmunidad celular
 - b) Eliminación de inmunocomplejos
2. Supresión de la inmunidad
 - a) Modulación o bloqueo de los receptores Fc
 - b) Supresión de la síntesis de anticuerpos

En resumen, estudios realizados *in vitro* e *in vivo* indican que la IGIV es eficaz y coadyuva al tratamiento de la infecciones por EGB y otras infecciones por enterobacterias en el neonato.⁽⁸²⁻⁸³⁾ No obstante, serán necesarias investigaciones multicéntricas con un número considerable de pacientes para que la IgG IV sea considerada una terapéutica de rutina en la sepsis neonatal. Los estudios iniciales sugieren que la administración de IGIV en el neonato es segura, pero en algunos modelos animales se observaron efectos nocivos, probablemente producidos por bloqueo no específico del sistema retículoendotelial.⁽⁹¹⁾ De ahí que se debe evitar su uso indiscriminado. Dos factores deben ser tenidos en cuenta al decidir su empleo en esta grave patología:

- 1) Los niveles de anticuerpos específicos contra el EGB, *E.Coli* y otros patógenos varían de lote en lote de IGIV y generalmente no son conocidos.
- 2) La dosis de IGIV no debe ser excesiva y debe oscilar entre 500 y 1.000 mg/kg, cantidades consideradas adecuadas y seguras en estudios previos.

Administración de IGIV a la mujer embarazada

La infección materna, especialmente la corioamnionitis, es una de las causas reconocidas del parto prematuro,⁽⁹²⁾ lo que a su vez aumenta el riesgo de infección en el neonato. Von Mural y Sidiropoulos⁽⁸⁸⁾ realizaron un estudio en 51 mujeres embarazadas (27 a 36 semanas de embarazo) con signos de corioamnionitis, administrando IGIV a 27 de ellas (16 con dosis altas y 11 con dosis bajas), mientras que las 24 restantes constituyeron un grupo control. Ambos grupos recibieron el mismo tratamiento antibiótico y la misma terapéutica ginecológica.

No se registraron efectos adversos ni en las madres ni en los neonatos. La presión arterial, la frecuencia cardíaca y la temperatura permanecieron dentro de límites normales. En el momento del parto, los niveles de IgG en el suero materno y en la sangre de cordón fueron semejantes en el grupo control y en el de dosis bajas. En el grupo al que se le administraron dosis

altas de IGIV, los niveles de IgG en el suero materno se triplicaron en el momento del parto y a su vez se duplicaron en la sangre de cordón, en comparación con el grupo control, pero solo en aquellos niños nacidos más allá de las 32 semanas de gestación. Estos últimos tenían subclases de IgG semejantes a las contenidas en el suero materno. Se encontraron niveles elevados de anticuerpos específicos al toxoide tetánico y al estreptococo grupo B III solo en aquellos niños nacidos después de las 32 semanas de gestación. Ninguno de los niños pertenecientes al grupo de altas dosis de IGIV mostró evidencia de infección, mientras que el promedio de infecciones en el grupo de dosis bajas y en el grupo control fue de un tercio aproximadamente.

En conclusión: cuando la IGIV se administra a la mujer embarazada, el pasaje transplacentario de IgG de la madre al niño de las cuatro subclases de IgG y de los anticuerpos al toxoide tetánico y al EGB III presentes en el preparado de IGIV está en función de la edad gestacional y de la dosis de IGIV. Administrada antes de las 32 semanas de gestación, la IGIV no ejerce ningún efecto sobre los niveles de IgG en la sangre de cordón ni modifica la incidencia de infección neonatal. Solamente la infusión de altas dosis de IGIV en mujeres embarazadas de más de 32 semanas aumentó los niveles de IgG en la sangre de cordón y disminuyó el riesgo de infección neonatal. La tolerancia fue buena por ambas partes.

IGIV en el tratamiento de la enfermedad de Kawasaki

La enfermedad de Kawasaki es una patología pediátrica aguda, febril, que afecta diferentes sistemas. Su forma de presentación clínica y su epidemiología sugieren una etiología infecciosa probablemente debida a un retrovirus.⁽⁹³⁻⁹⁵⁾ Fue descrita por primera vez en 1967 por Tomisaku Kawasaki, quien la llamó síndrome febril mucocutáneo con linfadenopatía.⁽⁹⁶⁾ El hallazgo anatomopatológico más importante es una vasculitis multisistémica con especial predilección por las arterias coronarias.⁽⁹⁵⁻⁹⁷⁻⁹⁸⁾ En el 20% de los casos pueden aparecer aneurismas coronarios entre los días 10 y 30 de iniciada la enfermedad. Inicialmente fue descrita como una enfermedad rara, pero no tardó en ser identificada con mayor frecuencia, debido al mejor conocimiento por parte de los médicos y a un aumento continuo de su incidencia en el mundo, principalmente en Japón, donde actualmente hay más de 70.000 casos registrados. Son pocos todavía los casos registrados en América Latina. Su incidencia varía de 1:1 a 45:100.000 niños menores de 5 años en los Estados Unidos (incluido Hawaii), con una frecuencia pico de 470:100.000 en niños menores de 1 año registrado en Japón en 1982.⁽⁹⁹⁾ Más del 80 por ciento de los niños que la padecen tienen menos de 5 años. La relación varón/mujer es de 1,4/1, con mayor frecuencia en la raza asiática. La enfermedad reincide en el 3,9% de los niños, y los hermanos son afectados en 1,4% de los casos.⁽⁹⁹⁾ Es de carácter epidémico y aparece en invierno y primavera, con epidemias de tipo geográfico.

Las anomalías inmunológicas asociadas a la enfermedad de Kawasaki comprenden: leucocitosis, eritrosedimentación acelerada y altos niveles de inmunoglobulinas. Además existen inmuno complejos circulantes y una relación alta T4/T8.

Se ha utilizado la aspirina a razón de 100 mg/kg/día para tratar esta afección, y recientemente se comprobó que la administración de IGIV en dosis altas disminuye la incidencia de aneurismas coronarios.

En una experiencia multicéntrica y randomizada, comunicada por Newburger y Takahashi,⁽¹⁰⁰⁾ se comparó la eficacia de la asociación de gammaglobulina IV más aspirina con la de aspirina sola, para disminuir la frecuencia de anomalías coronarias en niños con enfermedad de Kawasaki en su etapa aguda. La gammaglobulina IV se administró a razón de 400 mg/kg/día por cuatro días consecutivos, y la aspirina a razón de 100 mg/kg/día los primeros catorce días, seguidos de 3-5 mg/kg/día. Al cabo de dos semanas, 18 de 78 niños (23%) del grupo que recibió solo aspirina presentaron anomalías coronarias, en comparación con 6 de 75 (8%) del grupo que recibió gammaglobulina más aspirina ($P = 0,01$). Siete semanas después del comienzo del estudio, se observaron anomalías en 14 de 79 niños (18%) del grupo al que se le administró aspirina sola y en 3 de 79 (4%) del grupo que recibió gammaglobulina más aspirina ($P = 0,005$). No se registraron efectos adversos atribuibles a la gammaglobulina.

Este estudio probó que si a las altas dosis de aspirina (100 mg/kg/día) se agregan altas dosis de gammaglobulina endovenosa administrada tempranamente en el curso de la enfermedad, se reduce aún más la incidencia de complicaciones arteriales coronarias.

Se desconoce el mecanismo por el cual la IGIV en dosis altas mejora los procesos de vasculitis. Se sugieren varias posibilidades: bloqueo de la actividad inmunológica o de la respuesta inflamatoria de la superficie vascular, o saturación de los receptores Fc en las plaquetas o células reticuloendoteliales.

Otro factor interviniente sería la provisión de anticuerpos específicos, que actuarían contra un agente causal aún no identificado.

La rapidez con que la IGIV reduce la fiebre se debería a una acción sobre los moduladores del sistema inmune. La activación de las células T y las células B sufre una reversión después de la administración de altas dosis IGIV y aspirina, efecto que no se produce con la aspirina sola.

Si bien la IGIV ha demostrado ser eficaz para prevenir aneurismas coronarios en pacientes con enfermedad de Kawasaki, es aconsejable administrarla selectivamente solo a aquellos con alto riesgo de compromiso coronario.

La terapéutica con IGIV debería ser administrada dentro de los siete a diez días de comenzada la enfermedad.⁽¹⁰⁰⁻¹⁰¹⁾ A pesar de que las dosis y tiempo de administración de la IgG IV aún no han sido establecidos, 400 mg/kg/día durante tres o cuatro días consecutivos sería lo adecuado.

Terapéutica con inmunoglobulinas IV en el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA)

Los lactantes y niños infectados con VIH presentan inmunodeficiencias celulares y humorales. Los niños afectados por SIDA tienen bajos títulos de anticuerpos específicos contra importantes agentes patógenos, y baja respuesta inmunitaria a las vacunas a base de polisacáridos, tales como la vacuna antineumocócica. Paradójicamente presentan hipergammaglobulinemia.

Estos pacientes son afectados frecuentemente por infecciones graves como sepsis y meningitis bacterianas, para prevenir las cuales se está evaluando el empleo de IGIV.⁽¹⁰²⁻¹⁰³⁾

Entre 1981 y 1983, Siegal y Oleske trataron con IGIV a 19 pacientes, de los cuales sobrevivieron 16, contra solo 2 sobrevivientes de 12 que no recibieron IGIV.⁽¹⁰³⁾ Calvelli y Rubinstein⁽¹⁰²⁾ presentaron una experiencia similar en un estudio no controlado realizado en niños infectados con VIH. En 14 pacientes que recibieron IGIV, solo se registraron tres episodios febriles de más de una semana de duración, mientras que se registraron 26 episodios febriles en 27 pacientes sin IGIV. Además, 18 de los 27 pacientes no tratados presentaron cuadros de sepsis durante el estudio, contra un solo episodio en los 14 pacientes tratados con IGIV. El seguimiento promedio fue de 20,4 +/- 9,2 meses. Los estudios inmunológicos realizados en estos pacientes mostraron clearance aumentado de inmunocomplejos y mejor respuesta linfocitaria durante la terapia con IGIV.

No están normatizadas todavía las indicaciones de la IGIV en las infecciones por VIH. Tampoco existen criterios definidos sobre cuáles pacientes pueden beneficiarse con la administración de IGIV y cuáles no. Es necesario realizar estudios controlados para evaluar la eficacia de la IGIV en la prevención de las infecciones bacterianas y en el mejoramiento de las funciones inmunológicas. Se ha comprobado que los pacientes infectados con VIH y afectados en su inmunidad humoral se benefician con la terapéutica con IGIV. Las dosis para tratar los casos de SIDA aún no han sido establecidas, pero podrían estar en el rango de los reemplazos standard para las inmunodeficiencias, que es de 150 a 200 mg/kg cada tres o cuatro semanas.

Infecciones por virus sincicial respiratorio e IGIV

El virus sincicial respiratorio (VSR) es una causa común de bronquiolitis y neumonía en lactantes y niños. Las epidemias de VSR son causa de numerosas hospitalizaciones y considerable morbilidad en pacientes pediátricos en el mundo. Aunque la mortalidad es generalmente baja, la infección puede ser peligrosa en lactantes pequeños con problemas cardíacos o pulmonares.

No existe una profilaxis ni una terapéutica efectiva para el tratamiento de las infecciones respiratorias de origen viral. Desde hace poco tiempo se han incorpo-

rado la amantadina y el ribavirín para el tratamiento de esas infecciosas, con relativo éxito.

Recientes estudios⁽¹⁰⁴⁻¹⁰⁵⁾ demostraron que la terapia con inmunoglobulinas puede ser efectiva contra ciertos patógenos virales respiratorios. Durante muchos años se creyó que la presencia de anticuerpos contra el VSR podía empeorar una patología pulmonar durante la infección aguda. En la actualidad, estudios realizados en modelos animales demostraron que las inmunoglobulinas pueden ser eficaces tanto en la prevención como en el tratamiento de las infecciones pulmonares por VSR.⁽¹⁰⁶⁻¹⁰⁷⁾ Se administró IGIV a monos y ratas durante el pico de una infección por VSR y se comprobó una rápida eliminación del virus de las secreciones bronquiales.⁽¹⁰⁷⁾ Los monos que recibieron IGIV al quinto día de infección eliminaron rápidamente el virus de las secreciones, y al séptimo día el 75% de los animales tratados no tenían virus detectables. La enfermedad pulmonar puede ser prevenida si al animal se le administra IGIV profilácticamente.⁽¹⁰⁷⁾ Los animales de experimentación tratados con IGIV desarrollaron inmunidad contra nuevos contactos con VSR.⁽¹⁰⁶⁻¹⁰⁷⁾

Como la inmunoprofilaxis y la inmunoterapia con IGIV en modelos animales infectados con VSR fue segura y efectiva, Hemming y colaboradores⁽¹⁰⁸⁾ realizaron un estudio en lactantes y niños hospitalizados con infecciones por VSR (bronquiolitis y neumonías). Un grupo recibió 2 g/kg de IGIV liofilizada, y otro recibió albúmina reconstituida con solución fisiológica en infusión a lo largo de 12 a 24 horas. Ambos tratamientos fueron bien tolerados, anotándose marcadas reducciones en los títulos infectantes de VSR en el grupo con IGIV, junto con un aumento de los títulos de anticuerpos neutralizantes anti VSR. No obstante, los tiempos de hospitalización fueron semejantes en ambos grupos.

Se necesitan nuevas investigaciones para determinar con certeza si la terapéutica con IGIV es realmente útil en la profilaxis y el tratamiento de las infecciones respiratorias bajas por VSR. Poco se sabe sobre el mecanismo de acción de las inmunoglobulinas en estos casos, sobre la mejoría de administración y sobre las dosis requeridas para prevenir o detener la replicación viral.

Otros virus podrán ser susceptibles de tratamiento con IGIV. Una neumonía por adenovirus puede ser muy grave en pacientes inmunocomprometidos, en los cuales se ha utilizado IGIV con éxito.⁽¹⁰⁹⁾ En realidad se trata de casos anecdóticos que no prueban la eficacia y necesitan ser completados con estudios adecuadamente controlados. De manera parecida se han utilizado inmunoglobulinas para interrumpir epidemias y con fines terapéuticos en neonatos y lactantes pequeños con infecciones por enterovirus tales como echovirus 11.⁽¹¹⁰⁾

Nuevos usos de las inmunoglobulinas intravenosas

En los últimos años distintos investigadores comenzaron a usar IGIV para el tratamiento de otras

patologías que no corresponden a un síndrome clásico de deficiencia humoral de anticuerpos, como ser:

- 1) Epilepsia intratable en la infancia
- 2) Enfermedades autoinmunes
 - Miastenia gravis
 - Trastornos hematológicos autoinmunes
 - Neutropenia idiopática
 - Anemia aplásica
 - Lupus eritematoso sistémico
- 3) Alergias atópicas con deficiencias de subclases de IgG, incluyendo el asma bronquial
- 4) Infecciones graves como terapéutica asociada a un antibiótico y también como antipirético
- 5) Pacientes postraumáticos o posquirúrgicos
- 6) Pacientes quemados
- 7) Inmunodeficiencias secundarias asociadas a patología oncológica
- 8) Infecciones bacterianas

La IGIV ha sido utilizada también por vía oral en el caso de diarreas extremadamente graves y por vía intraventricular en el caso de encefalitis por enterovirus. Se necesitarían estudios controlados para comprobar la eficacia de la IGIV en este tipo de patologías.

IGIV y epilepsia intratable en la infancia

Se entiende por epilepsia intratable en la infancia (EII) a aquella que se caracteriza por distintos tipos de actividad comicial y que es refractaria al tratamiento con adecuadas dosis de una variedad de drogas anticonvulsivantes usadas como monoterapia o en combinación.

Experimentalmente se ha demostrado que la administración de antiseros específicos contra los gangliosidos cerebrales puede causar epilepsia.⁽¹¹¹⁾ Se cree que mecanismos inmunes desempeñan un rol importante en la génesis de una EII.⁽¹¹²⁾ Se han realizado estudios empleando IGIV en el tratamiento de la EII con resultados alentadores.⁽¹¹³⁻¹¹⁴⁾ En un estudio realizado por Duse y colaboradores,⁽¹¹⁴⁾ 6 de 12 niños afectados de EII tenían deficiencia de la fracción IgG2. Se detectó además una deficiencia de IgG4 en 5 niños, 3 de los cuales tenían una deficiencia de IgG2 asociada. Los investigadores trataron a estos niños con altas dosis de IGIV (400 mg/kg cada 21 días) durante 6 meses y monitorearon la actividad comicial y la actividad encefalográfica durante este período. Se obtuvo una buena respuesta clínica en 5 de un total de 6 niños que tenían una deficiencia de IgG2 asociada a su patología de base. La respuesta fue nula en el resto de los pacientes estudiados. Se continuó con terapia anticonvulsiva durante todo el período en que se administró IGIV. Hubo solo una remisión completa, y remisiones parciales en el resto de los niños.

Rajendra Pahwa⁽¹¹⁵⁾ comunica también buenos resultados con el empleo de altas dosis de IGIV en un paciente con epilepsia intratable.

No se conoce aún la interrelación entre EII e Ig2, ni los mecanismos mediante los cuales la terapéutica con 1GIV podría ser de utilidad. En ciertos cuadros epilépticos se ha encontrado una deficiencia selectiva de IgA; ésta a su vez se asocia con frecuencia con un déficit de Ig2. Sin embargo, este hallazgo no aclara la fisiopatología de la epilepsia asociada a una deficiencia de Ig2. Como los pacientes con agammaglobulinemia pueden padecer cuadros graves de encefalitis de origen viral, se está investigando si la deficiencia de Ig2 predispone a estos pacientes a sufrir ciertas formas de encefalitis viral que podrían ser la base de una EII. Sustenta esta hipótesis el hecho de que solo los pacientes con deficiencia de Ig2 responden a la terapia con 1GIV y, además, que los pacientes agammaglobulinémicos afectados de encefalitis viral suelen responder satisfactoriamente a altas dosis de 1GIV.⁽¹¹⁶⁾ Serán necesarios nuevos estudios controlados sobre esta grave patología invalidante; de comprobarse un efecto beneficioso de la 1GIV, ésta podrá ser incorporada a su tratamiento.

Miastenia gravis

Fatch-Moghadam y Gajdos⁽¹¹⁸⁻¹⁷⁷⁾ obtuvieron mejoría clínica en enfermos afectados con *miastenia gravis* y tratados con altas dosis de 1GIV. Asimismo registraron un marcado descenso en la cantidad de autoanticuerpos contra los receptores de acetilcolina. Sin embargo, se debe ser cauto con su empleo pues puede ocurrir una exacerbación temporaria de la enfermedad que precede a la mejoría clínica. Además, la respuesta puede ser nula en algunos pacientes.

Trastornos hematológicos autoinmunes

Además del uso de la 1GIV en la trombocitopenia autoinmune, también se evaluaron sus posibles efectos beneficiosos en otras patologías hematológicas autoinmunes. Se observaron mejorías transitorias en neutropenias autoinmunes,⁽¹¹⁹⁾ pero no en la anemia hemolítica autoinmune.⁽¹²⁰⁾ La terapéutica con 1GIV ha sido beneficiosa en pacientes con coagulopatías mediadas por autoanticuerpos. Tales serían los casos en que aparecen anticuerpos contra el Factor IX o de pacientes no hemofílicos con anticuerpos anti-Factor VIII, comunicados por Zimmermann y colaboradores.⁽¹²¹⁾ Los hemofílicos con anticuerpos anti-Factor VIII no responden a este tratamiento.

Lupus eritematoso sistémico (LES)

El LES es una enfermedad multisistémica que se caracteriza por un curso prolongado e impredecible. Se asocia con una alta morbimortalidad, relacionada tanto con la enfermedad propiamente dicha como con la terapéutica empleada. Una terapéutica inmunosupresora constituye la base del tratamiento de este

trastorno, en el cual las alteraciones inmunológicas desempeñan un papel preponderante. Hasta la fecha no se han realizado estudios controlados con 1GIV en el tratamiento del LES, salvo casos esporádicos aparecidos en la literatura que sugieren que el empleo de 1GIV puede ser de utilidad, especialmente en los periodos de exacerbación. La vasculitis que se manifiesta durante el curso de la enfermedad es responsable de muchas de las complicaciones renales, neurológicas y dermatológicas del LES. Pahwa usó 1GIV en un paciente de 34 años con LES resistente a la terapéutica inmunosupresora convencional, y comprobó un efecto beneficioso sobre el componente vasculítico de la enfermedad.⁽¹¹⁵⁾ Como sucede en otros trastornos autoinmunes, no se conoce el mecanismo de acción de la 1GIV en el LES; podría actuar en los procesos mediados por los receptores Fc o en la supresión directa de los linfocitos B.

Trastornos atópicos y asma bronquial

La administración de 1GIV puede ser beneficiosa para pacientes con *trastornos atópicos y asma bronquial refractarios a la terapéutica convencional*, en especial si estos trastornos se asocian con deficiencias de alguna subclase de IgG.⁽¹²²⁾

Efectos antipiréticos de la 1GIV

Las 1GIV tienen también un *efecto antipirético*. En modelos animales (conejo) inyectados con un lipopolisacárido derivado de una *E. coli* se produce una respuesta febril con dos picos, el primero a la hora y el segundo tres horas más tarde. El tratamiento con 1GIV inhibe el segundo pico de fiebre, que es atribuido a la liberación de interleucina 1 de los macrófagos. En pacientes con infecciones bacterianas severas y fiebre alta, la aplicación combinada de antibióticos e 1GIV hace descender la fiebre más rápidamente que utilizando antibióticos en forma aislada; además se estima que potencia los efectos antibacterianos de los antibióticos.

Pacientes postraumáticos y posquirúrgicos

Se está investigando la futura utilización de la 1GIV en los *síndromes de inmunodeficiencia postraumático* y en el de *inmunodeficiencia posquirúrgico*. El conocimiento de estos síndromes es fundamental para entender la patogenia de las infecciones que afectan al paciente con un politraumatismo o que es sometido a cirugía mayor.⁽¹²³⁾ Se conocen datos de laboratorio claramente indicativos de que en esas situaciones los niveles de inmunoglobulina descendieron marcadamente.

Las infecciones por estafilococos, estreptococos, gérmenes Gram-negativos, incluidos *Pseudomonas* y *Escherichia coli* y también las micosis suelen ser comunes en estos pacientes. Estas infecciones aparecen generalmente entre cuatro días y dos semanas

después del acto quirúrgico. El espectro infeccioso sugiere que los estados de inmunodeficiencia subyacentes son complejos y probablemente se deban a una falla en los mecanismos de defensa específicos e inespecíficos. En los politraumatismos y la cirugía mayor o de alta complejidad existe una cantidad variable de desechos tisulares, endotoxinas del tracto gastrointestinal y/o de microorganismos externos, todos los cuales deben ser eliminados. La aparición de una infección significa que:

- 1) La agresión microbiana fue importante y superó un sistema de defensas por lo demás normal.
- 2) La agresión microbiana fue de carácter leve, pero no pudo ser controlada por un sistema de defensas deficiente.
- 3) Ambas situaciones se presentaron sucesivamente.

Además de los factores enunciados que ponen a prueba en exceso al sistema de defensa del paciente, existen otros factores asociados, como en el caso de un traumatismo grave, en el que están vulneradas las defensas naturales de los tejidos, muchas veces debido al uso de cánulas o catéteres. Otros factores son los procesos de coagulación y fibrinólisis, el stress, la anestesia, la medicación, la desnutrición y la pérdida y posterior reemplazo de fluidos. Se ha demostrado que todos estos factores provocan diferentes estados de inmunodeficiencia, que actualmente son objeto de investigación.⁽¹²⁴⁻¹²⁹⁾

En estas condiciones se produce primero una activación fisiológica, luego una sobreactivación y finalmente el sistema fagocítico, en especial el monocito/macrófago queda exhausto. La capacidad de fagocitosis, la quimiotaxis y la capacidad de destrucción intracelular se tornan deficientes.⁽¹³⁰⁻¹³³⁾ En estos pacientes los niveles de inmunoglobulinas caen, hecho comprobado en distintos estudios.⁽¹³⁴⁻¹³⁶⁾ Linfocitos B tomados de un paciente traumatizado fueron capaces de producir cantidades normales de inmunoglobulinas,⁽¹³⁶⁾ pero pese a ser adecuadamente estimulados no produjeron anticuerpos específicos. Estudios realizados *in vivo* demostraron que estos pacientes poseían una capacidad limitada de generar una adecuada respuesta humoral inmune específica.

Las alteraciones inmunológicas de pacientes con traumatismos severos o sometidos a cirugía mayor son complejas y aun restan muchos mecanismos por aclarar. El uso de la iciv como terapéutica de reemplazo o como profilaxis de infecciones ha tenido efectos beneficiosos limitados. Será necesario investigar su uso combinado con inmunomoduladores de la inflamación.

iciv en el paciente quemado

Las quemaduras graves provocan un estado de inmunosupresión que afecta a todos los componentes de la respuesta inmune.⁽¹³⁷⁻¹³⁹⁾ Este hecho contribuye a la aparición de complicaciones infecciosas y cuadros de sepsis fatales en un elevado porcentaje de pacientes.

