

Expertos Invitados

● LA SUPRESION DE LOS MOVIMIENTOS EN ESPEJO EN NIÑOS CON PARALISIS CEREBRAL HEMIPLEJICA ALTERA LA COORDINACION MOTORA

Columnista Experto de SIIC

Dr. Johann P. Kuhtz-Buschbeck



Conferencista, Departamento de Fisiología, Investigador de Control Motor. Department of Women and Child Health, Karolinska Institute, Astrid Lindgren Hospital, Estocolmo, Suecia. Institute of Physiology, Kiel University, Kiel, Alemania
en colaboración con los doctores

Lena Krumlinde-Sundholm, Ann-Christian Eliasson y Hans Forsberg del Department of Women and Child Health, Karolinska Institute, Astrid Lindgren Hospital, Estocolmo

Otro trabajo publicado: «Quantitative assessment of mirror movements in children and adolescents with hemiplegic cerebral palsy», *Developmental Medicine and Child Neurology* 42(11):728-736, Nov 2000

Estocolmo, Suecia (**especial para SIC**)

Los movimientos en espejo alteraron la coordinación bimanual, aun cuando podían ser reducidos por el esfuerzo voluntario.

RESUMEN

Se evaluaron cuantitativamente los movimientos en espejo en 22 participantes (de 6 a 18 años) con parálisis cerebral (PC) hemipléjica y en 17 sujetos de control. Durante los movimientos unimanuales rítmicos de opresión se registraron contracciones de la mano activa y fuerzas de las puntas de los dedos en la mano opuesta. En el grupo de control se observó actividad en espejo leve que disminuyó con la edad. En el grupo con PC hemipléjica, la actividad en espejo fue unas 15 veces más potente que en los controles y estaba presente en todos los niveles de edad. Los movimientos en espejo se distribuyeron asimétricamente, es decir, fueron más acentuados en la mano dominante no afectada. Aunque pueden ser secundarios a la reorganización poslesional del sistema sensoriomotor, la intensidad de la actividad en espejo no se relacionó con el grado de hemiplejía. Los movimientos en espejo perturbaron la coordinación manual, aun cuando podían ser reducidos por los esfuerzos voluntarios.

Palabras clave: movimientos en espejo, función de la mano, hemiplejía.

ABSTRACT

Mirror movements were quantitatively evaluated in 22 participants (6-18 years) with hemiplegic cerebral palsy (CP), and in 17 control subjects. During rhythmical unimanual squeezing movements, contractions of the active hand and fingertip forces of the opposite hand were recorded. Slight mirror activity, which decreased with age, was found in the control group. In the hemiplegic CP group, mirror activity was about 15 times stronger than in the controls, and present at all age levels. Mirror movements were asymmetrically distributed, i.e. more pronounced in the dominant unaffected hand. Although they may result from postlesional reorganization of the central sensorimotor system, the amount of mirror activity was not related to the degree of hemiplegia. Mirror movements disturbed bimanual coordination, even though they could be reduced by voluntary effort.

Key words: mirror movements, hand function, hemiplegia.

INTRODUCCION

Los movimientos en espejo son movimientos sincrónicos involuntarios que acompañan a los movimientos intencionales de las partes corporales homólogas contralaterales. Los que afectan a los músculos distales de la mano a menudo se observan en la primera infancia y se consideran una característica del sistema nervioso central inmaduro (Mayston y col. 1999).¹ Normalmente desaparecen en forma gradual en la primera década de vida (Lazarus y Todor 1987; Müller y col.

1997).^{2,3} Con algunas diferencias en el contexto, algunos autores también utilizaron términos menos específicos, como sinquinesia, movimientos asociados e irradiación motora (Cernacek 1961, Green 1967, Lazarus 1992).⁴⁻⁶ Los movimientos en espejo son más acentuados y frecuentes después del daño unilateral temprano (Woods y Teuber 1978, Nass 1985).^{7,8} En los niños estudiados, podrían indicar una reorganización compensatoria del sistema motor en la hemiplejía infantil, en los que el hemisferio no dañado logra el control directo de ambos lados corporales, aunque a expensas del control unilateral completamente independiente (Carr 1996, Nirrko 1997).^{9,10} Nass (1985)⁸ afirmó que esta reorganización es la causa de la mejor recuperación de las funciones motoras en los niños en comparación con los adultos después del daño unilateral. No obstante, la relación entre la intensidad de los movimientos en espejo y la función manual (el resultado de la recuperación) en sujetos con parálisis cerebral hemipléjica (PC) es un tema abierto a discusión. Además, existen datos contradictorios acerca de la distribución lateral de estas sinquinesias. Nass (1985)⁸ señaló que los movimientos en espejo se tornan simétricos en niños con PC hemipléjica después de los 10 años de edad, debido a que las proyecciones ipsilaterales que descienden del hemisferio cerebral lesionado son inhibidas cada vez más. Otros autores describieron un patrón asimétrico, en donde la mayor propagación del flujo motor es dirigido desde la mano parética hacia la no afectada (Woods y Teuber 1978).⁷ También se describió un patrón inverso (Cernacek 1961, Green 1967).^{4,5} Tales discrepancias podrían deberse a los diferentes métodos cualitativos utilizados, en los que la intensidad de los movimientos en espejo fue evaluada subjetivamente, sin estandarizar la fuerza de la contracción voluntaria. Para aclarar estos aspectos, las funciones manuales y los movimientos en espejo deben ser evaluados cuantitativamente en niños y adolescentes con PC hemipléjica y en sujetos normales de control. Para que la evaluación cuantitativa sea válida se requieren un nivel controlado de actividad voluntaria en una mano y registros simultáneos de la fuerza en la otra (Lazarus y Todor 1987, Nelles y col. 1998).^{2,11} Un conocimiento más detallado de la relación entre los movimientos en espejo y la recuperación motora después de las lesiones cerebrales tal vez permita determinar mejor los mecanismos de restauración del sistema nervioso central.

METODO

El grupo en estudio consistió en 22 niños y adolescentes (de 6 a 18 años; 12 niñas) con PC hemipléjica.

La alteración de la función manual era leve (con posibilidad de movimientos independientes de los dedos y prensión fina) en 19 pacientes y moderada (posibilidad de prensión manual completa) en 3. En 13 casos estaba afectada la mano derecha. Se obtuvieron datos de control de 17 personas de la misma edad, la mayoría de ellas diestras. Todos los participantes dieron su consentimiento informado antes de los experimentos, los que habían sido aprobados por el comité de ética del Instituto Karolinska (Estocolmo). La evaluación clínica de la función manual, fuerza de prensión, destreza y espasticidad (escala de Ashworth) fue realizada por un terapeuta ocupacional. La fuerza de prensión en la mano parética del grupo con PC estaba reducida en un 50% aproximadamente, mientras que la fuerza de la mano «buena» era comparable a los registros de los controles (figura 1). La destreza unimanual se determinó con una prueba en la cual los participantes recogían pequeños cubos de madera de una caja con la mayor rapidez posible. Se midió el tiempo requerido para esta tarea. La destreza de la mano afectada estaba considerablemente reducida (figura 1).

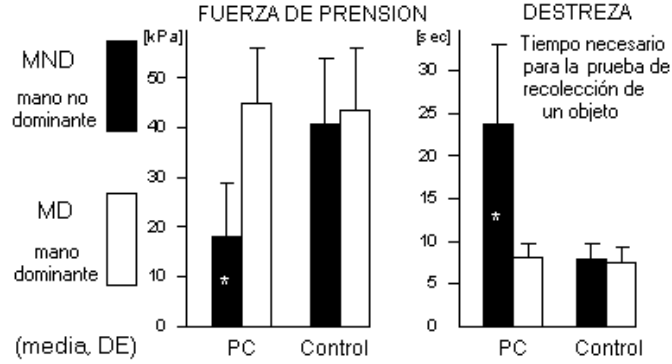


Figura 1. Fuerza de prensión y destreza unimanual. Los asteriscos indican diferencias significativas entre la mano parética y la mano no afectada (prueba de Wilcoxon, $p < 0.05$).

La espasticidad era leve o moderada. Para examinar la coordinación bimanual se calificó la participación de la mano afectada en seis tareas bimanuales (abrir una botella, ajustar un nudo, llevar una bandeja, abrochar un botón, utilizar cuchillo y tenedor, sostener y cortar un papel con tijeras). Para cada tarea, el grado de utilización de la mano se calificó entre 0 (sin utilización) y 3 (utilización satisfactoria con prensión normal), por lo que el puntaje posible varió entre 0 y 18.

Para las evaluaciones cuantitativas utilizamos un objeto para asir (250 g de peso) con transductores de fuerza, que registraron la fuerza de los extremos de los dedos (Eliasson y col. 1995).¹² En la parte superior del objeto, que se ubicó sobre una mesa, se colocaron dos superficies de prensión paralelas (a una distancia de 2 cm) cubiertas con papel de lija. Los participantes tomaron el objeto con el pulgar y el índice de una mano, lo levantaron unos 10 cm aproximadamente y lo sostuvieron en esa posición. Algunos niños hemipléjicos utilizaron uno o dos dedos adicionales para estabilizar la prensión.

Al elevar el objeto, con la otra mano se apretaba rítmicamente una perilla de goma, a razón de 2-3 compresiones por segundo. La perilla estaba conectada a un transductor de presión. Los movimientos en espejo que acompañaban a los movimientos voluntarios fueron visibles como oscilaciones de la fuerza de prensión de la mano que sostenía el objeto. Estas oscilaciones se registraron como actividad en espejo, porque se trataba de fuerzas y no de movimientos (cinemática). Debido a que la cantidad de actividad en espejo varía con la intensidad de la fuerza voluntaria (Todor y Lazarus 1986),¹³ fue necesaria una estandarización. Evaluamos las pruebas en las cuales las compresiones voluntarias correspondieron a alrededor de 50% (rango 35-65%) de la fuerza máxima. En la segunda tarea, los participantes nuevamente oprimieron la perilla con una mano y sostuvieron el objeto con la otra. No obstante, en esta oportunidad se les solicitó que observaran y suprimieran los movimientos en espejo de la mano que sostenía el objeto. La retroalimentación fue suministrada a través de una pantalla de computadora, en la que la fuerza de prensión de la mano que sostenía el objeto era presentada como una línea brillante.

RESULTADOS

En la figura 2 se presentan los datos de un niño con hemiparesia. El trazado superior ilustra las compresiones unimanuales voluntarias y las curvas inferiores muestran la actividad sincrónica en espejo de la mano contralateral que sostenía el objeto.

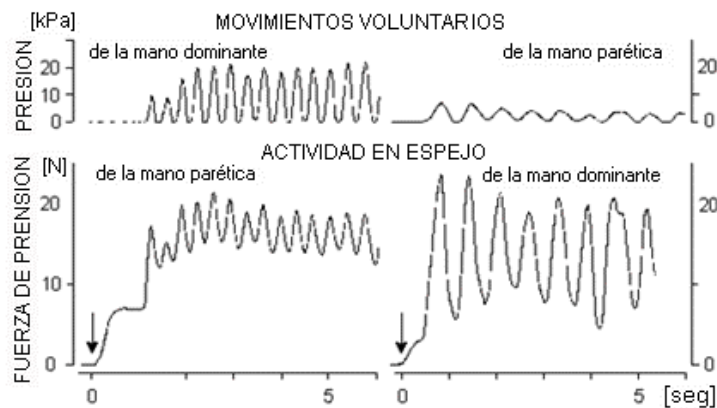


Figura 2. Datos de un paciente con PC. **Curvas superiores:** presión generada por las contracciones voluntarias al oprimir la perilla con la mano dominante no afectada (panel izquierdo) y con la mano parética (panel derecho). **Abajo:** Actividad en espejo simultánea de la mano contralateral que sostiene el objeto. **Flechas:** comienzo de la tarea de presión y elevación. **N:** newton; **kPa:** kilopascal.

Es evidente que se produjo «actividad en espejo» en ambas manos; no obstante, la de la mano no afectada fue mayor (figura 2, panel inferior derecho). La amplitud media de estas oscilaciones de la fuerza de presión (promedio de 15 pruebas) fue utilizada como medida cuantitativa.

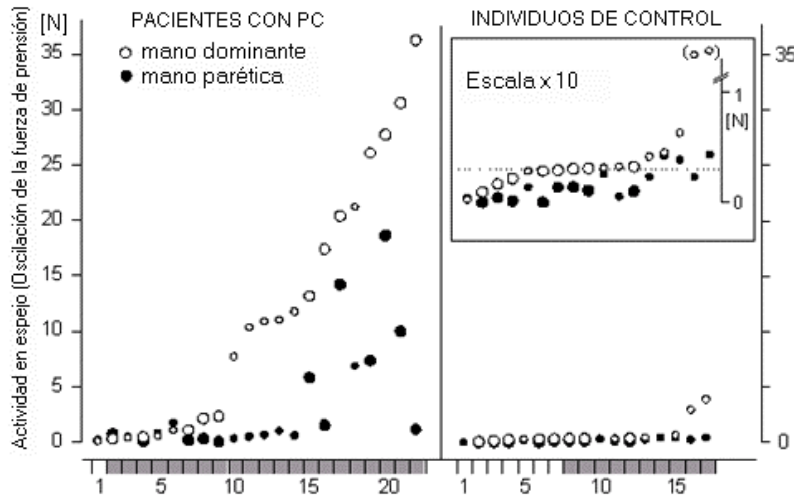


Figura 3. Actividad en espejo individual. Oscilaciones de la fuerza de presión de la mano dominante (círculos claros) y de la no dominante (círculos negros). El tamaño de los círculos indica la edad (pequeños: < 12 años; grandes: \geq 12 años). Los individuos con actividad en espejo constante se presentan con un sombreado gris (eje X). **Recuadro:** grupo de control, escala ampliada x 10. **N:** newton.

Los resultados individuales de todos los participantes se presentan en la figura 3. Con nuestro método cuantitativo sensible fue posible detectar actividad en espejo en todos los pacientes con PC hemipléjica excepto uno (panel izquierdo). También se detectaron pequeñas oscilaciones de la fuerza en 10 (60%) de los sujetos de control (panel derecho). Sin embargo, la actividad en espejo del grupo con PC fue, en promedio, unas 15 veces mayor. Típicamente, la actividad en espejo de la mano dominante (figura 3, círculos claros) fue mayor que la registrada en la mano parética no dominante (círculos negros), por lo que la propagación principal del flujo motor se dirigía desde la mano afectada hacia la mano dominante, no afectada. Esta asimetría no sólo reflejó la diferencia de fuerza entre ambas manos. Al ampliar los datos también se observó el mismo patrón en los sujetos de control. La actividad en espejo disminuyó con la edad (figura 3, tamaño de los símbolos) en el grupo de control. Por el contrario, no observamos ninguna correlación entre la edad y la amplitud o la distribución de la actividad en espejo en el grupo con PC. Los datos de ambos grupos se presentan en la tabla 1. El análisis estadístico (ANOVA) confirmó diferencias altamente significativas entre las manos y los grupos.

