

## Artículos originales

(<http://www.sicisalud.com/main/expinv.htm>)

Las normas de divulgación biomédica acotan las posibilidades de comunicación de los investigadores o los someten a rígidos esquemas editoriales que, en oportunidades, limitan la redacción y, en consecuencia, la posterior comprensión de los lectores. SIIC invita a renombrados médicos del mundo para que relaten sus investigaciones de manera didáctica y amena.

Las estrictas supervisiones científicas y literarias a que son sometidos los Artículos originales aseguran documentos de calidad, en temas de importancia estratégica.

### 1 - El Potencial Evocado Auditivo de Estado Estable como Audiometría Objetiva para los Lactantes



DeWet Swanepoel, Columnista Experto  
Sociedad Iberoamericana de Información Científica

**Función que desempeña:** Senior lecturer, Department of Communication Pathology, University of Pretoria, Pretoria, Sudáfrica

**Otro trabajo de su autoría:** Swanepoel D, Hugo R, Louw B. Infant hearing screening at immunization clinics in South Africa. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* 70:1241-1249, 2006

**Página del autor:** [www.sicisalud.com/dato/dat051/07201000a.htm](http://www.sicisalud.com/dato/dat051/07201000a.htm)

(\*) Artículo breve escrito por el autor para Trabajos Distinguidos edición en papel.



El artículo amplio escrito por el autor para SIIC En Internet: se edita en: [www.sicisalud.com/dato/dat051/07201000.htm](http://www.sicisalud.com/dato/dat051/07201000.htm)

#### Abstract

*Auditory evoked potential (AEP) techniques have made objective audiometry possible in newborns and infants. The latest clinical tool, the auditory steady-state response (ASSR), is establishing itself as an important addition to the test-battery for objective determination of the configuration, degree and type of hearing loss, alongside the auditory brainstem response (ABR). This study provides an overview of its current application to objective audiometry in infants followed by a brief report on comparative data in young hearing impaired infants using ASSR, ABR and behavioral thresholds. Six cases (< 6 months of age) are presented with 33 ASSR-based threshold estimates compared to behavioral thresholds and 0.5 kHz tones burst (TB) and click ABR thresholds. The difference between ASSR-based threshold estimates and behavioral thresholds was  $4 \pm 8$ ,  $4 \pm 10$ ,  $0 \pm 8$ , and  $-4 \pm 5$  dB for 0.5, 1, 2, and 4 kHz, respectively. A high correlation was measured between all ASSR and behavioral thresholds ( $r = 0.91$ ). ABR and ASSR thresholds were similarly close to behavioral thresholds but no ABR thresholds could be obtained in profound hearing losses. ASSR-based threshold estimates in young infants provide an accurate prediction of behavioral thresholds for moderate to profound degrees of hearing loss.*

Artículo completo en inglés: [www.sicisalud.com/des/des051/07201000i.htm](http://www.sicisalud.com/des/des051/07201000i.htm)

#### Introducción

La aparición de la técnica de los potenciales evocados auditivos (PEA), que permitió registrar las respuestas al sonido sobre el cuero cabelludo en los seres humanos, hizo posible la audiometría objetiva en poblaciones difíciles de evaluar de otro modo. La más difundida y extensamente utilizada de estas técnicas de PEA es el potencial evocado auditivo del tronco cerebral (PEATC). El uso generalizado de este examen se debe a su naturaleza sólida, independiente del estado de conciencia, al carácter sumamente confiable de la respuesta y a la creciente cantidad de información, aportada por la investigación, en apoyo de su utilización como herramienta respetable de audiometría objetiva. Sin embargo, presenta ciertas limitaciones inherentes

**Participaron en la investigación:** Deidré Stroebel y Emily Groenewald, Department of Communication Pathology, University of Pretoria, Pretoria, Sudáfrica.

#### Resumen

La técnica de los potenciales evocados auditivos (PEA) permite la realización de la audiometría objetiva en los recién nacidos y los lactantes. El instrumento clínico de más reciente aplicación, el potencial evocado auditivo de estado estable (PEAee), está adquiriendo valor como complemento importante del conjunto de pruebas para determinar objetivamente la configuración, el grado y el tipo de hipoacusia, junto con el potencial evocado auditivo del tronco cerebral (PEATC). Este trabajo proporciona un resumen de la aplicación actual de esta técnica como audiometría objetiva para los lactantes, seguido de un informe breve sobre los datos comparados de los umbrales medidos con PEAee, PEATC y audiometría conductual, en lactantes pequeños con alteración de la audición. Se presentan 6 casos, correspondientes a lactantes menores de 6 meses de edad, en quienes se cotejaron 33 umbrales calculados sobre la base de los PEAee con los conductuales y con aquellos de los PEATC obtenidos mediante estimulación con tonos *burst* de 0.5 kHz y *click*. La diferencia entre los umbrales basados en los PEAee y los obtenidos en la prueba conductual fue de  $4 \pm 8$  dB,  $4 \pm 10$  dB,  $0 \pm 8$  dB y  $-4 \pm 5$  dB, en 0.5, 1, 2 y 4 kHz, respectivamente. Se constató elevada correlación entre todos los umbrales de los PEAee y los conductuales ( $r = 0.91$ ). La respuesta umbral de los PEAee y los PEATC se aproximó de modo similar a los umbrales conductuales, pero no fue posible obtener umbral alguno en los PEATC cuando la hipoacusia era profunda. La determinación de los umbrales de audición según los PEAee en los lactantes pequeños anticipa de forma precisa la respuesta a la prueba conductual en casos de hipoacusia moderada o grave.

para estimar los umbrales conductuales. Esas limitaciones incluyen el hecho de que el estímulo de uso más extendido para provocar la respuesta, el *click* de amplio espectro, no es específico para ninguna frecuencia. Aunque se dispone de técnicas con mayor especificidad de frecuencia, como las que utilizan impulsos de tonos puros o tonos *burst*, como estímulo para la determinación de los umbrales, su empleo se vio limitado por las dificultades en la interpretación de la onda, para lo cual se requiere mayor experiencia por parte del médico. Además de este hecho, los PEATC no pueden diferenciar claramente entre la hipoacusia grave o profunda debido a que la intensidad de la estimulación presenta un límite en 95 dB HL. El carácter súbito del estímulo usado condiciona adicionalmente su empleo con parlantes de campo abierto y con otoamplifonos.<sup>1</sup>

Durante los últimos años, otra técnica de PEA, que resultó notablemente promisoría para superar algunas de las limitaciones de los PEATC, fue incorporada a la práctica clínica. El potencial

evocado auditivo de estado estable (PEAee) es provocado por tonos sostenidos o por un estímulo transitorio presentados con suficiente rapidez como para que la respuesta fisiológica se superponga con el estímulo subsiguiente.<sup>2</sup> A diferencia de las respuestas transitorias como las del PEATC, que constituyen la respuesta promediada cerebral frente a un estímulo único, el PEAee representa el modo en el cual el cerebro es estimulado o influido por impulsos con cierta periodicidad.<sup>2</sup>

Este tipo de estímulos continuos, usados para provocar un PEAee, puede aplicarse a intensidad más elevada (> 120 dB) y proporciona mayor especificidad de frecuencia, que semeja estrechamente la estimulación con tonos puros.<sup>3</sup> El empleo de diferentes niveles de modulación de los estímulos permite además la aparición y el registro de múltiples umbrales de los PEAee, a distintas frecuencias, en ambos oídos simultáneamente.<sup>2</sup> Su última ventaja clara es el hecho de que los PEAee pueden detectarse de manera objetiva mediante técnicas estadísticas comprobadas, que permiten distinguir si la tasa de estimulación a la frecuencia de prueba difiere significativamente de la actividad eléctrica de fondo.<sup>2</sup> El continuo aporte de la investigación acerca de los PEAee contribuye a establecer esta técnica como instrumento complementario importante del conjunto de pruebas para determinar la curva, el grado y el tipo de hipoacusia.

Existen una cantidad de informes que demostraron que los umbrales de los PEAee se correlacionan en gran medida con aquellos conductuales en adultos y en niños, con coeficientes de correlación que oscilan entre 0.54 y 0.99.<sup>3,5-9</sup> Sin embargo, hay una variabilidad persistente entre los trabajos, respecto de la precisión de la estimación de los umbrales conductuales mediante los PEAee, ya que se notificaron diferencias que varían entre  $3 \pm 6$  dB y  $56 \pm 12$  dB.<sup>10-12</sup> Tal variabilidad puede atribuirse a numerosas razones, las más importantes de las cuales incluyen el grado de hipoacusia, la frecuencia de prueba y la edad a la cual se realiza la evaluación.

El grado de hipoacusia afecta notablemente la precisión del cálculo de los umbrales conductuales según los PEAee. A mayor intensidad, las respuestas pueden adquirirse aceptablemente rápido, incluso en los sujetos con pérdida de audición. Este hecho se atribuye al fenómeno de reclutamiento y permite determinar una respuesta cercana al umbral en los individuos con hipoacusia neurosensorial.<sup>4</sup> Por este motivo, en la hipoacusia de mayor gravedad los umbrales fisiológicos de los PEAee se aproximan más a aquellos conductuales que en los grados de hipoacusia menos grave.<sup>3,10</sup> Cuando la hipoacusia es profunda, la respuesta umbral de los PEAee casi nunca requiere algún factor de corrección para calcular los umbrales conductuales.<sup>3,13</sup> No obstante, se demostró la presencia de respuestas falsas cuando se realizó estimulación, en casos de hipoacusia profunda, debido a solapamiento en versiones anteriores del programa informático de los equipos de PEAee.<sup>14,15</sup> El empleo de una tasa de conversión de la señal analógica a digital que no sea un submúltiplo entero de la frecuencia portadora o el uso de un estímulo cuyo espectro de frecuencia no represente un "alias" de las frecuencias de la respuesta, son opciones actuales para evitar las respuestas falsas con la estimulación de mayor intensidad.<sup>16</sup>

La evaluación de los grados menores de hipoacusia o de la audición normal con los PEAee es considerablemente más variable que aquella de la hipoacusia profunda. En consecuencia, se sugiere cautela al interpretar los umbrales de los PEAee en las personas con audición normal, con hipoacusia leve o hipoacusia leve a moderada, ya que la diferenciación de estas situaciones no es clara.<sup>9,17-19</sup> Para evitar tal imprecisión se propusieron las técnicas que consideran el umbral promedio de los PEAee entre todas las frecuencias como medio para lograr un cálculo menos variable de la audición conductual.<sup>9,19</sup> También se sugirió el empleo de los PEATC para determinar los umbrales conductuales en poblaciones en las cuales se anticipa que la incidencia de audición normal sea elevada.<sup>20</sup>