Uno de los parámetros inmunológicos más afectados en el gran quemado es el nivel de inmunoglobulinas; las concentraciones de IgG sérica están muy descendidas en el periodo inmediato a la injuria, con un retorno gradual a sus niveles normales durante las semanas siguientes.⁽¹⁴⁰⁻¹⁴¹⁾ Se estima que esta alteración inmunológica es causada principalmente por pérdidas transcapilares e hipercatabolismo. No obstante, otros factores pueden tener una participación importante, por ejemplo, una proteólisis sérica. Está demostrado que los pacientes que ingresan con quemaduras graves y cuya concentración sérica inicial de IgG es menor a 500 mg/dl tienen muchas probabilidades de padecer una complicación séptica.⁽¹⁴⁰⁾

En pacientes con deficiencias inmunológicas primarias, con bajos títulos de anticuerpos y que padecen infecciones recurrentes, se obtuvieron buenos resultados con el empleo profiláctico de repetidas infusiones de inmunoglobulinas. Sobre la base de esta experiencia se comenzó a utilizar iciv como terapéutica de reemplazo en pacientes con inmunodeficiencias secundarias a quemaduras graves.⁽¹⁴²⁾ Las infecciones en el quemado son ocasionadas frecuentemente por organismos oportunistas de baja virulencia; por lo tanto es factible controlar la infección con una serie de infusiones de inmunoglobulinas con títulos de anticuerpos contra múltiples microorganismos.⁽¹⁴³⁾ La eficacia del uso de iciv en el paciente quemado con infección debe ser confirmada mediante estudios multicéntricos controlados, con series suficientemente numerosas para obtener datos significativos estadísticamente.

Es necesario tener en cuenta que en el paciente quemado la vida media de la iciv es más corta en las primeras etapas de la injuria, debido a la pérdida generalizada de proteínas a través de las membranas capilares; la exudación en la superficie quemada también contribuye a incrementar la pérdida de IgG circulante.

Inmunodeficiencias secundarias asociadas a una patología oncológica

Las enfermedades neoplásicas y las inmunodeficiencias se hallan asociadas entre sí de modos complejos.

Está comprobado que en los estados de inmunodeficiencia primaria hay mayor incidencia de procesos neoplásicos, particularmente en el sistema linforreticular.⁽¹⁴⁴⁾ Por otra parte, los pacientes con patologías linfoproliferativas, incluidas leucemia linfóide crónica y mieloma múltiple, presentan frecuentemente inmunodeficiencias secundarias con marcada depresión de las funciones inmunes específicas y no específicas.⁽¹⁴⁵⁾ Se suelen encontrar inicialmente niveles disminuidos de más de una clase de inmunoglobulinas en alrededor del 30% de los niños con leucemia linfoblástica aguda, lo cual constituye un factor de riesgo de relevancia pronóstica.⁽¹⁴⁶⁻¹⁴⁷⁾ En la mayoría de los pacientes con tumores sólidos de origen epitelial no se puede demostrar la presencia de una inmunodeficiencia bien

definida en el inicio de su cuadro clínico. Sin embargo, en estos pacientes, así como en aquéllos con patologías hematológicas malignas, la terapéutica citorréductora y la radioterapia son causa de inmunodeficiencias de moderadas a graves que afectan a mecanismos humorales y celulares. Los mecanismos causales podrían esquematizarse de la siguiente manera:

1) *Alteración de las barreras epiteliales*. En los tejamentos: colocación de catéteres.

En el tracto gastrointestinal: drogas citotóxicas, radiaciones.

2) *Alteración de los fagocitos*. Neutrófilos: drogas citotóxicas, linfoproliferación.

Macrófagos: reducción o bloqueo del sistema retículo-endothelial por linfoma u otro tejido neoplásico.

3) *Alteraciones de los mecanismos inmunes específicos*. Anticuerpos: disminución de su producción en las leucemias o los mielomas.

Linfocitos T: depresión endógena por procesos linfoproliferativos; depresión exógena por drogas citotóxicas, corticosteroides o radiaciones.

Como resultado de las alteraciones descritas, estos pacientes son muy susceptibles a infecciones ocasionadas por microorganismos piógenos, enterobacterias u oportunistas.⁽¹⁴⁸⁾ Estas infecciones son la causa de muerte en el 70% de los pacientes con leucemia aguda que fallecen durante la etapa de inducción del tratamiento.⁽¹⁴⁹⁾

La terapéutica a emplear en los pacientes inmunocomprometidos depende de la gravedad de la inmunodeficiencia y del germen causal. Los antibióticos son sin duda el pilar fundamental de toda profilaxis o terapéutica que se utilice en estas infecciones.⁽¹⁵⁰⁾ Sin embargo, su eficacia en el paciente inmunocomprometido es limitada. En consecuencia se requieren tratamientos adicionales o coadyuvantes. Esta necesidad se acentúa aún más en el caso de ciertas infecciones para las cuales a veces no se cuenta con ningún recurso terapéutico efectivo. Además, aun con el desarrollo de nuevos antibióticos, siempre es de esperar que en lapsos variables los microorganismos se adapten, con la consiguiente aparición de resistencia a esos nuevos agentes. Además del uso de antibióticos en las infecciones del paciente inmunocomprometido se deben considerar tres posibilidades: 1) Lo ideal sería contar con *agentes inmunopotenciadores* capaces de inducir una rápida recuperación de los mecanismos de defensa específicos y no específicos. Diversos factores con marcada actividad sobre la producción de granulocitos, aunque aún no se encuentran en disponibilidad, se están ensayando en distintos estudios clínicos.⁽¹⁵¹⁾ 2) Otra posibilidad sería la *inmunización activa* con vacunas aplicables y clínicamente útiles en pacientes en quienes el grado de inmunodepresión todavía permite el desarrollo de inmunidad protectora. 3) Además del reemplazo temporario de granulocitos neutrófilos, la última alternativa de terapéutica coadyuvante es la *inmunización pasiva con anticuerpos específicos*, cuyo potencial ha sido demostrado durante los últimos años mediante una serie de estudios clínicos que utilizan inmunoglobulinas por vía intravenosa.

Las preparaciones de IGIV contienen un amplio espectro de anticuerpos presentes en el plasma de donantes sanos. Las concentraciones de anticuerpos específicos contra los gérmenes más comunes suelen ser altas, mientras que los anticuerpos específicos contra los microorganismos menos comunes suelen estar presentes en pequeñas cantidades o ausentes. De lo expuesto surge que la infusión de IGIV puede ser un elemento promisorio en el tratamiento de un paciente inmunodeficiente con una infección causada por patógenos habituales. Los prerequisites para este enfoque terapéutico son una vida media suficiente de los anticuerpos aportados con la infusión de IGIV y funcionamiento por lo menos parcial de los mecanismos de defensa no específicos, incluyendo células fagocíticas y complemento. Una situación diferente plantea el paciente inmunodeficiente con una infección ya establecida. En este caso, el efecto terapéutico de la IGIV es posible en determinadas circunstancias. En concordancia con un severo estado infeccioso, se necesitarán grandes cantidades de anticuerpos específicos y por lo tanto altas dosis de IGIV. En algunas infecciones virales endémicas o en infecciones por bacterias piógenas comunes es posible aportar suficiente cantidad de anticuerpos específicos para neutralizar los antígenos microbianos, pues estos anticuerpos están presentes en cantidades adecuadas en las preparaciones de IGIV polis específicas. Sin embargo, en algunos pacientes con infecciones graves, como por ejemplo una sepsis por Gram-negativos, el contenido de anticuerpos específicos puede no ser suficiente para opsonizar o para neutralizar la totalidad de los microorganismos invasores, aunque se administren altas dosis de IGIV. Se está estudiando la factibilidad de crear un panel de preparaciones de IGIV hiperinmunes que contengan altas concentraciones de determinados anticuerpos antivirales y antibacterianos.

Profilaxis de infecciones con IGIV en la leucemia linfocítica crónica

El prototipo de una enfermedad neoplásica asociada a una inmunodeficiencia secundaria es la leucemia linfocítica crónica. La mayoría de los pacientes con esta afección linfoproliferativa presenta una hipogammaglobulinemia progresiva o incluso una agammaglobulinemia.⁽¹⁵²⁾ No obstante la susceptibilidad a padecer infecciones, éstas no siempre se correlacionan con el grado de deficiencia de anticuerpos.

Aproximadamente un tercio de los pacientes padecen bronquitis crónica, neumonía recidivante y sepsis causadas por neumococos, estafilococos o gérmenes Gram-negativos. Debido a alteraciones de la inmunidad celular, las candidiasis orofaríngeas y esofágicas son frecuentes. El herpes zoster también es común en estos pacientes.

Chapel y colaboradores⁽¹⁵³⁾ publicaron recientemente un estudio randomizado doble ciego, demostrando que la administración de infusiones de IGIV reducen de manera significativa las infecciones bacte-

rianas en estos pacientes. Este estudio confirmó hallazgos comunicados en publicaciones aisladas u observaciones personales. Partiendo de esta base, muchos hematólogos tratan a sus pacientes que padecen leucemia linfóide crónica muy susceptibles a las infecciones, con dosis relativamente bajas de IGIV, de 6 a 9 g de IGIV cada 30 días, especialmente los meses fríos.

Profilaxis con IGIV en pacientes con mieloma múltiple

En la mayoría de los pacientes con mieloma múltiple, el estado de inmunodeficiencia secundaria se manifiesta por infecciones recurrentes, sobre todo del aparato respiratorio y del tracto urinario. La principal causa de muerte en estos enfermos es la infección, que ha sido confirmada por autopsia como responsable del 50% de las defunciones. Durante los últimos veinte años el espectro de gérmenes patógenos causantes de graves complicaciones infecciosas ha ido variando desde neumococos y *Staphylococcus aureus* a microorganismos Gram-negativos, que actualmente son responsables del 72% de las infecciones en pacientes con mieloma múltiple.⁽¹⁵⁴⁾ Schedel y colaboradores⁽¹⁵⁵⁾ publicaron recientemente los resultados de un estudio randomizado utilizando IGIV a razón de 10 g cada cuatro semanas como profilaxis de infecciones en 93 enfermos con mieloma. La incidencia de infecciones (bronquitis febriles y neumonía) fue significativamente menor que en un grupo control. El efecto terapéutico obtenido con una dosis de 10 g por mes superó los cálculos más optimistas y fue difícil adjudicar solo a la IGIV el éxito obtenido. Será necesario realizar más estudios en pacientes con mieloma múltiple, para extraer conclusiones valdezas.

Infecciones bacterianas

En los últimos años una serie de estudios clínicos sugieren que la utilización conjunta de IGIV y antibióticos tiene un efecto sinérgico. Investigadores japoneses observaron que en pacientes tumorales (y también en otros), las infecciones que inicialmente no respondían al tratamiento antibiótico, lo hicieron al agregarse IGIV a la medicación.⁽¹⁵⁶⁻¹⁵⁷⁾ Además se observó que la IGIV era efectiva para prevenir reacciones de tipo Herxheimer-Jarisch, causadas por la liberación de endotoxinas producidas durante la destrucción de microorganismos por los antibióticos. La IGIV debía ser administrada antes del inicio de la terapéutica antibiótica. Estos hallazgos plantearían dos posibilidades: una, que el efecto beneficioso de la IGIV en las infecciones bacterianas esté mediado únicamente por anticuerpos específicos; y la otra, que éste se deba a fracciones no específicas de Fc relacionadas con las funciones efectoras de las moléculas de IgG. Iwata y colaboradores,⁽¹⁵⁸⁾ en conejos que habían recibido inyecciones de liposacáridos derivados de *E. coli*, demostraron que la IgG poseía un marcado efecto antipirético.

Estudios posteriores demostraron que las moléculas de IgG, actuando de manera conjunta con los receptores Fc sobre los macrófagos, inhibían la liberación de interleucina 1. De acuerdo con estas investigaciones, se debe considerar la posibilidad de que en las infecciones por gérmenes Gram-negativos, la administración de altas dosis de IGIV bloquee transitoriamente la exagerada liberación de citoquina por los macrófagos, mediada por endotoxinas. Este efecto, a su vez, prevendría el daño celular infligido por sustancias como la interleucina 1 y el factor de necrosis tumoral (caquectina). Existen evidencias de que este mecanismo es operativo en infecciones en el ser humano. Si bien este hallazgo no pasa de ser anecdótico, en vista de su importancia potencial debe ser investigado en profundidad tanto en animales de experimentación como en el organismo humano.

Gammaglobulinas específicas *(Inmunoglobulinas hiperinmunes)*

Las inmunoglobulinas hiperinmunes se diferencian de las IgG standard en su preparación. Se utiliza un pool de plasma proveniente de un grupo numeroso de donadores seleccionados. Estos donantes poseen elevados títulos de un determinado anticuerpo, adquirido de manera natural por haber padecido la enfermedad o por estimulación mediante sucesivas inmunizaciones. Estas IgG hiperinmunes se preparan mediante procedimientos similares a los empleados en la elaboración de las IgG standard. Contienen entre un 10 y un 18 % de proteínas, mientras que las IgG standard contienen 16,5%. Las inmunoglobulinas específicas actualmente utilizadas en infectología incluyen la inmunoglobulina antihepatitis B (IGHB), la inmunoglobulina antirrábica (IGR), la inmunoglobulina antitelánica (IGT), la inmunoglobulina antivariçelazoster (IGVZ) y la inmunoglobulina antisarampiñosa. En el pasado se elaboraron inmunoglobulinas antipertussis y antiparotiditis, cuyo uso fue paulatinamente abandonado debido a su efecto terapéutico escaso o nulo.

Inmunoglobulina antihepatitis B

Poco después de la identificación del HbsAg y de sus anticuerpos (anti-Hbs), se procedió a cuantificar el contenido de anticuerpos específicos de las inmunoglobulinas standard, lo cual permitió seleccionar lotes o donantes con altos títulos de anti-Hbs, por lo menos 1: 100.000 por radioinmunoensayo. En 1978 este producto fue aprobado para su uso terapéutico en la prevención de la hepatitis B.⁽¹⁵⁹⁾ Estudios realizados por Krugman en 1971 y

1976⁽¹⁶⁰⁻¹⁶¹⁾ demostraron que la IgG anti-Hbs era un 70% efectiva y que reducía de manera significativa la incidencia, la severidad y el estado de portador de HbsAg consecutivo a la exposición parenteral al virus de la hepatitis B.

Szmuness y colaboradores⁽¹⁶²⁾ evaluaron la eficacia de la IgG anti-Hbs o de la IgG standard indistintamente, en la prevención de la hepatitis B en niños retardados institucionalizados, administrando IgG standard o IgG anti-Hbs en su ingreso y luego con intervalos de cuatro meses durante uno y medio a dos años. Se comparó la incidencia de hepatitis B en ese grupo con la registrada en otro que no había recibido IgG. El grupo que recibió IgG tuvo menor incidencia de hepatitis B (11% vs. 25%) y también menor incidencia de antigenemia (0% vs 25%). Por lo tanto la IgG standard y la IgG anti-Hbs pueden ser efectivas en la prevención o modificación de la hepatitis B transmitida por vía no parenteral en un medio endémico. En esta experiencia, el 55% de los pacientes tratados con IgG standard desarrollaron anticuerpos anti-Hbs, contra solo el 23% de los pacientes tratados con IgG anti-Hbs, con lo que se dedujo que la inmunidad pasivo-activa ocurrió con mayor frecuencia en el grupo que recibió IgG standard.

La IgG anti-Hbs también se utilizó en enfermos atendidos en unidades de diálisis renal. En un estudio de Desmyter y colaboradores,⁽¹⁶³⁾ la antigenemia HbsAg fue detectada luego de dieciséis meses, en diez de catorce pacientes que recibían IgG standard cada 6 meses, pero en solo dos de quince pacientes dializados que recibían IgG anti-Hbs con el mismo intervalo de dosis. En otro estudio, Prince y colaboradores⁽¹⁶⁴⁾ administraron IgG anti-Hbs cada cuatro meses a 318 nuevos pacientes en diálisis y a 296 miembros del plantel médico, y redujeron la incidencia de hepatitis B al 7,9%.

Redeker y colaboradores⁽¹⁶⁵⁾ comprobaron la efectividad de la IgG anti-Hbs en la prevención de la hepatitis B en esposas de pacientes afectados de hepatitis B. Contrajeron hepatitis B nueve de 33 mujeres tratadas con inmunoglobulinas standard, contra solo una de veinticinco tratadas con IgG anti-Hbs.

Reesink y colaboradores, Jhaveri y colaboradores, y Beasley y colaboradores⁽¹⁶⁶⁻¹⁶⁹⁾ comprobaron la eficacia de la IgG anti-Hbs en la prevención de la transmisión perinatal del virus de la hepatitis B de la madre al recién nacido.

El lector encontrará en el capítulo sobre vacuna antihepatitis B, el esquema de aplicación concurrente de gammaglobulina antihepatitis B y vacuna, para la prevención de la enfermedad en personas expuestas por contacto con sangre o líquidos orgánicos contaminados, por contacto sexual con

enfermos o portadores y en recién nacidos y niños hijos de madre enferma o portadora.

Inmunoglobulina antirrábica

La rabia es la enfermedad ideal para utilizar la inmunización pasiva como terapéutica, ya que se conocen el momento exacto, el agente causal y la localización de la lesión. Además, hay un largo periodo de incubación, durante el cual el virus permanece localizado en la herida durante varios días, hecho que favorece la efectividad de la inmunización pasiva.

El suero antirrábico fue elaborado por primera vez por Babes y Lepp en 1889.⁽¹⁷⁰⁾ Los primeros resultados fueron inciertos, y la aparición de la vacuna antirrábica hizo abandonar este primer intento terapéutico mediante la inmunización pasiva con suero de origen animal. Fueron importantes los estudios de Habel,⁽¹⁷¹⁾ quien utilizó suero antirrábico hiperinmune de conejo para el tratamiento de rabia experimental provocada en ratas y monos. Habel demostró que los anticuerpos actuaban mediante dos mecanismos: 1) neutralizando el virus mientras permanecía en los tejidos, y 2) retardando la diseminación del virus dentro del sistema nervioso.

Este último mecanismo prolongaba el periodo de incubación, y permitía el establecimiento de la inmunidad activa por la vacuna aplicada. La profilaxis efectuada con suero hiperinmune únicamente dio mejores resultados que la vacuna administrada de manera aislada y fue efectiva cuando se la aplicaba dentro de los tres primeros días siguientes a la infección. Su efectividad aumentaba si era inyectada localmente alrededor de la herida.

Sobre la base de estos estudios, en 1950 un comité de la Organización Mundial de la Salud inició un estudio para evaluar la eficacia del suero antirrábico hiperinmune de conejo administrado de manera conjunta con la vacuna antirrábica.⁽¹⁷²⁾ El estudio se realizó en Irán, país donde en poblados aislados eran comunes las mordeduras por lobos afectados de rabia que atacaban a numerosas personas; la mortalidad asociada oscilaba entre el 40% y el 50%. En una oportunidad un solo lobo mordió a veintisiete personas, y a diecisiete de ellas en la cabeza. Estas últimas fueron divididas en tres grupos: cinco recibieron solamente vacuna antirrábica, siete recibieron vacuna y una dosis de suero antirrábico, y por último cinco recibieron vacuna y dos dosis de suero antirrábico.⁽¹⁷³⁾ Fallecieron de rabia tres de los cinco pacientes tratados solo con vacuna, y uno de los siete que recibieron vacuna más una dosis de

siero antirrábico; no hubo fallecidos entre los tratados con vacuna más dos dosis de suero antirrábico. Estudios de anticuerpos realizados en estos pacientes revelaron que una única dosis o dos de suero antirrábico seguidas de una dosis diaria de vacuna durante catorce a veintiún días generaban niveles significativos de anticuerpos durante más de cincuenta días.⁽¹⁷⁴⁾ Los anticuerpos detectados inicialmente eran producto de la inmunidad pasiva conferida por el suero hiperinmune, pero a partir del décimo día los anticuerpos presentes eran producidos por la vacuna administrada. Esto demostró que un tratamiento óptimo requería inmunización activa y pasiva simultáneamente.

Hasta 1971 se utilizaba suero hiperinmune de origen equino. A partir de entonces se comenzó a usar suero humano, que tiene la ventaja de carecer de los riesgos de las reacciones séricas.⁽¹⁷⁵⁾ Además, los anticuerpos de origen humano tienen una vida media en la circulación que duplica a la del suero de origen equino; en consecuencia, hay niveles más altos de anticuerpos. Como contrapartida, estos anticuerpos pueden llegar a interferir la respuesta inmunitaria a la vacuna antirrábica.⁽¹⁷⁶⁾ Por lo tanto, para obtener una buena inmunidad pasiva-activa, las dosis de inmunoglobulinas séricas humanas antirrábicas no deben exceder las 20 UI/kg. Si se utilizan dosis de 40 UI/kg, se puede producir depresión de la inmunidad activa.

Desde 1980 la vacuna de elección es la vacuna antirrábica a células diploides humanas, mientras que la vacuna en embrión de pato ha quedado en desuso.

La inmunoglobulina sérica humana antirrábica se utiliza concomitantemente con la primera dosis de vacuna antirrábica como profilaxis posexposición para cubrir con anticuerpos pasivos el lapso entre el comienzo del tratamiento y la producción de anticuerpos activos por la vacuna. Esta inmunoglobulina está prácticamente libre de reacciones de hipersensibilidad. La mitad de la dosis de IgG antirrábica se utiliza para infiltrar la herida y el resto se inyecta por vía intramuscular.

En caso de no disponerse de IgG antirrábica humana, se puede utilizar suero antirrábico de origen equino, aunque éste se asocia con una incidencia de 40% de reacciones alérgicas. La dosis de suero equino es de 40 UI/kg y la de IgG de origen humano de 20 UI/kg.

La respuesta de producción de anticuerpos puede ser menor si la vacuna se inyecta en la zona glútea. La zona de elección en el adulto es el músculo deltoides. La mayor cantidad de grasa subcutánea en la región glútea puede interferir con la producción de anticuerpos.

Las inmunoglobulinas antirrábicas carecen de

valor en el tratamiento de la infección rábica establecida.

El lector encontrará en el capítulo correspondiente a vacuna antirrábica el esquema de inmunización completo con sus distintas variables.

Inmunoglobulina antitetánica

La antitoxina tetánica y la inmunoglobulina antitetánica se aplican tanto en el tratamiento como en la profilaxis del tétanos. En 1890, Behring y Kitasato⁽¹⁷⁷⁾ utilizaron por primera vez antitoxinas en el tratamiento de esta enfermedad. Se administraron altas dosis (50 a 100 ml) de suero de caballo inmunizado con toxina tetánica. Las dosis fueron paulatinamente incrementadas a 300 y 500 ml de suero, equivalente a 300 y 500 UI de antitoxina. Se lograron posteriormente mejores concentraciones de antitoxina, y las dosis se incrementaron hasta llegar a 200.000 UI, inyectadas semanalmente. Sin embargo, a pesar de las altas dosis utilizadas, la mortalidad continuó siendo elevada y no existían pruebas fehacientes de su eficacia terapéutica.⁽¹⁷⁷⁾

En 1960, Brown y colaboradores⁽¹⁷⁸⁾ comprobaron en estudios controlados que la mortalidad era más baja en los pacientes que recibieron 200.000 UI de antitoxina (49% en 41 pacientes) que en los pacientes sin antitoxina (76% en 38 pacientes). Se estableció así su eficacia terapéutica. Estudios posteriores⁽¹⁷⁹⁾⁽¹⁸¹⁾ demostraron que los índices de mortalidad no se modificaban aunque se emplearan dosis de 10.000 a 500.000 UI. Con dosis de 10.000 UI los niveles sanguíneos de antitoxinas eran adecuados en todos los casos, inclusive los fatales. Las estadísticas de mortalidad publicadas eran dispares (0% a 98%), y dependían más de la severidad de la infección que de la dosis de antitoxina.

En 1966 Athavale y colaboradores⁽¹⁸²⁾ comprobaron la eficacia de la antitoxina en el tétanos neonatorum y en el tétanos del niño de hasta 12 años. La antitoxina mejoraba los índices de mortalidad en los casos leves o moderados, pero no en los graves. Una dosis de 10.000 UI era tan efectiva como una de 30.000 UI.

El efecto terapéutico de la antitoxina consiste en neutralizar la toxina tetánica antes de que invada el sistema nervioso a través de la circulación. También neutraliza la toxina localmente, previniendo así su absorción sistémica. La antitoxina debe ser administrada por lo tanto en el lugar de producción de la toxina (alrededor de la herida o, en casos severos, por vía endovenosa). La vía intramuscular está reservada para los casos menos graves.

La incidencia de la enfermedad del suero es de 6 a 14% y la de una anafilaxis fatal es de 1 en 100.000 inyecciones.⁽¹⁸³⁾

Desde principios de la década del '60, la inmunoglobulina humana hiperinmune fue reemplazando gradualmente a la antitoxina sérica.

Las investigaciones de Rubinstein⁽¹⁸³⁾ y de Rubbo y Suri⁽¹⁸⁴⁾ demostraron que con la inmunoglobulina humana hiperinmune administrada por vía intramuscular en dosis de 5 a 10 UI/kg, se obtenían niveles adecuados de antitoxinas circulantes, los que a su vez se mantenían en circulación durante mucho más tiempo que las antitoxinas de origen equino.