TABLA 1. **Movimientos voluntarios y actividad en espejo en el grupo con parálisis cerebral (PC) hemipléjica y en los controles.**

MOVIMIENTO VOLUNTARIO				
Mano "opresora"	PC, parética	PC, no afectada	Control, MHD	Control, MD
Frecuencia de compresión [Hz]	1.7 ± 0.4	3.0 ± 0.6	2.9 ± 0.7	3.0 ± 0.8
Presión mínima [kPa]	0.3 ± 0.5	0.9 ± 1.2	0.4 ± 0.9	0.6 ± 0.9
Presión máxima [kPa]	9.0 ± 3.5	24.3 ± 6.6	20.2 ± 6.7	21.1 ± 7.1
Presión máx. relativa [% de fuerza de prensión]	49.0 ± 9.2	54.3 ± 7.1	51.2 ± 9.2	48.9 ± 8.0
ACTIVIDAD EN ESPEJO				
Mano de sostén	PC, no afectada	PC, parética	Control, MD	Control, MHD
Amplitud de las oscilaciones de la FP [N]	11.5 ± 11	3.3 ± 5.1	0.6 ± 1.0	0.2 ± 0.1
Nivel de FP de oscilación mínima [N]	4.8 ± 2.4	6.5 ± 3.2	4.6 ± 2.4	4.4 ± 1.9
Intervalo de ambas manos [ms]#	- 32 ± 35	- 3 ± 18	- 10 ± 22	1 ± 12

Los valores se expresan como medias ± desvío estándar. **MHD**: mano no dominante. **MD**: mano dominante. **N**: newton. **KPa**: kilopascal. **ms**: milisegundo. **#**: los intervalos negativos indican que la actividad en espejo precedió a la acción voluntaria. **FP**: fuerza de prensión.

La actividad en espejo no pudo ser suprimida completamente. Al proporcionar una retroalimentación, los sujetos con PC hemipléjica pudieron reducir las oscilaciones de la fuerza involuntaria de prensión alrededor de un 30% (mano dominante) o 50% (mano afectada) con respecto al valor inicial (figura 4).

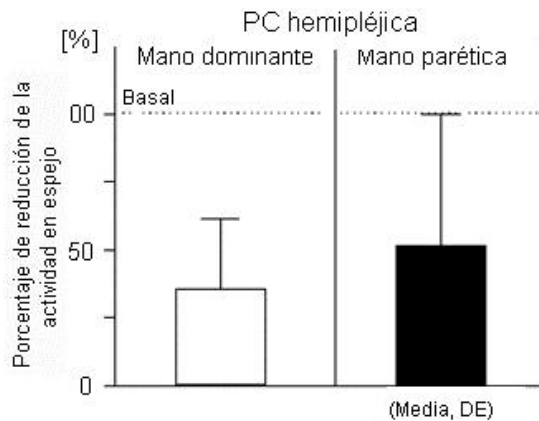


Figura 4. Supresión de la actividad en espejo por los individuos hemipléjicos. Los valores basales (determinados como porcentajes) fueron medidos antes, sin supresión, en la mano dominante (barra clara) y en la mano parética (barra negra).

No obstante, cuando intentaban suprimir la «actividad en espejo», los movimientos rítmicos voluntarios se alteraron y se tornaron irregulares. En las pruebas clínicas, la actividad motora involuntaria alteró la coordinación bimanual, por ejemplo, al abrochar un botón, ajustar un nudo o abrir una botella. Los pacientes con fuertes movimientos en espejo utilizaron menos su mano parética durante tales tareas, por lo que obtuvieron puntajes más bajos durante las pruebas bimanuales (figura 5).

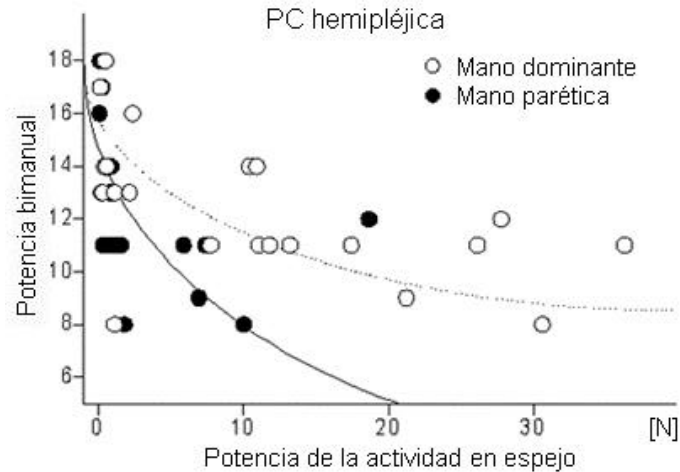


Figura 5. Puntaje bimanual y actividad en espejo de ambas manos en individuos con PC hemipléjica. Una fuerte actividad en espejo de cualquiera de las manos se asocia con menor participación de la mano parética durante las tareas bimanuales, obteniéndose puntajes más bajos.

Incluso los participantes que pudieron suprimir satisfactoriamente la actividad en espejo no tuvieron un desempeño significativamente mejor. La capacidad para reducir los movimientos «en espejo» involuntarios en la situación experimental no sería utilizada durante las tareas funcionales de la vida cotidiana. Tampoco se observó una correlación significativa entre la cantidad de la actividad en espejo y las evaluaciones clínicas de destreza, espasticidad y fuerza. Esto indica que en nuestro grupo de niños y adolescentes con PC hemipléjica leve y moderada, los movimientos en espejo más intensos no indican un mejor resultado funcional.

DISCUSION

La fuerte actividad en espejo en pacientes con PC hemipléjica alteró la coordinación bimanual. La influencia negativa de los movimientos en espejo se debe a su carácter simétrico, lo que podría ser útil en algunos movimientos simétricos; por ejemplo, al extender ambas manos simultáneamente, la mano parética puede realizar un movimiento más rápido (Sugden y Utley 1995).¹⁴ No obstante, en la mayoría de las actividades de la vida cotidiana, ambas manos realizan acciones asimétricas. La no dominante típicamente desempeña una función de sostén o estabilizante, mientras que la dominante es la que manipula el objeto; por ejemplo, al cortar un papel con tijeras o sacar monedas de un monedero. En otras actividades en las que ambas manos trabajan en direcciones diferentes, como sucede al atar un nudo o cerrar un cierre a cremallera, las órdenes motoras que reflejan la actividad motora de la mano contralateral alterarán la coordinación. La supresión voluntaria de los movimientos en espejo podría ser un abordaje terapéutico para mejorar la coordinación intermanual (Lazarus 1992).⁶ Los niños con PC hemipléjica pudieron reducir voluntariamente la actividad en espejo, pero la fuerza y el ritmo de los movimientos intencionales (la opresión de la perilla) también se alteraron. Por lo tanto, la atención dirigida a suprimir la actividad en espejo interfirió con las órdenes motoras del movimiento intencional. Además, la capacidad para inhibir las oscilaciones de la fuerza de prensión con la ayuda de la retroalimentación no se asoció con mejor participación de la mano afectada durante las tareas bimanuales familiares. En consecuencia, la posibilidad de mejorar efectivamente las habilidades bimanuales funcionales por medio de tal supresión es cuestionable.

La actividad en espejo fue más intensa en la mano dominante que en la mano parética, por lo cual se deduce que las órdenes motoras dirigidas a la mano afectada influyeron en las acciones de la mano dominante. Algunos niños con PC no utilizaron su mano afectada en las tareas bimanuales, a pesar de que su función era relativamente buena ¿Podría ser ésta una estrategia para evitar la interferencia, ya que el uso de la mano parética habría alterado la precisión de la mano «buena»? Los terapeutas a menudo utilizan una intervención en la que alientan a los niños a emplear su mano afectada en todas las actividades. Esta estrategia tal vez sea errónea para las tareas bimanuales en pacientes con fuerte actividad en espejo; sería preferible permitir la realización de esas tareas con la participación limitada de la mano afectada.

La ligera actividad en espejo de los niños sanos de control puede ser explicada por dos mecanismos neurofisiológicos diferentes. En primer lugar, las órdenes motoras de un hemisferio son transmitidas a

través de vías corticoespinales ipsilaterales, en conjunto con la descarga predominante a través de proyecciones corticoespinales cruzadas. En niños normales de hasta 10 años de edad estudiados con estimulación magnética transcraneal, Müller y col. (1997)³ demostraron proyecciones corticoespinales ipsilaterales. La maduración sucesiva de proyecciones inhibitorias, que suprimen estas vías ipsilaterales descendentes, explica la reducción dependiente de la edad de la actividad en espejo durante la ontogenia normal. No obstante, las conexiones ipsilaterales se proyectan principalmente hacia los músculos proximales, mientras que los movimientos en espejo afectan en especial a los músculos distales de la mano. Además, la prolongada latencia de los potenciales evocados motores ipsilaterales no coincide con la «sincronización» de los movimientos en espejo. Como segundo mecanismo se sugirió que puede producirse activación bilateral de ambos hemisferios cerebrales durante tareas unilaterales (Mayston y col. 1999).¹⁵ En este caso, los movimientos en espejo serían el resultado de la activación simultánea de vías corticoespinales cruzadas originadas en la corteza motora derecha e izquierda. Estas vías desaparecen a medida que se lateraliza la actividad cortical, ya que la inhibición interhemisférica aumenta con la edad (Heinen y col. 1998).¹⁶ La inhibición interhemisférica suprime la corteza motora ipsilateral a la mano activa durante las tareas unimanuales (Ferbert y col. 1992).¹⁷ Después del daño cerebral unilateral temprano, el hemisferio sano puede participar en el control voluntario de ambos lados del cuerpo, debido a la reorganización de las vías motoras descendentes. Los axones corticoespinales originados en el hemisferio no dañado pueden ramificarse para inervar simultáneamente conjuntos de motoneuronas izquierdas y derechas de músculos análogos (Carr y col. 1993).¹⁸ El impulso anormal común resultante, dirigido a los músculos de ambas manos, produce fuertes movimientos en espejo (Carr 1996).⁹ Además, varios estudios informaron que en las personas con PC hemipléjica se observa activación del hemisferio intacto durante los movimientos voluntarios de los dedos de cualquiera de las manos (Cao y col. 1994; Thickbroom y col. 2001).^{19,20} Por lo tanto, ambos mecanismos -las proyecciones ipsilaterales y la activación bilateral- contribuyen a los fuertes movimientos en espejo después del daño cerebral temprano. Su asimetría lateral podría deberse a diferentes patrones de actividad cortical (figura 6).

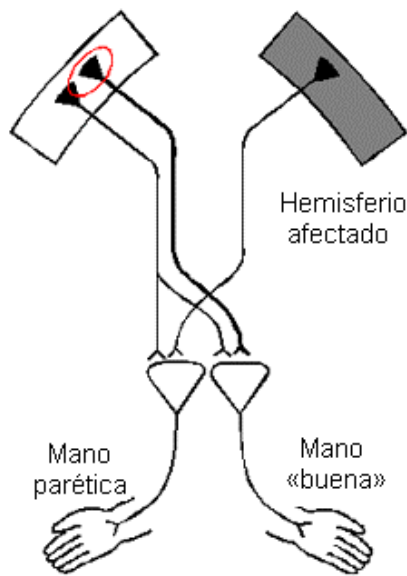


Figura 6. Ilustración esquemática de las vías motoras ipsilaterales y ramificadas originadas en el hemisferio no afectado (en blanco). Los movimientos voluntarios de la mano «buena» no afectada pueden causar activación focal (óvalo rojo) de este hemisferio, con algunos movimientos en espejo en la mano parética. Los movimientos intencionales de la mano afectada activan ambos hemisferios, desencadenando fuerte actividad «en espejo» de la mano no afectada a través de las proyecciones cruzadas.

Los movimientos voluntarios de la mano no afectada tal vez implican una activación relativamente focal de la corteza sensoriomotora intacta, mientras que las contracciones comparables (en términos de fuerza máxima) de los músculos de la mano afectada requieren actividad bilateral y más generalizada. Esta activación difusa podría facilitar el desarrollo de intensos movimientos en espejo de la mano «buena», conducidos a través de las proyecciones que se originan en el hemisferio no dañado. Se requieren registros simultáneos de la actividad cerebral, la fuerza de contracción y la actividad en espejo para probar esta hipótesis. Las variaciones interindividuales en la intensidad de la actividad en espejo (véase la figura 3) probablemente se deben a diferentes grados de reorganización corticoespinal, según la extensión de las lesiones y el momento de su producción. Carr y col. (1993)¹⁸ observaron que los movimientos en espejo se asocian con mejor función manual en un subgrupo de pacientes con PC hemipléjica. La estimulación magnética del hemisferio cerebral afectado no indujo contracciones de los músculos de la mano en estos sujetos, indicando daño unilateral grave. No obstante, los movimientos independientes de los dedos de la mano afectada eran posibles, aunque con actividad en espejo acentuada. Se demostraron vías corticoespinales compensadoras con axones ramificados, originadas en el hemisferio no dañado. Aunque en estos pacientes los movimientos en espejo indicaron una reorganización funcionalmente eficiente, el hallazgo no pudo ser generalizado a todos los casos. En este estudio, las funciones de la mano parética (destreza, espasticidad, fuerza) no se correlacionaron con la actividad en espejo. Esta

no es un indicador general de recuperación eficiente en sí misma. La magnitud del daño subyacente y las funciones residuales del hemisferio afectado deben ser consideradas en cada caso individualmente (Turton y col., Staudt y col.).^{21,22}

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a todos los niños y a sus padres por su participación. El estudio fue financiado por Frimurare Barnhuset Stockholm y por la Beca María Curie de la Unión Europea.

