

BOLETIN DE PEDIATRIA

SOCIEDAD DE PEDIATRIA DE ASTURIAS, CANTABRIA, CASTILLA Y LEON

Miembro de la Asociación Española de Pediatría

PUBLICACION TRIMESTRAL



SUPLEMENTO N^o 9

BOLETIN DE PEDIATRIA

SOCIEDAD DE PEDIATRIA DE ASTURIAS, CANTABRIA, CASTILLA Y LEON

PUBLICACION TRIMESTRAL

DIRECCION

REDACCION

ADMINISTRACION

Dpto. de Pediatría. Facultad de Medicina. VALLADOLID

SUSCRIPCION

ANUAL

España: 350 ptas.

Extranjero: 7 \$ U.S.A.

Suplemento N.º 9

JUNTA DIRECTIVA DE LA SOCIEDAD DE PEDIATRIA

Presidente: Prof. Dr. JOSÉ BLAS LÓPEZ SASTRE (Oviedo)

Vicepresidente por Cantabria: Dr. JOSÉ RICARDO GALVÁN ROBLES (Santander)

Vicepresidente por Castilla y León: Dr. JAVIER ALVAREZ GUIASOLA (Valladolid)

Secretario: Dr. MAXIMILIANO FRCO. RIVAS CRESPO (Oviedo)

Tesorero: Dr. PABLO GONZÁLEZ HERNÁNDEZ (Salamanca)

Director del Boletín: Dr. ALFREDO BLANCO QUIRÓS (Valladolid)

Vocal de la Sección Profesional: Dr. FÉLIX LORENTE TOLEDANO (Salamanca)

Vocal de Pediatría Extrahospitalaria: Dr. JAIME REVUELTA ALONSO (Cantabria)

Vocal de Cirugía Pediátrica: Dr. JOSÉ MARÍA GARCÍA CRESPO (Burgos)

Vocales: Ex-presidentes:

Dr. J. Díez RUMAYOR (Burgos)

Prof. E. SÁNCHEZ VILLARES (Valladolid)

Prof. E. CASADO DE FRIAS (Madrid)

Dr. J. L. SOLÍS CAGIGAL (Oviedo)

Prof. M. CRESPO HERNÁNDEZ (Oviedo)

Prof. V. SALAZAR A. VILLALOBOS (Salamanca)

Prof. A. BLANCO QUIRÓS (Valladolid)

Asturias: Dr. SERAFÍN MÁLAGA GUERRERO

Avila: Dr. JOSÉ MARÍA MAILLO CASTILLO

Burgos: Dr. PAULINO APARICIO LOZANO

León: Dr. INDALECIO FIDALGO ALVAREZ

Palencia: Dr. RAMÓN MILLÁN DÍAZ

Salamanca: Dr. JOSÉ V. PEREÑA PRIETO

Cantabria: Dr. JOSÉ MIGUEL DíEZ SANTOS

Segovia: Dr. JOSÉ GARCÍA VELÁZQUEZ

Valladolid: Dr. ANGEL SÁNCHEZ MARTÍN

Zamora: Dr. FRANCISCO PLAZA ROMO

BOLETIN DE LA SOCIEDAD DE PEDIATRIA

Director Fundador:

Prof. Dr. E. SÁNCHEZ VILLARES

Director:

Prof. A. BLANCO QUIRÓS

Subdirectores:

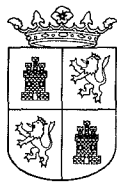
Prof. J. L. HERRANZ (Santander), F. LORENTE (Salamanca), S. MÁLAGA (Oviedo).

Comité de Redacción:

Dres. J. RODRIGO PALACIOS (Burgos), J. A. GÓMEZ CARRASCO (León), A. DE CARLOS CAMPO (Avila), C. PEDRAZ GARCÍA (Salamanca), P. CUADRADO BELLO (Segovia), G. FONTAO GARCÍA (Palencia), A. CORTÉS GABAUDÁN (Zamora), M. GARCÍA FUENTES (Cantabria), J. TEIXIDOR DE OTTO (Asturias), A. SORDO JUEZ (Valladolid).