Se demostró que la curva de la hipoacusia tiene poco efecto sobre la precisión del cálculo de los umbrales conductuales

**Tabla 1.** Umbrales informados en los PEAee de lactantes con audición normal.

Estudio	Edad	500 Hz	1 000 Hz	2 000 Hz	4 000 Hz
Rance y Tomlin <sup>32</sup>	6 semanas	40 ± 7			32 ± 8
Luts y col. <sup>33</sup>	< 3 meses	31 ± 10	26 ± 10	26 ± 10	31 ± 9
Swanepoel y Steyn <sup>25</sup>	3 - 8 semanas	37 ± 8	34 ± 10	34 ± 11	30 ± 11
Cone-Wesson y col. <sup>30</sup>	< 1 año	34 ± 8	25 ± 10	21 ± 10	31 ± 12
Lins y col. <sup>11</sup>	1-10 meses	34 ± 13	20 ± 10	18 ± 8	24 ± 10

mediante PEAee, que puede, en verdad, ser mayor en ciertos casos de hipoacusia de pendiente abrupta que cuando se realizan los PEATC.<sup>12,21</sup> A diferencia de lo que ocurre en el trazado del audiograma, la frecuencia evaluada posee efecto significativo sobre la precisión de los PEAee.<sup>22</sup> Algunos informes mostraron que las amplitudes son mayores para las frecuencias intermedias (1 000 a 2 000 Hz) que para aquellas superiores o inferiores.<sup>23</sup> Este hallazgo es especialmente notable a 500 Hz, frecuencia a la cual se documentó de modo reiterado, una correlación significativamente menor con los umbrales.<sup>3,5,9,22</sup> Las razones para explicar las amplitudes disminuidas incluyen la maduración más lenta de la audición para las frecuencias bajas en los lactantes pequeños y el *jitter* intrínseco de la respuesta a 500 Hz, debido a que la asincronía neuronal disminuye la suma temporal de las respuestas.<sup>5,24</sup>

Los umbrales de los PEAee son más altos en los lactantes que en los niños y los adultos, lo que indica su descenso durante el primer año de vida.<sup>2</sup> John y col.<sup>25</sup> afirmaron que dichos umbrales, especialmente a 500 Hz, se encuentran significativamente más elevados en los recién nacidos y recomendaron su utilización solamente en los lactantes mayores de 1 a 3 meses de edad, mientras que los PEATC con tonos *burst* pueden ser más confiables en las etapas más tempranas de la vida. También recientemente, Rance y Tomlin<sup>26</sup> comunicaron que los umbrales según los PEAee en los lactantes disminuyen aproximadamente 10 dB, en promedio, entre el nacimiento y las 6 semanas de edad, y que aún no se alcanzó la maduración en la sexta semana. En la tabla 1 se resumen las estimaciones notificadas en lactantes con audición normal. Si se consideran como límite superior los valores iguales a 2 desviaciones estándar, se observa un nivel en aproximadamente 50 dB a 55 dB para las distintas frecuencias, al cual deberían estar presentes del 90% al 95% de los umbrales en los lactantes sin déficit auditivo. A medida que los lactantes maduran, los umbrales descienden paralelamente, en especial durante los 3 primeros meses de vida.<sup>25,26</sup>

Sin embargo, los informes sobre la determinación de los PEAee en lactantes hipoacúsicos son más escasos.<sup>27</sup> Se carece aún de comparaciones detalladas entre los umbrales de los PEAee y los PEATC en lactantes pequeños con hipoacusia, con seguimiento posterior con audiometría conductual. Por estas razones, el estudio que se presenta a continuación describe la adquisición de los umbrales mediante PEAee y PEATC en lactantes pequeños, y los compara con los umbrales conductuales, obtenidos una vez que los niños alcanzaron la madurez suficiente para proporcionar respuestas confiables.

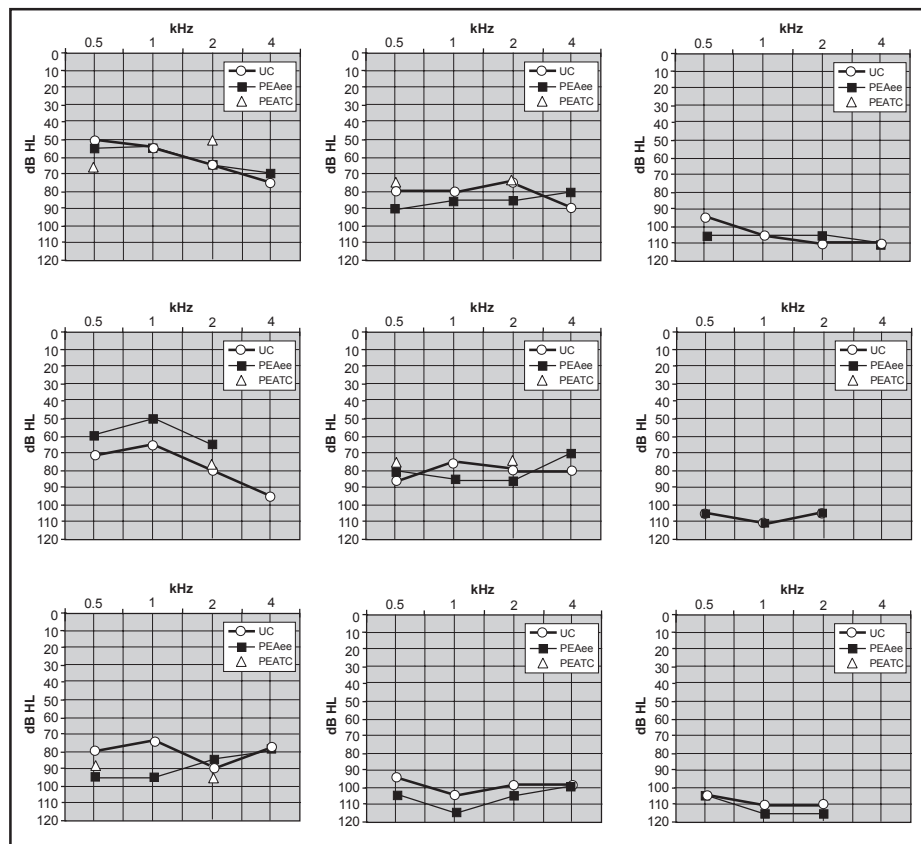
### Materiales y métodos

El Comité de Revisión Institucional de la Universidad de Pretoria aprobó este proyecto antes de la obtención de cualquier dato, para garantizar que los procedimientos a seguir respetaran los principios éticos especificados por la Declaración de Helsinki de 1975 y revisados en 1983.

### Sujetos

Se estudió una muestra de 6 lactantes hipoacúsicos (9 oídos), con edades entre 3 y 6 meses. El déficit auditivo osciló entre grados moderado y profundo. Se realizó un conjunto de pruebas a todos los niños, que incluyó examen con otoscopio, timpanometría, PEATC y PEAee. Una vez que los niños tuvieron edad suficiente como para proporcionar respuestas confiables, también se realizó una audiometría conductual. En ninguno de los participantes hubo pruebas de disfunción del oído medio, de acuerdo con el timpanograma, ni de actividad de las células

Figura 1. Umbrales según los PEAAe, los PEATC y conductuales (UC) en trazados audiométricos.



Los umbrales de los PEAAe representan la estimación acorde con la fórmula de regresión; los umbrales de los PEATC de *click* se grafican para los 2 kHz.

ciliadas externas, medida con las otoemisiones acústicas por producto de distorsión (DPOAE, por su sigla en inglés). Ambas clases de PEA, de tronco cerebral y de estado estable, se registraron luego de que los lactantes fueran alimentados por alguno de sus padres y durante el sueño natural. Cuando se requirió sedación, se usó hidrato de cloral y personal de enfermería pediátrica controló la saturación de oxígeno, la frecuencia respiratoria y la frecuencia cardíaca durante todo el procedimiento.

### Estímulo

Los PEATC fueron provocados con un estímulo acústico de tipo *click* de 100  $\mu$ seg, presentado a una periodicidad de 33.3/seg, mediante audífonos internos TIP 50, y a intensidad máxima de 90 dB, en nivel de audición normal (nHL, por su sigla en inglés). También se presentó un estímulo de tonos *burst* a 500 Hz, con ciclo 2-1-2 (*Blackman ramping*), a una periodicidad de 39.1/seg. El nHL para el estímulo a *click* se estableció mediante la evaluación de un grupo de 20 adultos con audición normal.

Para adquirir los PEAAe se utilizaron tonos de 0.5, 1, 2 y 4 kHz, modulados en frecuencia y amplitud con diferencia relativa de fase AM/FM de 0°. La modulación de la frecuencia correspondió al 10%, y la de la amplitud al 100%, para los tonos entre los 74 Hz y los 95 Hz (500/74, 1 000/81, 2 000/88 y 4 000/95 Hz), de acuerdo con las preespecificaciones del equipo GSI Audera. Se usó mayor profundidad de modulación por encima de los 70 Hz para asegurar que las respuestas en los niños bajo sedación pudieran registrarse sin interferencia del estado de conciencia del lactante.<sup>28</sup> Se presentó una única frecuencia modulada portadora en cada prueba, a través de audífonos internos TIP50, calibrados en HL. Cada frecuencia empleada como estímulo se calibró por separado mediante tonos puros, según las recomendaciones de la AS 1591.2. Todas las mediciones se realizaron con un

anализador Larson Davis 824, conectado a un oído artificial IEC 318. La máxima intensidad de estimulación correspondió al intervalo entre los 120 y los 128 dB HL, según la frecuencia portadora.

Los umbrales conductuales se determinaron con tonos puros de 0.5, 1, 2 y 4 kHz, mediante audífonos TDH 49, calibrados en dB HL.

### Registros

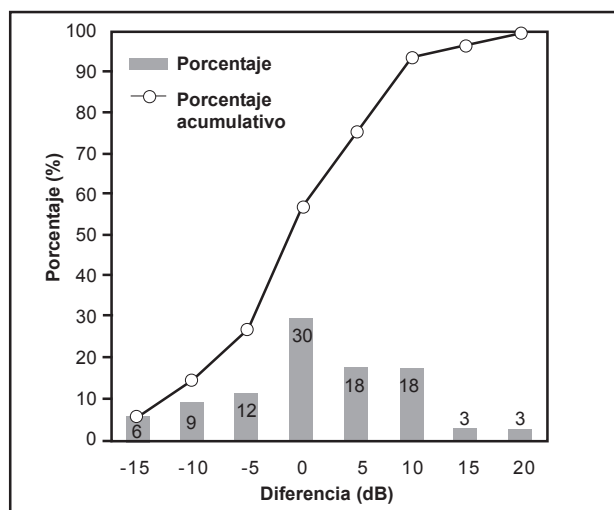
Todos los trazados electrofisiológicos se registraron en una habitación con aislamiento acústico, mientras que los umbrales conductuales se obtuvieron en una cabina insonorizada. Los PEATC y los PEAAe se realizaron el mismo día.