La eficacia de la inmunoglobulina hiperinmune es equivalente a la de la antitoxina tetánica equina. En 1971, McCracken y colaboradores⁽¹⁸⁵⁾ compararon los resultados del uso de 500 UI de inmunoglobulina hiperinmune con los obtenidos con 10.000 UI de antitoxina tetánica equina en el tétanos del recién nacido. No encontraron ninguna diferencia en cuanto a severidad, días de internación, necesidad de sedación o mortalidad (43% vs 42%). Otro estudio de Blake realizado entre 1965 y 1971 pero publicado en 1976⁽¹⁸⁶⁾ llega a conclusiones análogas.

Respecto del uso intratecal de la inmunoglobulina hiperinmune, Gupta y colaboradores⁽¹⁸⁷⁾ la administraron por vía intratecal en dosis de 250 UI a 49 pacientes con tétanos precoz, de los cuales tres empeoraron y uno falleció, mientras que no se observaron efectos colaterales en los otros. Este grupo fue comparado con otro de 48 pacientes que recibieron 1.000 UI de inmunoglobulina hiperinmune por vía intramuscular, de los cuales quince empeoraron y diez fallecieron. Otros autores no recomiendan esta práctica.

Actualmente la inmunoglobulina hiperinmune tetánica (IGT) se usa juntamente con el toxoide tetánico para la inmunización pasiva-activa. Una dosis de 250 a 500 UI de IGT se aplica por vía intramuscular en un sitio diferente de aquél donde se aplicó el toxoide tetánico, y no interfiere con la respuesta activa de anticuerpos. Como alternativa, en lugar de IGT se puede utilizar antitoxina tetánica de origen equino en dosis de 3.000 a 5.000 UI, luego de efectuar al paciente las pruebas de sensibilidad.

El lector podrá encontrar los esquemas de inmunoprofilaxis antitetánica en el capítulo correspondiente.

Inmunoglobulina antivariolosa

En vista del éxito obtenido con el uso de inmunoglobulinas (IG) standard en la prevención de la

hepatitis A y el sarampión, se decidió evaluar su eficacia en la prevención de la varicela.

En 1962 Ross⁽¹⁸⁸⁾ administró IG a 242 niños en dosis de 0,1 a 0,6 ml/1b dentro de los tres días de la exposición a la enfermedad, y los comparó con otro grupo de 209 niños expuestos de manera similar. El contagio fue del 97% en ambos grupos, lo que indica que la IG en esas condiciones es ineficaz para prevenir la varicela. Sin embargo, con dosis de IG por encima de 0,2 ml/kg, la severidad del proceso disminuyó; se consideraron como indicadores un menor número de vesículas y una temperatura más baja. Los niños que recibieron las dosis más altas (0,6 ml/1b) tuvieron temperaturas máximas de 38,9°C y 40 vesículas, contra 41,1°C y 207 vesículas en los controles. Otros estudios no controlados⁽¹⁸⁹⁾⁽¹⁹⁰⁾ indicaban que la IG modificaba la severidad de la varicela.

Estos resultados llevaron a efectuar nuevos estudios con inmunoglobulinas hiperinmunes antivariolosas para evaluar su efectividad en la prevención de la varicela. Estas preparaciones incluyeron inmunoglobulinas zoster (IGZ) y plasma inmune zoster (PIZ) obtenidos de pacientes convalescientes de herpes zoster e inmunoglobulinas hiperinmunes varicela-zoster (IGVZ) preparadas sobre la base de una selección de donantes adultos normales con altos títulos de anticuerpos específicos.

En 1969, Brunell y colaboradores⁽¹⁹¹⁾ seleccionaron pacientes convalescientes de herpes-zoster, cuyos títulos de fijación de complemento eran de 1: 256 o más y prepararon IGZ a partir del plasma de estos pacientes. Los títulos de anticuerpos de este material eran mucho más altos que los de las IG standard. Niños de seis familias con contactos de varicela fueron inmunizados pasivamente con 2 ml de IGZ o IG standard. Ninguno de los tratados con IGZ enfermó de varicela, mientras que los seis que habían recibido IG standard contrajeron la enfermedad. En el grupo que recibió IGZ no se detectaron anticuerpos posteriormente, lo cual era indicativo de que la enfermedad había sido prevenida.

Como esta dosis no previno la varicela en niños leucémicos y otros pacientes de alto riesgo, en un estudio posterior realizado en 1972, Brunell y colaboradores utilizaron una dosis más alta (5 ml). En esta investigación se logró prevenir o modificar la varicela en ocho de nueve niños de alto riesgo. Judelsohn y colaboradores⁽¹⁹²⁾ administraron IGZ a 56 pacientes pediátricos de alto riesgo; siete presentaron una varicela leve y en los restantes se logró la prevención. La mayoría de estos niños era susceptible, como lo demostró la ausencia de anticuerpos específicos. Otro trabajo de Gershon y

Brunell, publicado en 1974,⁽¹⁹³⁾ refiere que de quince niños seronegativos de alto riesgo expuestos a varicela que recibieron IGZ, uno contrajo varicela severa, cinco presentaron una forma leve, y nueve, formas subclínicas.

Debido a la limitada provisión de IGZ y de PIZ, el producto comercialmente disponible en la mayoría de los países es la IGZV de adultos normales, que tiene eficacia similar.

En resumen, la IGZV es efectiva para modificar la severidad de la infección por el virus varicela zoster en pacientes inmunocomprometidos, pero no es de eficacia absoluta para su prevención. El plasma inmune zoster se utiliza en dosis de 10 ml/kg y es igualmente efectivo para prevenir y modificar la infección, pero no es comercializado y presenta el riesgo de transmitir hepatitis u otras enfermedades virales como el SIDA.

Recomendaciones para el uso de IGZV

En el niño normal expuesto a varicela la aplicación de IG standard modificará o atenuará la enfermedad, y con IGZV se logrará su prevención.⁽¹⁹¹⁾ Sin embargo, como la varicela es una enfermedad leve en la mayoría de los niños, su profilaxis rara vez está indicada.

1) *Administración y dosis.* La IGZV se administra por inyección intramuscular. Contiene de 10% a 18% de globulinas, con timerosal como preservativo en una concentración de 1: 10.000. Una ampolla (1,25 ml) contiene 125 unidades, que es la dosis por cada 10 kg de peso (dosis mínima). Como dosis máxima se sugieren 625 unidades (cinco ampollas). Para mejorar su eficacia la IGZV debe ser aplicada dentro de las 48 horas siguientes al contacto y no más allá de las 96 horas.

En lo posible se debe evitar su uso en enfermos con diátesis hemorrágicas. Nunca debe ser administrada por vía endovenosa. Es común el dolor en el lugar de la inyección.

2) *Indicaciones.* Candidatos a recibir IGZV

• *Pacientes de alto riesgo.* Deben recibir IGZV los pacientes inmunocomprometidos de alto riesgo, niños menores de 15 años que han tenido exposición continua en el hogar, que compartieron una habitación hospitalaria de cuatro camas o menos, o que jugaron en ambientes cerrados durante por lo menos una hora con niños con varicela en período de contagiosidad. Los adolescentes de mayor edad y los adultos inmunocomprometidos probablemente sean inmunes, pero en caso de ser susceptibles también deben recibir IGZV. Los pacientes hospitalizados deben ser dados de alta al décimo día del contacto, dentro de lo posible. De no ser

así, deben permanecer en aislamiento estricto hasta 28 días después del contacto. El período de incubación de los pacientes que han recibido IGZV puede ser más prolongado que en el individuo normal (hasta 28 días).

• *Adultos normales.* Es aconsejable administrar IGZV a adultos normales que han estado en contacto cercano con un caso de varicela zoster, y cuyo interrogatorio cuidadoso indica que pueden ser susceptibles. Sin embargo, siempre que sea posible se deben solicitar los tests de laboratorio correspondientes, pues es muy probable que los adultos con antecedentes inciertos o negativos de varicela sean inmunes.

• *Mujeres embarazadas.* Las recomendaciones para adultos normales son aplicables a la mujer embarazada. En ésta el riesgo de sufrir complicaciones puede ser mayor que en el adulto en general. En un reciente estudio sobre 43 mujeres embarazadas afectadas de varicela hubo un 9% de neumonías y una paciente falleció.⁽¹⁹⁴⁾ El riesgo para el feto es importante si la gestante presenta infección por varicela zoster durante la primera mitad del embarazo. La posibilidad de que aparezcan malformaciones si la infección ocurre durante el primer trimestre ha sido estimada en 2,3% (3 de 131 casos) en cuatro estudios.⁽¹⁹⁴⁾ La IGZV puede llegar a modificar la infección materna de manera que ésta sea asintomática. No se ha comprobado que la administración de IGZV durante la gestación pueda prevenir una varicela intrauterina, congénita o neonatal, o proteger al feto contra el desarrollo de malformaciones producidas por el virus varicela zoster.

Si se administran anticuerpos a una mujer embarazada dentro de los cinco días previos al parto, es muy poco probable que éstos sean absorbidos y transportados a través de la placenta en cantidades suficientes para proteger al feto; por lo tanto, la administración de IGZV (si está indicada) se hará directamente al recién nacido.

• *Recién nacido.* Se deben administrar 125 unidades de IGZV inmediatamente después del parto a todo recién nacido cuya madre haya presentado varicela dentro de los cinco días previos o de los dos días siguientes al parto. La expectativa es que la mitad de estos niños padezca varicela. Si necesitan ser hospitalizados luego del décimo día de vida, deben ser mantenidos en aislamiento estricto hasta los 21 días de edad. El uso de IGZV no está indicado para recién nacidos normales de término expuestos en el período posnatal a un contacto con varicela, incluyendo a aquellos cuya madre presentó rash variceloso más allá de las 48 horas después del parto, porque en los lactantes que presentan una varicela en estas condiciones, el riesgo

de sufrir complicaciones atribuibles a la enfermedad no es superior que en el niño mayor. Sin embargo, en vista del escaso pasaje de anticuerpos a través de la placenta en los primeros periodos del embarazo, deben recibir 125 UI de IGZ todos los niños nacidos antes de las 28 semanas de gestación (y/o con peso inferior a 1.000 g) que requieren hospitalización por su prematurez o por problemas conexos y que han estado expuestos a un contacto con varicela. Esta recomendación también es válida para prematuros nacidos después de las 28 semanas de gestación, pero cuyas madres tienen antecedentes negativos de infección.⁽¹⁹⁴⁾

3) *Exposiciones posteriores y seguimiento de los receptores de IGZ.* La administración de IGZ puede hacer que la infección sea subclínica. Se debe considerar la posibilidad de realizar tests para comprobar la infección por varicela a los receptores de IGZ a los dos meses o más de su administración, para definir el estado inmunitario (ELISA, test de anticuerpos fluorescentes contra el antígeno de la membrana). Sin embargo, se desconoce si una infección subclínica consecutiva a la administración de IGZ confiere inmunidad duradera. Por lo tanto, un paciente en quien se documentó infección subclínica, probablemente necesite volver a recibir IGZ en el futuro, si tiene nuevos contactos con varicela y la indicación de inmunoglobulina continúa. No se conoce la exacta duración de la protección contra la varicela que tienen los pacientes que recibieron IGZ. Si hay un nuevo contacto con varicela más allá de las tres semanas de haber recibido IGZ en un paciente que no presentó la enfermedad, se debe aplicar otra dosis de IGZ.

Sueros animales y antitoxinas

Son productos derivados del suero de animales inmunizados, generalmente caballos o conejos. Se obtienen concentrando las inmunoglobulinas séricas con sulfato de amonio. Algunas de estas preparaciones, no todas, son sometidas a un proceso de digestión enzimática para atenuar las reacciones a las proteínas extrañas. Debido a la presencia de estas proteínas en los sueros animales, su uso implica cierto riesgo. Deben ser administrados solo cuando existe una indicación específica, por un profesional entrenado en el manejo de las reacciones de hipersensibilidad, y luego de haber realizado cuidadosamente los tests de sensibilidad.

Se debe efectuar un cuidadoso interrogatorio antes de inyectar un suero animal, que indague sobre antecedentes de asma, urticaria, rinitis alérgica, fiebre de heno o inyecciones previas de sueros animales. Los pacientes con antecedentes de

asma, rinitis alérgica u otros síntomas alérgicos, al estar en contacto con caballos o conejos, pueden ser extremadamente sensibles al suero correspondiente, de modo que si éste necesita ser aplicado, se extremarán todas las precauciones.

Las antitoxinas o antiveninas específicas pueden ser el único medio posible de administrar anticuerpos para la profilaxis o el tratamiento de ciertas afecciones, como difteria o botulismo, o de picaduras de ofidios o arañas. En algunas situaciones la utilización de sueros animales puede ser necesaria, si no se cuenta con inmunoglobulinas específicas de origen humano en casos de rabia o tétanos.

Los productos más utilizados son:

1. Antitoxinas botulínicas tipo A, B, E
2. Antitoxina diftérica
3. Antitoxina tetánica
4. Suero antirrábico

Además, se utilizan antiveninas en casos de picaduras de ofidios o arácnidos.

Existen otros productos con anticuerpos de origen animal, la inmunoglobulina linfocitaria y la globulina antitimocito, todos de origen equino, y un anticuerpo monoclonal de origen murino que ejerce acción directa contra un determinado antígeno de superficie del linfocito humano, llamado Muromonab-CD3. El primero de estos productos también está aprobado para el tratamiento de la anemia aplásica.

Tests de sensibilidad para sueros animales

Los siguientes tests deben ser realizados a todo paciente a quien se deba aplicar un suero de origen animal.

1. *Test de escarificación o punción.* Aplicar una gota de una dilución al 1: 100 del suero a aplicar en solución fisiológica sobre una escarificación o pinchazo practicado en la cara anterior del antebrazo. La positividad se manifiesta por la aparición de una roncha de diámetro 3 mm mayor que la del test control realizado solo con solución fisiológica sobre otra escarificación o pinchazo.

Con menos frecuencia se usa el test ocular, que puede reemplazar al de escarificación o pinchazo. Se instila en un ojo una gota de una dilución al 1: 10 del suero a aplicar en solución fisiológica, y en el otro ojo únicamente una gota de solución fisiológica como control. Una reacción positiva consiste en la aparición de lagrimeo y conjuntivitis entre 10 y 30 minutos después de la instilación.

2. Si el test de escarificación o el ocular son negativos, se procede a realizar un *test intradérmico*. En pacientes con antecedentes de alergia a

extractos animales o sueros, se aplica una inyección intradérmica de 0,02 ml del suero correspondiente diluido al 1: 1.000 en solución fisiológica. Esta cantidad es suficiente para provocar la aparición de una pequeña pápula intradérmica. En pacientes sin antecedentes alérgicos y con tests de escarificación u ocular negativos, se utiliza una dosis de 0,02 ml de suero específico diluido al 1: 100 en solución fisiológica.

Los antihistamínicos y los descongestivos pueden bloquear los tests de escarificación o puntura, ocular e intradérmico. Estos no deben ser realizados antes de las 12 o 24 horas de haber suspendido la medicación.

Los tests intradérmicos han provocado a veces reacciones graves y hasta mortales; los tests de escarificación u oculares, en cambio, son seguros. Por lo tanto, en todos los casos estos últimos deben preceder a los intradérmicos. Se aconseja tener siempre a mano una jeringa cargada con 1 ml de solución de adrenalina al 1: 1.000 cuando se ha de realizar un test intradérmico.

Los tests positivos indican hipersensibilidad, mientras que los negativos no garantizan ausencia de hipersensibilidad. Por lo tanto, los sueros de origen animal deben ser administrados siempre con precaución, aun a individuos con tests negativos.

Si un paciente a quien es imprescindible administrar una seroterapia específica tiene tests de escarificación u ocular positivos, o antecedentes de fenómenos anafilácticos por inyecciones previas de sueros animales, debe ser sometido a un proceso de desensibilización (véase más adelante).

Si los antecedentes de hipersensibilidad y los tests correspondientes son negativos, se puede proceder a la aplicación del suero por vía intramuscular. La inyección intravenosa puede ser necesaria cuando se requiere una alta concentración de anticuerpos específicos, como en el caso de una difteria grave o la mordedura de un ofidio. Se administra entonces una dosis preliminar de 0,5 ml del suero a utilizar diluido en 10 ml de solución fisiológica o glucosada al 5%. Esta solución debe ser inyectada tan lentamente como sea posible (mayor de 5 minutos, y el paciente debe ser mantenido en observación durante 30 minutos por si presenta reacciones indeseables. Si no aparece ninguna reacción, se inyectará el resto de la dosis diluida al 1: 20, a un ritmo no mayor de 1 ml/min.

Procedimientos de desensibilización

Los pacientes con antecedentes de reacciones alérgicas severas deben ser sometidos a procedimien-

tos de desensibilización. En ocasiones es necesario derivar al paciente a un alergista. No existen normas de desensibilización aplicables universalmente, ya que algunos pacientes requieren recaudos especiales.

Las normas enunciadas seguidamente servirán como orientación para realizar los procedimientos de desensibilización previos al empleo de sueros animales.⁽¹⁹⁵⁾ (Véase Cuadro 1.)

El suero a utilizar puede ser administrado por vía subcutánea, intramuscular o endovenosa, pero se considera que ésta última es la más adecuada, pues permite un mejor control. Los procedimientos de desensibilización deben ser efectuados bajo estricto control, por médicos entrenados en el tratamiento de fenómenos anafilácticos, que cuenten con las drogas y el equipo apropiados para una eventual emergencia. Algunos autores aconsejan el uso concomitante de un antihistamínico oral o intramuscular, por ejemplo difenhidramina, asociada o no con hidrocortisona o metilprednisolona endovenosa.⁽¹⁹⁵⁾ Si durante el procedimiento aparecen signos de anafilaxia, se debe administrar inmediatamente epinefrina acuosa (véase más adelante). Una vez completado el procedimiento de desensibilización, el suero debe ser administrado ininterrumpidamente. Si la administración se interrumpe, se pierde la protección conferida por la desensibilización. (Véase Cuadro 2.)

Tipos de reacciones al suero de origen animal

La administración de suero de origen animal puede provocar reacciones adversas, aun en pacientes cuyos tests de sensibilidad previos han sido negativos.

Las reacciones febriles están entre las más frecuentes; generalmente son moderadas y pueden ser tratadas con antipiréticos. Las intensas deben ser tratadas con antipiréticos, baños antitérmicos u otros recursos terapéuticos habituales para disminuir la temperatura corporal.

Otra eventual reacción es la *enfermedad del suero*, que se manifiesta con fiebre, urticaria, rash maculopapular (90% de los casos), artritis o artralgias y linfadenopatías. Estas últimas aparecen entre siete y diez días después de la exposición primaria a la proteína extraña. A veces su aparición puede ser más tardía, de dos a tres semanas después de la aplicación. Un edema local en el sitio de la inyección puede preceder a los síntomas y signos sistémicos. Otros síntomas que suelen acompañar al cuadro son edema generalizado, artritis, glomerulonefritis, síndrome de Guillain Barré, neuritis y miocarditis. Sin embargo, lo habitual es

que la enfermedad del suero sea de carácter leve y que se resuelva espontáneamente en un lapso de unos pocos días a dos semanas. Los pacientes que han recibido previamente inyecciones de suero están más expuestos a presentar reacciones adversas, que si ocurren lo hacen dentro de las dos o tres horas siguientes a la medicación (*anaf¹*).

Los fenómenos anafilácticos varían en cuanto a rapidez de aparición y severidad del cuadro. La anafilaxia comienza por lo común a los pocos minutos de la exposición al agente etiológico; en general se puede afirmar que cuanto más rápida es la aparición del cuadro, más grave es éste. Los síntomas son *cutáneos* (prurito intenso, enrojecimiento general, urticaria y angioedema), *respiratorios* (voz ronca, estridor laríngeo, sibilancias, disnea y cianosis) y *cardiovasculares* (pulso débil y rápido, hipotensión y arritmias). Puede haber pérdida de la conciencia entre segundos y minutos después de la inyección. La anafilaxia es una emergencia médica grave (*anaf²*).

Antitoxina botulínica

El botulismo es una intoxicación grave que provoca parálisis severas y se produce como consecuencia de la ingestión o absorción de la neurotoxina del *Clostridium botulinum*. Se reconocen tres variables clínicas: *intoxicación alimentaria*, resultante de la ingestión de alimentos envasados; *herida contaminada* e infectada por el *C. botulinum*, y el *botulismo infantil*, presumiblemente debido a la ingestión de esporos de *C. botulinum*, seguida de la multiplicación de éstos en el tracto gastrointestinal, la elaboración de la toxina y su absorción posterior.⁽¹⁹⁶⁾⁽¹⁹⁷⁾ Se han identificado siete tipos inmunológicos de *C. botulinum*, designados como A, B, C, D, E, F y G. Cada uno elabora una toxina inmunológicamente diferente. Casi todos los casos de botulismo en el ser humano han sido causados por la ingestión de toxinas A, B y E. Se ha asociado a esta última con la ingestión de pescado y otras especies marinas.

Según estudios realizados en Japón por Dolman y Hda,⁽¹⁹⁸⁾ la terapia con antitoxinas es efectiva en el botulismo de tipo E. La mortalidad por botulismo E fue de 49% en 135 casos no tratados y de solo 3,5% en 85 casos tratados con antitoxinas.

En una revisión de Tacket y colaboradores,⁽¹⁹⁹⁾ se registraron 46 pacientes con botulismo tipo A por alimentos contaminados, que recibieron antitoxina trivalente (ABE). La mortalidad en este grupo fue del 27%, en comparación con el 46% de otro grupo de 13 pacientes que no recibieron antitoxina. Además, la administración temprana de antitoxina abrevió el curso clínico de la enfermedad.

La toxina botulínica permanece largo tiempo en la sangre, después de la aparición de los signos clínicos o de la ingestión de la toxina. De ahí la necesidad de administrar antitoxina para prevenir la ulterior unión de la toxina a los distintos tejidos. La antitoxina persiste en la circulación durante treinta días e incluso más, por lo cual una única dosis inicial constituye una terapéutica adecuada.

En la mayoría de los países se usa la antitoxina trivalente (ABE). La decisión de utilizarla a veces es difícil, porque su eficacia no es absoluta (solo el 30% de los pacientes con botulismo provocado por alimentos contaminados tiene toxina botulínica circulante), por sus reacciones adversas y por su alto costo (*Bot¹*).

Recomendaciones para el uso de la antitoxina

La antitoxina debe ser administrada a pacientes sintomáticos tan pronto como sea posible luego de efectuar los tests de sensibilidad correspondientes (REF 40 F) (*Bot²*).

La antitoxina trivalente es la indicada cuando se ignora el tipo de toxina circulante. *Una ampolla se inyecta por vía endovenosa y la otra por vía intramuscular.*

La antitoxina no está indicada en el botulismo infantil (por ingestión de esporos) pues: 1) la mayoría de los pacientes se encuentran estabilizados o en vías de recuperación cuando se establece el diagnóstico; 2) salvo raras excepciones, estos enfermos no tienen toxina circulante, y 3) el uso de antitoxina puede causar la enfermedad del suero o reacciones de anafilaxis. Pronto se dispondrá de antitoxina botulínica de origen humano y se podrá establecer entonces si es eficaz en el botulismo del lactante.

No se utilizan antibióticos contra el *C. botulinum* intraluminal, pues al causar la muerte de la bacteria dan lugar a que se libere toxina botulínica, lo que aumentaría la cantidad de toxina en el tracto intestinal.

La antitoxina puede ser administrada profilácticamente a individuos que han ingerido alimentos contaminados. En este caso, los riesgos de reacciones adversas (25%) deben ser contrabalanceados con el riesgo de contraer la enfermedad.

Antitoxina diftérica

Los efectos deletéreos causados por la difteria se deben en gran parte a la toxina elaborada y absorbida en el lugar donde se asienta la membrana diftérica. Esta toxina no solamente tiene un efecto

local que perpetúa la formación de la membrana, sino que a partir de esa zona se distribuye a través del torrente sanguíneo al corazón, al sistema nervioso, al riñón y a otros órganos. Puede ser causa de trombocitopenia. Cuanto más extensa es la membrana, más toxina elabora. Una membrana que cubre ambas amígdalas y faringe produce más toxina que una que afecta laringe y tráquea.

La toxina diftérica se presenta en tres formas: 1) *circulante y libre*, 2) *unida débilmente a los tejidos* y 3) *firmemente unida a los tejidos*. La antitoxina es capaz de neutralizar la toxina circulante y libre, puede competir y neutralizar parcialmente la toxina unida débilmente a los tejidos, pero carece de efecto sobre la toxina firmemente unida a los diferentes tejidos. Por lo tanto, para que la inmunización pasiva proporcione una buena cobertura, debe ser iniciada en una etapa temprana de la enfermedad, por vía intravenosa, de manera de interceptar a la toxina antes de que ésta se fije a los tejidos.