BIBLIOGRAFIA

1. Mayston MJ, Harrison LM, Stephens JA. (1999) A neurophysiological study of mirror movements in adults and children. *Annals of Neurology* 45: 583-94.
2. Lazarus JA, Todor J. (1987) Age differences in the magnitude of associated movement. *Developmental Medicine and Child Neurology* 29: 726-33.
3. Müller K, Kass-Iliyya F, Reitz M. (1997) Ontogeny of ipsilateral corticospinal projections: a developmental study with transcranial magnetic stimulation. *Annals of Neurology* 42: 705-11.
4. Cernacek J. (1961) Contralateral motor irradiation – cerebral dominance: its changes in hemiparesis. *Archives of Neurology* 4: 165-72.
5. Green JB. (1967) An electromyographic study of mirror movements. *Neurology* 7: 91-94.
6. Lazarus JA. (1992) Associated movement in hemiplegia: the effects of force exerted, limb usage and inhibitory training. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 73: 1044-49.
7. Woods BT, Teuber HL. (1978) Mirror movements after childhood hemiparesis. *Neurology* 28: 1152- 58.
8. Nass R. (1985) Mirror movement asymmetries in congenital hemiparesis: the inhibition hypothesis revisited. *Neurology* 35: 1059-62.
9. Carr LJ. (1996) Development and reorganization of descending motor pathways in children with hemiplegic cerebral palsy. *Acta Paediatrica Supplement* 416: 53-57.
10. Nirikko AC, Rösler KM, Ozdoba C, Heid O, Schroth G, Hess CW. (1997) Human cortical plasticity: Functional recovery with mirror movements. *Neurology* 48: 1090-93.
11. Nelles G, Cramer SC, Schaechter JD, Kaplan JD, Finklestein SP. (1998) Quantitative assessment of mirror movements after stroke. *Stroke* 29: 1182-87.
12. Eliasson AC, Gordon AM, Forssberg H. (1995) Tactile control of isometric fingertip forces during grasping in children with cerebral palsy. *Developmental Medicine and Child Neurology* 37: 72-84.
13. Todor JI, Lazarus JA. (1986) Exertion level and the intensity of associated movements. *Developmental Medicine and Child Neurology* 28: 205-12.
14. Sugden D, Utley A. (1995) Interlimb coupling in children with hemiplegic cerebral palsy. *Developmental Medicine and Child Neurology* 37: 293-309.
15. Mayston MJ, Harrison LM, Stephens JA. (1999) A neurophysiological study of mirror movements in adults and children. *Annals of Neurology* 45: 583-94.
16. Heinen F, Glocker FX, Fietzek U, Meyer BU, Lücking CH, Korinthenberg R. (1998) Absence of transcallosal inhibition following focal magnetic stimulation in preschool children. *Annals of Neurology* 43: 608-12.
17. Ferbert A, Priori A, Rothwell JC, Day BL, Colebatch JG, Marsden CD. (1992) Interhemispheric inhibition of the human motor cortex. *Journal of Physiology* 453: 525-46.
18. Carr LJ, Harrison LM, Evans AL, Stephens JA. (1993) Patterns of central motor reorganisation in hemiplegic cerebral palsy. *Brain* 116: 1223-47.
19. Cao Y, Vikingstad EM, Huttenlocher PR, Towle VL, Levin DN. (1994) Functional magnetic resonance studies of the reorganization of the human hand sensorimotor area after unilateral brain injury in the perinatal period. *Proceedings of the National Academy of Science USA* 91: 9612-16.
20. Thickbroom GW, Byrnes ML, Archer SA, Nagarajan L, Mastaglia FL. (2001) Differences in sensory and motor cortical organization following brain injury early in life. *Annals of Neurology* 49: 320-27.
21. Turton A, Wroe S, Trepte N, Fraser C, Lemon RN. (1996) Contralateral and ipsilateral EMG responses to transcranial magnetic stimulation during recovery of arm and hand function after stroke. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 101: 316-28.
22. Staudt M, Niemann G, Grodd W, Krägeloh-Mann I. (2000) The pyramidal tract in congenital hemiparesis: relationship between morphology and function in periventricular lesions. *Neuropediatrics* 31: 257-64

IgA Y PATOGENIA DE LA ENFERMEDAD DE KAWASAKI

Anne H. Rowley, MD

Profesora de Pediatría y de Microbiología/Inmunología, Northwestern University, The Feinberg School of Medicine, Chicago; Médica, División de Enfermedades Infecciosas, The Children's Memorial Hospital, Chicago, EE.UU.

Otro trabajo publicado: Yasukawa K, Terai M, Shulman ST, Toyozaki T, Yajima S, Kohno Y, Rowley AH: «Systemic production of vascular endothelial growth factor and fms-like tyrosine kinase-1 receptor in acute Kawasaki disease», *Circulation* 105(6):766-769, Feb 2002

Chicago, EE.UU. **(especial para SIC)**

La identificación de antígenos importantes en la patogenia de la enfermedad de Kawasaki permitirá avanzar en el desarrollo de una prueba diagnóstica, mejorar el tratamiento y, finalmente, prevenir esta enfermedad infantil potencialmente fatal.

RESUMEN

La enfermedad de Kawasaki (EK) es una vasculitis aguda de los niños pequeños, en ocasiones fatal. Los datos clínicos y epidemiológicos apuntan con fuerza a una causa infecciosa, pero todavía se desconoce la etiología de la enfermedad. Informamos un hallazgo novedoso: las células plasmáticas con inmunoglobulina A (IgA) infiltran el tejido arterial en la fase aguda de la EK. Posteriormente observamos que esas células, durante esta etapa, también infiltran la vía aérea proximal, el páncreas y el riñón. Los plasmocitos con IgA estaban aumentados en forma significativa en la tráquea de pacientes fallecidos por EK aguda en comparación con los controles, en forma similar a los hallazgos informados en niños con infecciones respiratorias virales fatales. Estos resultados sugieren firmemente el ingreso del agente etiológico de la EK a través de la vía aérea superior, lo que provoca una respuesta inmunológica de IgA, con propagación por el torrente sanguíneo hacia el tejido arterial, el páncreas y el riñón. También determinamos que la respuesta inmunológica de IgA en la EK aguda es oligoclonal o estimulada por antígenos. Las respuestas oligoclonales de anticuerpos en los tejidos afectados es una característica de las enfermedades infecciosas. Es necesario identificar urgentemente los antígenos importantes en la patogenia de la EK para facilitar el desarrollo de una prueba diagnóstica y mejorar el tratamiento de esta importante enfermedad pediátrica.

Palabras clave: enfermedad de Kawasaki, IgA, células plasmáticas, arteria coronaria, vía aérea.

ABSTRACT

Kawasaki Disease (KD) is an acute vasculitis of young childhood that may be fatal. Clinical and epidemiologic data strongly suggest an infectious cause, but the etiology of the illness remains unknown. We have reported the novel finding that IgA plasma cells infiltrate arterial tissue in acute KD. Subsequently, we found that IgA plasma cells also infiltrate proximal respiratory tract, pancreas, and kidney in acute KD. IgA plasma cells were significantly increased in the trachea of patients who died of acute KD compared to controls, similar to findings in children with fatal respiratory viral infection. These results strongly support entry of the KD etiologic agent through the upper respiratory tract, resulting in an IgA immune response, with spread through the bloodstream to arterial tissue, pancreas, and kidney. We have also determined that the IgA immune response in acute KD is oligoclonal, or antigen-driven. Oligoclonal antibody responses in affected tissues is a feature of infectious diseases. Identification of the antigens important in KD pathogenesis is urgently needed to facilitate development of a diagnostic test and improved therapy of this important pediatric illness.

Key words: Kawasaki disease, IgA, plasma cells, coronary artery, respiratory tract.

En todo el mundo, la enfermedad de Kawasaki (EK) es una causa importante de cardiopatía adquirida en niños.¹ La EK produce vasculitis aguda, que afecta en particular a las arterias coronarias y puede causar muerte súbita por ruptura de aneurisma coronario o infarto de miocardio. Los datos clínicos y epidemiológicos indican una etiología infecciosa, pero aún se desconoce el agente causal. En mi laboratorio, me he dedicado a aplicar las herramientas de la biología molecular moderna para determinar la etiología de la EK. El hallazgo de la causa de la enfermedad es crítico para el avance futuro en este campo. Al no conocerse la etiología del trastorno, ha sido imposible desarrollar una prueba diagnóstica. La aparición en todo el mundo de casos incompletos de EK² que no cumplen con los criterios diagnósticos clásicos demuestra que la definición clínica de un caso no identificará a todos los enfermos que padecen la enfermedad y que necesitamos con urgencia una prueba diagnóstica. Si no se conoce la causa tampoco es posible desarrollar un tratamiento más específico y efectivo. Aunque la gammaglobulina intravenosa mejoró notablemente la evolución de los niños con

EK,³ no todos los pacientes responden y no existe un tratamiento adecuado para el subgrupo refractario. Tampoco será posible prevenir la EK hasta identificar su causa.

A lo largo de los años hemos utilizado numerosas técnicas diferentes de biología molecular para identificar al agente causal de la EK. Uno de tales experimentos incluía la detección selectiva de una biblioteca de expresión de ADNc creada a partir del tejido arterial de un niño fallecido por EK aguda. Para ello utilizábamos sueros de la fase de convalecencia del paciente y, luego, inmunoglobulina antihumana marcada con ¹²⁵I. El objetivo del experimento era detectar una interacción antígeno-anticuerpo entre una proteína expresada por un clon del ADNc en la biblioteca (tal vez una proteína microbiana) y un anticuerpo dirigido contra esa proteína contenida en el suero de la convalecencia del paciente con EK. Este método fue utilizado con éxito para identificar al virus de la hepatitis C como la causa principal de hepatitis no-A no-B de transmisión hemática.⁵ Durante el estudio inicial de la biblioteca de ADNc arterial de la EK de inmediato observamos un resultado sorprendente. En apariencia, muchos clones de la biblioteca reaccionaban con el reactivo secundario de la inmunoglobulina antihumana, lo que sugería que en el tejido arterial la síntesis de inmunoglobulina era continua y de gran magnitud. Un dato interesante fue comprobar que la naturaleza de las células inflamatorias presentes en el tejido arterial de la EK sólo había sido informada en un caso, en el que se demostró infiltración de linfocitos T y macrófagos, sin evidencias de linfocitos B.⁶ No obstante, los informes anatomopatológicos de casos fatales de EK a menudo mencionaban la presencia de células plasmáticas en el infiltrado inflamatorio tisular.⁷ En consecuencia, realizamos tinción inmunofluorescente con anticuerpos dirigidos contra IgA, IgM e IgG en cortes congelados de tejido arterial de pacientes con EK. Esperábamos que las células plasmáticas portadoras de IgM e IgG fueran el isotipo predominante, ya que éstas constituyen la mayor parte de la masa de linfocitos B en la circulación periférica. Sin embargo, nuestros resultados indicaron que las células plasmáticas con IgA eran las que predominaban en el tejido, los plasmocitos IgMeran menos abundantes y los IgG, muy escasos.

Posteriormente examinamos cortes incluidos en parafina y fijados con formalina de arterias coronarias de otros casos fatales de EK y de individuos control. Observamos que las células plasmáticas con IgA estaban presentes en todas las arterias coronarias con EK aguda pero no en los cortes de control. Publicamos este hallazgo novedoso de la infiltración del tejido arterial con plasmocitos con IgA en la EK en *The Journal of Immunology*.⁸ La presencia de células plasmáticas con IgA en los tejidos arteriales sugirió la posibilidad de la estimulación del sistema inmunológico en alguna localización mucosa durante la EK aguda. Además, era interesante determinar si las células plasmáticas con IgA infiltraban muchos tejidos diferentes en la EK aguda o si sólo se encontraban en las arterias coronarias. Por lo tanto, examinamos muestras de tejidos del aparato respiratorio, páncreas, riñón, hígado, glándulas suprarrenales y tiroides de pacientes con EK aguda y controles. Las células plasmáticas con IgA estaban significativamente aumentadas en el tejido traqueal de pacientes fallecidos de EK aguda en comparación con los controles ($p < 0.01$), un hallazgo similar a lo observado en niños con infecciones respiratorias virales fatales. Se detectaron células plasmáticas con IgA que infiltraban las arterias coronarias, el páncreas y el tejido renal en todos los pacientes con EK aguda. En alrededor de la mitad de los casos también rodeaban a los conductos biliares. No se observó infiltración del parénquima hepático, ni de las glándulas suprarrenales o tiroides.⁹ No pudimos determinar si se producía aumento de las células plasmáticas con IgA en el tracto gastrointestinal de los pacientes con EK, porque éstas eran abundantes tanto en los casos de EK como en los controles.

En conjunto, estos resultados sugieren firmemente que el agente etiológico de la EK ingresaría por el aparato respiratorio, lo que desencadena la respuesta inmunológica de IgA, con propagación sistémica al tejido arterial, el páncreas y el riñón.

Otros datos también apoyan la hipótesis de la entrada respiratoria del agente causal de la enfermedad. Hace más de 20 años, la investigación de dos epidemias de EK realizada por el Centro de Control de Enfermedades (CDC) de EE.UU. indicó que los pacientes con EK presentaban una mayor incidencia de enfermedad respiratoria precedente que los individuos de control; esta característica también se observó en otras epidemias de EK.^{10,11} La escasa frecuencia de la enfermedad en lactantes menores de 3 meses y en adultos sugiere que la infección es producida por un patógeno ubicuo, del cual estarían protegidos los niños más pequeños por la transferencia pasiva de anticuerpos maternos y al cual los adultos son inmunes como consecuencia de la infección asintomática previa. Como en muchas otras enfermedades respiratorias infantiles, se observa predominio estacional de la EK en invierno y primavera.

Un tema importante era determinar si las células plasmáticas con IgA estaban presentes como parte de una activación inmunológica inespecífica o si se encontraban en los tejidos por una causa específica (por ejemplo, para unirse a antígenos específicos).

Si la respuesta de IgA era inespecífica, se podía esperar que los anticuerpos IgA fueran policlonales y que las células plasmáticas con IgA contuvieran diferentes genes de cadenas pesadas alfa con distintas regiones CDR3. Estas regiones de la cadena pesada de la inmunoglobulina son las más importantes de la molécula para la unión al antígeno. En cambio, si los anticuerpos IgA habían sido producidos en respuesta a un antígeno, se podía esperar un repertorio más limitado, con predominio de algunos anticuerpos IgA. En este último caso, la misma región CDR3 podría ser identificada en múltiples ocasiones en la población de genes alfa en el tejido. Por definición, los linfocitos B con la misma región CDR3 están relacionados clonalmente, lo que significa que se han originado en la misma célula B.