Para el registro de los PEATC se fijaron electrodos de disco de Ag/AgCl con pasta conductora al cuero cabelludo, en el punto Fz (activo), sobre la mastoides homolateral al oído estimulado (referencia) y en el punto Fpz (tierra). Los valores de la impedancia entre los electrodos se mantuvieron por debajo de 5 kOhm. La actividad bioeléctrica fue amplificada con ganancia de 150 000; se utilizó un filtro analógico con un ancho de banda entre 100 y 3 000 Hz para los PEATC a *click*, y entre 30 y 1 500 Hz para aquellos con tonos *burst*. Se promediaron 1 200 trazados como mínimo durante cada prueba, según la proporción señal/ruido. Se utilizó

un procedimiento de búsqueda del umbral con aumentos de 10 dB y descensos de 5 dB. Los resultados se repitieron para los niveles de respuesta mínimo y cercano al mínimo; el mínimo nivel de respuesta se definió como la menor intensidad con la cual era posible observar una onda V reproducible. Solamente se admitió la ausencia de respuesta en los PEATC cuando luego de 3 pruebas con la máxima intensidad (90 dB nHL) no era posible obtener ninguna onda reproducible.

En todos los estudios de PEAAe se usó la misma colocación de los electrodos que para los PEATC. Antes de comenzar con la actividad de registro real del EEG, se ensayó una secuencia inicial de 8 muestras. Por cada examen se grabó un máximo de 64 muestras, de 96 segundos de duración (1.5 seg/muestra). El registro de esa cantidad de muestras como máximo correspondió al valor predeterminado del equipo Audera y también permitió obtener información clínica de manera eficiente en relación con el tiempo. La adquisición de datos se detuvo cuando se alcanzó un valor de probabilidad prefijado de  $p < 0.01$  o cuando, luego de 64 muestras, no pudo alcanzarse un valor probabilístico estadísticamente significativo. La presencia de respuesta se determinó con el empleo de la medida denominada coherencia de fase al cuadrado (*phase coherence squared*, PC<sup>2</sup>).<sup>13</sup> El umbral de los PEAAe se definió como la menor intensidad a la cual se consideró que una prueba ponía de manifiesto una respuesta, 5 dB por debajo de la cual se provocaba respuesta aleatoria. Se utilizó el procedimiento de búsqueda del umbral con aumentos de 10 dB y descensos de 5 dB. En caso de no medirse ninguna respuesta con las máximas intensidades, se realizaron 2 pruebas adicionales de 64 muestras para confirmar la situación de falta de respuesta. Posteriormente, se calcularon los umbrales auditivos a partir de aquellos medidos con los PEAAe, según análisis de regresión descritos por Rance y col.<sup>10</sup> e incorporados

**Figura 2.** Distribución de las diferencias entre los umbrales basados en los PEAEe y los conductuales.



en el programa informático del equipo Audera. Se demostró que dichos análisis son suficientemente confiables para los lactantes con umbrales de audición de 60 dB o más y, por consiguiente, serían aplicables al presente grupo en estudio.<sup>29</sup>

Para obtener los umbrales conductuales se utilizaron la audiometría por refuerzo visual (VRA, por su sigla en inglés) o la audiometría de juego en un entorno de campo libre, una vez que los niños tenían edad suficiente para cooperar. La edad de los participantes osciló entre los 7 y los 9 meses en el momento en que se realizaron dichos estudios. Se usó un audiómetro GSI 61 para presentar los tonos, de acuerdo con un procedimiento de búsqueda del umbral con descenso cada 10 dB y ascenso de 5 dB.

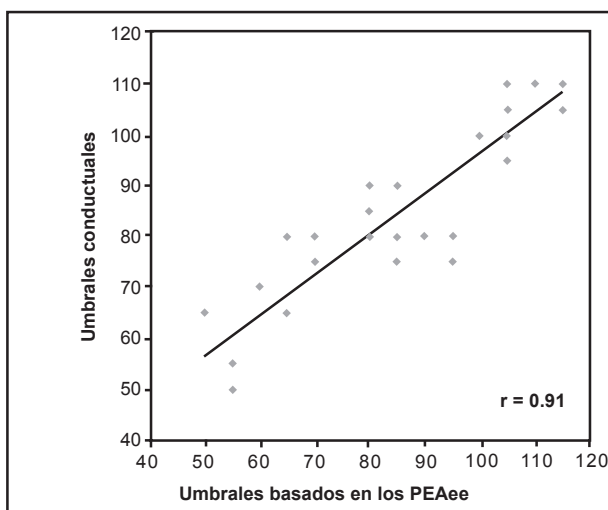
### Resultados

Se obtuvieron datos confiables acerca de 9 oídos de la muestra evaluada (33 umbrales de los PEAEe y conductuales). Toda la información sobre los umbrales se presenta en la figura 1. En 4 de los 9 casos no pudieron obtenerse los umbrales mediante los PEATC debido a que los umbrales auditivos reales se encontraban por encima del nivel máximo de estimulación empleada en dicha técnica.

En la figura 2 se grafica la distribución de las diferencias entre los umbrales calculados sobre la base de los PEAEe y los conductuales. Los primeros se encontraron dentro de los 10 dB de los umbrales conductuales reales en el 87% de los casos, y dentro de los 5 dB en el 60% de las situaciones. La diferencia entre ambos tipos de umbrales mencionados osciló entre -15 dB y 20 dB. Sin embargo, solamente el 27% de los umbrales estimados mediante los PEAEe fueron inferiores a los conductuales. La diferencia promedio entre ambas técnicas correspondió a  $4 \pm 8$  dB,  $4 \pm 10$  dB,  $0 \pm 8$  dB y  $-4 \pm 5$  dB a los 0.5, 1, 2 y 4 kHz, respectivamente. Al comparar las 33 estimaciones del umbral mediante los PEAEe con los conductuales reales, la diferencia promedio fue de  $1 \pm 8$  dB.

Los umbrales de los PEATC se obtuvieron solamente en 5 casos debido a que el déficit auditivo era demasiado grave en las otras ocasiones como para obtener alguna respuesta. En cuatro casos en los cuales no hubo respuesta en los PEATC de tonos *burst* a 0.5 kHz a la máxima intensidad fue posible obtener los umbrales basados en los PEAEe y los conductuales entre 95 dB y 105 dB. En los mismos cuatro casos, en que tampoco fue posible determinar los umbrales según los PEATC a *clic*, se constató respuesta conductual y en los PEAEe a 2 kHz y, en dos de las situaciones, a 4 kHz. El cálculo de los umbrales conductuales en base a los PEATC de tonos *burst* se encontró dentro de los 15 dB o menos en los cinco casos citados. Los obtenidos con el estímulo a *clic* se encontraron dentro de un margen de 5 dB de

**Figura 3.** Correlación entre la estimación de los umbrales basados en los PEAEe y los conductuales (n = 33).



los conductuales a 2 kHz, excepto en una instancia en la cual la diferencia fue de 15 dB. Los umbrales de los PEATC y de los PEAEe difirieron de 0 a 15 dB entre sí.

La figura 3 muestra la correlación entre todos los umbrales calculados según los PEAEe y los conductuales. De acuerdo con el índice de correlación de Pearson, los primeros mostraron elevada correlación con los segundos ( $r = 0.91$ ). Al considerar cada frecuencia individualmente hubo también importante grado de correlación entre todas ellas, que varió entre 0.91 y 0.96.

### Discusión

Los resultados de este estudio sugieren que en los lactantes pequeños con hipoacusia existe correlación sólida para los umbrales de los PEAEe, calculados según los análisis de regresión lineal informados por Rance y col.<sup>13</sup> e incorporados actualmente en el sistema informático del equipo Audera. Dichos umbrales, obtenidos mediante PEAEe a 2 kHz, fueron también muy similares a los resultados de los PEATC de tonos *burst* a 0.5 kHz y de los PEATC a *clic*. Sin embargo, la técnica de los PEAEe mostró ventajas significativas sobre los PEATC al proporcionar información de los umbrales a intensidades superiores al estímulo máximo posible con estos últimos, en cuatro de los nueve casos. En tres instancias notificadas en el presente trabajo no fue posible obtener respuesta umbral mediante los PEATC a 4 kHz. En dos de esos casos tampoco se observaron umbrales conductuales y en el tercero se los obtuvo a 95 dB.

Hallazgos similares, referidos a la ventaja del nivel de estimulación, fueron comunicados previamente en niños de mayor edad.<sup>1,3,10</sup> Dichos estudios demostraron la posibilidad de registrar los umbrales mediante PEAEe en presencia de niveles profundos de hipoacusia, cuando no se logró obtener sobre la base de los PEATC. Sin embargo, se plantearon dudas acerca de esos hallazgos iniciales debido a la notificación de respuestas falsas al usar intensidades elevadas, a causa del fenómeno de *aliasing*.<sup>14,15</sup> La actualización de los programas informáticos ha tenido en cuenta este problema, y los resultados presentados aquí confirman las ventajas de la estimulación con niveles entre 90 y 120 dB empleada en los PEAEe, para los grados profundos de hipoacusia. Rance y col.<sup>10</sup> informaron que la detección de umbrales mediante PEAEe, en ausencia de respuesta a los PEATC a *clic*, constituyó un factor de predicción significativo del beneficio de la amplificación. Cuando no hubo respuesta a los PEAEe se constató muy poca ganancia con la amplificación, mientras que la presencia de respuesta anticipó su beneficio.<sup>10</sup>

La diferencia en la medición entre los umbrales de los PEAEe y los conductuales fue levemente menor en el presente estudio

que la informada recientemente para los umbrales con PEAAe de múltiple estímulo dicótico en lactantes pequeños.<sup>27</sup> En este trabajo, el cálculo de los umbrales mediante PEAAe se encontró dentro de los 10 dB de los conductuales en el 87% de los casos, en comparación con los 15 dB notificados en el 83% de las evaluaciones realizadas por Luts y col.<sup>27</sup> Es posible atribuir esta pequeña diferencia al hecho de que la mayoría de los sujetos en el trabajo de estos últimos autores tenían menos de 5 semanas de edad,<sup>27</sup> comparados con los lactantes entre 3 y 6 meses incluidos en el presente estudio. Algunos informes afirman que los umbrales de los PEAAe son mayores en los lactantes menores de 3 meses.<sup>25,26</sup> Además, una cantidad de lactantes de la cohorte presentada por Luts y col.<sup>27</sup> tenían audición normal, mientras que en el trabajo presentado todos los casos sufrían hipoacusia moderada a profunda. Diversos artículos señalaron que los umbrales de los PEAAe en los sujetos con audición normal son más altos, comparados con aquellos en individuos con hipoacusia, debido al reclutamiento fisiológico.<sup>2,22</sup> Este hecho, en consecuencia, disminuye levemente la precisión de la estimación de los umbrales conductuales.