La antitoxina de origen animal es la base del tratamiento, como lo era en la época preantibiótica. La difteria fue la primera enfermedad en que la antitoxina se usó como terapéutica convencional. Fibiger la utilizó por primera vez en 1898.⁽²⁰⁰⁾

Tasman y colaboradores⁽²⁰¹⁾ subrayaron la necesidad de administrar la antitoxina diftérica por vía intravenosa, para alcanzar lo antes posible altos niveles sanguíneos de antitoxina y así neutralizar rápidamente las toxinas circulantes. La tasa de mortalidad y la severidad de la miocarditis y la neuritis en la difteria experimental provocada en conejillos de India disminuyeron marcadamente al administrar la antitoxina por vía intravenosa en lugar de utilizar la vía intramuscular.

Recomendaciones para el uso de antitoxina diftérica

La antitoxina diftérica está indicada en todos los casos con diagnóstico presuntivo o confirmado de difteria. Antes de su administración se realizarán todos los tests de sensibilidad descritos anteriormente. La cantidad de antitoxina a administrar dependerá de la localización y de la extensión de las membranas, del grado de toxemia del paciente y de la duración de la enfermedad. En los casos severos o de diagnóstico tardío está indicada la vía intravenosa, mientras que para las formas leves la inyección intramuscular será suficiente. En todos los casos la antitoxina diftérica debe ser administrada tempranamente, incluso sin esperar los resultados bacteriológicos cuando hay un cuadro

clínico definido. La presencia de linfadenitis cervical difusa de consistencia blanda sugiere absorción de toxina de moderada a grave.

Las dosis de antitoxina diftérica sugeridas para las diferentes variables son las siguientes:⁽²⁰²⁾

1) Afectación laríngea y faríngea de 48 horas de duración, 20.000 a 40.000 unidades.

2) Lesiones nasofaríngeas, 40.000 a 60.000 unidades.

3) Lesiones extensas de tres días o más de evolución con edema "leñoso" de cuello, 80.000 a 100.000 unidades.

La vía de elección para las formas severas es la intravenosa, con el fin de neutralizar la toxina lo más rápidamente posible, previos tests de sensibilidad.

La antitoxina quizá no sea de valor en la forma cutánea, pero como se han comunicado secuelas tóxicas, algunos autores proponen administrar de 20.000 a 40.000 unidades de antitoxina. En este caso se recomienda una vigorosa limpieza de las lesiones con agua y jabón, y antibióticos durante diez días.

Terapéutica antibiótica. La antibioticoterapia es necesaria para erradicar al organismo infectante e impedir su diseminación, *pero los antibióticos no son un sustituto de la antitoxina*. Los regímenes aceptados por la mayoría de los autores son los siguientes: eritromicina parenteral u oral, 40 mg/kg/día (máximo 2 g/día) durante catorce días; penicilina G IV 150.000 U/kg/día cada seis horas durante diez días; o penicilina G procaína IM 300.000 U/día para niños de 10 kg de peso o menos, o 600.000 U/día para aquellos que pesan más de 10 kg. durante catorce días. La eliminación del organismo debe ser documentada mediante tres cultivos negativos consecutivos después de finalizado el tratamiento.

Antitoxina tetánica

Actualmente ha sido reemplazada por la inmunoglobulina hiperinmune antitetánica. Ha sido tratada de manera conjunta en el apartado sobre inmunoglobulinas hiperinmunes específicas.

Suero antirrábico

También ha sido desplazado por la inmunoglobulina hiperinmune. En el apartado sobre inmunoglobulinas hiperinmunes específicas aparece una descripción completa de su uso.

CUADRO 1
Desensibilización contra sueros de origen animal por vía intravenosa⁽¹⁹⁵⁾

Dosis número*	Dilución del suero animal en solución fisiológica	Cantidad a inyectar (ml)
1	1:1000	0,1
2	1:1000	0,3
3	1:1000	0,6
4	1:100	0,1
5	1:100	0,3
6	1:100	0,6
7	1:10	0,1
8	1:10	0,3
9	1:10	0,6
10	sin diluir	0,1
11	sin diluir	0,2
12	sin diluir	0,6
13	sin diluir	1,0

* Administrar a intervalos de quince minutos.

CUADRO 2
Desensibilización contra sueros animales por vía intradérmica, subcutánea o intramuscular⁽¹⁹⁵⁾

Dosis número*	Vía de administración**	Dilución del suero en solución fisiológica	Cantidad a inyectar (ml)
1	ID	1:1000	0,1
2	ID	1:1000	0,3
3	SC	1:1000	0,6
4	SC	1:100	0,1
5	SC	1:100	0,3
6	SC	1:100	0,6
7	SC	1:10	0,1
8	SC	1:10	0,3
9	SC	1:10	0,6
10	SC	sin diluir	0,1
11	SC	sin diluir	0,2
12	IM	sin diluir	0,6
13	IM	sin diluir	1,0

* Administrar a intervalos de quince minutos

** ID= intradérmico, SC= subcutáneo, IM= intramuscular

TABLE 1
Preparaciones disponibles para inmunización pasiva*

Productos	Abreviatura	Usos principales
<i>Inmunoglobulinas humanas standard</i>	IGHS	Trat. deficiencia anticuerpos
Inmunoglobulina intravenosa	IGIV	
Inmunoglobulina intramuscular	IGIM	
<i>Inmunoglobulinas humanas específicas</i>		
Inmunoglobulina anti-hepatitis B	IGHB	Prevención hepatitis B
Inmunoglobulina anti-varicela zoster	IGVZ	Modif. prevención varic.
Inmunoglobulina antirrábica	IGR	Prevención rabia
Inmunoglobulina antitetánica	IGT	Prev. trat. tétanos
Inmunoglobulina antipertussis		Trat. pertussis
Inmunoglobulina anti-Rho (D)	Rho-GAM	Prev. enf. hemolít. RN
Inmunoglobulina antivariolosa	IGV	Prev. trat. viruela
Inmunoglobulina antisarampionosa		Prevención sarampión
<i>Sueros animales y globulinas</i>		
Antitoxina tetánica	ATT	Prev. trat. si falta IGT
Antitoxina diftérica	ATD	Prev. tratamiento
Suero antirrábico		Prev. si falta IGR
Suero antibotulínico		Tratamiento
Suero antiofidico		Trat. picadura ofidio
Suero antiarácido		Trat. picadura araña
Globulina antilinfocítica	GAL	Inmunosupresión
Globulina antitimocito	GAT	Inmunosupresión
Suero antilinfocítico	SAL	Inmunosupresión
Suero antitimocito	SAT	Inmunosupresión

* Modificado de Feigin R. D. y Cherry J. D.: *Textbook of Pediatric Infectious Diseases* (2ª ed.), W. B. Saunders, Filadelfia, 1987.

TABLE 2
Indicaciones y dosaje de las inmunoglobulinas humanas standard para uso intramuscular (IGIM)*

Enfermedad	Indicación	Dosis	Comentarios
Inmunodeficiencias	Tratamiento	0,7 ml/kg cada 2-4 semanas	Dosis doble al comienzo Inyectar en distintas áreas
Hepatitis A	Prevención único contacto	0,02-0,04 ml/kg	Dosis mayor en adultos
	Prevención contacto continuo	0,02-0,04 ml/kg	Repetir a los 4-5 meses si continúa el contacto
Hepatitis B	Prevención	0,06-0,12 ml/kg	Si no hay IGHb o contacto incierto
Hepatitis No A No B	Prevención	0,12 ml/kg	En casos especiales con la transfusión
Sarampión	Prevención	0,25-0,50 ml/kg	Dosis mayores en el inmunocomprometido
Varicela	Atenuación	0,05 ml/kg	Como alternativa de IGVZ (alto costo o falta en plaza)
	Atenuación	0,6 ml/kg	Eficacia dudosa; rara vez se usa
Poliomielitis	Prevención	0,15 ml/kg	

* Modificado de Feigin, R. D. y Cherry, J. D.: *Textbook of Pediatric Infectious Diseases* (2ª ed.), W. B. Saunders, Filadelfia, 1987.

REFERENCIAS

- 1) Stiehm E. R., "Standard and special human serum globulins as therapeutic agents", *Pediatrics* 63:101, 1979.
- 2) Medical Research Council Working Party, "Hypogammaglobulinemia in the United Kingdom", *Lancet* 1:163, 1969.
- 3) Stiehm E. R., Vaerman J. P., Fudenberg H. H., "Plasma infusions in immunologic deficiency states. Metabolic and therapeutic studies", *Blood* 28:918, 1966.
- 4) Stokes J. Jr., Neefe J. R., "The prevention and attenuation of infectious hepatitis by gammaglobulin", *JAMA* 127:144, 1945.
- 5) Havens W. P., Paul J. R., "Prevention of infectious hepatitis with gamma globulin", *JAMA* 129:270, 1945.
- 6) Gellis S. S., Stokes J. Jr., Brothier G. M., et al., "The use of human immune serum globulin (gamma globulin) in infectious (epidemic) hepatitis in the Mediterranean theater of operations. I. Studies on prophylaxis in two epidemics of infectious hepatitis", *JAMA* 128:1062, 1945.
- 7) Ward R., Krugman S., "Etiology, epidemiology and prevention of viral hepatitis", *Prog. Med. Virol.* 4:87, 1962.
- 8) Krugman S., Ward R., Giles J. P., et al., "Infectious hepatitis: Studies on the effectiveness of gamma globulin and on the incidence of inapparent infection", *JAMA* 174:823, 1960.
- 9) Stokes J. Jr., Farquhar J. A., Drake M. E. et al., "Infectious hepatitis: Length of protection of immune serum globulin (gamma globulin) during epidemics", *JAMA* 147:714, 1951.
- 10) *Report of the Committee on Infectious Diseases (21st. Edition) (Red Book)*, American Academy of Pediatrics, 1988, pp. 178-181.
- 11) Cenci F., "Alcune esperienze di sieroinmunizzazione e sieroterapia nel morbillo", *Riv. Clin. Pediatr.* 5:1017, 1907.
- 12) Park W. H., Friedman R. G. Jr., "The prophylactic use of measles convalescent serum", *JAMA* 87:556, 1926.
- 13) Zingher A., "Convalescent whole blood, plasma and serum in prophylaxis of measles", *JAMA* 82:1180, 1924.
- 14) Stillerman M., Marks H. H., Thalhimer W., "Prophylaxis of measles with convalescent serum", *Am. J. Dis. Child* 67:1, 1944.
- 15) McKhann C. F., Green A. A., Coady H., "Factors influencing the effectiveness of placental extract in the prevention and modification of measles", *J. Pediatric.* 6:603, 1935.
- 16) Thomas O. C., McGovern J. P., "The gamma globulins with special reference to the controversy concerning their use in asthmatic children", *South Med. J.* 57:498, 1964.
- 17) Redner B., Markow H., "Effect of minute doses of gamma globulin in children with active allergic manifestations", *JAMA* 185:692, 1963.
- 18) Abernathy R. S., Strem E. L., Good R. A., "Chronic asthma in childhood: Double-blind controlled study of treatment with gamma globulin", *Pediatrics* 21:980, 1958.
- 19) Hilman B. C., Triplett F., Crawford L. W. et al., "Intracutaneous immune serum globulin therapy in allergic children", *JAMA* 207:902, 1969.
- 20) Baron S., Barnett E. V., Goldsmith R. S. et al., "Prophylaxis of infections by gamma globulin", *Am. J. Hyg.* 79:186, 1964.
- 21) Schless A. P., Harell G. S., "Human gamma globulin in the treatment of bacterial infections", *Am. J. Med.* 44:325, 1968.
- 22) Walsbren B. A., "The treatment of bacterial infections with the combination of antibiotics and gamma globulin", *Antibiot. Chemoter* 7:322, 1957.
- 23) Bodey G. P., Nies B. A., Mohberg N. R. et al., "Use of gamma globulin in infection in acute leukemic patients", *JAMA* 190:1099, 1964.
- 24) Ziegler E. J., McCutchan J. A., Fierer J. et al., "Treatment of gram-negative bacteremia and shock with human antiserum to a mutant *Escherichia coli*", *N. Engl. J. Med* 307:122, 1982.
- 25) Forman M. L., Stiehm E. R., "Impaired opsonic activity but normal phagocytosis in low-birth-weight infants", *N. Engl. J. Med.* 281:926, 1969.
- 26) Amer J., Ott E., Ibbott F. A. et al., "The effect of monthly gamma globulin administration on morbidity and mortality from infections in premature infants during the first year of life", *Pediatrics* 32:4, 1963.
- 27) Diamond E. F., Purugganan H. B., Choi H. J., "Effect of prophylactic gammaglobulin administration on infection morbidity in premature infants", *Ill. Med. J.* 139:688, 1966.
- 28) Stiehm E. R., Fudenberg H. H., "Clinical and immunologic features of dysgammaglobulinemia type I. Report of a case diagnosed in the first year of life", *Am. J. Med.* 40:805, 1966b.
- 29) Kefalides N. A., Arana J. A., Bazan A. et al., "Role of infection in mortality from severe burns. Evaluation of plasma, gamma globulin, albumin, and saline solution therapy in a group of Peruvian children", *N. Engl. J. Med.* 267:317, 1962.
- 30) Stone H. H., Graber C. D., Martin J. D. Jr. et al., "Evaluation of gamma globulin for prophylaxis against burn sepsis", *Surgery* 58:810, 1965.
- 31) Craig R. D. P., "Immunotherapy for severe burns in children", *Plast. Reconstr. Surg.* 35:263, 1965.
- 32) Nance F. C., Hines J. L., Fulton R. E. et al., "Treatment of experimental burn wound sepsis by post burn immunization with polyvalent *Pseudomonas* antigen", *Surgery* 68:248, 1970.
- 33) Cohen S., McGregor I. A., Carrington S., "Gamma globulin and acquired immunity to human malaria", *Nature* 192:733, 1961.
- 34) Kabat E. A., "Uses of hyperimmune gamma globulin", *N. Engl. J. Med.* 269:247, 1963.
- 35) Ellis E. F., Henney C. S., "Adverse reactions following administration of human gamma globulin", *J. Allergy* 43:45, 1969.
- 36) Vyas G. N., Perkins H. A., Fudenberg H. H., "Anaphylactoid transfusion reactions associated with anti-IgA", *Lancet* 2:312, 1968.
- 37) Allen J. C., Kunkel H. G., "Antibodies against gamma globulin after repeated blood transfusions in man", *J. Clin. Invest.* 45:29, 1966.
- 38) Stiehm E. R., Fudenberg H. H., "Antibodies to gamma globulin in infants and children exposed to isologous gamma globulin", *Pediatrics* 35:229, 1965.

- 39) Matheson D. S., Clarkson T. W., Gelfand E. W., "Mercury toxicity (acrodynia) induced by long-term injection of gamma globulin", *J. Pediatr.* 97:153, 1980.
- 40) Fischer G. W., Hemming V. G., Hunter K. W. *et al.*, "Intravenous immunoglobulins in the treatment of neonatal sepsis: Therapeutic strategies and laboratory studies", *Pediatr. Infect. Dis.* 5:171, 1986.
- 41) Fischer G. W., Hunter K. W., Wilson S. R. *et al.*, "The role of antibody in group B streptococcal infections", en Alving B. A., Finlayson J. S. (eds.): *Immunoglobulins: Characteristics and Uses of Intravenous Preparations*. Publication N° DHHS (FDA)-80-9005, Government Printing Office, Washington DC, 1980, pp. 1-81.
- 42) Hemming V. G., Fisher G. W., Prince G. A., "Giant cell pneumonia due to respiratory syncytial virus" (letter). *Arch. Pathol. Lab. Med.* 109:213, 1985.
- 43) Fischer G. W., "Therapeutic uses of intravenous gammaglobulin for pediatric infections", *Pediatr. Clin. N. Amer.* 35:517, 1988.
- 44) Morell A., Schürch B., Rysler D. *et al.*, "In vivo behaviour of gamma globulin preparations", *Vox Sang* 38:272, 1980.
- 45) Barandun S., Morell A., "Adverse reactions to immunoglobulin preparations", en Nydegger U. E. (ed.), *Immunohemotherapy: A Guide to Immunoglobulin Prophylaxis and Therapy*. Academic Press, Londres, 1981, p. 223.
- 46) Cunningham-Rundles C., Day N. K., Wahn V. *et al.*, "Reactions to intravenous gamma globulin infusions and immune complex formation", en Nydegger U. E. (ed.): *Immunotherapy: A Guide to Immunoglobulin Prophylaxis and Therapy*. Academic Press, Londres, 1981, p. 447.
- 47) Pirofsky B., "Intravenous immune globulin therapy in hypogammaglobulinemia. A review", *Am. J. Med.* 76:53, 1984.
- 48) Lever A. M. L., Webster A. D. B., Brown D. *et al.*, "Non A non B hepatitis occurring in agammaglobulinemic patients after intravenous immunoglobulin", *Lancet* 2:1062, 1984.
- 49) Nakamura S., Sato T., "Acute hepatitis B after administration of gamma globulin", *Lancet* 1:478, 1976.
- 50) Ochs H. D., Fischer S. H., Virant F. S. *et al.*, "Non A Non B hepatitis and intravenous immunoglobulin", *Lancet* 1:404, 1985.
- 51) Petrilli F. L., Crovari P., De Flora S., "Hepatitis in subjects treated with a drug containing immunoglobulins", *J. Infect. Dis.* 135:252, 1977.
- 52) Trepo C., Vivitski L., *Immunoglobulins and Hepatitis*. Academic Press, Londres, 1986, p. 269.
- 53) Hoppe P. A., *Ethical Aspects of Plasma Collection*. Academic Press, Londres, 1986, p. 25.
- 54) Bruton O. C., "Agammaglobulinemia", *Pediatrics* 9:722, 1952.
- 55) Jancway C. A., "The development of clinical uses of immunoglobulins. A review", en *Immunoglobulins*. National Academy of Sciences, Washington DC, 1970, p. 3.
- 56) Nolte M. T., Pirofsky B., Gerritz G. A. *et al.*, "Intravenous immunoglobulin therapy for antibody deficiency", *Clin. Exp. Immunol.* 36:237, 1979.
- 57) Buckley R. H., "Long term use of intravenous immune globulin in patients with primary immunodeficiency diseases: Inadequacy of current dosage practices and approaches to the problem", *J. Clin. Immunol.* (Suppl.) 2:15s, 1982.
- 58) Harrington W. J., Minnich V., "Demonstration of a thrombocytopenic factor in the blood of patients with thrombocytopenic purpura", *J. Lab. Clin. Med.* 38:1, 1951.
- 59) Imbach P., Barandun S., d'Apuzzo V. *et al.*, "High dose intravenous gamma globulin for idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood", *Lancet* 1:1228, 1981.
- 60) Imbach P., "Intravenous immunoglobulin therapy for idiopathic thrombocytopenic purpura and other immune related disorders: review and update of our experiences", *Ped. Inf. Dis. J.* 7: (Suppl. 5) S120, 1988.
- 61) Imbach P., Wagner H. P., Berchtold P. *et al.*, "Intravenous immunoglobulin versus oral corticosteroids in acute immune thrombocytopenic purpura in childhood", *Lancet* 1:84, 1985.
- 62) Imholz B., Imbach P., Baumgartner C. *et al.*, "Intravenous immunoglobulins for previously treated acute or for chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood. A prospective multicenter study", *Blut*, en prensa, 1988.
- 63) Warrier I., Lusher J. M., "Intravenous gammaglobulin for treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP): a two year follow up", *Amer. J. Hematol.* 23:323, 1986.
- 64) Imbach P., "A multicenter European trial of intravenous immune globulin in immune thrombocytopenic purpura in childhood", *Vox Sang* (Suppl. 1) 49:25, 1985.
- 65) Burdach E. G., Evers K. G., Geursen R. G., "Treatment of acute idiopathic thrombocytopenic purpura of childhood with intravenous immunoglobulin G: comparative efficacy of 7S and 5S preparations", *J. Pediatr.* 109:770, 1986.
- 66) Gronski P., Hofstactter T., Kanzy E. J. *et al.*, "S-sulfonation: a reversible chemical modification of human immunoglobulins permitting intravenous application", *Vox Sang* 45:144, 1983.
- 67) Shulman N. R., Winrach R. S., Liure E. P. *et al.*, "The role of the reticuloendothelial system in the pathogenesis of idiopathic thrombocytopenic purpura", *Trans. Assoc. Am. Physicians* 78:374, 1965.
- 68) Bussel J. B., "The use and mechanism of action of intravenous immunoglobulin in the treatment of immune haematologic disease", *Brit. J. Haematol.* 56:1, 1984.
- 69) Imbach P., Jungi T. W., "Possible mechanisms of intravenous immunoglobulin treatment in childhood idiopathic thrombocytopenic purpura", *Blut* 46:117, 1983.
- 70) Mori P. G., Mancuso G., Del Principe D. *et al.*, "Chronic idiopathic thrombocytopenic purpura treated with immunoglobulin", *Arch. Dis. Child.* 58:851, 1983.
- 71) Evans H. E., Akpata S. O., Glass L., "Serum immunoglobulin levels in premature and full-term infants", *Am. J. Clin. Pathol.* 56:416, 1971.
- 72) Baker C. J., Kasper D. L., "Correlation of maternal antibody deficiency with susceptibility to neonatal group B Streptococcal infection", *N. Engl. J. Med.* 294:753, 1976.
- 73) Baltimore R. S., Kasper D. L., Baker C. J. *et al.*, "Antigenic specificity of opsonophagocytic antibodies in rabbit antisera to group B streptococci", *J. Immunol.* 118:673, 1977.

- 74) Fischer G. W., Lowell G. H., Crumrine M. H. *et al.*, "Demonstration of opsonic activity and *in vivo* protection against group B streptococci type III by streptococcus pneumonia type 14 antisera", *J. Exp. Med.* 148:776, 1978.
- 75) Hemming V. G., Hall R. T., Rhodes P. G. *et al.*, "Assessment of group B streptococcal opsonins in human and rabbit serum by neutrophil chemiluminescence", *J. Clin. Invest.* 58:1379, 1976.
- 76) Lancefield I. R. C., McCarthy M., Everty W. N., "Multiple mouse-protective antibodies directed against group B streptococci: Special reference to antibodies effective against protein antigens", *J. Exp. Med.* 142:165, 1975.
- 77) Shigeoka A. O., Hall T. R., Hill H. R., "Blood transfusions in group B streptococcal sepsis", *Lancet* 1:636, 1978.
- 78) Fisher G. W., Hunter K. W., Wilson S. R., "Modified human immune serum globulin for intravenous administration: *In vitro* opsonic activity and *in vivo* protection against group B streptococcal disease in suckling rats", *Acta Paediatr. Scand.* 71:639, 1982.
- 79) Fisher G. W., Wilson S. R., Hunter K. W., "Functional characteristics of a modified immunoglobulin preparation for intravenous administration: Summary of studies of opsonic and protective activity against group B streptococci", *J. Clin. Immunol.* 2:31, 1982.
- 80) Santos J. I., Shigeoka A. O., Rote N. S. *et al.*, "Protective efficacy of a modified immune serum globulin in experimental group B streptococcal infection", *J. Paediatr.* 99:873, 1981.
- 81) Vogel L. C., Kretschmer R. R., Padnos D. *et al.*, "Passive immunizations against group B streptococci with human gamma globulin in the chick embryo", *Pediatr. Res.* 12:500, 1978.
- 82) Shigeoka A. O., Hall R. T., Hill H. R., "Strain specificity of opsonins for group B streptococci II and III", *Infect. Immun.* 23:438, 1979.
- 83) Gloser H., Bachmayer H., Helm A., "Intravenous immunoglobulin with high activity against group B streptococci", *Pediatr. Infect. Dis.* 5:S176, 1986.
- 84) Fisher G. W., Weisman L. E., Hemming V. G. *et al.*, "Intravenous immunoglobulin in neonatal group B streptococcal disease", *Am. J. Med.* 76:117, 1984.
- 85) Weisman L. E., Fisher G. W., Hemming V. G. *et al.*, "Pharmacokinetics of intravenous immunoglobulin (Sandoglobulin) in neonates", *Pediatr. Infect. Dis.* 5:S185, 1986.
- 86) Haque K. N., Zaidi M. H., Bahakim H. *et al.*, "Intravenous immunoglobulin for prevention of sepsis in preterm and low birth weight infants", *Pediatr. Infect. Dis.* 5:622, 1986.
- 87) Sidiropoulos D., Bochme U., von Muralt G. *et al.*, "Immunoglobulin supplementation in the management of neonatal sepsis", *Schweiz Med. Wochenschr.* 111:1649, 1981.
- 88) Von Muralt G., Sidiropoulos D., "Prenatal and postnatal prophylaxis of infections in preterm neonates", *Pediatr. Infect. Dis. J.* 7: (Suppl. 5) S72, 1988.
- 89) Chirico G., Rondini G., Plebani A. *et al.*, "Intravenous gammaglobulin replacement for prophylaxis of infection in preterm neonates", en Burgio G. R., Hanson L. A., Ugazio A. G. (eds.): *Immunology of the Neonate*. Springer, Berlin, 1987, pp. 145-152.
- 90) Chirico G., Rondini G., Plebani A. *et al.*, "Intravenous gammaglobulin therapy for prophylaxis of infection in high-risk neonates", *J. Paediatr.* 110:437, 1987.
- 91) Kim K. S., Hong J. K., "High dose of human intravenous immunoglobulin may impair therapeutic benefit of penicillin G (P) against experimental group B streptococcal bacteremia and meningitis", *Pediatr. Res.* 21:417a, 1987.
- 92) Hameed C., Tejani N., Verma U. L. *et al.*, "Silent chorioamnionitis as a cause of preterm labor refractory to tocolytic therapy", *Am. J. Obstet. Gynecol.* 149:726, 1984.
- 93) Burns J. C., Gcha R. S., Newburger J. W. *et al.*, "Reverse transcriptase activity in peripheral blood mononuclear cell cultures from patients with Kawasaki disease", *Pediatric Res.* 21:323, 1987.
- 94) Rowley A. H., Poiesz B. J., Sullivan J. L. *et al.*, "Reverse transcriptase activity and retroviral serology in Kawasaki disease", *Pediatr. Res.* 21:333, 1987.
- 95) Shulman S. T., Rowley A. H., "Does Kawasaki disease have a retroviral aetiology?", *Lancet* 2:545, 1986.
- 96) Kawasaki T., "Acute febrile mucocutaneous syndrome with lymphoid involvement with specific desquamation of the fingers and toes", *Jpn. J. Allergy* 16:178, 1967.
- 97) Amano S., Hozama F., Hamashima Y., "Pathology of Kawasaki disease", *Jpn. Circ. J.* 43:633, 1979.
- 98) Fujiwara H., Hamashima Y., "Pathology of the heart in Kawasaki syndrome", *Pediatrics* 61:100, 1978.
- 99) Yanagawa H., Kawasaki Y., Shigematsu J., "Nationwide survey on Kawasaki disease in Japan", *Pediatrics* 80:58, 1987.
- 100) Newburger J. W., Takahashi M., Burns J. C. *et al.*, "The treatment of Kawasaki syndrome with intravenous gammaglobulin", *N. Engl. J. Med.* 315:341, 1986.
- 101) Nagashima M., Matushima M., Matsuoka H. *et al.*, "High-dose gammaglobulin therapy for Kawasaki disease", *J. Paediatr.* 110:710, 1987.
- 102) Calvelli T. A., Rubinstein A., "Intravenous gammaglobulin in infant acquired immunodeficiency syndrome", *Pediatr. Infect. Dis.* 5:S207, 1986.
- 103) Siegal F. P., Oleske J. M., *Management of the acquired immune deficiency syndrome: Is there a role of Immuno globulins?*, Academic Press, Londres, 1986.
- 104) Hemming V. G., Prince G. A., "Intravenous immunoglobulin G in viral respiratory infections for newborns and infants", *Pediatr. Infect. Dis.* 5:S204, 1986.
- 105) Prince G. A., Hemming V. G., Chanock R. M., "The use of purified immunoglobulin in the therapy of respiratory syncytial virus infection", *Pediatr. Infect. Dis.* 5:S201, 1986.
- 106) Hemming V. G., Prince G. A., Horswood R. L. *et al.*, "Passive immunotherapy of respiratory syncytial virus respiratory tract infections: Studies in a primate model", *J. Infect. Dis.* 152:1083, 1985.
- 107) Prince G. A., Hemming V. G., Horswood R. L. *et al.*, "Immunoprophylaxis and immunotherapy of respiratory syncytial virus infection in the cotton rat", *Virus Res.* 3:193, 1985.