Publicación autorizada por el Ministerio de Sanidad como Soporte Válido. Ref. SVR n.º 23.

PUBLICACION Y DISTRIBUCION: GARSI, S.L. Apartado 1.038. Londres, 17. 28028 Madrid (España)



ESTA REVISTA SE EDITA CON LA COLABORACION DE

LA JUNTA DE CASTILLA Y LEON

IV REUNIÓN

de sociedades de

PEDIATRÍA

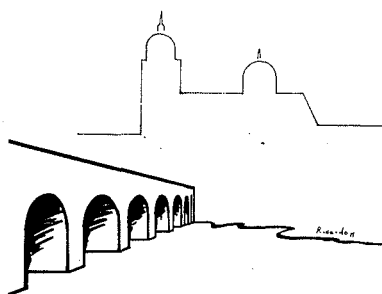
PORTUGAL
CANTABRIA



GALICIA



ASTURIAS
CASTILLA-LEÓN



Salamanca

COMITÉ ORGANIZADOR

Presidente: Dr. P. GONZÁLEZ
Tesorero: Dr. J. PEREÑA
Secretario: Dr. A. ROMO
Vicesecretario: Dr. A. GRANDE
Vocales: Dr. J. HERNÁNDEZ
Dr. F. MALMIERCA
Dr. J. DE MANUELES
Dr. A. MARTÍN
Dr. E. NAVA
Dr. M. SÁNCHEZ
Dr. O. TERCEIRO

COMITÉ CIENTÍFICO

Dra. L. CARBAYO
Dra. A. GARCÍA
Dr. F. LORENTE
Dr. M. MARTÍN
Dra. C. PEDRAZ
Dr. J. PRIETO
Dr. V. SALAZAR

Í N D I C E

Páginas

MESA REDONDA: «LA ADOLESCENCIA: UN PROBLEMA BIOPSIICOSOCIAL»

Dr. J. PEÑA: «Introducción: Pediatría y adolescencia»	11
Dr. F. MARTINÓN: «La Ginecología de la adolescente desde perspectiva pediátrica»	17
Dr. B. TARACENA: «Mortalidad y morbilidad en el adolescente»	29

MESA REDONDA: «HEMOGLOBINOPATÍAS EM PORTUGAL»

Dr. N. CORDEIRO: «Introdução»	37
Dra. M. DO C. MARTINS y J. LAVINHA: «Epidemiología da drepanocitose em Portugal. Alguns dados»	41
Dr. B. PINHEIRO: «Anemia das células falciformes em Portugal»	49
Dr. L. ROSADO: «Talassemia major em Portugal»	53
Dra. M. J. FEIJOO: «Prevenção das hemoglobinopatías»	57

MESA REDONDA: «VACUNACIONES»

Dr. A. PONCE: «Estado actual de la vacunación de difteria, tosferina, tétanos y poliomiélitis»	61
Dres. R. MARTÍN y M. A. MARTÍN: «Vacuna triple vírica: aspectos inmunológicos y repercusión clínica»	69
Dr. R. ESCRIBANO: «Complicaciones y errores más comunes en la aplicación de las vacunas»	79
Dr. R. LARDINOIS: «Técnicas de recombinación genética en la preparación de vacunas»	83
Dr. A. BLANCO: «Vacuna antiidiotipo y utilización de inmunoestimulantes» .	89

PRESENTACIÓN

Los días 10-11 de noviembre de 1989 tuvo lugar en la incomparable ciudad de Salamanca, la IV Reunión conjunta de las Sociedades de Pediatría de Portugal, de Galicia y de Asturias, Cantabria, Castilla y León. Este tipo de reuniones se celebraban de forma periódica, desde hace casi 30 años, pero en el último decenio se acordó realizarlas de forma tripartita, con sede alternante en cada una de las áreas geográficas implicadas. Con este acuerdo se consiguió elevar en gran manera el número de asistentes y de sus aportaciones, pero al mismo tiempo también se está incrementando la calidad de las aportaciones.