Con el fin de determinar si la respuesta inmunológica de IgA en el tejido arterial de la EK era policlonal u oligoclonal, aislamos clones de la cadena pesada alfa de la inmunoglobulina en la biblioteca de ADNc arterial de la EK y determinamos la secuencia de las regiones CDR3. Los resultados indicaron que la respuesta inmunológica de IgA en la pared arterial en la EK era oligoclonal o desencadenada por antígenos. Se observó que un tercio de 44 genes alfa de inmunoglobulina pertenecían a uno de cinco grupos de secuencias relacionadas clonalmente, lo que sugería que estos anticuerpos estaban dirigidos contra un número limitado de epitopes de un antígeno. El análisis de cortes de arterias coronarias incluidos en parafina de otros dos casos fatales de EK también mostró evidencia de una respuesta de IgA oligoclonal.¹² Con el fin de obtener más datos acerca de la naturaleza del infiltrado inflamatorio en la pared arterial en la EK aguda, examinamos aneurismas coronarios de ocho casos de EK aguda y hallamos que en el tejido predominaban las células T CD45RO (de memoria/activadas), células T CD8 (citotóxicas/supresoras) y macrófagos. Las células positivas para CD20 (células B) prácticamente estaban ausentes. Estos resultados indican que las células plasmáticas con diferenciación terminal -que no expresan CD20- son el único tipo de célula B presente en el infiltrado arterial. Los datos apoyan las hipótesis que plantean que la EK es la consecuencia de la infección con un patógeno intracelular, tal vez un virus, cuyos antígenos son presentados por moléculas de la clase I del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) y que los linfocitos T CD8 y los macrófagos son importantes en la patogénesis de los aneurismas coronarios.¹³

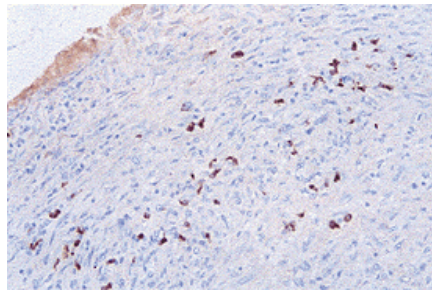


Figura 1. Las células plasmáticas con IgA infiltran un aneurisma coronario de un niño con enfermedad de Kawasaki aguda que resultó mortal (las células positivas aparecen de color marrón).

Estos resultados condujeron a la elaboración del siguiente modelo patogénico de la EK.

Sugerimos que el agente etiológico ingresa a través de la vía aérea superior. Es probable que ingrese al torrente sanguíneo y que sus objetivos sean sitios seleccionados, como las arterias coronarias, el páncreas y el riñón. En la vía aérea superior, el antígeno del agente etiológico es procesado en el tejido linfóide asociado al bronquio y se presenta formando complejos con moléculas de la clase I del MHC. Esto provoca la expansión de los linfocitos T CD8 y de los linfocitos B, que se "apropian" del antígeno, y se induce el cambio de los linfocitos B a células B con IgA. Los linfocitos T CD8 y la células B con IgA con la expansión clonal ingresan a la circulación general y migran a todos los tejidos corporales, en donde se produce una mayor expansión a nivel de los tejidos linfoides locales de las arterias coronarias, el páncreas y el riñón, que procesan los antígenos presentes en esos tejidos. Probablemente, las células B con IgA alcanzan su diferenciación terminal en células plasmáticas en los tejidos blanco debido a la presencia de citoquinas producidas allí por las células T. Estas células T y B específicas para el antígeno finalmente controlan la infección y las células inflamatorias abandonan los tejidos. No obstante, durante la respuesta inflamatoria, la destrucción de las fibras de colágeno y elastina por las proteasas producidas por las células inflamatorias en la pared arterial podría conducir a la dilatación o a la formación de aneurismas. Durante el proceso de remodelado de la pared arterial se deposita tejido fibroso, lo que tal vez produzca estenosis vascular a largo plazo.

Nuestros datos indican que los anticuerpos producidos en la pared arterial en la EK están dirigidos contra antígenos específicos. Los avances recientes en la inmunología molecular permitieron la

síntesis *in vitro* de anticuerpos funcionales completamente ensamblados.¹⁴ Por lo tanto, estamos intentando sintetizar los anticuerpos IgA oligoclonales en nuestro laboratorio con el fin de utilizarlos como reactivos para detectar antígenos importantes en la patogenia de la EK. Este trabajo se encuentra en desarrollo y los resultados preliminares indican la presencia de un antígeno que se une al anticuerpo sintético de la EK en las muestras de tejidos ganglionar, esplénico, respiratorio y de arteria coronaria de los pacientes con EK, pero no en las de individuos de control. La identificación de antígenos importantes en la patogenia de la EK permitirá avanzar en el desarrollo de una prueba diagnóstica, mejorar el tratamiento y, finalmente, prevenir esta enfermedad infantil potencialmente fatal, diagnosticada con frecuencia creciente.

BIBLIOGRAFIA

1. Rowley AH, Shulman ST. Kawasaki Syndrome. *Pediatric Clinics of North America* 1999;46:313-329.
2. Rowley AH, Gonzalez-Crussi F, Gidding SS, Duffy CE, Shulman ST. Incomplete Kawasaki Disease with Coronary Artery Involvement. *Journal of Pediatrics* 1987;110:409-414.
3. Newburger JW, Takahashi M, Beiser AS et al. A Single Infusion of Intravenous Gammaglobulin Compared to Four Daily Doses in the Treatment of Acute Kawasaki Syndrome. *N Engl J Med* 1991; 324: 1633-9.
4. Han RK, Silverman ED, Newman A, McCrindle BW. Management and Outcome of Persistent or Recurrent Fever after initial intravenous gamma globulin therapy in acute Kawasaki Disease. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000;154:694-99.
5. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* 1989;244:359-64.
6. Terai M, Kohno Y, Namba M et al. Class II Major Histocompatibility antigen expression on coronary arterial endothelium in a patient with Kawasaki Disease. *Hum Pathol* 1990;21:231-234.
7. Fujiwara H, Hamashima Y. Pathology of the Heart in Kawasaki Disease. *Pediatrics* 1978;61:100-107.
8. Rowley AH, Eckerley CA, Jack HM, Shulman ST, Baker SC. IgA plasma cells in vascular tissue of patients with Kawasaki syndrome. *J Immunol* 1997;159:5946-55.
9. Rowley AH, Shulman ST, Mask CA et al. IgA plasma cell infiltration of proximal respiratory tract, pancreas, kidney, and coronary artery in acute Kawasaki disease. *J Infect Dis* 2000;182:1183-91.
10. Bell DM, Brink EW, Nitzkin JL et al. Kawasaki Syndrome: description of two outbreaks in the United States. *N Engl J Med* 1981;304:1568-75.
11. Treadwell TA, Maddox RA, Holman RC et al. Investigation of Kawasaki Syndrome risk factors in Colorado. *Pediatric Infectious Diseases J* 2002; 21:976-78.
12. Rowley AH, Shulman ST, Spike BT, Mask CA, Baker SC. Oligoclonal IgA response in the vascular wall in acute Kawasaki Disease. *J Immunol* 2001;166:1334-43.
13. Brown TJ, Crawford SE, Cornwall ML, Garcia F, Shulman ST, Rowley AH. CD8 T lymphocytes and macrophages infiltrate coronary artery aneurysms in acute Kawasaki Disease. *J Infect Dis* 2001; 184:940-3.
14. Coloma MJ, Hastings A, Wims LA, Morrison SL. Novel vectors for the expression of antibody molecules using variable regions generated by polymerase chain reaction. *J Immunological Methods* 1992;152:89-104

INFECCIONES POR VIRUS LA CROSSE EN TENNESSEE: UNA INFECCION EMERGENTE

Timothy F. Jones, MD



Deputy State Epidemiologist, Communicable and Environmental Disease Services, Tennessee Department of Health and Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, Tennessee, EE.UU.

en colaboración con

William Schaffner, MD. Professor and Chair, Department of Preventive Medicine, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville.

Otro trabajo publicado: Erwin PC, Jones TF, Gerhardt RR y cols: «La Crosse encephalitis in eastern Tennessee: Clinical, environmental and entomological characteristics from a blinded cohort study», *American Journal of Epidemiology*, 155(11):1060-1065, 2002

Nashville, EE.UU. (**especial para SIC**)

En los últimos años se informó un aumento generalizado de las enfermedades transmitidas por mosquitos en ese país. La aparición de la encefalitis por virus La Crosse nos recuerda, una vez más, la importancia de las medidas preventivas.

RESUMEN

El virus La Crosse es la causa más frecuente de encefalitis pediátrica por arbovirus en EE.UU. En 1997 se identificó un nuevo foco de actividad por el virus La Crosse en el este de Tennessee, un estado del sudeste de EE.UU. En esa región se han informado alrededor de 10 casos de encefalitis por este agente desde 1997. La baja prevalencia de anticuerpos contra el virus La Crosse en la población general sugiere que ha sido introducido recientemente en la región, y no que simplemente se lo ha identificado en determinada región. Un estudio con control de casos informó que un mayor número de actividades al aire libre, la vivienda cercana a árboles con huecos y la exposición al *Aedes albopictus* eran factores de riesgo para el desarrollo de encefalitis por virus La Crosse. Este agente, que sería transmitido por el *Aedes triseriatus* (mosquito de los huecos de los árboles) se aisló por primera vez en *Ae. albopictus* (el mosquito del tigre asiático) infectados naturalmente en Tennessee. Será importante estudiar si este nuevo vector contribuye a la propagación del virus. La identificación de diversos arbovirus en EE.UU. pone en evidencia la necesidad de crear una infraestructura de salud pública adaptable y con fondos suficientes para responder a las amenazas infecciosas tan cambiantes.

Palabras clave: La Crosse, encefalitis, California, arbovirus.

ABSTRACT

La Crosse virus is the most common arboviral cause of pediatric encephalitis in the United States. In 1997, a new focus of La Crosse virus activity was identified in eastern Tennessee, a state in the southeastern United States. Approximately 10 cases per year of La Crosse encephalitis have been reported from that region since 1997. A low prevalence of antibodies to La Crosse virus in the general population suggests that the virus has been newly introduced to the area, rather than simply newly recognized. A case-control study identified increased time outdoors, living near trees with holes, and exposure to *Aedes albopictus* as risk factors for developing La Crosse encephalitis. La Crosse virus, which is generally believed to be transmitted by *Aedes triseriatus* (the treehole mosquito) was isolated for the first time in naturally infected *Ae. albopictus* (the Asian tiger mosquito) in Tennessee. It will be important to study whether this new mosquito vector may be contributing to the spread of this virus.

The emergence of a number of arboviruses in the United States reinforces the need for an adequately funded, adaptable public health infrastructure to respond to continually changing infectious public health threats.

Key words: La Crosse, encephalitis, California, arbovirus.

INTRODUCCION

El virus La Crosse, uno de los bunyavirus del serogrupo California, es la causa más frecuente de encefalitis por arbovirus en pacientes pediátricos de EE.UU. Los mosquitos lo transmiten al ser humano y provoca enfermedad esencialmente en niños.

En el pasado, la encefalitis por virus La Crosse era una infección que predominaba en los estados de la franja norte del medio oeste norteamericano. Desde 1993 se registra un nuevo foco endémico en la región sudeste y la mitad de los casos informados en todo el país se producen en West Virginia.¹ En 1997, se informó un grupo de casos de encefalitis por virus La Crosse en pacientes pediátricos en el este de Tennessee.¹ Desde entonces, el virus aparenta ser endémico en la región.

El virus La Crosse se transmite al ser humano por la picadura de mosquitos infectados, en especial de los mosquitos de los huecos de los árboles en el este, el *Aedes triseriatus*. El mosquito de los huecos de los árboles se considera el reservorio primario del virus en la naturaleza.² Esta especie se reproduce en huecos naturales de los árboles, neumáticos viejos y otros envases fabricados por el hombre en los que se acumula agua. El *Ae. triseriatus* se alimenta activamente durante el día y tiene un radio de vuelo limitado.

Aunque anualmente se informan alrededor de 70 casos de encefalitis por virus La Crosse al Centro de Control y Prevención de Enfermedades de EE.UU.,¹ se estima que cada año se producirían alrededor de 300 000 infecciones en seres humanos y que por cada caso informado se producen unas 1 000 infecciones asintomáticas o con síntomas leves.^{3,5} Las estimaciones de la relación entre infecciones inaparentes y aparentes en niños variaron entre 26:1⁵ y 1 500:1.⁴ En áreas muy endémicas, la seropositividad aumenta con la edad y la prevalencia de anticuerpos puede alcanzar el 35% al llegar a la vida adulta.⁶ La encefalitis por virus La Crosse es una enfermedad esencialmente pediátrica, 75% de los casos informados se producen en menores de 10 años y sólo 3% en mayores de 20 años.² Después de un período de incubación de 3 a 7 días, los niños a menudo desarrollan un pródromo leve, típico de muchas enfermedades virales, que incluye fiebre, cefaleas, malestar y vómitos. En la mayoría de los casos, la enfermedad sigue un curso no complicado, con resolución de los síntomas al cabo de 7 u 8 días. Se desconoce la proporción de infecciones sintomáticas que evolucionan a encefalitis o meningitis, ya que la mayoría de los casos con sintomatología leve probablemente no son detectados y no se comunican a las autoridades de salud pública. Se informó que entre el 6% y el 15% de los pacientes que se recuperaron de cuadros de encefalitis por virus La Crosse sufren convulsiones recurrentes.² La tasa de mortalidad de los casos es inferior a 1%.⁷ Es difícil distinguir a las infecciones por virus La Crosse de otras infecciones virales del sistema nervioso central. La mayoría no se diagnostica clínicamente. En las que se establece el diagnóstico, las manifestaciones varían desde enfermedades virales inespecíficas hasta meningitis aséptica o encefalitis evidente. Los síntomas más frecuentes de la infección del SNC por el virus La Crosse entre 40 casos informados en Tennessee entre 1997 y 2000 incluyeron fiebre (98%), cefaleas (98%), vómitos (78%), rigidez de nuca (40%), cambios de conducta (63%), fotofobia (53%) y alteración del estado de conciencia (60%). A menudo se producen convulsiones (40%). El recuento leucocitario promedio en el líquido cefalorraquídeo (LCR) fue de 210 por mm³. La media de edad de los pacientes de Tennessee fue de 7.3 años; 95% de los casos de meningitis/encefalitis eran menores de 18 años y 65% eran varones.