- 108) Hemming V. G., Prince G. A., Rodriguez W. *et al.*, "Respiratory syncytial virus infections and intravenous gamma-globulins", *Pediatr. Infect. Dis. J.* 7:S103, 1988.
- 109) Dagan R., Schwartz R. H., Insel R. A. *et al.*, "Severe diffuse adenovirus 7^a pneumonia in a child with combined immunodeficiency. Possible therapeutic effect of human serum globulin containing specific neutralizing antibody", *Pediatr. Infect. Dis.* 3:246, 1984.
- 110) Wreghitt T. G., Gandy G. M., King A. *et al.*, "Fatal neonatal echovirus infection", *Lancet* 2:465, 1984.
- 111) Karpak S. E., Graf L., Rapport M. M., "Antiserum to brain gangliosides produces recurrent form activity", *Science* 194:735, 1976.
- 112) Hoshino C., Yotsumiya N., Yata J., "Relationship between GAS antibody and CNS destruction in nervous diseases", *Acta Paediatr. Jpn* 86:1694, 1978.
- 113) Arizumi M., Shihara H., Hibios M. *et al.*, "High dose gamma globulin for intractable childhood epilepsy", *Lancet* 2:162, 1983.
- 114) Duse M., Tiberti S., Plebani A. *et al.*, "IgG2 deficiency and intractable epilepsy of childhood", *Monogr. Allergy* 20:128, 1986.
- 115) Pahwa R. N., "New and controversial uses of intravenous gamma-globulin", *Pediatr. Infect. Dis. J.* 7:S34, 1988.
- 116) Ochs H. D., Fischer S. H., Wedgewood R. S., "Modified immune globulin: Its use in the prophylactic treatment of patients with immune deficiency", *J. Clin. Immunol.* 2:22, 1982.
- 117) Fatch-Moghadam A., Besinger U., Geursen R. G., "High dose intravenous gammaglobulin for myasthenia gravis", *Lancet* 1:848, 1984.
- 118) Gajdos P. H., Outin H., Elkharrat D. *et al.*, "High dose intravenous gammaglobulin for myasthenia gravis", *Lancet* 1:406, 1984.
- 119) Pollock S., Cunningham-Rundles C. *et al.*, "High dose intravenous gammaglobulin in autoimmune neutropenia", *N. Engl. J. Med.* 307:253, 1982.
- 120) MacIntyre E. A., Linch D. C., Macey M. G. *et al.*, "Successful response to intravenous immunoglobulin in autoimmune hemolytic anemia", *Br. J. Haematol.* 60:387, 1985.
- 121) Zimmermann R., Kommarrell B., Harenburg J. *et al.*, "Intravenous IgG for patients with spontaneous inhibitor to Factor VIII", *Lancet* 1:273, 1985.
- 122) Oxelius V., Haneon L. A., Bjorkander J. *et al.*, "IgG3 deficiency: Common in obstructive lung disease", *Monogr. Allergy* 20:106, 1986.
- 123) Grob P., Holch M., Ficz W. *et al.*, "Immuno-deficiency after major trauma and selective surgery", *Pediatr. Infect. Dis. J.* 7:S37, 1988.
- 124) Watkins J., Salo M., *Trauma, Stress and Immunity in Anaesthesia and Surgery*, Butterworth, Londres, 1982.
- 125) Christou N. V., "Delayed hypersensitivity in the surgical patient", en Gallin J. I., Fauci A. S. (eds.), *Advances in Host Defense Mechanisms* 6:143, 1986.
- 126) Blazar B. A., Rodrick M. L., O'Mahony J. B. *et al.*, "Suppression of natural killer cell function in humans following thermal and traumatic injury", *J. Clin. Immunol.* 6:26, 1986.
- 127) O'Gorman R. B., Feliciano D. V., Matthews K. S. *et al.*, "Correlation of immunologic and nutritional status with infectious complications after major abdominal trauma", *Surgery* 99:549, 1986.
- 128) Deitch E. A., "Review of the effect of stress and trauma on plasma fibronectin and the reticuloendothelial system", *J. Burn. Care Rehabil.* 4/5:344, 1983.
- 129) O'Mahony J. B., McIrvine A. J., Palder S. B. *et al.*, "The effect of short term postoperative intravenous feeding upon cell mediated immunity and serum suppressive activity in well nourished patients", *Surg. Gynecol. Obstet.* 143:168, 1986.
- 130) Buffone V., Meakins L., Christou N. V., "Neutrophil function in surgical patients", *Arch. Surg.* 119:39, 1984.
- 131) Antrum R. M., Solomkin J. S., "Monocyte dysfunction in severe trauma: Evidence for the role of C5a in deactivation", *Surgery* 100:29, 1986.
- 132) Van Dijk W. C., Verbrugh H. A., van Rijswijk R. E. N. *et al.*, "Neutrophil function, serum opsonic activity, and delayed hypersensitivity in surgical patients", *Surgery* 92:21, 1982.
- 133) Solomkin J. S., Cotta L. A., Ogle J. D. *et al.*, "Complement-induced expression of cryptic receptors on the neutrophil surface: A mechanism for regulation of acute inflammation in trauma", *Surgery* 96:336, 1984.
- 134) Glinz W., Grob P. J., Nydegger U. E. *et al.*, "Polyvalent immunoglobulins for prophylaxis of bacterial infections in patients following multiple trauma", *Intensive Care Med.* 11:288, 1985.
- 135) Constantian M. B., Menzoian J. O., Nimberg R. B., "Association of a circulation immunosuppressive polypeptide with operative and accidental trauma", *Ann. Surg.* 185:73, 1977.
- 136) Nohr C. W., Christou N. V., Rode H. *et al.*, "In vivo and in vitro humoral immunity in surgical patients", *Ann. Surg.* 200:373, 1984.
- 137) Moran K., Munster A. M., "Alterations of the host defense mechanism in burned patients", *Surg. Clin. North Am.* 67:47, 1987.
- 138) Hansbrough J. F., Zapata-Sirvent R. L., Peterson V. M., "Immunomodulation following burn injury", *Surg. Clin. North Am.* 67:69, 1987.
- 139) Ninnemann J. L., "Immunologic defenses against infection: Alterations following thermal injuries", *J. Burn Care Rehabil.* 3:355, 1982.
- 140) Munster A. M., Hoagland H. C., Pruitt B. A. Jr., "The effect of thermal injury on serum immunoglobulins", *Ann. Surg.* 172:965, 1970.
- 141) Shirani K. Z., Vaughan G. M., Amy B. W. *et al.*, "Replacement therapy with modified immunoglobulin G in burn patients: Preliminary kinetic studies", *Am. J. Med.* 76:175, 1984.
- 142) Munster A. M., "Immunologic response to trauma and burns. An overview", *Am. J. Med.* 76:142, 1984.
- 143) Pruitt B. A., McManus A. T., "Opportunistic infections in severely burned patients", *Am. J. Med.* 76:146, 1984.
- 144) Filipovich A. H., Zerbe D., Spector B. D. *et al.*, "Lymphomas in persons with natural occurring immunodeficiency disorders", en Magrath I. T., O'Connor G. T., Ramot B. (eds.), *Pathogenesis of Leukemias and Lymphomas: Environmental Influences*, Raven Press, Nueva York, 1984, pp. 225-234.

- 145) Ritts R. E. Jr., "Malignant tumors", en Chandra R. K. (ed.), *Primary and Secondary Immunodeficiency Disorders*, Churchill Livingstone, Londres, 1983, pp. 242-252.
- 146) Leikin S., Miller D., Sather H. *et al.*, "Immunologic evaluation in the prognosis of acute lymphoblastic leukemia: A report from the Children's Cancer Study Group", *Blood* 58:501, 1981.
- 147) Miller D., Leikin S., Alvo V. *et al.*, "Use of prognostic factors in improving design and efficiency of clinical trials in childhood leukemia: Children's Cancer Study Group report", *Cancer Treat Rep.* 64:381, 1980.
- 148) Elfenbein G. J., "Infections in the compromised host", en Morell A., Nydegger U. E. (eds.), *Clinical Use of Intravenous Immunoglobulins*, Academic Press, Nueva York, 1986, pp. 97-106.
- 149) Bodey G. P., Bolivar R., Fainstain V., "Infectious complications in leukemic patients", *Semin. Hematol.* 19:193, 1982.
- 150) Moellering R. C. Jr., "Principles of anti-infective therapy", en Mandell G. L., Douglas R. G., Bennett J. E. (eds.), *Principles and Practice of Infectious Diseases*, J. Wiley, Nueva York, 1979, pp. 201-218.
- 151) Morell A., Barandum S., "Prophylactic and therapeutic use of immunoglobulin for intravenous administration in patients with secondary immunodeficiencies associated with malignancies", *Pediatr. Infect. Dis. J.* 7:587, 1988.
- 152) Hamilton-Farley G., Scott R. B., "Hypogammaglobulinemia in chronic lymphatic leukemia", *Br. Med. J.* 2:920, 1961.
- 153) Chapel H. M., Bunch C., "Mechanisms of infection in chronic lymphocytic leukemia", *Semin. Hematol.* 24:291, 1987.
- 154) Twomey J. J., "Infections complicating multiple myeloma and chronic lymphocytic leukemia", *Arch. Intern. Med.* 132:562, 1973.
- 155) Schedel I., "Application of immunoglobulin preparations in multiple myeloma", en Morell A., Nydegger U. E. (eds.), *Clinical Use of Intravenous Immunoglobulins*, Academic Press, Nueva York, 1986, pp. 123-132.
- 156) Matsumoto K., Masaoka T., Nakamura T. *et al.*, "Therapeutic evaluation of combination therapy with immunoglobulin (IG-100) and antibiotics against severe infections", en Morell A., Nydegger U. E. (eds.), *Clinical Use of Intravenous Immunoglobulins*, Academic Press, Nueva York, 1986, pp. 363-366.
- 157) Nishimura T., Fujii R., "Therapeutic evaluation of combination therapy with immunoglobulin (IG-100) and antibiotics against severe paediatric infections", en Morell A., Nydegger U. E. (eds.), *Clinical Use of Intravenous Immunoglobulins*, Academic Press, Nueva York, 1986, pp. 367-372.
- 158) Iwata M., Shimozato R., Tokiwa H. *et al.*, "Antipyretic activity of immunoglobulin preparations for intravenous use in an experimental model of fever in rabbits", en Morell A., Nydegger U. E. (eds.), *Clinical Use of Intravenous Immunoglobulins*, Academic Press, Nueva York, 1986, pp. 327-328.
- 159) Centers for Disease Control, "Postexposure prophylaxis of hepatitis B", *MMWR* 33:285, 1984.
- 160) Krugman S., "Effect of human immune serum globulin on infectivity of hepatitis", *J. Infect. Dis.* 134:70, 1976.
- 161) Krugman S., Giles J. P., Hammond J., "Viral Hepatitis, type B (MS-2 strain): Prevention with specific hepatitis B immune serum globulin", *JAMA* 218:1665, 1971.
- 162) Szmuness W., Prince A. M., Goodman M. *et al.*, "Hepatitis B immune serum globulin in prevention of non parenterally transmitted hepatitis B", *N. Engl. J. Med.* 290:701, 1974.
- 163) Desmyter J., Bradburne A. F., Vermeylen C. *et al.*, "Hepatitis B immunoglobulin in prevention of HB antigenemia in hemodialysis patients", *Lancet* 2:377, 1975.
- 164) Prince A. M., Szmuness W., Mann M. K. *et al.*, "Hepatitis B 'immune' globulin: Effectiveness in prevention of dialysis-associated hepatitis", *N. Engl. J. Med.* 293:1063, 1975.
- 165) Redeker A. G., Mosley J. W., Goeke D. J. *et al.*, "Hepatitis B immune globulin as prophylactic measure for spouses exposed to acute type B hepatitis", *N. Engl. J. Med.* 293:1055, 1975.
- 166) Rcsink H. W., Rccrink-Brongers E. E., Lafeber-Shut B. J. T. *et al.*, "Prevention of chronic HBsAg positive carrier state in infants by HBsAg positive mothers by hepatitis B immunoglobulin", *Lancet* 2:436, 1979.
- 167) Jhaveri R., Rosenfeld W., Salazar D. *et al.*, "High titer multiple dose therapy in newborn infants of HBsAg positive mothers", *J. Pediatr.* 97:305, 1980.
- 168) Beasley R. P., Hwang L. Y., Stevens C. E. *et al.*, "Efficacy of hepatitis B immune globulin for prevention of perinatal transmission of the hepatitis B carrier state: Final report of a randomized double-blind, placebo-controlled trial", *Hepatology* 3:135, 1983.
- 169) Beasley R. P., Lin C. C., Wang K. Y. *et al.*, "Hepatitis B immune globulin (HBIG) efficacy in the interruption of perinatal transmission of hepatitis B virus carrier state", *Lancet* 2:388, 1981.
- 170) Babes V., Lepp M., "Recherches sur la vaccination antirabique", *Ann. Inst. Pasteur* 3:385, 1889.
- 171) Habel K., "Sceroprophylaxis in experimental rabies", *Publ. Health Rep.* 60:545, 1945.
- 172) Expert Committee on Rabies, "Hyperimmune antirabies serum", *WHO Tech. Ser.* 28:26, 1945.
- 173) Baltazard M., Bahmanyar M., "Essai pratique du serum antirabique chez le morduz par loups enragés", *Bull WHO* 13:747, 1955.
- 174) Habel K., Koprowski H., "Laboratory data supporting the clinical trial of antirabies serum in persons bitten by a rabid wolf", *Bull WHO* 13:773, 1955.
- 175) Sikes R. K., "Human rabies immune globulin", *Public Health Rep.* 84:797, 1969.
- 176) Looibourow J. C., Cabasso V. J., Roby R. E. *et al.*, "Rabies immune globulin (human). Clinical trials and dose determination", *JAMA* 217:1825, 1971.
- 177) Patel J. C., Mchta B. C., Nanavati B. H. *et al.*, "Role of serum therapy in tetanus", *Lancet* 1:740, 1963.
- 178) Brown A., Mohamed S. D., Montgomery R. D. *et al.*, "Value of a large dose of antitoxin in clinical tetanus", *Lancet* 2:227, 1960.
- 179) Lucas A. O., Willis A. J., Mohamed S. D. *et al.*, "A comparison of the value of 500.000 IU tetanus antitoxin

with 200.000 IU in the treatment of tetanus", *Clin. Pharmacol. Ther.* 6:592, 1965.

180) Vaishnava H., Goyal R. K., Neogy C. N. *et al.*, "A controlled trial of antiserum in the treatment of tetanus", *Lancet* 2:1371, 1966.

181) Wakil V. J., Tulpule T. H., Armitage P. *et al.*, "A comparison of the value of 200.000 IU of tetanus antitoxin (horse) with 10.000 IU in the treatment of tetanus", *Clin. Pharmacol. Ther.* 9:465, 1968.

182) Athavale V. B., "Role of tetanus antitoxin in the treatment of tetanus in children", *J. Pediatr.* 68:289, 1966.

183) Rubinstein H. M., "Studies on human tetanus antitoxin", *Am. J. Hyg.* 76:276, 1962.

184) Rubbo S. D., Suri J. C., "Passive immunization against tetanus with human immune globulin", *Br. Med. J.* 2:79, 1962.

185) McCracken G. H. Jr., Dowell D. L., Marshall F. N., "Double-blind trial of equine antitoxin and human immune globulin in tetanus neonatorum", *Lancet* 1:1146, 1971.

186) Blake P. A., Feldman R. A., Buchanan T. M. *et al.*, "Serologic therapy of tetanus in the United States, 1965-1971", *JAMA* 235:42, 1976.

187) Gupta P. S., Kapoor R., Goyal S. *et al.*, "Intra-thecal human tetanus immunoglobulin in early tetanus", *Lancet* 2:439, 1980.

188) Ross A. H., "Modification of chickenpox in family contacts by administration of gamma globulin", *N. Engl. J. Med.* 267:369, 1962.

189) Iriarte P. V., Tangco A., Jagasia K. H. *et al.*, "Effect of gamma globulin on modification of chickenpox in children with malignant disease", *Cancer* 18:112, 1965.

190) Trimble G. C., "Attenuation of chickenpox with gamma globulin", *Can. Med. Assoc. J.* 77:697, 1957.

191) Brunell P. A., Gershon A. A., "Passive immunization against varicella-zoster infections", *J. Infect. Dis.* 127:415, 1973.

192) Judelsohn R. G., Meyers J. D., Ellis R. J. *et al.*, "Efficacy of zoster immune globulin", *Pediatrics* 53:476, 1974.

193) Gershon A. A., Steinberg S., Brunell P. A., "Zoster immune globulin. A further assessment", *N. Engl. J. Med.* 290:243, 1974.

194) *Report of the Committee on Infectious Diseases. (21st. edition), (Red Book).* American Academy of Pediatrics, 1988, p. 459.

195) *Report of the Committee on Infectious Diseases (21st. edition), (Red Book).* American Academy of Pediatrics, 1988, pp. 36-38.

196) Berg B. O., "Syndrome of infant botulism", *Pediatrics* 59:321, 1977.

197) Centers for Disease Control: Botulism in the United States 1899-1977. *Handbook for Epidemiologists, Clinicians and Laboratory Workers*, Mayo 1979.

198) Dolman C. E., Hda H., "Type E botulism: Its epidemiology, prevention and specific treatment", *Can. J. Public Health* 54:293, 1963.

199) Tacket C. O., Shandera W. X., Mann J. M. *et al.*, "Equine antitoxin use and other factors that predict outcome in type A foodborne botulism", *Am. J. Med.* 76:794, 1984.

200) Fibiger J., "Om serum behandling auf difteri", *Hospitaltidende* 6:337, 1898.

201) Tasman A., Minkenhof J. E., Vink H. H. *et al.*, "Importance of intravenous injection of diphtheria antiserum", *Lancet* 1:1299, 1958.

202) *Report of the Committee on Infectious Diseases (21st. edition), (Red Book).* American Academy of Pediatrics, 1988, p. 175.

22. EL PROGRAMA AMPLIADO DE INMUNIZACIONES (PAI)

Angela Gentile

El Programa Ampliado de Inmunizaciones (PAI) fue iniciado por la Asamblea de las Naciones Unidas en 1974. En un comienzo fue solamente sostenido por esta entidad, pero el PAI ha ido creciendo y se ha convertido en uno de los programas básicos, no solo de la OMS, sino también de los gobiernos de los estados miembros, que han hecho suya la meta: *llevar la inmunización a todos los niños del mundo en 1990.*

Grupos privados, grupos voluntarios, otras entidades internacionales (UNICEF, como el mayor proveedor de vacuna y elementos de la "cadena de frío") han ido contribuyendo con este esfuerzo a lo largo de los años, pero ha sido la OMS, y en América la OPS, la entidad coordinadora y la autoridad técnica de este programa.

En los países industrializados, de cada 1.000 niños que nacen, alrededor de 985 llegan a los 5 años de vida; en algunas regiones del tercer mundo, casi 500 de cada 1.000 niños morirán antes de esa fecha.

No existe una única razón que explique este hecho y tampoco la solución es muy sencilla. Muchos niños mueren por infecciones debidas a prácticas antihigiénicas durante el parto, y mucho más por desnutrición crónica o diarrea constantes, provocadas por la insalubridad de la vivienda y la ingestión de agua contaminada.

Es muy frecuente que se den al mismo tiempo todas estas condiciones desfavorables y que en las áreas tropicales vayan a menudo acompañadas de paludismo y otras enfermedades infecciosas o parasitarias.

Hay seis enfermedades que tienen dos características comunes: el ser potencialmente mortales para los niños de amplias regiones geográficas y la posibilidad de prevenirlas mediante vacunas seguras y de probada eficacia.

Estas enfermedades, que constituyen el objeto del Programa Ampliado de Inmunizaciones, son: sarampión, poliomielitis, difteria, coqueluche, tétanos y tuberculosis.

El PAI ha establecido otros objetivos a largo plazo: promover la autosuficiencia de los países en la cobertura de inmunizaciones dentro del marco de los servicios generales de salud y fomentar la autosuficiencia regional en materia de producción de vacunas y control de calidad.

Los objetivos principales del programa son los niños menores de un año y las mujeres embarazadas. En 1977 y teniendo como base el impresionante resultado de la campaña de erradicación de la viruela, se fijaron las metas y los objetivos del PAI.

En algunos aspectos el programa que se llevó a cabo para erradicar la viruela y el que plantea el PAI para las seis enfermedades tienen puntos en común y en otros son diferentes.

La viruela no se eliminó mediante vacunación en masa de toda la población, sino más bien circunscribiéndola cada vez que se manifestaba; en cuanto se detectaba algún caso, un equipo móvil del personal de salud acudía a la localidad y vacunaba a todos los habitantes de manera que la infección no se pudiera transmitir. De esa forma se llegaron a suprimir los últimos focos de la enfermedad.

¿Qué característica tenía la viruela que la hiciera una enfermedad erradicable?

a) *Cuadro clínico:* fácilmente reconocible. Cualquier persona que conocía los síntomas de la viruela era capaz de identificar esta enfermedad sin adiestramiento especial ni necesidad de pruebas de laboratorio para confirmar el diagnóstico.

b) *Portadores:* no hay portadores de la viruela, es

decir, no hay personas con infecciones inaparentes que puedan transmitir la enfermedad al resto de la población.

c) *Reservorio*: únicamente el hombre. Los animales no pueden contraer ni transmitir la viruela.

d) *Vacuna*: la vacuna antivariólica da una protección eficaz contra la enfermedad. La inmunidad se produce en forma rápida a los diez días de haber recibido la vacunación.

e) *Incubación*: el periodo de incubación es mediano comparado con el de otras enfermedades. Dicho periodo es alrededor de diez días mayor que el de la gripe (dos días) y menor que el de la hepatitis transfusional (sesenta días).

f) *Periodo de transmisión*: es de alrededor de tres semanas. Este periodo es intermedio entre la gripe (tres días) y el paludismo y la hepatitis transfusional, que se mantienen transmisibles durante años.

g) *Factores psicológicos*: la viruela a través de todos los años despertó temor, aprensión, rechazo, y se ha visto como una enfermedad mortal.