En la reunión de Salamanca cada una de las tres Sociedades de Pediatría se encargó de elegir y organizar una Mesa Redonda que siendo de interés general, pudiera al mismo tiempo aportar novedades científicas. La tarea fue realizada por todos los componentes con el mayor rigor y la exposición de cada una de las ponencias fue seguida por numerosos asistentes que siguieron atentos a su desarrollo. Sin embargo la falta de tiempo, lógica en una reunión de tan sólo 2 días, impidió que todos los aspectos y preguntas pudieran ser tratados en la extensión requerida.

Teniendo en cuenta el interés despertado por estas Mesas Redondas, los organizadores de la Reunión hicieron un gran esfuerzo para conseguir las aportaciones escritas de los panelistas, la mayoría de las cuales aparecen en este número extraordinario, intentando completar así, las exposiciones orales. El Boletín de Pediatría procura siempre recoger en sus páginas las actividades científicas de carácter pediátrico que tienen lugar dentro de su ámbito y contribuir a su difusión. En este caso desea agradecer la inestimable colaboración de los pediatras portugueses y gallegos, haciendo votos para que en el futuro pueda verse incrementada.

Dr. ALFREDO BLANCO QUIRÓS
Director del Boletín

MESA REDONDA: ADOLESCENCIA

Pediatría y adolescencia*

J. PEÑA GUTIÁN

Considero un acierto de los organizadores de la IV Reunión de las Sociedades de Pediatría de Portugal, Galicia, Asturias, Cantabria, Castilla y León haber traído al Programa Científico el tema de la Adolescencia. En el desarrollo de esta Mesa Redonda me ha correspondido a mí introducir el tema y hacer una argumentación sobre la Pediatría y la Adolescencia. Divido la exposición en tres partes: 1) El Adolescente y la Atención Médica, 2) El Médico que necesitamos y 3) La oferta del Pediatra.

En efecto, en los últimos años se ha despertado una atención inusitada sobre el adolescente, tanto en la consideración individual de cada Pediatra —y alguno de los colegas aquí presentes han dedicado al tema atención preferencial— como en el sentido corporativo e institucional, lo que se plasmó en la creación dentro de la Asociación Española de Pediatría, de la Sección de Adolescencia. Coincidentalmente, desde otras procedencias científicas, culturales y asociativas, se plantean aspectos referenciales cuya legitimidad no discutimos pero que pueden plantearse conflicto de interés con la Pediatría. Este es, por lo demás, un fenómeno mundial y es justo reconocer en este punto el liderazgo que ejerce la Academia Americana de Pediatría cuyas opiniones y desarrollos nos sirven de

guía y orientación y que, en concreto, da prioridad a las acciones sanitarias que se ejerzan sobre el adolescente.

EL ADOLESCENTE Y LA ATENCIÓN MÉDICA

La Adolescencia en el humano es un período de transición que se sitúa cronológicamente entre la infancia y la edad adulta y consiste fundamentalmente en un proceso de maduración de componentes muy interrelacionados como son el biológico y físico (ligado muy especialmente, al fenómeno de la pubertad) el componente psicológico y componente socio-cultural. Tres notas características más: una, que la combinación de estos tres factores es única e irrepetible para cada individuo (la vida es la obra maestra de cada uno). Otra, que el objetivo final es lograr la identidad personal en el marco de la autonomía y la libertad. Finalmente, el individuo es parte de la sociedad, y la sociedad está sometida, a su vez, a su propia y sorprendente dinámica.

Los cambios operados en el concepto de Salud abren nuevas perspectivas y plantean nuevas necesidades en la atención médica al Adolescente. Por supuesto, lo primero es tratar adecuadamente al Adolescente enfermo. Y aquí surge la primera

* IV Reunión de las Sociedades de Pediatría de Portugal, Galicia, Asturias Cantabria, Castilla y León. Salamanca 10-11 noviembre, 1989.

apreciación consistente por una parte en la diferente cuota participativa de las enfermedades que podemos llamar clásicas ó «*de siempre*» y, por otra, en la aparición de enfermedades, o, si se prefiere, «*problemas nuevos*» de la salud del Adolescente. Recordemos aquí:

- La práctica desaparición de las enfermedades infecciosas clásicas, exantemáticas y no exantemáticas.
- La mayor incidencia de accidentalidad.
- La «sobrevivencia» con especial referencia a los tumores.
- Mayor prevalencia de enfermedades crónicas (asma, epilepsia, enfermedades de órganos, problemas ortopédicos, handicaps y discapacidades, etc.
- Emergencia a esta edad de las verdaderas dimensiones de la patología genético-hereditaria y dismórfica.