En el presente trabajo hubo alto grado de correlación (0.91-0.96) entre los umbrales basados en los PEAAe y los conductuales, para todas las frecuencias. Los valores fueron similares a los previamente informados en lactantes pequeños

con hipoacusia moderada a grave.<sup>29</sup> Sin embargo, se informó que el cálculo de los umbrales conductuales inferiores a los 60 dB es muy diferente entre los lactantes y los adultos.<sup>9,29</sup> La precisión de las estimaciones disminuye para tales hipoacusias de grado leve, en tal medida que la distinción entre la audición normal y el déficit auditivo leve, o leve a moderado, es prácticamente imposible.<sup>9,18,29</sup>

### Conclusión

Estos resultados confirman que el cálculo de los umbrales basados en los PEAAe de frecuencias únicas mediante la fórmula de regresión propuesta por Rance y col.<sup>13</sup> anticipa de manera precisa los umbrales conductuales en lactantes pequeños, entre 3 y 6 meses de edad, con hipoacusia moderada a profunda. Sin embargo, la determinación de la respuesta umbral en lactantes de menor edad, con audición normal o con grado leve de hipoacusia puede resultar menos precisa.<sup>26,29</sup> Los umbrales en los PEATC y los PEAAe fueron muy similares, pero los últimos demostraron mayor utilidad clínica como audiometría objetiva con especificidad de frecuencia, debido al rango más amplio de estimulación efectiva para evaluar los déficit auditivos profundos.

Los autores no manifiestan «conflictos de interés».

### Bibliografía

- Picton TW, Dimitrijevic A, Perez-Abalo M, Van Roon P. Estimating audiometric thresholds using auditory steady-state responses. *J Am Acad Audiol* 16:140-56, 2005.
- Jewet D, Williston J. Auditory evoked far fields averaged from the scalp of humans. *Brain* 94:681-96, 1971.
- Swanepoel D, Hugo R. Estimations of auditory sensitivity for young cochlear implant candidates using the ASSR: preliminary results. *Int J Audiol* 43:377-82, 2004.
- Picton TW, John MS, Dimitrijevic A, Purcell D. Human auditory steady-state responses. *Int J Audiol* 42:177-219, 2003.
- Swanepoel D, Hugo R, Roode R. Auditory steady state response thresholds of children with severe to profound hearing loss. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 130:531-35, 2004.
- Lins OG, Picton TW. Auditory steady-state responses to multiple simultaneous stimuli. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 96:420-32, 1995.
- Galambos R, Makeig S, Talmachoff PJ. A 40-Hz auditory potential recorded from the human scalp. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 78:2643-47, 1981.
- Kilényi P, Shea SL. Middle-latency and 40Hz auditory evoked responses in normal-hearing subjects: clicks and 500-Hz thresholds. *J Speech Hear Res* 29:20-28, 1986.
- Lins OG, Picton PE, Picton TW, Champagne SC, Durieux-Smith A. Auditory steady-state responses to tones amplitude-modulated at 80-110 Hz. *J Acoust Soc Am* 97:3051-63, 1995.
- Rance G, Rickards FW, Cohen LT, De Vidi S, Clark GM. The automated prediction of hearing thresholds in sleeping subjects using auditory steady-state evoked potentials. *Ear Hear* 16:499-507, 1995.
- Lins OG, Picton TW, Boucher BL, Durieux-Smith A, Champagne SC, Moran LM, Perez-Abalo MC, Martin V, Savio G. Frequency-specific audiometry using steady-state responses. *Ear Hear* 17:81-96, 1996.
- Herdman AT, Stapells DR. Thresholds determined using the monotic and dichotic multiple auditory steady-state response technique in normal-hearing subjects. *Scand Audiol* 30:41-9, 2001.
- Perez-Abalo MC, Savio G, Torres A, Martin V, Rodriguez E, Galan L. Steady state responses to multiple amplitude modulated tones: an optimized method to test frequency specific thresholds in hearing impaired children and normal subjects. *Ear Hear* 22:200-11, 2001.
- Luts H, Wouters J. Comparison of MASTER and AUDERA for measurement of auditory steady-state responses. *Int J Audiol* 44:244-53, 2005.
- Dimitrijevic A, John MS, Van Roon P, Purcell DW, Adamonist J, Ostroff J, Nedzelski JM, Picton TW. Estimating the audiogram using multiple auditory steady-state responses. *J Am Acad Audiol* 13:205-24, 2002.
- Herdman AT, Stapells DR. Auditory steady state response thresholds of adults with sensorineural hearing impairment. *Int J Audiol* 42:237-48, 2003.
- Swanepoel D, Erasmus H. Auditory steady-state responses for estimating moderate hearing loss. *Eur Arch Otolaryngol* (in review).
- Rance G, Dowell RC, Rickards FW, Beer DE, Clark GM. Steady state evoked potential and behavioral hearing thresholds in a group of children with absent click evoked auditory brainstem response. *Ear Hear* 19:48-61, 1998.

- Savio G, Cardenas J, Perez-Abalo M, Gonzales A, Valdes J. The low and high frequency auditory steady state response mature at different rates. *Audiol Neurootol* 6:279-87, 2001.
- Vander Werff KR, Brown CJ. Effect of audiometric configuration on threshold and suprathreshold auditory steady-state responses. *Ear Hear* 26:310-26, 2005.
- Gorga MP, Neely ST, Hoover BM, Dierking DM, Beauchaine KL, Manning C. Determining the upper limits of stimulation for auditory steady-state response measurements. *Ear Hear* 23:106-17, 2004.
- Small SA, Stapells DR. Artifactual responses when recording auditory steady-state responses. *Ear Hear* 25:611-23, 2004.
- Picton TW, John MS. Avoiding electromagnetic artifacts when recording auditory steady-state responses. *J Am Acad Audiol* 15:541-54, 2004.
- Rance G, Rickards F. Prediction of hearing thresholds in infants using auditory steady-state evoked potentials. *J Am Acad Audiol* 13:236-45, 2002.
- Swanepoel D, Steyn K. Short report: Establishing normal hearing for infants with the auditory steady-state response. *S Afr J Commun Disord* 52:36-9, 2005.
- Scherf F, Broxk J, Wuyts FL, Van de Heyning PH. The ASSR: Clinical application in normal hearing and hearing-impaired infants and adults, comparison with the click-evoked ABR and pure-tone audiometry. *Int J Audiol* 45:281-6, 2006.
- Johnson TA, Brown CJ. Threshold prediction using the auditory steady-state response and the tone burst auditory brain stem response: a within-subject comparison. *Ear Hear* 26:559-76, 2005.
- Schmullian DL, Swanepoel D, Hugo R. Predicting pure-tone thresholds with dichotic multiple frequency auditory steady state responses. *J Am Acad Audiol* 16:5-17, 2005.
- John MS, Dimitrijevic A, Van Roon P, Picton TW. Multiple auditory steady-state responses to AM and FM stimuli. *Audiol Neurootol* 6:12-27, 2001.
- Cone-Wesson B, Parker J, Swiderski N, Rickards F. Full-term and premature neonates. *J Am Acad Audiol* 13:260-69, 2002.
- John MS, Brown DK, Muir PJ, Picton TW. Recording auditory steady-state responses in young infants. *Ear Hear* 25:539-53, 2004.
- Rance G, Tomlin D. Maturation of auditory steady-state responses in normal babies. *Ear Hear* 27:20-29, 2006.
- Luts H, Desloovere C, Wouters J. Clinical applications of dichotic multiple-stimulus auditory steady-state responses in high-risk newborns and young children. *Audiol Neurootol* 11:24-37, 2006.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2007



Más información en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com):  
dirección de correspondencia, otros datos del autor,  
especialidades en que se clasifica y full text.

## 2 - Tos Ferina en la Infancia: Revisión de las Estrategias para la Prevención

Nicholas Wood, Columnista Experto

Sociedad Iberoamericana de Información Científica

**Función que desempeña:** Clinical fellow. Vaccination National Centre for Immunisation Research and Surveillance, The Children's Hospital at Westmead, Westmead, Australia

**Otro trabajo de su autoría:** Wood N, Isaacs D. Monitoring vaccine reactions in Australia. *Med J Aust* 184(150), 2006

**Página del autor:** [www.siicsalud.com/dato/dat052/07528000a.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat052/07528000a.htm)

(\*) Artículo breve escrito por el autor para Trabajos Distinguidos edición en papel.



