

ARCHIVOS VENEZOLANOS DE PUERICULTURA Y PEDIATRÍA



Órgano oficial de la Sociedad Venezolana
de Puericultura y Pediatría

Volumen 74
Número 3, Julio-Septiembre 2011

Revista arbitrada e indizada en LILACS y en SciELO Venezuela

Depósito legal p.p. 193602DF832 ISSN:0004-0649



ARCHIVOS VENEZOLANOS DE PUERICULTURA Y PEDIATRÍA

CONTENIDO

Vol. 74, N° 3

Julio-Septiembre

2011

EDITORIAL:

DISCURSO PRONUNCIADO POR EL DR ARMANDO ARIAS EN EL ACTO INAUGURAL DEL LVII CONGRESO DE PEDIATRÍA. MARACAIBO. SEPTIEMBRE 2011..... 89

PALABRAS PRONUNCIADAS POR LA DRA. GLORIA YAMÍN DE BARBOZA EN EL ACTO INAUGURAL DEL LVII CONGRESO DE PEDIATRÍA. MARACAIBO. SEPTIEMBRE 2011 92

ARTÍCULOS ORIGINALES:

DETERMINACIÓN DE PUNTOS DE CORTE PARA LA CIRCUNFERENCIA DE CINTURA A TRAVÉS DE CURVAS ROC EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA DE TRES REGIONES DE VENEZUELA EVALUADA EN EL SENACREDH
Glida Hidalgo, Jessica Flores-Torres, Alfonso J. Rodríguez-Morales, Edgar Vásquez, Wilmer Sánchez, Omaira Gollo, Carlos Albano, Alejandro Rísquez..... 95

SEROPREVALENCIA CONTRA TOXOCARA CANIS EN NIÑOS DE 1 A 6 AÑOS CON Y SIN SÍNTOMAS RESPIRATORIOS DE BARQUISIMETO, VENEZUELA
Angela De Abreu, Rosa Delgado, Diana Díaz, Nydia Garrido, Ysabel López, Zoralis Medina, Mario Torres, Elsys Cárdenas, Daisy Pérez, Angel Vidal, Julia Sánchez... 100

BENEFICIOS DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL DE ALTA EFICACIA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON INFECCIÓN POR VIH
Luigina Siciliano Sabatela; María Graciela López; Yanell García; José Francisco; Aura Rivas; Nathaly Brito; Marlinka Moya; María Elena Goncalves 105

EPILEPSIA EN NIÑOS CON ESCLEROSIS TUBEROSA EXPERIENCIA EN EL INSTITUTO AUTÓNOMO HOSPITAL DE LOS ANDES. MÉRIDA 2005-2011
María Angelina Lacruz-Rengel, María Gabriela Jiménez, Francisco Cammarata-Scalisi. 112

GUÍAS DE MANEJO CLÍNICO

CONSENSO DE VACUNAS

DIFTERIA-TÉTANO-PERTUSIS

Adelfa Betancourt, Luis Echezuría 118

VACUNAS ANTI NEUMOCÓCICAS.

Olga Castillo de Febres, Tibusay Triana. Juan Carrizo 122

NUEVAS VACUNAS DE BCG

Juan Tercero Carrizo-Chuecos 127

POLIO

Luis Echezuría, Olga Castillo de Febres. 133

NORMAS PARA LA PUBLICACIÓN DE TRABAJOS EN LA REVISTA ARCHIVOS VENEZOLANOS DE PUERICULTURA Y PEDIATRÍA. VII



ARCHIVOS VENEZOLANOS DE PUERICULTURA Y PEDIATRÍA

CONTENTS

Vol. 74, Nº 3	July-September	2011
EDITORIAL:		
SPEECH PRONOUNCED BY DR ARMANDO ARIAS AT THE OPENING SESSION OF THE LVII CONGRESS OF PEDIATRICS. MARACAIBO. SEPTEMBER 2011		89
SPEECH PRONOUNCED BY DR GLORIA YAMIN DE BARBOZA AT THE OPENING SESSION OF THE LVII CONGRESS OF PEDIATRICS. MARACAIBO. SEPTEMBER 2011		92
ORIGINAL ARTICLES:		
DETERMINATION OF ROC CURVES FOR THE STUDY OF CUT-OFF LEVELS FOR WAIST CIRCUMFERENCE IN PEDIATRIC POPULATION OF THREE REGIONS OF VENEZUELA ASSESSED IN THE SENACREDH Glida Hidalgo, Jessica Flores-Torres, Alfonso J. Rodríguez-Morales, Edgar Vásquez, Wilmer Sánchez, Omaira Gollo, Carlos Albano, Alejandro Rísquez.....		95
SEROPREVALENCE AGAINST - <i>TOXOCARA CANIS</i> IN CHILDREN 1 TO 6 YEARS OF AGE WITH AND WITHOUT RESPIRATORY SYMPTOMS. BARQUISIMETO, VENEZUELA. Angela De Abreu, Rosa Delgado, Diana Díaz, Nydia Garrido, Ysabel López, Zoralis Medina, Mario Torres, Elsys Cárdenas, Daisy Pérez, Angel Vidal, Julia Sánchez... ..		100
BENEFITS OF HIGHLY ACTIVE ANTIRETROVIRAL THERAPY IN PEDIATRIC PATIENTS WITH HIV INFECTION Luigina Siciliano Sabatela; María Graciela López; Yanell García; José Francisco; Aura Rivas; Nathaly Brito; Marlinka Moya; María Elena Goncalves		105
EPILEPSY IN CHILDREN WITH TUBEROUS SCLEROSIS. EXPERIENCE IN THE AUTONOMOUS INSTITUTE UNIVERSITY HOSPITAL OF LOS ANDES. MÉRIDA 2005 -2011 María Angelina Lacruz-Rengel, María Gabriela Jiménez, Francisco Cammarata-Scalisi.		112
CLINICAL MANAGEMENT GUIDELINES		
CONSENSUS IN VACCINES		
DIFTERIA-TÉTANOS-PERTUSIS Adelfa Betancourt, Luis Echezuría		118
ANTI PNEUMOCOCCAL VACCINES Olga Castillo de Febres, Tibisay Triana. Juan Carrizo		122
NEWS VACCINES BCG Juan Tercero Carrizo-Chuecos		127
POLIO Luis Echezuría, Olga Castillo de Febres.		133
INSTRUCTIONS FOR AUTHORS.....		VII



ARCHIVOS VENEZOLANOS DE PUERICULTURA Y PEDIATRÍA

FUNDADOR DE LA REVISTA

Pastor Oropeza (†)

COMITÉ EDITORIAL

Michelle López
Coromoto Tomei
Isabel Campos
Huniades Urbina-Medina
Nora Maulino
Jaime Furzán

ADMINISTRADORA

Lisbeth Aurenty

CONSEJEROS ASESORES

Ricardo Archila G.
Alberto Bercowsky
Héctor L. Borges Ramos
Humberto Gutiérrez R.
Jesús Eduardo Meza Benítez
Nelson Orta Sibú
Nahem Seguías Salazar
Marco Tulio Torres Vera
Eduardo Urdaneta
Jesús Velásquez Rojas
Gladys Perozo de Ruggeri
Juan Félix García
Alberto Reverón Quintana
Peter Gunczler
Francisco Carrera Michelli
Elizabeth Chacón de Gutiérrez
Huniades Urbina-Medina

DELEGADOS DE LAS FILIALES PARA EL COMITÉ EDITORIAL

ANZOÁTEGUI
Ricnia Viscaino
APURE
Zunilde Liliana Contreras
ARAGUA
Gloria Colmenares
BARINAS
Mary Maldonado
BOLÍVAR
Enma Graterol
CARABOBO
Federico Ortega Vita
COJEDES
Yadira Hernández de Lerzundy
DELTA AMACURO
Julio Romero Colon
FALCÓN
María Añez Zavala
GUÁRICO
Manuel Parra Jordán
LARA
Gloria Quiroz Abreu
MÉRIDA
Luis A. Molina R.
MIRANDA
Eddy J. Zurita Rodríguez
MONAGAS
Vilma Carrizales
NUEVA ESPARTA
Antonino Cibella
PORTUGUESA
Zaldivar Zuñiga Medina
SUCRE
Ruth Meneses
TÁCHIRA
Ana Betzabé Roa Moreno
TRUJILLO
Juan J. Pineda
VARGAS
Thamara Pacheco
YARACUY
Gloria Yanira Rueda D.
ZULIA
Joalice Villalobos.

EDICIÓN Y DISTRIBUCIÓN: FACUNDIA EDITORES, C.A.

Apartado 70341, Ipostel Los Ruices, Caracas, 1071-A.
Telf.: (0212) 484.0909 / 482.2672 - 0008.
e-mail: gabriel@misninosityo.com

SOCIEDAD VENEZOLANA DE PUERICULTURA Y PEDIATRÍA

Urb. La Castellana, Av. San Felipe, entre 2da. Transversal,
y calle José Angel Lamas, Centro Coinasa, Mezzanina, Local 6
Telf.: (0212) 263.7378 / 2639. Fax: (0212) 267.6078
e-mail: svpediatria@gmail.com / Web Site: pediatria.org

Volumen 74 / número 3

Julio / Año 2011

Impresión 3.000 ejemplares

Depósito legal p 193602DF832
ISSN 0004-0649



SOCIEDAD VENEZOLANA DE PUERICULTURA Y PEDIATRÍA

JUNTA DIRECTIVA CENTRAL 2011 - 2013

Presidente: Dr. Armando J. Arias Gómez
Vicepresidente: Dr. Juan F. Marcano Lucero
Secretaria Ejecutiva: Dra. Magdalena Sanchez Aguilar
Secretaria de Finanzas: Dra. Lisbeth M. Aurenty Font
Secretaria de Educación Médica Continua: Dra. Gloria del C. Mora de Sánchez
Secretaria de Relaciones Institucionales: Dra. Keila Paz Correa
Secretaria de Información y Difusión: Dra. Issis J. Lunar Sole

JUNTAS DIRECTIVAS DE LAS FILIALES 2009 - 2011

Presidente
Vicepresidente
Secretaria Ejecutiva
Secretaria de Finanzas
Secretario de Educación Médica Continua
Secretaria de Relaciones Institucionales
Secretaria de Información y Difusión

ANZÓATEGUI
Dra. Ricnia Viscaino
Dra. Maritza Marcano
Dra. Eudis Rubio
Dra. Maria Da Silva
Dr. Ismael Niñoles
Dra. Elena Veliz
Dra. Betsy Lugo

Presidente
Vicepresidente
Secretaria Ejecutiva
Secretaria de Finanzas
Secretario de Educación Médica Continua
Secretaria de Relaciones Institucionales
Secretaria de Información y Difusión

APURE
Dra. Zunilde Liliana Contreras
Dra. Maritza Carreño
Dra. Gregoria M. Martinez
Dra. Nuvia Lorena Rodriguez
Dr. José Gregorio Alonso
Dra. Alicia Berdugo
Dra. Gisela Ocanto

Presidente
Vicepresidente
Secretaria Ejecutiva
Secretaria de Finanzas
Secretaria de Educación Médica Continua
Secretaria de Relaciones Institucionales
Secretaria de Información y Difusión

ARAGUA
Dra. Gloria Colmenares
Dr. Luis Chacón
Dra. Editza Sánchez
Dra. Yajaira Pérez
Dra. Gina Raymondi
Dra. Beatriz Segovia
Dra. Gladis Hurtado

Presidente
Vicepresidente
Secretaria Ejecutiva
Secretaria de Finanzas
Secretario de Educación Médica Continua
Secretario de Relaciones Institucionales
Secretario de Información y Difusión

BARINAS
Dra. Mary Maldonado
Dra. Carmela Salazar
Dra. Judith González
Dra. Blanca Vega
Dr. Juan Quintana
Dr. Harry Sánchez
Dr. Carlos Castillo

Presidente
Vicepresidente
Secretaria Ejecutiva
Secretaria de Finanzas
Secretaria de Educación Médica Continua
Secretaria de Relaciones Institucionales
Secretaria de Información y Difusión

Presidente
Vicepresidente
Secretario Ejecutivo
Secretaria de Finanzas
Secretaria de Educación Médica Continua
Secretaria de Relaciones Institucionales
Secretaria de Información y Difusión

Presidente
Vicepresidente
Secretaria Ejecutiva
Secretaria de Finanzas
Secretaria de Educación Médica Continua
Secretaria de Relaciones Institucionales
Secretaria de Información y Difusión

Presidente
Vicepresidente
Secretaria Ejecutiva
Secretaria de Finanzas
Secretario de Educación Médica Continua
Secretaria de Relaciones Institucionales
Secretario de Información y Difusión

Presidente
Vicepresidente
Secretaria Ejecutiva
Secretaria de Finanzas
Secretaria de Educación Médica Continua
Secretaria de Relaciones Institucionales
Secretaria de Información y Difusión

Presidente
Vicepresidente
Secretaria Ejecutiva
Secretaria de Finanzas
Secretaria de Educación Médica Continua
Secretaria de Relaciones Institucionales
Secretario de Información y Difusión

BOLÍVAR
Dra. Enma Graterol
Dra. Rita J. Pérez
Dra. Yajaira Simon
Dra. Ascencion Santamaria
Dra. Zandra Duran
Dra. Migdalia Cuoto
Dra. Jenny Chacon

CARABOBO
Dr. Federico Ortega Vita
Dra. Maria Tomat
Dr. Julio Márquez
Dra. Miriam Aldana
Dra. Maria Castillo
Dra. Mariana Materan
Dra. Silvana Romero

COJEDES
Dra. Yadira Hernández de Lerzundy
Dra. Edith Quintana
Dra. Nancy Ferreira
Dra. Nelia J. Tovar
Dra. Carmen Marquez
Dra. Reina E. Rodríguez D.
Dra. Alba F. López B.

DELTA AMACURO
Dr. Julio Romero Colon
Dra. Digna Pinto Pens
Dra. Oseglys Pérez
Dra. Ana León
Dr. Julio Maneiro
Dra. Labibi Kabchi
Vacante

FALCÓN
Dra. Maria Añez Zavala
Dra. Sandra Cardona
Dra. Maritza Piña Rujano
Dra. Arelys de Oliveros
Dra. Elba Martinez
Dra. Ginette Ravelo
Dra. Haidee Zambrano

GUÁRICO
Dr. Manuel Parra Jordan
Dra. Digna de Silveira
Dra. Carmen Cecilia Gómez
Dra. Moira Nava de Aguirre
Dra. Maria Mercedes García
Dra. Gina Campos
Dr. Ender Figueroa



SOCIEDAD VENEZOLANA DE PUERICULTURA Y PEDIATRÍA

Presidente
Vicepresidente
Secretaria Ejecutiva
Secretario de Finanzas
Secretaria de Educación Médica Continua
Secretaria de Relaciones Institucionales
Secretario de Información y Difusión

LARA
Dra. Gloria Quiroz Abreu
Dra. Darfel Lorena Duque
Dra. María A. Cardozo
Dr. Jorge Gaiti
Dra. María Ferrer
Dra. Gisela Barreto
Dr. Luis Marín

Presidente
Vicepresidente
Secretaria Ejecutiva
Secretaria de Finanzas
Secretaria de Educación Médica Continua
Secretario de Relaciones Institucionales
Secretario de Información y Difusión

SUCRE
Dra. Ruth Meneses
Dra. Nuvia Blohm
Dra. Lourdes Rodríguez
Dra. Mercedes Crespo
Dra. Rosalía Fernández
Dr. Diego Martínez
Dr. Pedro Dji Dji

Presidente
Vicepresidente
Secretaria Ejecutiva
Secretaria de Finanzas
Secretaria de Educación Médica Continua
Secretario de Relaciones Institucionales
Secretaria de Información y Difusión

MÉRIDA
Dr. Luis A. Molina R.
Dra. Magdalena Correa de S.
Dra. Nolis I. Camacho Camargo
Dra. Ivette J. Guillen S.
Dra. Janeth J. Calderon A.
Dr. Miguel Gómez
Dra. Yajaira R. Briceño

Presidente
Vicepresidente
Secretaria Ejecutiva
Secretaria de Finanzas
Secretaria de Educación Médica Continua
Secretario de Relaciones Institucionales
Secretaria de Información y Difusión

TÁCHIRA
Dra. Ana Betzabé Roa Moreno
Dr. José Vicente Franco
Dra. Blanca Carrillo Prato
Dra. Diomira Imelda Carrero
Dra. Lorenza Acosta R.
Dr. José de Jesús Patiño
Dra. Angelica María Páez

Presidente
Vicepresidente
Secretaria Ejecutiva
Secretaria de Finanzas
Secretario de Educación Médica Continua
Secretario de Relaciones Institucionales
Secretaria de Información y Difusión

MIRANDA
Dra. Eddy J. Zurita Rodríguez
Dr. David Rincon
Dra. Jenny A. Planchet C.
Dra. Lina M. Costanzo A.
Dr. Luis E. Mota A.
Dr. Rafael Gaona
Dra. Agueda Molina

Presidente
Vicepresidente
Secretaria Ejecutiva
Secretario de Finanzas
Secretaria de Educación Médica Continua
Secretario de Relaciones Institucionales
Secretaria de Información y Difusión

TRUJILLO
Dr. Juan J. Pineda
Dra. Ines Ortiz
Dra. Migdaly Mendoza
Dr. Corrado Iacobellis
Dra. Carmen Rosario
Dra. Liliam Cabezas
Dra. Coromoto Romero

Presidente
Vicepresidente
Secretaria Ejecutiva
Secretaria de Finanzas
Secretario de Educación Médica Continua
Secretario de Relaciones Institucionales
Secretaria de Información y Difusión

MONAGAS
Dra. Vilma Carrizales
Dr. Juan Roberto Rodulfo
Dra. Lourdes Rivera
Dra. Nidia Ortega
Dr. José German Bravo
Dr. Samir Hanna
Dra. Nancy Manzanero

Presidente
Vicepresidente
Secretario Ejecutivo
Secretaria de Finanzas
Secretaria de Educación Médica Continua
Secretario de Relaciones Institucionales
Secretaria de Información y Difusión

VARGAS
Dra. Thamara Pacheco
Dra. Iris Cardenas
Dr. Francisco R. Sucre Silva
Dra. Vilma M. Palma de R.
Dra. Zaida Velasquez de M.
Dra. Rosa Foccarazo
Dra. Rosa Mendez de G.

Presidente
Vicepresidente
Secretaria Ejecutiva
Secretaria de Finanzas
Secretario de Educación Médica Continua
Secretario de Relaciones Institucionales
Secretario de Información y Difusión

NUEVA ESPARTA
Dr. Antonino Cibella
Dr. Pedro Zacarias
Dra. Katuska Mata
Dra. Maryaurora Fernández
Dr. Javier Real
Dr. Adolfo Marcano
Dr. German Rojas

Presidente
Vicepresidente
Secretaria Ejecutiva
Secretaria de Finanzas
Secretario de Educación Médica Continua
Secretaria de Relaciones Institucionales
Secretario de Información y Difusión

YARACUY
Dra. Gloria Yanira Rueda D.
Dra. Lucia García de Torres
Dr. Alfredo Trejo
Dra. Emma Pinto
Dr. Carlos López
Dra. Elsa Huaroc
Dr. Gustavo Prado

Presidente
Vicepresidente
Secretario Ejecutivo
Secretaria de Finanzas
Secretario de Educación Médica Continua
Secretaria de Relaciones Institucionales
Secretario de Información y Difusión

PORTUGUESA
Dr. Zaldivar Zuñiga Medina
Dra. Analiese Cordero
Dr. Giovanni Alvarado
Dra. Alba Velásquez
Dr. Daniel Villalobos
Dra. Delia Lavado
Dr. Frank Alejo

Presidente
Vicepresidente
Secretaria Ejecutiva
Secretaria de Finanzas
Secretaria de Educación Médica Continua
Secretaria de Relaciones Institucionales
Secretaria de Información y Difusión

ZULIA
Dra. Joalice Villalobos
Dra. Nelly Petit de M.
Dra. Aura Castillo de García
Dra. Fabiola Barboza
Dra. Yusveli García
Dra. Gina Tota
Dra. Yolibell Millan



SOCIEDAD VENEZOLANA DE PUERICULTURA Y PEDIATRÍA

COMISIÓN CIENTÍFICA

Huniades Urbina Medina Marianella Herrera de Pages
 Lourdes Rodríguez Idabelis Arias de Anzola
Fco. Alejandro Rísquez Parra José J. Diaz Mora
 Aracelys Valera de Magdaleno

ARCHIVOS VENEZOLANOS DE PUERICULTURA Y PEDIATRÍA

Michelle López Coromoto de Tomei
 Isabel Campos

COMISIÓN DE INMUNIZACIONES

Olga Castillo de Febres Juan Carrizo
 Jacqueline Izaguirre Adelfa Betancourt
 Rafael Narváez Ramos

COMISIÓN DE CREDENCIALES

Manuel Alvarez Gómez Elizabeth de Pérez Carreño
Ana Castellanos de Santana Ramiro González

COMISIÓN LACTANCIA MATERNA

Flor Aznar Scarlett Salazar
Evelin Niño Ana Betzabé Roa Moreno
 José Garibaldi Soto Herrera

COMISIÓN BIOÉTICA

Gladys Velásquez Francisco Finizola
 Enriqueta Sileo Amadeo Leyba
 Alba Valero

COMISIÓN PEDIATRÍA SOCIAL

Xiomara Sierra Gloria Bonilla
Humberto Gutierrez Darda Ramírez
 Adda Rivero Eduardo Hernández
 Calixto Diaz

COMISIÓN CULTURA Y DEPORTE

Rafael Arteaga América González de Tineo
 Rafael Godoy Luis Emiro Briceño

COMISIÓN DE ASMA

Jesús Meza Benítez Elías Kassisse
Domingo Sansone Marianela Ramírez

COMISIÓN FORTALECIMIENTO Y APOYO INSTITUCIONAL

Concetta Messina Soraya Santos
 Neri Rivas Rosana Lapelosa
María Auxiliadora Villarroel Jensi Machuca
 Madeleine Cariello

COMISIÓN EDITORIAL PÁGINA WEB

Jacinta Quesada Maria Eugenia Mondolfi
 Paul Leisse Rafael Santiago
 Alejandro Mondolfi

CONSEJO DE LA ORDEN A

LA DOCENCIA PEDIÁTRICA

"DR. MANUEL GORDON FAJARDO"

Humberto Gutiérrez Juan Félix García
Jesús Velásquez Rojas Francys Sánchez
 Gloria Mora de Sánchez

CONSEJO DE LA ORDEN A

LA INVESTIGACIÓN PEDIÁTRICA

"DR. HERNÁN MÉNDEZ CASTELLANO"

Mercedes de Materan Maria Tomat
 Belén Salinas Maritza Landaeta
 Keila Paz

CONSEJO DE LA ORDEN AL MÉRITO

"DR. GUSTAVO H. MACHADO"

Nelson Orta Sibú Juan Marcano
Gladys Perozo de Ruggeri Alberto Bercowsky
 Amadeo Leyba José Luis Peroza

CONSEJO DE LA ORDEN AL MÉRITO

"DRA. LYA IMBER CORONIL"

Mercedes E. López de Blanco Gladys Velásquez
 Michelle López José Francisco
 Rafael Narváez Ramos Issis Lunar

COMITÉ MANEJO DOLOR PEDIÁTRICO

María Carolina Kamel Gloria Quiroz

COMISIÓN ENFERMEDAD CELÍACA

Georgette Daoud Ma. Natividad Pérez de Rodriguez
 Maritza Vilachá Elizabeth Dini
 Coromoto Livinalli Danny Rincones

COMISIÓN INFECCIONES HOSPITALARIAS

Lisbeth Aurenty Diana López
 Aracelis Valera Francisco Valery

COMITÉ DESATRE

Huniades Urbina Medina Livia Machado
 María Alejandra Rosas Marinés Vacamphenoud
 Salvatore Ferraro

COMISIÓN DE REANIMACION CARDIOPULMONAR (RCP)

Huniades Urbina Medina María José Castro
 Pablo Pacheco Mauricia Hernández
 Aura David Valentina Azócar
 Ana C. González Margarita Melero



ARCHIVOS VENEZOLANOS DE PUERICULTURA Y PEDIATRÍA

NORMAS PARA LA PUBLICACIÓN DE TRABAJOS EN LA REVISTA ARCHIVOS VENEZOLANOS DE PUEERICULTURA Y PEDIATRÍA

Fecha de revisión: marzo 2009
Directora: Dra. Michelle López.
Dirección: Sociedad Venezolana de Puericultura y Pediatría,
Urb. La Castellana, Av. San Felipe,
Entre 2ª Transversal y calle José Ángel Lamas, Centro
Coinasa, Mezzanina 6, Caracas, Venezuela.
Teléfonos: (58) (0212)263.73.78 / 26.39.
Fax: (58) (0212)267.60.78. e-mail: svpediatria@gmail.com
Página Web: www.pediatria.org

INTRODUCCIÓN:

La Revista "Archivos Venezolanos de Puericultura y Pediatría" (AVPP) es el órgano oficial de divulgación de la Sociedad Venezolana de Puericultura y Pediatría (SVPP). Su objetivo fundamental es la publicación de trabajos científicos (originales, de revisión, casos clínicos, cartas al editor, informes técnicos y otros), relacionados con las áreas de competencia de la Pediatría. Igualmente, la SVPP publica suplementos en forma de: a) monografías sobre temas de actualización en Pediatría que, generalmente, son aportados por los diferentes capítulos y Consejos Nacionales de la SVPP; b) libro de resúmenes de conferencias y trabajos libres presentados en los Congresos Nacionales de la SVPP.

REQUISITOS GENERALES:

Enviar anexa al trabajo científico, una comunicación rigurosa al Editor, la cual deberá contener lo siguiente:

- Solicitud de la publicación de dicho manuscrito
- Aceptación de todas las normas de publicación de la revista.
- Información acerca de publicaciones previas del manuscrito, ya sea en forma total o parcial (incluir la referencia correspondiente en el nuevo documento), así como el envío a cualquier otra revista médica.
- Una declaración de relaciones financieras u otras que pudieran producir un conflicto de intereses.
- Una declaración donde se señale que el manuscrito ha sido leído y aprobado por todos los autores, y el acuerdo entre los mismos sobre el orden en que deben aparecer, cumpliendo con los requisitos de autoría explícitos en las normas de Vancouver 2006, la cual debe ser firmada por el autor principal y por todos los coautores.

En los artículos originales y en los casos clínicos, luego del nombre y apellido del autor o de los autores, se debe colocar si dicho trabajo fue objeto de un reconocimiento en un Congreso u otro evento científico (Ejemplo: Primer Premio Póster en el LIV Congreso Nacional de Pediatría, 2008).

Para la publicación de artículos científicos en la Revista AVPP, se deben cumplir los requisitos uniformes para manuscritos, enviados a las Revistas Bio-médicas del Comité

Internacional de Editores de Revistas. Las secciones básicas del artículo de revisión son: - página inicial, -resumen, (en español y en inglés) -introducción, -texto, -referencias bibliográficas. Requisitos de uniformidad para manuscritos enviados a revistas biomédicas están disponibles en el siguiente enlace: <http://www.metodo.uab.es/enlaces/>

Última revisión de la traducción: 10 de marzo de 2007

- Todas las partes del manuscrito deberán imprimirse a doble espacio, con fuente Times New Roman de tamaño 11.
- Enviar al Comité Editorial de la Revista AVPP, original y dos (2) copias del trabajo en físico, una copia en formato electrónico (CD). Asimismo, deberá enviarse una copia a la dirección electrónica de la SVPP (svpediatria@gmail.com) Todas las páginas deben estar numeradas y cada sección o componente comenzará en página aparte.
- La estructura del artículo será la siguiente: - Portada (título y autores), Resumen en español e inglés (Summary), - Palabras clave (en español e inglés), - Introducción, - Métodos, -Resultados, -Discusión, -Agradecimientos y Referencias.

PORTADA:

La portada es la página número uno, la cual debe contener:

- Título en español e inglés, conciso con toda la información que permita la recuperación electrónica del artículo con un máximo de 15 palabras. Se sugiere enunciar en primer lugar el aspecto general y en segundo lugar el aspecto particular. Ej: se prefiere "Hipoglicemia neonatal refractaria como presentación de déficit parcial de Biotinidasa" a "Déficit parcial de Biotinidasa. Presentación de un caso clínico".
- Autores: Nombres y apellidos completos, especificando el orden de aparición de los autores, cargos institucionales, nombres y direcciones de las instituciones. Nombre, dirección postal, teléfono, fax y correo electrónico de quien recibirá la correspondencia.
- Encabezamiento de página o título abreviado (menos de 40 caracteres).

RESUMEN Y PALABRAS CLAVE:

- La segunda página debe contener un resumen estructurado no mayor de 250 palabras, con las siguientes secciones: -introducción, objetivos, métodos, -resultados, - y - conclusiones.
- Debe reflejar con exactitud el contenido del artículo y recalcar aspectos nuevos o importantes del estudio, o de las observaciones. Debe anexarse resumen traducido al inglés precedido de la palabra Summary



ARCHIVOS VENEZOLANOS DE PUERICULTURA Y PEDIATRÍA

y acompañado por palabras clave (Key Words).

a) Palabras clave: 3 a 6 palabras clave que permitan captar los temas principales del artículo, para lo cual se recomienda el uso de la lista “Medical Subject Headings” (MESH) del Index Medicus, los Descriptores en Ciencias de la Salud (DECS) y la clasificación de enfermedades de la OMS, o de los anuarios de epidemiología y estadísticas vitales del Ministerio del Poder Popular para la Salud (MPPS)

INTRODUCCIÓN:

- Enunciar el problema y su justificación (importancia), los antecedentes de importancia del estudio y el objetivo o hipótesis de la investigación. Se sugiere limitar la extensión a tres (3) páginas.

MÉTODOS:

Se deben precisar con detalle los siguientes aspectos:

- Diseño de investigación: tipo de estudio, años y lugar en los cuales se realizó el estudio.
- Selección y descripción de los participantes del estudio. Consideraciones éticas.
- Información técnica que identifique los métodos, los aparatos y los procedimientos.
- Describir los métodos estadísticos, incluyendo el nivel de significancia utilizado.

RESULTADOS:

- Presentarlos en una secuencia lógica, dando primero los resultados principales o más importantes.
- Limite los cuadros y figuras al número necesario para explicar el argumento del artículo y evaluar los datos en los cuales se apoya. Se sugiere limitar el número total de cuadros y figuras a 6. Queda a decisión del autor distribuir libremente este número entre cuadros y figuras.
- No describir en el texto todo el contenido de los cuadros y figuras.
 - El (los) autores debe redactar los resultados en tiempo verbal pasado y en tercera persona, sin personalizar.
 - No duplicar la información presentada en cuadros y en figuras.
 - Los resultados propios presentados en cuadros o en figuras no llevan Fuente Por ejemplo Fuente: cálculos propios o bien, el título del trabajo).
 - El título de cada cuadro debe colocarse en la parte superior del mismo y el de las figuras en la parte inferior de la misma; en ningún caso deben colocarse siglas o abreviaturas.
 - Cuando se presenten pruebas estadísticas, la información no debe limitarse a decir si una determinada diferencia resultó significativa o no; se requiere colocar el p-valor.
 - Evitar uso no técnico de términos estadísticos

como “azar” (que implica un dispositivo de aleatorización), “normal”, “significativo”, “correlaciones” y “muestra”.

DISCUSIÓN:

- Hacer énfasis en los aspectos nuevos e importantes del estudio y en las conclusiones que se derivan de ellas.
- Relacionar los hallazgos obtenidos con otros estudios y con los objetivos de la investigación. Abstenerse de colocar en esta sección cifras absolutas ni porcentajes descritos en los resultados, sólo se requiere la interpretación de los mismos.
- Señalar las limitaciones del estudio y plantear sugerencias para nuevas investigaciones.
- Evitar hacer afirmaciones rotundas y conclusiones no avaladas por los resultados. Tampoco deben mencionarse aspectos que no fueron investigados en el estudio.

REFERENCIAS:

- Las referencias deben aparecer al final del artículo, escritas a doble espacio.
- Enumerar en forma consecutiva, siguiendo el orden de aparición en el texto. Verificar que la referencia coincida correctamente con la cita en el cuerpo del artículo.
- Identificar las referencias en el texto, tablas y figuras con números arábigos, entre paréntesis.
- Las referencias citadas solamente en los cuadros o figuras se numerarán siguiendo la primera mención que se haga de ese cuadro o figura en el texto.
- Los títulos de las revistas se abreviarán según el estilo del Index Medicus. La lista se puede obtener en el sitio Web: <http://www.nlm.nih.gov>.
 - La estructura interna de cada referencia debe estar ajustada a las Normas de Vancouver vigentes: <http://www.metodo.uab.es/enlaces/>
 - Abstenerse de colocar referencias que no se haya consultado.
 - En caso de que se haya tomado una referencia de otra u otras publicación(es), debe ir a la fuente original, a menos que se trate de una referencia histórica o que la misma se encuentre escrita en un idioma de uso poco accesible en Venezuela. (Vague 1958. Citado en: ...)

• EJEMPLOS DE REFERENCIAS:

1. Artículo de revista (Enumerar los primeros seis autores y añadir la expresión et al). Nweihed L, Moreno L, Martín A. Influencia de los padres en la prescripción de antibióticos hecha por los pediatras. Arch Venez Puer Ped 2004; 65:21-27.
2. Libros y otras monografías: Izaguirre-Espinoza I, Macías-Tomei C, Castañeda-Gómez M, Méndez Castellano H. Atlas de Maduración Ósea del



ARCHIVOS VENEZOLANOS DE PUERICULTURA Y PEDIATRÍA

- Venezolano. Primera edición. Edit. Intenso Offset. Caracas 2003, 237p.
3. Capítulo de Libro: Baley JE, Goldfarb J. Infecciones Neonatales. En: M.H. Klaus, A.A. Fanaroff, (editores). Cuidados del Recién nacido de alto riesgo. 5ª Edición. Mc Graw- Hill Interamericana. México 2.002. pp. 401-433.
 4. Trabajos no publicados: Tian D, Araki H, Stahl E, Bergelson J, Kreitman M. Signature of balancing selection in Arabidopsis. Proc Natl Acad Sci U S A. En prensa. 2002.
 5. Material electrónico:
 - Artículo de revista en Internet: Abood S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. Am J Nurs : [serie en Internet]. [citado 12 Ago 2002]; [aprox. 3 p.]. Disponible en: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htm>.
 - Monografía en Internet: Foley KM, Gelband H, editors. Improving palliative care for cancer: [monografía en Internet]. [citado 9 Jul 2002]. Disponible en: <http://www.nap.edu/books/0309074029/html/>.
 - Página principal de un sitio Web: Cancer-Pain.org [homepage on the Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources, Inc.; c2000-01 [actualizado 16 May 2002; citado 9 Jul 2002]. Disponible en: Available from: <http://www.cancer-pain.org/>.
 - Página Web de un sitio Web: American Medical Association [homepage on the Internet]. Chicago: The Association; c1995-2002: [actualizado 23 Ago 2001; citado 12 Ago 2002]. [aprox. 2 pantallas]. Disponible en: <http://www.amaassn.org/ama/pub/category/1736.html>.

FOTOGRAFÍAS:

- Enviar las fotografías digitalizadas en blanco y negro, a una resolución de 300 DPI en formato TIFF o EPS, a un tamaño mínimo de 10 cms ancho por la altura que obtenga la foto, o realizar un PDF a máxima calidad, en archivos apartes al archivo de Word. (No insertar imágenes en Word).
 - Las fotos deben ser identificadas con la siguiente información: Figura - número - título o nombre. Ejemplo: Figura 1.- Estudio inmunohistoquímico. (Por favor indicar en el texto la figura que corresponda).
 - Debido a la connotación legal que puede tener la plena identificación de una persona, especialmente su cara, deberá anexarse la autorización del representante legal. Si es imposible, el autor asumirá por escrito, ante el Comité Editorial, la responsabilidad del caso y sus consecuencias legales.
- Serán aceptadas por el Comité Editorial, las fotografías a color que sean indispensables para afianzar el diagnóstico, según la patología o el tema en estudio.