La maduración bio-psico-social también se reflejan en el espectro del biodesarrollo del adolescente. Son buen ejemplo de ello, el «*secular trend*» y la «*precesión*» en la edad de la menarquia. La coincidencia en el tiempo de estos fenómenos biológicos con un determinado contexto social plantea problemas nuevos de gran importancia. Un ejemplo que se vive ahora mismo es la enorme presión que se ejerce sobre el médico para que los niños *sean más altos*, tienen que exceder forzosamente la talla diana (impacto de la hormona de crecimiento biosintética).

El otro fenómeno es del *embarazo* a una edad más temprana que coincide con un concepto diferente de la sexualidad y de la relación intersexos. Este hecho es causa de una profunda huella demográfica: en muchos países está disminuyendo el número de embarazos pero aumentan en sus proporciones relativas, en dos sectores

etarios, el de las mujeres añosas y en las adolescentes que son, ambos, grupos de riesgo.

Los adolescentes, varones o hembras, pueden ser más altos, la adolescente puede quedar embarazada a edad más temprana pero cosa distinta es el grado de *madurez biosocial* alcanzada. Tal vez esa inmadurez biosocial explica la frecuente despreocupación del adolescente ante la enfermedad, despreocupación aun mayor por la consulta de salud y la consideración del valor añadido negativo de la enfermedad en la edad Adolescente.

Estas peculiaridades de maduración bio-psico-social (que desde nuestra posición de adultos llamaríamos «*inmadurez*») explican la indudable situación del riesgo en que se encuentra el adolescente y que ejemplificamos en:

- Percepción defectuosa de lo que es norma y rechazo o resistencia en acudir a la consulta médica.
- Distorsión de escala de valores dando más importancia a lo que repercute en la estética que en grado de funcionamiento y rendimiento corporales.
- Aceptación de la «*filosofía de riesgo*» como ingrediente obligado de su desarrollo individual.

En este contexto «*el ambiente*» «*lo social*» y «*la familia*» entran a formar parte de los conceptos de Salud y repercuten, de forma inmediata, en la problemática médica del adolescente.

Factores ambientales

Permítasenos enumerar, en un listado de urgencia, los principales items:

— Nuevos términos dialécticos interadolescentes e intergeneracionales. La situación explica actitudes individuales que se apartan de los valores y actitudes de

nuestra cultura y abocan, en ocasiones, a la adscripción colectiva a una subcultura.

— El problema de la droga, de la sexualidad y de la violencia pueden tener profundas raíces en la inadaptación o falta de percepción de nuestros parámetros bio-económico-socio-culturales y la demanda, muchas veces oculta, de nuestros jóvenes y adolescentes.

— La segregación de la sexualidad del objetivo de la procreación y su interpretación como una forma de comunicación.

Factores Sociales

— El contexto socio-laboral y político, con las altas tasas de paro, el efecto nocivo de la situación «*sin trabajo*», la demagogia a que les somete la clase política, y la frustración que supone tener que oír que con la altísima tasa de paro juvenil que tenemos hay demanda de empleo que no puede ser cubierta por falta de previsiones de formación.

— El estilo de vida y la moda: la noche de los jueves, la inversión del ciclo circadiano, la hora de los accidentes coincidiendo con la retirada de las discotecas en la madrugada, etc., etc.

— La alimentación incorrecta por exceso o por defecto.

— El uso inadecuado del tiempo libre (las estadísticas señalan que el adolescente utiliza el 40 % de su tiempo libre en no hacer nada, en andar vagueando).

Factores familiares

El entorno familiar tampoco es, en muchas ocasiones, ideal pues no siempre proporciona la seguridad, la ternura y la firmeza que el adolescente necesita en sus años críticos. Entre los aspectos a destacar figuran:

— Trabajo full time de ambos padres.

- Convivencia con un solo padre o alternada.
- Rotura del modelo familiar imitativo.
- Insuficiente contacto domiciliario con padres.
- Convivencia con padres no biológicos.