Las enfermedades del PAI no son tan fáciles de erradicar, sin embargo a muchas de ellas se las puede controlar con la siguiente protección de millones de niños que tendrán así más posibilidades de llegar con vida a los 5 años.

El sarampión participa de todas las características mencionadas como favorables para un programa de erradicación, salvo la actitud de la población. Algunas comunidades no consideran que esta enfermedad sea un problema de suficiente magnitud como para hacer un esfuerzo importante, y no hay conciencia respecto de las complicaciones y sus secuelas invalidantes. Si la población no hace suyo este objetivo, los resultados nunca serán los esperados.

Otra de las enfermedades del PAI objeto de modificación es la poliomieltitis.

El Consejo Director de la OPS en su vigésima reunión celebrada en Washington en setiembre de 1985, aprobó una resolución en la que concretó el apoyo de los gobiernos de todos los países miembros para cumplir la meta de erradicación de la transmisión autóctona del poliovirus salvaje en la región de las Américas.

Esta patología cuenta con características favorables para lograr este objetivo y fundamentalmente con un excelente antígeno inmunizante, la vacuna Sabin oral, que es segura, efectiva, económica y de fácil operatividad; pero es sobre todo la actitud que tiene la población lo que permitirá lograr la modificación.

Como las enfermedades del PAI tienen mayor incidencia en los primeros años, la inmunización solo será eficaz si llega al niño a edad temprana. El logro de una alta cobertura con carácter perma-

nente exige la participación activa de toda la comunidad. Es necesario que cada recién nacido sea llevado sin demora a los servicios de salud y los contactos se repitan hasta completar todas las inmunizaciones.

Al igual que en el caso de la viruela, no es preciso que la aplicación de la vacuna esté a cargo de un médico; los agentes locales de salud, debidamente adiestrados y con buena supervisión pueden realizar estas acciones sin inconvenientes.

Las vacunas del PAI no son tan termorresistentes como el antígeno de la viruela por lo que es necesario protegerlas mediante una verdadera "cadena de frío". Hay que mantener cada ampolla de vacuna a una temperatura más o menos constante, desde la fábrica hasta el medio de transporte internacional y desde éste hasta el punto nacional de almacenamiento, el medio de transporte local, el depósito de la aldea o comunidad y el punto donde se efectúa la vacunación. La "cadena de frío" no ha de tener ninguna falla; la vacuna debe ser protegida contra la pérdida de conexiones en los viajes aéreos, las largas esperas en los muelles de descarga, el almacenamiento en países donde hay cortes imprevistos del suministro de electricidad o bien el trayecto durante horas de camino dentro de un conservador portátil atado a la bicicleta del agente de salud.

Las especificaciones para los elementos necesarios para la cadena de frío se pueden consultar en el capítulo respectivo.

Los servicios de inmunización, por su simplicidad básica, proveen una excelente infraestructura para los otros planes de atención primaria. El programa de inmunizaciones actuando sinérgicamente con otros programas, maximiza los beneficios a obtener para la población.

El PAI ha trabajado estrechamente con el programa de prevención de enfermedades diarreicas en la elaboración de material de educación para la salud y en la suplementación de iodo en áreas de riesgo; al mismo tiempo ha priorizado el concepto de inmunización y la necesidad de evitar la pérdida de oportunidades de vacunación.

Para lograr adecuadas coberturas de inmunizaciones uno de los pasos imprescindibles es el ofrecimiento de vacuna a la población de riesgo en cada contacto con una unidad de salud.

Si estas oportunidades perdidas se eliminan, aumentarán las coberturas sin necesidad de aumentar sustancialmente los recursos del programa.

En un estudio efectuado en Honduras en sesenta establecimientos de salud seleccionados al azar se encuestaron 507 madres que acompañaban a niños menores de 2 años con tarjetas de vacuna-

ción; se concluyó que había una tasa general de oportunidades perdidas de un 45%.

Esta tasa varió por cada vacuna del 68% para BCG al 21% para Sabin; también influyó el tipo de establecimiento: era más elevada en los hospitales debido a la priorización de las prácticas clínicas.

Otro de los campos cubiertos por el PAI es la investigación de nuevas vacunas.

Los adelantos de la biotecnología han provocado una revolución en ese campo. Durante el próximo decenio, por lo menos, una docena de vacunas nuevas o mejoradas estarán en condiciones de ser ofrecidas a la población. Mediante manipulación genética es posible eliminar las partes de un microorganismo productoras de la enfermedad, dejando otros que estimulen una respuesta orgánica protectora, es decir, convirtiendo los gérmenes de la enfermedad en vacunas. Es posible conseguir que un microorganismo eleve antígenos de otros, con lo cual una sola vacuna podría conferir protección contra distintas enfermedades. Están efectuándose estudios sobre tres de las vacunas actualmente utilizadas en el PAI: los antígenos de la coqueluche, el sarampión y la BCG.

La vacuna contra la coqueluche o tos ferina sigue causando algunos efectos secundarios adversos, aunque resulta preferible al riesgo que entraña la enfermedad. Los nuevos antígenos purificados conseguidos en Japón producirían menos reacciones; en la actualidad son objeto de ensayo práctico en Suecia.

Debido a la interferencia de anticuerpos adquiridos de la madre, la vacunación antisarampionosa

del niño no se debe realizar hasta transcurridos por lo menos nueve meses del nacimiento. Hay países que vacunan a esa edad y otros, especialmente los industrializados, lo hacen a partir del año.

Ciertas observaciones recientes parecen indicar que una cepa determinada de vacuna antisarampionosa (la denominada Edmonston-Zagreb) puede proteger a los niños a partir de los seis meses de vida. Eso sería una gran ventaja y ya se están realizando ensayos prácticos confirmatorios de dichas observaciones.

El antígeno BCG tiene una historia con altibajos; el entusiasmo que despertó inicialmente fue atenuado por los controvertidos resultados de algunos ensayos prácticos. El reciente trabajo de campo en la India parece indicar que en ese país la vacuna no demostró eficacia contra la tuberculosis en adultos durante los primeros años de seguimiento; sin embargo, datos más recientes parecen indicar que quizás tenga efecto protector en la población de menor edad. De hecho la inmunización de recién nacidos con BCG protege a éstos contra la meningitis (con una eficacia de hasta el 95%) y contra la tuberculosis miliar difusa; en cambio resulta menos eficaz contra otras formas de tuberculosis. Esta enfermedad ha estado relegada por los investigadores y además no se le han aplicado los últimos adelantos de la biotecnología. Sin embargo, las contribuciones hechas por Noruega a la OMS en los dos últimos años, han provocado un cambio radical de la situación y ahora la enfermedad es objeto de un estudio inmunológico profundo que permitirá obtener una nueva vacuna.

23. PLANIFICACION DE VACUNACIONES EN UN AREA DETERMINADA

Alberto César Manterola

La Organización Mundial de la Salud ha fijado una meta global referida a las inmunizaciones: *aplicar las vacunas del programa ampliado de inmunizaciones (DPT, Sabin, antisarampionosa) a todos los niños del mundo a partir de 1990.*

Este es un objetivo muy ambicioso que probablemente pueda ser cumplido por algunos países del mundo. Muchos otros se acercarán a la meta y podrán alcanzarla algunos años después. Para algunos países se requerirá amplia ayuda internacional para poder llegar a la cobertura total.

Una vez diseñada la meta general, la mayor parte de los países del mundo ha establecido su propio proceso de planificación tendiente a lograrla.

En este capítulo se pretende resumir algunas ideas sobre cómo aplicar la planificación a las actividades de inmunización, de acuerdo con los lineamientos orientadores de la Organización Mundial de la Salud.⁽¹⁾

Es digno de tenerse en cuenta que la planificación de las inmunizaciones debe estar íntimamente unida a las actividades de atención médica, sobre todo a la atención primaria de la salud, y no puede dejar de relacionarse con el planeamiento global del país, con las áreas educativas, la política alimentaria, demográfica, de comunicaciones y económica.

Conocimiento de la realidad

Todo programa debe basarse en el diagnóstico de situación de un país, y de sus distintas regiones y localidades.

1. Características geográficas y demográficas

Permitirán el conocimiento de las áreas urbanas, suburbanas y rurales, los asentamientos definitivos y precarios de la población, las dificultades de acceso a diferentes localidades.

También se podrá conocer la distribución por edad y sexo y las tasas de natalidad en cada región y en distintos grupos socioeconómicos que servirá de base para el diseño de objetivos cuantificables.

2. Características del estado de salud de una población

Este punto interesa que sea discriminado por regiones y localidades. Se tendrán en cuenta las tasas globales y específicas de mortalidad; las tasas disponibles de morbilidad en los grupos de población objeto de la vacunación y en especial de aquellas enfermedades contra las cuales se pretende vacunar.

También en este caso los datos deben discriminarse por regiones y localidades ya que es habitual que en un mismo país haya diferencias muy importantes.

3. Características de los recursos asignados a salud

Es necesario el conocimiento de:

a) Los establecimientos de salud, hospitales, consultorios, centros de salud que ya están realizando actividades de vacunación o que tendrían recursos disponibles o posibles para esas actividades. Esto conformará una red teórica que después podrá armarse en la programación.

b) Recursos físicos en la comunidad donde se podrían realizar también tareas de inmunización.

c) Personal de instituciones de salud dedicados a vacunaciones y otro personal disponible en el futuro.

d) Aporte de personas de la comunidad que puedan colaborar en el proceso.

e) Elementos materiales disponibles para la conservación y el transporte de las vacunas, en cada región, localidad y establecimiento de salud.

f) Recursos financieros destinados a la producción y aplicación de las vacunas.

g) Otros recursos (vehículos públicos, congeladores de empresas privadas) que puedan ser utilizados para las actividades de inmunización.

4. Organización de los recursos destinados a la salud

Es necesario el conocimiento de los subsectores en los que está organizada la atención médica de la población (por ejemplo, subsectores estatal, privado y obras sociales) lo que permitirá una programación adecuada a la realidad organizativa de cada país.

Programación propiamente dicha

Teniendo en cuenta el conocimiento de la realidad que permite el diagnóstico de la situación y evaluando la disponibilidad de recursos, propios o internacionales, adicionales que se puedan lograr, cada país debe establecer objetivos específicos y adaptar la meta global de la Organización Mundial de la Salud a su propia realidad.

1. Establecimiento de metas operativas

Esta etapa consiste en determinar el número de vacunaciones y el número de esquemas completos de cada vacuna que se deben aplicar a los distintos grupos de la población con el objeto de lograr las coberturas propuestas.

Para eso es necesario calcular el número de personas susceptibles en cada edad y en cada región o localidad. Este es probablemente uno de los pasos más difíciles de todo el proceso ya que la cantidad de susceptibles depende del número de vacunados previamente, de la calidad de las vacunas aplicadas y del número de personas que padecieron la enfermedad con la consiguiente inmunidad. Un cálculo elemental podría hacerse teniendo en cuenta la población en cada edad a vacunar según el censo (y sus actualizaciones) a la que se le restarán los vacunados y los que padecieron la enfermedad.

Esta forma de cálculo tiene fallas ya que: a) no siempre la población permaneció constante, ya que migraciones internas pueden hacer variar el número y la distribución por edad en los períodos intercensales. Por eso en cada localidad debe reevaluarse el número de pobladores mediante muestras o estimaciones. b) El número de vacunados no siempre se tiene completo ya que algunos grupos reciben la vacuna en instituciones privadas que no informan al servicio de salud; o porque hay un subregistro de las vacunas aplicadas o porque faltan datos como el domicilio de los vacunados (esto sucedió hasta hace pocos años en la Capital Federal de la República Argentina). c) Habitualmente hay un subregistro importante de alguna de las enfermedades objeto de la vacunación (coqueluche, sarampión). En el caso de la poliomielitis el alto número de casos asintomáticos no permite cálculos adecuados por lo que no vale la pena tener en cuenta la cantidad de enfermos.

En el momento de establecer el cálculo de susceptibles se deberá considerar el porcentaje de fallas normales de la vacuna a diferentes edades, así como la posibilidad de problemas en la cadena de frío que disminuyen la efectividad de los biológicos.

Por las razones apuntadas en muchas regiones se deberían hacer estudios especiales de cobertura de vacunaciones y/o susceptibilidad a las enfermedades para establecer la meta de vacunación (al hablar de evaluación se especifican algunas de estas técnicas).

Si esto no pudiera hacerse al principio de la programación, por razones de recursos o de tiempo, conviene hacer cálculos estimativos sobre la base de las vacunas distribuidas y los datos de los vacunatorios confiables. Con el desarrollo del programa se podrán establecer pautas de evaluación que servirán para ajustar las metas.

2. La tarea siguiente será establecer prioridades dentro del cumplimiento de las metas

Si se prevé que los recursos disponibles y a conseguir en una primera etapa no alcanzaran para cubrir la totalidad de las acciones es importante determinar:

a) Qué vacunas serán las que tendrán prioridad (esto depende del daño que una enfermedad ocasiona, las posibilidades de disminuirlo y la importancia que la población le otorga a ese daño).

b) Qué grupos de población serán prioritarios. La Organización Mundial de la Salud considera que debe darse prioridad a los niños menores de un año y a las embarazadas, pero esto puede variar según los países.

c) Qué grupos especiales de la población serán prioritarios (por ejemplo, habitantes de zonas marginales con bajo nivel socioeconómico).

3. El tercer punto a establecer es el de las estrategias y tácticas que se utilizarán para la vacunación

Hay dos estrategias básicas que deben ser decididas: a) vacunación en forma continua a lo largo del año con todas las vacunas en todos los efectores disponibles; b) vacunación con una o más vacunas en campañas especiales durante un tiempo limitado.

La primera estrategia sería la ideal e implica una mayor integración del programa de inmunizaciones con el resto de la atención médica. Puede aplicarse cuando tanto los profesionales como la comunidad tienen conciencia de la necesidad de la inmunización y cuando los servicios de atención médica con vacunación incluida son accesibles a toda la población. Cuando esto no sucede, y es lo habitual en muchas regiones y grupos poblacionales, la estrategia de las campañas se impone.

Una solución adecuada es una fórmula mixta, que permite aplicar las vacunas durante todo el año de acuerdo con un cronograma que contemple la edad y las circunstancias de cada persona y la realización de campañas para completar la cobertura, en especial en épocas previas al probable estallido de epidemias.

Las tácticas a aplicar pueden adaptarse a las dos estrategias. Las vacunas pueden realizarse en puestos fijos (generalmente unidades de atención médica polivalentes), por equipos de vacunadores desde los puestos fijos o por equipos móviles.

En general la ventaja de los puestos fijos es que disminuyen los costos, permiten mejor cadena de frío y tienen facilidades de organización. Pero deja parte de la población sin cubrir; y es justamente ese grupo el que tendría más riesgo ya que los factores de hacinamiento y desnutrición que hacen más peligrosas las enfermedades van unidos a menor accesibilidad geográfica y cultural.

Esto puede obviarse mediante los equipos móviles o por las vacunaciones domiciliarias desde puntos fijos que, aunque mucho más caros y difíciles de organizar, llegan a grupos de población más amplios.

En los puestos fijos se deberían establecer horas y días especiales para vacunar que permitan que la población tenga mejor accesibilidad.

Cualquiera de las tácticas puede ser utilizada tanto en programas regulares como en campañas. Para que sean efectivas lo importante es la participación de la comunidad a través de sus organizaciones. Esta participación no debe buscarse solo

localmente sino también en el momento de establecer los objetivos, analizar el diagnóstico de la situación y programar y evaluar las actividades.

4. Decididas las metas, las prioridades, las estrategias y las tácticas a utilizar, se deben calcular los recursos necesarios

a) Vacunas necesarias. Número de personas a vacunar multiplicado por el número de dosis para componer un esquema completo de cada biológico; a esto se le debe sumar un porcentaje para cubrir pérdidas eventuales que se calculan con el desperdicio que tiene cada vacuna, según el tipo de envase que se use (una vacuna por envase o varias) y la posibilidad de descarte de vacunas según la táctica que se utilice en cada lugar (puestos fijos o móviles).

El porcentaje de pérdida se estima en un 15% para vacuna Sabin, DPT y frascos unidos de vacuna antisarampionosa y en el 50% para BCG. En una campaña con equipos móviles las pérdidas pueden llegar al doble.

b) Vehículos para transporte de vacunas, personal y otros elementos.

c) Jeringas, agujas, heladeras, congeladores, paquetes de hielo, termómetros, algodón, gasa, alcohol, acetona, bolsas de deshecho, formularios de registro, certificados, lápices o bolígrafos.

El cálculo de todos estos elementos ha sido realizado por el Programa Ampliado de Inmunizaciones.⁽²⁾

d) Puestos de vacunación, en hospitales, centros de salud y en otros establecimientos. Cámaras refrigeradoras.

e) Personal fijo, por contrato y auxiliares de la comunidad necesarios. Dependerá de las estrategias y las tácticas que se establezcan en cada localidad.

f) Organización de la distribución y conservación de la vacuna, de la capacitación del personal, de las normas de información y de la supervisión de las actividades.

g) Educación para la salud de los profesionales, los técnicos y la comunidad.

Evaluación

Todo el proceso de evaluación debe ser preparado junto con la programación propiamente dicha de las actividades y acompañar en forma continua y permanente a la ejecución; esto permitirá detectar rápidamente las fallas del sistema y corregir, en lo posible, tanto los procedimientos, como eventualmente las estrategias, tácticas y metas propuestas.

La evaluación de un programa tan complejo como el de las inmunizaciones es también muy compleja, pero como en todo proceso de evaluación se deben tener en cuenta tres aspectos:

- 1) Resultados obtenidos.
- 2) Cumplimiento de las metas.
- 3) Procedimientos.

1) Resultados obtenidos

En última instancia la mejor evaluación de un programa de inmunizaciones es epidemiológica; o sea el control o la erradicación de la enfermedad contra la que se usa una vacuna, o al menos una disminución importante del número de casos.

Para medir estos cambios se debe utilizar el sistema de notificación de enfermedades establecido en cada país y seguir series históricas; teniendo en cuenta períodos epidémicos, se puede evaluar el efecto de las vacunaciones sobre esas series.

Sin embargo, en este punto debe actuarse con cautela. El solo hecho de que se comience un programa de inmunizaciones y por lo tanto que se evalúen sus resultados, provoca un mejoramiento en el sistema de notificaciones para la enfermedad objeto; probablemente el número de casos registrados no solo no disminuye sino que incluso aumenta; esto solo significa una disminución del subregistro histórico.

En las enfermedades del PAI, este problema puede darse muy claramente con el sarampión y la coqueluche; probablemente mucho menos con la difteria y el tétanos. Con la poliomielitis se plantea otra circunstancia. Esta enfermedad se presenta en una alta proporción de los casos con síntomas banales, no característicos, por lo que la evaluación epidemiológica debe ser muy cuidadosa. El programa de erradicación de la enfermedad que lleva a cabo la Organización Panamericana de la Salud, junto con todos los países americanos, plantea la necesidad de investigar casos de parálisis mínimos, que podrían ser producidos por los virus polio pero que no serían clasificados como tales sin estudios virológicos especiales.

2) Cumplimiento de las metas

Este aspecto de la evaluación pretende conocer el grado en que el programa alcanza las metas propuestas de dosis de vacunas aplicadas, pero sobre todo de personas protegidas por haber completado su esquema de vacunación.

Como se explicó en los diferentes capítulos de este libro, la protección conferida por las vacunas puede ser lograda con una sola dosis (antisarampión después del año de vida), dos dosis (BCG) o

tres o cuatro dosis (DPT y Sabin). Aquí se nombran solo las vacunas del PAI, pero puede aplicarse este concepto a todas las demás vacunas.

Una idea que es importante tener en cuenta es la de inmunidad de grupo. Cuando en una población solo queda un porcentaje bajo de susceptibles, éstos están rodeados por personas inmunes y por lo tanto no tienen de quien contagiarse las enfermedades. De esta forma no existen casos de la enfermedad en la población, los brotes se agotan, y se puede llegar a la erradicación. No es necesaria una cobertura del 100% con vacuna para alcanzar el ideal de que desaparezca la enfermedad. El ejemplo de la viruela lo demostró.

Sin embargo, como anualmente nacen niños que a los pocos meses se transforman en susceptibles y como siempre quedan algunas personas sin vacunar, mientras haya algunos casos de la enfermedad en la comunidad, es posible la aparición de nuevos brotes y epidemias. De manera que la cobertura no solo debe ser alta en un momento, sino mantenerse en el tiempo hasta la erradicación de la enfermedad.

El nivel de cobertura necesario para el control y eventualmente para la erradicación varía según la enfermedad y también según la oportunidad de contactos que tenga la población; por lo tanto será menor en las poblaciones rurales dispersas y mayor en las grandes ciudades. Por último pueden estallar brotes que después se extienden a la población si algún caso se presenta en comunidades cerradas con alto grado de susceptibilidad (el caso de grupos religiosos que no admitían la vacunación antipoliomielítica en los Países Bajos y en los Estados Unidos).

Sobre la base de estos conceptos debemos evaluar la cobertura de la población. Los métodos a usar son:

a) Registro de vacunas según tipo de inmunización, dosis, edad y domicilio del vacunado. Si este registro está bien organizado y el personal lo completa con veracidad, al cabo de algunos años se puede establecer con cierta precisión la cobertura de vacunaciones por edad y si los distintos grupos tienen esquemas completos o incompletos; sobre todo es válido para los menores de 5 años y para las mujeres embarazadas.

Para que este registro pueda ser tenido en cuenta debe abarcar a toda la población, o sea abarcar no solo las vacunas aplicadas oficialmente, sino también las de las instituciones privadas y de la seguridad social.

Como un dato indirecto es útil el registro total de las vacunas remitidas a los distintos centros de vacunación, con el cálculo del porcentaje de pérdida.

b) Estudios de cobertura de vacunación en muestras de población. Se pueden plantear de dos maneras. La primera sería el estudio de grupos seleccionados. El ejemplo más frecuentemente usado es la verificación de la cobertura en los niños al iniciar la escuela primaria. El porcentaje de los niños que comienzan la escuela es casi del 100% en muchos países o regiones (aunque después abandonen los estudios) y en esos lugares el conocimiento de la cobertura de vacunación representa un dato útil.

Cuando el porcentaje de escolaridad es más bajo esta técnica no sirve porque deja a un lado, justamente, a los grupos de mayor riesgo.

La segunda manera de estudiar la cobertura sería mediante encuestas domiciliarias de muestras representativas de la población. Una técnica relativamente sencilla y eficaz para realizar estas encuestas puede encontrarse en publicaciones de la Organización Panamericana Mundial de la Salud.⁽³⁾ Estas dos formas de conocer el cumplimiento de las metas de inmunización tienen el problema de que se basan en certificados de vacunación (que no siempre se conservan) o en las manifestaciones del propio vacunado o de sus familiares (no siempre confiables). De todas maneras representa un acercamiento valioso a la realidad.

c) Muestras serológicas de personas vacunadas. Esta técnica permite evaluar la eficacia de las vacunas en cuanto a elevación de los anticuerpos. Solo puede ser usada en pequeños grupos. En algunas oportunidades se la utilizó para comprobar la susceptibilidad o inmunidad para determinadas enfermedades y para establecer la validez de lo manifestado por las personas en cuanto a si habían padecido la enfermedad o si habían sido vacunadas (por ejemplo, para control de la rubeola).

d) Estudio de la eficacia de las vacunas. Se realiza mediante la comparación de las tasas de enfermedad en las personas vacunadas y no vacunadas usando la siguiente fórmula:

$$\text{Eficacia de la vacuna} = \frac{\text{Tasa de ataque no vacunados} - \text{Tasa de ataque vacunados}}{\text{Tasa de ataque no vacunados}} \times 100$$

e) Estudio de las reacciones adversas a la vacuna. Este tipo de estudios puede ser realizado en

pequeños grupos de población atendidos en forma casi exclusiva por una unidad de salud o en muestras representativas de grandes grupos. Eventualmente también mediante el registro de las reacciones comunicadas por los profesionales. Esta última técnica es muy falaz y solo podría servir, bien organizada, para las rarísimas complicaciones graves que pueden producir las vacunas.

La evaluación de las metas es importante que se haga a partir de la clasificación por grupos de edad, de condición socioeconómica, y según la localidad, la provincia o la región. De esta manera alimenta permanentemente el proceso de planificación.

3) Evaluación de los procedimientos

Todos los procedimientos y técnicas empleados por el programa de inmunizaciones pueden ser objetos de evaluación. La constatación de fallas servirá para su corrección. Los procedimientos más importantes a evaluar son los siguientes:

a) Cumplimiento de la cadena de frío.

Registros continuos y automáticos de la temperatura en las cámaras refrigeradas o en camiones refrigerados.

Registros con termómetros de máxima y mínima en las heladeras regionales.

Registros de temperatura de las heladeras locales mediante termómetros simples.