UNIDADES:

Se usará el Sistema Internacional (SI) de unidades de medida para las unidades y abreviaturas de unidades. Ejemplos: s para segundo, min para minuto, h para hora, l para litro, m para metro, kDa para kilodaltons, 5mM en lugar de 5x10⁻³, M o 0.005 M, etc.

ABREVIATURAS:

Deben evitarse las abreviaturas o usarse lo menos posible. Si se van a usar, deben ser definidas cuando se mencionen por primera vez. No deben aparecer abreviaturas en el título, y, si fuera posible, tampoco en el resumen.

ARTÍCULO DE REVISIÓN:

El artículo de revisión facilita la actualización y revisión de un aspecto científico, realizado por especialistas en el tema: ofrece al lector interesado una información condensada sobre un tema, realiza interpretaciones y adelanta explicaciones en tópicos médicos.

El artículo requiere de, al menos, 40 referencias de los últimos años, con prioridad de los últimos cinco (5). En caso de que esto no sea posible, deben especificarse las razones (tópicos muy poco frecuentes o muy poco investigados previamente). El texto deberá expresar con claridad las ideas a ser desarrolladas, y tratará de transmitir un mensaje útil para la comprensión del tema central del artículo de revisión.

Las secciones básicas del artículo de revisión son: - página inicial, -resumen, (en español y en inglés) -introducción, -texto, -referencias bibliográficas.

La estructura del texto puede variar de acuerdo al alcance del mismo. Así, por ejemplo, en una revisión descriptiva de una enfermedad, la secuencia más apropiada es: - introducción, -etiología, -patogenia, -manifestaciones clínicas, -hallazgos de laboratorio, -tratamiento, -prevención o pronóstico. Si se va a revisar sólo un aspecto, por ejemplo, el tratamiento de la enfermedad, el texto tendrá las siguientes secciones: -introducción, -tratamiento establecido, -nuevas formas de tratamiento, -perspectivas terapéuticas.

La discusión del tema también puede plantearse de lo general a lo particular; por ejemplo, en un nuevo tratamiento, las secciones serán: -introducción, -efectos sistémicos del medicamento, -efectos en sistemas específicos: cardiovascular, renal, neurológico y cromosómico.

El autor o los autores de un artículo de revisión debe plasmar su interpretación crítica de los resultados de la revisión bibliográfica, con claridad y precisión, y dejar siempre la inquietud sobre aquellos tópicos del tema que requieren más o mejor investigación.

La extensión de los artículos de revisión no debe ser mayor de 6000 palabras, excluyendo las referencias.



ARCHIVOS VENEZOLANOS DE PUERICULTURA Y PEDIATRÍA

CASO CLÍNICO:

El objetivo del reporte de un caso clínico es hacer una contribución al conocimiento médico, presentando aspectos nuevos o instructivos de una enfermedad determinada. Los casos clínicos considerados usualmente para un informe son aquellos que cumplen algunas o varias de las siguientes condiciones:

- Están relacionados con una enfermedad nueva o poco frecuente.
- Muestran alguna aplicación clínica importante.
- Ayudan a aclarar la patogénesis del síndrome o de la enfermedad.
- Muestran una relación no descrita previamente entre dos enfermedades.
- Describen una complicación de algún tratamiento o fármaco.
- Dan ejemplo de un enfoque práctico y novedoso para el diagnóstico y el manejo de una enfermedad.
- Representan aspectos psicosociales esenciales en el enfoque, manejo, o prevención del problema o enfermedad.

Algunos casos clínicos son ilustrativos de síndromes comunes, los cuales no son todavía muy reconocidos por el médico o el profesional de salud; pueden ilustrar también algún síndrome de baja prevalencia pero de gran importancia, o pueden emplearse para la enseñanza de alguna área de la medicina o de la salud.

Las secciones básicas del reporte del caso clínico son: resumen (en español e inglés), introducción, presentación del caso, discusión, y referencias.

El resumen debe ser corto, concreto, fácil de leer (entre 100 y 150 palabras). Debe describir los aspectos sobresalientes del caso y por qué amerita ser publicado. La introducción da una idea específica al lector del tópico que representa el caso clínico y sustenta con argumentos (epidemiológicos y/o clínicos) el por qué se publica, su justificación clínica o por sus implicaciones para la salud pública. Aquí está implícita una revisión crítica de la literatura sobre otros casos informados.

La presentación del caso es la descripción cronológica de la enfermedad y la evolución del paciente. Ello incluye la sintomatología, la historia clínica relevante, los resultados de exámenes o pruebas diagnósticas, el tratamiento, y el desenlace (mejoría, falta de respuesta, o muerte). Si se usan pruebas de laboratorio poco usuales se deben incluir los valores normales entre paréntesis. Si se mencionan medicamentos se debe usar el nombre genérico y las dosis utilizadas. Para proteger la confidencialidad del paciente se omite el nombre (o se colocan sus iniciales), y el número de historia clínica.

En la discusión, se hace un recuento de los hallazgos principales del caso clínico, se destacan sus particularidades o contrastes. Se debe sustentar el diagnóstico obtenido por el autor con evidencia clínica y de laboratorio, y las limitaciones de estas evidencias. Se debe discutir cómo se hizo el diagnóstico diferencial, y si otros diagnósticos fueron descartados adecuadamente. El caso se compara con otros reportes de la literatura, sus semejanzas y sus diferencias. Se mencionan las implicaciones clínicas o sociales del caso o problema presentado. Generalmente hay al menos una conclusión, donde se resalta alguna aplicación o mensaje claro relacionado con el caso. No se debe hacer generalizaciones basadas en el caso o casos descritos.

La extensión de los reportes de casos clínicos no debe ser mayor de 2000 palabras, excluyendo las referencias

CARTAS AL EDITOR:

El Comité de Redacción, recibe cartas de lectores que quieran expresar su opinión sobre trabajos publicados. Estas deben tener una extensión máxima de dos cuartillas (500 palabras) y deben acompañarse de las referencias bibliográficas que fundamenten sus opiniones. Serán enviadas a los autores de los trabajos y publicadas ambas según decisión del Comité Editorial.

INFORMACIÓN PARA LOS SUSCRIPTORES:

Precios de la suscripción:

a) Miembros solventes: Sin costo

b) Miembros no solventes: BsF. 15,00 cada número
BsF. 56,00 por los cuatro (4) números anuales.

Para mayor información, favor comunicarse con la Sociedad Venezolana de Puericultura y Pediatría

Telf.: (0212) 263.7378 / 2639 Fax: (0212) 267.6078

Correo electrónico: svpediatria@gmail.com

INFORMATION FOR SUBSCRIBERS

Annual Subscription Rates: USA Libraries and Institutions: US\$ 15,00. For all other countries, mail charges will be added.

Subscription orders shall be sent to the following address: Archivos Venezolanos de Puericultura y Pediatría. Apartado 3122 Caracas 1010-A Venezuela.

Checks should be made out to "Sociedad Venezolana de Puericultura y Pediatría".

DISCURSO PRONUNCIADO POR EL DR ARMANDO ARIAS EN EL ACTO INAUGURAL DEL LVII CONGRESO DE PEDIATRÍA. MARACAIBO. SEPTIEMBRE 2011

Buenas noches,

Dra. Gloria Yamín de Barboza, epónima de este congreso, Dra. Joalice Villalobos, presidente de Filial Zulia, Dr. Huniades Urbina, presidente de Comisión científica, compañeros de la Junta Directiva Central, señores ex presidentes de SVPP, señores presidentes de 22 filiales que conforman el consejo nacional, miembros de la filial Zulia, distinguidos invitados internacionales, invitados especiales, señoras y señores.

Maracaibo tierra generosa y acogedora, cuna de grandes médicos, de excelentes músicos, con un folklore tan amplio como su geografía, abre nuevamente sus fronteras para que los pediatras venezolanos asistan a la realización del gran evento científico nacional: el LVII CONGRESO VENEZOLANO DE PEDIATRÍA, durante los días 04 al 09 de Septiembre.

Nuestra epónima de este año, es la DRA. GLORIA YAMÍN DE BARBOZA, pediatra de dilatada trayectoria, con una maravillosa labor científica y humana, dedicada a la promoción de los derechos de niños y adolescentes, siendo ejemplo permanente a seguir en la atención integral del niño maltratado y en la defensa de la familia como base fundamental para su adecuado desarrollo psicomotor. Docente excepcional que ha dejado huella indiscutible no solo en su querido Hospital JM de los Ríos, sino en toda la pediatría nacional, ya que su profesionalismo, ética y constancia serán siempre marcas personales que la caracterizan ante los que la conocen y ante las nuevas generaciones de pediatras. Como dice el colega Roberto Fasciani, en su libro, *Pediatras de Venezuela*, la Dra. Gloria Yamín de Barboza, impuso una forma yaminiana de ejercer la pediatría, y se refería, cito: “un modelo de hacer pediatría, basado en los principios académicos y profesionales y la fortaleza de esta doctrina es la capacidad amplia y diversa para resolver la mayoría de los casos dentro de sus propios conocimientos y sin abuso de las especialidades afines” fin de la cita

Para llevar a cabo este congreso, se ha realizado un trabajo organizativo arduo pero gratificante, tanto la Junta Directiva Central, la filial Zulia y en especial la Comisión Científica se han esmerado en preparar un programa científico, con la mayor actualidad posible, apegado a la realidad epidemiológica del país y a las necesidades de actualización médica de nuestros agremiados. Contaremos con invitados nacionales de reconocido prestigio, que tratarán tópicos de las diferentes áreas relacionadas con la pediatría y con 17 invita-

dos internacionales, tanto de América como de Europa, quienes avalan la proyección y relevancia internacional de este magno evento pediátrico.

Queremos ofrecer un especial agradecimiento a la industria farmacéutica y al resto de las casas comerciales, que no dudaron en invertir en este evento, dándonos un apoyo incondicional y ético, que permitió realizar con éxito este congreso, igualmente a Congrex, empresa que como todos los años realiza una labor callada, consecuente, eficiente e impecable que permite lograr los objetivos planteados en este evento.

En el precongreso realizado el día de ayer, se realizaron actividades dirigidas a otros profesionales de salud y a la comunidad: Taller de control de infecciones asociadas al cuidado de la salud, Taller para docentes, Taller para padres y cuidadores de niños con Diabetes, Taller teórico práctico de crecimiento y desarrollo, además el día sábado posterior al congreso como todos los años se llevará a cabo una actividad comunitaria de atención médica y recreativa a niños de Comunidad Wayu, en conjunto con la Fundación Wayu-Taya, que dirige la actriz venezolana Patricia Velásquez.

La SVPP, como sociedad científica, mantiene durante todo el año, las actividades de educación médica continua, como objetivo fundamental en la actualización permanente de sus agremiados, reconocemos que cada vez es mas difícil para los pediatras asistir a este evento nacional, por lo que desde hace varios años se hacen las jornadas regionales, como una forma de acercar la educación médica a los pediatras de las diferentes filiales, ya que es esencial para el médico y especialmente para el pediatra, mantener un proceso continuo de aprendizaje, actualizando conocimientos, como una manera de innovar positivamente en su práctica diaria, estando de acuerdo con la Dra. Gloria Yamín de Barboza, cuando dice, cito: “si no asumimos el compromiso de innovar, estamos confinados a la mediocridad, fin de la cita.

Innovar, no es solamente aprender nuevas cosas, sino corregir los conceptos y actitudes erradas, afianzar lo bueno de nuestros conocimientos y nuestra conducta, siempre manteniendo como premisa fundamental que ejercemos para y por la salud integral de nuestros niños y adolescentes, y por ello no debemos olvidar enseñanzas de nuestros maestros que nos hacían llamados para mantener nuestra integridad y ética, algunos de los cuales cito:

El Dr. José Luis Peroza, ex epónimo de Congreso nacional dice, cito: “El pediatra como médico adquiere do-

minio sobre la vida, pero también una serie de obligaciones en el campo ético y social y en su compromiso comunitario debe planificar acciones y lograr la participación de la gente en busca de soluciones a los problemas, entre ellos los de salud, para mayor beneficio colectivo” fin de la cita

Y luego nos recuerda la necesidad de una visión integral del niño cuando dice, cito: “Pensar y actuar considerando al niño en su totalidad implica el conocimiento sobre el, su familia y su medio ambiente, es situarlo en toda su dimensión humana como individuo como organismo y como ser social, porque el niño es una unidad biopsicosocial en crecimiento, en estrecha relación con su medio ambiente: familia, escuela y comunidad en general, bajo la influencia de valores conductuales, socioeconómicos, morales y culturales”

Para terminar, nos hace un llamado a través de su bella prosa, diciendo, cito: “Hay que honrar a la familia y cultivar al niño. Los niños son tierra fértil para sembrar conciencia, en sus manos nos jugamos el destino social de un país, que aun espera por su hora, entre minutereros de angustia y horarios de esperanza” fin de la cita

En esta búsqueda de la excelencia en la atención pediátrica, debemos seguir manejando valores humanos fundamentales, que nos harán mejores médicos y mejores consejeros de la familia del niño, esto nos lo advierte la Dra. Yamín, cuando nos dice, cito: “pediatras, mantengan su honestidad por encima de todo, no anteponiendo intereses económicos, políticos o grupales que puedan lesionar la asistencia integral de los niños que les confían. De esta manera obtendrán satisfacciones y tranquilidad de conciencia”

Estamos conscientes que la formación académica y profesional, junto con la actualización médica permanente, la atención humanizada, integral y ética son parte esencial de la práctica pediátrica, pero también reconocemos que la carencia de insumos y equipos, el deterioro de nuestros centros de salud, la violación permanente de los derechos de niños y adolescentes, en el área social y de salud, por parte de quienes tienen el deber de proteger estos derechos, impiden que nuestros esfuerzos se traduzcan en una atención holística, integral y que fomente una calidad de vida adecuada para muchos de nuestros niños y adolescentes, sobre todo de los que aún no tienen acceso a los servicios de salud y de protección individual y familiar.

La situación social, política y económica que vivimos actualmente, ha obligado a nuestros médicos jóvenes a emigrar, buscando nuevos y mejores horizontes, donde sean respeta-

dos como nos lo merecemos los médicos venezolanos, les reconocemos sus derechos y comprendemos su intención, pero también estoy seguro que los que nos quedamos (jóvenes y menos jóvenes), seguiremos luchando, como lo sabemos hacer, haciendo más y mejor pediatría, promoviendo los derechos de niños y adolescentes y luchando por una atención de calidad y fomentar una mejor calidad de vida a nuestros pacientes, con la frente en alto, porque hacemos buena pediatría y hacer buena pediatría es consolidar el futuro de niños y adolescentes y esto significa hacer patria

En los tiempos actuales adquieren gran relevancia en el ejercicio de nuestra profesión situaciones que afectan nuestro ejercicio profesional, como la falta de recursos técnicos, humanos y de tiempo, que son una constante, exigiéndonos fortalecer nuestra astucia para cumplir eficientemente con nuestras tareas. Hemos visto con profunda preocupación como, además de la disminución de los ingresos, la desacreditación del profesional, han aumentado injustamente los juicios de mala praxis, con una rapidez procesal que quisiéramos que se cumpliera igual en la lucha contra la corrupción y la delincuencia de cuello blanco. Por eso debemos reflexionar en nuestra práctica pública y privada, porque es importante protegernos no solo de las circunstancias externas, sino también mirar dentro de nosotros mismos y recordar que somos seres terrenales, eliminando la ilusión de que podemos hacerlo todo y donde la humildad sea un valor esencial en nuestra atención médica, y no olvidar que nuestra meta es lograr la atención pediátrica con equidad y ética, convencidos que solo así lograremos un futuro mejor

Aunque se han hecho esfuerzos para mejorar la salud colectiva, nuestros indicadores de salud aún no son satisfactorios, las tasas actuales de mortalidad infantil y materna, el desempleo que genera pobreza, las cifras de paludismo, VIH/SIDA en jóvenes y adolescentes y la ineficiente protección del ecosistema nos hacen pensar que difícilmente cumpliremos con los objetivos del milenio, compromiso que asumimos como país, para lograr en el 2015, además de esto se nos cierne como una espada de Damocles en nuestras cabezas, la terrible enfermedad de este siglo: la inseguridad y la violencia, de las cuales sus consecuencias, ya ocupan un triste lugar entre las primeras causas de muertes y discapacidades de nuestros niños y adolescentes, ya la inseguridad no solo deja sin padres a las familias, ya está dejando a los padres sin hijos y sin esperanzas.

Como sociedad científica estamos dispuestos a establecer

lazos de cooperación técnica para unir esfuerzos y contribuir a disminuir los indicadores de salud deficientes, con estrategias que no sean paños calientes (como creaciones de nuevos ministerios), que tratan las consecuencias, sino que traten las causas, como son la seguridad social, alimentaria, económica, educativa, sanitaria, familiar que vuelvan a dibujar sonrisas de esperanza y podamos tener niños y jóvenes de mirada y voluntad limpias, que tengan conocimiento de amaneceres más que de marcas de zapatos, que sepan de solidaridad más que de modelos de carros y apariencias, para trabajar en una Patria que a pesar de todas las ambiciones, aún sigue siendo uno de los rincones más hermosos de este planeta

Y es en estos momentos de crisis económica, social y política, que los médicos y en especial las nuevas generaciones de médicos, debemos demostrar con ética, honestidad,

con un trabajo eficiente aunque mal remunerado y poco reconocido por las autoridades de salud, que estamos dispuestos a seguir construyendo un país plural, incluyente, democrático y con cabida para todos los que queremos seguir viviendo en este generoso país y seguir siendo buenos médicos y excelentes pediatras, porque como dice Carlos Torres Bracho, cito: “ejercer la medicina en Venezuela en estos tiempos, en hospitales y ambulatorios desmantelados, carentes de medicina y material médico quirúrgico, con la permanente descalificación e insultos del alto gobierno, exponiendo la seguridad personal en el trabajo, acosados permanentemente con salarios miserables y aun así prestarles la mejor asistencia a quienes acuden en busca de alivio a sus dolencias, nos convierten en los mejores médicos del mundo”

Buenas noches y muchas gracias

DISCURSO PRONUNCIADO POR LA DRA. GLORIA YAMÍN DE BARBOZA
EN EL ACTO INAUGURAL DEL LVII CONGRESO DE PEDIATRÍA.
MARACAIBO. SEPTIEMBRE 2011

Al ser enterada de mi designación como Epónima del LVII Congreso Venezolano de Pediatría, me detuve a reflexionar, luego de superada la sorpresa inicial que me produjo el anuncio, sobre el significado que tal reconocimiento tendría para mi persona, con las consecuencias y obligaciones que contraería, al ser honrada en forma tan generosa por los Directivos de la Sociedad.

Entonces, pasé del halago que ocurre en todo ser humano cuando se es reconocido por otros, máxime si ello acontece en forma espontánea, a sentir sobre mis espaldas el peso de una tremenda responsabilidad, ya que he considerado que cualquier tipo de distinción de que fuese objeto mi persona, crearía automáticamente mi compromiso ineludible con los fundamentos en que se sustenta la Sociedad de Pediatría y a los que yo estaría obligada a dar fiel cumplimiento en forma respetuosa y ostensible.

Es decir, desde mi punto de vista, si se considera que tengo los suficientes méritos para ser honrada con tan distinguida nominación, de igual manera, debo honrar y darle lustro a esa mención, enriqueciéndola hasta donde me sea posible, evitando disminuirla o empequeñecerla, pues con ello defraudaría a los colegas de reconocida capacidad médica que a bien tuvieron distinguirme con esa escogencia. En ese sentido, me siento motivada a expresar a los Miembros de la Junta Directiva anterior, presidida por el Dr. Huiñades Urbina-Medina y a la Junta Directiva actual presidida por el Dr. Armando Arias Gómez, que me seleccionaron, mi mas profundo reconocimiento, por cuanto ser Epónimo significa mucho más de lo que habitualmente pueda leerse fríamente en las letras y palabras de una comunicación. Mi agradecimiento es aún mayor, pues llega no en el momento en que ejercía mis labores asistenciales como Jefe de Servicio del Hospital de Niños J. M. de los Ríos, y docente del post-grado, sino después de algunos años, en los que solamente me he ocupado de un aspecto de la medicina.

Deseo también expresar mi gratitud a mi entrañable amigo y compañero de trabajo en el Hospital de Niños J. M. de los Ríos durante mi trayectoria hospitalaria, Dr. Ramón Jaimes Agüero, profesional brillante, Coordinador General y Organizador de la mayoría de los cursos universitarios de post-grado de nuestro hospital, por la semblanza que ha realizado de mi persona, en la cual tal vez movido por el mutuo afecto que nos profesamos, ha interpretado muy favorablemente aspectos de mi vida y exagerado generosamente mis cualidades.

A mi querida y dilecta alumna de post-grado, Dra. María Mercedes Castro, quien ha tenido la gentileza de leer la sem-

blanza escrita por el Dr. Ramón Jaimes Agüero y que ha sido Médica Adjunta de mi Servicio, co-autora de varias de mis publicaciones y compañera de responsabilidades en la Junta Directiva de la Fundación Oficina de Denuncia del Niño Maltratado (FONDENIMA), mi cariñoso agradecimiento.

De igual manera debo dar las gracias más sinceras al Dr. Roberto Fasciani, uno de mis inteligentes y talentosos antiguos alumnos de post-grado, por la autoría del libro que sobre aspectos de mi vida ha realizado, y que ha sido un laborioso, cuidadoso y exhaustivo trabajo, en el que ha dedicado muchas horas de su valioso tiempo, en investigaciones, entrevistas, recopilación de datos, diligencias de edición y patrocinio, libro en el que no ha escatimado elogios inmerecidos sobre mi actuación como médico y como ser humano.

Al Dr. Jaime Barboza, mi esposo, cuya familia paterna es de esta tierra zuliana, pediatra como yo, mi compañero desde el inicio de mi carrera y quien me ha ayudado y aconsejado a lo largo de toda mi vida personal y profesional, le reitero mi amor de siempre.

Ser Epónima tiene para mí, un contenido simbólico que permite atribuirle a una persona, el ser capaz de orientar, de establecer conductas, de ser un ejemplo a seguir, de ser trascendente, y todo ello configura una tarea tan grande que, como dije antes, gravita sobre mis hombros desde el mismo momento en que la recibí y acepté.

Cuando fui notificada por el Dr. Huiñades Urbina-Medina, entonces Presidente de la Sociedad de Puericultura y Pediatría, cumplía para ese entonces labores como Presidenta de la Oficina Nacional de Denuncia del Niño Maltratado (FONDENIMA), organización que opera dentro de las paredes del Hospital de Niños J. M. de Los Ríos. En esta institución he tenido oportunidad de profundizar en un terreno que la mayoría de los pediatras desconocemos; pero permítanme decirles, que después de haber permanecido ocupada durante varios años en los pormenores de esa patología social, puedo comunicarles que es una entidad que contiene todos los elementos que hemos aprendido en las aulas universitarias dentro de la patología médica y en especial la pediátrica; pero donde extrañamente la etiología no corresponde a un germen bacteriano, sino en forma contranatura, a otro ser humano como agente causal. Esto le da una categorización especial porque es difícil detectar el factor agresivo y existe la posibilidad de que la causa sea de origen intrafamiliar, sin encontrarse una denuncia orientadora.

Ser Epónima me autoriza a insistir en que los médicos pediatras y, por ende, sus órganos rectores como la Sociedad

Venezolana de Puericultura y Pediatría, debemos velar siempre por una verdadera y no mediatizada salud infantil, pues es nuestro deber como lo indica la Organización Mundial de la Salud, que la misma es un derecho inherente a toda persona, sobre todo si es niño, por sus características de sometimiento y dependencia y en base a esto dice taxativamente que “la salud no es solo la ausencia de enfermedad, sino que además es un estado de bienestar bio-psico-social” del cual debe gozar todo individuo, cualquiera sea su condición económica, racial, etaria o de género.

Pero, ¿que pasa ahora en nuestro país? Se vive en un estado de crisis derivado de la falta de seguridad ante una violencia incontrolada y desenfrenada, una crisis alimentaria con sus efectos lógicos en la desnutrición infantil, reaparición de patologías que se consideraban extinguidas, deficiencia en los programas de vacunación que ya ha traído graves consecuencias, una crisis habitacional por carencia de viviendas, agravada por hacinamiento familiar en refugios destinados a mal acoger a damnificados, una crisis en la escolaridad por el deterioro físico de las escuelas y lo mas grave, a mi juicio, la crisis hospitalaria por el déficit de medicamentos, materiales de estudio, daño a las edificaciones y aunque parezca increíble, déficit de médicos.

Este último aspecto debe destacarse cuando observamos que no se llenan las plazas disponibles para los cursos de post-grado, cuando antes eran disputadas. La salida al exterior de médicos eficientes recién egresados de nuestras acreditadas universidades, ha provocado un enorme vacío que no siempre se llena con médicos calificados, sino que por el contrario es fácil observar personal con deficiente formación académica y carencias en cuanto al ejercicio profesional se refiere. Pretender formar médicos y especialistas, sin haber cursado las materias elementales y sin tener contacto directo con los pacientes, es realmente irresponsable. A este respecto cabe repetir la estupenda frase de Guillermo Osler, que ya cité en discurso anterior y que dice textualmente lo siguiente: “Estudiar los fenómenos de la enfermedad, sin libros, equivale a navegar en el mar, sin cartas marinas, mientras que estudiar libros sin enfermos, equivale a no embarcarse”.

Tenemos así todo un escenario de calamidades que nos lleva obligatoriamente a preguntarnos: ¿cual es la población más susceptible de padecer bajo estas circunstancias de agresión? La respuesta es simple: la población ubicada en las edades extremas de la vida, pero sobre todo la infancia. Por ello, es una responsabilidad de los padres el cuidado inicial del niño, su correcta alimentación y seguimiento de su cre-

cimiento y desarrollo, además de inculcarles desde su más tierna infancia, valores esenciales para ellos comprensibles.

Es una obligación de los pediatras, no solo la prevención y la curación de las enfermedades, sino ser verdaderos líderes de la comunidad y como yo afirmaba hace unos cuantos años, en el acto de graduación de la promoción de pediatras que lleva mi nombre: “los pediatras deben hacer suyos los problemas sociales que rodean a la infancia de las clases desposeídas. No podrán ser indiferentes ante el niño desnutrido por carencia de alimentos, ante el niño en estado de abandono, ante el niño maltratado, ante el niño explotado, ante el niño que en vez de estar empleando sus juguetes los cambia por el cajón del limpiabotas, ante el niño que debe cuidar a otros niños aún más desvalidos, ante el niño recluido en instituciones no idóneas o ante el niño producto de uniones transitorias o inestables”.

Ahora yo insisto además en la importancia de los educadores. El aprendizaje de los niños desde sus inicios debe ser una tarea fundamental. Los docentes, desde el pre-escolar hasta terminado el primer ciclo en el sexto grado, deben poseer las condiciones idóneas y formación académica de calidad, para estar en capacidad de enseñar a sus alumnos lo que es sano, lo que es honradez, lo que es el amor filial y el reconocimiento a sus maestros, lo que es respeto al semejante y la convivencia pacífica y no permitir que se introduzcan en sus mentes en formación, ideas de antagonismos y proselitismos de embaucadores de oficio y modificadores de la historia, que lejos de dejar la simiente de lo que debe ser un correcto ciudadano en el futuro, ofrezcan, por el contrario, odio e irrespeto ante otras ideas no necesariamente compartidas, que llevarían a que en su porvenir sean seres egoístas, sin voluntad propia y fácilmente manipulables.

Los niños fueron creados para ser felices y necesitan ser educados para la paz y no para la confrontación, como se ha estado estimulando. No considero, que la elección de una educación donde se incorpora el elemento bélico como un aspecto formativo, sea lo adecuado para el niño. La UNICEF, ha expresado categóricamente, a este respecto, que repudia la noción del niño soldado.

Como corolario de estas consideraciones debemos tener presente que en primer lugar los padres, su familia y sus valores, son los que inicialmente otorgan a los niños el primer manto protector. En segundo lugar los pediatras que se encargan de la profilaxis y curación de los procesos patológicos que los amenazan, además de ser consejeros de los padres en cuanto a observación y cuidados de su crecimiento evolutivo, y en tercer lugar, los educadores deben continuar

con el aspecto formativo de su personalidad y orientación de sus conductas.

Así pues, los padres, los pediatras y los educadores, constituyen una triada que debe ser armónica para la obtención de futuros jóvenes y adultos comprometidos con los valores esenciales que debe tener el ser humano. De esta manera, los tres integrantes de esta triada, deben hacer suyos los postulados que para el anhelado bienestar de la infancia, propicia la Organización Mundial de la Salud.

Este Congreso Venezolano de Pediatría que hoy se inicia, en el que compartiremos enseñanzas y experiencias en pro del bienestar de nuestros niños, debe ser un aliciente más,

para continuar nuestra lucha por un mejor y merecido futuro para ellos.

Para concluir, debo expresar que dada la altísima calificación de los expositores, la calidad de los asistentes, el programa a desarrollar, la reconocida eficiencia de la Sociedad Venezolana de Puericultura y Pediatría como organizadora del evento, y la hospitalidad de esta bella y querida tierra zuliana, auguro el mayor de los éxitos a este Quincuagésimo Séptimo Congreso Venezolano de Pediatría.

Muchas gracias.

Dra. Gloria Yamín de Barboza.

DETERMINACIÓN DE PUNTOS DE CORTE PARA LA CIRCUNFERENCIA DE CINTURA A TRAVÉS DE CURVAS ROC EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA DE TRES REGIONES DE VENEZUELA EVALUADA EN EL SENACREDH *

Glida Hidalgo (1), Jessica Flores-Torres (1), Alfonso J. Rodríguez-Morales (1,2,3),
Edgar Vásquez (1), Wilmer Sánchez (1), Omaira Gollo (1), Carlos Albano (1),
Alejandro Rísquez (4)

Recibido: 07-07-2011
Aceptado: 30-08-2011

RESUMEN

Introducción: En el contexto del Segundo Estudio Nacional de Crecimiento y Desarrollo Humano de la República Bolivariana de Venezuela (SENACREDH), se establecen por primera vez dentro de valores oficiales y de representatividad nacional, curvas ROC para determinar puntos de corte para la circunferencia de cintura en población pediátrica. **Objetivos:** Determinar puntos de corte para la circunferencia de cintura, a través de curvas ROC, en población pediátrica. **Métodos:** Se evaluaron factores de riesgo para síndrome metabólico en 4.387 individuos de 5 a 19,99 años en las regiones: Centro Norte Costera, Orinoco y Andina (11 estados), los cuales representaron para la ponderación de los datos 1.066.864 habitantes. Con dichos datos se validaron en un modelo de regresión lineal múltiple las variables de mayor importancia que explican la circunferencia de cintura. Luego usándolas en conjunto como definitorias de riesgo para síndrome metabólico al tener más de una condición, se procedió a emplearlas como variable dependiente para generar curvas ROC y sus coordenadas con la circunferencia de cintura (CCI). **Resultados:** Del total de niños, niñas y adolescentes, 54,80% correspondió a varones y 45,20% a hembras. El promedio de la circunferencia de cintura fue 66,896 cm. ($\pm 10,49$ cm., rango 44,4 a 127,2 cm., $p_{25}=59,5$ cm., $p_{50}=65,7$ cm., $p_{75}=72,8$ cm.). Los valores de la media (\pm DE) de CCI se incrementaron con la edad, en ambos sexos, y se asociaron significativamente utilizando el modelo de regresión lineal múltiple, en los coeficientes, área grasa (ag) ($p<0,001$), HDL colesterol (hdl) ($p=0,005$), peso ($p<0,001$), triglicéridos (trig) ($p=0,004$), suma de pliegues (sdp) ($p<0,001$) e IMC (imc) ($p<0,001$). Se encontró con un solo factor el 35,6%, y el resto con más de un factor (39,7%). Se generaron 6 curvas ROC por edad y sexo, observando que los puntos de corte son consistentes con mayores valores en varones que en hembras y valores más altos a mayores edades. **Conclusión:** Estas primeras curvas ROC permiten establecer la base para la definición estandarizada de valores de circunferencia de cintura deseables y no deseables en la población de estudio y en forma preliminar a lo que se definirá para el país a la conclusión del SENACREDH (Diciembre 2011) y su publicación en 2012.

Palabras Clave: circunferencia de cintura, síndrome metabólico, curvas ROC, estudio poblacional, pediatría social, Venezuela.

DETERMINATION OF ROC CURVES FOR THE STUDY OF CUT-OFF LEVELS FOR WAIST CIRCUMFERENCE IN PEDIATRIC POPULATION OF THREE REGIONS OF VENEZUELA ASSESSED IN THE SENACREDH

SUMMARY

Background: In the context of the Second National Study on Human Growth and Development of the Bolivarian Republic of Venezuela (SENACREDH), for the first time and within official and nationally representative data, ROC curves have been established for waist circumference in a pediatric population. **Objectives:** Determine cut-off levels for waist circumference using ROC curves, in a pediatric population. **Methods:** Risk factors for metabolic syndrome were evaluated in 4,387 individuals, 5 through 19.99 y-old of the regions: North Central Coastal, Orinoco and Andean (11 states). They represented in the weight of data 1,066,864 pop. With those data a multiple linear regression model for those variables of higher importance explaining waist circumference, was validated. Then, using them jointly as defining for metabolic syndrome risk when more than one of them was present, we used them as dependent variable in order to generate ROC curves and its coordinates for the waist circumference (WC). **Results:** From the total of children and adolescents, 54.80% were males and 45.20% females. Mean waist circumference was 66.896 cm. (± 10.49 cm., range 44.4 through 127.2 cm., $p_{25}=59.5$ cm., $p_{50}=65.7$ cm., $p_{75}=72.8$ cm.). Mean values of WC (\pm DE) increased with age, in both genders, and were significantly associated at the multiple linear regression model, regard the coefficients, with fat area (ag) ($p<0.001$), HDL cholesterol (hdl) ($p=0.005$), weight ($p<0.001$), triglycerides (trig) ($p=0.004$), sum of skin-folds (sdp) ($p<0.001$) and BMI (imc) ($p<0.001$). With one factor of the only was found 35.6%, and the rest with more than one (39.7%). Six ROC curves were generated by age and sex, observing that the cut-off points were consistent with higher values in males than in females and at higher ages. **Conclusions:** These first ROC curves allow to establish the base for the standardized definition of desirable and non-desirable waist circumference values in the study population and in a preliminary form, what will be defined for the country when the SENACREDH is concluded (December 2011) and published in 2012.

Key Words: waist circumference, metabolic syndrome, population studies, social pediatrics, Venezuela.

- (1) Dirección de Investigación, Fundación Centro de Estudios Sobre Crecimiento y Desarrollo de la Población Venezolana (FUNDACREDESA), Ministerio del Poder Popular para las Comunas y Protección Social, Caracas, Venezuela.
- (2) Grupo de Investigación Infección e Inmunidad, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Tecnológica de Pereira, Pereira, Risaralda, Colombia.
- (3) Oficina de Investigación Científica, Cooperativa de Entidades de Salud de Risaralda (COODESURIS), Pereira, Risaralda, Colombia.
- (4) Cátedra de Salud Pública, Departamento de Medicina Preventiva y Social, Escuela de Medicina Luís Razetti, Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela, Caracas, Venezuela.

Autor Corresponsal: Alfonso J. Rodríguez-Morales
Tlf. 58-212-261-1717. e-mail: alfonso.rodriguez@fundacredesa.gov.ve, alfonsorm@ula.ve

*Premio Mención Honorífica LVII Congreso Venezolano de Pediatría
"Dra. Gloria Yamin de Barboza", Maracaibo, Zulia, Venezuela, Septiembre 3-9, 2011

INTRODUCCIÓN

La obesidad se ha transformado en un problema de salud pública a nivel mundial (pandemia), que se inicia desde la infancia y se presenta a tempranas edades. La obesidad infantil se ha duplicado en los últimos veinte años, trayendo consigo el incremento del riesgo prematuro de la diabetes mellitus tipo 2, síndrome metabólico, enfermedades cardiovasculares y otras comorbilidades (1-4). En el año 2010 la Organización Mundial de

la Salud (OMS) reportó que alrededor de 43 millones de niños menores de cinco años tenían sobrepeso.