Se requieren estudios de laboratorio específicos para establecer el diagnóstico de infección por virus La Crosse. La presencia de anticuerpos IgM específicos contra este agente en el LCR es diagnóstica. Los niveles séricos de anticuerpos IgM pueden permanecer elevados durante más de 9 meses en más de la mitad de los pacientes;⁸ por lo tanto, el diagnóstico serológico requiere la demostración de un cambio en el título de anticuerpos séricos (IgG o IgM) equivalente a cuatro veces el valor inicial. El diagnóstico también se confirma con la demostración de anticuerpos IgM específicos contra el virus La Crosse en LCR o suero mediante ensayo de inmunoenzima (ELISA) de captura. Los anticuerpos IgM en suero se confirman mediante la demostración de anticuerpos IgG en otro ensayo serológico (como neutralización o inhibición de la hemaglutinación).⁹

EPIDEMIOLOGIA EN TENNESSEE

En 1997 se informaron diez casos de encefalitis por virus La Crosse en el este de Tennessee.¹ En los 33 años anteriores sólo se habían informado 9 casos en todo el estado. Desde 1997, anualmente se han informado casos en la misma región (figura 1), con propagación gradual hacia el este (figura 2).

DISCUSION

El *Ae. triseriatus*, o mosquito del hueco de los árboles del este, es el vector primario del virus La Crosse.³ El virus se transmite en esta especie de mosquito en forma vertical (por vía transovárica) u horizontal (venérea). Diversos mamíferos pequeños, tales como la ardilla listada del este, la ardilla gris y el zorro rojo, pueden actuar como huéspedes de amplificación.³ Este aspecto de la biología del virus La Crosse es considerablemente diferente de la del virus del Oeste del Nilo; por ejemplo, posee un ciclo natural ave-mosquito. En el año 2000, el virus La Crosse se aisló por primera vez de *Ae. albopictus* (mosquito del tigre asiático) infectados naturalmente en el este de Tennessee.¹² Con anterioridad, en estudios de laboratorio se había demostrado que esta especie era un vector competente del virus La Crosse, pero el agente nunca había sido identificado en mosquitos del tigre asiático infectados naturalmente. El *Ae. albopictus* fue introducido en los EE.UU. en 1985 y se propagó rápidamente a unos 30 estados.

Actualmente es el mosquito más abundante en Tennessee. El *Ae. albopictus* es un picador agresivo que comparte un nicho ecológico con el *Ae. triseriatus* y puede reemplazar rápidamente a esa especie en sus áreas de reproducción, en especial en los ambientes peridomésticos. Es un vector natural del dengue y puede desempeñar un papel en la transmisión de otros arbovirus que afectan a los seres humanos.¹³ Será importante continuar con el estudio de la importancia de la transmisión por *Ae. albopictus* en la propagación del virus La Crosse a nuevas áreas.

No existe un tratamiento específico para la enfermedad provocada por el virus La Crosse. Debido a que sus vectores típicamente se reproducen en huecos de los árboles o en envases creados por el hombre, puede ser difícil controlarlos con los aerosoles insecticidas utilizados a menudo para eliminar otras plagas de insectos. En áreas endémicas, el personal sanitario y los médicos deben conocer el diagnóstico posible de infección por virus La Crosse. Se deben alentar las medidas de protección personal; entre las principales se encuentran el uso de repelentes de insectos, vestimentas protectoras, evitación de las áreas infestadas y eliminación del hábitat de reproducción, como neumáticos descartados u otros recipientes que pudieran contener agua, en particular los que se encuentran próximos a áreas en donde juegan los niños.

Aún persisten varios interrogantes importantes acerca de la biología y la epidemiología del virus La Crosse. Por ejemplo, es probable que la rápida propagación del virus del oeste del Nilo en EE.UU. se deba a la dispersión de su reservorio natural más importante, las aves. Por el contrario, el virus La Crosse típicamente ha sido una enfermedad más localizada, con focos endémicos netos. No se conocen completamente las causas de la propagación del virus La Crosse a nuevas áreas geográficas. También se ignora por qué las infecciones primarias se manifiestan principalmente en niños, a diferencia de las provocadas por el virus del oeste del Nilo, que afectan especialmente a los ancianos.

Hasta hace poco tiempo, los arbovirus transmitidos por mosquitos no se consideraban una amenaza importante para la salud en EE.UU. La encefalitis de St. Louis ha provocado epidemias intermitentes, localizadas, pero el último brote importante se produjo en la década de 1970. En 1999, se introdujo el virus del oeste del Nilo en el noreste de EE.UU., y a partir de entonces se propagó rápidamente por todo el país.

En 2002 se informaron alrededor de 3 600 casos en seres humanos en 39 estados, con más de 210 casos fatales.¹⁴ En 1999 se produjo una gran epidemia de encefalitis de St. Louis en Louisiana (20 casos) y en el año 2002, el mismo estado informó el mayor número de infecciones por virus del oeste del Nilo. Todos estos arbovirus tienen ciclos de vida, manifestaciones clínicas y características epidemiológicas diferentes.

Sin embargo, el aumento general observado de las enfermedades transmitidas por mosquitos en EE.UU. tiene importantes consecuencias. En particular, la epidemia reciente de virus del oeste del Nilo ha generado gran atención en los medios de comunicación y preocupación en la población. Aunque la comunidad médica debe realizar todos los esfuerzos para mantener en perspectiva la amenaza de las enfermedades por arbovirus en comparación con otros peligros para la salud pública, el estado de alerta de la población puede brindar una oportunidad para resaltar la importancia de la protección personal y la prevención de las enfermedades. La aparición del virus La Crosse y otros arbovirus en EE.UU. nos recuerda, una vez más, que no podemos ser complacientes con respecto a la prevención y el control de enfermedades, y que el surgimiento continuo de algunas y la reaparición de otras obliga a mantener una infraestructura de salud pública adaptable y con recursos suficientes.

BIBLIOGRAFIA

1. Jones TF, Craig AS, Nasci RS, et al. Newly recognized focus of La Crosse encephalitis in Tennessee. *Clin Infect Dis* 1999;28:93-97.
2. McJunkin JE, Minnich LL, Tsai TF: California/La Crosse encephalitis, in Feigin RD, Cherry JD (eds): *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. Philadelphia, W.B. Saunders; 1998:2150-2158.
3. Calisher CH. Medically important arboviruses of the United States and Canada. *Clin Microbiol Rev* 1994;7:89-116.
4. Grimstad PR, Barrett RL, Humphrey RL, Sinsko MJ. Serologic evidence for widespread infection with La Crosse and St. Louis encephalitis viruses in the Indiana human population. *Am J Epidemiol* 1984;119:913-930.
5. Kappus KD, Monath TP, Kaminski RM. Reported encephalitis associated with California serogroup infections in the United States, 1963-1981. *Prog Clin Biol Res* 1983;123:31-41.
6. Szumlas DE, Apperson CS, Hartig PC, Francy DB, Karabatsos N. Seroepidemiology of La Crosse virus infection in humans in western North Carolina. *Am J Trop Med Hyg* 1996;54:332-337.
7. Parkin WE, Hammon WM, Sather GE. Review of current epidemiologic literature on viruses of the California arbovirus group. *Am J Trop Med Hyg* 1972;14:964-978.
8. Tsai TF. Arboviral infections in the United States. *Infect Dis Clinics North Am* 1991;5:73-103.
9. Centers for Disease Control and Prevention. Case definitions for infectious conditions under public health surveillance. *MMWR* 1997;46:12-13.
10. Jones TF, Erwin PC, Craig AS, et al. Serological survey and active surveillance for La Crosse virus infections among children in Tennessee. *Clin Infect Dis* 2000;31:1284-1287.
11. Erwin PC, Jones TF, Gerhardt RR, et al. La Crosse encephalitis in eastern Tennessee; clinical, environmental and entomological characteristics from a blinded cohort study. *Am J Epidemiol* 2002;155:1060-1065.
12. Gerhardt RR, Gottfried KL, Apperson CS, et al. The first isolation of La Crosse encephalitis virus from naturally infected *Aedes albopictus*. *Emerg Infect Dis* 2001;7:807-811.
13. Hawley WA. The biology of *Aedes albopictus*. *J Am Mosq Control Assoc* 1988;4:239.
14. Centers for Disease Control and Prevention. West Nile virus statistics, surveillance and control. <http://www.cdc.gov/hcidod/dvbid/westnile/surv&control.htm> . 11-15-2002. Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA

DIFERENCIAS DEL FLUJO PICO INSPIRATORIO A TRAVES DE TURBUHALER® Y DE ACCUHALER® UTILIZANDO EL DISPOSITIVO IN-CHECK® Y SU RELACION CON EL PICO MAXIMO INSPIRATORIO

Columnista Experto de SIC

Profesor Luis García-Marcos Alvarez



Profesor Titular de Pediatría, Especializado en Epidemiología del Asma Infantil. Universidad de Murcia y Unidad de Investigación Clínico-Epidemiológica, Dirección de Salud del Area II, Cartagena, España

en colaboración con

Antonia Martínez Torres (Enfermera) y el **Dr. José Jesús Guillén Pérez**, de la Unidad de Investigación Clínico-Epidemiológica, Dirección de Salud del Area II, Cartagena. Otro trabajo publicado: García-Marcos L, Martínez Torres A, Batlles Garrido J, Morales M, García Hernández G, Escribano Montaner A: « *International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Fase II: Metodología y resultados de participación en España* », *Anales Españoles de Pediatría* 55:400-405, 2001

Cartagena, España. **(especial para SIC)**

Las diferencias entre los dispositivos de inhalación de polvo seco se centran en la manejabilidad, facilidad para aprender su uso y principalmente la capacidad por parte del enfermo para extraer el fármaco y depositarlo en el pulmón en las mejores condiciones.

RESUMEN

Antecedentes: la medicación inhalatoria a través de dispositivos de polvo seco se utiliza cada vez más, pero hay pocos estudios que determinen a qué edades es posible su uso. Objetivos: establecer la diferencia en el pico de flujo inspiratorio (PIF) a través de Accuhaler® y Turbuhaler® en niños normales por medio del dispositivo In-check® y determinar las diferencias entre dos modelos distintos de este aparato. Averiguar la relación de éstos con el pico de flujo inspiratorio (PIF) medido mediante un neumotacógrafo. Métodos: a 64 niños normales (media 11.2 años) se les midió el PIF con un espirómetro Datospir-100, así como con In-check® e In-check Dial® utilizando las resistencias de Accuhaler® y Turbuhaler®. Se eligió la mejor maniobra de entre tres. Además se midió peso, talla y FEV1. Resultados: hubo diferencias significativas cuando se compararon las resistencias de ambos inhaladores: PIF In-check_{Accuhaler}-PIF In-check_{Turbuhaler} (134.4 ± 15.5 vs. 99.9 ± 11.1 ; $p < 0.000$) y PIF In-check Dial_{Accuhaler}-PIF In-check Dial_{Turbuhaler} (109.6 ± 10.5 vs. 86.8 ± 8.9 ; $p < 0.000$). Las correlaciones (controladas para edad y talla) entre el PIF y los diferentes PIF-In-check fueron mejores para el In-check_{Accuhaler}. Conclusiones: El PIF a través de Accuhaler® es significativamente mayor que a través de Turbuhaler®. Existe una mayor correlación entre el PIF sin resistencia medido por espirometría y el In-check_{Accuhaler} que entre ese parámetro espirométrico y el In-check_{Turbuhaler}.

Palabras clave: flujo pico inspiratorio, inhalador de polvo seco, In-check, Accuhaler, Turbuhaler, asma, niño

SUMMARY

Background: Inhaled medication through dry powder inhalers is widely used in children, but pediatric studies that focus on the ages that those devices can be used, are sparse.

Objective: To establish the difference of peak inspiratory flow (PIF) through AccuhalerTM and TurbuhalerTM in normal children using the new device In-checkTM; and to find out the differences of two models of this device; and to know the relationship of those with PIF without resistance measured using a pneumotacograph. Methods: PIF was measured in 64 male normal children (mean age 11,2 years, range 8,8-14,7) by means of In-checkTM and In-check DialTM using the AccuhalerTM and TurbuhalerTM resistances. The best attempt of three was chosen. Also, weight, height and FEV1 were measured. Results: There were significant differences in PIF between the two inhalers: PIF In-check_{Accuhaler}-PIF In-check_{Turbuhaler} (134.4 ± 15.5 l/min vs 99.9 ± 11.1 l/min; $p < 0.000$) and PIF In-check Dial_{Accuhaler}-PIF In-check Dial_{Turbuhaler} (109.6 ± 10.5 l/min vs. 86.8 ± 8.9 l/min; $p < 0.000$). Controlled (for age and height) correlations between PIF without resistance and the In-checkTM devices were best for In-check_{Accuhaler}. Conclusions: PIF through AccuhalerTM is significantly higher than through TurbuhalerTM. There is a better correlation between PIF without resistance and In-check_{Accuhaler} than between non-resistant PIF and In-check_{Turbuhaler}.

Keywords: inspiratory peak flow, dry powder inhaled, In-check, Accuhaler, Turbuhaler, asthma, children.

INTRODUCCION

La medicación inhalada sigue siendo el eje fundamental del tratamiento del niño asmático. En los últimos años se ha tendido, por su mayor comodidad, a sustituir – cuando era posible- los inhaladores presurizados (que además contienen aún propelentes dañinos para la capa de ozono) por dispositivos que suministran la medicación en polvo seco. En nuestro país, estos dispositivos son fundamentalmente dos: Turbuhaler[®] y Accuhaler[®]. Su uso correcto implica una capacidad inspiratoria mínima, que no sólo depende de la edad, sino del grado de obstrucción bronquial del paciente. En líneas generales, ambos dispositivos son equivalentes, aunque existen algunas diferencias que deben tenerse en cuenta a la hora de elegir entre uno u otro. Estas diferencias se centran en la manejabilidad, facilidad para aprender su uso y -lo que puede ser más importante- capacidad por parte del enfermo para extraer el fármaco y depositarlo en el pulmón en las mejores condiciones.¹⁻⁷ En el presente estudio se analiza el flujo pico inspiratorio (PIF) a través de la resistencia que ofrecen Turbuhaler[®] y Accuhaler[®] en un grupo de niños normales, por medio de un medidor especial denominado In-check[®]. Además, se establece la relación entre este PIF y el medido sin resistencia, por medio de la espirometría.