El artículo amplio escrito por el autor para SIIC En Internet. se edita en: [www.siicsalud.com/dato/dat052/07528000.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat052/07528000.htm)

### Abstract

*Infants under 6 months of age, have the highest rates of pertussis infection and the highest morbidity and mortality from pertussis, but are too young to be protected by current vaccination schedules. In countries with well-developed childhood pertussis immunisation programs, adults and adolescents are now the primary sources of infection for infants. Immunity following a primary course of pertussis vaccine wanes after 5-10 years. This paper reviews the changing epidemiology of pertussis in developed countries and compares potential strategies to prevent pertussis infection in infants. Universal adult/adolescent vaccination probably would prevent most disease but is challenging because of cost and implementation problems; "cocoon" strategies targeting parents and other close contacts of new babies are less costly and have potential advantages for implementation but have not been instituted at population level in any country. Earlier infant vaccination, is also problematic as the few studies of pertussis vaccination in the newborn show that although antibody levels rise earlier, they do not persist well at 7-12 months compared to current schedules and no acellular pertussis vaccine trials in pregnant women have been conducted. Additional trial data and formal evaluation of cost-effectiveness is needed before any strategy can be clearly preferred.*

Artículo completo en inglés: [www.siicsalud.com/des/des052/07528000i.htm](http://www.siicsalud.com/des/des052/07528000i.htm)

### Antecedentes

*Bordetella pertussis* provoca la tos ferina y es un patógeno exclusivo de los seres humanos.<sup>1</sup> La eliminación de la enfermedad por la vacunación debería ser posible, aunque se demostró que es difícil de lograr. Poco después de la introducción de las vacunas de células enteras de *B. pertussis* en los países industrializados, a partir de la década de 1940, se observó una marcada disminución de la enfermedad.<sup>1</sup> Sin embargo, en muchos países industrializados actualmente se observa un resurgimiento de la tos ferina, a pesar de la implementación de programas de vacunación universal con alta aceptación. Por ejemplo, hubo un incremento en las notificaciones de casos en la última década en los EE.UU., Francia, Canadá y Australia, especialmente entre adolescentes y adultos.<sup>2-5</sup> *Bordetella pertussis* es un patógeno muy infectivo, se disemina por las gotitas respiratorias y provoca epidemias cada 3 o 4 años. Pocos adultos y niños de mayor edad presentan los síntomas clásicos de tos ferina, lo que lleva a demoras diagnósticas y la consiguiente posibilidad de transmitir la infección durante semanas.<sup>1</sup>

En los países con programas de inmunización bien implementados, la tos ferina constituye actualmente un

### Resumen

Los lactantes menores de 6 meses tienen las tasas más elevadas de infección por *Bordetella pertussis* y la morbimortalidad más alta secundaria a la enfermedad, pero son demasiado pequeños para estar protegidos por los esquemas de vacunación actuales. En los países con programas de inmunización bien establecidos contra la tos ferina en la infancia, la principal fuente de infección para los lactantes son los adultos y adolescentes. La inmunidad luego de un curso primario de vacunación contra la tos ferina disminuye después de 5 a 10 años. Este artículo reseña la epidemiología cambiante de la tos ferina en los países desarrollados y compara las estrategias potenciales para evitar la infección por *B. pertussis* en los lactantes. La vacunación universal de adultos y adolescentes probablemente evite en mayor medida los casos de enfermedad, pero está limitada por los costos y las dificultades en la implementación. Las estrategias de vacunación selectivas dirigidas a los padres y otros contactos cercanos de los bebés son menos costosas y tienen ventajas potenciales en cuanto a la implementación; aunque no se instituyeron a nivel poblacional en ningún país. La inmunización más temprana en los lactantes también es difícil ya que los pocos estudios sobre vacunación en los recién nacidos mostraron que si bien los niveles de anticuerpos ascienden más rápidamente, no son tan persistentes a los 7 a 12 meses en comparación con los esquemas actuales; no se realizaron ensayos sobre la inmunización con la vacuna acelular en embarazadas. Es necesario contar con datos adicionales y una evaluación formal de la costo-efectividad antes de establecer la preferencia de una estrategia sobre otra.

problema en dos grupos etarios: los mayores de 10 años y los menores de 5 meses.<sup>3,6,7</sup> El primer grupo corresponde generalmente a los nacidos en un período de baja cobertura de inmunización y a aquellos vacunados cuya susceptibilidad se exacerbó por una disminución en la inmunidad. Los lactantes menores de 5 meses son demasiado pequeños, según la mayoría de los esquemas de vacunación, como para haber recibido dos o más dosis de la vacuna acelular contra *B. pertussis*, difteria y tétanos (PaDT). La infección en los pacientes de menor edad es un motivo de preocupación debido a que los lactantes tienen mayor probabilidad de presentar enfermedad grave, con hospitalización o muerte. La causa más común de muerte en los lactantes es la neumonía por *B. pertussis*, a veces complicada con apnea, convulsiones y encefalopatía.<sup>8,9</sup>

En esta reseña se analizan los cambios en la epidemiología de la tos ferina y se identifican y comparan las posibles estrategias para evitar la infección por *B. pertussis* en los lactantes en este contexto epidemiológico.

### Cambio en la epidemiología de la tos ferina

El resurgimiento de la tos ferina fue bien documentado en muchos países industrializados.<sup>5-7,10,11</sup> Una revisión de la *Global Pertussis Initiative* (Plan Mundial sobre la Tos Ferina)<sup>11</sup> demostró que el incremento en los casos de tos ferina en los lactantes, adolescentes y adultos se produjo a pesar del aparente subregistro en diversos niveles. El espectro de la epidemiología actual de la tos ferina por región se resume seguidamente.

Participaron en la investigación: Peter McIntyre, National Centre for Immunisation Research and Surveillance, Westmead; Elizabeth Elliot, The University of Sydney, Sydney, Australia.

**Tabla 1:** Tasas de hospitalización por tos convulsa en lactantes menores de un año en diversos países industrializados.

País	Año	Tasa de hospitalización en menores de 1 año (por 100 000 personas)	Fuente
EE.UU.	1990-1999	30.8	Tanaka y col. <sup>6</sup>
Cataluña, España	1997-2001	118	Moraga y col. <sup>25</sup>
Dinamarca	1996-1996	194 (0-5 meses) 53.5 (6-23 meses)	Hviid y col. <sup>16</sup>
	1998-2001	278.6 (0-5 meses) 12.6 (6-23 meses)	
Canadá	1989-2000	182.7	Galanis y col. <sup>21</sup>
	1990-1998	270	Ntezeyabo y col. <sup>4</sup>
Australia	1998-2000	82	NCIRS y col. <sup>3</sup>
	2001-2002	154	NCIRS y col. <sup>3</sup>
Inglaterra	1995-1997	164 (0-2 meses) 76 (3-5 meses) 17 (6-11 meses)	Van Buynder y col. <sup>26</sup>
Francia	1993-1994	95	Baron y col. <sup>5</sup>
Austria	1996-2003	71.2	Rendi-Wagner y col. <sup>27</sup>

### Australia

Hubo una reducción significativa en las hospitalizaciones debidas a tos ferina en los grupos etarios con tasas más altas de vacunación (5 meses a 9 años), que corresponde a los cambios en los esquemas de vacunación y en la cobertura de vacunación con el tiempo.<sup>3</sup> Sin embargo, la incidencia de internaciones por tos ferina en los menores de 5 meses en Nueva Gales del Sur, el estado más populoso en Australia, permaneció sin cambios.<sup>12</sup> Este patrón también se reflejó en los datos nacionales de la *Australian Paediatric Unit Surveillance* (APSU), que facilitó la vigilancia mensual activa de las hospitalizaciones de los lactantes con tos ferina en 2001 cuando se utilizó exclusivamente la vacuna acelular contra *B. pertussis*.<sup>13</sup> De los 140 casos identificados, aproximadamente la mitad (48%) eran menores de 2 meses y, por ende, no fueron elegibles para recibir cualquier vacuna que contuviese *B. pertussis* según el esquema de vacunación vigente actualmente en Australia. En el 68% de los pacientes en los cuales se identificó una fuente probable de infección, ésta correspondió a un adulto.<sup>13</sup> Los lactantes menores de 2 meses representaron aproximadamente el 30% de los fallecimientos por tos ferina en la década de 1960 y actualmente representan más del 80% de las muertes. Entre 1994 y 2001 se produjeron 5 fallecimientos por tos ferina en Nueva Gales del Sur y todos eran lactantes menores de 4 meses.<sup>12</sup> En el estudio APSU el 18% de los lactantes requirió cuidados intensivos (56% asistencia ventilatoria mecánica) y se informaron 4 muertes, todas en menores de 6 semanas.<sup>13</sup>

### Europa

En Europa también se observaron patrones similares en la incidencia de tos ferina específica por edad. En muchos países las tasas de incidencia más altas se encontraron en los lactantes, aunque las tasas no están en aumento.<sup>9,14,15</sup> Sin embargo, el proyecto de vigilancia financiado por la Comunidad Europea, EUVAC-NET, registró un 115% de incremento en las tasas de incidencia en los niños mayores de 14 años entre 1998 y 2002. De los 32 fallecimientos registrados durante el mismo período, el 87% se produjo en lactantes menores de 6 meses.<sup>14</sup> En Dinamarca se observó un aumento en la incidencia de tos ferina, tanto para las notificaciones como para las hospitalizaciones en los lactantes (0-5 meses), luego de la introducción de la vacuna acelular con toxoide de *B. pertussis* en 1997<sup>16</sup> (tabla 1). Las pruebas provenientes del Reino Unido sugieren que puede haber 3 veces más hospitalizaciones y muertes en los lactantes que las reconocidas.<sup>17</sup> En Francia se encontró un resurgimiento de los casos a comienzos de la década del '90, la mayoría en los lactantes menores de 1 año parcialmente vacunados o no vacunados, con los adultos como fuente principal de infección.<sup>5</sup>

### Norteamérica

En los EE.UU. la incidencia más alta de tos ferina, entre 1997 y 2000, se produjo en los lactantes (aproximadamente 55 por 100 000).<sup>18</sup> Tanaka encontró que la incidencia media anual de tos ferina en los lactantes menores de 4 meses aumentó de 63.4

casos por 100 000 en la década del '80 a 88.7 casos por 100 000 en la década del '90.<sup>6</sup> A partir de 2001-2003 la incidencia anual más alta se observó en los lactantes menores de 6 meses (98.2 por 100 000). Esto fue mucho más elevado que la incidencia anual en los lactantes de entre 6 y 11 meses (12.3 por 100 000).<sup>19</sup> También se documentó un incremento en las tasas de tos ferina en los adolescentes (10 a 19 años), de 5.5 por 100 000 en 2001 a 10.9 por 100 000 en 2003.<sup>19</sup> En

2004, la incidencia de tos ferina en los lactantes menores de 1 año fue de 84 por 100 000 y en los niños de entre 1 y 10 años fue de 18 por 100 000.<sup>20</sup> En Canadá, los lactantes tuvieron las tasas de incidencia más altas y el 89% de los lactantes internados por tos ferina entre 1991 y 2001 en los hospitales nacionales de atención especializada fueron menores de 6 meses.<sup>21</sup> La mayoría de las muertes se produjeron en lactantes menores de 3 meses.<sup>21</sup>

### Africa, Asia, Sudamérica

Los informes recientes sobre la epidemiología de la tos ferina en Asia, Africa y Sudamérica son limitados. Sin embargo, los documentos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) muestran que estos países tienen la carga más alta por enfermedad.<sup>11,22</sup> La estimación de las tasas de tos ferina en estos países es difícil debido a la falta de acceso a los métodos diagnósticos y al posible subdiagnóstico, a las tasas variables de subregistro y al uso de diferentes criterios entre los países. En Brasil no se documentó un aumento en las tasas de tos ferina luego de la introducción de la vacuna contra la tos ferina en la década del '80.<sup>23</sup> En la Argentina no hay estudios epidemiológicos sobre la enfermedad.<sup>24</sup>

En resumen, existe una tendencia mundial a que la tos ferina afecte predominantemente a los adolescentes y adultos y a los lactantes parcialmente vacunados o no vacunados. Las posibles razones se analizan en la próxima sección.