Valores altos del Índice de Masa Corporal (IMC) se asocian con sobrepeso y obesidad, siendo indicadores de riesgo cardiovascular (5). Sin embargo, cada vez la obesidad abdominal se relaciona más eficazmente con riesgo cardiovascular y el desarrollo del síndrome metabólico (6,7). Por otra parte, no se encuentran publicados estudios representativos a nivel nacional sobre la obesidad abdominal, aun cuando existen estudios puntuales realizados en el país (3, 8,9).

En la República Bolivariana de Venezuela, entre los años 1981 y 1988 se llevó a cabo el I Estudio Nacional de Crecimiento y Desarrollo Humano (I ENCDH), el cual fue publicado en 1996 (10). En dicho estudio, no se evaluó la circunferencia de cintura en población pediátrica ni fueron generados puntos de corte para ésta importante variable antropométrica, a pesar de haber evaluado un total de 33.303 sujetos a nivel nacional. Por ende el Segundo Estudio Nacional de Crecimiento y Desarrollo Humano (SENACREDH) es el primer estudio poblacional, oficial, de representatividad nacional hecho en Venezuela para caracterizar la circunferencia de cintura y definir puntos de corte a partir de curvas ROC por grupos de edad y sexo en población pediátrica.

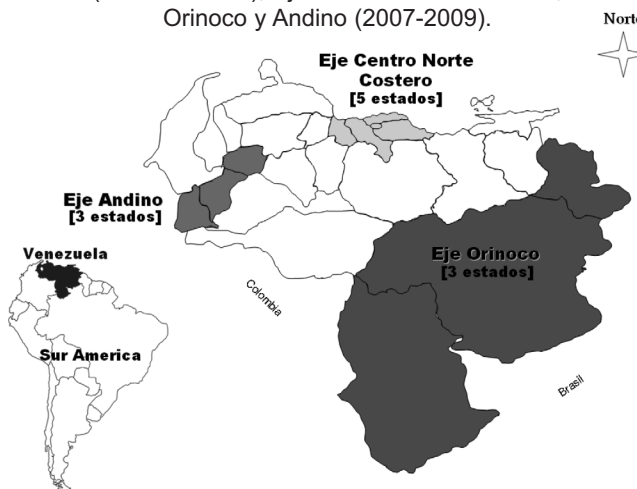
MATERIALES Y MÉTODOS

En el marco del SENACREDH, estudio de corte transversal, probabilístico, estratificado, polietápico, llevado a cabo por FUNDACREDESA, se establecen por primera vez dentro de valores oficiales y de representatividad nacional, valores límite para circunferencia de cintura en población pediátrica, utilizando para ello la relación de sensibilidad y especificidad o curvas ROC (Receiver Operating Characteristic) para circunferencia de cintura en población pediátrica.

Para ello, en una primera fase, se evaluaron los posibles factores de riesgo para síndrome metabólico en 4.387 individuos de 5 a 19,99 años de 11 entidades federales del país: Carabobo, Aragua, Miranda, Vargas y el Distrito Capital (Eje Centro Norte Costero), Delta Amacuro, Bolívar, Amazonas (Eje Orinoco); y Táchira, Mérida y Trujillo (Eje Andino) (Figura 1), los cuales representaron para la ponderación de los datos 1.066.864 habitantes.

Con dichos datos en un modelo de regresión lineal múltiple ($\hat{y} = b_0 + b_1x_1 + \dots + b_nx_n$), donde la circunferencia de cintura se fijó como variable dependiente, se validaron las variables independientes (peso, peso para la edad, índice de masa corporal, suma de pliegues [pliegue de tríceps + pliegue subescapular], área grasa, colesterol total, LDL colesterol, HDL colesterol, VLDL colesterol, glicemia, triglicéridos, presión arterial sistólica y presión arterial diastólica) de mayor importancia que explican la misma ($r^2 \geq 0,85$). Luego usándolas en conjunto como definitorias de riesgo para síndrome metabólico al tener más de 1 condición ($f^+ > 1$ condición), se procedió a emplearlas como variables depen-

Figura 1. Zonas de Estudio, Segundo Estudio Nacional de Crecimiento y Desarrollo Humano de la República Bolivariana de Venezuela (SENACREDH), Ejes Centro Norte Costero, Orinoco y Andino (2007-2009).



dientes para generar curvas ROC (x) y sus coordenadas con la circunferencia de cintura (x , sensibilidad, 1-especificidad).

Se describieron las prevalencias (presentadas por sexo y por grupos de edad) acompañadas de sus respectivos intervalos de confianza de 95% (IC95%). Los grupos de edad para la construcción de las curvas ROC fueron quinquenales: 5 a 9,999 años, 10 a 14,999 años y 15 a 19,999 años. No se estudiaron menores de 5 años por no contar con una apropiada muestra que tuviese todas las variables evaluadas para dicho grupo.

Los resultados son presentados con base a la inferencia o estimaciones poblacionales después de haber ponderado a cada sujeto muestreado con los factores de expansión correspondientes desde el punto de vista demográfico (edad, sexo y procedencia). La significancia estadística en las diferencias de las prevalencias se estimó con la prueba de χ^2 . Los análisis estadísticos se realizaron con SPSS v.17.0, con un nivel de confianza de 95%.

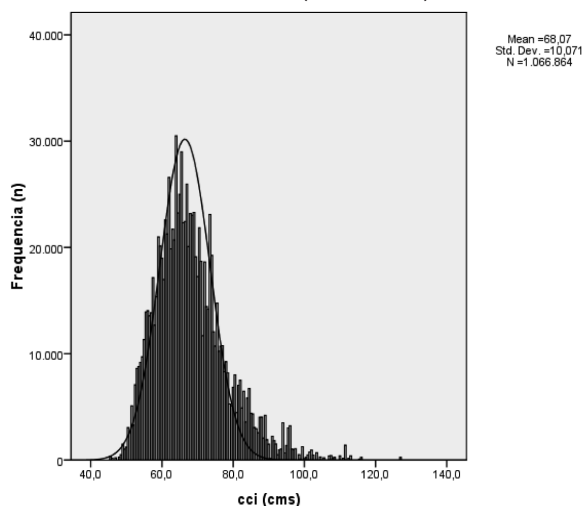
RESULTADOS

Del total de niños, niñas y adolescentes (4.387 sujetos), el 54,80% correspondió a varones y el 45,20% a hembras. La edad promedio de éstos fue de 13,33 años ($\pm 3,64$, $\pm DE$).

El promedio de la circunferencia de cintura fue 66,896 cm. ($\pm 10,49$ cm, $p_{25}=59,5$ cm, $p_{50}=65,7$ cm, $p_{75}=72,8$ cm.) con una distribución normal (Figura 2). En el cuadro 1 se muestran los valores de la media ($\pm DE$) de la circunferencia de cintura por los grupos de edad y por sexo (Cuadro 1).

Las variables peso, peso para la edad, índice de masa corporal, suma de pliegues [pliegue de tríceps + pliegue subescapular], área grasa, colesterol total, LDL colesterol, HDL colesterol, VLDL colesterol, glicemia, triglicéridos, presión arterial sistólica y presión arterial diastólica fueron introducidas en el modelo de regresión lineal múltiple para circun-

Figura 2. Distribución de frecuencia de los valores de circunferencia de cintura en población pediátrica de los Ejes (Centro Norte Costero, Orinoco y Andino), SENACREDH (2007-2009).



Cuadro 1. Descriptivos básicos de la circunferencia de cintura en la población pediátrica de los Ejes (Centro Norte Costero, Orinoco y Andino), SENACREDH (2007-2009), según grupos de edad y sexo.

Grupos de Edad (años)	n	Media (cm.)	±DE (cm.)	±EE (cm.)	IC95% (cm.)
5 a 9,999	330.735	61,518	8,123	0,209	45,597-77,439
10 a 14,999	422.502	68,996	8,936	0,195	51,481-86,511
15 a 19,999	313.627	73,738	9,451	0,349	55,214-92,262

Sexo	n	Media (cm.)	±DE (cm.)	±EE (cm.)	IC95% (cm.)
Masculino	582.502	69,081	10,356	0,013	48,783-89,379
Femenino	484.362	66,859	9,576	0,013	48,090-85,628

DE=Desviación Estándar de la Media.
 EE=Error estándar de la Media.
 IC95%= Intervalo de Confianza de 95%.

ferencia de cintura (CCI), de éstas solo resultaron significativas, en los coeficientes de determinación, área grasa (ag) (p<0,001), HDL colesterol (hdl) (p=0,005), peso (p<0,001), triglicéridos (trig) (p=0,004), suma de pliegues (sdp) (p<0,001) e IMC (imc) (p<0,001). El ANOVA del modelo de regresión resultante fue: suma de cuadrados= 441.101,007 (gl=7); media cuadrática= 63.014,43; F=7.080,895; p<0,001.

El modelo final de regresión fue:
 $CCI = 31,315 + ag * 1,409E-03 + gli * 1,832E-02 + imc * 1,131 + trig * 9,482E-03 + sdp * -1,825 + hdl * -1,979E-02 + peso * 0,271$

Éstas variables fueron consideradas en forma categorizada para generar un modelo diagnóstico de riesgo de acuerdo a la CCI y sus variables asociadas (Cuadro 2). La frecuencia de las mismas se describe en el cuadro 2 y osciló entre 0,6% (hiperglicemia) a 56,8% (HDL-colesterol no deseable). En

Cuadro 2. Factores derivados del modelo de regresión lineal múltiple para la construcción del modelo de curvas ROC para CCI.

Variables	Categorías (%)	
	Baja-Normal	Exceso
Área grasa	79,7	20,3
Glicemia	Normoglicemia	Hiperglicemia
	99,4	0,6
Índice de masa corporal	Bajo-Normal	Exceso
	84	16
Triglicéridos	Aceptable	No Aceptable
	70,7	29,3
Suma de pliegues	Normal	Bajo
	86,9	13,1
HDL colesterol	Deseable	No Deseable
	43,2	56,8
Peso	Déficit-Normal	Exceso
	83,9	16,1

Cuadro 3. Frecuencia de factores de riesgo observada.

Número de factores	Porcentaje	Porcentaje Acumulado (orden inverso)
0	24,7	100
1	35,6	75,3
2	16,5	39,7
3	9,5	23,2
4	7	13,7
5	3,8	6,7
6	1,4	2,9
7	1,5	1,5
Total	100	

cuanto a la definición de riesgo metabólico, se encontró sin ninguno de estos factores solo el 24,7%; con un factor 35,6%; y el resto con más de un factor (39,7%) (Cuadro 3). Llama la atención que 23,2% de la población evaluada tuvo 3 ó más factores de riesgo (Cuadro 3). La condición empleada como diagnóstica de riesgo (dependiente) para generar las curvas ROC de CCI (independiente) fue tener más de un factor de riesgo.

Se generaron 6 curvas ROC para los grupos de edades y sexos descritos en el cuadro 1 (Figuras 3 y 4). En las mismas se observó que los puntos de corte son consistentes con mayores valores en varones que en hembras y valores más altos a mayores edades en ambos (Cuadro 4). En el cuadro 5 se detallan los valores del Área Bajo la Curva para cada Curva ROC generada por grupo de edad y sexo.

DISCUSIÓN

El sobrepeso y la obesidad en niños, se ha duplicado en los últimos 20 años (1-4), asociándose con dislipidemias, hipersulinemia e hipertensión (11-14). Sin embargo, su relación con el desarrollo de enfermedades cardiovasculares en los niños no está clara. A pesar de ello, estudios ya publica-

Figura 3.

Curvas ROC de CCI por grupos de edad, sexo masculino.

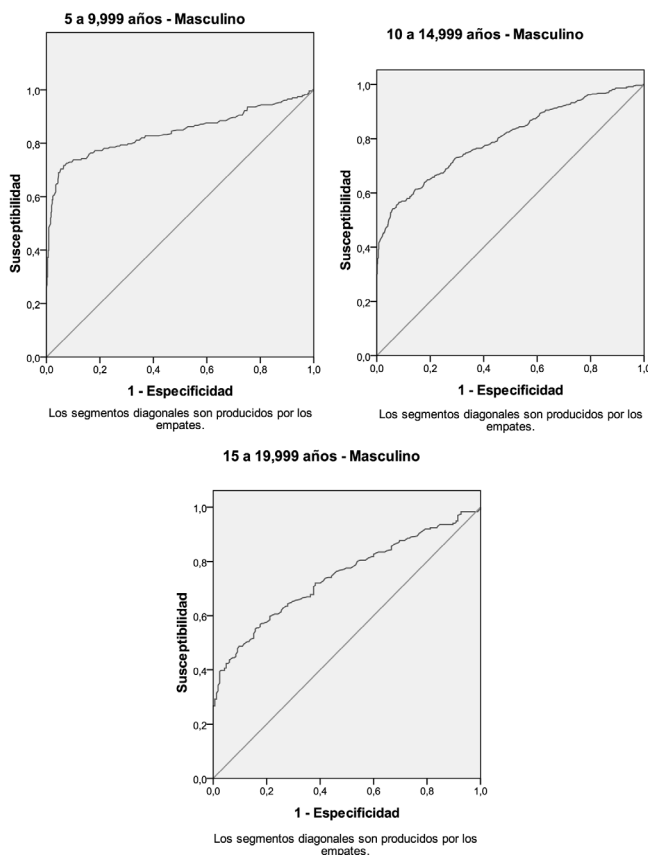
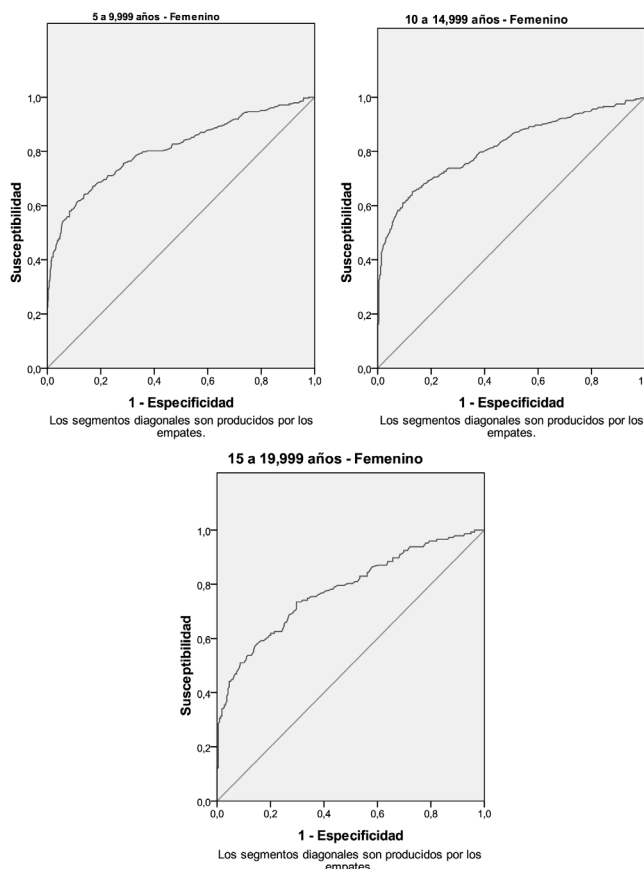


Figura 4.

Curvas ROC de CCI por grupos de edad, sexo femenino.



Cuadro 4. Puntos de corte generados por las coordenadas de las curvas ROC para un nivel de sensibilidad de 80%.

Grupos de Edad (años)	Valor de la CCI (cm.) (% positivo)	
	Masculino	Femenino
5 a 9,999	60,05 (33,43%)	59,35 (33,77%)
10 a 14,999	65,65 (37,30%)	65,75 (32,92%)
15 a 19,999	69,75 (58,85%)	68,05 (40,19%)

Cuadro 5. Valores del Área Bajo la Curva para cada Curva ROC generada, según grupo de edad y sexo.

Sexo y Grupos de Edad (años)	Área	±EE	IC95%	p
Masculino				
5 a 9,999	0,842	0,019	0,805-0,879	<0,001
10 a 14,999	0,801	0,015	0,772-0,829	<0,001
15 a 19,999	0,743	0,024	0,695-0,790	<0,001
Femenino				
5 a 9,999	0,809	0,017	0,776-0,843	<0,001
10 a 14,999	0,815	0,016	0,784-0,846	<0,001
15 a 19,999	0,779	0,025	0,730-0,829	<0,001

EE=Error estándar. IC95%=Intervalo de Confianza de 95%.

dos por Fundacredesa han mostrado la prevalencia de la hipertensión en la población pediátrica de varios estados del país (15-17).

En este estudio se encontró que en la evaluación de 4.387 individuos, quienes representaron para la expansión de los datos 1.066.864 habitantes, que la CCI se incrementa con la edad, como la mayoría de las variables biológicas en el crecimiento de los niños, pero valores mayores se asociaron significativamente con valores altos de área grasa, peso, suma de pliegues e IMC ($p < 0,001$), así como, con valores anormales de HDL-colesterol y triglicéridos, a través del modelo de regresión lineal múltiple. No siendo así para colesterol total, LDL-colesterol, VLDL-colesterol, glicemia, presión arterial sistólica, presión arterial diastólica y el indicador peso-edad.

En la literatura revisada de estudios con tamaño muestral importante, no se observa claridad en las asociaciones encontradas con niveles altos de CCI en niños. Algunos estudios encuentran asociación significativa midiendo la obesidad total (IMC) con dislipidemia, hiperinsulinemia e hipertensión (13). Otros encuentran asociaciones específicas de obesidad abdominal con incrementos de algunos valores lipídicos, presión sistólica y presión diastólica (11,12) pero esas asociaciones difieren según grupos étnicos, la edad y el sexo (11, 12,14).

En la estimación del riesgo potencial se categorizaron las variables asociadas para generar un modelo diagnóstico de riesgo según CCI, donde el 35,6% de los niños presentó un factor asociado y el 39,7% más de un factor. Observando en las curvas ROC generadas en este estudio, que los puntos de corte son consistentes con mayores valores en varones que en hembras y valores más altos a mayores edades en varones y en hembras.

Nuestros resultados coinciden con aquellos estudios transversales que evalúan adiposidad central como riesgo potencial para desarrollar enfermedades cardiovasculares en niños, cuyos valores altos de la CCI (obesidad abdominal) se asociaron con concentraciones altas de algunos valores lipídicos (12,14) y con variables antropométricas que estiman en forma indirecta la adiposidad, como es el caso del IMC que mide adiposidad total, la suma de los pliegues (tríceps + subescapular), el peso y el área grasa (12-14).

Esto sugiere, considerando además la literatura, que si bien no existe un patrón definido de asociación con variables específicas los valores altos de CCI en niños pueden fungir como predictor potencial de riesgo a desarrollar dislipidemias y enfermedades cardiovasculares en la edad adulta, si estos valores se mantienen en forma sistemática o en el tiempo, como otros estudios previos nuestros también lo han demostrado en relación a la importancia de factores de riesgo clásicos para el desarrollo de hipertensión en población pediátrica (17).

En ese sentido si se logra modificar a tiempo esos valores, con cambios en los estilos de vida, se estará incidiendo positivamente en la epidemiología de enfermedades crónicas no transmisibles. Esto tiene gran importancia dado que las mismas se inician cada vez a edades más tempranas. De allí la importancia de incluirla como indicador en la consulta clínica de pediatría de los niños y adolescentes.

Además es importante destacar que estas primeras curvas ROC permitirán establecer la base para la definición estandarizada de valores de circunferencia de cintura deseables y no deseables en la población de estudio y en forma preliminar a lo que se definirá para el país a la conclusión del SENACREDH, que terminó de recoger datos en Diciembre 2011, y su publicación principal será en 2012.

REFERENCIAS

- Ebbeling C, Dorota B, Pawlak D, Ludwig D. Childhood obesity: public-health crisis, common sense cure. *Lancet* 2002; 360(9331):473-482.
- Ogden C, Flegal K, Carroll M, Johnson C. Prevalence and Trends in Overweight among US Children and Adolescents, 1999-2000. *JAMA* 2002; 288(14):1728-1732.
- Campos G, Fernández V, Fernández E, Molero E, Morales LM, Raleigh X, et al. Association of free fatty acids with the insulin-resistant state but not with central obesity in individuals from Venezuela. *Invest Clin* 2010; 51(1):115-126.
- Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ* 2000; 320(7244):1240-1243.
- World Health Organization. Physical Status: The Use and Interpretation of Anthropometry. Technical Report Series 854. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1995. Páginas 1-452.
- World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation (WHO Technical Report Series 894). Geneva, Switzerland 2004. Páginas 1-253.
- Nishida C, Uauy R, Kumanyika S, Shetty P. The joint WHO/FAO expert consultation on diet, nutrition and the prevention of chronic diseases: process, product and policy implications. *Public Health Nutr* 2004;7(1A):245-250.
- Bencomo Rosales MN, Berrios Rivas AT, Ferrer MA, Papale JF. Implicaciones de obesidad y sobrepeso en la salud de escolares y adolescentes de 7 a 14 años en la consulta del centro de educación nutricional. *Biblioteca Lascasas*, 2009; 5(4):1-23.
- Paoli M, Uzcátegui L, Zerpa Y, Gómez-Pérez R, Camacho N, Molina Z, et al. Obesidad en escolares de Mérida, Venezuela: asociación con factores de riesgo cardiovascular. *Endocrinol Nutr* 2009; 56(5):218-226.
- Méndez-Castellano H. Estudio Nacional de Crecimiento y Desarrollo Humanos de la República de Venezuela. Tomo II. FUNDACREDESA. Caracas 1996. Impreso por Escuela Técnica Editorial Don Bosco. Páginas 1-250.
- Freedman DS, Dietz WH, Srinivasan SR, Berenson GS. The Relation of Overweight to Cardiovascular Risk Factors Among Children and Adolescents: The Bogalusa Heart Study. *Pediatrics* 1999; 103(6 Pt 1):1175-1182.
- Tybor DJ, Lichtenstein AH, Dallal GE, Daniels SR, Must A. Independent effects of age-related changes in waist circumference and BMI z scores in predicting cardiovascular disease risk factors in a prospective cohort of adolescent females. *Am J Clin Nutr* 2011; 93(2):392-401.
- Ying-Xiu Z, W Shu-Rong. Distribution of Skinfold Thickness and Blood Pressure among Children and Adolescents in Shandong, China. *J Trop Pediatr* 2011; 57(4):258-262.
- Hirschler V, Delfino AM, Clemente G, Aranda C, Calcagno M, Pettinicchio H, et al. ¿Es la circunferencia de cintura un componente del síndrome metabólico en la infancia? *Arch Argent Pediatr* 2005; 103(1):7-13.
- Rodríguez-Morales AJ, Sanz R, Hidalgo G, Vásquez E, Sánchez W, Gollo O, et al. Aspectos clínico-epidemiológicos de la presión arterial en población pediátrica del eje centro norte costero de Venezuela evaluada en el SENACREDH: I. Prevalencia de valores en rango de pre-hipertensión e hipertensión arterial. *Gac Méd Caracas* 2011; 119(1):28-33.
- Rodríguez-Morales AJ, Sanz R, Hidalgo G, Vásquez E, Sánchez W, Gollo O, et al. Aspectos clínico-epidemiológicos de la presión arterial en población pediátrica del eje centro norte costero de Venezuela evaluada en el SENACREDH: II. Diferencias en la presión arterial de acuerdo a estratos sociales. *Gac Med Caracas* 2011; 119(1):34-39.
- Hidalgo G, Sanz R, Vásquez E, Sánchez W, Gollo O, Vera Y, et al. Aspectos clínico-epidemiológicos de la presión arterial en población pediátrica del eje centro norte costero de Venezuela evaluada en el SENACREDH: III. Variables antropométricas y bioquímicas asociadas a la presión arterial. *Gac Med Caracas* 2011; 119(2):139-146.

SEROPREVALENCIA CONTRA *TOXOCARA CANIS* EN NIÑOS DE 1 A 6 AÑOS CON Y SIN SÍNTOMAS RESPIRATORIOS DE BARQUISIMETO, VENEZUELA

Angela De Abreu (1), Rosa Delgado (1), Diana Díaz (1), Nydia Garrido (1),
Ysabel López (1), Zoralis Medina (1), Mario Torres(1), Elsys Cárdenas (2),
Daisy Pérez (3), Angel Vidal (3), Julia Sánchez (3).

Recibido: 07-08-2011
Aceptado: 15-09-2011

RESUMEN

Introducción: sabiendo la existencia de casos de Síndrome de Larva Migrans Visceral en Venezuela, es necesario conocer la seroprevalencia contra uno de sus agentes causales: *Toxocara canis*. **Objetivo:** determinar la presencia de anticuerpos séricos IgG anti-*Toxocara canis* y su relación con síntomas respiratorios y factores de riesgo para Síndrome de Larva Migrans Visceral en niños de 1 a 6 años, que acudieron a dos ambulatorios urbanos de Barquisimeto-Venezuela. **Métodos:** se evaluaron 215 niños y niñas de 1 a 6 años de edad con y sin síntomas respiratorios. Previa información y solicitud del consentimiento informado de sus representantes, se les entrevistó y tomó muestra de sangre para determinar anticuerpos IgG séricos anti-*Toxocara canis* por ELISA, con el estuche DRG®. Análisis estadístico: se calcularon porcentajes y proporciones y se usaron Prevalencia Relativa (PR) y Chi Cuadrado con intervalo de confianza de 95%. **Resultados:** se detectaron anticuerpos en 34,4%. El mayor porcentaje de seroreactivos estuvo representado por los niños con síntomas respiratorios (83,8%), los del grupo de edad de 3 a 4 años (55,4%), el sexo masculino (54,1%), quienes refirieron contacto con tierra y/o geofagia (95,9%) y contacto con cachorros caninos menores de 3 meses de edad (90,5%), quienes consumían agua de calidad inadecuada (85,1%) y quienes disponían inadecuadamente las excretas caninas (60,8%). **Conclusión:** La elevada seroprevalencia crea la necesidad de nuevos estudios para evaluar con precisión las características epidemiológicas de la infección por *T. canis* en Lara y Venezuela a fin de establecer planes adecuados de control.

Palabras clave: *Toxocara canis*, IgG anti-*Toxocara canis*, Síndrome de Larva Migrans Visceral.

SEROPREVALENCIA CONTRA - *TOXOCARA CANIS* EN NIÑOS DE 1 A 6 AÑOS DE EDAD CON Y SIN SÍNTOMAS RESPIRATORIOS. BARQUISIMETO, VENEZUELA.

SUMMARY

Introduction: In view of the presence of Visceral Larva Migrans Syndrome in Venezuela, it is necessary to know the seroprevalence against one of its causal agents: *Toxocara canis*. **Objective:** , a transversal study was performed to determine the presence of serum IgG anti-*Toxocara canis* antibodies and their relation with respiratory symptoms and risk factors for Visceral Larva Migrans Syndrome in patients from 1 to 6 years, who assisted to two urban outpatient clinics of Barquisimeto-Venezuela. **Methods:** 215 children 1 to 6 years old with and without respiratory symptoms were evaluated. Previous information on the investigation and request of the consent in writing of their care givers, an interview was withheld and a blood sample was drawn to determine serum IgG anti-*Toxocara canis* antibodies by the ELISA method, with DRG® commercial kit. Statistic analysis: percentage and proportions were calculated and Relative Prevalence (RP) and χ Squared used, with an interval of statistical confidence of 95%. **Results:** antibodies were detected in 34.4% of the children. The greater percentage of seroreactives was represented by children with respiratory symptoms (83.8%), those in the age group of 3 to 4 years (55.4%), boys (54.1%), those who referred soil contact and/or geophagy (95.9%) and contact with puppies under three months of age (90.5%), that consumed water of inadequate quality (85.1%) and that had inadequate disposal of canine excretes (60.8%). **Conclusion:** the high seroprevalence creates the necessity of new studies to evaluate accurately the epidemiologic characteristics of the infection by *T. canis* in Lara and Venezuela in order to establish suitable control plans.

Key words: *Toxocara canis*, Anti-*Toxocara canis* IgG, Visceral Larva Migrans Syndrome.

- 1 Estudiante Carrera Medicina. Decanato de Ciencias de la Salud. Universidad Centroccidental "Lisandro Alvarado". Barquisimeto, Venezuela.
- 2 Bioanalista. Sección de Parasitología. Decanato de Ciencias de la Salud. Universidad Centroccidental "Lisandro Alvarado". Barquisimeto, Venezuela.
- 3 Profesor Investigador. Departamento de Medicina Preventiva y Social. Decanato de Ciencias de la Salud. Universidad Centroccidental "Lisandro Alvarado". Barquisimeto, Venezuela.

Correspondencia:
Dra. Julia Sánchez.
Teléfonos: 0251-259.1900 / 259.1856 0416-851.5266
juliasanchez@ucla.edu.ve / juliasanchezch@gmail.com

INTRODUCCION

El Síndrome de Larva Migrans Visceral (SLMV) es causado por nemátodos del género *Toxocara*, específicamente *Toxocara canis* y *Toxocara cati*, que habitan en el intestino de caninos y felinos, respectivamente. Se caracteriza clínicamente por hepatomegalia, fiebre, malestar general y síntomas pulmonares como tos, expectoración y estertores diseminados; además de leucocitosis con elevada eosinofilia (1).

El SLMV es típicamente una infección de niños menores de cinco años (1-6). Es una parasitosis con alta prevalencia en

el ámbito mundial debido a que culturalmente es un hecho común del ser humano la posesión de animales domésticos como mascotas, especialmente perros y gatos (1-4, 6-9). El hombre, por su convivencia con estos animales se convierte en hospedador accidental de este nematodo, siendo más frecuente la infección por *T. canis*; en este contexto, se ha demostrado la asociación entre la convivencia con perros y la seroreactividad contra este parásito (10). Los expertos en parasitología le asignan a la infección humana el nombre de SLMV y a la infección por sus hospedadores normales, Toxocarosis, sin embargo, es común encontrar en la literatura ambas nominaciones para la enfermedad en humanos (1, 3).

En el hombre, el modo de transmisión es por vía oral al ingerir accidentalmente huevos embrionados de *T. canis* o *T. cati*, los cuales liberan larvas en el intestino, éstas llegan al torrente sanguíneo y se localizan en las vísceras. Estas larvas no se desarrollan a parásitos adultos en el hombre (1). El SLMV puede manifestarse también como Síndrome de Larva Migrans Ocular (SLMO), toxocarosis encubierta, neurológica, asmatiforme, subclínica y asintomática (11).

La presencia de larvas en el organismo del huésped constituye un estímulo antigénico que desencadena una respuesta inmune por parte del individuo afectado. Esta respuesta es humoral (con aumento de inmunoglobulinas específicas e inespecíficas que incluye IgG, IgM e IgE) y celular, con la formación de granulomas en torno a las larvas, lo que lleva a una consecuente necrosis y posterior reacción inflamatoria. La acción patógena de *T. canis* consiste en el depósito de material excretor/secretor en los tejidos del huésped lo cual genera una reacción inmunológica que induce patología inflamatoria sin presencia de larvas en él (2, 9). En este contexto, se ha demostrado el incremento de la IgE total y específica, eosinófilos y de sensibilidad a prueba alérgicas en pacientes seropositivos para *T. canis* (8). No obstante, la expresión clínica de la infección por parásitos del género *Toxocara* puede fluctuar desde la absoluta ausencia de síntomas hasta el cuadro característico del SLMV. La mayor proporción de pacientes se agrupa entre los asintomáticos (7, 11,12).

El diagnóstico clínico de la enfermedad se realiza a través de la presencia de los signos y síntomas previamente mencionados, dificultándose el diagnóstico de certeza debido a la clínica inespecífica y a la dificultad de abordaje así como de la toma de la muestra de los órganos afectados, es por ello que debe considerarse la epidemiología, la clínica y la serología para el diagnóstico de esta parasitosis; el método serológico más empleado es la técnica de ELISA, para la cual solo está disponible la determinación de IgG, lo que debe ser manejado cuidadosamente, puesto que es un marcador de infección crónica. La IgM y la IgE, las cuales podrían tener mayor valor clínico, no están disponibles en Venezuela y otros países de América Latina (1, 3, 7, 9, 13).

La inadecuada disposición de excretas de perros y gatos, las deficientes condiciones sanitarias como la localización y tipo de vivienda, la presencia de vectores, la mala disposición

de basura, el hacinamiento, la inadecuada eliminación de la basura y suministro de agua, los malos hábitos higiénicos, la geofagia y onicofagia, así como la tenencia de mascotas en la vivienda, constituyen factores de riesgo que favorecen la transmisión del parásito (1, 3, 7-9, 13-16). Los niños son quienes se ven afectados con mayor frecuencia, debido a que por lo general tienen malos hábitos higiénicos y permanecen en contacto mayor tiempo con perros y cachorros, así como con el ambiente en que éstos se desenvuelven (5, 6). Adicionalmente, y como complemento a los factores de riesgo para esta infección, en Venezuela, Cazorla y colaboradores en 2007, demostraron la presencia de huevos de *Toxocara sp.* en 63,17% de 38 parques del estado Falcón (15).

Por otra parte, diversos estudios han sugerido que *T. canis* podría desempeñar un papel importante en la patogenia de enfermedades respiratorias de gran relevancia epidemiológica, entre las que destaca el asma; además de ello, se ha evidenciado que tanto en el asma como en la infección por *T. canis* se observa una activación linfocitaria Th2 y de sus mediadores, así como un aumento de los niveles de IgE policlonal (17). También ha sido demostrada la relación entre la infección toxocariásica y la mayor expresión clínica o severidad de síntomas en pacientes asmáticos (11, 13, 17); aunque otras investigaciones niegan cualquier asociación entre estas dos patologías (18); inclusive, Muñoz y col., 2010 demostraron una elevada seroprevalencia contra *T. canis* en niños asmáticos a consecuencia de una reactividad cruzada con antígenos de *Ascaris suum* (19).

El asma es una enfermedad inflamatoria crónica de las vías aéreas que provoca una obstrucción episódica al flujo aéreo, además de ello, se acompaña de lesión epitelial, hipertrofia de las glándulas mucosas y del músculo liso, alteraciones que constituyen la base crónica de la enfermedad, en ella se encuentran involucrados mastocitos, eosinófilos, linfocitos T, macrófagos, neutrófilos y células epiteliales. Con relación a la etiología, se han involucrado factores genéticos, inmunológicos, bioquímicos, nerviosos y psicológicos, pero ninguno por sí solo explica el problema. (4, 13, 17)

Conocida la importancia de la infección por *T. canis* y la escasa información en Venezuela y el estado Lara sobre la misma, sumado a la presencia en los barrios de Barquisimeto de factores de riesgo para esta parasitosis, se decidió llevar a cabo una investigación que contemplara la determinación de anticuerpos IgG anti- *T. canis* en niños de esas zonas con y sin síntomas respiratorios, así como con los principales factores de riesgos atribuidos a esta parasitosis, dirigiendo el estudio especialmente a los menores de 6 años, grupo de edad más afectado por esta infección, según la literatura.

MÉTODOS

El estudio estuvo fundamentado en una investigación descriptiva de corte transversal, para investigar la relación entre la infección por *T. canis* y la presencia de síntomas respiratorios a través de la determinación de la presencia de anticuer-

pos anti- *T. canis* y su relación con los factores de riesgo para SLMV.

La muestra fue de 215 sujetos, fue de tipo no probabilístico accidental y estuvo representada por los niños y niñas de 1 a 6 años de edad con y sin síntomas respiratorios que acudieron a dos ambulatorios urbanos de Barquisimeto, Venezuela, cuyos padres y/o representantes aceptaron que fuesen incluidos en el estudio, en el lapso comprendido entre enero y febrero 2009.

A los padres y/o representantes que aceptaron que sus hijos o representados formaran parte del estudio se les hizo firmar un consentimiento informado y se procedió a realizar una entrevista que incluyó datos de identificación (edad, sexo, dirección y número telefónico); epidemiológicos (forma de eliminación de excretas caninas; calidad del agua para el consumo y geofagia y/o contacto con tierra y contacto con cachorros caninos (menores de 3 meses de edad) en los últimos dos años). Finalmente se colectaron datos clínicos relacionados con síntomas respiratorios (tos, rinorrea, fiebre, disnea y/o expectoración) y antecedente de asma y el resultado de la serología y del examen físico (asmático o no). Una vez realizada la entrevista, se hizo un examen físico con el fin de detectar signos de asma.