MATERIAL Y METODOS

Los 64 niños varones (edad media 11.2 años; rango 8.8-14.7) fueron reclutados de las tres categorías –benjamín, alevín e infantil- de un club de fútbol local. Se supuso que todos ellos estaban en condiciones respiratorias adecuadas a la práctica del deporte y sólo se volvió a citar a los niños que en el momento de la primera visita presentaban un fuerte resfriado. A todos ellos se les realizaron las siguientes mediciones: peso, talla, FEV1 y flujo pico inspiratorio (PIF) sin resistencia, e interponiendo las resistencias de Turbuhaler[®] y Accuhaler[®].

La determinación del FEV1 y PIF sin resistencia se realizó en un espirómetro (Datospir- 100) en condiciones BTPS, que fue calibrado cada mañana. Se eligió la mejor de tres curvas consecutivas espiración-inspiración, siempre y cuando no existiera una diferencia de más del 5% en el FEV1 entre ellas.

La medición del PIF a través del Accuhaler[®] y Turbuhaler[®] se llevó a cabo mediante un dispositivo denominado In-check[®] (Clement-Clarke). Este dispositivo es parecido a los medidores de flujo pico espiratorio, con la diferencia de que el émbolo sube al inspirar.

Se dispuso de dos de estos aparatos: uno de ellos varía la resistencia al flujo inspiratorio por medio de la inserción de un pequeño cilindro con un orificio central, que produce una resistencia equivalente al del dispositivo de inhalación que se desee; el otro consigue esto mismo sin necesidad del cambiar las piezas, ya que las incorpora en un tambor giratorio. A este modelo se le denomina In-check Dial[®].

El In-check Dial[®] utilizado tiene una escala de 20 a 120 l/min, y el In-check[®] convencional la tiene entre 30 y 370 l/min. Para ambos modelos, el fabricante anuncia una precisión del 10% o 10 l/min y una repetibilidad de ± 5 l/min. Con el niño sentado, y tras poner a cero el medidor, se le pidió que exhalara todo el aire, que apretara bien los labios sobre la boquilla y que inhalara todo lo rápido y fuerte que pudiera. Se realizaron tres de estas maniobras para cada resistencia, y se eligió el mejor de los valores. Se fueron rotando las resistencias, de manera que si el niño comenzaba una inhalación con la resistencia del Turbuhaler[®], la siguiente maniobra la hacía con la resistencia del Accuhaler[®], etc., y así hasta completar el total de las 12 maniobras requeridas (3 por cada modelo de In-check[®] y tipo de resistencia). También se fue rotando el modelo de dispositivo con el que se comenzaba la rotación. Se hizo un descanso de 2 minutos entre cada maniobra de inhalación. Para mayor claridad nos referiremos a las variables obtenidas por medio de este aparato como In-check^{Accuhaler}, In-check^{Turbuhaler}, In-check Dial^{Accuhaler}, e In-check Dial^{Turbuhaler}. Para un nivel de significación bilateral del 95% y una potencia del 80% se determinó el tamaño de la muestra capaz de detectar una diferencia de 5 l/min entre los dos tipos de resistencias, contando con la precisión del 10% (n = 63). Para establecer las diferencias entre dichos tipos de resistencias se utilizó la t de Student para muestras apareadas. El coeficiente de correlación de Pearson se usó para determinar la relación entre los valores de las resistencias obtenidas por los dos medidores y el espirómetro, y éstas con la talla, la edad y el peso. El coeficiente de correlación parcial, controlando para talla y edad, se usó para establecer la relación entre los distintos PIF In-check y el PIF sin resistencia.

RESULTADOS

La talla media de los niños incluidos en el estudio fue de 148.8 ± 11.1 cm (rango, 126.5-183.0); el peso medio fue 42.6 ± 11.9 kg (rango 22.5-67.0); el FEV1 medio de 133.9 ± 34.5 l/min (rango 85.2-252.6); y el PIF medio de 201.2 ± 72.9 l/min (rango 91.8-439.8).

De los 64 intentos por aparato y resistencia, hubo que desechar, para las comparaciones apareadas, 5 mediciones realizadas con el In-check Dial^{Accuhaler}, por llegar los niños al límite de la escala. Hubo diferencias significativas entre el flujo pico inspiratorio (PIF) a través de Accuhaler[®] y Turbuhaler[®] tanto cuando se midió con el In-check[®] como con el In-check Dial[®] (tabla 1), encontrándose que el PIF es ostensiblemente mayor a través del Accuhaler[®] que a través del Turbuhaler[®]. El In-check Dial[®] proporcionó cifras mas bajas que el convencional, siendo las diferencias significativas ($p < 0.000$).

Existieron correlaciones estadísticamente significativas, pero relativamente bajas (de $r = 0.30$, $p < 0.05$ a $r = 0.57$, $p < 0.01$) entre el peso, la talla, la edad, el FEV1 y los cuatro valores de PIF. Estas correlaciones fueron ostensiblemente menores que las de los parámetros somatométricos y el FEV1 ($r = 0.73$ para el peso, $p < 0.001$; $r = 0.78$ para la edad, $p < 0.001$; y $r = 0.90$ para la talla, $p < 0.001$).

Las correlaciones entre los tipos de In-check[®] con los dos tipos de resistencias utilizadas fueron muy buenas, siendo la mejor la conseguida entre In-check^{Accuhaler} e In-check^{Turbuhaler} ($r = 0.88$; $p < 0.001$); y la peor, entre In-check Dial^{Accuhaler} e In-check^{Turbuhaler} ($r = 0.71$; $p < 0.001$).

La correlacion simple entre el PIF sin resistencia y los PIF-In-check fueron significativas en todos los casos: con In-check^{Accuhaler} $r = 0.63$ ($p < 0.001$), con In-check^{Turbuhaler} $r = 0.52$ ($p < 0.001$), con In-check Dial^{Accuhaler} $r = 0.42$ ($p = 0.01$) y con In-check Dial^{Turbuhaler} $r = 0.45$ ($p < 0.001$). Las correlaciones parciales entre el PIF sin resistencia y los distintos PIF-In-check tras controlar para la edad y la talla disminuyeron ostensiblemente, siendo respectivamente 0.47 ($p = 0.002$), 0.29 ($p = 0.055$), 0.29 ($p = 0.62$) y 0.26 ($p = 0.09$).

DISCUSION

A pesar de que ambos dispositivos de inhalación de polvo seco pueden parecer equivalentes, el sistema Accuhaler[®] y el sistema Turbuhaler[®] mantienen considerables diferencias. Por ejemplo, el primero tiene un sistema de dosificación individual en alvéolos, mientras que el segundo tiene un depósito general desde el que se extrae la dosis con cada rotación, lo que hace más fácil que puedan existir diferencias en cuanto a la cantidad emitida de fármaco en cada dosis. La literatura parece favorecer al Accuhaler[®] en el sentido de que mantiene una emisión de dosis más uniforme y más de acuerdo con la teórica, aunque varíen los flujos inspiratorios de 30 l/min a 60 l/min o a 90 l/min.

En el caso del Turbuhaler[®], parece que esa dosis real se acerca más a la teórica a medida que aumenta el flujo inspiratorio,¹⁻⁵ y en ambos dispositivos se alcanza el 95% de la dosis teórica cuando este flujo es de 90 l/min. El hecho de que en uno de los dispositivos cada dosis se encuentre sellada en el alvéolo, y en el otro todo el medicamento se encuentre en el mismo depósito, hace que la humedad no les afecte de la misma manera: parece que en el caso del Turbuhaler[®] la masa de partículas finas disminuye con el tiempo (8 semanas), lo que indica la humidificación del polvo contenido en el depósito.⁸ Es muy probable que este efecto dependa en gran medida de la humedad relativa ambiental.

Todas estas diferencias en la dinámica de la producción del aerosol tienen relación con la mayor o menor resistencia de los dispositivos. Como es bien sabido, el Turbuhaler[®] tiene mayor resistencia que el Accuhaler^{®46} y así ha sido puesto de manifiesto en los resultados de este estudio. En niños, Bisgaard⁴, con un sistema parecido al In-check[®] y aplicando la resistencia de Accuhaler[®], observó que a los 4 años los PIF a través de Accuhaler[®] estuvieron en un rango de 57-80 l/min, mientras que a los 8 años el rango fue de 97-121 l/min. Estos resultados fueron muy parecidos a los obtenidos, con los mismos niños, en el laboratorio, por métodos mucho más sofisticados, y son cifras parecidas a las obtenidos por nosotros. Con Turbuhaler[®] este autor encontró valores más bajos (53 l/min de media a los 4 años y 76 l/min de media a los 8 años). Aguilar⁹ publicó los resultados del PIF a través de Turbuhaler[®] en un grupo de niños chilenos, con asma y sin asma. No hubo diferencias entre ambos grupos y los resultados en edades entre 4 y 8 años oscilaron entre 72 ± 5 l/min y los 102 ± 9 l/min.

Como puede verse, estos resultados son bastante más altos que los conseguidos por Bisgaard⁴ y también por este estudio, considerando la diferencia de edad.

Es posible que esos altos valores conseguidos en niños chilenos guarden relación con el sistema de medición utilizado, que es distinto del de Bisgaard⁴ y del nuestro, y que consistió en interponer un dispositivo Turbuhaler[®] vacío entre el espirómetro y la boca del niño. Este sistema no está validado y es posible que sus resultados no sean superponibles con los de otros métodos.

Si tenemos en cuenta que la dinámica de producción del aerosol en el Turbuhaler[®] es bastante dependiente del flujo, y que este flujo ha de ser de unos 90 l/min para que se alcance el 95% de emisión de la dosis teórica,⁵ nos encontramos con que este dispositivo deberá ser usado por niños capaces de inhalar alrededor de esa cantidad a través de su resistencia. En el grupo de niños estudiados (edad media de 11.2 años) el PIF está precisamente en esos valores. En el caso del Accuhaler[®] existe algo más de margen, ya que su emisión no depende tanto del flujo, y con sólo 30

l/min a través de él se consigue ya una emisión del 83% de la dosis teórica.⁵ Por otro lado, al ser menor su resistencia, se alcanzan picos inspiratorios bastante mayores, como se puede ver en la tabla 1. Esto haría al Accuhaler[®] más útil en niños, especialmente en los más pequeños o en los casos de asma problemático.

Un dato interesante que conviene tener en cuenta es la relación del PIF a través de las diversas resistencias con el PIF sin resistencia ninguna. En la correlación simple esta relación es muy buena para todas las resistencias en cualquier modalidad de In-check, aunque parece algo mejor en el caso de la simulación de Accuhaler[®], probablemente debido a que su resistencia es menor y, por tanto, el flujo a través de él es más parecido a la ausencia de resistencia. Es aún más interesante que al introducir la edad y la talla, factores ambos que tienen relación con el PIF en las correlaciones simples, la relación entre los PIF sobre resistencia y el libre se hace mucho más débil, hasta el punto de dejar de ser significativa en todos los casos, excepto en el de In-check^{Accuhaler}. Esto es muy interesante, ya que implica que con esta resistencia la inhalación es más independiente de la edad o la talla, o de ambas, que las otras resistencias. Por tanto, si el In-check^{Accuhaler} reproduce exactamente lo que ocurre con el inhalador Accuhaler[®], parece evidente que éste sería el dispositivo de inhalación más efectivo en niños pequeños y en enfermos con poca capacidad de inhalación (crisis graves de asma o ancianos).

En cualquier caso, vista la importancia de conocer la capacidad inspiratoria de un niño al que se quiere recomendar una medicación inhalada en polvo seco, el In-check[®] puede ser una buena ayuda para aclarar qué dispositivo de inhalación es más adecuado.

TABLA 1. Diferencias de flujo pico inspiratorio (L/min) a través de las resistencias de Turbuhaler[®] y Accuhaler[®].

	N	Media	DE	t*	p
In-check ^{Accuhaler}	64	134.4	15.5	35.8	0.000
In-check ^{Turbuhaler}	64	99.9	11.1		
In-check Dial ^{Accuhaler}	59	109.6	10.5	27.6	0.000
In-check Dial ^{Turbuhaler}	59	86.8	8.9		

* t de student para muestra apareadas

BIBLIOGRAFIA

1. Fuller R. The Diskus: A new multi dose powder device, Efficacy and comparison with Turbuhaler. J Aerosol Med 1995; 8: S11-S17.
2. Malton A, Sumby BS, Smith IJ. A comparison of in vitro drug delivery from two multidose powder inhalation devices. Eur J Clin Res 1995; 7: 177-93.
3. Malton A, Sumby BS, Dandiker Y. A comparison of in-vitro drug delivery from salbutamol Diskus and terbutaline Turbuhaler inhalers. J Pharm Med 1996; 6: 35-48.
4. Bisgaard H, Klug B, Sumby BS, Bumell PKP. Fine particle mass from the Diskus inhaler and Turbuhaler inhaler in children with asthma. Eur Respir J 1998; 11: 1111-15.
5. Prime D, Grant AC, Slater AL, Woodhouse RN. A critical comparison of the dose delivery characteristics of four alternative inhalation devices delivering salbutamol: pressurized metered dose inhaler, diskus inhaler, diskhaler inhaler, and turbuhaler inhaler. J Aerosol Med 1999; 12: 75-84.
6. Schlaeppi M, Edwards K, Fuller RW, Shanna R. Patient perception of the diskus inhaler: a comparison with the turbuhaler inhaler. Br J Clin Pract 1996; 50: 14-19.
7. Shanna RK, Edwards K, Hallett C, Fuller RW. Perception among paediatric patients of the diskus inhaler, a novel multidose powder inhaler for use in the treatment of asthma. Comparison with the turbuhaler inhaler. Clin Drug Invest 1996; 11: 145-53.
8. Meakin BJ, Cainey JM, Woodcock PM. Drug delivery characteristics of Bricanyl Turbuhaler dry powder inhaler. Int J Pharmaceutics 1995; 119: 91-102.
9. Aguilar P, Mallol J. Flujos inspiratorios máximos en niños sanos y asmáticos de 4 a 8 años. Implicaciones para la inhalación de medicamentos en polvo. Arch Bronconeumol 2000; 2: 73-76.

RECOMIENDAN EL RASTREO UNIVERSAL DE LAS DEFICIENCIAS AUDITIVAS EN LOS RECIÉN NACIDOS

Dr. Albert L. Mehl

Director del Colorado Infant Hearing Advisory Committee. Profesor de la University of Colorado Health Sciences Center.

Ultimo trabajo publicado: *The Colorado Newborn Hearing Screening Project, 1992-1999: On the threshold of effective population-based universal newborn hearing screening*, *Pediatrics* 109(1):e7, 2002.