ORGANIZACIÓN ASISTENCIAL DE ATENCIÓN AL ADOLESCENTE

¿Y qué organización asistencial tenemos en España, para resolver correctamente los problemas médicos del adolescente, y que tienen como vemos, espectro tan amplio?

La respuesta genérica es de inadecuada, aunque, claro, habría que matizar a continuación pues depende del modelo sanitario, de las variantes comunitarias, de factores varios.

— En el sistema asistencial: no hay límites de edad universalmente seguidos. La circulación del paciente de generalista a especialista es defectuosa. El sistema no propicia «*el diálogo sin relojes*», la elección del médico, el acceso a Hospital, ni la confidencialidad.

— Estructuras inadecuadas. Los Hospitales no están preparados para esta asistencia. Ni en arquitectura, ni en el staff, ni en la funcionalidad.

— No tenemos preparado el médico apropiado ni en la formación pregraduada ni en la postgraduada, especialmente en las «*nuevas*» enfermedades del adolescente. Prestamos más atención al recién nacido de muy bajo peso que, por cierto, también la merece.

— No damos la dimensión necesaria a los aspectos preventivos y de «*guía anticipatoria*».

Si a esto añadimos que el adolescente ya es poco propicio a acudir al médico, tendremos perfilado el marco del problema.

EL MÉDICO QUE NECESITAMOS PARA ATENDER AL ADOLESCENTE

El médico que necesitamos para la atención al Adolescente ha de tener formación y dedicación a la medicina primaria, de primer contacto,

— Que pueda captar y tratar personalmente el 85 % de los problemas que el adolescente plantee.

— Que conozcan muy bien el campo del crecimiento y de la nutrición.

— Que pueda responsabilizarse del tratamiento subsidiario de las enfermedades crónicas y del adolescente.

— Que domine la técnica dialéctica y la temática esperada sobre problemas tan importantes y difíciles como la droga, los hábitos alimenticios, la sexualidad y el estilo de vida.

— Que conozcan perfectamente la aplicación de la prevención a la edad del adolescente desde la vacunación a la prevención de arterioesclerosis, etc.

— Que sea agente de educación médica.

— Que pueda aconsejar e informar debidamente.

— Que sea capaz de hacer el control de salud individual y reconocer y neutralizar las condiciones desfavorables del medio.

— Que esté equipado de profundos conocimientos en sociología, conducta y psicología.

Este médico ¿ha de ser especialista o generalista?

No negamos que se puede plantear, para plazo medio o largo, la preparación de especialistas en adolescencia y sus problemas específicos pero esto no será en ningún caso una solución para lo inmediato, para la necesidad perentoria. Para lo inmediato el profesional médico mejor situado para responder a la demanda de asistencia médica del Adolescente es el pediatra.

Estos son algunos de los argumentos que pueden esgrimirse:

— El pediatra da continuidad asistencial, lo que tendría ventajas indudables.

— Es un especialista en crecimiento.

— Aplica la filosofía de tratar al individuo y no la enfermedad.

— Está acostumbrado a efectuar *«acto médico expandido»*, es decir, que al tiempo que por ejemplo, trata una primoinfección tuberculosa, opina sobre nutrición, patología dental, calzado higiénico, régimen de deportes, bebida preferible, estilo de vida, etc., etc.

— Está más familiarizado con el entorno social del niño: familia, escuela, etc.

— Es aconsejable siga ocupándose el mayor tiempo posible del niño con enfermedad crónica, lo que muchas veces ya lo hace de hecho, aunque no de derecho: la fibrosis quística, el asma, la diabetes, la insuficiencia renal, la epilepsia, el sobreviviente de cáncer, etc., etc.

— Está en óptima posición para intervenir y modular la relación padres-adolescentes y es el que mejor puede limitar un intervencionismo excesivo por parte de los padres.

— Está acostumbrado a la acción de *«educación en la enfermedad»* cerca de madre y familia y se trata ahora de extenderla al adolescente.

— Facilidad de acceso y disponibilidad en un clima siempre de confianza y muchas veces de amistad.