Para efectos de la presente investigación, con relación a las variables estudiadas se consideró: disposición de excretas caninas adecuada: cuando eran recolectadas en bolsas y/o depositadas en el cesto de basura; disposición de excretas caninas inadecuada: cuando eran dejadas en el suelo o afirmaban que no sabían donde defecaban los perros; agua para el consumo humano adecuada: cuando era hervida, filtrada, ozonizada o de botellón; agua para el consumo humano inadecuada: cuando provenía de fuente natural, camión cisterna o directa de tubería.

Se tomó de cada paciente una muestra de sangre venosa previa asepsia y antisepsia del pliegue del codo, la cual fue procesada en el Laboratorio de Serología de la Sección de Parasitología del Decanato de Ciencias de la Salud de la Universidad Centroccidental "Lisandro Alvarado", realizándosele determinación de anticuerpos IgG anti-*T. canis* por el método de ELISA, con el estuche comercial para determinación de anticuerpos IgG anti-*T. canis* DRG Toxocara ELISA (EIA-3518), siguiendo las instrucciones del fabricante, el cual considera reactiva a toda reacción con Densidad Óptica igual o mayor de 0,3; para la lectura de la densidad óptica se utilizó el ELISA TECAN Sunrise Magellan v 4.0.

Los resultados obtenidos fueron asentados en una base de datos diseñada para tal fin, en el programa EPI-INFO 2010. Se calcularon porcentajes, Prevalencia Relativa (RR) y Chi Cuadrado con intervalo de confianza de 95%.

RESULTADOS

Se determinó una seroprevalencia de infección por *T. canis* de 34,4% de la muestra (74/215). Se demostró que 83,8% (62/74) de los seropositivos presentaron síntomas res-

piratorios y 16,2% (12/74) negaron síntomas respiratorios (Cuadro 1). Entre los seropositivos, 36,5 % (27/74) tenían diagnóstico previo o actual de asma y 63,5% (47/74) no tenían diagnóstico previo o actual de asma (Cuadro 1).

Cuadro 1. Anticuerpos séricos IgG Anti-*Toxocara canis* en niños de 1 a 6 años y síntomas respiratorios o diagnóstico de asma

Variable	Anticuerpos séricos IgG Anti- <i>Toxocara canis</i>				χ^2 MH	p
	Positivo Nº	Positivo %	Negativo Nº	Negativo %		
Síntomas Respiratorios (n=215)					8,718	0,003*
Presentes	62	83,8	91	64,5		
Ausentes	12	16,2	50	35,5		
Diagnóstico Previo o Actual de Asma					0,3213	0,571
Presente	27	36,5	46	32,6		
Ausente	47	63,5	95	67,4		

Al evaluar la presencia de anticuerpos anti-*T. canis* según la edad, se observó que entre los seropositivos 13,5% (10/74) eran niños de 1 a 2 años; 55,4% (41/74) de 3 a 4 años y 31,1% (23/74) de 5 a 6 años. Según sexo, del total de seropositivos, 54,1% (40/74) fueron masculinos y femeninos 45,9% (34/74) (Cuadro 2).

Cuadro 2. Anticuerpos séricos IgG Anti-*Toxocara canis* en niños de 1 a 6 años y características demográficas

Variable	Anticuerpos séricos IgG Anti- <i>Toxocara canis</i>				χ^2 MH	p
	Positivo Nº	Positivo %	Negativo Nº	Negativo %		
Grupo de edad						
1 a 2 años	10	13,5	61	43,3	26,664	0,0000*
3 a 4 años	41	55,4	34	24,1		
5 a 6 años	23	31,1	46	32,6		
Sexo					0,1731	0,677
Masculino	40	54,1	72	51,1		
Femenino	34	45,9	69	48,9		

Con relación a la evaluación de factores de riesgo para infección por *T. canis*, entre los seropositivos, el mayor porcentaje estuvo representado por los que refirieron contacto con tierra con 95,9% (71/74), contacto con cachorros caninos (menores de 3 meses de edad) con 90,5% (67/74), los que consumían agua de calidad inadecuada con 85,1% (63/74) y los que disponían las excretas caninas en forma inadecuada con 60,8% (45/74) (Cuadro 3).

Cuadro 3. Anticuerpos séricos IgG Anti -*Toxocara canis* en niños de 1 a 6 años y factores de riesgo

Variable	Anticuerpos séricos IgG anti- <i>Toxocara canis</i>				PR (IC 95%)	p (χ^2 MH)
	Positivo		Negativo			
	Nº	%	Nº	%		
Contacto con tierra o geofagia					0,3768	0,085
Presente	71	95,9	140	99,3	(0,0688-2,0628)	
Ausente	3	4,1	1	0,7		
Contacto con cachorros caninos (<3 meses)					1,9676	0
Presente	67	90,5	59	41,8	(1,6179-2,3930)	
Ausente	7	9,5	82	58,2		
Calidad del agua para consumo					2,0163	0
Adecuada	11	14,9	91	64,5	(1,6218-2,5066)	
Inadecuada	63	85,1	50	35,5		
Disposición de excretas caninas					0,8715	0,2
Adecuada	29	39,2	43	30,5	(0,6995-1,0857)	
Inadecuada	45	60,8	98	69,5		

PR= Prevalencia Relativa

DISCUSIÓN

En esta investigación se obtuvo una seroreactividad menor que la reportada en el único trabajo venezolano, de García-Pedrique y col., 2004 quienes encontraron una prevalencia de 50% entre niños de 3 y 4 años de edad (5); aunque no son comparables con relación a la totalidad de la muestra, su hallazgo es cercano al de esta investigación en el grupo de 3 a 4 años. En este mismo contexto, en otros países de América se reportan seroprevalencias generales que oscilan entre 12,13% y 44,92% (8, 12, 20-24) y estudios específicos en poblaciones infantiles informan resultados que varían entre 16% y 66,7% (6, 11, 17, 19). Es necesario tomar en cuenta que la mayoría de las investigaciones, aunque sean de países americanos, varían grandemente en los tipos de grupos de edad, de procedencia de los pacientes (medio urbano o rural, por ejemplo) así como de las técnicas empleadas para la determinación de anticuerpos; no obstante, la muestra estudiada en el único trabajo venezolano reportado en la literatura, aunque se limitó a un grupo de edad muy restringido, expresa una prevalencia cercana a la obtenida en la presente investigación. Esta limitación de información relacionada con la seroprevalencia para toxocariasis en Venezuela, debe ser tomada en cuenta, por lo que este trabajo puede ser conside-

rado como un punto de partida para el estudio de seroprevalencia en nuestro país.

El hallazgo de un predominio de niños con síntomas respiratorios entre los seropositivos, como también fue reportado por Getaz y col., 2007 (11) es llamativo, sobre todo si se toma en cuenta la asociación de esta infección con síntomas respiratorios y su posible relación con el asma (12, 13, 17-19), aunque en la presente investigación, la seroreactividad no se asoció a diagnóstico previo o actual de esta entidad, hecho también evidenciado en otras investigaciones (11,18,19,25).

Al analizar la presencia de anticuerpos anti-*T.canis* según la edad, se observó que la mayor proporción de seropositivos estuvo representada por los niños de 3 a 4 años, lo cual ha sido también encontrado por García Pedrique y col., 2004 en el país (5), así como por Colli y col., 2010 (26). No obstante, la mayor parte de la literatura afirma su mayor prevalencia en menores de 6 años (1, 6, 13).

La evaluación de la distribución de seropositivos de acuerdo al sexo, evidenció predominio del sexo masculino. Tal hallazgo también ha sido reportado por Acero y col., 2001 (6). El predominio del sexo masculino puede explicarse, entre otras razones, porque por hechos culturales, en nuestra sociedad, las niñas son más protegidas que los niños.

En el contexto de los factores de riesgo para la infección por *T. canis*, al cotejar la presencia de anticuerpos séricos IgG anti-*T. canis* con el contacto con tierra y/o antecedente de geofagia, se encontró que casi la totalidad de los seropositivos refirieron este antecedente; no fue posible el análisis estadístico confiable, puesto que solo 3 de los 74 seropositivos y uno de los seronegativos negaron el antecedente, lo que no aplica para un análisis confiable. En la literatura revisada, solo Acero y col., 2001, en Colombia, evaluaron este factor de riesgo, afirmando el mayor porcentaje de infectados entre quienes tenían contacto con tierra o geofagia (6).

Basados en que la eliminación de huevos por parte de los reservorios de *T. canis* ocurre durante el período de cachorros, al revisar la seropositividad con relación al contacto con cachorros caninos (menores de 3 meses de edad), hubo un claro predominio de quienes afirmaron tal contacto; este hallazgo demuestra el papel de los cachorros caninos en la transmisión de esta parasitosis al humano; esta característica se enuncia en la literatura (1, 7, 11, 13, 18, 21,22).

En cuanto a la calidad de agua para el consumo el mayor porcentaje de seropositivos lo representó el grupo de quienes consumían agua de calidad inadecuada; iguales resultados han sido reportados por López y col., 2005 (7). Este hallazgo debe ser tomado en consideración por el posible papel del agua en la transmisión de huevos de *Toxocara sp.*, especialmente en las zonas donde es difícil el acceso a la misma, lo que favorece su calidad inadecuada.

La evaluación de la seroreactividad con la disposición de excretas caninas, mostró entre los seropositivos, un predominio de los que disponían de forma inadecuada de las heces caninas; este hallazgo debe ser considerado de valor en el ma-

nejo de la prevención, basados en el papel de las excretas caninas como fuente de infección del agente causal (1, 3). De los trabajos revisados, ninguno relaciona la seroreactividad con la disposición de excretas caninas, más sin embargo, sólo Cazorla y col., 2007 (15) hicieron una evaluación de los suelos para determinar la prevalencia de contaminación por huevos de *T. canis*, demostrando huevos de *T. canis* en 63,16% de la muestra, hecho que sugiere la relación entre el contacto con el suelo infectado por las excretas de los canes con la seroprevalencia.

Los hallazgos de la presente investigación permiten concluir que en la población de 1 a 6 años de edad del área de influencia dos ambulatorios urbanos del oeste de la ciudad de Barquisimeto hay una elevada frecuencia de seropositivos contra *T. canis*, con un predominio entre los niños con síntomas respiratorios, la edad de 3 a 4 años, el sexo masculino, el contacto con tierra y/o geofagia, el contacto con cachorros caninos, la calidad inadecuada del agua para el consumo y la disposición inadecuada de excretas caninas, no así con el diagnóstico previo o actual de asma. La elevada seroprevalencia crea la necesidad de nuevos estudios para evaluar con precisión las características epidemiológicas de la infección por *T. canis* en Lara y Venezuela a fin de establecer planes adecuados de control.

AGRADECIMIENTO

Al Consejo de Desarrollo Científico, Humanístico y Tecnológico (CDCHT) de la Universidad Centroccidental "Lisandro Alvarado" (UCLA), Venezuela, por el soporte económico a través del proyecto 025-ME-2008.

REFERENCIAS

1. Botero D, Restrepo M. Parasitosis Humana. 4ta edición. Corporación para Investigaciones Biológicas. Medellín, Colombia 2004, 506p.
2. Javier C, Alger J. Larva Migrans Visceral: Enfoque diagnóstico con énfasis en el inmunodiagnóstico. Rev Med Hond 2002; 70:125-126.
3. Atias A. Parasitología Clínica. 3ra edición. Publicaciones Técnicas Mediterráneo. Santiago, Chile 2001, 615p.
4. Behrman R, Kliegman R, Jenson H. Tratado de Pediatría Nelson. 17a edición. Editorial Elsevier. Madrid 2004, 2618p.
5. García-Pedrique M, Díaz-Suárez O, Estévez J, Cheng-Ng R, Araujo-Fernández M, Castellano J et al. Prevalencia de infección por *Toxocara* en preescolares de la comunidad educativa de El Mojan, estado Zulia, Venezuela. Resultados preliminares. Invest Clin 2004; 45: 347-354.
6. Acero M, Muñoz M, Flores A, Nicholls R. Seroprevalencia de anticuerpos contra *Toxocara canis* y factores de riesgo en niños, Ciudad Bolívar, Bogotá 2000. Biomédica (Bogotá) 2001; 21: 256-263.
7. López M, Martín G, Chamorro M, Alonso J. Toxocarosis en niños de una región subtropical. Medicina (Buenos Aires) 2005; 65: 226-230.
8. González Quintela A, Gude F, Campos J, Garea M, Romero P, Rey J, et al. *Toxocara* infection seroprevalence and its relationship with atopic features in a general adult population. Int Arch Allergy Immunol 2006; 139: 317-324.
9. Despommier D. Toxocariasis: clinical aspects, epidemiology, medical ecology, and molecular aspects. Clin Microbiol Rev 2003;16:265-272.
10. Chiodo P, Basualdo J, Ciarmela L, Pezzani B, Apezteguía M, Minvielle M. Related factors to human toxocariasis in a rural community of Argentina. Mem Inst Oswaldo Cruz 2006; 101: 397-400.
11. Getaz L, Samalvides F, Breña J, Torrejón D, Maguiña C. Relación entre toxocariosis y asma: estudio prospectivo en niños del Hospital Nacional Cayetano Heredia, Lima, Perú. Act Med Per 2007; 24: 11-20.
12. Minvielle MC, Niedfeld G, Ciarmela L, De Falco A, Ghiani H, Basualdo J. Asma y toxocariasis encubierta. Med 1999; 59(3):243-248.
13. Hotez P, Wilkins P. Toxocariasis: America's Most Common Neglected Infection of Poverty and a Helminthiasis of Global Importance?. PLoS Negl Trop Dis 2009; 3(3): e400.
14. Aranda J. Epidemiología general. 5ta reimpression. Tomo II. Publicaciones de la Universidad de Los Andes. Mérida, Venezuela 1971; 230p.
15. Cazorla D, Morales P, Acosta M. Contaminación de los suelos con huevos de *Toxocara* spp. (nematoda, ascaridida) en parques públicos de la ciudad de Coro, estado Falcón, Venezuela. Rev Cient 2007; 17: 117-122.
16. Liao CW, Sukati H, D'Lamini P, Chou CM, Liu YH, Huang YC et al. Seroprevalence of *Toxocara canis* infection among children in Swaziland, southern Africa. Ann Trop Med Parasitol 2010; 104(8):73-80.
17. López M, Bojanich M, Alonso J. Efecto de la exposición a *Toxocara canis* en pacientes con asma bronquial. Parasitol Latinoam 2006; 60: 176-179.
18. Sharghi N, Schantz P, Caramico L, Ballas K, Teague B, Hotez P. Environmental Exposure to *Toxocara* as a Possible Risk Factor for Asthma: A Clinic-Based Case-Control Study. Clin Infect Dis 2001; 32: e111-116.
19. Muñoz-Guzmán MA, del Río-Navarro BE, Valdivia-Anda G, Alba-Hurtado F. The increase in seroprevalence to *Toxocara canis* in asthmatic children is related to cross-reaction with *Ascaris suum* antigens. Allergol Immunopathol 2010; 38:115-121.
20. Roldán W, Espinoza Y, Huapaya P, Huiza A, Sevilla C, Jiménez S. Frequency of human toxocariasis in a rural population from Cajamarca, Peru determined by Dot-Elisa Test. Rev Inst Med Trop S Paulo 2009; 51(2):67-71.
21. Gilcilene M, Silva S, Barbosa A, Barbosa E. Investigación seroepidemiológica sobre a larva migrans visceral por *Toxocara canis* em usuários de serviços de saúde de goiânia – go. Rev Patol Trop 2009; 38 (3): 197-206
22. Espinoza A, Huapaya P, Roldán W, Jiménez S, Abanto E, Rojas C et al. Seroprevalence of human toxocariasis in andean communities from the northeast of Lima, Peru. Rev Inst Med Trop S Paulo 2010; 52(1):31-36.
23. Roldán W, Cavero Y, Espinoza Y, Jiménez S, Gutiérrez C. Human toxocariasis: a seroepidemiological survey in the amazonian city of Yurimaguas, Peru. Rev Inst Med Trop S Paulo 2010; 52(1):37-42.
24. Figueiredo S, Taddei J, Meneses J, Novo N, Silva E, Cristovao H et al. Estudio clínico-epidemiológico de Toxocariasis en población pediátrica. J Pediatr 2005; 81(2): 95-96
25. Ghiani H. Toxocariosis y asma. Arch Alergia Immunol Clin 2001; 32(2):102-105.
26. Colli C, Rubinsky-Elefant G, Paludo M, Falavigna M, Guilherme E, Mattia S et al. A. Serological, clinical and epidemiological evaluation of toxocariasis in urban areas of south Brazil Rev Inst Med Trop Sao Paulo 2010;52(2):69-74.

BENEFICIOS DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL DE ALTA EFICACIA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON INFECCIÓN POR VIH

Luigina Siciliano Sabatela (1); María Graciela López (2); Yanell García (3); José Francisco (4); Aura Rivas (5); Nathaly Brito (5); Marlinka Moya (5); María Elena Goncalves

Recibido: 07-08-2011
Aceptado: 10-09-2011

RESUMEN

Introducción. El tratamiento antirretroviral de alta eficacia en pacientes con infección por VIH mejora la condición inmunológica y en consecuencia disminuye morbilidad y mortalidad. **Objetivo.** Determinar la frecuencia de hospitalización y mortalidad en pacientes pediátricos con infección VIH según tipo de tratamiento antirretroviral. **Método.** Se realizó un estudio clínico, retrospectivo y comparativo. Se incluyeron pacientes con infección VIH del Hospital de Niños "J.M. de los Ríos" (Caracas, Venezuela), entre 1993-2009. Los datos registrados fueron: año de primera evaluación, mecanismo de transmisión viral, condición inmunológica y virológica, tratamiento antirretroviral, necesidad de hospitalización y muerte. El análisis estadístico incluyó Chi cuadrado. **Resultados.** Se evaluaron 234 pacientes: 73,1% (n=171) de transmisión vertical y 26,9% (n=63) horizontal. La hospitalización y mortalidad disminuyó desde el año 2000, cuando hubo acceso universal a tratamiento antirretroviral de alta eficacia. De los pacientes, 50,9% requirieron hospitalización y 30,3% falleció. En la primera evaluación había inmunosupresión en 67,6% de los pacientes que requirieron hospitalización y 43,3% de los que no ($p < 0,05$) y en el 75,8% de los fallecidos y 47% de los sobrevivientes al final del estudio ($p < 0,05$). En los hospitalizados, la mayoría no recibía tratamiento de alta eficacia (74,6%) y tenía inmunosupresión (82,2%) con carga viral detectable (96,4%). Hallazgos similares se encontró en la mayoría de los fallecidos: ausencia de tratamiento de alta eficacia (92,9%), inmunosupresión (95,1%) y carga viral detectable (100%). **Conclusiones.** El tratamiento antirretroviral de alta eficacia disminuye la mortalidad y la necesidad de hospitalización. Los pacientes con inmunosupresión en la primera evaluación tuvieron mayor frecuencia de complicaciones. Al momento de la hospitalización o del fallecimiento la mayoría no recibía tratamiento de alta eficacia, presentaba inmunosupresión y tenía carga viral detectable.

Palabras clave: Infección VIH, pediatría, tratamiento antirretroviral de alta eficacia, hospitalización, mortalidad

BENEFITS OF HIGHLY ACTIVE ANTIRETROVIRAL THERAPY IN PEDIATRIC PATIENTS WITH HIV INFECTION

ABSTRACT

Background. Highly active antiretroviral therapy in HIV-infected patients minimizes viral replication, restores immune status and thus decreases morbidity and mortality. **Objective.** Determine hospitalization and mortality frequency in pediatric patients with HIV infection according to the type of antiretroviral treatment. **Method.** It was performed a clinical and retrospective study which included pediatric patients with HIV infection, attended at Hospital de Niños "J.M. de los Ríos (Caracas, Venezuela) between 1993-2009. The recorded data were: year at first assessment, mechanism of viral transmission, immunological and virological status, antiretroviral treatment, need for hospitalization and death. Statistical analysis included Chi square. **Results.** 234 patients were evaluated: 73.1% (n=171) of vertical transmission and 26.9% (n=63) horizontal. Hospitalization and mortality decreased since 2000, when there was greater access to highly active antiretroviral therapy. Of all patients, 50.9% required hospitalization and 30.3% died. At first evaluation, there was immunosuppression in 67.6% of those patients who required hospitalization and 43.3% who did not ($p < 0.05$). Equally there was immunosuppression in 75.8% of patients who died and 47% of the survivors at the end of the study ($p < 0.05$). In hospitalized patients, most received no highly active antiretroviral therapy (74.6%) and had immunosuppression (82.2%) with detectable viral load (96.4%). These findings were also seen in most patients who died: no highly active antiretroviral therapy (92.9%), immunosuppression (95.1%) and detectable viral load (100%). **Conclusions.** Availability of highly active antiretroviral therapy decreases hospitalization and mortality. At first assessment, patients with immunosuppression had higher complication rates. At the time of hospitalization or death, most patients did not receive highly effective antiretroviral therapy and had immunosuppression with detectable viral load.

Keywords: HIV infection, pediatric, highly active antiretroviral therapy, hospitalization, mortality

INTRODUCCIÓN

La infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) se caracteriza por una inmunosupresión progresiva que predispone al desarrollo de infecciones oportunistas y enfer-

medades neoplásicas, hallazgos que conforman el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA). (1-9) Sin tratamiento antiviral específico, la evolución natural de la infección conduce invariablemente a la muerte del paciente, como consecuencia de las complicaciones asociadas. (5,6,9,10) Aunque desafortunadamente todavía no existe tratamiento curativo, el desarrollo de antirretrovirales (11,12) ha permitido cambiar radicalmente el curso de la infección, convirtiendo una enfermedad mortal a corto plazo, en una condición con expectativa de vida prolongada. (1-4,13-23)

Antes de la disponibilidad de los antirretrovirales, las medidas terapéuticas en pacientes con infección VIH estaban dirigidas exclusivamente a la prevención y el tratamiento de las complicaciones, así como a los cuidados paliativos bási-

- 1 Infectólogo Pediatra, Asesor y Exjefe Unidad VIH. Servicio de Infectología.
- 2 Infectólogo Pediatra, Jefe Unidad VIH, Servicio de Infectología.
- 3 Infectólogo Pediatra, Adjunto Unidad VIH. Servicio de Infectología.
- 4 Pediatra, Jubilado del Hospital
- 5 Pediatra, Residente del Postgrado de Infectología Pediátrica

Correspondencia

Dra. Luigina Siciliano Sabatela. Telfs.: 5772310-5747164 Fax:5772310
Correo electrónico: luigina.siciliano@gmail.com

cos.1 Desde 1987, cuando se aprobó la zidovudina como primer antiviral efectivo contra el virus, se han utilizado múltiples medicamentos capaces de controlar la infección (1-4,14) En la década de los años noventa, los estudios iniciales con terapia antirretroviral con un solo medicamento demostraron beneficios clínicos e inmunológicos importantes.(24-29) Sin embargo, las investigaciones posteriores evidenciaron que el tratamiento combinado producía mejores resultados en la evolución clínica, inmunológica y virológica.(29-32) Actualmente se recomiendan diversos esquemas de tratamiento que incluyen al menos tres medicamentos, los cuales reciben la denominación de “tratamiento antirretroviral de alta eficacia” (TARVAE) debido a su elevada efectividad en el control de la replicación viral.(32-40) Desafortunadamente el tratamiento antirretroviral disponible en la actualidad no logra la erradicación del virus del organismo(1-4,13,32-50), no obstante, al permitir la supresión de la replicación viral y la consecuente restauración o preservación de la función inmune, logra la reducción de la morbilidad y la mortalidad, así como el mantenimiento del crecimiento físico y del desarrollo neurológico y por ende contribuye a mejorar la calidad de vida del paciente.

En Venezuela, desde finales de 1997, la Oficina de Prevención y Lucha contra el VIH/SIDA del Ministerio de Sanidad y Asistencia Social, actual Ministerio del Poder Popular para la Salud (MPPS) inició acciones para la creación del Programa Nacional de SIDA, destinado primordialmente a la vigilancia epidemiológica y a la implementación de medidas preventivas y terapéuticas.(50, 51). Dichas acciones comenzaron a ser aplicadas en forma sistemática a partir de 1999, dándosele prioridad, en primer lugar, a la mujer embarazada para la prevención de la transmisión vertical y en segundo lugar, al tratamiento de la población pediátrica infectada.(50) El objetivo de este trabajo es determinar la frecuencia de hospitalización y mortalidad en pacientes pediátricos con infección VIH según tipo de tratamiento antirretroviral.

MÉTODOS

La investigación realizada fue un estudio clínico, longitudinal y comparativo. La población evaluada estuvo conformada por pacientes menores de 18 años de edad, con infección VIH controlados en la consulta especializada del Servicio de Infectología del Hospital de Niños “J. M. de los Ríos” en Caracas, Venezuela desde enero 1993 hasta diciembre 2009.

Los pacientes incluidos fueron los pacientes que se mantuvieron activos en la consulta durante el período evaluado (pacientes que acudieron regularmente a las consultas programadas, usualmente 2-4 veces por año). Los pacientes excluidos fueron aquellos que dejaron de acudir al control y aquellos referidos a otros centros hospitalarios.

FORMA DE RECOLECCION

La recolección de datos se realizó previa aprobación de la Comisión de Ética del Hospital. En los pacientes evaluados

en los últimos 7 años del estudio, la información fue obtenida durante cada evaluación y también de la Base de Datos de la consulta. En los pacientes que acudieron a las evaluaciones en los primeros 10 años del estudio, la información fue obtenida de la historia clínica del Hospital y de los libros de control de pacientes hospitalizados del Servicio de Infectología. La información obtenida fue incluida en una ficha individual para cada paciente, correspondiente al instrumento de recolección de datos.

DATOS OBTENIDOS

En todos los pacientes incluidos se registró la forma de transmisión del virus, la fecha, la edad y el estado inmunológico en la primera evaluación, el tipo de tratamiento antirretroviral recibido, la fecha de inicio y omisión, así como el cumplimiento del tratamiento. En los pacientes con infección vertical se registró también el momento del diagnóstico de la infección en la madre.

En los pacientes hospitalizados se registró además el número de episodios de hospitalización por paciente, la condición inmunológica y la carga viral en sangre (determinadas en las 12 semanas previas del ingreso) y las características del tratamiento antirretroviral recibido para el momento del ingreso. En los pacientes fallecidos se registró también la condición inmunológica y la carga viral en sangre (determinadas en las 12 semanas previas del deceso) y las características del tratamiento antirretroviral recibido para el momento del fallecimiento.

La presencia de inmunosupresión fue definida como el porcentaje de linfocitos T CD4+ <25% en pacientes <5 años y como el valor absoluto de linfocitos T CD4+ <500 células/ml en pacientes ≥5 años de edad. La presencia de inmunosupresión grave fue definida como el porcentaje de linfocitos T CD4+ <15% en pacientes <5 años y como el valor absoluto de linfocitos T CD4+ <200 células/ml en pacientes ≥5 años de edad (1-4).

La carga viral en sangre fue considerada como indetectable o detectable. Se definió carga viral indetectable como valores <50 copias/ml o <400 copias/ml, (según el método disponible para el momento del estudio). Se definió carga viral detectable como valores ≥50 copias/ml o ≥400 copias/ml, (según el método disponible para el momento del estudio). Se definió carga viral muy elevada como valores ≥100.000 copias/ml.(1,3)

La denominación de pacientes con TARVAE se refirió a aquellos que recibían tratamiento antirretroviral en un esquema combinado con 3 medicamentos o más, cuyo cumplimiento era adecuado y por un período ≥12 semanas. La denominación de pacientes sin TARVAE se refirió a aquellos que recibían tratamiento con 2 o menos antirretrovirales, aquellos con cumplimiento inadecuado y aquellos con tratamiento <12 semanas de duración.(1,3)

ANALISIS ESTADÍSTICO

En el análisis descriptivo se determinaron medidas de tendencia central para las variables cuantitativas y la frecuen-

cia en porcentaje para las variables cualitativas. El análisis estadístico se realizó mediante la prueba de Chi cuadrado de Pearson, con intervalo de confianza de 95%, considerando significancia estadística $p < 0,05$. Las pruebas y los gráficos se elaboraron con el programa Microsoft Excel 2007.

RESULTADOS

Se incluyeron 234 pacientes que reunieron los criterios de inclusión.

FORMA DE TRANSMISIÓN

La transmisión del VIH fue vertical en 73,1% (n=171) y horizontal en 26,9% (n=63).

El momento del diagnóstico de la infección materna de los pacientes con infección de transmisión vertical se determinó en 157 casos y se encontró que en 91,1% (143/157) se realizó posterior al nacimiento del paciente.

La distribución anual de pacientes según la forma de transmisión evidenció un descenso porcentual progresivo de transmisión horizontal y un incremento equivalente de la transmisión vertical (Cuadro 1 y Gráfico 1)

EDAD

La media aritmética de la edad de los pacientes en la primera evaluación en la consulta fue $2,1 \pm 1,7$ años en los de transmisión vertical y de $7,8 \pm 5,4$ años en los de transmisión horizontal.

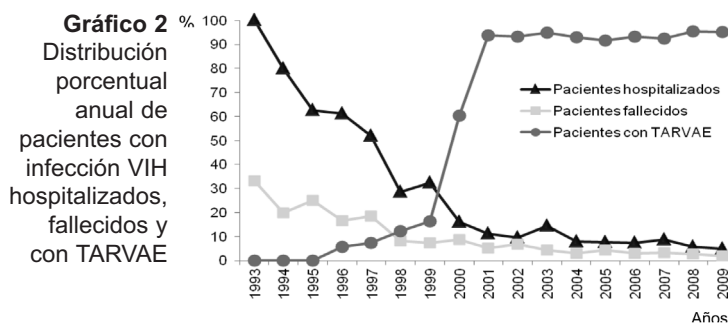
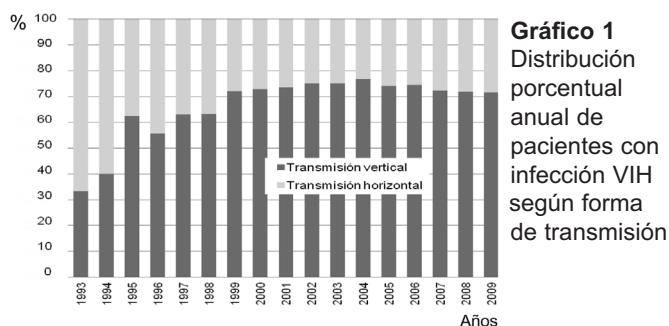
HOSPITALIZACIÓN Y MORTALIDAD

Durante el periodo de estudio 50,9% de los pacientes (119/234) requirió hospitalización, de los cuales 53,8% (64/119) tuvo ingresos recurrentes, con un registro total de 228 episodios de hospitalización. El porcentaje de pacientes que para el final del periodo de estudio había fallecido fue 30,3% (71/234).

La distribución anual de pacientes activos en la consulta fue incrementando progresivamente en el transcurso de los años. A partir del año 1999 se observó un descenso marcado de la frecuencia de hospitalización y mortalidad. En los últimos 5 años del estudio, la frecuencia de hospitalización se mantuvo en valores menores de 10% y la frecuencia de mortalidad en valores menores a 5%. En contraposición, entre los años 1999 y 2000 se observó un aumento marcado del porcentaje de pacientes en tratamiento TARVAE alcanzando valores mayores de 90% en los últimos 8 a 9 años del estudio (Cuadro 2 y Gráfico 2)

Cuadro 1 Distribución anual de pacientes con infección VIH hospitalizados, fallecidos y con TARVAE

		AÑOS																
FORMA TRANSMISIÓN		1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009
Vertical	n	1	2	5	10	17	31	49	59	72	79	88	99	98	102	107	112	119
	%	33,3	40,0	62,5	55,6	63,0	63,3	72,1	72,8	73,5	75,2	75,2	76,7	74,2	74,5	72,3	71,8	71,7
Horizontal	n	2	3	3	8	10	18	19	22	26	26	29	30	34	35	41	44	47
	%	66,7	60,0	37,5	44,4	37,0	36,7	27,9	27,2	26,5	24,8	24,8	23,3	25,8	25,5	27,7	28,2	28,3



Cuadro 2 Distribución anual de pacientes con infección VIH hospitalizados, fallecidos y con TARVAE

		AÑOS																
PACIENTES		1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009
Activos	n	3	5	8	18	27	49	68	81	98	105	117	129	132	137	148	156	166
	%	100	80	62,5	61,1	51,9	28,6	32,4	16,0	11,2	9,5	14,5	7,8	7,6	7,3	8,8	5,8	4,8
Fallecidos	n	1	1	2	3	5	4	5	7	5	7	5	4	6	4	5	4	3
	%	33,3	20,0	25,0	16,7	18,5	8,2	7,4	8,6	5,1	6,7	4,3	3,1	4,5	2,9	3,4	2,6	1,8
Con TARVAE	n	0	0	0	1	2	6	11	49	92	98	111	120	121	128	137	149	158
	%	0	0	0	5,6	7,4	12,2	16,2	60,5	93,9	93,3	94,9	93,0	91,7	93,4	92,6	95,5	95,2

CONDICIÓN INMUNOLÓGICA

La condición inmune en la primera evaluación se obtuvo en 91,9% de todos los pacientes incluidos (215/234). Para ese momento se encontró inmunosupresión en 67,6% (75/111) de los pacientes hospitalizados y 43,3% (45/104) de los no hospitalizados, diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$). Adicionalmente se encontró inmunosupresión en 75,8% de los pacientes fallecidos (50/66) y 47% de los que sobrevivían al final del estudio (70/149), con diferencias igualmente significativas ($p < 0,05$).

La condición inmune del momento de la hospitalización se obtuvo en el 74,1 de los episodios de ingreso (169/228). Para ese momento se encontró inmunosupresión en 82,8% de los casos (140/169). Entre ellos la inmunosupresión fue grave en 69,3% (97/140). La condición inmune en relación con el deceso se obtuvo en 57,7% de los pacientes fallecidos (41/71). Para ese momento se encontró inmunosupresión en 95,1% de los casos (39/41). Entre ellos se encontró inmunosupresión grave en 85,4% (35/41).

CARGA VIRAL

La carga viral de los pacientes para el momento de los episodios de hospitalización se obtuvo en 49,1% de los casos (112/228). Para ese momento se encontró valores detectables en el 96,4% (108/112) de los episodios, en los cuales los valores eran muy elevados en 73,1% (79/108).

La carga viral al momento del deceso se obtuvo en 45,1% de los pacientes fallecidos (32/71). Para ese momento se encontró valores detectables en 100% de los pacientes (32/32), en los cuales los valores eran muy elevados en 65,6% (21/32).

TARVAE

En relación a TARVAE se encontró que en 74,6% de los episodios de hospitalización los pacientes no lo recibían al momento del ingreso (170/228). Igualmente, 92,9% de los pacientes fallecidos (66/71) no recibía TARVAE para el momento del deceso. Entre las causas de ausencia de TARVAE en los pacientes fallecidos se encontró que solo 31,8% (21/66) no tuvo acceso a terapia adecuada por ausencia de disponibilidad de los primeros años del estudio. Aunque los demás pacientes tenían la indicación de dicha terapia 41% (27/66) no la cumplía en forma adecuada y en 27,2% (18/66) el tratamiento fue iniciado en los 3 meses previos al fallecimiento.