Boulder, EE.UU. **(especial para SIIC)**

El **doctor Albert Mehl** presentó, en un diálogo exclusivo con **SIIC**, los resultados obtenidos con un programa universal de rastreo de las alteraciones auditivas entre los neonatos, implementado en el estado de Colorado. El experto destacó que **“en una década solamente, el estado de Colorado ha cumplido el objetivo de rastrear a una población de 60 000 recién nacidos por año, a fin de identificar a aquellos con alteraciones auditivas... Este éxito ha resultado en la intervención temprana, y ha mejorado la evolución de cientos de niños afectados”**.

Según explicó el **doctor Mehl**, la detección temprana de las deficiencias auditivas permite identificar rápidamente a los niños afectados, y mejorar de manera significativa su desarrollo.

El experto destacó que “en los últimos diez años, el concepto de rastrear la pérdida auditiva en cada recién nacido ha evolucionado, pasando de ser una meta idealista a una realidad alcanzable.

Las tecnologías más avanzadas han hecho posible el diagnóstico certero de esta deficiencia en los recién nacidos, y numerosos programas han demostrado que es posible realizar el rastreo en toda la población, y no solamente entre los infantes con riesgo elevado”.

El **doctor Mehl** dirige el programa de rastreo de las deficiencias auditivas en los recién nacidos en el estado de Colorado, y es autor de numerosos trabajos sobre este tema publicados en revistas como *Pediatrics*.

SIIC: Doctor Mehl, ¿cuáles son las recomendaciones actuales para el rastreo de las alteraciones auditivas en los recién nacidos?

Dr. Albert Mehl: En 1993, los National Institutes of Health de los Estados Unidos recomendaron que todos los recién nacidos fuesen sometidos a un rastreo de la pérdida auditiva en etapas tempranas de la vida¹. Poco tiempo después, se publicaron recomendaciones similares del Joint Committee on Infant Hearing² y la American Academy of Pediatrics³.

El concepto del rastreo de todos los recién nacidos ha sido aceptado en forma cada vez mayor, en lugar del estándar anterior, de rastrear la alteración solamente entre los bebés considerados en riesgo, a partir de la presencia de patologías neonatales (infecciones congénitas, meningitis, uso de ventilador, asfixia, etcétera), o la presencia de antecedentes familiares.

Algunos profesionales de la especialidad han cuestionado estas recomendaciones, especialmente la justificación y el costo de rastrear a todos los recién nacidos, y han destacado las dudas existentes sobre las tasas de falsos positivos y de diagnósticos falsos.

Recientemente, la United States Task Force on Preventive Health Care logró solamente llegar a un acuerdo sobre una recomendación “neutra” acerca del rastreo universal de la pérdida auditiva entre los neonatos, encontrando que existían suficientes evidencias de que el diagnóstico temprano podía mejorarse y que su aplicación universal era posible, pero cuestionando la validez de las evidencias disponibles sobre una mejor evolución y sobre la ansiedad familiar relacionada con un resultado falso positivo⁴. Sin embargo, los investigadores han demostrado en repetidas ocasiones que los protocolos de rastreo entre los niños de alto riesgo pueden identificar a menos de la mitad de todos los recién nacidos afectados.

SIIC: ¿Cuáles son las ventajas de la detección temprana de la pérdida auditiva?

A.M.: Se ha demostrado que la pérdida auditiva en los recién nacidos es más frecuente que muchos de los defectos de nacimiento conocidos, y que afecta a uno de cada 650 neonatos⁵. De esta forma, es mucho más frecuente que la fenilcetonuria (que afecta a uno de cada 40 000) o el hipotiroidismo (uno de cada 10 000).

Al igual que con estas patologías metabólicas, si el rastreo no se realiza el niño no será diagnosticado, y la falta de una intervención temprana tendrá consecuencias a largo plazo. En el caso de la deficiencia auditiva congénita, el diagnóstico típicamente se retrasa en uno o dos años antes de que los padres o los profesionales de la atención médica sospechen que existe un problema. Los modelos animales han mostrado que la ausencia de estímulos auditivos durante estos meses críticos de desarrollo cerebral rápido puede generar retrasos en el lenguaje durante toda la vida, aún cuando el tratamiento posterior sea agresivo y continuo. Como la mayoría de los niños con deficiencias auditivas congénitas no son sordos por completo, el diagnóstico temprano permite implementar una amplificación con un audífono, y se ha demostrado que esta intervención a tiempo resulta en un desarrollo del lenguaje prácticamente normal.

Es importante destacar que, aparentemente, un breve retraso en la iniciación del tratamiento, de seis meses, se asocia con un retraso significativo en el desarrollo del lenguaje⁶. Para los niños con una sordera congénita profunda, es posible que la intervención temprana incluya la instrucción en el lenguaje de señas para toda la familia, y estos niños aún podrán tener un desarrollo normal en las distintas etapas, en el lenguaje de señas en lugar del oral.

SIIC: ¿Podría describir el programa de rastreo implementado en Colorado?

A.M.: Hace diez años, cuatro de los sesenta hospitales con maternidad de Colorado comenzaron, en forma voluntaria, un rastreo de las deficiencias auditivas en todos los recién nacidos. El departamento de salud estatal estableció luego un programa para fomentar, entre los hospitales restantes, el inicio de un procedimiento similar, y en 1996 estaban participando un total de 26 hospitales. Los resultados obtenidos en esta etapa fueron informados en un trabajo publicado en la revista *Pediatrics*⁷.

A partir de estos nuevos datos, tan prometedores, el Gobierno del Estado de Colorado creó una legislación que requería una mayor participación de todos los hospitales del estado. En los años siguientes, los 60 hospitales establecieron programas de rastreo universal de las alteraciones auditivas, y más del 90% de los recién nacidos en este estado son ahora controlados antes del alta hospitalaria.

El Colorado Infant Hearing Screening Committee fue establecido por la misma ley; ha sido el instrumento de asistencia a los hospitales, y ha publicado guías de procedimiento para la tecnología del rastreo, la certeza del diagnóstico y las intervenciones. El comité está formado por médicos de atención primaria, otorrinolaringólogos, fonoaudiólogos, especialistas en lenguaje y en educación, personal del departamento de salud, y representantes de los padres.

SIIC: ¿Qué métodos se utilizan actualmente para el rastreo de las deficiencias auditivas en los recién nacidos?

A.M.: El rastreo de las alteraciones de la audición debe llevarse a cabo con métodos que cuantifiquen una respuesta fisiológica, más que una del comportamiento. Esto es así porque las observaciones del comportamiento solamente son apropiadas para las pruebas de audición en los niños de más edad, y han mostrado ser poco exactas en los primeros meses de vida.

En el pasado, se han utilizado las medidas de las respuestas del tallo encefálico a los estímulos auditivos (técnicas de ABR o BAER), para evaluar la audición en los recién nacidos. Esta tecnología evalúa las ondas cerebrales que resultan de la estimulación auditiva, administrada en el oído mediante pequeños audífonos. Esta técnica, sin embargo, requiere la interpretación de los resultados por parte de un fonoaudiólogo entrenado, y por lo tanto es muy laboriosa como para ser usada en grandes programas de rastreo.

Recientemente, se ha presentado una versión computarizada, conocida como respuesta auditiva del tallo automatizada (AABR). Este instrumento puede ser operado por personas con un entrenamiento mínimo, y la computadora interpreta las ondas cerebrales resultantes, como resultado positivo o negativo. Se ha demostrado que esta técnica tiene una elevada exactitud, y la tasa de falsos positivos se calcula en un razonable uno a tres por ciento de los recién nacidos rastreados. La mayoría de los hospitales de Colorado utiliza esta tecnología en su programa de rastreo.

También se utiliza para el rastreo de esta alteración en los recién nacidos una tecnología que mide las emisiones otoacústicas. Llamativamente, cuando las células vellosas de la cóclea están presentes y funcionan, un sonido débil dentro del canal auditivo resulta en un tenue eco, que producen estas células al resonar en respuesta. Este eco puede detectarse con un micrófono en miniatura colocado en el canal auditivo, y esa detección es una evidencia de que la cóclea está intacta y de que puede esperarse que la audición sea normal.

Esta prueba es un poco más rápida que la AABR, y el costo del equipamiento y de los materiales descartables es un poco menor. La tasa de falsos positivos es típicamente mayor que la obtenida con la AABR, aunque está mejorando en los programas establecidos. Pueden existir casos raros con resultados falsos negativos también, en los cuales la cóclea está intacta, pero la transmisión subsecuente de la señal hasta el centro de la audición en el tallo cerebral está interrumpida o es imperfecta. La frecuencia de este tipo de pérdida auditiva, conocida como retro-coclear o neuropatía auditiva, es baja; registrándose solamente en el 3% de todos los casos de neonatos con alteraciones⁵. Sin embargo, la frecuencia puede ser mayor en neonatos que han sido internados en unidades de cuidados intensivos, y la tecnología AABR sería preferible, por lo tanto, en esta población.

SIIC: ¿Cuáles son los factores asociados con la negativa de algunas familias a que sus niños sean sometidos a este rastreo?

A.M.: En Colorado, un número muy pequeño de familias, menos del 1%, se ha negado a que sus niños fuesen sometidos al rastreo de las alteraciones auditivas cuando éste les fue ofrecido⁵.

Según nuestra experiencia, a medida que los miembros del personal del hospital se familiarizaron con la facilidad de la prueba y con la importancia de la identificación temprana, fueron cada vez más capaces de asegurar a las familias los méritos del rastreo. Se puede informar a los padres que los niños permanecen dormidos durante todo el procedimiento, y que no sufren ningún malestar.

Algunos padres se han negado a participar basándose en los costos anticipados de un procedimiento adicional. A pesar de que la mayoría de las aseguradoras de salud de Colorado han cubierto los costos del rastreo, el precio típico en el hospital del procedimiento se encontraría en el rango de los 50 a 60 dólares estadounidenses. Sin embargo, algunos hospitales han cobrado 100 dólares o más para realizar el rastreo.

En la comunidad de sordos, algunas personas han expresado su preocupación de que este rastreo de los recién nacidos haga aparecer a la deficiencia auditiva como una "enfermedad", en lugar de una característica particular que resulta en una cultura única y en un método de comunicación único. Las familias con miembros sordos pueden en ocasiones negarse al rastreo de la pérdida auditiva en sus recién nacidos. Otro señalan, sin embargo, que la identificación temprana de los niños sordos con problemas de audición brinda a la familia más información, y por lo tanto más opciones sobre los métodos de intervención, que pueden incluir o no el uso de audífonos.

SIIC: ¿Considera que algún aspecto de este programa en Colorado debe ser modificado o mejorado?

A.M.: En una década solamente, el estado de Colorado ha cumplido el objetivo de rastrear a una población de 60 000 recién nacidos por año a fin de identificar a aquellos con alteraciones auditivas. A pesar de que este éxito ha resultado en la intervención temprana y ha mejorado la evolución de cientos de niños afectados, existen oportunidades claras para mejorar el programa.

Las tasas de rastreo cercanas al 100% son deseables, pero los hospitales más pequeños pueden tener dificultades para asegurar el personal y el equipamiento adecuados para controlar a cada bebé antes del alta.

El retorno para una nueva evaluación después de un resultado anormal ha mostrado un aumento, y se estima en hasta un 76%⁵, cuando previamente era de un 48%⁷. Sin embargo, debe notarse que un niño con resultados anormales en el rastreo inicial puede tener un riesgo de tener una pérdida auditiva confirmada tan alta como de uno en diez; por lo tanto, es importante establecer sistemas que aseguren que cada niño con resultados iniciales anormales sea reevaluado en una forma adecuada.

En Colorado, hemos combinado los sistemas de datos para la evaluación del rastreo auditivo de los neonatos con la información de los certificados de nacimiento. Visto en forma retrospectiva, aunque este procedimiento permite un resumen adecuado de los datos, no ha brindado un método eficaz para contactar a las familias de los niños que no han regresado para el seguimiento. El certificado de nacimiento, por ejemplo, incluye el nombre del médico de la madre, pero no el del profesional que atiende al bebé. Se ha propuesto un programa similar que combina este esfuerzo con el del programa de rastreo de enfermedades metabólicas en los recién nacidos de la misma área. Este grupo ya ha establecido sistemas que facilitan el contacto con el médico del niño o aún con sus padres, y tiene experiencia en manejar programas dedicados a optimizar el seguimiento.

SIIC: ¿Conoce programas similares en otros países?

A.M.: Unos pocos países europeos han tenido un gran éxito en brindar el rastreo a todos los recién nacidos. La presencia de un sistema de salud apoyado por el estado ha permitido en algunas ocasiones la introducción rápida de estos programas. Muchos otros países están experimentando las difíciles decisiones políticas relacionadas con la justificación de los costos de un programa para el rastreo de todos los recién nacidos.

Es interesante destacar que hemos demostrado, en nuestra investigación en Colorado, que todos los costos iniciales pueden ser recuperados en los siguientes diez años, basándonos en el ahorro generado al impedir las intervenciones tardías cuando se retrasa el diagnóstico, y previniendo los costos significativamente mayores en educación de los estudiantes con alteraciones auditivas que no reciben un tratamiento temprano.

Otros países, Australia por ejemplo, enfrentan desafíos únicos relacionados con la densidad poblacional y con las distancias de traslado para las evaluaciones posteriores. Los países menos desarrollados, es de esperarse, pueden no ser capaces de justificar los costos asociados con el rastreo de todos los neonatos, cuando aún deben ser abordadas necesidades más importantes de la salud pública y la sanidad.

Las observaciones presentadas por el doctor Mehl y los logros alcanzados por el programa de rastreo implementado en Colorado, demuestran que es posible la detección de las alteraciones auditivas en forma rutinaria en los recién nacidos, con resultados alentadores.

Referencias:

1. National Institutes of Health: Early identification of hearing impairment in infants and young children. NIH consensus statement. 1993 (March 1-3);11:1-24.
2. Joint Committee on Infant Hearing 1994 Position Statement: American Academy of Pediatrics Joint Committee on Infant Hearing. Pediatrics. 1995;95:152-156.
3. American Academy of Pediatrics, Task Force on Newborn and Infant Hearing. Newborn and infant hearing loss: detection and intervention. Pediatrics. 1999;103: 527-530.
4. Thompson DC, McPhillips HM, Davis RL, et al. Universal newborn hearing screening: Summary of evidence. JAMA 2001; 286: 2000-2010.
5. Mehl AL, Thomson V. The Colorado Newborn Hearing Screening Project, 1992-1999: On the threshold of effective population-based universal newborn hearing screening. Pediatrics 2002; 109: e7.
6. Yoshinaga-Itano C, Sedey AL, Coulter BA, Mehl AL. Language of early- and later-identified children with hearing loss. Pediatrics 1998; 102: 1168-1171.
7. Mehl AL, Thomson V. Newborn hearing screening; the great omission. Pediatrics 1998; 101:e4.