### Explicaciones posibles para el cambio en la epidemiología Duración de la protección y disminución de la inmunidad después de la infección y la vacunación

Los posibles factores contribuyentes para el cambio en la epidemiología de la tos ferina comprenden la disminución de la inmunidad luego de la vacunación en la infancia, con la consiguiente susceptibilidad a la enfermedad durante la adolescencia y las menores oportunidades para la inmunidad de refuerzo debido a la disminución de la circulación de *B. pertussis*.<sup>18,28</sup> Las estimaciones de la duración de la protección después de la vacunación con células enteras de *B. pertussis* oscilan entre 4 y 14 años y, luego de la vacunación con *B. pertussis* acelular (sobre la base de un número limitado de estudios), aproximadamente 5 a 6 años.<sup>28</sup> Sin embargo, estas estimaciones se basan predominantemente en ensayos sobre la eficacia de las vacunas y no hay marcadores serológicos definitivos para la inmunidad protectora. Muchos factores complican la interpretación de los datos serológicos, como los niveles circulantes de *B. pertussis* en la comunidad, las variaciones en el tipo y los esquemas de vacunación y las diferencias en la vigilancia y los métodos de información entre los países.

### Fuentes de infección para los lactantes

Los adultos, especialmente los padres, constituyen la fuente más importante de infección para los lactantes.<sup>29,30</sup> La situación más probable es que los adultos y adolescentes que se infectan

debido a la falta de inmunidad, la pérdida de la inmunidad inducida por la vacunación o la disminución del efecto de la dosis de refuerzo, actúan como reservorios para la infección y la transmiten a los lactantes no vacunados o parcialmente vacunados.<sup>11</sup>

En los EE.UU. en la década del '70 se observó por primera vez que los adultos reemplazaron a los hermanos mayores como la fuente principal de infección por *B. pertussis* en los lactantes.<sup>30</sup> Esto se confirmó en Australia mediante un estudio nacional (APSU). En este estudio, pudo identificarse una fuente presunta de infección en el 60% de 110 lactantes hospitalizados, 68% de los focos de infección fueron los adultos y el 60% los padres.<sup>13</sup> Los padres también se identificaron como fuente de infección en un ensayo realizado en hospitales de Francia.<sup>5</sup> En un estudio sobre transmisión intrahogar, en Brasil, tres de cada cuatro de los menores de 6 meses adquirieron la infección por personas mayores de 11 años y 6 meses.<sup>31</sup> Además de los padres, los abuelos y los trabajadores de la salud también son responsables de la transmisión.<sup>13,29,32,33</sup>

Los lactantes son probablemente vulnerables a la infección debido a que el pasaje transplacentario de los anticuerpos contra *B. pertussis* produce un nivel más bajo de anticuerpos en los niños con respecto a las madres.<sup>34</sup> De los anticuerpos contra *B. pertussis*, el nivel de anticuerpo IgG contra la toxina de *B. pertussis* se correlaciona mejor con la protección, pero no hay un nivel serológico definitivo por encima del cual la protección esté asegurada. Esto hace que la interpretación de los niveles de anticuerpos transplacentarios sea dificultosa.<sup>34</sup> Además, se sabe que muchas parturientas tienen niveles bajos o indetectables de anticuerpos contra *B. pertussis*,<sup>35</sup> a diferencia de las parturientas en la era prevacunación.<sup>36</sup>

#### Polimorfismo de cepas

Se sugirió que *B. pertussis* se adaptó para expresar cepas con pertactina y toxina *pertussis* distintas de las cepas de las vacunas, con la consiguiente reducción en la efectividad de la vacuna, especialmente en los Países Bajos.<sup>37,38</sup> Sin embargo, a pesar de las pruebas sobre el polimorfismo para la pertactina y la toxina *pertussis* en distintos países, no se pudo probar un vínculo directo con los programas de vacunación o su eficacia.<sup>37</sup>

#### Aumento del diagnóstico y la notificación

En los países desarrollados la mejora en las técnicas diagnósticas y en la comunicación de casos produjo un incremento en las tasas de notificación de tos ferina.<sup>11</sup> No obstante, globalmente, el subdiagnóstico, el subinforme y el diagnóstico erróneo provocan una subestimación de la carga real de la enfermedad.<sup>39</sup> En los lactantes, las tasas incrementadas de tos ferina pueden estar relacionadas tanto con los cambios en las estrategias de vacunación y las fuentes de infección como con la disponibilidad de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para el diagnóstico, con un aumento significativo de la sensibilidad con respecto al cultivo. En niños de mayor edad y en los adultos, la utilización de serología incrementó marcadamente la detección de *B. pertussis*, a medida que la presentación tardía hace que otros métodos diagnósticos como el cultivo y la PCR tengan mucha menor probabilidad de dar positivo.

#### Vacunación en la infancia

##### Vacunas contra *B. pertussis*

Las vacunas de fracción entera de tres serotipos de *B. pertussis* (Pe) se elaboraron por primera vez en la década de 1930 y posteriormente se combinaron con los toxoides diftérico y tetánico para su uso masivo en los programas de inmunización.<sup>40</sup> A diferencia de otras vacunas aplicadas en la infancia como la del sarampión, la protección es menos definitiva y el impacto de la vacunación se observa principalmente en la modificación de la enfermedad sintomática más que en la prevención de la infección por *B. pertussis*. Como se señaló anteriormente, la inmunidad se pierde en un período de 4 a 14 años.<sup>1,28</sup>

Las vacunas acelulares contra *B. pertussis* actualmente disponibles (Pa) comprenden hasta 5 antígenos. Todos los fabricantes incluyen la toxina *pertussis* (TP), pero la cantidad y el proceso de inactivación difieren. La TP puede ser el único componente requerido para la protección. Esta presunción se basa en que se demostró la protección con la inmunización de ratones con TP contra la inoculación intracerebral de *B. pertussis* o la provocación por vía respiratoria. Los anticuerpos contra TP protegen contra la enfermedad tanto en ratones como en seres humanos.<sup>34,41</sup> Un segundo componente de la vacuna, la hemaglutinina filamentosa (HAF), es un factor de adherencia para *B. pertussis*. La inmunización con HAF y la adquisición pasiva de anticuerpos contra HAF protegen al ratón contra la provocación respiratoria pero no intracerebral con *B. pertussis*. Todas las vacunas comerciales disponibles actualmente también contienen pertactina (PRN), otro factor de adherencia que es protector en el modelo de provocación respiratoria en el ratón. Los subestudios a partir de los ensayos de eficacia de la vacuna Pa involucraron la TP y la PRN, pero no la HAF, en la protección,<sup>42</sup> y llegaron a la conclusión de que los anticuerpos IgG contra TP y PRN son los mejores sustitutos para la protección.

Los estudios de eficacia en Europa en la década del '80 demostraron una amplia variación entre las vacunas Pe. Para las vacunas Pa, la eficacia rondó el 85%, con un perfil mucho más favorable de efectos adversos.<sup>43</sup> En Australia, Norteamérica y la mayoría de los países de Europa, la PaDT reemplazó a la vacuna de células enteras de *B. pertussis*, difteria, tétanos (PeDT) en el calendario nacional primario de vacunación. En muchos países, los antígenos de *B. pertussis* actualmente están incluidos en las vacunas multivalentes contra difteria, tétanos, hepatitis B, *Haemophilus influenzae* tipo B y poliovirus.

Recientemente se aprobó una vacuna formulada para adultos con bajas dosis de *B. pertussis* acelular, toxoides tetánico y diftérico (PaTD) y se recomendó en diversos países como EE.UU., Australia, Canadá, Francia, Alemania y Suiza para su utilización en adultos y adolescentes. Los datos de eficacia de un ensayo de gran tamaño en los EE.UU. estimaron que la protección de la vacuna para la enfermedad sintomática confirmada por cultivos o PCR es del 92%, aunque la protección contra la enfermedad menos grave es probablemente de sólo el 50%-60%.<sup>44</sup>

#### Esquemas de vacunación contra tos ferina y cobertura de vacunación

Los esquemas de vacunación contra la tos ferina difieren significativamente en todo el mundo; pero actualmente ninguno comienza antes de las 6 semanas (tabla 2). La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda la vacunación a las 6, 10 y 14 semanas para el esquema primario de inmunización contra la tos ferina.<sup>45</sup> En Australia y los EE.UU., el esquema primario de vacunación se basa en la vacuna combinada PaDT a los 2, 4 y 6 meses y en el 2002 aproximadamente el 95% de los lactantes australianos habían recibido tres dosis de PaDT a los 12 meses.<sup>46</sup>

#### Estrategias posibles dirigidas a disminuir la frecuencia de tos ferina en los lactantes

La reevaluación de los esquemas de vacunación contra la tos ferina constituye una prioridad. La Iniciativa Global contra la Tos Ferina, un panel multidisciplinario de expertos creado en 2001, evaluó recientemente 7 estrategias posibles para la vacunación contra la tos ferina.<sup>29,39</sup> Estas estrategias, que no son mutuamente excluyentes, comprenden la vacunación universal de los adultos o los adolescentes; la protección indirecta de los lactantes por la inmunización de sus padres y posiblemente de otras personas en contacto estrecho con los recién nacidos, como los abuelos y trabajadores de la salud; la inmunización en los lactantes y neonatos (desde el nacimiento hasta el primer mes) y la inmunización materna.

#### Vacunación de los adultos y adolescentes

Puede lograrse una reducción en los reservorios de tos ferina en adultos y adolescentes mediante la administración de una



**Tabla 2.** Esquemas de vacunación contra la tos ferina en diversos países.

País / Organización	Tipo de vacuna contra la tos ferina	Esquema de inmunización primario	Recomendación de una dosis de refuerzo con DTP en los adolescentes
OMS	DTPe	6, 10, 14 semanas	No
Australia	PaDT-combinada	2, 4, 6 meses	Sí
Brasil	PaDT-combinada	2, 4, 6 meses	No
Canadá	PaDT-combinada	2, 4, 6 meses	Sí
Egipto	PaDT-combinada	2, 4, 6 meses	No
Francia	PaDT-combinada	2, 3, 4 meses	Sí
Alemania	PaDT-combinada	3, 4, 5 meses	Sí
Italia	PaDT-combinada	3, 5, 11 meses	No
Sudáfrica	PaDT-combinada	6, 10, 14 semanas	No
Suecia	PaDT-combinada	3, 5, 12 meses	Sí
Reino Unido	PaDT-combinada	2, 3, 4 meses	No
EE.UU.	PaDT-combinada	2, 4, 6 meses	Sí

[http://www.who.int/immunization\\_monitoring/en/globalsummary/countryprofilesresult.cfm](http://www.who.int/immunization_monitoring/en/globalsummary/countryprofilesresult.cfm)

dosis de refuerzo de vacunación (PaTD). En diferentes países se recomienda la vacunación universal para los adolescentes (tabla 2).