DISCUSIÓN

Desde la descripción de los primeros casos a principios de la década de los ochenta, el VIH/SIDA se ha convertido en la primera pandemia del siglo XXI.(52) A pesar de los avances terapéuticos que han permitido mejorar la evolución, (33-43,49) la enfermedad sigue avanzando a escala mundial.(3,52) Muy poco tiempo después de la descripción epidemiológica inicial, la transmisión heterosexual empezó a adquirir cada vez mayor importancia en la propagación del

virus. Como consecuencia inevitable, la frecuencia de infección en mujeres en edad reproductiva, así como la frecuencia de infección vertical se incrementaron significativamente (52). Al analizar la totalidad de la población incluida en este estudio, se encontró que 73,1% adquirió la infección VIH por transmisión vertical. Aunque en los últimos 10 años del estudio, período en el cual se desarrolló el programa oficial de prevención perinatal, se observó una tendencia al descenso de la transmisión de madre a hijo, aún sigue siendo el mecanismo de infección más frecuente. Uno de los factores relacionados con esta situación, probablemente haya sido la dificultad de acceso a los servicios de salud de gran parte de la población de mujeres embarazadas para su adecuado control prenatal,(18,52) ya que en la mayoría de los casos (91,1%) el diagnóstico de la infección materna se realizó posterior al nacimiento. A pesar de la elevada probabilidad de disminuir la tasa de transmisión vertical, en Venezuela, las medidas de prevención perinatal promovidas por el Programa Nacional del MPPS no se han logrado implementar en forma masiva, debido a la dificultad para la identificación de las mujeres embarazadas infectadas. En contraposición, en países donde tales medidas se han aplicado de manera amplia y sostenida como USA, Canadá, Inglaterra, Francia o España la tasa de transmisión perinatal ha disminuido a valores muy bajos, de tal manera que son raros los casos nuevos de infección VIH de adquisición por vía vertical.(53)

En el transcurso de los últimos años las recomendaciones para el inicio del tratamiento en la población pediátrica han generado controversias, sobre todo los pacientes asintomáticos, por lo cual han sido modificadas en varias oportunidades (1). Por lo general, las pautas para inicio de terapia antirretroviral en pediatría, han sido más agresivas que aquellas para adultos, fundamentalmente para pacientes con infección vertical (1,3). Esta recomendación se fundamenta sobre la base que los pacientes que adquieren la infección de su madre, pueden tener enfermedad más rápidamente progresiva y además los parámetros inmunológicos son menos predictivos del riesgo de progresión. Actualmente se recomienda la indicación de tratamiento en todo paciente menor de 12 meses, independientemente de las manifestaciones clínicas, la condición inmunológica y la carga viral (1). Los argumentos que apoyan el inicio precoz de TARVAE se basan en la esperanza que la intervención temprana no sólo evitaría la destrucción del sistema inmune y la consecuente progresión clínica, sino además, con la supresión de la replicación viral al máximo, se podría evitar la aparición de mutaciones genéticas, que favorecerían la aparición de resistencia a los antirretrovirales.(1,3) En los pacientes de transmisión vertical incluidos en este estudio, la media aritmética de la edad en la primera evaluación fue mayor a un año (2,1±1,7 años). En consecuencia, el diagnóstico tardío impidió en muchos casos la posibilidad de tratamiento temprano en los primeros meses de vida, factor que empeora el pronóstico. Debido a este hallazgo se debe insistir en mejorar los servicios de salud que permitan la identifica-

ción temprana de los pacientes infectados, para lo cual es importante la realización de la prueba diagnóstica al momento del nacimiento en todas las madres con embarazo no controlado adecuadamente. Esto permitiría la indicación de tratamiento profiláctico en el neonato y también la oportunidad de identificación precoz en aquellos recién nacidos que desafortunadamente resultaran infectados.

Aunque los medicamentos antirretrovirales disponibles en la actualidad, no logran la curación del paciente, permiten la disminución de las complicaciones relacionadas con el virus.(1,33-49) Desde 1996 todas las pautas de tratamiento incluyen esquemas TARVAE como terapia de primera opción. Después del 2000, más del 90% de los pacientes de este estudio tuvieron la oportunidad de acceso a este tipo de tratamiento, ya que fueron incluidos en el Programa Nacional. Esto puede explicar fácilmente la rápida tendencia al descenso de la frecuencia de hospitalización y mortalidad, manteniéndose en los últimos 5 años del estudio, en menos del 10% para la hospitalización y menos del 5% para la mortalidad.

La condición inmunológica de los pacientes con infección VIH constituye el parámetro de mayor importancia en la predicción de complicaciones. En este sentido se encontró que aquellos pacientes que tuvieron inmunosupresión al momento de la primera evaluación, la frecuencia de hospitalización y de mortalidad relacionada con el virus fue mayor, al comparar con aquellos que no presentaban alteración del nivel de linfocitos T CD4+. Estas observaciones demuestran la importancia de la necesidad de inicio inmediato de tratamiento antirretroviral al existir compromiso inmunológico, lo cual adquiere mayor relevancia cuando el paciente presenta inmunosupresión grave (1,3). Adicionalmente también conlleva la necesidad de diagnóstico precoz de la infección VIH. Considerando el incremento progresivo de mujeres en edad reproductiva infectadas y el largo período de infección asintomática, es importante mantener el alto índice de sospecha de la enfermedad.(22,52) En este sentido es recomendable descartar la infección en hijos de madres con inadecuado control prenatal, sobre todo aquellas con conductas de riesgo (prostitución o drogadicción), independientemente de las condiciones clínicas; en este sentido se debe señalar que cualquier persona puede resultar infectada por el virus, sin distinción de edad, sexo, grupo étnico, creencia religiosa, estrato social o nacionalidad.(18,21) Igualmente se debe descartar la infección en todo paciente con presencia de otra enfermedad de transmisión sexual o haber sido receptor de derivados sanguíneos.

La supresión al máximo de la replicación viral en sangre (con obtención de niveles indetectables) y la recuperación del sistema inmunológico, secundario a la indicación de TARVAE, constituyen los factores más importantes para lograr la disminución de la morbilidad y la mortalidad de estos pacientes.(1,3,34,54) Se estima que después del inicio de este tipo de terapia se requiere un mínimo de 12 semanas para lograr la mejoría virológica e inmunológica (1). Por esta

razón, el tratamiento debe ser iniciado lo antes posible, sobre todo en los pacientes con inmunosupresión y en los pacientes menores de 1 año de edad, en los cuales, la replicación del virus se produce en forma intensa y el deterioro inmune ocurre en forma más precoz y profunda, debido a la inmadurez inherente a la edad. Al evaluar las características de todos los episodios de hospitalización se encontró que en el momento del ingreso, la mayoría de los pacientes no recibía TARVAE. Adicionalmente, la mayoría también tenía cargas virales detectables y presentaba inmunosupresión, fundamentalmente grave. Estos datos fueron similares para el momento del deceso de los pacientes que fallecieron. Todas estas observaciones enfatizan la importancia del tratamiento antirretroviral de alta eficacia, que permita la evolución favorable de estos pacientes.

Antes del inicio de cualquier tratamiento antirretroviral es indispensable garantizar el cumplimiento y la continuidad del mismo, (1,3) ya que los niveles de medicamentos debajo del rango terapéutico pueden inducir al desarrollo de resistencia y en consecuencia, cada vez sería más difícil lograr la inhibición de la replicación viral. La dificultad de mantener un tratamiento adecuado en forma indefinida constituye un problema cuyo abordaje es crucial y requiere especial atención particularmente en pacientes pediátricos. En este estudio se encontró que 41% de los pacientes con evolución fatal no cumplió TARVAE en forma adecuada a pesar de la disponibilidad. Las consideraciones relacionadas al apego al tratamiento en la población pediátrica son particularmente complejas, ya que en ellos ocurre con mayor frecuencia rechazo por baja palatabilidad. Adicionalmente pueden encontrarse en condición de orfandad (frecuentemente debido a la infección VIH de sus padres) o recibir atención inadecuada, por parte de su cuidador. El apoyo desde el punto de vista social y la orientación psicológica sobre la importancia de la adherencia a la terapia constituyen aspectos primordiales y decisivos para la evolución satisfactoria.(1,3,4)

Los hallazgos que se desprenden de esta investigación apoyan la evidencia que en pacientes pediátricos, el inadecuado control de la replicación del VIH y el consecuente deterioro del sistema inmunológico, debido a la ausencia de tratamiento antirretroviral de alta eficacia, favorece la mayor frecuencia de hospitalización y de mortalidad relacionada con el virus.

Aunque el tratamiento antirretroviral ha modificado la evolución de la infección VIH, lo más importante en la lucha contra la enfermedad en pediatría se relaciona con la prevención de la transmisión vertical. Por tanto, los esfuerzos deben estar dirigidos no sólo al diagnóstico precoz de la infección y la indicación oportuna de antirretrovirales, sino, también hacia la optimización de las políticas de salud (55) que permitan el adecuado control prenatal de las mujeres embarazadas infectadas y reducir al mínimo la tasa de infección por adquisición perinatal.

REFERENCIAS

1. Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. August 16, 2010; pp 1-219. [Citado 17 abril 2011]. Disponible en: URL: <http://aidsinfo.nih.gov/>
2. Hanna CL, Hirsch MS. Antiretroviral Therapy for Human Immunodeficiency Virus Infection. En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. Principles and practice of infectious diseases. 7th ed. New York (NY): Churchill Livingstone; 2009. p 1655-78.
3. American Academy of Pediatrics. Human immunodeficiency virus infection. In: Pickering LK, editor. Red book: Report of the committee on infectious diseases. 27th ed. Elk Grove Village (IL): American Academy of Pediatrics; 2006. p. 380-400.
4. Weinberg G, Burchett SK. Pediatric Human Immunodeficiency Virus Infection En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. Principles and practice of infectious diseases. 7th ed. New York (NY): Churchill Livingstone; 2009. p 1638-54.
5. Abrams E. Opportunistic infections and other clinical manifestations of HIV disease in children. *Pediatr Clin North Am* 2000;47(1): 79-108.
6. Abuzaitoun O, Hanson I. Organ-specific manifestations of HIV disease in children. *Pediatr Clin North Am* 2000; 47(1): 109-25.
7. Centers for Disease Control and Prevention. 1994 Revised classification system for human immunodeficiency virus infection in children less than 13 years of age. *MMWR*, 1994; 43 (RR-12): p. 1-10.
8. Masur H. Management of opportunistic infections associated with human immunodeficiency virus infection. En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. Principles and practice of infectious diseases. 7th ed. New York (NY): Churchill Livingstone; 2009. p 1679-707.
9. Vergis EN, Mellors JW. Natural history of HIV-1 infection. *Infect Dis Clin North Am* 2000; 14:809-25.
10. Judd A, Doerholt K, Tookey PA, Sharland M, Riordan A, Menon E, et al. Morbidity, mortality, and response to treatment by children in the United Kingdom and Ireland with perinatally acquired HIV infection during 1996-2006: planning for teenage and adult care. *Clin Infect Dis*, 2007. 45(7):918-24.
11. Fauci AS. HIV and AIDS: 20 years of science. *Nat Med* 2003; 9:839-43.
12. Pomerantz RJ, Hom DL. Twenty years of therapy for HIV-1 Infection. *Nat Med* 2003; 8:67-73.
13. American Academy of Pediatrics and Canadian Pediatric Society. Evaluation and treatment of the human immunodeficiency virus 1 exposed infant. *Pediatrics* 2004; 114: 497-505
14. Fowler M, Simmonds R, Roongpisuthipong A. Update on perinatal HIV transmission. *Pediatr Clin North Am* 2000; 47 (1): 21-38.
15. Caldwell M, Rogers M. Epidemiology of pediatric HIV infection. *Pediatr Clin North Am* 1991; 38 (1):1-16.
16. Figueroa L, Figueroa R. Características clínicas y epidemiológicas de pacientes pediátricos con infección por VIH/SIDA: informe de 124 pacientes. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2001; 58 (11): 771-79.
17. Chadwick EG, Yoger R. Pediatric AIDS. *Pediatr Clin North Am* 1995; 42: 969-92.
18. Chávez A. Infección por VIH en pediatría. *Rev Chil Pediatr* 2000; 71 (2): 89-97.
19. Oxtoby M. Perinatally acquired HIV infection. En: Pizzo P, Wilfert C *Pediatrics Aids* Ed. Baltimore: Williams & Wilkins. 1994. p 3-210
20. Burchett S, Pizzo PA. HIV infections in infants, children and adolescents. *Pediatr Rev* 2003;24:186-94.
21. Mofenson L. Epidemiology and determinants of vertical HIV transmission. *Semin Pediatr Infect Dis* 1994;5:252-5.
22. Del Río C, Curran J. Epidemiology and prevention of acquired immunodeficiency syndrome and human immunodeficiency virus infection. En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. Principles and practice of infectious diseases. 7th ed. New York (NY): Churchill Livingstone; 2009. p. 1477-506.
23. Lindegren M, Steinberg S, Byers R. Epidemiology of HIV/AIDS in children. *Pediatr Clin North Am* 2000; 47(1):1-20.
24. Pizzo PA, Eddy J, Fallon J, Balis FM, Murphy RF, Moss H, et al. Effect of continuous intravenous infusion of zidovudine (AZT) in children with symptomatic HIV infection. *N Engl J Med* 1988; 319(14):889-96.
25. McKinney RE, Maha MA, Connor EM, Feinberg J, Scott GB, Wulfsohn M, et al. A multicenter trial oral zidovudine in children with advanced human immunodeficiency virus disease. The protocol 043 study group. *N Engl J Med* 1991;324(15):1018-25.
26. Butler KM, Husson RN, Balis FM, Brouwers P, Eddy J, El-Amin D, et al. Dideoxynosine in children with symptomatic human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1991; 324(3):137-44.
27. Lewis LL, Venzon D, Church J, Farley M, Wheeler S, Keller A, et al: Lamivudine in children with human immunodeficiency virus: a phase I/II study. The National Cancer Institute Pediatric Branch-Human Immunodeficiency Virus Working Group. *J Infect Dis* 1996; 174(1):16-25.
28. Kline MW, Van Dyke RB, Lindsey JC, Gwynne M, Culnane M, Mc Kinney RE, et al. A randomized comparative trial of stavudine (d4T) versus zidovudine (ZDV, AZT) in children with human immunodeficiency virus infection. *AIDS Clinical Trials Group 240 Team. Pediatrics* 1998; 101 (2):214-20.
29. Kline W, Dunkle LM, Church JA, Goldsmith JC, Harris AT, Federici ME, et al. A phase I/II evaluation of stavudine (d4T) in children with human immunodeficiency virus infection. *Pediatrics* 1995; 96(2):247-52.
30. Pediatric European Network for Treatment of AIDS (PENTA). A randomized double-blind trial of the addition of lamivudine or matching placebo to current nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitor therapy in HIV-infected children: the PENTA-4 trial. *AIDS* 1998; 12(14):151-60.
31. McKinney RE, Johnson GM, Stanley K, Young FH, Keller A, O'Donnell KJ, et al. A randomized study of combined zidovudine-lamivudine versus didanosine monotherapy in children with symptomatic therapy-naïve HIV-1 infection. The Pediatric AIDS Clinical Trial Group Protocol 300 Study Team. *J Pediatr* 1998; 133(4): 500-8.
32. McConnel MS, Byers RH, Frederick T, Peters VB, Dominguez KL, Sukalac T, et al. Trends in antiretroviral therapy use and survival rates for a large cohort of HIV-infected children and adolescents in the United States, 1989-2001. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 38(4):488-94.

33. Viani RM, Araneta MR, Deville JG, Spector SA. Decrease in hospitalization and mortality among children with perinatally acquired HIV type I infection receiving highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2004; 39(5):725-31.
34. Sánchez JM, Ramos JT, Fernández S, González MI, Rojo P, Ferrando P, et al. Impact of highly active antiretroviral therapy on the morbidity and mortality in Spanish human immunodeficiency virus-infected children. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22(10):863-7
35. Resino S, Resino R, Micheloud D, Gurbino D, León JA, Ramos JT, et al. Long term effect of highly active antiretroviral therapy in pretreated vertically HIV type-1 infected children: 6 years follow up. *Clin Infect Dis* 2006; 42(6):862-9.
36. Faye A, Bertone C, Teglas JP, Chaix ML, Douard D, Firtion G, et al. Early multitherapy including a protease inhibitor for human immunodeficiency virus type-1 infected infants. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21:518-25.
37. Gortmaker SL, Hughes M, Cervia J, Brady M, Johnson GM, Seage GR, et al. Effect of combination therapy including protease inhibitors on mortality among children and adolescents infected with HIV-1. *N Engl J Med* 2001;345 (21):1522-28.
38. Storm DS, Boland MG, Gortmaker SL, He Y, Skurnick J, Howland L, Protease inhibitor combination therapy, severity of illness, and quality of life among children with perinatally acquired HIV-1 infection. *Pediatrics*, 2005. 115(2):173-82.
39. Saitoh A, Hsia K, Fenton T, Powell CA, Christopherson C, Fletcher CV, et al. Persistence of human immunodeficiency virus (HIV) type 1 DNA in peripheral blood despite prolonged suppression of plasma HIV-1 RNA in children. *J Infect Dis* 2002. 185(10):1409-16.
40. Persaud D, Siberry GK, Ahonkhai A, Kajdas J, Monie D, Hutton N, et al. Continued production of drug-sensitive human immunodeficiency virus type 1 in children on combination antiretroviral therapy who have undetectable viral loads. *J Virol* 2004. 78(2): 968-79.
41. De Martino M, Tovo PA, Balducci M, Galli L, Gabbiano C, Rezza G, et al. Reduction in mortality with availability of antiretroviral therapy for children with HIV-1 infection. Italian register for HIV infection in children and the Italian national AIDS registry. *JAMA* 2000; 284(2):190-7.
42. Selik RM, Lindegren ML. Changes in deaths reported with immunodeficiency virus infections among United States children less than thirteen years old, 1987 through 1999. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22(7):635-41.
43. Gibb DB, Duong T, Tookey PA, Sharland M, Tudor-Williams G, Novelli V, et al. National study of HIV in pregnancy and childhood collaborative HIV pediatric study. Decline in mortality, AIDS, and hospital admissions in perinatally HIV-1 infected children in the United Kingdom and Ireland. *BMJ* 2003; 327:1019-25.
44. Suárez JA, Rosas MA, Siciliano L, Longa I, Naranjo L, Vélez A, et al. Impacto del tratamiento antirretroviral sobre la frecuencia de hospitalizaciones y letalidad en pacientes pediátricos con síndrome de inmunodeficiencia humana. *Bol Venez Infect* 1999; 9(1):42.
45. Morales J. Panorama y tratamiento del SIDA en pediatría. *Rev Enf Inf Ped* 2001;15(59):59-61.
46. Wolf M, Bustamante C, Bidart T, Dabanch J, Diomedi A, Northland R. Impacto de la terapia antirretroviral en la mortalidad de pacientes VIH (+) chilenos: estudios caso-control (MORTAR). *Rev Med Chile* 2000;128(8):839-45.
47. Teglas JP, Mayaux MJ, Blanche S. Antiretroviral therapy and mortality among children with perinatal HIV infection. *JAMA* 2000; 284:2871-2.
48. Palumbo P. Antiretroviral therapy of HIV infection in children. *Pediatr Clin North Am* 2000; 47(1): 155-69.
49. Violari A, Cotton MF, Gibb DM, Babiker AG, Steyn J, Madhi SA, et al. Early antiretroviral therapy and mortality among HIV-infected infants. *N Engl J Med* 2008; 359:2233-44.
50. Suárez JA. Abordaje diagnóstico y tratamiento antirretroviral en el niño infectado con el VIH. En: Guía de normas técnicas para el tratamiento de las infecciones por VIH/SIDA. Venezuela. 1998. Ministerio de Salud y Desarrollo Social. p 33-8.
51. Ministerio del Poder Popular para la Salud. Venezuela. Programa Nacional de VIH/SIDA. [Citado 19 abril 2011]. Disponible en: URL: <http://www.mpps.gob.ve/modules.php?name=Content&pa=showpage&pid=140>
52. World Health Organization. Report on the global AIDS epidemic 2009. [Citado 19 abril 2011]. Disponible en: URL: <http://www.unaids.org/en/dataanalysis/epidemiology/2009aidsepidemicupdate>
53. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic Infections among HIV-exposed and HIV-infected children. *MMWR* 2009; 58 (RR-11) : 1-165.
54. Siciliano L, López MG, Valery F, López D, Navas R, Ramírez S, et al. Fallas en la implementación de medidas de prevención de transmisión vertical de la infección por el virus de inmunodeficiencia humana. *Arch Ven Puer Ped* 2006; 69(4): 142-8.
55. Mofenson L. Taylor AW, Rogers M, Campsmith M, Ruffo NM, Clark J, et al. Achievements in public health. Reduction in perinatal transmission of HIV infection--United States, 1985-2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2006. 55(21):592-7.

EPILEPSIA EN NIÑOS CON ESCLEROSIS TUBEROSA EXPERIENCIA EN EL INSTITUTO AUTÓNOMO HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LOS ANDES. MÉRIDA 2005-2011

María Angelina Lacruz-Rengel (1), María Gabriela Jiménez (2),
Francisco Cammarata-Scalisi (3)

Recibido: 07-07-2011
Aceptado: 15-09-2011

RESUMEN

Introducción: La esclerosis tuberosa (ET) es una anomalía genética, multisistémica, susceptible de originar tumores del sistema nervioso central. Las crisis epilépticas son manifestaciones comunes y constituyen el principal problema terapéutico. **Objetivo:** Describir las características epilépticas de los pacientes pediátricos con diagnóstico de complejo de esclerosis tuberosa (CET), controlados en el Servicio de Neurología Pediátrica del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes. **Métodos:** Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, tipo serie de casos con ET y Epilepsia. Se describió sexo, edad de diagnóstico e inicio de crisis, motivo de consulta, tipo de crisis epiléptica, hallazgos electroencefalográficos y de imagen, asociación a trastornos conductuales, severidad de compromiso intelectual y manifestaciones dermatológicas. **Resultados:** Doce pacientes cumplieron criterios diagnósticos de CET, 10 (83%) fueron epilépticos, de éstos el 50% cursó con epilepsia de difícil control, 60% tuvo crisis parciales, 40% generalizadas. El 100% mostró alteraciones electroencefalográficas, 30% con patrón hipsarrítmico. 50% tenían alteraciones estructurales, tipo túbler cortical en 80%. En 70% se controlaron las crisis con Acido Valproico y en un caso se requirió dieta cetogénica estricta. El signo extraneurológico más constante fueron máculas hipocrómicas (100%). **Conclusión:** Aunque las convulsiones no forman parte de los criterios diagnósticos, son el motivo más frecuente de consulta, que en asociación con máculas hipocrómicas, hace sospechar diagnóstico de ET. La variedad, refractariedad e inicio temprano de crisis requieren en muchos casos politerapia para el control, lo cual favorece el pronóstico del paciente.

Palabras Clave: Esclerosis Tuberosa, epilepsia, población infantil.

EPILEPSY IN CHILDREN WITH TUBEROUS SCLEROSIS.

Experience in the Autonomous Institute University Hospital of Los Andes. Mérida 2005 -2011.

ABSTRACT

Introduction Tuberous sclerosis (TS) is a genetic, multisystemic, likely to cause central nervous system tumors. Seizures are common manifestations are the main therapeutic problem. **Objective:** To describe the epileptic characteristics, of pediatric patients with diagnosed with tuberous sclerosis complex (TSC), controlled in the Pediatric Neurology Department University Hospital Institute of Los Andes. **Methods:** was performed an observational, retrospective, case series, with ET and Epilepsy. Described: sex, age of the diagnosis and initiation of crisis, reason for visit, seizure type, electroencephalographic findings and images, behavioral disorders, severity of intellectual engagement and dermatologic manifestations. **Results:** Twelve patients met the criteria diagnostic CET, 10 (83%) were epileptic, of these 50% passed with epilepsy of difficult control. 60% had partial seizures (40%) generalized. The 100% showed EEG abnormalities, hypsarrhythmic pattern 30%. The 50% of cases had structural abnormalities, 80% cortical tuber type. In 70% was achieved crisis control with valproic acid and in one case was required strict ketogenic diet. The extraneurological sign more constant were the hypochromic macules (100%). **Conclusion:** Although seizures are not part of the diagnostic criteria, are the most frequent reason for consultation in partnership with hypochromic macules to suspect a diagnosis of ET. The variety, refractoriness and early onset of crisis, often require polytherapy to control, which favors the patient's prognosis.

Keywords: tuberous sclerosis, epilepsy, children

INTRODUCCIÓN

La epilepsia es una alteración neurológica crónica, caracterizada por crisis convulsivas recurrentes y espontáneas, producidas por descargas eléctricas anormales de las neuronas corticales (1). En los últimos años se han producido cambios importantes en epileptología, que incluyen la consolidación de los síndromes epilépticos, la confirmación e identificación

de epilepsias genéticamente determinadas, y la discusión sobre la utilidad o necesidad del diagnóstico etiológico preciso que ayuda altamente en la toma de decisiones terapéuticas, orientación y pronóstico en determinados casos. Es creciente además, la preocupación por la calidad de vida y los aspectos neuropsicológicos del niño epiléptico, por las posibles repercusiones de los tratamientos antiépilépticos (2).

La asociación de epilepsia con otras disfunciones neurológicas como retardo mental y alteraciones de la conducta, hacen necesario descartar la migración neuroblástica anormal; y si están presentes síntomas sistémicos y manifestaciones dermatológicas, es importante considerar un síndrome neurocutáneo como causa subyacente. Dentro de los síndromes neurocutáneos se describe la esclerosis tuberosa (ET), enfermedad de Bourneville o enfermedad de Bourneville-Pringle. Esta es una anomalía congénita del desarrollo embrionario en la diferenciación y proliferación celular, descrita

Tercer Premio en el LVII Congreso Nacional de Pediatría

- 1 Pediatra. Neurólogo Infantil. Jefe del Servicio de Neuropediatría, Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes. Profesora del Departamento de Puericultura y Pediatría, Universidad de Los Andes.
- 2 Especialista en Puericultura y Pediatría.
- 3 Profesor de la Unidad de Genética Médica, Departamento de Puericultura y Pediatría, Universidad de Los Andes, Mérida – Venezuela.

Autor Responsable: María Gabriela Jiménez
Teléfono: 0414-6170727.
mariagabijimenez@Hotmail.Com / mariagabrielajimenez@Hotmail.Com

en 1880 por Bourneville quien le dio un nombre descriptivo "esclerosis tuberosa de las circunvoluciones cerebrales". La descripción inicial fue realizada en una niña epiléptica de 15 años, con retardo mental, cambios patológicos cerebrales y lesiones cutáneas faciales. El apelativo de ET proviene de la apariencia que tienen las lesiones tumorales, que son esclerosas, calcificadas y recuerdan a tubérculos (3).

La ET se transmite como un rasgo autosómico dominante, es decir, si uno de los progenitores presenta la alteración genética, cada hijo tiene 50% de posibilidades de heredar la entidad. La epidemiología del complejo de esclerosis tuberosa (CET) no se conoce bien, dada la escasez de estudios poblacionales y la falta de estudios de neuroimagen adecuados hasta hace pocos años. La prevalencia se estima de 1/10.000 a 1/30.000 en la población general, y la incidencia en recién nacidos podría ser de hasta 1/6.000(4-6). Las convulsiones son la manifestación más común de la CET. Se estima que 80 a 90% de las personas con ET tendrán convulsiones, que con frecuencia empiezan en la niñez; y que desafortunadamente, en algunos casos la actividad de las convulsiones resulta intratable con medicamentos (7,8).

Son particularmente frecuentes los espasmos infantiles en menores de un año. En niños mayores y adultos se desarrollan habitualmente crisis parciales simples y/o complejas, con menos frecuencia crisis tónico-clónicas generalizadas, atónicas, tónicas, mioclónicas o ausencias atípicas. Es común la combinación de dos o más tipos de crisis pudiendo conformar epilepsias tipo Lennox-Gastaut (9). Las personas con CET con frecuencia tienen características epileptiformes en sus electroencefalogramas (10,11). La elección del fármaco antiepiléptico dependerá del tipo de crisis a tratar. A pesar del amplio número de medicamentos disponibles, muchos pacientes se mantienen refractarios al tratamiento, con el alto riesgo de deterioro neurológico que esto implica (7). En la mayoría de los casos la región en la que se originan las crisis coincide con la localización de un túber cortical lo que ha apoyado el rol epileptogénico de éstos; y por consiguiente, la cirugía resectiva en pacientes con epilepsia intratable (9,10).

Es imprescindible un estudio integral de los pacientes con CET que incluyan neuroimágenes, electroencefalograma, además del seguimiento de posibles complicaciones renales y cardíacas. Con el objetivo de describir las características epilépticas de los pacientes pediátricos con el diagnóstico de CET y comparar estos hallazgos con las series descritas en la literatura., se realizó un estudio observacional, retrospectivo, de tipo serie de casos, controlados en el Servicio de Neurología Pediátrica del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes.

MÉTODOS

Se revisaron todos los expedientes clínicos de los casos de ET diagnosticados desde el año 2005 al 2010, que cumplieron con los criterios para CET según el Consenso de Roach y

col(12) (Cuadro 1), que se encuentran en control y seguimiento en el Servicio de Neurología Pediátrica del Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes y que cursan con epilepsia. Estos fueron analizados en relación a sexo, edad de diagnóstico e inicio de crisis, motivo de consulta, tipo de crisis epiléptica, hallazgos electroencefalográficos y de imagen, asociación a trastornos conductuales, severidad de compromiso intelectual y manifestaciones dermatológicas, tipo de fármaco y evolución clínica. Esta información fue consignada en formato elaborado para su recolección.

RESULTADOS

Del total de pacientes evaluados, 12 cumplieron criterios diagnósticos de ET y 10 cursaron con epilepsia (83%). La distribución según género fue del 50% para cada sexo, con promedio de edad de 5,6 años, y un rango de edad entre 2 - 12 años. En la edad preescolar fue en la que se hizo el diagnóstico con mayor frecuencia (33%). Ninguno de los pacientes tenía antecedentes de consanguinidad, sólo en un caso se constató tenían ambos padres el mismo apellido (isonimia). Si bien la ET tiene un patrón de herencia autosómica dominante, sólo una paciente presentaba otro familiar afectado en segundo grado (tío materno), cuya madre no presentaba clínica, lo que puede corresponder a la penetrancia incompleta de la ET. En los casos nuevos de la entidad, el promedio de edad fue 28.5 años en las madres, y de 33 años en los padres.

Dentro de los hallazgos clínicos se distinguieron como un signo constante y de aparición precoz, la dermatosis macular hipocrómica, presente en el 100% de los casos estudiados. Así mismo, es de hacer notar que 50% de la población estudiada cursaba con retardo global del desarrollo y/o retardo en el desarrollo psicomotor; y el 50% restante, con grados variables de retraso mental; solo el 10% presentó retardo mental severo. En 44% de los casos se describieron rasgos autistas, dos varones y dos niñas, con rango de edad entre 3 y 12 años (Cuadro 1).

El motivo principal de consulta en el 50% de los casos fue la presencia de crisis epilépticas. El 39% restante consultó a través de referencias del Servicio de Dermatología por las máculas hipocrómicas en piel; y 11% por los hallazgos imagenológicos (Figura 1).

Se consideró epilepsia de difícil control aquellas que requieren más de un fármaco para su manejo. Se observó que en la muestra estudiada, 50% tuvo este comportamiento, y el 20% de los pacientes inició su cuadro epiléptico antes del año de edad. De los 10 pacientes epilépticos, el 40% cursó con crisis parciales, 30% con crisis generalizadas y 30% crisis mixtas tipo Lennox-Gastaut (Crisis tónicas, atónicas, ausencias atípicas, parciales y crisis mioclónicas). En uno de éstos tres últimos casos, la epilepsia se inició en etapas muy tempranas como una epilepsia tipo Síndrome de West ó Espasmos infantiles (Figura 2). Dentro de las crisis parciales se observó que el 75% fueron simples (motoras, neurovegetativas y disestésicas); y en un 25%, complejas. De los 3 pa-

Cuadro 1. Resumen de las Características de los pacientes Epilépticos con ET

Sexo/ Edad	Características Clínicas	Tipo de Crisis	Edad inicio	Tratamiento	Hallazgo EEG	Resonancia Magnética Cerebral
1 F/3 a	Máculas hipocrómicas, angiofibromas faciales, Retardo del desarrollo del lenguaje. Trastorno del desarrollo: Espectro Autista	Ausencias	>1 año	AVP + Clonazepan	Hipsarrítmico.	Lesiones cerebelosas, tuberosidades corticales
2 M/12 a	Máculas hipocrómicas, angiofibromas faciales, retardo mental, oligofrenia	Tónico-clónico Generalizadas	>1 año	AVP.	Paroxístico Generalizado	No realizada
3 M/2 a	Máculas hipocrómicas, angiofibromas faciales, piel de zapa, retardo global del desarrollo.	Parciales neurovegetativas y motoras. Sd. West	>1 año	CBZ + Piridoxina	Paroxístico generalizado	Sin alteraciones
4 M/3 a	Máculas hipocrómicas, retardo global del desarrollo	Generalizadas mioclónicas Evolucionó a Lennox-Gastaut	< 1 año	AVP + Clonazepan	Brote supresión generalizado. Hipsarrítmia	Trastorno de migración neuroblástica
5 M/5 a	Máculas hipocrómicas, angiofibromas faciales, pits dentales, déficit de atención, alteración del lenguaje, Retardo mental leve. Trastorno del desarrollo: Espectro Autista	Tónico-clónico Generalizadas	>1 año	AVP	Actividad anormal paroxística focal temporal der, actividad Lenta focal	Hamartomas corticales parieto-occipitales
6 F/3 a	Máculas hipocrómicas, pits dentales, hipotonía, retardo global del desarrollo, Trastorno del desarrollo: Espectro Autista	Crisis parciales disestésicas.	>1 año	Oxcbz Actualmente sin tratamiento	Anormal paroxístico focal centro-temporal	Sin alteraciones
7 M/3 a	Máculas hipocrómicas, retardo global del desarrollo.	Sd. Lennox Gastaut: tónicas, parciales oculogiras, ausencias atípicas	>1 año	AVP + TPX	Hipsarrítmia	No realizada
8 F/8 a	Máculas hipocrómicas, hamartoma retiniano angiofibromas perinasales, Retardo Mental leve, quistes renales/	Sd. Epiléptico parcial Crisis parciales complejas	>1 año	AVP	Anormal paroxístico focal	Hamartomas subependimarios Tuber cortical parietal derecho
9 F/6 a	Máculas hipocrómicas, quistes renales, hipermetropía miópica, Estreñimiento crónico, pubarquia. Retardo Mental severo, Gran torpeza psicomotora, Edéntula parcial con hipotrofia maxilar.	Sd. Lennox-Gastaut. Crisis tónicas, astáticas cefálicas, parciales complejas y versivas secundariamente tónicas.	<1 año	AVP+Clonazepan AVP+ Clobazan AVP+TPX AVP+FNB Oxcbz Dieta cetogénica Sin tratamiento.	Anormal paroxístico temporo-parietal bilateral con propagación generalizada y de alta incidencia	Múltiples hamartomas corticales parieto-temporo-occipitales.
10 F/12 a	Máculas hipocrómicas, angiofibromas perinasales, placas esclerodermia en frente, piel de zapa, Retardo Mental leve. Trastorno del desarrollo: Espectro Autista	Parciales neurovegetativas secundariamente generalizadas atónicas	>1 año	Oxcbz + Clobazan	Anormal paroxístico focal temporo-parietal derecho secundariamente generalizado.	Sin alteraciones

AVP: Acido Valproico
Oxcbz: Oxcarbazapina
FNB: Fenobarbital
TPX: Topiramato

cientes (30%) que cursaron con crisis generalizadas, el 66,6% eran tónico-clónicas generalizadas (antes llamadas gran mal); y el 33,3% tipo ausencia (Figura 3).

No existe un patrón electroencefalográfico característico en la ET. El 100% de los estudios electroencefalográficos de los epilépticos con ET mostraron alteraciones: 30% con patrón hipsarrítmico, 30% patrón paroxístico focal, 20% patrón focal secundariamente generalizado y el 20% restante, un patrón paroxístico generalizado.