Dr. Frank DeStefano

Epidemiólogo Médico, National Immunization Program. National Center on Birth Defects and Developmental Disabilities, Centers for Disease Control and Prevention.

Ultimo trabajo publicado: *Childhood Vaccinations, Vaccination Timing, and Risk of Type 1 Diabetes Mellitus*, Pediatrics 108(6):e112, 2001

Atlanta, EE.UU. (**especial para SIIC**)

Las vacunas habitualmente incluidas en los esquemas de inmunización infantil no se relacionan con un aumento del riesgo de padecer diabetes de tipo 1, según explicó en una entrevista exclusiva con **SIIC** el **doctor Frank DeStefano**. El experto manifestó que es importante **”mantener la confianza del público en la seguridad de las vacunas, para continuar con los niveles altos de cobertura, y para evitar las epidemias causadas por enfermedades que pueden prevenirse”**.

El **doctor DeStefano** condujo una investigación en la cual se evaluó la hipótesis, formulada en trabajos previos, de que las vacunas administradas durante la niñez aumentarían el riesgo de padecer diabetes.

El trabajo, explicó el investigador, se realizó en el marco del proyecto *Vaccine Safety Datalink* de Centers for Disease Control and Prevention (CDC). En una base de datos de niños nacidos entre

1988 y 1997, se identificaron 252 casos de diabetes de tipo 1, y más de 700 controles del mismo sexo y edad. En cada caso, se valuó el esquema de vacunación recibido.

Los resultados mostraron que ninguna de las vacunas se asocia con un riesgo incrementado de padecer la patología. Tampoco se demostró una relación entre éste y el momento de la administración de las primeras dosis.

El **doctor DeStefano** es autor de numerosos trabajos sobre este tema, publicados en revistas como *Pediatrics*, *Infectious Disease Clinics of North America* y *Pediatrics Infectious Disease Journal*, entre otras.

SIIC: Doctor DeStefano, ¿porqué se propuso la hipótesis de que la vacunación podía aumentar el riesgo de padecer diabetes de tipo 1?

Dr. Frank DeStefano: La diabetes de tipo 1 es una enfermedad autoinmune de etiología desconocida, a pesar de que aparentemente hay una fuerte predisposición genética. Se ha sospechado durante mucho tiempo que las infecciones podrían estar relacionadas con el desarrollo de esta enfermedad, pero no se ha identificado a ningún agente infeccioso en particular.

Los estudios anteriores sobre las vacunas como posibles factores de riesgo para la diabetes de tipo 1 se basaron en la hipótesis de que la inmunización podría estimular una respuesta autoinmune, de manera similar a una infección natural. Estos trabajos, la mayoría desarrollados en la década de 1980 y a principios de la de 1990, no demostraron un aumento del riesgo de padecer diabetes de tipo 1 asociado con ninguna de las vacunas estudiadas.

La hipótesis de que las vacunas podrían aumentar el riesgo de diabetes de tipo 1 fue presentada nuevamente hace unos años a partir de estudios conducidos por los doctores Barthelow y David Classen. Ellos han brindado las únicas evidencias de un posible aumento del riesgo, pero la naturaleza de estas evidencias es estrictamente ecológica, incluyendo comparaciones de tasas de incidencia de la diabetes en países con diferentes esquemas de vacunación, o en diferentes períodos de tiempo en el mismo país, cuando se utilizaron esquemas distintos.

Estas comparaciones, sin embargo, pueden estar influidas por muchos factores no relacionados con las vacunas, tales como la predisposición genética y la exposición a factores del ambiente.

Además, estudios ecológicos similares conducidos por otros investigadores no han mostrado correlaciones significativas entre la diabetes y varios tipos de vacunas, incluyendo la BCG, la de pertussis, y la de las paperas.

Nosotros iniciamos este estudio porque consideramos que ha habido pocos trabajos epidemiológicos con rigor científico, acerca del riesgo de diabetes de tipo 1 en asociación con las vacunas, en particular con las desarrolladas más recientemente.

SIIC: ¿Podría brindarnos algunos detalles sobre el proyecto Vaccine Safety Datalink?

F.D.: El proyecto *Vaccine Safety Datalink* es un trabajo de colaboración entre Centers for Disease Control and Prevention (CDC) y varias organizaciones para el mantenimiento de la salud de los Estados Unidos (conocidas allí por la sigla HMO). El proyecto se inició en 1990 con el propósito principal de evaluar de manera rigurosa las preocupaciones relacionadas con el uso de las vacunas.

Prospectivamente, se recogen datos computarizados sobre la vacunación, la evolución médica (por ejemplo, las altas hospitalarias, las consultas externas, los ingresos a las salas de urgencias, y las muertes), y otros aspectos (como los contemplados en los certificados de nacimiento y los censos).

Estos datos son cruzados de acuerdo con un protocolo en varios HMO, para su análisis.

Aproximadamente ocho millones de personas son hoy miembros de las HMO participantes en este proyecto. El proyecto ha demostrado ser un recurso muy valioso, que ha brindado información importante acerca de diversos temas relacionados con la seguridad de las vacunas. Las bases de datos y la infraestructura creadas para esta iniciativa nos han dado además la oportunidad de abordar otras cuestiones relacionadas con la inmunización, incluyendo la cobertura y la relación entre su costo y su eficacia.

SIIC: ¿Por qué, en este estudio, se hizo un particular hincapié en las vacunas contra la hepatitis B y el *Haemophilus influenzae* de tipo b?

F.D.: Nos interesaba particularmente evaluar la vacuna contra la hepatitis B porque es una de las más nuevas, y no ha sido incluida en los estudios previos acerca de la diabetes de tipo 1. En el análisis

ecológico del doctor Classen existían indicaciones de una posible asociación. Además, como mencionaremos después, la vacuna contra la hepatitis B nos brindaba la oportunidad de evaluar la hipótesis de que la vacunación en el momento del nacimiento podría reducir el riesgo de diabetes.

Queríamos evaluar la vacuna contra el *Haemophilus influenzae* de tipo b (conocido por la sigla Hib) también porque es muy nueva, y no ha sido estudiada de manera extensa. El doctor Classen ha propuesto la hipótesis de que existe una asociación entre esta vacuna y la diabetes.

Sin embargo, un estudio de seguimiento de 10 años de más de 100 000 niños finlandeses incluidos en un ensayo clínico de la vacuna no demostró un aumento en el riesgo de diabetes asociado con la inmunización, o con el número de dosis recibidas.

El ensayo clínico comparaba a niños que habían recibido cuatro dosis de la vacuna, a los 3, 4, 6 y 14 a 18 meses de edad, con niños que habían recibido solamente una dosis a los 24 meses. Para tener un grupo de comparación no vacunado, el estudio de seguimiento incluía datos de una cohorte de niños nacidos antes del período de vacunación. Así, el grupo de no vacunados pertenecía a un período anterior al de los dos grupos que habían recibido la vacuna.

En nuestro estudio, solamente unos pocos casos y controles no habían recibido la vacuna contra el Hib. Por lo tanto, no pudimos obtener una estimación estable del riesgo relativo, y el estudio de seguimiento de los participantes del ensayo clínico finlandés continúa brindándonos los mejores datos sobre este aspecto.

SIIC: ¿Por qué era importante determinar la relación entre el momento de la vacunación y el riesgo de diabetes?

F.D.: Los doctores Classen y Classen han propuesto que ciertas vacunas (por ejemplo, la de la hepatitis B o la BCG), administradas en el momento del nacimiento, pueden reducir el riesgo de diabetes mellitus de tipo 1, mientras que si la primera dosis se administra a los 2 meses o después, el riesgo de diabetes aumenta. La teoría se basa en resultados de experimentos con animales de laboratorio, así como en comparaciones de las tasas de diabetes entre países con distintos esquemas de vacunación.

La posibilidad de que la vacunación al poco tiempo del nacimiento pueda proteger contra el desarrollo de diabetes es apoyada por experimentos en modelos animales conducidos por varios investigadores. Sin embargo, faltan datos obtenidos en seres humanos. Los pocos estudios informados hasta ahora han evaluado la exposición a las vacunas, independientemente del momento. No se han publicado estudios epidemiológicos con controles sobre el momento de la vacunación y el riesgo de diabetes.

Nosotros pudimos estudiar el efecto del momento de la vacunación contra la hepatitis B porque ésta está recomendada para los infantes en los Estados Unidos, y es la única vacuna que se aconseja aplicar en el momento del nacimiento, aunque existen diferencias en el momento en el cual se administra la primera dosis. Por lo tanto, pudimos estudiar diferentes grupos de niños, algunos de los cuales habían sido vacunados al nacer, algunos en forma posterior, y algunos que no habían recibido la vacuna contra la hepatitis B.

SIIC: ¿Los resultados obtenidos fueron inesperados?

F.D.: Nosotros no encontramos ningún aumento en el riesgo de padecer diabetes de tipo 1 asociado con la vacunación. Este resultado no fue inesperado. Ninguno de los estudios epidemiológicos previos que incluyeran grupos control o de comparación demostraron que existiese un riesgo aumentado.

Uno de los trabajos más grandes y completos fue un estudio de casos y controles conducido en Suecia por el doctor Blom a mediados de la década de 1980. En general, los 339 casos y los 528 controles tenían antecedentes similares de vacunación para la BCG, la varicela, el pertussis, el tétanos, la rubéola y las paperas. La única diferencia significativa fue una reducción del riesgo de diabetes de tipo 1 asociado con la vacunación contra el sarampión.

En un estudio retrospectivo de cohorte desarrollado en Canadá, no se encontró una asociación entre la vacuna BCG y el riesgo de diabetes, a pesar de que hubo indicios de que la inmunización podría haber retrasado la manifestación de la enfermedad. Como mencioné previamente, el seguimiento durante 10 años de los más de 100 000 niños finlandeses que participaron en el ensayo clínico de la vacuna contra el Hib tampoco demostró un aumento del riesgo de diabetes asociado con la vacunación, o con el número de dosis recibidas.

Los hallazgos de los estudios realizados en animales del posible efecto protector de la vacunación en el nacimiento nos brindan alguna esperanza de que de esta forma pueda reducirse el riesgo de diabetes, pero nuestros resultados con la vacuna para la hepatitis B no apoyan esta posibilidad.

Los datos del Diabetes Autoimmunity Study también brindan evidencias en contra de la idea de que la vacunación o el momento de su administración se asocia con el desarrollo de diabetes de tipo 1.

Este fue un trabajo prospectivo realizado con 317 niños que tenían un familiar en primer grado con diabetes de tipo 1. Los niños fueron seguidos para determinar el desarrollo de autoinmunidad contra las células beta pancreáticas, un precursor temprano de la diabetes de tipo 1. No se encontró ninguna asociación entre el desarrollo de la inmunidad contra las células beta del páncreas y el hecho de haber recibido ninguna de las vacunas, incluyendo las de la hepatitis B, el Hib, la poliomielitis o la DPT. Tampoco se encontró una asociación con la edad a la cual se había administrado la primera dosis, para ninguna de estas vacunas.

SIIC: ¿Cómo afectan estos hallazgos a los conocimientos actuales sobre la etiología de la diabetes de tipo 1?

F.D.: Nuestros resultados brindan datos adicionales acerca de la falta de relación de la vacunación con la etiología de la diabetes de tipo 1. Se considera que ésta es una enfermedad autoinmune, y nuestros resultados no alterarían las ideas actuales sobre su etiología, excepto por la indicación de que las vacunas no influyen en el proceso inmunológico que lleva a la diabetes.

Los resultados obtenidos en modelos animales que sugieren que la vacunación con ciertos antígenos puede proteger contra el desarrollo de la diabetes tampoco son apoyados por nuestros datos, pero nosotros solamente evaluamos esta posibilidad en una vacuna (la de la hepatitis B).

Por lo tanto, la posibilidad de que la vacunación con distintos antígenos u otro tipo de estimulación inmunológica en el nacimiento pueda reducir el riesgo de padecer diabetes de tipo 1 no es refutada por completo por este trabajo, y ésta puede ser un área que merezca nuevas investigaciones.

SIIC: ¿Cree que estos resultados tienen un impacto sobre las prácticas de vacunación actuales?

F.D.: Nuestros resultados apoyan a las prácticas actuales de vacunación. Nosotros no encontramos un aumento del riesgo de diabetes de tipo 1 asociado con ninguna de las vacunas, y no existen razones para modificar las políticas o las prácticas actuales de inmunización.

La controversia acerca de las vacunas y su relación con la diabetes de tipo 1 fue presentada en informes televisivos y en artículos de diarios y revistas en los Estados Unidos, pero no hubo un impacto notable en los niveles de cobertura de inmunización. Otras controversias con respecto a la seguridad de las vacunas, sin embargo, han afectado de manera adversa la confianza del público en éstas. En las décadas de 1970 y 1980, la preocupación acerca de los efectos adversos neurológicos asociados con la vacuna de células completas contra el pertussis llevó a una reducción en la cobertura de la vacunación en Inglaterra, Japón y Suecia. Los tres países experimentaron, como resultado, epidemias de la enfermedad.

Más recientemente, la hipótesis no comprobada de que la vacuna combinada contra el sarampión, la rubéola y las paperas (conocida por su sigla en inglés MMR) podía asociarse con el autismo, ha llevado a una menor aceptación de la misma en el Reino Unido, dando por resultado niveles de cobertura que podrían ser demasiado bajos para evitar un brote de sarampión. Por lo tanto, es importante mantener la confianza del público en la seguridad de las vacunas, para continuar con los niveles altos de cobertura, y para evitar las epidemias causadas por enfermedades que pueden prevenirse.

Los estudios que evalúan de manera rigurosa las preocupaciones acerca de los efectos adversos de las vacunas son vitales para asegurar la seguridad de éstas, y para mantener la confianza del público en los programas de inmunización. Los resultados de nuestro estudio nos brindan evidencias que confirman la seguridad de las vacunas.

Los resultados de la investigación del doctor De Stefano confirman que las vacunas actualmente incluidas en los esquemas de inmunización infantil no modifican el riesgo de padecer diabetes de tipo 1, como fue propuesto en trabajos anteriores