#### **Protección indirecta de los lactantes mediante la vacunación parental**

Hay pruebas convincentes de que los padres son la fuente más frecuente de infección para los lactantes<sup>13,30</sup> y de que la dosis de refuerzo con vacuna PaTD administrada a los padres puede evitar o reducir las tasas de infección en los adultos. Sin embargo, no hay datos que confirmen que esta estrategia también puede disminuir la frecuencia de transmisión de los padres infectados a los lactantes no protegidos. En Suecia, la vacunación masiva provocó una reducción en las notificaciones de tos ferina entre 1979 y 1995 tanto en los lactantes vacunados como en los no vacunados.<sup>47</sup> Esta estrategia posiblemente tenga un impacto sobre la tos ferina en el período neonatal, así como beneficios para los padres, sus contactos y sus otros hijos. En Australia, EE.UU. y Austria se recomendó que todos los padres de los recién nacidos reciban una dosis de refuerzo con PaTD poco después del nacimiento de su hijo. El modelo demostró que la combinación de la vacunación rutinaria del adulto cada 10 años, con comienzo a los 20 años, y la vacunación selectiva de los contactos familiares de los neonatos puede producir una reducción en la incidencia de tos ferina durante la lactancia.<sup>48</sup>

#### **Inmunización neonatal**

En general, las respuestas más elevadas de IgG a las vacunas contra tos ferina están asociadas con un comienzo más tardío de la vacunación, un mayor intervalo entre dosis y el uso de ciertos adyuvantes; mientras que la pérdida de los anticuerpos aumenta con el comienzo más temprano de la vacunación.<sup>49</sup> Hay pruebas de una buena respuesta inmune a una única dosis de vacunación al nacimiento sólo para la vacuna BCG (una vacuna de bacilos vivos donde el comienzo más tardío brinda una mejor respuesta) y la vacuna contra la hepatitis B (donde se requiere una segunda dosis para una buena respuesta). Para tener éxito, la vacunación neonatal debe producir una inmunidad adecuada, buena tolerabilidad y seguridad. No hay datos sobre la respuesta inmune a la vacunación neonatal contra la tos ferina, como se resume más abajo.

#### **Estudios sobre vacunación neonatal**

##### **Vacunas de fracción entera**

El interés de la vacunación a la menor edad posible se reconoció en la década del '40 debido a la alta mortalidad en los neonatos. Sin embargo, un estudio pequeño<sup>50</sup> produjo preocupación al indicar que la vacuna Pe aplicada en la primera semana de vida puede ser seguida de tolerancia inmune, lo cual desalentó la implementación de esquemas de vacunación a temprana edad. En su reseña de 1984, Galaska y Halsey concluyeron que las pruebas acerca de la aparición de tolerancia fueron débiles.<sup>51</sup> Los primeros estudios sobre la vacuna Pe midieron solamente aglutininas, tuvieron un escaso número de

participantes y, a menudo, no brindaron datos sobre la respuesta antes de la tercera dosis.<sup>51</sup> En un ensayo reciente que comparó un esquema con vacuna PeDT a los 2, 3 y 4 meses con un esquema a los 3, 5 y 9 meses, los títulos de anticuerpos contra difteria y tétanos fueron más bajos con el esquema acelerado, pero los títulos de anticuerpos contra TP fueron más altos, aunque no significativamente. Esto sugiere que la tolerancia luego de un esquema con PeDT a edad más temprana (2, 3, 4 meses *versus* 3, 5, 9 meses) no constituye un problema mayor.<sup>52</sup>

#### **Vacunas acelulares**

Hay un solo estudio publicado en seres humanos que informó el efecto de la vacunación con Pa al nacimiento. Este ensayo italiano<sup>53</sup> mostró que una dosis al nacimiento de vacuna Pa (con TP 5 µg, HAF 2.5 µg y PRN 2.5 µg), seguida por dosis que contenían las mismas cantidades de antígenos de *B. pertussis* a la edad de 3, 5 y 11 meses, produjo una respuesta de anticuerpos más rápida para cada uno de los tres antígenos de *B. pertussis* en comparación con el esquema estándar de vacunación italiano con PaDT a los 3, 5 y 11 meses solamente. Los lactantes en ambos grupos presentaron niveles de anticuerpos protectores después de 2 dosis de vacunación. A los 12 meses, las respuestas de anticuerpos en los lactantes vacunados al nacimiento fueron más bajas para anti-TP, más altas para anti-HAF y similares para anti-PRN en comparación con el grupo control. Un estudio reciente realizado en los EE.UU., disponible sólo en forma de resumen, evaluó la vacuna PaDT administrada al nacimiento en 50 recién nacidos de término. Los niveles de anticuerpos contra los antígenos de *B. pertussis* (TP, PRN, HAF) fueron similares a los 6 meses, pero a los 7 meses las concentraciones fueron significativamente más bajas en el grupo vacunado al nacimiento. Sin embargo, este estudio no comparó los niveles de anticuerpos después de una o dos dosis de vacuna.<sup>54</sup>

No hay otros estudios publicados que informen sobre la vacunación con Pa antes de los 2 meses o las respuestas de anticuerpos a menos de un mes después de la tercera dosis de vacuna Pa. En el ensayo de Belloni, la segunda dosis de vacuna produjo una gran respuesta de anticuerpos, lo cual sugiere que puede ser necesaria la administración de dos dosis de vacuna antes de los 2 meses para asegurar una inmunidad adecuada.<sup>53</sup> Esto concuerda con un estudio de observación alemán, el cual estimó una eficacia protectora contra la hospitalización por tos ferina del 68% después de la primera dosis y > 90% después de la segunda dosis de PaDT.<sup>55</sup> Los datos provenientes de Suecia también avalaron estos resultados, ya que la incidencia de tos ferina cayó de 230-235 casos por 100 000 personas/año después de ninguna o una dosis de vacuna a 52 casos por 100 000 luego de dos dosis.<sup>56</sup> Los estudios recientes publicados con un modelo con ratones bebé, en los cuales la madurez inmunológica corresponde estrechamente con la de los recién nacidos humanos, sugieren una buena protección contra la provocación respiratoria con *B. pertussis* después de una dosis de Pa o Pe al nacimiento.<sup>41</sup>

#### **Seguridad**

Además de mejorar la respuesta inmune, debe considerarse la posibilidad de un aumento de la reactogenicidad (efectos adversos) con los esquemas de vacunación más tempranos.<sup>49</sup> En el Reino Unido, el esquema acelerado de vacunación (2, 3, 4 meses) se asoció con menor reactogenicidad.<sup>57</sup> Belloni y col. informaron que no observaron efectos adversos en 45 niños vacunados con Pa al nacimiento.<sup>53</sup> Específicamente, no se encontraron grandes reacciones locales después de la cuarta dosis. En un estudio estadounidense reciente, la dosis de PaDT

aplicada al nacimiento fue bien tolerada y no se observaron reacciones adversas graves en 25 lactantes.<sup>54</sup>

Poco se sabe acerca de las posibles alteraciones en la respuesta inmune a otros antígenos vacunales (difteria, tétanos, hepatitis B) coadministrados con la vacuna Pa. Es probable que la pérdida más rápida de anticuerpos en niños vacunados al nacimiento haga necesaria la aplicación de dosis adicionales de refuerzo después de los 6 meses.<sup>49</sup> Esto es importante en lo referente a la implementación de la dosis de vacunación al nacimiento, debido a que los cambios adicionales en los esquemas de vacunación aumentarán significativamente los costos. Estos interrogantes y si la vacunación neonatal puede proteger contra la tos ferina son motivo de investigación.

#### Ensayos en curso sobre la vacunación neonatal PaDT-Hep B-IPV pentavalente

En los EE.UU. se encuentra en planificación un estudio para comparar la seguridad e inmunogenicidad de una vacuna pentavalente (administrada a los lactantes al nacimiento, a los 2 y 6 meses con una dosis de refuerzo con PaDT a los 15 meses) con la misma vacuna aplicada a los 2, 4 y 6 meses con un refuerzo con la vacuna PaDT a los 15 meses (*United States Clinical Trial registry: www.clinicaltrials.gov*).

#### Vacuna acelular monovalente

En Australia se encuentra en ejecución un estudio piloto diseñado para comparar la seguridad e inmunogenicidad de una vacuna monovalente acelular contra la tos ferina administrada al nacimiento y al mes, junto con la vacunación de rutina a los 2, 4 y 6 meses (*Australian Clinical Trials Registry: www.actr.org.au*).