Supervisión periódica local y de la capacitación del personal para mantener la cadena de frío.

b) Verificación periódica de la fecha de vencimiento de las vacunas según las normas establecidas y control del uso y el descarte de las vacunas.

c) Evaluación biológica de lotes de vacuna sospechosos de haber perdido potencia o que estén en el límite del vencimiento según el laboratorio productor.

d) Evaluación de las condiciones de eficiencia de los centros de vacunación (véanse anexos).

e) Supervisión de la manera de completar los registros.

f) Evaluación del porcentaje de personas a cargo de vacunaciones que han realizado cursos de capacitación especiales.

g) Evaluación del subprograma de educación para la salud tanto para profesionales como para la población.

REFERENCIAS

1) Organización Panamericana de la Salud, Secretaría de Salud de México, "Taller de Vigilancia Epidemiológica para el Control de las Enfermedades del Programa Nacional de Inmunizaciones", Módulo III. Unidades 1 y 2. 1987.

2) Expanded Programme on Immunization, EPI Technical Series, "The Cold Chain", Product Information Sheets. Nº1.1988/89. *WHO/UNICEF/EPI.TS/88.1*

3) Organización Panamericana de la Salud, Secretaría de Salud de México, "Taller de Vigilancia Epidemiológica para las Enfermedades del Programa Nacional de Inmunizaciones", Módulo III. Anexo 4. pág.III.2.34.

24. CONSERVACION DE LAS VACUNAS. CADENA DE FRIO

Alberto César Manterola

Se denomina Cadena de Frío al proceso de conservación, manejo y distribución de las vacunas.⁽¹⁾ La conservación de las vacunas es de fundamental importancia para lograr efectividad con la inmunización. Un programa que utilice buenas vacunas en su origen, puede desvirtuarse por fallas en el mantenimiento.

Si bien puede haber diferencias según los países o regiones, se distinguen cinco eslabones en la cadena de frío:

a) *Nivel central*: a nivel central del país debe existir una cámara refrigerada a distintas temperaturas para la conservación de las vacunas. En algunos casos estas cámaras pueden estar repartidas en las cabeceras de las grandes regiones de un país.

b) *Transporte desde el nivel central a los niveles regionales*: el transporte de vacunas desde el nivel central a los regionales o provinciales puede realizarse en vehículos refrigerados o en vehículos comunes con conservadores, si las distancias son cortas.

c) *Nivel regional (provincial-zonal)*: debe contar con heladeras de distintas temperaturas para conservar las vacunas.

d) *Transporte desde el nivel regional al nivel local*: las vacunas se transportan hasta el nivel local (hospitales, centros de salud) en vehículos comunes pero con cabina protegida contra el calor y en conservadores especiales.

e) *Nivel local*: la vacuna se conserva en heladeras y eventualmente conservadores.

Elementos que se aplican en la cadena de frío

1) Cámara refrigerada

La cámara o cámaras refrigeradas deben tener capacidad suficiente para almacenar las vacunas

necesarias para un país o gran región, teniendo en cuenta el flujo de vacunas desde su adquisición hasta su envío a otros niveles. La capacidad también dependerá de la disponibilidad de otras cámaras en los niveles regionales.

Las cámaras deben tener dos tipos de temperatura: a) congelamiento a -20°C ; b) refrigeración entre 2° y 8°C . La humedad debe ser no mayor del 60%. Para lograr la máxima seguridad las cámaras deben tener dos sistemas eléctricos separados e interconectados que se alternen automáticamente ante cualquier falla de uno de ellos.

La temperatura y la humedad deben ser reguladas mediante sensores adecuados y controlados por sistemas de registro continuo.

Las cámaras deben permitir fácilmente el acceso de los técnicos y operarios del transporte de las vacunas, y contener el número suficiente de estantes para un buen almacenamiento. La distribución de la temperatura dentro de la cámara debe ser homogénea.

2) Vehículos refrigerados

La necesidad o no de vehículos refrigerados debe ser evaluada teniendo en cuenta la cantidad de vacunas que se debe transportar y el tiempo probable del reparto.

Si las distancias y el tiempo son cortos, no vale la pena tener vehículos refrigerados y son útiles los vehículos comunes, con cabina para transporte aislada del calor, que contiene los conservadores de vacunas.

Si las distancias son muy largas es probable que sea más útil el empleo de la vía aérea para el transporte de conservadores de vacunas. El acarreo hacia los aeropuertos y desde ellos se hace en vehículos comunes.

De esta forma los vehículos refrigerados solo serían útiles para distancias medianas o largas cuando la vía aérea no está disponible o no es accesible.

De cualquier forma, para el Programa Ampliado de Inmunizaciones, los vehículos refrigerados solo se justificarían en programas de países con más de 75 millones de habitantes.⁽²⁾

Los vehículos refrigerados deberían cumplir las mismas especificaciones que se establecieron para las cámaras refrigeradas.

3) Heladeras

En la región se deben disponer dos tipos de heladeras o refrigeradoras: a) de -20°C de temperatura y b) de 2° a 8°C de temperatura.

En cambio en la localidad solo es necesaria una heladera que mantenga una temperatura de 2° a 8°C.

La capacidad de las heladeras debe calcularse con relación a la cantidad de vacunas a almacenar, teniendo en cuenta en el nivel regional, el flujo desde el nivel central y hacia los niveles locales y en la localidad la cantidad de vacunas a aplicar. También el cálculo de la capacidad y el mismo flujo de vacunas estará determinado por el tiempo máximo de almacenamiento de las vacunas en cada nivel de temperatura (ver más adelante).

En cada lugar donde se usan heladeras conviene que, en la propia sección de inmunizaciones o en algún otro lugar del hospital o centro, haya disponibles otras heladeras por si la que se usa normalmente tiene fallas.

La fuente energética de la heladera es generalmente eléctrica. En aquellos lugares donde el abastecimiento eléctrico es discontinuo y/o está sujeto a cortes prolongados y sobre todo imprevistos, conviene que la fuente de energía sea kerosene, gas licuado u otro hidrocarburo. En algunos lugares se utilizan con éxito heladeras accionadas por energía solar.⁽²⁾

Si el hospital o centro de salud tiene instalado un grupo electrógeno para emergencia, es muy importante que la, o las heladeras del vacunatorio, estén conectadas a ese sistema.

Conviene que los congeladores de -20°C sean de tipo horizontal con abertura por arriba, para mantener mejor la temperatura cuando se abran. Deben tener un sistema de control permanente de la temperatura con registro, o al menos un termómetro tipo de máxima y mínima para poder detectar si en algún momento tienen alguna falla.

Se debe tener en cuenta que las vacunas congeladas a -20°C una vez que volvieron a temperatura

de heladera común 2° a 8°C, no pueden volver a congelarse.

Las heladeras comunes tienen variaciones internas de la temperatura según el ambiente donde estén colocadas. Por lo tanto debe procurarse que estén a la sombra y alejadas de una fuente de calor y a no menos de 15 cm de la pared (para facilitar la radiación del calor que produce el motor).

La temperatura de la heladera debe ser controlada permanentemente. Lo mejor sería un termómetro con sistemas de registro continuo. Pero como esto es muy oneroso pueden utilizarse termómetros muy simples. El desarrollado por el PAI y UNICEF consiste en una serie de capsulitas de cristal de cuarzo líquido. Estos líquidos están preparados para variar el calor a temperaturas diferentes desde 0° a 20°C. Se leen muy fácilmente y pueden adherirse a la pared interna de la heladera (figura 1, referencia 1).

La temperatura de la heladera puede variar entre 2° y 8°C y debe ser controlada y registrada en planillas al menos dos veces por día.

Para que el frío se mantenga en forma homogénea y vuelva rápidamente a la temperatura óptima, después de abrir y cerrar la heladera se deben tomar las siguientes precauciones:

El espacio libre del congelador se debe llenar con paquetes de hielo que al mismo tiempo que sirven para mantener la temperatura, se dejan preparados para su uso en conservadores.

En la parte inferior de la heladera, tanto en los estantes como en las puertas, se deben colocar botellas de agua para su enfriamiento. Esto contribuye a la mejor regularización de la temperatura (figura 2, referencia 1).

Como el aire debe circular dentro de la heladera, los paquetes de hielo y las botellas no deben estar pegados entre sí, sino separados por no menos de 2 cm.

Conviene que las vacunas queden en la parte central del cuerpo de las heladeras (y no en los laterales o las puertas) ya que es el lugar con temperatura más homogénea.

4) Conservadores de vacunas

Los conservadores de vacunas o cajas frías se utilizan para a) transporte desde niveles regionales a locales, b) transporte desde niveles centrales o regionales, sea en vehículos de tierra o en aviones (cuando no se usan vehículos refrigerados) y c) transporte y conservación de las vacunas en algunos lugares donde no se cuenta con heladeras. En este último caso las vacunas pueden permanecer en las cajas frías durante la jornada de trabajo, pero de noche deberían almacenarse en heladeras.

El tipo de conservadores o cajas frías debe ser estudiado para que cumpla con sus funciones.

Cada modelo tiene rendimientos distintos que se miden por dos indicadores denominados: a) tiempo de frío sin abrir y b) tiempo de frío con aberturas de la caja.

El primero mide el tiempo en que la caja tiene capacidad para mantener una temperatura menor de 10 grados sin que se la abra. Sirve sobre todo para medir el tiempo máximo de transporte de vacunas en el conservador.

El segundo mide la misma capacidad, si la caja se abre 14 veces por hora, 1 minuto cada vez, durante 8 horas y luego está 16 horas sin abrir. Este indicador sirve para ser utilizado en vacunatorios sin heladera. En estos casos probablemente lo mejor sea tener dos o más conservadores y dejar uno cerrado con una o dos aperturas por día y utilizar el otro para el manejo continuo de las vacunas.

El material de los conservadores puede ser muy variado. Lo importante es que cuenten con capacidad suficiente no solo para las vacunas, sino también para los paquetes de hielo; que tengan paredes aislantes y que sean livianos, resistentes y de fácil manipulación.

Para que los conservadores o cajas frías sean eficientes, deben estar equipados con paquetes de hielo adecuados. Estos paquetes se pueden encontrar en modelos muy deficientes desde cilindros o globos de plástico cerrados hasta contenedores más sofisticados con tapa y orificios para su manipulación.

El contenido de los paquetes de hielo es generalmente agua; se colocan en la heladera para su congelamiento y luego se usan en los conservadores.

También pueden utilizarse líquidos con temperatura de congelamiento menor de 0°, lo que requerirá mayor tiempo hasta perder efectividad.

En los conservadores para transporte, conviene que los paquetes de hielo se coloquen en el piso, las paredes y la tapa. Algunas cajas disponibles en el mercado tienen espacio libre para esto.

En las cajas que se usan durante la jornada para conservar las vacunas, los paquetes se colocan debajo y las vacunas encima de ellos.

Normas para el almacenamiento de vacunas en la República Argentina

BCG: de 0° a 8° duran de 12 a 24 meses según el laboratorio productor. Abrigo de la luz. No conge-

lar. A nivel local no conservar más de 6 meses. Una vez abierto el envase debe utilizarse en la jornada de trabajo.

DPT, DT, dt y T: de 0° a 8° duran de 18 a 36 meses según el laboratorio. Localmente no conservar más de 6 meses.

Antisarampionosa: -20° duran no menos de 2 años según el laboratorio productor. De 0° a 8° puede permanecer hasta 2 años. Abrigo de la luz. Localmente no conviene que se conserve más de 3 meses. Una vez disuelto el liofilizado debe utilizarse en la jornada de trabajo.

Vacunas antirrubéolica y antiurliana: igual a la antisarampionosa.

Vacuna antipoliomielítica oral: -20°, duran no menos de 2 años (según indicación del laboratorio productor), de 0° a 8° duran 1 año. Localmente conviene no conservar más de 3 meses. La vacuna una vez descongelada no se debe volver a congelar. Una vez abierto el frasco, aunque se lo mantenga entre 0° y 8°C, se debe descartar a la semana.

Vacuna antirrábica: Fuenzalida-Palacios 0° a 8°C un año como mínimo. No congelar.

Vacuna en cultivo de células diploides: 0° a 8°, dos años.

Suero antirrábico: 4° a 8°, tres años. No congelar.

Gammaglobulina humana: 0° a 8°, tres años.

Vacuna antipoliomielítica inactivada (Salk): 0° a 8° duran 18 meses, período que puede variar según el productor. No congelar.

Vacuna antiinfluenza: 0° a 8°, 18 meses.

Vacuna antimeningocócica-antineumocócica-antihemophylus influenzae B: 0° a 8°, duran dos años. Una vez reconstituidas se deben desechar al final de la jornada de trabajo.

Vacuna anticolérica: 0° a 8°, no menos de 12 meses.

Vacuna antihepatitis B: 4° a 8° no menos de 30 meses. No congelar. El frasco abierto puede ser usado por una semana.

FIGURA 1

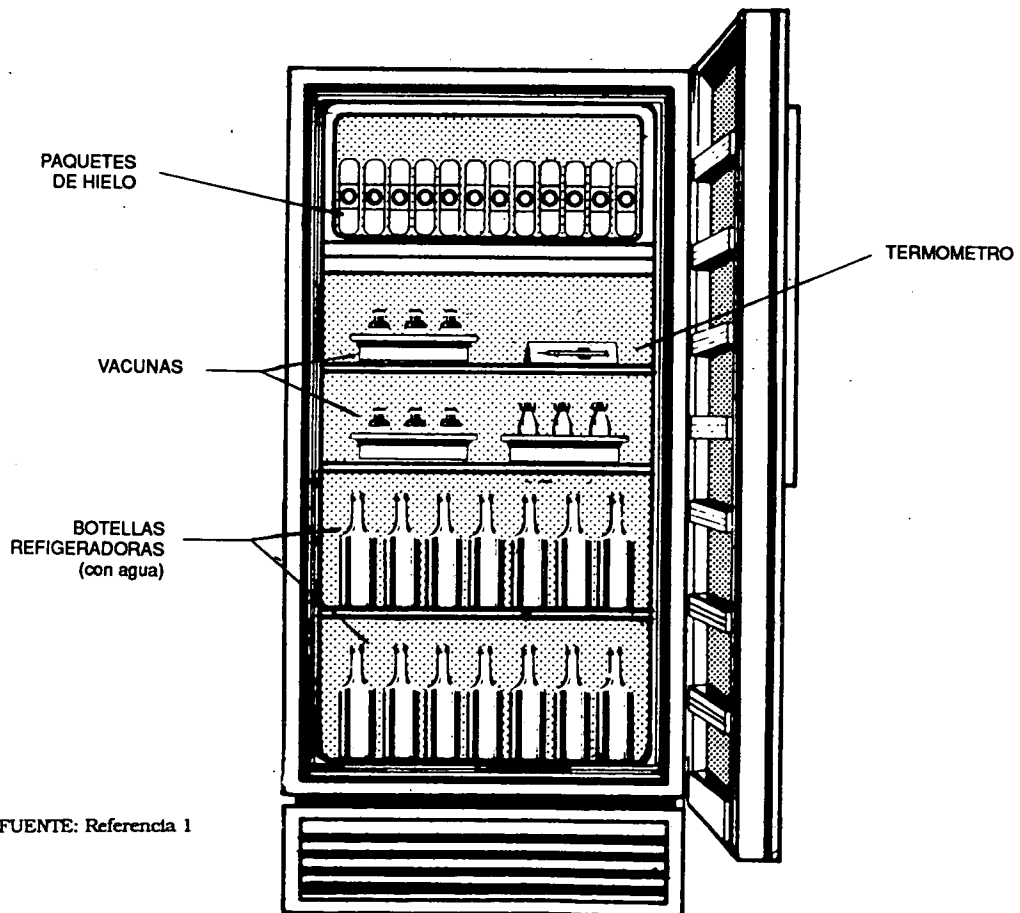
Termómetro PAI - UNICEF



FUENTE: Referencia 1

FIGURA 2

Conservación del frío



FUENTE: Referencia 1

REFERENCIAS

1) Organización Mundial de la Salud. Organización Panamericana de la Salud, Programa Ampliado de Inmunizaciones. Módulo III. Cadena de Frío.

2) Expanded Programme on Immunization. EPI. Technical Series, "The Cold Chain", Product Information Sheets. *WHO/UNICEF/EPRS/88.1*, 1988.

ANEXOS

ANEXO 1

**CRONOGRAMA DE VACUNACIONES
EN LA REPUBLICA ARGENTINA**

Modificaciones producidas en 1985

*Angela S. de Gentile
Alberto César Manterola*

A continuación se transcribe el calendario de vacunaciones que se aplica desde 1985 en la República Argentina. En ese año se realizaron algunas modificaciones en el esquema. La vacuna triple (DPT) que se indicaba a los 2, 3 y 4 meses se cambió para aplicarla a los 2, 4 y 6 meses.

La vacuna antisarampionosa se pasó de un esquema de dos dosis a los 9 y 15 meses a una sola dosis a los 12 meses.

A los 6 años se aplicaba vacuna doble (DT); desde 1985 se indica triple (DPT).

NUEVO CALENDARIO DE VACUNACIONES

Según normas nacionales (1985)

EDAD	BCG (contra la tuberculosis) (1)	DPT (contra la difteria, coqueluche, y tétanos) (2)	Sabin (contra la polio o parálisis infantil) (3)	Antisarampionosa (4)	dTa (contra la difteria y tétanos) para 10 años y más (5)
1er. mes	1ª dosis				
2º mes		1ª dosis	1ª dosis		
4º mes		2ª dosis	2ª dosis		
6º mes		3ª dosis	3ª dosis		
12 meses				única dosis	
18 meses		1er refuerzo	1er refuerzo		
Ingreso escolar	1er refuerzo	2º refuerzo	2º refuerzo		
16 años	2º refuerzo				refuerzo
Cada 10 años					refuerzo
Embarazadas	Antitetánica (TT) 2 dosis a partir del 5º mes de embarazo; 1er. refuerzo al año y 1 dosis cada 10 años.				

(1) Contra la tuberculosis.

(3) Contrás la poliomiicitis

(5) Contra la difteria y el tétanos, mayores de 10 años

(2) Contra la difteria, el tétanos y la tos convulsa

(4) Contra el sarampión

VACUNAS: Antipaperas y rubcola, no obligatoria, pero conveniente a partir de los 12 meses.

Si bien a lo largo de este libro se han tratado en forma extensa cada una de las vacunas incluidas en el calendario argentino y se han justificado las indicaciones que se aplican desde 1985, se considera conveniente una explicación, en forma de resumen, de los cambios que se llevaron a cabo.

Para valorar los cambios en el calendario de vacunaciones se deben considerar tres aspectos: inmunológico, epidemiológico y operativo.

Primer año de vida. Unificación del esquema básico DPT-SABIN

La vacuna DPT (Difteria-Tétanos-Pertusis) se aplica actualmente junto con la oral trivalente antipoliomielítica Sabin a los 2, 4 y 6 meses, obedeciendo a un objetivo puramente *operativo*, es decir, para facilitar la llegada de la familia al vacunatorio.

Se ha comprobado que con intervalos superiores a un mes entre las dosis de DPT se consiguen títulos de antitoxinas contra la difteria y tétanos más elevados que con intervalos menores.

Se podría aducir que la prolongación de un mes a dos meses del intervalo entre dosis de DPT retrasa la inmunización, porque los niños recién quedarían protegidos a los 6 meses de vida. Pero las diferencias de tiempo son muy escasas, sobre todo teniendo en cuenta las altas tasas de abandono entre la primera y tercera dosis de DPT. Parece importante, por lo tanto, simplificar el esquema, para lograr que todos los niños completen su vacunación básica y mejorar así la cobertura.

Segundo año de vida. Dosis única de vacuna antisarampionosa

Durante los primeros meses de vida, los lactantes están protegidos contra la infección sarampionosa por los anticuerpos maternos; algunos lactantes pierden esos anticuerpos y se hacen susceptibles al sarampión desde los 3-4 meses de vida. En otros, particularmente en los países en desarrollo, pueden persistir niveles de anticuerpos maternos hasta alrededor de los 9 meses de edad. En los países desarrollados, pueden persistir hasta pasados los doce meses de vida en un pequeño porcentaje de casos.

Como los anticuerpos maternos dificultan la respuesta inmunológica a la vacuna antisarampionosa, el momento ideal para su aplicación sistemática es después de que el niño haya perdido esos anticuerpos y antes de contraer el sarampión.

Cuando la exposición a la infección sarampionosa es muy importante los niños contraen la enfer-

medad en edades muy tempranas. En la Argentina, que hasta hace unos años tenía altas tasas de incidencia de sarampión, se vacunaba a los 9 meses de vida y se revacunaba con una dosis complementaria después del primer año (15 meses).

Se decidió el cambio de esquema, con una dosis única luego del primer año de vida teniendo en cuenta criterios *inmunológicos* y *epidemiológicos*.

Desde el punto de vista inmunológico hay estudios que señalan que la eficacia final de la vacuna con dosis única después del primer año alcanza del 95 al 97%, lo que paradójicamente no se obtiene siempre con dos dosis a los 9 y 15 meses de vida.

El análisis del comportamiento epidemiológico de esta patología hace ver que se necesiten altas coberturas en la población (alrededor del 90%) para cortar la transmisión y evitar brotes. La forma más eficaz de proteger a los niños susceptibles (especialmente entre los 9 y los 12 meses de vida) es obtener altas coberturas de vacunación en la población mayor de un año (reservorio) evitando así la transmisión del agente.

Los niños menores de 1 año no tendrían de quien contagiarse si se actuara eficazmente sobre la población de niños mayores de esta edad. Por otra parte, es más fácil lograr buena cobertura con una sola dosis que con dos dosis, teniendo en cuenta el costo operativo de recursos humanos y de accesibilidad que esto implica.

Si en algún momento, en una población específica, se presenta un brote importante de sarampión, se puede, circunstancialmente, volver al antiguo esquema de dos dosis, a los 9 y a los 15 meses, siempre que estudios de tipo epidemiológico así lo aconsejaran.

Ingreso escolar. Cambio de la quinta dosis de DT (Doble) por DPT Triple)

El esquema básico completo con vacuna DPT y su refuerzo a los 18 meses confieren una protección clínica contra la coqueluche, con una eficacia de alrededor del 70% al 75% y elevados niveles de anticuerpos.

Los estudios de inmunidad a largo plazo indican una disminución de los anticuerpos en los cuatro años siguientes a la última dosis de vacuna y esto se evidencia por el aumento del número de casos alrededor de la etapa preescolar y escolar temprana.

Teniendo en cuenta la eficacia de la vacuna y el comportamiento *epidemiológico* de la enfermedad se hace necesario dar una dosis de refuerzo entre los 4 y los 6 años de edad. Si bien la gravedad y

mortalidad son más bajas a esa edad, esos niños actúan como reservorio de gérmenes y fuente de contagio para los lactantes pequeños (grupo vulnerable al cual queremos proteger).

La elevación de la inmunidad en el ingreso escolar reduce la transmisión de la enfermedad porque disminuye la circulación de *Bordetella pertusis* en el medio.

¿Por qué elegir el ingreso escolar para dar la quinta dosis de DTP? Es una razón puramente *operativa* ya que en el ingreso en primer grado el

programa permite cubrir a una gran cantidad de niños con menos esfuerzo. Los logros serían más costosos y disminuiría la población cubierta si esta quinta dosis se suministrara en la etapa preescolar.

Se ha comprobado que el componente anticolucente de la vacuna no tiene contraindicaciones especiales antes de los 7 años de edad. Varios países de Europa y Estados Unidos aplican la quinta dosis de vacuna triple entre los 4 y los 6 años de edad desde hace bastante tiempo y no se ha demostrado un aumento de las complicaciones.

ASOCIACION DE VACUNAS

Alberto César Manterola

Una vacuna ideal sería aquella que tuviera los antígenos de una serie de enfermedades, que pudieran aplicarse juntos a un niño o a un adulto y que, sin producir efectos secundarios mayores que las vacunas dadas separadamente, provocara elevación de los anticuerpos contra todos los antígenos.

Es posible que en el futuro el desarrollo científico y tecnológico pueda ir acercándose a este ideal.

De todas maneras se debe tener en cuenta que cada vacuna tiene una indicación precisa en cuanto a qué grupo de población debe ser vacunado, en qué circunstancias y a qué edad; como estas indicaciones no siempre concuerdan, probablemente muchas vacunas tendrán que seguir aplicándose por separado.

Con la finalidad de juzgar la simultaneidad de las vacunas, se podría hablar de dos formas de aplicación:

- 1) *Vacunas combinadas*
- 2) *Vacunas asociadas*

Muchos de los conceptos sobre estas formas de aplicación ya han sido comentados en los apartados correspondientes a cada vacuna por separado.

En este capítulo se pretende hacer un resumen esquemático de las ventajas de las combinaciones y asociaciones.

1. Las vacunas combinadas son aquellas que se preparan para que en una sola aplicación entren en el organismo dos o más antígenos.

La experiencia científica ha probado ya una serie de combinaciones que han demostrado ser útiles en el sentido de que provocan elevación de anticuerpos contra todos los antígenos presentes en la vacuna y no producen mayor reacción que si estos antígenos se dieran por separado.

Hay disponibles las siguientes vacunas combinadas:

DPT: Difteria . Pertusis . Tétanos

DT: Difteria - Tétanos

dt: Difteria (para adultos). Tétanos

Sabin: Vacuna oral contra los tres virus de la poliomiелitis.

Salk: Vacuna inyectable contra los tres virus de la poliomiелitis.

DPT-Salk: Vacuna contra la difteria, el tétanos y la coqueluche más antipoliomiелítica inactivada.