En cuanto a los hallazgos en la neuroimagen (Resonancia Magnética Cerebral), se realizó el estudio en el 80% de los pacientes epilépticos. El 50% mostró lesiones estructurales: Túberes corticales múltiples en el 20% (localización parietal, temporal y occipital), 10% con lesiones cerebelosas no especificadas y túberes corticales, 10% astrocitomas subependimarios y túberes corticales, y 10% trastornos migracionales corticales. De las lesiones estructurales descritas para la ET en nuestra serie, los túberes corticales se reportaron en 80%

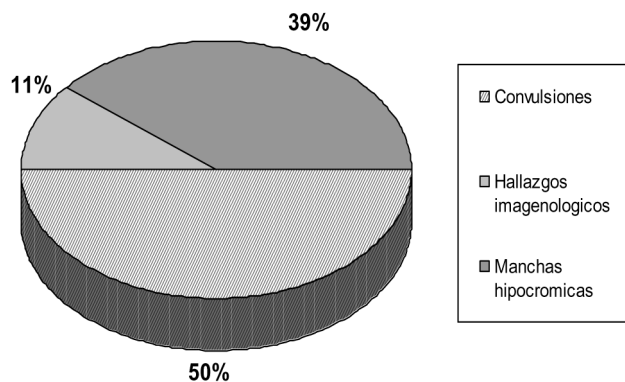


Figura 1. Principales motivos de consulta de pacientes con ET. IAHULA.

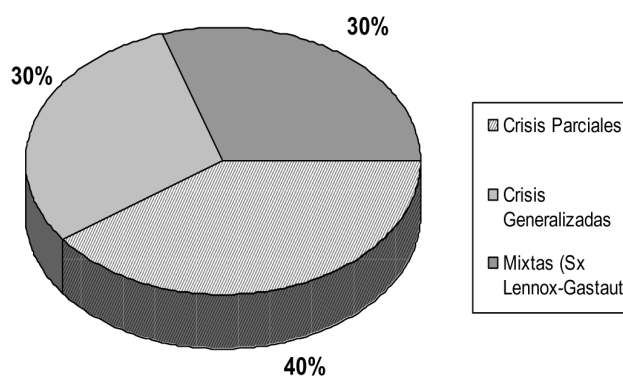


Figura 2. Tipos de Crisis Convulsivas pacientes con ET. IAHULA.



Figura 3. Patrón Electroencefalográfico de Hipsarritmia.

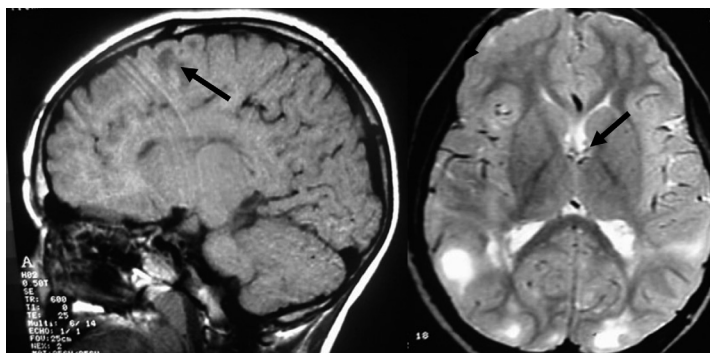


Figura 4. Caso 8. Resonancia magnética nuclear. Corte sagital: Túberes corticales parieto-temporales. Corte axial: nódulos subependimarios.

de los casos como hallazgos positivos (Figura 4).

En relación a la terapia anticonvulsiva, 70% de los pacientes lograron control de las crisis apoyados con ácido Valpróico, de estos, 40% en monoterapia y 30% en asociación con otros fármacos (20% con clonazepan, y 10% clobazan y topiramato respectivamente). Con Oxcarbazepina, se controlan un 20%, uno de ellos (10%) actualmente sin tratamiento anticomisial; y el otro, en asociación con clobazan. El 10% restante recibe carbamazepina en monoterapia. Llama la atención que la totalidad de los pacientes se encuentran controlados, 20% actualmente sin apoyo anticomisial. En uno de los casos, el de mayor dificultad de control, requirió apoyo con dieta cetogénica estricta para su control total, y por presentar hiperamonemia como efecto colateral, le fue retirada toda medicación antidisrítica (Cuadro 1).

DISCUSIÓN

El CET es una entidad en la que se han detectado mutaciones en dos genes (heterogeneidad de locus): TSC1 y TSC2. El primero, localizado en 9q34, que codifica la proteína hamartina; y el segundo en 16p13, que codifica la proteína tuberina, cuya mutación se observa en el 80-90% de los casos. Estas dos proteínas en su estado normal funcionan inhibiendo la proliferación celular(13-15). Se encuentran ampliamente distribuidas en el cerebro, riñón, corazón, entre

otros. El complejo hamartina - tuberina podría participar en numerosas vías de señalización celular, incluyendo las que regulan el crecimiento celular (en respuesta a algunos factores como insulina), el tráfico intracelular, proliferación, adhesión y migración celular(16-18). Por otro lado, existe evidencia que indica que ambos genes TSC son supresores tumorales.

Sólo 8% de los pacientes en la serie de casos expuesta presentó algún familiar con CET, lo que refleja la importancia de mutaciones nuevas en la población estudiada con esta alteración. La literatura refiere que dos tercios de los casos de CET se atribuyen a mutaciones espontáneas(18) ;sin embargo, es importante continuar el seguimiento fenotípico de los pacientes, proporcionar un oportuno consejo genético familiar y estudiar su descendencia de presentarse.

La afectación neurológica del CET está ocasionada por crisis epilépticas, retardo mental, alteraciones en la conducta y astrocitomas cerebrales(18). En el grupo presentado, todos los pacientes epilépticos cursaban con retardo psicomotor asociado a grados variables de déficit cognitivo, difícil de precisar por la edad de los mismos. Se observó un 44% de rasgos autistas en la muestra estudiada, muy elevado en relación a un estudio realizado en la Universidad de Göteborg, Suiza, que reportó que alrededor de 9% de los niños autistas mostraban CET.

Según diversos reportes, la epilepsia se presenta entre 60 y 90% en los pacientes con CET a lo largo de la vida, siendo

el síntoma neurológico más común, lo cual concuerda con la casuística y se refuerza al considerar que el 50% de los motivos de consulta fueron las crisis convulsivas.

La epileptogénesis en la ET podría estar asociada a un desbalance dado por disminución de los receptores GABA e incremento de los glutamérgicos en los túberes corticales, dicho déficit pudiera explicar el inicio precoz de las crisis y su evolución hacia epilepsia de difícil control(9). En el grupo estudiado, 50% cursó con epilepsia de difícil control requiriendo politerapia para su manejo, de éstos solo 10%, requirió múltiples esquemas politerapéuticos y dieta cetogénica. Algunos autores como Lazarowski y cols(19), señalan que aún siendo poco claros los mecanismos por los cuales la epilepsia y la ET tienen este comportamiento, la resistencia a drogas y factores que influyen en la refractariedad de la epilepsia, se podría explicar en la sobreexpresión de la proteína de resistencia a multidrogas MDR-1 y MRP-1 de la corteza epileptogénica del túbere.

Según Holmes y el grupo de estudio de ET, en epilepsia en niños con esta entidad, son signos de mal pronóstico la presencia de múltiples tipos de crisis, inicio precoz antes del año y anomalías multifocales en el EEG. En tal sentido se plantea que el reto es la identificación temprana de crisis intratables y manejo precoz de las mismas(20). En la presente serie, sólo dos casos (20%) cumplieron estos criterios predictivos y efectivamente tienen un pronóstico reservado para la función, no solo por su epilepsia, sino por su compromiso cognitivo. Lejos de nuestras posibilidades, ambos casos pudieron ser candidatos a manejo quirúrgico temprano, siendo ésta la tendencia actual, siempre y cuando se identifique previamente el túbere marcapaso responsable de las crisis, se ofrezca una técnica depurada, se cuente con neurofisiología intraoperatoria y con un abordaje en equipo que pueda brindar buen control pudiendo entonces favorecerse el desarrollo neurocognitivo de éstos pacientes(21).

Desde el punto de vista imagenológico, el signo radiográfico de pacientes con ET son los nódulos subependimarios calcificados, los cuales se pueden observar en radiografía de cráneo; pero se pueden evidenciar mejor mediante Tomografía axial computarizada (TAC). Estas calcificaciones tienden a aumentar en tamaño y en número con el tiempo, hallazgo dependiente de la edad, por lo que en ocasiones pueden estar ausentes en los lactantes. También se pueden observar, pero con menor frecuencia, lesiones calcificadas en la superficie de los hemisferios cerebrales. Los defectos corticales y las tuberosidades pueden aparecer a veces en la TAC; sin embargo, son mejor demostrados mediante RMN con densidad T2(22), presentes en el 50% de los casos estudiados. Lesiones lineales hiperintensas perpendiculares a la corteza se relacionan con un tracto residual debido a una migración neuronal anormal. En un cuarto de los pacientes se pueden ver lesiones cerebelosas(18,23), presentes en un 10% de los casos estudiados.

Las lesiones visibles en la RMN se correlacionan con las

manifestaciones electroencefalográficas. Los pacientes con varias y grandes lesiones corticales o subcorticales tienen retardo mental más severo y crisis epilépticas intratables(19,20). La migración anormal de las neuronas desempeña un papel importante en el desarrollo de las alteraciones neurológicas(24,25), tal como se aprecia en el 30% de los casos estudiados portadores de Síndrome de Lennox-Gastaut. Se describe una correlación entre el número de tuberosomas corticales y la existencia temprana de convulsiones o retardo mental(22,23); sin embargo, en la población estudiada no fue posible establecer esta asociación.

En cuanto a las características clínicas extraneurológicas encontradas en la serie, el 100% presentó las máculas hipocrómicas características en hojas de fresno que variaban en número, tamaño y distribución siendo el signo clínico de aparición más precoz, tal como lo describen otras publicaciones las máculas hipocrómicas o manchas hipomelánicas que son habitualmente visibles desde el nacimiento y se pueden identificar en 90 % de los casos(18). Otra manifestación presente en el 50% de los casos fueron los angiofibromas faciales. Otros signos y síntomas clínicos multisistémicos serán presentados en forma florida a lo largo de la vida, con afectación potencial además de cerebro y piel, de otros sistemas produciendo entre otros, linfangiomatosis pulmonar, angiomiolipomas renales, gonadales o adrenales, rabdomiomas cardíacos, pólipos rectales, hipocromías iridianas, que no fueron descritos en los casos estudiados.

En general, la calidad de vida de los pacientes con ET es mala dada la afectación cerebral manifestada por convulsiones, retardo mental y cambios de conducta; en 50 a 75 % de los casos antes de llegar a la edad adulta, la causa de la muerte es una neoplasia(26-28). Pese al pronóstico de los pacientes con CET, es importante mencionar la necesidad y obligación hipocrática de generar medidas de paliación, rehabilitación y acompañamiento, así como el pertinente consejo genético a pacientes y familiares.

Finalmente, es de gran interés para el clínico que se enfrenta a cuadros convulsivos recordar la asociación embriológica neuroectodermal y sus derivados cerebro-piel, de manera tal, que la presencia de crisis convulsivas y máculas dérmicas hipocrómicas, lo lleven a sospechar la presencia de una enfermedad neurocutánea o Facomatosis.

CONCLUSIONES

Los casos estudiados de ET presentan un comportamiento clínico desde el punto de vista neurológico similar al descrito en la experiencia internacional.

Aunque las convulsiones no forman parte de los criterios diagnósticos, son el motivo más frecuente de consulta, y en asociación a alteraciones dermatológicas deberían conducir a la sospecha de enfermedad neurocutánea como la ET, la cual nos ofrecerá signos y síntomas más floridos al avanzar el paciente en su edad.

La variedad y severidad de crisis epilépticas que pueden presentar los pacientes ameritará en muchos casos de politerapia para su control. La importancia de hacer el diagnóstico oportuno se basa en la posibilidad de generar control de crisis convulsivas, que favorece el desarrollo neurocognitivo y la calidad de vida del paciente, así como, establecer las implicancias genéticas en el grupo familiar.

REFERENCIAS

- Gálvez M, Rojas G, Cordovez J, Ladrón D, Campos M, López I. Displasias corticales como causa de epilepsia y sus representaciones en las imágenes. *Rev Chil Radiol* 2009;15(Supl1):s25-s38.
- Pérez R, Galve Z, López J, Soria A, García, Peña J. Epilepsia de inicio entre los 3 y 12 meses de edad. Nuestra experiencia de 10 años. *Rev Neurol* 2008;47:561-565.
- Bourneville D. Sclereuse tuberese des circonvolutions cerebrales, idiotic et epilepsie hemiplegique. *Arch Neurol* 1880;1:81-91.
- López E, Escovich L, Vigna A. Esclerosis tuberosa: Presentación de un caso clínico con manifestaciones estomatológicas. *Medicina Oral* 2003;8:122-128.
- European Chromosome 16 Tuberous Sclerosis Consortium. Identification and characterization of tuberous sclerosis gene on chromosome 16. *Cell* 1993; 75:1305-1315.
- Macías M, Sánchez-N, Cebollero M, Mandujano G, Velázquez G, Soto V, Olvera J. Esclerosis tuberosa. Informe de un caso. *Rev Esp Patol* 2006;39:247-249.
- Henske EP, Scheithauer BW, Short MP, Wollmann R, Nahmias J, Van Slegtenhorst M et al. Allelic loss is frequent in tuberous sclerosis kidney lesions but rare in brain lesions. *Am J Hum Genet* 1996;59:400-406.
- Asano E, Juhasz C, Shah A, Muzik O, Chugani D, Shah J et al. Origin and propagation of epileptic spasms delineated on electrocorticography. *Epilepsia* 2005;46:1086-1097
- Jhonson W, Gómez MR. Tuberous sclerosis and allied disorders. *Ann NY Acad Sci* 1991;615:397.
- Wong M. Mechanisms of epileptogenesis in tuberous sclerosis complex and related malformations of cortical development with abnormal glioneuronal proliferation. *Epilepsia* 2008;49:8-21.
- López F, Rojas C, Troncoso M, Troncoso L. Espectro clínico de la epilepsia en un grupo de pacientes con esclerosis tuberosa. *Rev Chil Epilepsia* 2008;9:27-32.
- Roach E, Gomez M, Northrup H. Tuberous sclerosis complex consensus conference: revised clinical diagnostic criteria. *J Child Neurol* 1998;13:624-628.
- Curatollo P, Verdecchia M, Bombardieri R. Tuberous Sclerosis Complex: a review of neurological aspects. *Eur J of Ped Neurol* 2002;6:15-23.
- Thiele A. Managing Epilepsy in Tuberous Sclerosis Complex. *J Child Neurol* 2004;19:680-686.
- Castroviejo P, Velasquez R, Van den Ouwenland A, Halley D. Complejo Esclerosis Tuberosa tipo 1 (CET 1): importancia diagnóstica de las minilesiones cutáneas en los casos de presentación cutáneas en los casos de presentación familiar. *Neurología* 2006;21:386-388.
- Medina M, Guillén D, Espinoza I, Campos P, Liendo M, Quiroga M. Esclerosis Tuberosa: Experiencia en pacientes pediátricos en el Hospital Nacional Cayetano Heredia. *Diagnostico Per* 2004;43:199-204.
- Duron R, Lizardo G, López E, Morales S, Hesse H, Molina L, et al. Síndromes Neurocutáneos en la consulta neurológica. Serie de casos. *Rev Med Hondur* 2009;77:153-192.
- Fernández O, Gómez A, Sardiñaz N. Esclerosis tuberosa. Revisión. *Rev cubana pediatr* 1999;71:160-167.
- Lazarowski A, Lubieniecki F, Camarero S, Pomata H, Bartuluchi M, Sevlever G, et al. Multidrug resistente protein in tuberous sclerosis and refractory epilepsy. *Pediatric Neurol* 2004;30:102-106.
- Holmes G, Stafstrom C. Tuberous Sclerosis Complex and Epilepsy: recent development and future challenges. *Epilepsia* 2007;48:617-630
- Petre C, Bartuluchi M, Vázquez C, Cuello M, Medina C, Pomata H. Resultados de la Cirugía de Epilepsia en Esclerosis Tuberosa. *Rev Argent Neuroc* 2008;22: 134-135.
- Stefan C, Cartocea B, Mercas V. Boumeville's tuberous sclerosis. *Oftalmología* 1994;38:322-325
- Cavinessis V, Takahashi T. Cerebral lesions of tuberous sclerosis in relation to normal histogenesis. *Ann N Y Acad Sci* 1991;615:187-195.
- Revel MP, Pons JC, Lelaidier, Chalmers A. Magnetic resonance of the fetus: a study of 20 cases performed without curarization. *prenat Diagn* 1993;13:775-799.
- Knowles MA, Hornigold N, Pitt E. Tuberous sclerosis complex (TSC) gene involvement in sporadic tumours. *Biochem Soc Trans* 2003;31:597-602.
- Curatollo P, Cusmai R. Magnetic resonance imaging in Boumeville's disease: to the EEG. *Neurophysiologic Clinique* 1988;18:459-467.
- Campos J, Lacasa M, Fernández D. Enfermedades Neurocutáneas. En: Fejerman N, Fernández A, Chamoles N. *Neurología pediátrica*. 2a ed. México: Médica Panamericana; 1997, p. 404-448.
- Fustinoni J, Pergola F. Facomatosis. En: Fustinoni J. *Neurología en esquemas*. 2a ed. México: Médica Panamericana; 2001, p. 169-172.

DIFTERIA-TÉTANO-PERTUSIS

Adelfa Betancourt (1)

Luis Echezuría (2)

RESUMEN

Los componentes de la vacuna contra la Difteria, Tétanos y Tosferina a células completas (DTP) fueron integrados a mediados de la década de los años 40 e igualmente, fue administrada en forma masiva, llevando virtualmente a la eliminación de la difteria. Posteriormente, a partir de 1991, el Toxoide Diftérico y el Tetánico se combinan con la vacuna acelular contra la tosferina, ya que no contiene células completas de *B. pertussis*, sino solo unas cuantas proteínas antigénicas (DTPa). En los últimos 10 años se ha observado aumento de los casos de tosferina en niños mayores, adolescentes y adultos jóvenes. La presentación de tosferina a estas edades es atípica, de difícil diagnóstico, no son adecuadamente tratadas y conforman grupos que actúan como reservorios de la enfermedad, que favorecen la transmisión de la *B. pertussis* a los niños de menor edad. Con la aprobación en 2005 de la vacuna dTpa, se puede completar el esquema de vacunación o administrar como dosis de refuerzo desde los 7 años de edad, a las embarazadas a partir de las 20 semanas de gestación y en el puerperio. Con esta estrategia se logrará la disminución en la aparición de nuevos casos de tosferina. Es bueno recordar que, ni la infección natural, ni la vacunación con un esquema completo, confieren inmunidad permanente.

Palabras clave: Vacuna triple bacteriana, Difteria, Tétanos, Pertusis acelular

SUMMARY

The components of whole cell vaccine against Diphtheria, Tetanus and Pertussis (DTP) were integrated during the mid years 40. The vaccine was also massively administered leading to the virtually elimination of diphtheria. Later, after 1991 diphtheric and tetanic toxoids were combined with the acellular vaccine against pertussis, since it does not contain whole cells of *B. pertussis*, but only some antigenic proteins (DTPa). During the last 10 years an increase in Pertussis cases has occurred in elder children, adolescents and young adults. The clinical presentation of Pertussis at these ages is atypical, the disease is difficult to diagnose, patients are not treated adequately and therefore constitute groups that act as reservoirs of the disease, and favor the transmission of *B. pertussis* to small children. With the approval in 2005 of the vaccine dTpa, the vaccination scheme may be completed, or a booster dose may be administered from 7 years of age, or during pregnancy after 20 weeks of gestation or during puerperium. The appearance of new cases of pertussis may be avoided with this strategy. It should be remembered that, neither natural infection, nor the vaccination with a complete scheme, confers permanent immunity.

Key words: Bacterial triple vaccine, Diphtheria, Tetanus, Acellular Pertussis

DIFTERIA

Esta enfermedad tiene distribución universal, pero su incidencia ha disminuido considerablemente en países con actividades permanentes de vacunación. Presenta un descenso importante en la región de las Américas como resultado de la administración de la vacuna Difteria-Tétano-Pertusis (DTP) en forma masiva en las décadas cuarenta y cincuenta del siglo XX; fue virtualmente eliminada desde 1970. Sin embargo, en las Américas se notificaron 6.857 casos en 1978, y 100 en el año 2000; mientras que en Colombia, solo 12 casos. En 2005, hubo un brote importante en República Dominicana y Haití con más de 400 casos y una tasa de letalidad muy alta de 47% (1).

En Venezuela, de una tasa de 3/100.000 habitantes pasó a 0 casos en 1993. En 1992, fue notificado y confirmado el ul-

timo caso en un niño sin antecedentes de vacunación (2).

La difteria es una enfermedad inmunoprevenible y su reservorio exclusivo es el humano. Las edades más afectadas son la pediátrica y adultos jóvenes con esquemas incompletos o sin vacunar. En menores de un año las presentaciones más frecuentes son nasal y faríngea, y en los mayores se observan las formas fauciales.

Vacunación

La vacunación universal con Toxoide diftérico constituye la única medida eficaz de erradicación. La vacunación se hace con preparados que contienen toxoide tetánico. La utilidad de la vacunación con toxoides diftéricos se prueba por la infrecuencia con que surge la enfermedad, en países en los cuales se han alcanzado cifras altas de vacunación con este preparado (3).

Composición antigénica

El toxoide diftérico se produce por crecimiento del *Corynebacterium diphtheriae* toxigénico en medio líquido. El filtrado resultante se inactiva con formaldehído para convertir la toxina en toxoide. Este toxoide se presenta adsorbido en sales de aluminio y conservado en timerosal (3).

(1) Adelfa Bethancourt, Pediatra-Epidemióloga, ex jefa del Programa Nacional Inmunizaciones MSAS Rafael Narvaez Ramos

(2) Pediatra- Epidemiólogo, profesor Asociado UCV, presidente Capítulo Epidemiología y Salud Pública de la SVPP, ex director de Epidemiología y Programas MSAS), Asesor en inmunizaciones OPS.

Autor correspondiente: Adelfa Betancourt adelfa.betancourt@yahoo.com

TÉTANOS

El tétanos es responsable de más de un millón de muertes al año, aun cuando es una enfermedad prevenible y que puede ser controlada por vacunación. La mayor parte de esta enfermedad se reporta en países en desarrollo, pues su incidencia está relacionada con las condiciones socio-culturales (esquema de inmunización inadecuado), higiénico-sanitaria (personas no vacunadas) y con el estado inmunitario de la población (1).

La mejor atención prenatal y la vacunación de la mujer embarazada han permitido una reducción considerable del tétanos. En 1999 solo se notificaron cuatro casos de tétanos neonatal, para una tasa de 0,01/1000 nacidos vivos y 5 casos en otras edades, para una tasa de 0,26/100.000 habitantes (3).

Se estima que el total de defunciones por tétanos neonatal sobrepasa los 500.000 casos al año a nivel mundial (1).

La vacuna antitetánica es un compuesto proteico obtenido a partir de la toxina tetánica, modificado por la acción del calor y del formol(toxoide 0 anatoxina). Para la vacunación se utilizan los preparados adsorbidos(toxoide tetánico purificado y adsorbido en hidróxido o fosfato de aluminio), con menores reacciones adversas y mayor capacidad antigénica. Pueden contener timerosal como conservante.(3)

TOSFERINA

Existen evidencias de que el drástico aumento de la tosferina en los Países Bajos está asociado temporalmente con la aparición de cepa de *Bordetella pertussis* (Bp) portadora de un nuevo alelo promotor de la toxina pertusis, es decir, que hay mayor producción de toxina (PTX). Los datos epidemiológicos sugieren que las cepas son más virulentas en los humanos, se discute si estos cambios en la ecología de la BP tienen importancia en la transmisión. (6)

Cada año mueren cerca de 300.000 personas, principalmente niños pequeños no vacunados, que se complican con hipertensión pulmonar intratable (4).

Bp es un patógeno de distribución universal y el ser humano es el único reservorio. Es una enfermedad altamente contagiosa que se transmite por secreciones respiratorias, con una tasa de ataque secundaria que puede alcanzar el 100% en contactos directos susceptibles. La transmisión del agente es máxima en el período catarral y durante las dos primeras semanas desde el inicio de la tos (4).

La tos ferina puede afectar a todos los grupos etáreos, sin embargo, existe un claro predominio en la edad pediátrica, especialmente en el grupo de 0 a 4 años de edad. En los menores de 1 año se observan las tasas de incidencia más elevadas, con cuadros clínicos graves. En la última década se ha observado un aumento de casos en niños mayores, adolescentes y algunos adultos jóvenes. Esto es debido a que en esta edad las formas son atípicas, de difícil diagnóstico, no son adecuadamente medicadas, estos grupos conforman el reservorio de la enfermedad y favorecen la transmisión a los niños de menor edad (1).

Causas asociadas al resurgimiento de la tosferina en grupo de mayor edad

- Coberturas vacunales no adecuadas.
- Disminución de los anticuerpos, inmunidad específica, después de la enfermedad natural o posvacunación, lo cual ocurre después de unos 5 años, a partir del último refuerzo de la vacuna con el aumento del número de susceptibles y que son fuente de infección para los grupos de menor edad.
- Eficacia vacunal con 3ra dosis, va de 70 a 90%, lo cual mantiene un grupo de susceptibles a pesar de estar vacunado.
- Cuadro clínico atípico sin diagnóstico o diagnóstico tardío, con el cambio de afectación de la edad.
- Nuevas cepas de *Bordetella pertussis* antigénicamente diferentes a la cepa vacunal.
- Generalización del uso de la biología molecular ha influido en el aumento de diagnóstico de laboratorio.

Composición antigénica de la vacuna

Se componen de suspensiones de *B. pertussis* inactivadas por calor, formaldehído o glutaraldehído y adsorbidas en hidróxido o fosfato de aluminio. Se presentan en forma combinada con los toxoides tetánico y diftérico (DTP), aunque existen otras vacunas combinadas a otros antígenos como Hepatitis B, *Haemophilus influenzae* (3).

Vacuna de Pertussis acelular (Pa)

La identificación de los componentes de la *B. pertussis* que inducen inmunidad protectora supuso un gran avance en el desarrollo de vacunas acelulares. Estas vacunas se componen básicamente de TP, HAF, pertactina y fimbrias 2 y 3, purificadas e inactivadas (3).

En otros países del mundo hay diferentes tipos de vacunas acelulares, con 2 o 3 componentes antigénicos, las cuales no están disponibles en Venezuela (3).

Vacunas acelulares para adolescentes y adultos (dTpa) (3)

Su característica esencial es la menor carga antigénica de antígenos vacunales frente a la *B. pertussis* en comparación con los preparados pediátricos. Se presentan en forma combinada con los toxoides tetánico y diftérico con formulación para adultos (3).

Los preparados comerciales son tricompuestos, pues contienen TP, HFA y pertactina y, su contenido antigénico es una tercera parte de su equivalente pediátrico. Los estudios de inmunogenicidad muestra una respuesta booster en más del 90% de los vacunados, al alcanzar unas concentraciones de anticuerpo más elevada que las observadas después de la primo vacunación. Su reactogenicidad es similar a la observada con las vacunas DT. Los síntomas locales son los más frecuentes y el dolor en el lugar de la inyección es el más descrito (3).

En abril de 2005 la FDA aprobó dos vacunas para adolescentes y adultos Boostrix® (GSK) y Adacel® (Sanofi-Pasteur) (3).

Varios estudios señalan que la eficacia de las vacunas acelulares es comparable a la de las vacunas de células enteras, tanto en la primo vacunación como en las revacunaciones. La reactogenicidad de estas es mucho menor, lo que permite desarrollar nuevas estrategias para la inmunización de adultos y adolescentes, además de ser un sustituto válido de la pertussis, en especial para la cuarta y quinta dosis en niños, debido a que se ha demostrado que la reactogenicidad aumenta con la edad (3).

La inmunidad disminuye con el tiempo, no prolongándose más allá de 12 años después de la administración de la última dosis de vacuna (3).

Recomendaciones actuales de dTpa (3,4)

- a.- Niños que no han recibido esquema de vacunación a los 7 años de edad deben cumplirlo con sus tres dosis, una de ellas debe ser con dTpa y las restantes con dT. Niños o adolescentes con esquema incompleto debe recibir dTpa.
- b.- Estrategia capullo: Vacunación de las madres en el posparto inmediato y de ambos padres, dado que la madre, padre o incluso abuelos pueden ser fuente de transmisión para el neonato.
- c.- Desde junio de 2011, se recomienda administrar esta

vacuna en embarazadas a partir de la semana 20 de gestación, debido a que esta estrategia ha demostrado ser más costo-efectiva que la estrategia “capullo”.

Agente inmunizante

La vacuna triple DPT es una combinación de toxoides diftérico y tetánico purificado y una suspensión de bacilos muertos de Bp (inactivados por formalina o calor en fase 1). Esta mezcla es adsorbida con hidróxido o fosfato de aluminio (2).

Composición antigénica

- Toxoide diftérico: debe contener entre 10 y 30 Lf/ dosis y demostrar una potencia de 30 UI/dosis (método OMS) o 2UIA/ml de suero (método NIH)
- Toxoide tetánico: debe contener entre 5 y 30 Lf/dosis y demostrar una potencia de ≥40 UI/dosis (método OMS) o 2 UIA/ml de suero (método NIH)
- Bp: elaborada según criterios de OMS, en 1979 a partir de células completas. Con potencia de 4 UI y debe contener hasta 16 unidades opacimétricas de gérmenes muertos por dosis individual. En los últimos 20 años se desarrollaron vacunas acelulares protectoras y con menor porcentaje de efectos adversos; en 1981 se aprobaron las primeras vacunas acelulares. Las vacunas acelulares (Pa) pueden contener algunos de los siguientes componentes de Bp: TP (Toxina pertussis), HAF (Hemaglutinina filamentosa), Pn (Pertactina) y aglutinógenos de por lo menos dos tipos de fimbrias.

**Vacunas en Venezuela y esquema de administración
Presentaciones comerciales y Nombres comerciales
(Cuadros 1 y 2)**

Cuadro 1 (3)

Vacunas (laboratorio)	Composición	Presentación(dosis)	Conservación
InfarixHexa® (GSK)	Hexavalente (acelular) DTPa-HB-VP/Hib	Fco. amp. 0,5 mL	+2 °C a +8 °C No congelar
InfarixIPHib® (GSK)	Pentavalente (acelular) DTPa-VPI/Hib	Fco. amp. 0,5 mL	+2 °C a +8 °C No congelar
TitanrixHBHib® (GSK)	Pentavalente (celular) DTP-HB/Hib	Fco. amp. 0,5 mL	+2 °C a +8 °C No congelar
Pentact-Hib® (Sanofi-Pasteur)	Pentavalente (celular) DTP-VPI-Hib	Fco. amp. 0,5 mL	+2 °C a +8 °C No congelar
Pentaxim® (Sanofi-Pasteur)	Pentavalente (acelular) DTPa-VPI-Hib	Fco. amp. 0,5 mL	+2 °C a +8 °C No congelar
Tetraxim® (Sanofi-Pasteur)	Tetravalente (acelular) DTPa-VPI	Fco. amp. 0,5 mL	+2 °C a +8 °C No congelar
TetraCoq® (Sanofi-Pasteur)	Tetravalente (celular) DTP-VPI	Fco. amp. 0,5 mL	+2 °C a +8 °C No congelar
Adacel® (Sanofi-Pasteur)	Vacuna combinada de toxoides tetánico y diftérico adsorbidos con componente Pertussis.	Fco. amp. 0,5 mL	+2 °C a +8 °C No congelar
Boostrix® (GSK)	Vacuna combinada de toxoides tetánico y diftérico adsorbidos con componente Pertussis.	Fco. amp. 0,5 mL	+2 °C a +8 °C No congelar

Cuadro 2 (1)

Vacunas (laboratorio)	Composición	Presentación (dosis)	Conservación
DT-Vax/ DT Coq® (Sanofi-Pasteur)	Toxoide diftérico 30 UI Toxoide tetánico 60 UI	Fco. Amp. 0,5 mL (1 dosis)	+2 °C a +8 °C No congelar
Imovax dT®: adultos (Sanofi-Pasteur)	Toxoide diftérico 2lf Toxoide tetánico 10 lf	Fco. Amp. 0,5 mL (1 dosis)	+2 °C a +8 °C No congelar
DTP Coq® (Sanofi-Pasteur)	Toxoide diftérico 30 UI Toxoide tetánico 60 UI B. pertussis ≥ 4 UI Trimerosal 0,01% Hidroxido de aluminio	Fco. Amp. 0,5 mL (1 dosis)	+2 °C a +8 °C No congelar
Vacuna DTP (Instituto Nacional de Higiene Rafael Rangel)	Toxoide diftérico Toxoide tetánico B. pertussis 16 x 10 ⁹ Trimerosal 0,01% Hidroxido de aluminio	Fco. Amp. 5 mL (10 dosis)	+2 °C a +8 °C No congelar Proteger de la luz
Tritanrix® (GSK)	Toxoide diftérico Toxoide tetánico B. pertussis ≥ 3 UI Trimerosal 0,01% Hidroxido de aluminio	Fco. Amp. 0,5 mL (1 dosis)	+2 °C a +8 °C No congelar

CONCLUSIÓN

- Ni la infección natural, ni la vacunación con un esquema completo, confieren inmunidad a largo plazo o de por vida.
- Los niños que han padecido difteria, tétanos o infección por BP, confirmada por laboratorio, deben comenzar o continuar los esquemas de vacunación.
- Los niños que han padecido coqueluche presentan inmunidad para la enfermedad, se desconoce la duración de dicha inmunidad, por lo que se recomienda continuar con el esquema.

REFERENCIAS

1.- Manual de Vacunas de Latinoamérica. Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica (SLIPE).

Manual de vacunas. Vacuna difteria, tétanos y tos ferina (DTP). GRAFILIA, SRL, 3ª Ed. Madrid, 2005. p.75-96.

2.- Manual de Vacunas. Sociedad Venezolana de Puericultura y Pediatría (SVPP). Manual de vacunas. Difteria, tétanos y tos ferina (DTP). Médica Panamericana. Caracas, 2008. p, 51-62.

3.- Red Book. Academia Americana de Pediatría. Informe del comité de Enfermedades Infecciosas. Elk Grove Village, IL 2006, pp.286-288.

4.- R. Feigin, J.D. Cherry (editores). Tratado de Infecciones en Pediatría. 3ra. edición. Mc Graw-Hill Interamericana. Mexico 2005, pp. 1343-1353.

5.- Gentile A. Bordetella pertussis infection. Arch Argent Pediatr 2010;108(1):78-81.

6.- Mooi FR, van Loo IH, van Gent M, He Q, Bart MJ, Heuvelman KJ, et al. Bordetella pertussis strains with increased toxin production associated with pertussis resurgents. Emerg Infect Dis 2009; 15 (8):1206-1213.

VACUNAS ANTI NEUMOCÓCICAS

Olga Castillo de Febres (1), Tibusay Triana (2) Juan Carrizo (3)

RESUMEN

Existen vacunas contra el *Streptococcus pneumoniae*. Una de polisacáridos capsulares con 23 antígenos y las vacunas conjugadas, denominadas así, porque los polisacáridos están conjugados a una mutante no tóxica de la toxina diftérica o a la proteína D del *Haemophilus influenzae* no tipificable, a una proteína transportadora del toxoide tetánico y otra de toxoide diftérico. La vacuna de 23 antígenos se recomienda en niños con edad igual y mayor de 24 meses, con alto riesgo para enfermedad neumocócica invasiva y complicaciones, debidas a enfermedades subyacentes y se administra en esquema mixto con vacunas anti neumocócica conjugadas. En 2002, la Organización Mundial de la Salud determinó que la vacuna anti neumocócica heptavalente (Prevenar® 7) es el estándar de oro, con la cual debían ser comparada toda nueva vacuna conjugada, por lo que definieron, necesarios para su aprobación, dos criterios de no inferioridad. Primer criterio: Una vez administrada la vacuna se registren títulos de anticuerpos medidos por ELISA iguales o mayores de 0,35 µg/mL para los serotipos comunes a ambas vacunas y los adicionales. Segundo criterio: Los anticuerpos deben tener capacidad funcional, lo cual se establece mediante la cuantificación de la actividad opsonofagocítica que debe ser igual o mayor de 1:8. Las vacunas conjugadas 10valente (Synflorix®) y 13 valente (Prevenar® 13) cumplen ambos criterios. De no ser posible completar el esquema o administrar refuerzo, con el mismo tipo de vacuna conjugada inicial, puede hacerse con cualquier otra vacuna.