#### Vacunación materna durante el embarazo

La vacunación materna demostró ser extremadamente exitosa en la prevención del tétanos neonatal en los países en vías de desarrollo; sin embargo, la vacunación materna contra la tos ferina encontró obstáculos significativos. Primero, la aprobación de cualquier sustancia terapéutica durante el embarazo es difícil. Segundo, aunque hay algunos datos acerca de que la posible transferencia pasiva de anticuerpos maternos pudo haber sido más alta y brindado más protección en la era prevacunacional, la protección fue imperfecta.<sup>58</sup> Tercero, los estudios en las décadas de 1930 y 1940 indicaron que no todos los lactantes tuvieron niveles más altos de anticuerpos luego de la vacunación materna contra la tos ferina comparados con los lactantes cuyas madres no recibieron la vacuna durante el

embarazo.<sup>34</sup> En otro ensayo, si bien se demostró la transferencia placentaria activa de anticuerpos maternos específicos IgG contra la tos ferina, los niveles en los lactantes fueron insignificantes a los 2 meses.<sup>36</sup>

#### Conclusión

Los lactantes, especialmente los menores de 5 meses, tienen las tasas más altas de enfermedad por tos ferina, de morbilidad y muerte y la infección se adquiere principalmente a partir de los adultos y adolescentes. La inmunidad luego del esquema primario de vacunación con PaDT disminuye a los 5-10 años. Entre los esquemas existentes aprobados para las vacunas contra la tos ferina es probable que la combinación de la vacunación en la lactancia, en los adolescentes y la inmunización de rutina en los adultos cada 10 años después de la dosis en la adolescencia, junto con una vacunación selectiva de los contactos familiares de los recién nacidos tenga el efecto más grande en la reducción de la tos ferina en los lactantes. Esto es avalado por un reciente modelo matemático,<sup>48</sup> pero es también la estrategia más costosa e innovadora para implementar. Las estrategias en investigación para disminuir la aparición de tos ferina en los neonatos y las muertes comprenden la vacunación de los neonatos al nacimiento y durante el embarazo. Los pocos estudios que compararon los lactantes que recibieron el esquema actual de vacunación de rutina con aquellos que recibieron la vacuna al nacimiento encontraron que los niveles de anticuerpos ascienden más rápido, pero las respuestas a las dosis de vacuna posteriores pueden estar disminuidas. La inmunización materna contra la tos ferina es una posible estrategia para la prevención de la infección en los lactantes debido a que hay transferencia placentaria activa de anticuerpos específicos contra la tos ferina al feto. No hay estudios disponibles que hayan evaluado la respuesta de anticuerpos o la protección luego de la inmunización materna con la vacuna acelular contra la tos ferina en el embarazo, aunque recientemente los *National Institutes of Health* de los EE.UU. financiaron un ensayo sobre el tema. Es necesaria la realización de estudios adicionales y análisis detallados sobre la costo-efectividad de la implementación de los esquemas de vacunación contra la tos ferina para poder elegir entre las diferentes estrategias alternativas a fin de reducir la carga provocada por la enfermedad en la lactancia.

Los autores no manifiestan «conflictos de interés».

#### Bibliografía

- Plotkin SA, Orenstein WA (editors). *Vaccines*. 3rd ed. Philadelphia, PA: WB Saunders; 1999.
- Guris D, Strebel PM, Bardenheier B, et al. Changing epidemiology of pertussis in the United States: increasing reported incidence among adolescents and adults, 1990-1996. *Clin Infect Dis* 28:1230-1237, 1999.
- National Centre for Immunisation Research and Surveillance of Vaccine Preventable Diseases. Vaccine preventable diseases and vaccination coverage in Australia, 1999-2000. *Commun Dis Intell* 26:51-111, 2002.
- Ntezayabo B, De Serres G, Duval B. Pertussis resurgence in Canada largely caused by a cohort effect. *Pediatr Infect Dis J* 22:22-27, 2003.
- Baron S, Mjamkepo E, Gimpel E et al. Epidemiology of pertussis in French hospital in 1993-1994: thirty years after a routine use of vaccination. *Pediatr Infect Dis J* 17:412-418, 1998.
- Tanaka M, Vitek C, Pascual F et al. Trends in pertussis among infants in the United States, 1980-1999. *JAMA* 23:2968-2975, 2003.
- Godfroid F, Denoel P, Poolman J. Are vaccination programs and isolate polymorphism linked to pertussis re-emergence. *Expert Rev Vaccines* 4:757-778, 2005.
- Crowcroft NS, Andrews N, Rooney C, Brisson M, Miller E. Deaths from pertussis are underestimated in England. *Arch Dis Child* 86:336-8, 2002.
- Crowcroft NS, Pebody R. Recent developments in pertussis. *Lancet* 367:1926-1936, 2006.
- De Melker H, Versteegh F, Schellekens J et al. The incidence of *Bordetella pertussis* infections estimated in the population from a combination of serological surveys. *J Infect* 53:106-113, 2006.

- Tan T, Trindale E, Skowronski D. Epidemiology of pertussis. *Pediatr Infect Dis J* 24:S10-18, 2005.

- Menzies R, Wang H, McIntyre PB. Has pertussis increased in New South Wales over the past decade? An evaluation using hospitalisation and mortality data versus notifications 1988-2002. *New South Wales Public Health Bulletin* 14:71-6, 2003.
- Elliot E, McIntyre P, Ridley G et al. National study of infants hospitalised with pertussis in the acellular pertussis vaccine era. *Pediatr Infect Dis J* 23:246-252, 2004.
- Celentano L, Massari M, Paramatti D et al. Resurgence of pertussis in Europe. *Pediatr Infect Dis J* 24:761-765, 2005.
- Juretzko P, Von Kries R, Hermann M et al. Effectiveness of acellular pertussis vaccine assessed by hospital based active surveillance in Germany. *Clin Infect Dis* 35:162-167, 2002.
- Hviid A, Stellfield M, Andersen P et al. Impact of routine vaccination with a pertussis tpxoid vaccine in Denmark. *Vaccine* 22:3530-3534, 2004.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2007



Más información en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com):  
dirección de correspondencia, otros datos del autor, especialidades  
en que se clasifica, bibliografía completa y *full text*.

## Papelnet SIIC

Resúmenes de artículos originales recientemente aprobados que, por razones de espacio, no pudieron publicarse en la presente edición.

Las versiones completas de Papelnet SIIC pueden consultarse libremente, hasta el 31 de octubre de 2007, en las páginas de [www.siiic.info](http://www.siiic.info) que se indican al pie de cada resumen.

Los logotipos que acompañan los títulos son publicados por solicitud expresa de los autores y de las instituciones participantes en los estudios.

### a - Epidemiología de la Bacteriemia Nosocomial en Prematuros en la Última Década. ¿Hay Cambios?



María Belén Robles García, Columnista Experta de SIIC

Institución: Servicio de Pediatría, Hospital de León, León, España

**Introducción:** La bacteriemia nosocomial en la unidad de cuidados intensivos neonatal es una situación muy frecuente y sería con una alta tasa de mortalidad y una causa permanente de secuelas, en los EE.UU. y en todo el mundo. **Objetivos:** Identificar la incidencia, microbiología y mortalidad de la bacteriemia nosocomial en los pacientes de la unidad de cuidados intensivos neonatal. **Métodos:** Estudio de cohorte prospectivo de 22 meses de seguimiento de los pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos neonatal con un peso al nacimiento  $\leq 1500$  g y una edad  $\geq 48$  h. Se estudiaron 72 neonatos con bacteriemia nosocomial y 147 recién nacidos sin ella. Para identificar la relación entre la mortalidad y la bacteriemia nosocomial se realizó un análisis bivariado. **Resultados:** La incidencia de bacteriemia nosocomial fue de 32.87%. Los microorganismos más frecuentes fueron *Staphylococcus coagulasa* negativo aislado en 41 recién nacidos (56.94%); *Candida albicans*, en 7 (9.72%); *Staphylococcus aureus*, en 5 (6.94%); *Escherichia coli*, en 4 (5.55%), y *Pseudomonas aeruginosa*, en 3 (4.16%). La mortalidad atribuible a la bacteriemia nosocomial fue de 51%. La mortalidad en recién nacidos con bacteriemia nosocomial fue de 19.44% vs. 9.52% en no infectados (RR = 2.04; IC 95%: 1.03-4.05;  $p < 0.05$ ). Estos resultados fueron comparados con estudios recientes para establecer tendencias. **Conclusiones:** El análisis refleja la importancia de criterios estandarizados para definir bacteriemia nosocomial, la emergencia desde la última década de los microorganismos gramnegativos y el papel de las bacteriemias nosocomiales en la mortalidad neonatal.



Artículo completo: [www.siiic.info/trabajosdistinguidos/pediatria/106/107.htm](http://www.siiic.info/trabajosdistinguidos/pediatria/106/107.htm)

Extensión aproximada: 7 páginas

### b - Patogenia, Tratamiento y Prevención de la Nefropatía Infantil Asociada al VIH

Pingato Tang, Columnista Experto de SIIC

Institución: Children's Research Institute, Children's National Medical Center, Washington, EE.UU.

Los afroamericanos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-1) corren riesgo de presentar un síndrome renal denominado nefropatía asociada al VIH. Esta nefropatía se caracteriza por la presencia de proteinuria importante y por la rápida progresión hasta la enfermedad renal terminal. Estudios renales de necropsia y biopsia mostraron riñones grandes y edematosos con una combinación de glomeruloesclerosis focal y segmentaria, y lesiones tubulointersticiales con dilatación tubular microquística. Este

artículo examinará los conceptos relevantes relacionados con la patogenia de la nefropatía infantil asociada al VIH. La infección por VIH-1 parece desempeñar un papel clave en la patogenia de la nefropatía asociada al VIH, al menos parcialmente, al afectar el crecimiento y la diferenciación de las células epiteliales renales y al aumentar el reclutamiento de las células inflamatorias y los factores de crecimiento circulantes que fijan la heparina. Sin embargo, hasta la fecha no se conoce totalmente el papel exacto que desempeña el VIH-1 en la patogenia de la nefropatía asociada al VIH. Varios factores genéticos y ambientales, además del VIH-1, parecen desempeñar un papel clave en este proceso. Se necesita más investigación para dilucidar la contribución clave de cada uno de estos factores. La terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) parece ser la alternativa más promisoriosa para prevenir la progresión de la nefropatía infantil asociada al VIH. Es de esperar que mejores programas de prevención y tratamiento conduzcan a la erradicación de esta enfermedad renal en los niños.



Artículo completo: [www.siiic.info/trabajosdistinguidos/pediatria/106/108.htm](http://www.siiic.info/trabajosdistinguidos/pediatria/106/108.htm)

Extensión aproximada: 12 páginas

### c - Adolescencia: Período de Intenso Crecimiento Óseo



Connie M. Weaver, Columnista Experta de SIIC

Institución: Department of Foods and Nutrition, Purdue University, West Lafayette, EE.UU.

La adolescencia es un período de rápido crecimiento esquelético durante el cual se adquiere casi la mitad de la masa esquelética adulta. Este período de la vida es una oportunidad para influir sobre la masa ósea máxima y para reducir el riesgo de osteoporosis en etapas tardías de la vida. Los factores endocrinos que pueden tener acción sobre la masa ósea máxima incluyen el factor de crecimiento tipo insulina I (FCTI-I), que regula el crecimiento del esqueleto, y las hormonas gonadotróficas que estimulan la maduración epifisaria. La deficiencia estrogénica y la amenorrea pueden reducir la masa esquelética. El ejercicio en relación con el peso puede incrementar la masa ósea. La mineralización apropiada del esqueleto requiere una ingesta dietaria adecuada de minerales que participan en la formación de hidroxapatita, entre los cuales el calcio es el que más probablemente sea insuficiente.



Artículo completo: [www.siiic.info/trabajosdistinguidos/pediatria/106/109.htm](http://www.siiic.info/trabajosdistinguidos/pediatria/106/109.htm)

Extensión aproximada: 9 páginas