— Ventaja de que mantiene buena dialéctica con los padres, a los que conoce personalmente, con los que tiene ascendiente. Pueden así más fácilmente, instruirlos y estimularlos a que estén alerta de cuando sus hijos tienen dificultades. Pueden decir a los padres, con ascendiente y autoridad, que a los hijos adolescentes hay que aceptarlos y quererlos como son no como a nosotros nos gustaría que fuesen.

Por todas estas razones parece lógico que aquellos médicos, los pediatras, que se han ocupado del crecimiento y desarrollo del Niño, que lo han cuidado en la salud y en la enfermedad, que lo han escuchado, que conocen las condiciones socioculturales, que tiene en su poder todo su dossier y documentación médica, que sean los profesionales mejor preparados y más capacitados para tomar la responsabilidad de prestar asistencia médica al Adolescente.

Tal vez hay que aplicar algunas correcciones:

1. Completar la información en algunas materias: la sexología, enfermedades de carácter o base social, formación psicológica.

2. Adaptar aspectos formales de la relación médico-paciente a las peculiaridades del adolescente y cuestiones técnicas: horario independiente, formulario de preguntas, etc.

3. Disponer de una buena colaboración interdisciplinaria con otros especialis-

tas: psiquiatras, ginecólogos, ortopedistas, endocrinólogos, etc., etc.

La Asociación Española de Pediatría está propiciando, me parece a mí la respuesta adecuada para el momento. Las líneas básicas de esta respuesta serían:

1. La Asociación Española de Pediatría debe incluir entre sus fines ampliar el interés y la responsabilidad de la Adolescencia y Juventud y propiciar a sus miembros la manera de formarse en el campo de la Adolescencia.

2. Nos disponemos a recabar de la Administración la adscripción asistencial de manera formal hasta 16 años y la extensión voluntaria hasta los 20.

3. En el marco de la «*Formación continuada*» debemos incluir la temática relacionada con el Adolescente y sus aspectos físicos y psíquicos.

4. Dentro de la Pediatría se identifican unos Pediatras que tienen formación y experiencia adquirida, en el manejo del Adolescente.

5. Y, para el futuro, se planifica, en el marco del Decreto-Ley de Especialidades, no una subespecialización sino una Acreditación: aquellos Pediatras que durante su formación postgraduada sigan las enseñanzas que se programen al efecto les será extendido el correspondiente certificado que junto con el título de pediatras les acredita como poseedores de especiales conocimientos en el campo de Adolescente.

MESA REDONDA: ADOLESCENCIA

La Ginecología de la Adolescente desde la perspectiva pediátrica. Trastornos menstruales*

F. MARTINÓN SÁNCHEZ

En el campo de la medicina de la adolescente son muy frecuentes los problemas ginecológicos (1), y la experiencia indica que la mayoría de éstos se sospechan o descubren en el consultorio del pediatra a quien la adolescente acude con confianza, y que muchos de estos trastornos pueden y deben ser solucionados por este profesional.

El pediatra no debe remitir a la adolescente al subespecialista sin antes darle un enfoque global. Para ello, debe estar preparado para enfrentarse a las exigencias de esta responsabilidad con suficiente información y receptividad emocional. Sólomente cuando la adolescente desarrolla una alteración que sobrepasa la capacidad técnica del pediatra que la trata, debe consultarse al especialista correspondiente. Particularmente no debe olvidar el concurso del ginecólogo que realizará exploraciones especializadas e incluso la intervención quirúrgica si fuese necesario.

HISTORIA CLÍNICA

La historia clínica se obtendrá de la adolescente sólo; frecuentemente el síntoma de presentación es diferente de las preocupaciones de los padres. Los familia-

res pueden ser escuchados en momentos distintos e interrogados sobre los antecedentes, problemas escolares y aspectos psicosociales (2). La resistencia de los padres es habitual, pero no debemos ceder a sus presiones, puesto que el hecho de que la adolescente sea escuchada en primer lugar y sólo, es el aspecto que separa el criterio pediátrico tradicional del criterio médico de la adolescencia (3).