SRP-SP-SR-RP: Diferentes combinaciones de las vacunas antisarampionosa (S), rubeola (R) y fiebre urliana o paperas (P).

Vacuna antineumocócica: Compuesta de 23 polisacáridos del *Streptococcus pneumoniae*.

Vacuna antiinfluenza: Contiene antígenos virales de tres cepas de influenza (H1N1, H3 N2 y B).

Vacuna antitifoidea - antiparatifoidea: Contra la fiebre tifoidea y paratifoidea A y B.

En los últimos años se han desarrollado otras combinaciones que parecen dar resultados favorables.

DPT + Vacuna antihemophilis B simple.

DPT + Vacuna antihemophilis B conjugada con vacuna antidiftérica.

2. La asociación de vacunas que se aplican en forma separada es una opción a tener en cuenta cuando no hay disponibles combinaciones.

En general y salvo raras excepciones todas las vacunas pueden darse juntas, con tal de que sean aplicadas en diferentes sitios.

De las vacunas inactivadas solo *no deberían aplicarse al mismo tiempo* aquellas que comúnmente producen reacciones locales o generales frecuentes o importantes, como la *anticolérica*, *contra la fiebre tifoidea* y *la peste*, porque pueden acentuar sus efectos secundarios.

No hay inconveniente en asociar *vacuna anti-neumocócica* y *antiinfluenza*. Esta asociación es importante porque muchas veces deben usarse con un mismo paciente, al mismo tiempo.

Tampoco hay problemas en aplicar *juntas vacunas a virus vivos y otros inactivados*.

Se han usado con éxito la asociación de *DPT con Sabin*, con la asociación, además, de *antisarampionosa*, *antirubeólica* y *antiurliana*.

También se puede dar *vacuna antihemophilus influenzae B con DPT y Sabin*.

No se ha evaluado la aplicación simultánea de *vacuna antihemophilus B* con las *antisarampionosa*, *antirubeólica* y *antiurliana*, pero no parece que pueda traer inconvenientes.

La *vacuna antihepatitis B* puede aplicarse junto con *DPT, Sabin* y aun con la *vacuna contra la fiebre amarilla*.

Se ha observado una disminución de la producción de anticuerpos cuando se aplican asociadas

las vacunas contra el cólera y la fiebre amarilla, por lo que se aconseja que se den con no menos de tres semanas de intervalo una de la otra.

La *BCG* se puede aplicar sin problemas asociada a *DPT, Sabin* y *antisarampionosa*. No se ha evaluado asociada a otras vacunas, pero no parece que haya problemas. Sin embargo, se debe tener en cuenta que algunas vacunas virales pueden disminuir transitoriamente el test de tuberculina.

Se ha planteado la hipótesis teórica de que la aplicación de dos vacunas a virus vivos, realizada con pocos días de intervalo entre ellas, podría interferir en la producción de anticuerpos para la segunda vacuna.

No hay una definición absoluta sobre este tema, pero por el momento se aconseja dar las vacunas a virus vivos o simultáneas o con diferencia no menor de treinta días.

El hecho de que muchas vacunas puedan aplicarse asociadas no significa que necesariamente haya que hacerlo así. En primer lugar, como ya se dijo, algunas vacunas deben ser aplicadas a edades diferentes y condiciones de riesgo distintas. Por lo tanto, no serán asociadas.

Cada país o región ha elaborado esquemas de inmunizaciones que contemplan la necesidad de asociaciones, de acuerdo con circunstancias epidemiológicas y, fundamentalmente, depende de la evaluación que el personal de salud haga y de la posibilidad de nuevos contactos con aquellas personas que se deben vacunar, lo que induciría a aplicar las vacunas en forma escalonada o asociada.

ANEXO 3

VACUNACION EN EMBARAZADAS Y EN ADULTOS

Angela S. de Gentile

Alberto César Manterola

Vacunación en embarazadas

La madre gestante presenta problemas teóricos y prácticos desde el punto de vista de las inmunizaciones. Por un lado algunas vacunas a virus vivos podrían tener efectos teratogénicos, sobre todo si se administran en el primer trimestre de embarazo. Por otro lado, hay que tener en cuenta que en los últimos meses del embarazo los anticuerpos maternos atraviesan la barrera placentaria y el recién nacido puede favorecerse con defensas provenientes de su madre. El ejemplo más claro es la protección contra el tétanos umbilical del recién nacido si la madre tiene anticuerpos corcilantes contra esa enfermedad.

Vacunas a virus vivos

En líneas generales durante el embarazo está contraindicada la administración de vacunas a virus vivos atenuados. Una excepción a esta regla es la vacuna antipoliomielítica (Sabin) que puede indicarse (se prefiere en el tercer trimestre del embarazo) si existen razones epidemiológicas que la requieran.

Hay varios estudios realizados en Europa y los Estados Unidos que prueban que la vacuna antipoliomielítica oral es inocua para el feto, aun aplicada en el primer trimestre del embarazo.⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾⁽⁴⁾

También es de interés comentar que la vacunación con virus vivos atenuados de poliomielitis en niños convivientes con mujeres grávidas no requiere precauciones particulares con respecto a éstas.

En algunos casos (viajes urgentes a regiones endémicas) podría ser necesario vacunar a una mujer embarazada con vacuna anti-amarilla. Con

esta vacuna⁽³⁾⁽⁴⁾ no se han encontrado problemas para el feto: se recuerda que solo se usa cuando existen circunstancias epidemiológicas que lo aconsejen.

Como se verá al tratar especialmente la vacuna antirrubéolica, ésta está contraindicada durante el embarazo. Sin embargo, los estudios realizados en mujeres vacunadas por error en el primer trimestre del embarazo no mostraron problemas en el recién nacido. Si bien la indicación de no vacunar sigue vigente, no se plantea ya la posibilidad de interrumpir el embarazo, como algunos autores preconizaban.⁽⁵⁾⁽⁶⁾

Vacunas a virus inactivados

Respecto de las vacunas a virus inactivados no hay contraindicaciones formales durante el embarazo.

La vacuna antipoliomielítica a virus muertos tipo Salk ha demostrado ser efectiva y bien tolerada sin problemas para el feto. Podría ser utilizada en circunstancias epidemiológicas especiales, pero está indicada como rutina en muy pocos países del mundo.

La vacuna antiinfluenza a virus muertos puede ser aplicada sin peligro a las embarazadas y podría ser útil para el recién nacido si la cepa que se aplica a la madre es la que provoca futuras epidemias. Sumaya y Gibbs demostraron que en el recién nacido había anticuerpos antigripales protectores hasta no menos de los 4 meses.⁽⁷⁾

No hay problemas especiales para aplicar vacunas antirrábicas a las embarazadas ante casos que lo justifiquen. La vacuna tiene algunas reacciones que deben ser tenidas en cuenta. También la embarazada puede recibir vacuna antihepatitis B,

en el caso de que por su condición de riesgo lo justifique. Sería una forma de protegerse ella misma y a su recién nacido.

Vacunas bacterianas

La vacuna antioqueluchosa no debe ser aplicada a las embarazadas por las reacciones que puede provocar, las que pueden llegar al aborto. Además, no hay una necesidad epidemiológica que lo justifique.

Hay un evidente riesgo de reacciones importantes con el uso de vacuna antitifoidea en las embarazadas que puede llevar al aborto, por lo que está formalmente contraindicado aplicarla. La vacuna anticolérica se ha utilizado sin peligros en aquellas mujeres embarazadas que deben viajar a zonas con endemia de cólera.⁽³⁾

Anatoxinas

No está indicada en la embarazada la anatoxina diftérica, que puede traer reacciones. En algunos casos se ha aplicado la vacuna tipo adulto, que tiene una concentración diez veces menor que la tipo infantil, pero no hay una evaluación conveniente de esta técnica.

La anatoxina tetánica en muchos países es la única vacuna formalmente indicada en las embarazadas. Tiene como finalidad prevenir el tétanos del recién nacido. No trae reacciones ni problemas al feto y deben aplicarse dos dosis a las mujeres que no tienen inmunidad básica antitetánica o una dosis a las que ya han sido convenientemente vacunadas.

Vacuna con polisacáridos

En principio no están indicadas en las embarazadas salvo circunstancias muy especiales y no hay aún una evaluación confiable de su utilización.

Vacunas en adultos

Los planes de inmunizaciones están fundamentalmente dirigidos hacia los niños y los adolescentes. Si bien la supervisión de los certificados de vacunación es una práctica habitual del pediatra, no ocurre lo mismo con el médico clínico de adultos.

El desarrollo del Programa Ampliado de Inmunizaciones ha reducido sustancialmente la incidencia de muchas enfermedades inmunopreveni-

bles, pero el éxito de este programa no garantiza la eliminación de los problemas. De hecho muchos casos de enfermedades inmunoprevenibles ocurren ahora en adolescentes o adultos. Aquellas personas que no tuvieron la infección natural o no fueron inmunizadas con las vacunas habituales o los toxoides son las que actualmente están en riesgo de presentar las enfermedades correspondientes.

Los programas de vacunación deben contemplar no solo el esquema de inmunización en la atención médica habitual de los adolescentes y adultos, sino también tener en cuenta que la edad, el tipo de trabajo, el estilo de vida, son factores que aumentan el riesgo de padecer determinadas patologías (hepatitis B, rabia, enfermedades neumocócicas, etcétera).

Esquemas de inmunización

1. Adolescentes o adultos:

Todos los adultos deben tener completo el esquema primario con toxoide tetánico y diftérico; si no es así el esquema básico consiste en tres dosis de ambos toxoides, las dos primeras con intervalo de dos meses y la tercera dosis o refuerzo a los 6-12 meses después de la segunda. Aquellos que completaron la serie primaria deben recibir una dosis de refuerzo cada diez años para aumentar la protección frente a ambas enfermedades. Las personas con antecedentes inciertos de haber recibido el esquema primario deben considerarse no inmunizadas y recibir las tres dosis con los intervalos ya indicados.

Los adolescentes o adultos jóvenes que hayan recibido la vacuna antisarampionosa después del primer año de vida deben ser considerados no susceptibles. A todos aquellos que no la han recibido o que han sido vacunados durante el primer año de vida se les debe administrar una dosis de vacuna antisarampionosa, ya que se los considera no protegidos. Lo mismo debe hacerse con los que recibieron vacuna a virus muertos.

Los adultos nacidos antes de 1957 no deben recibir vacuna antisarampionosa, ya que antes de esa fecha, por falta de programas de vacunación, el sarampión era una infección universal.

A pesar de que la fiebre urliana puede cursar en forma subclínica, todos los adultos sin antecedentes de vacunación o de haber padecido la enfermedad deben ser considerados susceptibles y vacunados.

La vacuna antirrubéolica tiene una indicación precisa en mujeres adolescentes o bien en perso-

nal femenino en contacto con niños (por ejemplo, escuelas, hospitales, guarderías, donde la transmisión de virus de rubeola es muy probable). (Véanse políticas de vacunación en los capítulos de vacunas antirrubéolica y antiurliana.)

2. Situaciones especiales:

Además de las vacunas nombradas que debe recibir toda la población de adolescentes y adultos, hay grupos que por su mayor riesgo de contraer determinadas infecciones requieren programas especiales.

a) *Por problemas de salud:* las personas que padecen enfermedades crónicas cardiovasculares o broncopulmonares, diabetes, disfunción renal, anemia crónica, inmunosupresión, asma, deben recibir anualmente vacuna antiinfluenza y al menos una vez vacuna antineumocócica. Esta última vacuna también debe ser aplicada a los asplénicos funcionales o anatómicos y a los anémicos de células falciformes, como ya se comentó en el capítulo respectivo.

b) *Por edad:* las personas de 65 años o más deben recibir, también anualmente, la vacuna antiinfluenza. Esto se debe hacer especialmente en las residencias geriátricas y otras instituciones con enfermos crónicos, aunque los internados sean menores de 65 años.

c) *Tipo de trabajo:* las personas con ocupaciones específicas pueden presentar un alto riesgo a ciertas enfermedades inmunoprevenibles; necesitan entonces vacunas o toxoides específicos además de las inmunizaciones de rutina ya mencionadas.

Personal del equipo de salud:

Médicos, odontólogos y todo el personal del equipo de salud que pueda tener contacto con sangre o sus derivados deben ser vacunados con vacuna antihepatitis B.

Los grupos de alto riesgo incluyen técnicos, hemoterapeutas, extraccionistas, cirujanos, anatomopatólogos, enfermeros de oncología y diálisis, odontólogos y personal de guardia y de instituciones para enfermos mentales.

La aplicación de vacuna antirrubéolica debe ser práctica habitual para todo el personal femenino

susceptible que trabaja en unidades de atención médica, ya que se encuentran en riesgo de contacto con pacientes infectados con rubeola o bien atienden a mujeres embarazadas.

La vacuna contra la poliomielitis no se recomienda para la población adulta salvo que el personal del hospital tenga contacto estrecho con algún paciente que pueda excretar virus polio o bien personal de laboratorio que manipula muestras que puedan estar infectadas con ese virus. Ante tales situaciones, y si la serie primaria no está completa, se recomienda su actualización con vacuna antipoliomielítica inactivada (Salk).

La vacunación antirrábica está indicada con los esquemas preexposición (véase capítulo correspondiente) en los casos de personal de laboratorio o veterinarios que trabajen en relación con el virus rabia.

Se debe aplicar vacuna antiinfluenza al personal de salud en contacto con enfermos crónicos o de instituciones geriátricas, para evitar que padezcan influenza y puedan contagiar a esos grupos de riesgo.

Otras situaciones de trabajo:

El personal de captura de perros callejeros u otro tipo de trabajador en contacto con animales debe recibir la vacuna antirrábica con los esquemas correspondientes.

La vacunación preexposición contra la rabia no elimina la necesidad de recibir el esquema adicional posexposición; solo evita la administración de gammaglobulina específica y disminuye el número de dosis necesarias.

El personal en riesgo continuo de exposición al virus debe recibir una dosis refuerzo cada 2 años, o bien evaluar el tenor de anticuerpos y vacunar sólo si éste es inadecuado.

d) *Situaciones derivadas de costumbres especiales:* Todos los hombres homosexuales activos tienen alto riesgo de infección con hepatitis B, por lo que los susceptibles tienen indicación precisa de recibir vacuna antihepatitis B en cuanto inicien su vida activa (el riesgo de infección aumenta entre el 10 y el 20% por año).

Igual situación se observa con los drogadictos inyectables; en este caso se debe controlar también la vacunación antitetánica por la posibilidad del contacto con agujas contaminadas.

REFERENCIAS

- 1) Tulinius S. y Zachau Christiansen S., "Le probleme des malformations congenitales après administration du vaccin peroral vivant polio type I aux femmes encéintes de moins de 3 mois", *Med. et Hyg* 22: 1075, 1964.
- 2) ACIP, "Special advisory committee on oral poliomyelitis vaccines", *JAMA* 190: 49, 1964.
- 3) Monnet P., "Vaccin et grossesse", *Lyon Medical*, 244: 43, 1980.
- 4) Levine M., Edsall G., Bruce-Chawatt L.J., "Live virus vaccines in pregnancy risks and recomandations", *Lancet* II: 34, 1974.
- 5) Beasley R.P., "Dilemas presented by the attenuated rubella vaccines", *Am. J. Epidemiol.* 92: 158, 1970.
- 6) Wyll S.A., Hermann K.L., "Inadvertent rubella vaccination of pregnant women", *JAMA* 225: 1472, 1978.
- 7) Sumaya C.V., Gibbs R.S., "Inmunization of pregnant women with influenzae A (New Jersey 76) virus vaccine, reactogenicity in mother and infant", *J. Infect. Dis.* 140: 141, 1979.

ANEXO 4

VIAS Y LUGARES DE APLICACION DE LAS VACUNAS

Alberto César Manterola

Vías de aplicación

En el cuadro siguiente se presenta un listado de las vacunas actualmente en uso, con la indicación de su tipo y la vía por la que se aplican.

	Vacuna	Tipo	Vía
1)	BCG (antituberculosa) eventualmente antileprosa	Bacterias vivas	I. D.
17)	Anticolérica	Bacterias inactivadas	S. C., I. M. o I. D.
2)	DPT (antidiflérica, anticoqueluchosa antitetánica DT, dT o T)	Toxoide tetánico y diftérico Bacterias inactivadas de pertusis	I. M.
10)	Antihepatitis B	Antígenos virales inactivados	I. M.
7)	Antihemophylus influenzae B	Polisacáridos Polisacáridos conjugados	S. C. I. M.
11)	Antiinfluenza	Virus inactivados o Partículas de virus inactivados	I. M. S. C.
13)	Antipoliomielitis inactivada Tipo Salk	Virus inactivados	S. C.
4)	Antisarampionosa	Virus vivos atenuados	S. C.
8)	Antimeningocócica	Polisacáridos	I. M. o S. C.
6)	Antiurliana	Virus vivos atenuados	S. C.
5)	Antirrubeólica	Virus vivos atenuados	S. C.
3)	Antipoliomielitis oral Tipo Sabin	Virus vivos atenuados	Oral
18)	Antipeste	Bacterias inactivadas	I. M.
9)	Antineumocócica	Polisacáridos	I. M. o S. C.

12)	Antitifoidea	Bacterias inactivadas	S. C. o I. D.
15)	Contra la fiebre amarilla	Virus vivos	S. C.
14)	Antirrábica	Virus inactivados	S. C.
16)	Antivaricelosa	Virus vivos	S. C.
19)	Contra la brucelosis	Brucellas inactivadas	S. C.
20)	Contra el Antrax	Antígeno de B. anthraxis	S. C.
21)	Contra la tularemia	Bacterias vivas atenuadas	Multipunturas

S. C.: Subcutánea, I. D.: Intradérmica, I. M.: Intramuscular

Lugares de aplicación

Las vacunas inyectables deben ser aplicadas en lugares del cuerpo donde haya menos oportunidad de lesionar paquetes nerviosos o vasculares.

Si la vacuna se debe inyectar en forma subcutánea cualquier lugar puede ser utilizado, pero en general se aplica en la cara externa del tercio superior del brazo, por ser el lugar que puede permanecer limpio más fácilmente.

La vacuna BCG por vía intradérmica se aplica en casi todos los países en la cara externa del brazo izquierdo a la altura de la inserción del deltoides.

La vía intramuscular es la más riesgosa. El lugar más clásico para los inyectables, la parte superior externa de los glúteos, es de los sitios más peligrosos por la posibilidad de dañar al nervio ciático. Por eso actualmente se contraindica este lugar, sobre todo en los lactantes y niños pequeños, y se prefiere reemplazarlo por el músculo deltoides o por el cuádriceps.

La vacuna contra la hepatitis B ha demostrado que produce elevación de anticuerpos en una proporción mayor de vacunados cuando se aplica en el deltoides con respecto a su aplicación en los glúteos.

ANEXO 5

GUIA DE CONDICIONES DE EFICIENCIA DE UN VACUNATORIO

Alberto César Manterola

Angela S. de Gentile

Guillermo Dambrosio

En 1984, en el Departamento de Promoción y Protección de la Salud de la Secretaría de Salud Pública y Medio Ambiente de la Municipalidad de la Ciudad de Buenos Aires, se desarrolló un esquema para evaluar las condiciones de los vacunatorios para poder cumplir con eficiencia las tareas a las que están destinados.

El esquema fue utilizado para evaluar los vacunatorios oficiales y privados de la ciudad pero puede ser usado en cualquier jurisdicción.

El evaluador debe constatar en forma objetiva cada uno de los ítems que figuran como preguntas

y les asignará los puntos que correspondan. Algunos ítems no llevan puntaje y sirven como información adicional.

Los puntos entre paréntesis son alternativas cuando el óptimo no se cumple. En el resto solo se puede clasificar con la cifra total o con cero.

Al terminar la evaluación se deben sumar los puntajes totales, hacer un resumen de lo observado y devolver al vacunatorio los datos recogidos para su posible mejoría. El puntaje total sirve para la comparación entre vacunatorios o para el mismo vacunatorio en dos momentos diferentes.

A) Planta física:	Puntos
1) ¿El puesto de vacunación es fijo?	30
2) ¿El lugar destinado al vacunatorio dentro del edificio es exclusivo?	40
3) ¿Tiene dos o más ambientes diferentes y de uso exclusivo?	40
4) ¿Posee sala de espera?	
Exclusiva	20
Compartida	(10)
¿Posee centros anexos dependientes?	
Sí No	sin puntaje
¿Cuáles? Enumerar	
5) Valoración del nivel edilicio (paredes azulejadas hasta dos metros; pisos lavables; iluminación; ventilación) Areas de circulación del personal y pacientes	40
6) ¿Posee lavabo incorporado?	
En el vacunatorio	20
Fuera pero de fácil acceso	(10)
7) ¿Posee depósitos para implementos de trabajo?	10
Total planta física	200

B) Equipamiento:	puntos
1) ¿Posee al menos una heladera funcionando cuyo rango de temperatura esté entre 4º y 8º C? (condición excluyente)	80
2) Número de heladeras:	
1	(5)
2	(15)
3 y más	20
3) ¿La heladera es propia, no compartida?	30
4) ¿Posee conservadores de paredes gruesas para uso diario?	30
5) ¿Posee refrigerantes para uso diario?	30
6) ¿La heladera posee termómetro?	40
7) ¿Cuenta el vacunatorio con escritorio?	5
¿con camilla?	10
¿con armario?	5
<i>Total de equipamiento:</i>	250
C) Normas de procedimiento:	
1) ¿Se registra la temperatura de la heladera en planillas <i>ad hoc</i> , dos veces por día?	35
2) ¿Esa planilla se archiva por el término de un año?	30
3) ¿La heladera contiene únicamente biológicos?	35
4) ¿La distribución de vacunas en las heladeras es la correcta según normas?	40
5) ¿Se utilizan jeringas descartables?	20
¿de vidrio?	5
¿ambas?	15
6) ¿La esterilización se realiza a nivel central con estufa o autoclave?	20
¿En el servicio?	(10)
7) ¿Se guarda celoso cuidado respecto del mantenimiento de la cadena de frío?	20
8) ¿Se informa mensualmente con respecto a la demanda estimada?	15
¿dosis aplicadas?	15
9) ¿Se realiza promoción de la vacunación en el área de influencia?	10
10) ¿Están disponibles las normas de vacunación?	30
11) ¿El personal que trabaja en el vacunatorio conoce su contenido?	15
12) ¿No se coloca alcohol al realizar las inmunizaciones?	15
13) ¿Cómo se realiza el abastecimiento de insumos básicos, alcohol, papelería?	sin puntaje
14) Número de horas semanales de atención del vacunatorio y horario	sin puntaje
<i>Total normas de procedimiento:</i>	300

D) Personal:

puntos

Diagrama de personal

Tiempo diario	Médico	Enfermeras	Auxiliar.	Administ.	Otros
2-4 horas					
4-6 horas					
6 horas o más					

1) ¿El vacunatorio tiene jefe médico designado?	30
2) ¿El jefe es especialista en epidemiología, medicina preventiva o inmunizaciones?	70
3) ¿El jefe es titular por concurso?	40
¿interino?	(20)
¿a cargo transitorio?	--
4) ¿Hay dos o más enfermeras asignadas al vacunatorio?	30
5) ¿Son enfermeras diplomadas?	20
6) ¿Recibieron capacitación por taller PAI?	40
¿por otros cursos?	(10)
7) ¿Hay algún administrativo exclusivo?	15
¿compartido?	7)
8) ¿Hay por lo menos una mucama en el servicio compartida o exclusiva?	5
<i>Total personal:</i>	250
<i>Total general:</i>	1.000

BIBLIOGRAFIA GENERAL

- 1) Ajjam N., *Le vaccination*, Lyon, Institut Merieux, 1985.
- 2) Feijin R. D. y Cherry J. D., *Textbook of Pediatric Infectious Diseases* (2ª ed.), Filadelfia, W. B. Saunders, 1987.
- 3) Fulginiti V. A., *Immunization in clinical practice*, Filadelfia, J. B. Lippincot. Comp., 1982.
- 4) Hospital General de Niños "Ricardo Gutiérrez", División Promoción y Protección de la Salud, *Normas de Controles en Atención Pediátrica*, cap. 6 - Inmunizaciones, 3ª ed., Buenos Aires, 1988.
- 5) Mandel G. L., Douglas R. G., Bennett J. E., *Principles and Practice of Infectious Diseases* (2ª ed.), John Wiley & Son, 1985.
- 6) Ministerio de Salud y Acción Social, República Argentina, Normas de Vacunaciones. Actualización, 1985.
- 7) Nata N. R., Nejamkis M. R., Giovanniello O. A., *Bases de inmunología* (3ª ed.), Buenos Aires, López Libreros Ed., 1985.
- 8) Report of the Committee on Infectious Diseases (21ª ed.) (Red Book), American Academy of Pediatrics, 1988.

Este libro se terminó de imprimir en le mes de noviembre de 1990 en los talleres de RIPARI SA, J. G. Lemos 246, Buenos Aires, Argentina. La composición y el armado son de HUR srl, Av. Juan B. Justo 3167, 1414 Buenos Aires, Argentina.

PXE 22

ISBN 92 75 71028 7

ORGANIZACION PANAMERICANA DE LA SALUD