Palabras clave: vacunas anti neumocócica, nuevas vacunas, criterios de no inferioridad

SUMMARY

Several vaccines against *Streptococcus pneumoniae* are available. One made of capsular polysaccharides with 23 antigens and the conjugated vaccines, thus denominated, because the polysaccharides are conjugated to a nontoxic mutant of the diphtheric toxin or to the D protein of the nontypifiable *Haemophilus influenzae*, to a transporting protein of tetanic and diphtheric toxoids. The 23 antigens vaccine is recommended for children 24 months of age and older, with high risk for invasive pneumococcal disease and complications due to underlying diseases. It is administered in a mixed scheme with anti pneumococcal conjugated vaccines. In 2002, the World Health Organization (WHO) determined that the heptavalent vaccine (Prevenar® 7) is the gold standard, with which all new conjugated vaccine should be compared. For this reason, they defined two non inferiority criteria as necessary for the approval. First criterion: Once administered the vaccine and measured the amount of antibodies by ELISA, these must be equal or above 0.35 µg/mL for the common serotypes to both vaccines and to the additional serotypes. Second criterion: The antibodies must have functional capacity, which is determined by the opsonophagocitic activity that must be equal or greater than 1:8. The 10 valent (Synflorix®) and the 13 valent (Prevenar® 13) conjugated vaccines fulfill both criteria. If it is not possible to complete the vaccine scheme or to administer a booster dose, with the same type of conjugated vaccine, this may be done with any other vaccine.

Key words: anti pneumococcal vaccines, new vaccines, non-inferiority criteria

VACUNA CONJUGADA HEPTAVALENTE

La vacuna conjugada heptavalente (PCV-7 -siglas en inglés-), contiene polisacáridos capsulares de 7 serotipos de *Streptococcus pneumoniae* (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F, 1, 5, 7F) todos conjugados a una mutante no tóxica de la toxina diftérica (CRM197). Su eficacia en los niños con esquema completo de 4 dosis es de 97,4% para Enfermedad Neumocócica Invasiva (ENI), también demuestra efectividad en la disminución de la incidencia de Otitis Media Aguda (OMA) y neumonía en todas las edades, con reducción de la tasa de hospitalización global por neumonía en 39% en menores de 2 años de edad y 65% de disminución en hospitalización por neumonía neumocócica (1-4).

Ha tenido un gran impacto sobre la incidencia de la ENI en Estados Unidos, porque protege no sólo a los niños vacunados sino también a los no inmunizados y a los adultos, a

través de la inmunidad de rebaño por la reducción de la transmisión del neumococo desde los niños inmunizados (2,3).

La vacuna produce disminución de la circulación de los serotipos contenidos en ella, pero se ha observado la emergencia de serotipos no vacunales, aun cuando el incremento en la incidencia de estos serotipos ha sido menor en relación a la reducción de la enfermedad producida por los serotipos vacunales (5).

En 2007, la Organización Mundial de la Salud (OMS) consideró la ENI como un problema mayor de salud pública, por lo cual planteó la introducción de la vacuna neumocócica en los programas nacionales de inmunización, con alta prioridad en los países en desarrollo (6).

NUEVAS VACUNAS CONJUGADAS

Antes de su descripción se mencionarán algunos criterios importantes.

Correlato de inmunidad: nivel de anticuerpos capaz de inducir y predecir protección contra la enfermedad. En 2002, la OMS determinó que la PCV7 es el estándar de oro, con la cual debían ser comparadas las nuevas vacunas, por lo que definieron los siguientes criterios de no inferioridad, necesi-

- (1) Pediatra- Infectóloga, Profesora titular UC, Presidenta del Comité de Vacunas de la SVPP
- (2) Infectólogo Pediatra Jefe Departamento de Pediatría Universidad de Oriente. Universitario Dr. Luis Razzeti, Barcelona, Edo. Anzoátegui
- (3) Pediatra, Neonatólogo. Profesor Titular de la Hospital Universitario de Maracaibo, Edo. Zulia

rios para su aprobación.

Criterios de no inferioridad:

- a.- Medición de la concentración de anticuerpos 4 semanas después del esquema primario y alcanzar un título de anticuerpos medidos por ELISA $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$ para los serotipos comunes a ambas vacunas y, para los adicionales, la respuesta inmune debe ser comparable a la de los serotipos incluidos en PCV7. En relación a este criterio algunos estudios de la vacuna 10 valente utilizaron un kit de ELISA que contempla una etapa previa que absorbe los anticuerpos para el serotipo 22F, esto produce un punto de corte menor con un valor de $0,2 \mu\text{g/mL}$, el cual es equivalente al $0,35 \mu\text{g/mL}$, determinado por el ELISA de referencia original no 22F, valor aprobado por la OMS (7-10).
- b.- Determinar y comparar el porcentaje de seroconversión a cada serotipo incluyendo los nuevos con el porcentaje alcanzado con la PCV7, los cuales deben ser similares.
- c.- Los anticuerpos obtenidos deben tener capacidad funcional, por lo que se debe medir y comparar el porcentaje de niños que alcanzaron una actividad opsonofagocítica (OPA -siglas en inglés-) de $\geq 1:8$ con los observados en la PCV7, los cuales deben ser similares.
- d.- Inducción de memoria inmune.

VACUNAS DISPONIBLES

Vacuna 10 valente o PCV 10 (PHID-CV -siglas en inglés-): su nombre comercial es Synflorix®, contiene $1 \mu\text{g}$ de polisacáridos capsulares para 7 de los 10 serotipos de Streptococcus pneumoniae, excepto 4, 18C y 19F que contienen $3 \mu\text{g}$. Los serotipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F, 1, 5, 7F (incluidos en la vacuna neumocócica conjugada heptavalente) están conjugados a $13 \mu\text{g}$ de la proteína D del Haemophilus influenzae no tipificable (NTHi -siglas en inglés-), a excepción del 18C que está conjugado a $8 \mu\text{g}$ de una proteína transportadora del toxoide tetánico y el 19F conjugado a $5 \mu\text{g}$ del toxoide diftérico; como adyuvante utiliza $0,5 \text{ mg}$ de fosfato de aluminio (10,11).

- *Inmunogenicidad:*

Estudios de inmunogenicidad han demostrado que posterior a la tercera dosis de PCV10, al menos un 95,4% de los vacunados alcanzaron una concentración de anticuerpos por ELISA $\geq 0,20 \mu\text{g/mL}$, excepto el 6B que fue 65,9% y, el 23F, 81,4%. En el análisis de la funcionalidad de los anticuerpos medidos por el porcentaje de sujetos con títulos de OPA ≥ 8 demostraron no inferioridad para los 7 serotipos comunes de ambas vacunas, incluyendo el 6B y el 23F. Luego de la dosis de refuerzo se observa un incremento en las cifras de anticuerpos medidos por ELISA y en los títulos de OPA, lo cual confirma que cumple con todos los criterios de no inferioridad (11).

La eficacia en prevención de OMA en niños con esquema vacunal completo es del 52,6% para los serotipos incluidos en la vacuna. Adicionalmente, hay un 35,3% de prevención

para OMA producidas por Haemophilus influenzae no tipificable. (12).

Indicación: prevención de ENI y OMA causada por los 10 serotipos de Streptococcus pneumoniae incluidos en la vacuna (13).

Vacuna conjugada 13 valente: su nombre comercial es Prevenar® 13, contiene polisacáridos capsulares de 13 serotipos de Streptococcus pneumoniae (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F -incluidos en la PCV7- más los serotipos 1, 3, 5, 6A, 7F, 19A) todos conjugados a una mutante no tóxica de la toxina diftérica (CRM197). Cada dosis de $0,5 \text{ ml}$ contiene aproximadamente $2,2 \mu\text{g}$ de polisacáridos de cada serotipo, excepto el serotipo 6B que contiene $4,4 \mu\text{g}$ de polisacárido. La concentración total de CRM197 es aproximadamente $34 \mu\text{g}$, contiene además 0,02% de poliribosilfosfato 80 (P80) como adyuvante, $0,125 \text{ mg}$ de fosfato de aluminio (ALPO4), succinato como buffer y preservante no timerosal (14,15).

- *Inmunogenicidad:*

La PCV13 ha demostrado que induce niveles de anticuerpos comparables a los de PCV7 tanto para los serotipos comunes a ambas vacunas como para los nuevos; el porcentaje de niños con títulos de OPA igual o superior a 1:8 ha sido similar a los inducidos por PCV7. No hay datos disponibles sobre inmunogenicidad para grupos de niños específicos con riesgo incrementado para enfermedad neumocócica (15).

La PCV13 cumple con los criterios de no inferioridad.

SEGURIDAD DE LAS VACUNAS DISPONIBLES

PCV10 y PCV13 producen los siguientes efectos (16,17):

- Locales: dolor, edema y eritema con una frecuencia que varía entre 35 a 49%.
- Sistémicos: fiebre generalmente baja, solo en 5% de los casos puede ser igual o mayor a 39°C , disminución del apetito, aumento o disminución del sueño. Los perfiles de seguridad de PCV10 y PCV13 son comparables al de la PCV7.

Esquema de Vacunación sugerido para las vacunas anti-neumocóccicas Conjugadas

Cuadro 1. Esquema recomendado para Lactantes y Niños Sanos

Edad a la primera dosis (meses)	Serie primaria (con intervalos de 8 semanas)	Dosis refuerzo*
2 a 6	3 dosis	1 dosis de 12 a 15 meses de edad
7 a 11	2 dosis	1 dosis de 12 a 15 meses de edad
12 a 23	2 dosis	-----
24 a 59	1 dosis	-----

Fuente: CDC. MMWR December 201059(RR11):1-18

*Administrar la dosis de refuerzo al menos 8 semanas después de la dosis previa (15).

Recomendaciones del comité asesor sobre prácticas de inmunización (ACIP- siglas en ingles-). Diciembre 2010

- 1.- Administración rutinaria a partir de los 2 meses de edad.
- 2.- Todo niño de 24 a 59 meses no vacunado previamente o con esquema incompleto de PCV7 debe recibir una dosis de PCV13.
- 3.- Administrar dosis única adicional de PCV13 a niños de 24 a 59 meses previamente inmunizados con un esquema completo de PCV7 (15).

Intercambialidad entre vacunas conjugadas neumocólicas. Recomendación de OPS para Países de Latinoamérica y el Caribe 2001 (18).

- La intercambiabilidad de las vacunas conjugadas solo cuenta con evidencias indirectas.
- Es recomendable completar los esquemas con el mismo tipo de vacuna o con vacunas conjugadas al mismo portador proteico.
- Cuando no es posible completar el esquema con el mismo tipo de vacuna, se podría utilizar cualquier otra vacuna, estas posibilidades son:
 - * Cuando se inicia un esquema con PCV7, se puede completar la serie primaria con la vacuna disponible.
 - * Si se concluyó el esquema primario con la PCV7, puede recibir un refuerzo con la PCV10 o la PCV13.

Contraindicaciones para las vacunas conjugadas anti neumocólicas

Reacción alérgica severa a cualquier componente de las vacunas conjugadas o a cualquier vacuna contentiva de toxoide tetánico y diftérico (15,17).

VACUNA anti NEUMOCÓLICA NO CONJUGADA

Vacuna polisacárida 23 valente

La vacuna polisacárida 23 valente (PPSV23 -siglas en inglés-) cuenta con dos presentaciones comerciales (Pneumo23® y Pneumovax®) y contiene 23 antígenos polisacáridos capsulares de *Streptococcus pneumoniae* (1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F y 33F).

Una dosis de 0,5 ml contiene 25 µg de cada polisacárido en solución salina isotónica con fenol como preservativo (15).

La eficacia es de un promedio de 57% en mayores de 6 años de edad

En la actualidad se recomienda en niños ≥ 2 años de edad con alto riesgo para ENI y complicaciones debidas a condiciones médicas subyacentes y se administra en esquema mixto con vacunas neumocólicas conjugadas (19,20). La PPSV23 no se recomienda como vacuna única en estos niños por no ser inmunogénica. (21,22).

Estudios recientes reportan concentraciones menores de anticuerpos (hiporespuesta) con dosis sucesivas de PPSV23

o con administración posterior de PCV7, pero se desconoce su importancia clínica (23-25).

NIÑOS CON ALTO RIESGO DE ENFERMEDAD NEUMOCÓLICA O SUS COMPLICACIONES QUE DEBEN RECIBIR ESQUEMA MIXTO DE INMUNIZACIÓN

- 1.- Inmunocompetentes con:
 - a) Enfermedad cardíaca crónica (particularmente enfermedad cardíaca congénita cianótica y falla cardíaca)
 - b) Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) y/o asma bronquial
 - c) Diabetes mellitus
 - d) Fístula fluido cerebroespinal e implante coclear
 - e) Asplenia anatómica o funcional
 - f) Enfermedad de células falciformes y otras hemoglobinopatías
 - g) Insuficiencia renal crónica
- 2.- Inmunosuprimidos: inmunodeficiencias congénitas o adquiridas como VIH, tratamiento con drogas inmunosupresoras o radioterapia, que incluye neoplasia, leucemias, linfomas, Enfermedad de Hodgkin o trasplante de órgano sólido (15).

Esquema mixto de Inmunización para pacientes de alto riesgo

Cuadro 2. Esquema mixto de inmunización para pacientes de alto riesgo

	PCV13	PPSV23	REFUERZO
24 a 71 meses de edad			
No vacunados o con esquema incompleto menos de 3 dosis antes de los 2 años	2 dosis con intervalo de 8 semanas	1 dosis mínimo a las 8 semanas de haber colocado la PCV13 en todos los casos	1 refuerzo 5 años post primera dosis de PPSV23***
3 dosis de PCV*	1		
Esquema completo de PCV	1		
6 a 18 años de edad		1 si nunca recibieron PCV13	

Fuente: CDC. MMWR December 201059(RR11):1-18
 (*) Puede ser con PCV7 o PCV13

- a.- Si recibieron PPSV23 antes de la PCV13 también deben recibir esta última vacuna.
- b.- En esplenectomía electiva, terapia inmunosupresora o implante coclear, el esquema de vacunación con PCV13 y/o PPSV23 puede ser completado al menos 2 semanas antes de la cirugía o inicio de la terapia
- c.- PPSV23 no debe administrarse antes de los dos años

de edad.

”” Indicar solo a niños con, asplenia anatómica o funcional e inmunodeficiencias congénitas o adquiridas.

La SVPP (26) recomienda completar el esquema con cualquier vacuna conjugada disponible: PCV 10 o PCV13 (18)

Recomendaciones para PPSV23 en Adultos (27)

- 1.- Mayores de 65 años
- 2.- Personas de 19 a 64 años con:
 - a) Enfermedad cardíaca crónica excluyendo hipertensión arterial
 - b) Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC), incluyendo asma
 - c) Diabetes mellitus
 - d) Enfermedad hepática crónica y/o cirrosis
 - e) Alcoholismo
 - f) Tabaquismo
 - g) Implante coclear
 - h) Asplenia funcional o anatómica
- 3.- Personas de 19 a 64 años inmunocomprometidas con: VIH, leucemia, Enfermedad de Hodgkin, trasplantes de órganos sólidos, tratamientos con drogas inmunosupresoras que incluye esteroides a largo plazo e insuficiencia renal crónica.

REFERENCIAS

- 1.- Pneumococcal Infections. En: Pickering LK, Baker CJ, Long SS, Memillan JA. Red Book: 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases. 27 ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics;2006:525-537.
- 2.- Black S, Shinefield H, Fireman B, Lewis E, Ray P, Hansen JR, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. Northern California Kaiser Permanente Vaccine Study Center Group. *Pediatr Infect Dis J.* 2000;19(3):187-195.
- 3.- Madhi SA, Whitney CG, Nohynek H. Lessons learned from clinical trials evaluating pneumococcal conjugate vaccine efficacy against pneumonia and invasive disease. *Vaccine.* 2008;26 Suppl 2:B9-B15.
- 4.- Austrian R. Maxwell Finland Lecture. Random gleanings from a life with the pneumococcus. *J Infect Dis.* 1975;131(4):474-484.
- 5.- Espinosa-de los Monteros LE, Aguilar-Ituarte F, Jiménez-Juárez RN, Rodríguez-Suárez RS, Gómez-Barreto D. Reemplazo de serotipos de *Streptococcus pneumoniae* en niños con vacuna conjugada antineumocócica 7V en México. *Salud Pública Méx.* 2010;52(1):4-13
- 6.- World Health Organization. Weekly epidemiological record. Pneumococcal conjugate vaccine for childhood Immunization-WHO position paper. 2007;82(12):93-104. [Sitio en internet]. Disponible en: <http://www.who.int/wer/2007/wer8212.pdf> Consultado: 30/7/2011
- 7.- Jodar L, Butler J, Carlone G, Dagan R, Goldblatt D, Kayhty H, et al. Serological criteria for evaluation and licensure of new pneumococcal conjugate vaccine formulations for use in infants. *Vaccine.* 2003;21(23):3265-3272.
- 8.- WHO Expert Committee on Biological Standardization Serological criteria for evaluation and licensure of new pneumococcal conjugate vaccine formulations for use in infants WHO Technical reports Series Geneva 2005.
- 9.- Dagan R, Frasch C. Clinical characteristics of a novel 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine candidate (PHiD-cv). Introduction. *Pediatr Infect Dis J.* 2009;28(4 Suppl):S63-65.
- 10.- Zamorano J. Nuevas vacunas antineumocócicas disponibles, 2009. Medwave. [en línea] 2010 [fecha de acceso: 30/7/2011]. URL Disponible en: <http://www.mednet.cl/link.cgi/Medwave/Reuniones/4448>
- 11.- Vesikari T, Wysocki J, Chevallier B, Karvonen A, Czajka H, Arsene JP, et al. Immunogenicity of the 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) compared to the licensed 7vCRM vaccine. *Pediatr Infect Dis J.* 2009;28(4 Suppl):S66-76.
- 12.- Prymula R, Peeters P, Chrobok V, Kriz P, Novakova E, Kaliskova E, et al. Pneumococcal capsular polysaccharides conjugated to protein D for prevention of acute otitis media caused by both *Streptococcus pneumoniae* and non-typable *Haemophilus influenzae*: a randomised double-blind efficacy study. *Lancet.* 2006;367(9512):740-748.
- 13.- Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel". Oficio PB-R-51/2009 Disponible en: <http://www.inhrr.gov.ve>. Consultado: 02/04/2010.
- 14.- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Licensure of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) and recommendations for use among children-Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2010;59(12):258-261.
- 15.- Nuorti JP, Whitney CG. Prevention of pneumococcal disease among infants and children-use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine-recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep.* 2010;59(RR-11):1-18.
- 16.- Chevallier B, Vesikari T, Brzostek J, Knuf M, Bernal N, Aristegui J, et al. Safety and reactogenicity of the 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) when coadministered with routine childhood vaccines. *Pediatr Infect Dis J.* 2009;28(4 Suppl):S109-118.
- 17.- Food and Drug Administration. Prevnar 13. Disponible en: <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/ucm201667.htm> Consultado: 30/7/2011
- 18.- Informe Final de la XVIII Reunión del Grupo técnico asesor sobre Enfermedades Prevenibles por vacunación. 2011. Disponible en: www.paho.org/spanish/ad/fch/im/epi_tag.htm. Consultado: 02/9/2011
- 19.- Prevention of pneumococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep.* 1997;46(RR-8):1-24.
- 20.- Advisory Committee of Immunization Practices. Preventing pneumococcal disease among infants and young children. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep.* 2000;49(RR-9):1-35.
- 21.- Black S, Eskola J, Whitney C, Shinefield H. Pneumococcal conjugate vaccine and pneumococcal common protein vaccines. En: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, eds. *Vaccines.* 5 ed. Philadelphia, PA: WB Saunders Company. 2008:531-68.
- 22.- O'Brien KL, Santosham M. Potential impact of conjugate pneumococcal vaccines on pediatric pneumococcal diseases. *Am J Epidemiol.* 2004;159(7):634-644.

- 23.- O'Brien KL, Hochman M, Goldblatt D. Combined schedules of pneumococcal conjugate and polysaccharide vaccines: is hyporesponsiveness an issue? *Lancet Infect Dis.* 2007;7(9):597-606.
- 24.- de Roux A, Schmole-Thoma B, Siber GR, Hackell JG, Kuhnke A, Ahlers N, et al. Comparison of pneumococcal conjugate polysaccharide and free polysaccharide vaccines in elderly adults: conjugate vaccine elicits improved antibacterial immune responses and immunological memory. *Clin Infect Dis.* 2008;46(7):1015-1023.
- 25.- Torling J, Hedlund J, Konradsen HB, Ortqvist A. Revaccination with the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in middle-aged and elderly persons previously treated for pneumonia. *Vaccine.* 2003;22(1):96-103.
- 26.- Castillo O, Carrizo JT, Izaguirre J, Betancourt A, Narváez R. Esquema de inmunizaciones para niños y niñas en Venezuela. Recomendaciones para 2011. Disponible en: <http://es.scribd.com/doc/56866610/inmunizaciones-recomendaciones-2011> Consultado: 30/7/11
- 27.- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Updated recommendations for prevention of invasive pneumococcal disease among adults using the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPSV23). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2010;59(34):1102-1106.

NUEVAS VACUNAS DE BCG

Juan Tercero Carrizo-Chuecos

RESUMEN:

La tuberculosis continúa con alta prevalencia en los países más pobres del mundo. Aún cuando se cuenta con procedimientos diagnósticos, medicamentos y una vacuna de eficacia limitada que previene las formas graves de la enfermedad, como es la vacuna de Bacilos de Calmette y Guérin; dos factores han generado nuevo interés por la obtención de nuevas vacunas contra el bacilo de la tuberculosis: La coinfección del Virus de Inmunodeficiencia Humana y tuberculosis, y el surgimiento de *Mycobacterium tuberculosis* multi-resistente a antibióticos. Los objetivos principales de las nuevas vacunas son: prevención de la infección de personas no expuestas previamente, prevención de la reactivación de la infección latente y acción terapéutica para prevenir recaídas de los enfermos de tuberculosis. Actualmente, las líneas de investigación, en más de 12 proyectos, que más apoyo reciben son las vacunas de Bacilos de Calmette y Guérin modificadas por recombinación genética, las cepas atenuadas de *M. tuberculosis*, las vacunas de subunidades y las vacunas de ADN.

Palabras claves: Tuberculosis. Vacuna BCG. Nuevas vacunas BCG

SUMMARY:

Tuberculosis continues to be highly prevalent in poor countries. Even though the availability of diagnostic procedures, drugs and a vaccine of limited effectiveness that prevents the serious forms with the disease, namely the vaccine of Calmette and Guérin bacilli, two factors have generated new interest for the production of new vaccines against tuberculosis bacilli: the coinfection of the Virus of Human Immunodeficiency and tuberculosis, and the appearance of multi-resistant tuberculosis *Mycobacterium*. The primary targets of new vaccines are: prevention of the infection in people not previously exposed, prevention of reactivation of latent infection and therapeutic action to prevent relapses in tuberculosis patients. At the moment, the lines of investigation in more than 12 projects, that receive more support are the vaccines of Calmette and Guérin Bacilli modified by genetic recombination, the attenuated stocks of *M. tuberculosis*, the subunits vaccines and the DNA vaccines.

Key words: Tuberculosis. BCG vaccine. New vaccines BCG

La Tuberculosis (TB) sigue siendo una carga pesada para los países más pobres del mundo, a pesar de existir procedimientos diagnósticos, medicamentos e insumos farmacéuticos para tratar esta enfermedad y, vacuna para prevenir las formas graves de ella. Los programas nacionales contra la TB en los países de América Latina, han adoptado varias estrategias con el intento de proveer a sus poblaciones de tratamiento anti-tuberculoso efectivo. La estrategia más recomendable acogida por varios países, es la estrategia de Tratamiento Acortado Estrictamente Supervisado/TAES (o DOTS, por sus siglas en inglés) la cual establece procedimientos diagnósticos, regímenes terapéuticos y procedimientos, para la administración de los medicamentos por parte del personal de los servicios de salud. Esta estrategia, promovida por la Organización Mundial de la Salud (OMS), ha permitido mejorar las tasas de curación y reducir, consecuentemente, la cadena de transmisión (1,2).

- Cada segundo se produce en el mundo una nueva infección por el bacilo de la TB.
- Una tercera parte de la población mundial está infec-

tada por el bacilo de la TB.

- De 5% a 10% de las personas infectadas por el bacilo de la tuberculosis y, que no están infectadas por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH), enferman o son contagiosas en algún momento de sus vidas. Las personas con infección por VIH, tienen muchas más probabilidades de enfermar por TB (1,2).

El agente patógeno. Inmunología de respuesta

La *M. tuberculosis* (Mtb) penetra por los alvéolos induciendo la producción de un granuloma y la típica caverna (fase aguda). La rápida activación inmunitaria ocurre gracias a la interacción de moléculas expresadas en la superficie de las micobacterias con los receptores TLR (Toll-like Receptors), particularmente TLR2. Curiosamente, la Mtb ha podido sobrevivir a lo largo de siglos utilizando la propia respuesta inmune que desencadena. Sin ella, sin la formación de cavernas y sin la enorme cantidad de microorganismos que estas lesiones expulsan con la tos, no hubiera podido diseminarse. Por ejemplo, la tuberculosis en el SIDA es muy grave para el individuo pero, al no causar cavernas, su transmisión es menor. (3)

En la tuberculosis el fracaso defensivo no es de fallos inmunitarios, sino de los múltiples sistemas que la Mtb ha adquirido a lo largo de los siglos, para superar la defensa inmunitaria y que intervienen en cada uno de los niveles de la res-

Pediatra, Neonatólogo.
Profesor Titular de la Universidad del Zulia, Unidad Docente.
Hospital Universitario de Maracaibo, Edo. Zulia

Autor Corresponsal
carrizotercero@gmail.com
Telf.: (0426) 560.90.77

puesta, desde la síntesis de citoquinas a la destrucción intracelular de las Mtb fagocitadas en los lisosomas. (3,4)

A lo largo de la evolución de la infección (fase crónica) adquieren mayor importancia las células CD8+. Precisamente se piensa que la eficacia incompleta del Bacilo de Calmette Guérin (BCG), está determinada en gran parte, por su pobre capacidad para activar células CD8+ (3,4). En pacientes con tuberculosis avanzada o diseminada, las células linfocíticas TCD4, se reducen mientras que los linfocitos TCD8 se incrementan. (5) La mala respuesta a la tuberculosis en la fase aguda se acompaña con frecuencia de un acúmulo de células Th² con disminución de la síntesis de IFN γ . (3,4)

El abordaje de la tuberculosis latente tiene muchos problemas por solucionar, ya que se conoce muy mal la biología de la Mtb en estado latente y aún menos de los mecanismos de la reactivación. En la reactivación influyen preferentemente señales recibidas de cercanos bacilos activos y, es probable, que otros gérmenes coinfectantes o estimulaciones antigénicas no infecciosas, también puedan participar en el despertar de las Mtb latentes. Se han buscado proteínas que las Mtb no dejen nunca de eliminar, ni siquiera en la fase durmiente, para ser usadas en la elaboración de nuevas vacunas. (3,4)

Justificación del uso de vacunas en la lucha contra la tuberculosis

El número de casos de TB está aumentando, sobre todo en los países más pobres y en personas con inmunodeficiencia atribuible a la infección por el VIH. En los últimos años, el surgimiento de *M. tuberculosis* fármaco-resistente ha complicado aún más el manejo de esta enfermedad. En Venezuela, ha aumentado la incidencia y prevalencia de VIH, lo cual complica el abordaje de la TB. Para la semana 36 de 2010, se reportaron 982 nuevos casos de VIH, 1.017 casos de enfermedad VIH/SIDA y 2.366 casos de TB. (6)

La vacuna de BCG, que es actualmente la única vacuna antituberculosa disponible, protege a los lactantes y niños contra la meningitis tuberculosa y la forma diseminada de la enfermedad. No obstante, no evita la infección primaria ni la reactivación de la tuberculosis latente, que es la principal fuente de propagación de la micobacteria en la comunidad. La vacunación antituberculosa ha salvado miles de vidas a lo largo de los años. Es relativamente inocua y de bajo costo, y se administra mediante una sola inyección. Se considera que las vacunas de BCG salvan vidas y son una parte importante del conjunto de medidas patrones de lucha contra la TB en la mayoría de los países endémicos. (7)

La vacuna de BCG

El BCG es la vacuna actual para la TB; es una vacuna viva, no patógena, preparada a partir de una cepa atenuada de *M. bovis*. El BCG es un inmunógeno muy complejo que induce una respuesta de tipo celular. La cepa original de

Calmette y Guérin se distribuyó a distintos países y laboratorios, los cuales utilizaron diferentes procedimientos en su elaboración, por lo que ha cambiado su virulencia residual y sus características inmunogénicas. Cada BCG es conocida por el nombre del lugar de producción, BCG (París), BCG (Copenhague), BCG (Montreal), entre otras (7). En Venezuela se utiliza la cepa Danesa/Copenhague 1331. (8)

En marzo de 2007 se publicó la secuencia completa del BCG, lo cual reveló diferencias en sus características genéticas y moleculares. Estas permitirían explicar las diferencias encontradas en las cepas actualmente utilizadas como vacuna BCG, siendo unas "más inmunógenas" (BCG Japón, BCG Pasteur 1173) y, probablemente, con mayor capacidad inmunogenética que otras cepas "menos inmunógenas" (BCG Glaxo 1077, BCG Danesa 1331) (2,3). Sin embargo la cepa francesa Pasteur 1173 P2, la cepa danesa 1331, la cepa Glaxo 1077 y la cepa Tokio 172 constituyen alrededor del 90% de las vacunas BCG en todo el mundo. En términos de eficacia, ninguna cepa de BCG es mejor que las otras y no existe un consenso mundial sobre qué cepa de BCG es idónea para uso general. (7)

Actualmente, la vacuna de BCG se administra cada año en el mundo a unos 100 millones de niños. La vacuna de BCG continúa siendo controvertida, debido a los datos acerca de su eficacia protectora. La mayoría de los países con alta carga de morbilidad, administran la vacuna de BCG a lactantes, como parte de su programa nacional de inmunización infantil (7), pero en países industrializados la estrategia es la vacunación a los grupos de riesgo definido. En Venezuela, se infiere que la cobertura es mayor de 80%, ya que es una de las vacunas incluidas en el Programa Ampliado de Inmunizaciones (PAI) y se coloca en la mayoría de los centros asistenciales del país. (8)

Dos factores han generado nuevo interés por la vacuna de BCG: La interacción entre infecciones por TB y la infección por el VIH, y el surgimiento de *M. tuberculosis* multi-resistente a antibióticos para tratar la enfermedad (7).

Administración de la vacuna y efectos colaterales

La OMS recomienda la administración intradérmica de la vacuna, preferentemente en la piel ubicada en el deltoides derecho, con jeringa y aguja, aunque en algunos países se practican otros métodos de administración, como la técnica de punción múltiple. Los neonatos vacunados reciben la mitad de la dosis que se administra a los niños mayores de un año de edad. En Venezuela la dosis para los neonatos es de 0,1 cc. La vacuna de BCG puede administrarse simultáneamente con otras vacunas. (7)

Normalmente no se recomienda administrar la vacuna BCG a los adultos, pero puede considerarse su administración a personas que hayan dado negativo a la prueba de la tuberculina (PPD) y que mantengan contacto inevitable y estrecho con personas contagiadas con *M. tuberculosis* multi-

resistente. No se ha comprobado que la administración de dosis múltiples de la vacuna BCG presente ventaja alguna. La vacuna BCG debe fabricarse siguiendo las recomendaciones actuales publicadas en el informe del Comité de Expertos de la OMS en Patrones Biológicos. (7)

La administración intradérmica de forma correcta de las vacunas de BCG ocasiona casi siempre reacciones locales menores (eritema, esclerosis, dolor con la palpación) seguidas frecuentemente por la formación de una pequeña úlcera en el lugar de inyección. La edad y estado inmunitario del vacunado, la habilidad del administrador de la vacuna y la cepa y dosis de la vacuna BCG administrada, pueden influir en la intensidad de estas reacciones. Al cabo de pocas semanas, la reacción local genera una pequeña cicatriz. La presencia de una cicatriz típica se utiliza como indicador de vacunación antituberculosa anterior, pero no es un indicador de inmunidad contra la TB. De 10% a 20% de los vacunados no presentan cicatriz vacunal, sin que esto se correlacione con falta de protección (8).

Eficacia de las vacunas

Los efectos de la vacuna en estudios aleatorizados controlados y de caso-control han proporcionado resultados dispares, desde una protección excelente a ninguna protección contra TB. La mayoría de los estudios han demostrado que las vacunas de BCG producen una categoría más alta de protección contra formas severas de TB, tales como meningitis y TB diseminada, que contra las formas moderadas de la enfermedad. (9)

Un metanálisis de 10 estudios aleatorizados y controlados mostró que la protección promedio contra la meningitis tuberculosa y la TB diseminada fue de 86%; la cifra correspondiente obtenida en estudios de casos y testigos fue de 75%. En otro metanálisis que incluyó 15 estudios prospectivos y 12 estudios de casos y testigos, se calcularon tasas de protección inducida por el BCG contra la TB de 51% y 50%, respectivamente. Sin embargo, esta investigación incluyó poblaciones con variaciones considerables en la edad al momento de la vacunación. Para evaluar si la corta edad en el momento de la vacunación modifica la eficacia de la vacuna, se realizó análisis posterior de los mismos datos, limitado a los correspondientes estudios realizados en niños que fueron vacunados, cuando eran recién nacidos o lactantes, con periodos de observación de hasta 12,5 años. Se determinó protección promedio contra la TB de 51% (RR 0,49, IC 95%: 0,34-0,70) en los estudios prospectivos y de 50% en los estudios de casos y testigos (OR 0,50, IC 95%: 0,39-0,64). La protección contra el fallecimiento relacionado con TB fue de 65%, de 64% contra la meningitis tuberculosa y de 78% contra la tuberculosis diseminada. En general, las tasas de protección más altas se obtienen con respecto a los casos confirmados en laboratorio, que proporcionan las estimaciones más exactas de la eficacia del BCG. (7)

En 1994 se publicó un metanálisis de la bibliografía médica más relevante en la que se examinaron 1.264 artículos, seleccionándose 70 de los que, finalmente, se incluyeron 26 en el análisis. Las conclusiones fueron:

-La BCG proporciona 50% de protección global, frente a la enfermedad tuberculosa y, en especial, previene la meningitis tuberculosa durante la edad infantil.

-La mayoría de las evidencias sugieren que la eficacia persiste tras 10 años de la vacunación habiéndose descrito hasta 80 años. La eficacia también parece variar con la latitud geográfica, a mayor lejanía del ecuador, mayor eficacia de la vacuna.

-Probablemente, la exposición a micobacterias no patógenas, que es más intensa en climas calientes, induce inmunidad protectora en poblaciones expuestas, enmascarando la protección potencial de la BCG.

-La vacuna de BCG presenta un limitado papel en la disminución de la transmisión de la tuberculosis de la principal fuente de infección como son los casos de TBC pulmonar con bacilos copia positiva propia del adulto. (10)

Efectos adversos

Las complicaciones tras la vacunación con el BCG son muy poco frecuentes. Se calcula que la incidencia de casos de propagación del BCG con consecuencias mortales es de 0,19 a 1,56 por millón de vacunados y casi la totalidad de los casos se han producido en personas vacunadas por error, en quienes no se había detectado inmunodeficiencia celular grave. Se producen reacciones locales significativas como ulceración local extensa y linfa-adenitis regional, en menos de 1 por cada mil casos y, la mayoría de los casos (>99%), se dan en personas con inmunodeficiencia. Se han notificado casos de osteítis asociados a determinados lotes de vacunas, pero en la actualidad son muy poco frecuentes (7). Respecto a la BCGitis o Becegeítis, esta consiste en la diseminación sistémica del bacilo vacunal, es extremadamente rara y se presenta en menos de 0,1 casos por cada 100.000 dosis de vacunas administradas. Se observa en individuos con sistema inmune deteriorado. (7,8)

Duración de la protección

La duración de la protección tras la vacunación antituberculosa neonatal no se conoce bien, pero comúnmente se considera que disminuye gradualmente hasta alcanzar niveles no significativos transcurridos de 10 a 20 años. (7)

Indicaciones

En Venezuela, por tener endemicidad alta de tuberculosis la vacuna de BCG se administra:

- A todo recién nacido con peso al nacer de 2.000 g o más, en los primeros 27 días preferiblemente.

El Comité Consultivo Mundial sobre Seguridad de las Vacunas (GACVS) ha revisado sus recomendaciones previas (7) sobre la vacunación con BCG de niños infectados por VIH.

Actualmente, los niños que, estando infectados por VIH, han recibido la vacuna BCG al nacer y más tarde han padecido el SIDA, presentan un mayor riesgo de becegeítis. (11, 12)

En esos niños, la ventaja de la eventual prevención de una forma grave de tuberculosis no compensa los riesgos asociados al uso de la vacuna. El GACVS, por consiguiente, recomendó a la OMS que modificara su recomendación y aconsejase que, cuando se sepa que un niño está infectado por el VIH, aunque sea de forma asintomática, no se le administre la vacuna BCG. (13)

A continuación se presentan recomendaciones para facilitar la adopción de decisiones sobre la administración de la vacuna de BCG, en el caso de lactantes expuestos al riesgo de infección por el VIH:

- En general, en las poblaciones con elevada prevalencia de la infección por el VIH presentan igualmente la mayor carga de tuberculosis. En tales circunstancias, la vacuna BCG resultará especialmente beneficiosa para los niños no infectados por el VIH.
- Las ventajas compensan con creces los riesgos de la vacunación con el BCG en el caso de lactantes nacidos de madres cuya condición respecto al VIH se desconoce. Estos niños deben ser inmunizados.
- Las ventajas suelen compensar los riesgos de la vacunación con BCG, en lactantes cuya condición respecto al VIH se desconoce y que no presentan signos de la infección, ni síntomas asociados a ella, pero que son hijos de madres infectadas. Estos niños deben ser inmunizados, previo estudio. Estudiar con las pruebas que ahora mismo existen para diagnosticar la infección en el primer año de vida: Detección del ADN (por PCR), el ARN o el antígeno p24 del virus, pruebas éstas que serán validadas por instancias externas
- Los riesgos son mayores que las ventajas de la vacunación con BCG en lactantes en quienes se ha detectado infección por el VIH, presenten o no signos de la infección o síntomas asociados a ella. Estos niños no deben ser inmunizados.
- Los riesgos suelen ser mayores que las ventajas de la vacunación BCG en el caso de lactantes cuya condición respecto al VIH se desconoce pero que presentan signos de la infección o síntomas asociados a ella y son hijos de madres infectadas. Estos niños no deben ser inmunizados. Esta recomendación, sin embargo, sólo será aplicable a los niños que no hayan recibido la vacuna BCG en las primeras semanas de vida, pues las manifestaciones clínicas suelen aparecer después de los tres meses de edad. Si es posible determinar la condición serológica del niño mediante una prueba virológica precoz, se puede administrar la vacuna BCG una vez descartada la posibilidad de infección por el VIH. (13, 14)

Contraindicaciones

La vacunación BCG está contraindicada:

- En individuos con inmunodeficiencia (infección sintomática por VIH, inmunodeficiencia congénita conocida o sospechada, leucemia, linfoma o cáncer sistémico).
- En pacientes que reciben tratamiento inmunodepresor (corticoesteroides, agentes alquilantes, antimetabólicos, radiación).
- Durante el embarazo. (7,8)

¿Por qué es necesario nuevas vacunas antituberculosis?

En los últimos años ha aumentado el número de vacunas antituberculosas experimentales evaluadas en laboratorios de investigación. Un mejor conocimiento de las deficiencias del BCG en términos de inmunidad y el impresionante progreso logrado en el conocimiento del genoma de las micobacterias, han facilitado el desarrollo de productos nuevos y prometedores. Los objetivos principales de las nuevas vacunas son:

- Prevención de la infección de personas no expuestas previamente.
- Prevención de la reactivación de la infección latente.
- Acción terapéutica para prevenir recaídas de los enfermos de tuberculosis.

Actualmente, las líneas de investigación que más apoyo reciben son las vacunas de el BCG modificadas por recombinación genética, las cepas atenuadas de *M. tuberculosis*, las vacunas de subunidades y las vacunas de ADN. (2,4,7,9)

Investigación en nuevos preparados vacunales contra la TB. Para la obtención de nueva vacunas contra la TB, dos son las principales estrategias utilizadas:

- A. Mejorar la inmunidad conferida por la actual vacuna de BCG, y
- B. Manufacturar nuevas vacunas, más eficaces y capaces de reemplazar a la actual vacuna de BCG, llamadas vacunas de subunidades, y las vacunas vivas. Las vacunas de subunidades utilizan antígenos del bacilo de la tuberculosis (proteínas) unidas a potentes adyuvantes o como vacunas del ADN, introduciendo los genes que las producen, en un virus de la vacuna viruela que ha sido genéticamente modificado para no producir la enfermedad.

Las vacunas vivas consisten, principalmente, en la utilización de cepas de *M. tuberculosis* en las que se han eliminado los genes responsables de virulencia, y en el BCG modificado genéticamente para incrementar su protección. (2, 4, 7, 9)

Existen más de 12 vacunas en investigación. El riesgo de los preparados con microorganismos vivos y la dificultad para comparar los resultados ha obligado a proponer consensos para comparar los resultados y fijar las condiciones de seguridad. (4,9)

A continuación se expone en forma breve los preparados

vacunales en diferentes fases de estudios e inmunógenos con objeto de obtener: 1. Vacunas de BCG modificadas 2. Vacunas de cepas vivas atenuadas de *M. tuberculosis* 3. Vacunas de micobacterias del ambiente no patógenas 4. Vacunas de subunidades del bacilo TB. 5. Vacunas del ADN, para uso de primoinfección y sustituir a la BCG actual o como recuerdo (booster). La mayoría de los intentos partieron de la antigua BCG, intentando mejorarla, aunque también se hayan fabricado vacunas a partir de *M. bovis* mutante. (Cuadro I)

- **Vacuna BCG Aeras 403/ rBCG30.** Desarrollada por Marcus Horwitz y col., de la universidad de UCLA en EE.UU, se obtiene por técnicas de ingeniería genética, incluyendo un gen que provoca la sobre-expresión de Ag85B, proteína de 30kDa que está presente tanto en el BCG como en el Mtb y así aumentar la estimulación del sistema inmune. Hay que señalar que rBCG30 ha sido el primer candidato a vacuna viva que ha pasado a Fase I en humanos comprobándose su seguridad. (4,9)
- **Vacuna BCGr BCG: RD1.** Vacuna recombinante desarrollada por el grupo liderado por S. Cole del Instituto Pasteur de París, con la introducción del segmento genético RD1, perdido a principios del siglo XX, que incluye los genes codificantes de las proteínas ESAT-6 y Ag85A así como otros muy importantes que ocasionan su expresión y liberación. (4,9)
- **Vacuna BCGr delta-ure-Hly.** Vacuna recombinante, en la que se delecionó el gen de la ureasa y se introdujo un gen de la *Listeria monocytogenes* que expresa la listeriolisina. Estos cambios ocasionan modificaciones del pH y de la pared de los lisosomas de las células que fagocitan los bacilos de la vacuna BCG. (4,9,15,16)
- **MTB 6020-6030.** Atenuada viva. De bacilo mutante de la Tb. (9,16)
- **MTB phoP.** Obtenida mediante técnicas de ingeniería genética, construir una nueva vacuna, a partir de un bacilo multi-resistentes, en el que un gen regulador de genes de virulencia en el genoma de *M. tuberculosis*, denominado phoP, esta expresado en esta cepa, por lo que su inactivación podría disminuir la virulencia del bacilo de la tuberculosis. Sería una nueva vacuna viva que induciría inmunidad superior a BCG. (4, 9)
- **Vacunas atenuadas de micobacterias atípicas.** Ensayo de vacunas con micobacterias atípicas de baja patogenicidad que comparten alta antigenicidad con el Mtb, como son la *M. microti*, *M. vaccae* o la *M. smegmatis*. (4)
- **M. tuberculosis 72F.** Es una nueva proteína producto de la fusión de las proteínas Mtb32.A (Rv0125) y de la Mtb39 (Rv1196) que está incluida en una emulsión de aceite y agua y contiene como adyuvante, a un lipopolisacárido. (4,9,15)
- **ESAT 6.** Desarrollada a partir de una proteína antígeno del bacilo de la tuberculosis, ESAR 6. Al vacunar

con ella, la reinfección desarrollaría una fuerte respuesta de células T al ESAT. (9)

- **Fusión ESAT-6 + Ag85B(Hyrbid 1).** La proteína resultante de esta fusión se está investigando en diferentes formulaciones. Para el uso parenteral (ID o IM) se prepara con un adyuvante complejo. Para su utilización intranasal se acompaña de una enterotóxina sensible al calor. (9,16)
- **Vaccinia Ankara modificada (MVA).** Prospecto de vacuna utilizando el virus de vaccinia modificado para introducir un antígeno del bacilo de la tuberculosis (AG85A). (4,9,16)

Cuadro I. Vacunas en estudios que reemplacen o refuercen la acción del BCG

Vacuna	Origen	Estado de Desarrollo	Descripción
Aeras 403 BCGr	Aeras	Preclínica	BCG expresando proteínas 85 A y 85 B del bacilo de la tuberculosis
BCG: RD1 BCGr	TB-VAC (Intituto Pasteur)	Preclínica	BCG introduce la proteína ESAT6 del bacilo de la tuberculosis
DureC-Hly BCGr	TB-VAC (Max Planck)	Preclínica	BCG que introduce una proteína de listeria
Atenuada viva MTB 6020-6030	Albert Einstein College of Medicine	Preclínica	Mutante del bacilo de la tuberculosis incapaz de crecer en el laboratorio
Atenuada viva MTB phoP	TB-VAC Universidad de Zaragoza	Preclínica	Mutante del bacilo de la tuberculosis que no expresa los genes de virulencia y que interfieren con la respuesta inmunológica del individuo
MVA-85A	TB-VAC Oxford	Fase II	Virus de la vacuna con una proteína del bacilo de la tuberculosis
72f	Aeras /GSK	Fase I	Vacuna subunidad por fusión de dos proteínas del bacilo de la tuberculosis
Hyrbid 1	TB-VAC SSI /Intercell (SSI Serum Institut Copenhagen)	Fase I	Vacuna subunidad por fusión de dos proteínas del bacilo de la tuberculosis Esat 6 y Ag 85B
Aeras 402	Crucell/ Aeras	Preclínica	Adenovirus recombinante 35 expresando diferentes proteínas del bacilo de la tuberculosis

Fuente: Presente y futuro de la vacuna de la Tuberculosis Iglesias G, Martin M Carlos (9)

Conclusiones

La prevalencia de la TB va en aumento, auxiliada por las condiciones de bajos recursos socioeconómicos, coinfección con el VIH y la multi-resistencia a los antibióticos de la Mtb. De todo esto para algunos especialistas, la elección de la molécula idónea para sustituir la actual vacuna de BCG no ha sido más que un comienzo, y a la elección de una proteína le seguirán las moléculas de fusión y los cócteles de proteínas. De momento no parece que las moléculas puedan sustituir a las vacunas con microorganismos vivos, aunque algunos preparados se acerquen en eficacia. Quizás los productos que se obtengan en las investigaciones, tengan como utilidad el poder complementar la eficacia de la vacuna actual, como recuerdo (booster) o en infecciones latentes.

REFERENCIAS

- Pickering L, Baker C, Long S, McMillan J. RED BOOK Enfermedades Infecciosas en Pediatría . 27ª ed. Buenos Aires: Panamericana; 2007.
- OMS. Marco para el control eficaz de la tuberculosis. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1994 (WHO/TB/94.179). Un marco ampliado de DOTS para el control eficaz de la tuberculosis. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2002 (WHO/CDS/TB/2002.297). [Sitio en internet]. Disponible en: <http://www.paho.org/Spanish/AD/DPC/CD/stoptb-strat-esp.pdf>. Consultado: 30 de octubre de 2010.
- Barrios-Payán J, Castañón-Arreola M, Flores-Valdez M, Hernández-Pando R. Aspectos biológicos, clínicos y epidemiológicos de la tuberculosis latente. [Sitio en internet]. Disponible en: <http://www.scielosp.org/pdf/spm/v52n1/v52n1a10.pdf>. Consultado: 2 de noviembre de 2010.
- Quiroz AB. Nuevas vacunas contra la tuberculosis obtenidas a partir de los avances inmunitarios y genéticos. Bol Pediatr 2006; 46:7-22. [Sitio en internet] Disponible en: http://www.sccalp.org/documents/0000/0719/BolPediatr2006_46_007-022.pdf. Consultado: 2 de noviembre de 2010.
- Fernández S, Gerardo F, Arraiz C, Carrizo J, Castillo J, Hassanhi M et al. Poblaciones linfocitarias CD4/CD8 y la reacción en cadena de polimerasa en la tuberculosis pulmonar en adolescentes. Arch Venez Puer Ped. 2009; 71(1):73-79.
- Ministerio del Poder Popular para la Salud. Alertas Epidemiológicas - Semana Epidemiológica 46. [Sitio en internet]. Disponible en: http://www.mpps.gob.ve/index.php?option=com_content&view=article&id=549&Itemid=915&limitstart=1. Consultado: 12 de octubre de 2011.
- OMS. Inmunización. [Sitio en internet]. Disponible en: http://www.who.int/immunization/wer7904BCG_Jan04_position_paper_SP.pdf. Consultado: 12 de octubre de 2011.
- Carrizo-Chuecos J. Vacuna contra la tuberculosis. Bacilo Calmette-Guérin (BCG) En: Sociedad Venezolana de Puericultura y Pediatría. Manual de Vacunas. Caracas. Panamericana; 2008. p. 41-49.
- Iglesias M, Martín C. Presente y futuro de las vacuna de Tuberculosis. [Sitio en internet]. Disponible en: http://www.vacunas.org/images/stories/recursos/profesionales/temasactuales/2007/abril07/Nuevas_vacunasTBC_profesionales.pdf. Consultado: 1 de noviembre de 2010.
- Iglesias M, Martín C. Presente y futuro de la vacuna de la tuberculosis. [Sitio en internet]. Disponible en: http://www.vacunas.org/index.php?option=com_content&task=view&id=6352&Itemid=286. Consultado: 3 de noviembre de 2010.
- Hesseling AC, Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, Fine PE, Godfrey-Faussett P, et al. The risk of disseminated Bacille Calmette-Guérin (BCG) disease in HIV-infected children. Vaccine, 2007;25(1):14-18.
- OMS. Global Advisory Committee on Vaccine Safety: safety of BCG vaccination in immunocompromised individuals. [Sitio en internet]. Disponible en: http://www.who.int/vaccine_safety/topics/bcg/immunocompromised/en/index.html. Consultado: 12 de octubre de 2011.
- OMS. Global Advisory Committee on Vaccine Safety: Use of BCG vaccine in HIV-infected infants. [Sitio en internet]. Disponible en: http://www.who.int/vaccine_safety/topics/bcg/hiv_infected/Jan_2010/en/index.html. Consultado: 12 de octubre de 2011.
- OMS. Inmunization. [Sitio en internet]. Disponible en: http://www.who.int/immunization/Revised_BCG_SP.pdf. Consultado: 12 de octubre de 2011.
- TuBerculosis Vaccine Initiative (TBVI). Las nuevas vacunas contra la tuberculosis suponen una inversión de futuro. Disponible en: <http://www.tbvi.eu/language/espanol.html>. Consultado: 2 de noviembre de 2010.
- Paul-Henri Lambert, Tony Hawkrige, Willem A. Hanekom. New Vaccines Against Tuberculosis. Clin Chest. 2009;30:811-826.

POLIO

Luis Echezuría (1), Olga Castillo de Febres (2)

RESUMEN

Polio continúa endémica en: Nigeria, Afganistán, Pakistán e India. La iniciativa global de erradicación de polio de la OMS estableció que para 2013 no debe haber ningún niño parálítico en el mundo por el virus salvaje o por el virus derivado de la vacuna. En esta revisión se describen ambas vacunas contra el polio, la oral y la inactivada, su inmunogenicidad, seguridad y las condiciones a cumplir por un país para que cambie su esquema de vacunación de polio oral a inactivada. La vacuna polio oral ha permitido la erradicación de la enfermedad en varios continentes incluyendo América; sin embargo conlleva riesgos, tales como polio parálítica asociada a vacuna (VAP-siglas en inglés-) y parálisis producida por polio virus derivado de la vacuna (VDP-siglas en inglés-). La Vacuna Polio Inactivada (VPI) es segura e inmunogénica, puede ser administrada en combinaciones vacunales. Para que un país cambie a VPI debe tener cobertura y esquema óptimo de esta vacuna, 90% de cobertura de DTP3, vigilancia adecuada de parálisis flácida, no estar próximo en la actualidad o recientemente a un país con polio endémico. Altas coberturas vacunales son esenciales para asegurar una inmunidad adecuada de la población.

Palabras clave: vacuna polio oral, vacuna polio inactivada, parálisis asociada a la vacuna de polio.

ABSTRACT

Polio remains endemic in Nigeria, Afghanistan, Pakistan, India. Strategic plan of Global Poliomyelitis Eradication Initiative (GPEI) of the WHO is that by 2013 no child will be paralyzed by a wild or vaccine derived poliovirus. This paper describes both oral and inactivated vaccine, safety concerns with the use of OPV, immunogenicity of IPV and the conditions to be full filled in order for a country to deliver IPV as a regular vaccine schedule. Oral polio vaccine has successfully contributed to global polio eradication in several continents including America. However, it carries risks, such as Vaccine Derived Poliovirus (VDP) and Vaccine Associated Paralytic Polio (VAPP). Inactivated Poliovirus Vaccine (IPV) is safe and immunogenic; it may be administered as monovalent or in a combined shot. Countries opting to switch from OPV to IPV should have: optimal IPV coverage and schedule, 90% of DTP 3 coverage, good surveillance of flaccid paralysis cases, and should not be near a country with endemic polio recently or at the present time. Are neither currently or were not recently polio endemic nor has close contacts with such areas. High immunization coverage is essential to ensure adequate population immunity.

Keywords: oral polio vaccine, inactivated polio vaccine, vaccine associated paralytic polio, vaccine derived polio.

La Iniciativa de Erradicación Global de Polio (GPI –siglas en inglés-) de la Organización Mundial de la Salud (OMS), creada en 1988, ha permitido la erradicación de la polio en tres de las seis regiones de la OMS, dicho programa se inicio con las siguientes estrategias: (1,2,3)

- 1.- Inmunización rutinaria con vacuna polio oral.
- 2.- Vigilancia de parálisis flácida aguda en niños menores de 15 años y de todos los casos de enfermedad parálítica con sospecha de polio, en personas de cualquier edad.
- 3.- Actividades complementarias de inmunización como los días nacionales de vacunación.
- 4.- Campañas masivas de vacunación casa a casa.

VACUNA POLIO ORAL O SABIN (VPO)

El antígeno es virus vivo atenuado, mediante cultivo en

riñón de mono, células diploides humanas o células Vero, contiene 106,105 y 105.5 TCID 50 (dosis infectante en cultivo de tejidos) de poli virus tipo 1,2 y 3, respectivamente. (4)

La VPO es una vacuna altamente efectiva y su introducción ha erradicado el virus salvaje en varios continentes del mundo, aún cuando continúa endémica en India, Nigeria, Afganistan y Pakistan. Sin embargo, los conocimientos actuales han detectado riesgos de aparición de enfermedad parálítica atribuidos a ella, que a continuación se describen. (2,4)

Riesgos asociados a VPO

1) *Virus Derivados de la Vacuna (VDP):*

Son virus derivados de la cepa Sabin vacunal causantes de parálisis en humanos, los cuales mutan y se diferencian en su cadena de nucleótidos entre 1% a 15% de la cepa original, por lo que revierten su virulencia y a menudo se recombinan con otros enterovirus. Tienen propiedades genéticas que les permiten un periodo prolongado de circulación, transmisión y replicación hasta por 1 año, comparado con el de las cepas vacunales que es de 4 a 6 semanas (5). Se detectan principalmente en comunidades con bajas coberturas vacunales durante al menos dos años, donde existen una mezcla de individuos vacunados y no vacunados, lo que proporciona un

- (1) Pediatra- Epidemiólogo, profesor Asociado UCV, presidente Capítulo Epidemiología y Salud Pública de la SVPP, ex director de Epidemiología y Programas MSAS, Asesor en inmunizaciones OPS.
- (2) Pediatra- Infectóloga, profesora titular UC, presidenta del Comité de Vacunas de la SVPP)

Autor corresponsal:

Luis Echezuría luisechezuriamarval@yahoo.com, 0416 6244527

medio ambiente adecuado para la aparición de estas cepas, se dividen en: (6)

- a) VDP c (cepas circulantes) emergen en países con bajas coberturas vacunales.
- b) VDP i aisladas en pacientes con inmunodeficiencias, habitantes en países con las características señaladas y que pueden excretar el virus hasta por 10 años.
- c) VDP a ambiguas, son cepas clínicas aisladas en personas no inmunodeficientes o encontradas en el medio ambiente, cuya fuente es desconocida.

Los riesgos de VDP se detectaron cuando se analizaron las muestras de los brotes aparecidos, posterior a la ausencia de casos durante varios años en Egipto, Madagascar, Filipinas, China y República Dominicana, generalmente se han asociado a Virus de Polio tipo 1 (VP1) y Virus de Polio tipo 2 (VP2). (6,7). Desde enero de 2006, el Centro de Control de Enfermedades Infecciosas (CDC –siglas en inglés-) de Estados Unidos ha reportado brotes en Camboya, Nigeria y Myanmar y aislamientos de VDPi en China, Siria, Egipto, Kuwait y VDPc en Camboya. (5,6)

En 2009 se detectaron 175 casos en 6 países: Nigeria, Guinea, Etiopía, Somalia e India y, hasta Junio de 2010, el reporte fue de 18 casos en África e India. (7)

En 2000 apareció el primer brote de polio por VDPc en las Américas, en República Dominicana y Haití, producido por polio tipo 1, causó parálisis en aproximadamente 21 niños, desde entonces emergió su importancia en el continente. (2,3,6)

La continua emergencia de brotes de VDPc en diversas situaciones mantiene focos de enfermedad paralítica y constituye un riesgo de transmitir polio a otros países libres de este. (6,7)

2) *Polio Paralítica Asociada a la Vacuna (VAP –siglas en inglés-)*

Se describe como un síndrome clínico típico de polio paralítica en un niño con antecedente de exposición a la vacuna, en la cual el virus vacunal recupera por mecanismos de mutación su virulencia y se aísla en sus heces. (4)

La enfermedad paralítica aguda ocurre entre los 7 y 30 días, en los receptores de la vacuna, y hasta 60 días después en los contactos cercanos a la persona inmunizada, produce secuelas neurológicas compatibles con polio. Es más frecuente posterior a la administración de la primera dosis, tanto en los receptores como en los contactos con los vacunados.

Incidencia de VPA por país/región

	Por millones de dosis	Pos Primera dosis
Estados Unidos	1/2,4	1/750,000
Inglaterra	1/1,4	
Latinoamérica (*)	1/1,5 a 2,2	1/1,1 a 1,2 millones

Fuente: Tabla diseñada por los autores a partir de datos de las referencias 3,4 y 7

(*) De 1981 a 1991 se detectaron 139 casos en este continente, de los cuales 8 ocurrieron en Venezuela.

Las ventajas de la VPO son bajos costos, facilidad de administración e inducción de inmunidad de rebaño, factor fundamental para la erradicación de polio en varios continentes, mientras que su desventaja es que no ha logrado erradicar la enfermedad paralítica en algunas partes del mundo.

Deben lograrse altas coberturas vacunales para evitar la existencia de población susceptible, interrumpir la transmisión del virus salvaje e impedir la aparición de polio paralítica vacunal, en especial, en países con bajos recursos económicos y sanitarios y alta densidad poblacional.(2,5)

VACUNA POLIO INACTIVADA O SALK (VPI)

Constituida por los virus tipos 1, 2 y 3 inactivados con formaldehído. Se fórmula en unidades D (determinación del antígeno D del virus) a una concentración de 40, 8 y 32 unidades D por dosis respectivas de polio virus 1, 2 y 3. (8)

Al igual que con otras vacunas, han de considerarse diversos factores al evaluar la inmunogenicidad de VPI en lactantes, los cuales incluyen: esquema, edad de administración de primera dosis, número e intervalo entre ellas. En general, 3 dosis son más inmunógenas que 2 y el iniciar la primera dosis a los 2 meses induce mejor respuesta que a las 6 semanas, cuando el nivel de anticuerpos maternos puede interferir con la respuesta inmune. (1)

Su inmunogenicidad, administrada sola o combinada con DPT, ha resultado en tasas de seroconversión muy cerca al 100%, con una protección superior al 85% contra los 3 tipos de polio. (2)

Existen datos de respuesta a la vacuna en algunos países de Latinoamérica; en Puerto Rico se realizó un estudio aleatorizado que comparó dos esquemas de vacunación: a 6, 10 y 14 semanas de edad (PAI) contra 2, 4 y 6 meses, en el cual se observó una tasa de seroconversión de 86-97% con el PAI y de más del 97% con el segundo esquema (9). En Brasil se observaron tasas de seroconversión de 100%, luego de 3 dosis de vacuna y títulos de anticuerpos superiores a los encontrados en niños inmunizados con VPO. (2,8) También hay datos de VPI administrada como combinación vacunal en Latinoamérica, a fin de documentar su inmunogenicidad en países tropicales. La OMS condujo un estudio clínico en Cuba utilizando la combinación DTP/VPI/Hib y comparó 2 esquemas: el del Programa Ampliado de Inmunización (PAI) con otro de dos dosis a las 8 y 16 semanas de vida. La seroconversión para VP1 con el primer esquema fue del 94% y con el segundo del 90%, para el virus 3 fue del 100% y 93%, respectivamente. Para el VP2 se observó una seroconversión menor, 83% y 89%, respectivamente. (10)

En Guatemala se realizó un estudio comparativo de tres esquemas de vacunación: VPO, VPI y esquema mixto (VPO-VPI). Las vacunas utilizadas fueron: la combinación DTPa-VPI-Hib y HB para el esquema con VPI únicamente y para el mixto dos dosis de IPV y OPV para las subsecuentes dos dosis, más la combinación DTP-HB-Hib. Con el esquema

con VPI se obtuvo una respuesta del 100% contra VP1, VP2 y VP3. La seroconversión con VPO fue del 93% VP1 y del 100% para VP2 y VP3. Con el esquema mixto se reportó una seroconversión del 100% para VP1 y VP2 y del 98% para VP3. (11) La magnitud de la respuesta se modificó por la presencia de anticuerpos maternos y aunque menor, siempre alcanzó niveles protectores (12). Se ha demostrado que la administración de 3 dosis durante el primer año, más el refuerzo, neutraliza el efecto inducido por altos niveles de anticuerpos maternos. (8)

Otros estudios, realizados en Chile y Brasil, encontraron tasas de seroprotección entre 96% a 100% para VPI similares a los de VPO de 91% a 100%. (1)

EFICACIA

De 190 países libres de polio, 59 están usando VPI bien sea como esquema único o secuencial y en América, México en 2007 fue el primer país en introducirla en el esquema nacional de vacunación, en una combinación vacunal. (2)

COBERTURAS VACUNALES EN EL MUNDO

Varían según las regiones de la OMS: en África y sureste Asiático se ubican en 72-73%, en Europa 96% y en el continente americano 92% (los 2 últimos certificados como erradicados de polio); pero en países como India es 67% y Nigeria 61%, lo que evidencia la importancia de mantener altas coberturas vacunales, ya que en los dos últimos, la circulación del virus salvaje se mantiene endémica (13). La vigilancia de coberturas vacunales de la OMS para 2009 señala que en Venezuela hay una cobertura comprendida entre 50% y 79% (7).

El reporte de Parálisis Flácida Aguda (PFA) en América cumple la certificación estándar de vigilancia, con reportes de 1,1 por 100.000. Sin embargo, en Venezuela es 0,49 por 100.000 habitantes menores de 15 años. (5,12)

El plan estratégico de la OMS a través de GPI fijó como objetivo principal 2010-2013: garantizar que ningún niño en el mundo sea paralizado por el virus salvaje o por un virus derivado de la vacuna. Para lograrlo es fundamental:

- 1) Mejorar la inmunidad poblacional, pues está demostrado que en áreas con coberturas vacunales superiores a 80% existe un menor riesgo de polio posterior a importación y parece que también disminuye el riesgo de emergencia de cVDP. (14)
- 2) Mejorar vigilancia de circulación del virus salvaje, con reportes adecuados de PFA. En menores de 5 años, la certificación estándar de vigilancia de PFA es más de 1 caso por 100.000 con toma adecuada de muestras en más del 80% de ellos. En la actualidad, en países endémicos o con circulación restablecida del virus del polio la certificación exige más 2 por 100.000 habitantes.

- 3) Extender las medidas aplicadas en brotes de polio salvaje a aquellos producidos por cVDP.

CAMBIO DE VPO A VPI

La VPO es una vacuna altamente efectiva, ampliamente utilizada en el programa de erradicación de polio en el mundo, su introducción ha permitido erradicar el virus salvaje en varios continentes, sin embargo los conocimientos actuales han detectados riesgo de aparición de enfermedad paralítica atribuidos a ella, tanto por VAP como por la readquisición de su neurovirulencia y transmisión, características de cVDP.(3,4,6)

En 2009 se reportaron en el mundo 1.606 casos de polio paralítica, de ellos 1.256 (78%) aparecieron en los cuatro países endémicos, 207 (13%) en 15 países previamente declarados libres de polio (importados) y 143 (9%) en países donde se restableció la circulación del virus salvaje (transmisión durante más de 12 meses posterior a la importación) (8). Muchos de los países re infectados sufren brotes por coberturas vacunales, inferior a 80%. (7) En aquellos donde se ha eliminado el virus salvaje podrían continuar apareciendo casos de enfermedad paralítica, secundarios a la administración de VPO atribuidas a VAP y cVDP o por importación, como sucedió en Europa donde posterior a su certificación de continente libre de polio, hubo en abril del 2010 un brote, con 476 casos en Tajikistán, 14 en Rusia y 13 en Turkmenistán. (14)

La alta inmunogenicidad y excelente perfil de seguridad de la VPI sugieren que podría reemplazar a VPO, eliminando los riesgos antes señalados y administrarse concomitantemente con otras vacunas o como combinación vacunal (2) para no incrementar el número de inyecciones, previstas en el calendario de vacunas.

En 2003, la OMS publicó unos lineamientos a seguir por aquellos países que no pueden cambiar de VPO a VPI, por no tener condiciones adecuadas para realizarlo, los cuales son: (2)

- a) Endemias recientes o actuales por virus polio o en contacto importante con dichas áreas.
- b) Aquellos que utilizan el esquema rutinario del PAI, es decir, administran las vacunas a las 6, 10 y 14 semanas de edad.
- c) Coberturas vacunales para DTP inferior a 90%.
- d) Países tropicales en vías de desarrollo, por posibles razones como serían, entre otras: Alto riesgo de importación de casos de países endémicos; problemas relacionados a costos, factibilidad operacional, dificultad en diseñar una política de vacunación que garantice disponibilidad y sea sustentable a largo plazo y circulación de cVDP, debido a la baja inmunidad intestinal de VPI.

Venezuela no tiene las características señaladas en los dos primeros apartes, sin embargo las coberturas vacunales

no son óptimas, punto a mejorar en colaboración con las autoridades sanitarias. Por otra parte, pertenece a un continente declarado por la OMS libre de polio, con el último caso de enfermedad producida por el virus salvaje descrito en marzo de 1989 y han ocurrido casos de VAP (3,15). Estos hechos, aunados a los riesgos de enfermedad paralítica producidos por VPO, que podrían permitir reintroducción de la enfermedad paralítica, como sucedió en abril del 2010 en Europa, otro continente certificado libre de polio en 2002 (14) y la disponibilidad de una vacuna efectiva y segura como es la inactivada, podrían hacer considerar a las autoridades competentes, la factibilidad de cambiar como esquema ideal de vacunación la VPO por VPI, sujeto a:

- 1) Mantener coberturas vacunales para polio superior a 80%, ya que es esencial para mantener una inmunidad adecuada de la población.
- 2) Mejorar la vigilancia de PFA para alcanzar la certificación estándar de OMS, ya que una inadecuada vigilancia conlleva a la posibilidad de no detectar la circulación del virus.

Ambas evitarían la existencia de grupos de población susceptibles a polio.

REFERENCIAS

- 1) Bonnet MacWorld, Dutta A. Wide experience with inactivated poliovirus vaccine. *Vaccine*.2008;26(39):4978-83.
- 2) Salas-Peraza D, Avila-Agüero ML, Morice-Trejos A. Switching from OPV to IPV: are we behind the schedule in Latin America? *Expert Rev Vaccines* 2010; 9 (5):475-83.
- 3) Andrus JK, Strelbel PM, de Quadros CA, Olivé JM. Risk of vaccine-associated paralytic poliomyelitis in Latin America, 1989-91. *Bull World Health Organ*. 1995;73(1):33-40.
- 4) Plotkin SA, Vidor E. Poliovirus vaccine Live. En: Plotkin SA, Orenstein WA. *Vaccines*. 4° ed. Philadelphia: Saunders; 2004:pp 651-706
- 5) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Update on vaccine-derived polioviruses--worldwide, January 2006-August 2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2007;56(38):996-1001.
- 6) Minor P. Vaccine-derived poliovirus (VDPV): Impact on poliomyelitis eradication. *Vaccine* 2009; 27:2649-2652.
- 7) Alexander LN, Seward JF, Santibanez TA, Pallansch MA, Kew OM, Prevots DR, et l. Vaccine policy changes and Epidemiology of Polio in the United States. *Jama* 2004; 292:14-17.
- 8) Ehrenfeld E, Glass RI, Agol VI, Chumakov K, Dowdle W, John TJ, et al. Immunization against poliomyelitis: moving forward. *Lancet*. 2008;371(9621):1385-87.
- 9) Dayan GH, Thorley M, Yamamura Y, Rodríguez N, McLaughlin S, Torres LM, et al. Serologic Response to IPV: A Randomized Clinical trial comparing two schedule in Puerto Rico. *Infect Dis J*. 2007;195:12-20.
- 10) Cuba IPV Study Collaborative Group. Randomized, placebo-controlled trial of inactivated poliovirus vaccine in Cuba. *N England J Med*. 2007;356(15):1536-44.
- 11) Asturias EJ, Dueger EL, Omer SB, Melville A, Nates SV, Laassri M, et al. Randomized trial of inactivated and live polio vaccine schedules in Guatemalan infants. *J Infect Dis*. 2007;196(5):692-8.
- 12) Plotkin SA, Vidor E. Poliovirus vaccine Live. En: Plotkin SA, Orenstein WA. *Vaccines*. 4 ed. Philadelphia: Saunders;2004:625-50
- 13) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Progress toward interruption of wild poliovirus transmission - worldwide, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2010; 59(18):545-50.
- 14) Global polio eradication initiative. In Tajikistan first importation since Europe certified Polio free 23 april 23,2010. Disponible en: www.polioeradication.org. [Consultado: 2 de diciembre de 2011]
- 15) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Outbreaks following wild poliovirus importations-Europe, Africa, and Asia, January 2009-September 2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*.2010;59(43):1393-9.
- 16) Carrizo J. Vacuna de Polio. En: Castillo de Febres, Carrizo J. *Manual de Vacunas*. Sociedad Venezolana de Puericultura y Pediatría. Caracas: Editorial Panamericana;2009. p. 111-16