El interrogatorio debe incluir los antecedentes familiares el crecimiento y desarrollo, la historia menstrual cuidadosa, las enfermedades relacionadas y/o condicionantes, la higiene general y perineal, los contactos, actividades y prácticas sexuales, el control de la natalidad, la antibioterapia y otras medicaciones previas, y los síntomas de presentación (4, 5, 6, 7 y 8). Desde el principio se garantizará claramente la naturaleza estrictamente confidencial de la información.

EXPLORACIÓN

En todos los casos debe hacerse una exploración general y un examen ginecológico especial que incluya la inspección de la vulva, la exploración pélvica bimanual o abdómimo-rectal y la inspección de vagina

Departamento de Pediatría. Hospital Materno Infantil «Infanta Elena». Orense.

* IV Reunión de las Sociedades de Pediatría de Portugal, Galicia, Asturias, Cantabria, Castilla y León. Salamanca 10-11 noviembre, 1989.

y cuello uterino mediante vaginoscopios adecuados (vagoscopio de Huffman (9) u otoscopio de veterinaria (10) (Figura 1 y 2), cuyos espéculos son lo suficientemente largos y anchos como para permitir una adecuada visualización de la vagina y del cuello sin causar incomodidad importante.

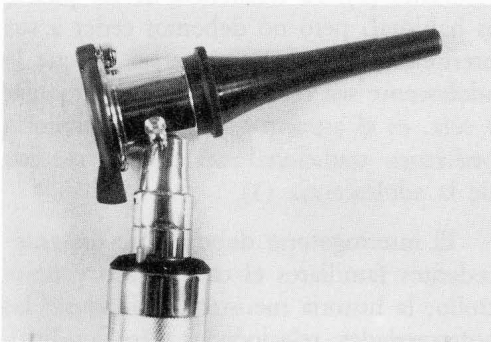


FIG. 1. *Otoscopio de veterinaria, empleado para la vaginoscopia de niñas y adolescentes*

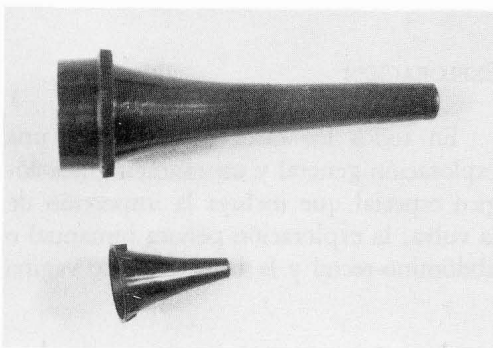


FIG. 2. *Espéculo del otoscopio de veterinaria comparado con el humano*

La vaginoscopia directa debería formar parte de la rutina diagnóstica y no ofrece ninguna dificultad, a cualquier edad, si se utilizan utillaje y técnicas adecuadas (4). De cualquier modo es imperativo realizar la vaginoscopia en los siguientes casos: vulvovaginitis persistente y/o recurrente, hemorragia vaginal, sospecha de cuerpo extraño, neoplasia y anomalías congénitas (5).

Cuando se considere necesario se realizará la exploración vaginal con un dedo, lo que tampoco ofrece dificultad, prestando especial atención al fondo de saco anterior.

La valoración de la paciente abarcará además la citología vaginal simple y la gráfica de temperatura corporal basal.

Otras pruebas complementarias a realizar, según los casos, serán las siguientes (11, 12): hematimetría completa, estudio de la coagulación, glucemia, estudio de la función de tiroides, pruebas de embarazo, análisis convencional de orina, radiografía de tórax, ecografía pelviana y estudio hormonal del ciclo (determinando FSH, LH, estradiol y progesterona, en la fase folicular (7.º día), mitad del ciclo (14.º día y fase luteínica (21.º día).

TRANSTORNOS MENSTRUALES

Los trastornos menstruales suelen ser el motivo de consulta más frecuente y urgente de la adolescente (11, 13, 14). Se ha señalado que toman la forma de una situación de urgencia «aguda», médica y emocional, cuando al consultorio llegan una madre y una jovencita aterrotizadas que exigen del facultativo se haga algo de forma inmediata. Sin embargo, estos síntomas no específicos, tanto puede ser expresión de inmadurez funcional pasajera, como indicar enfermedad grave, y plan-

tean el dilema de elegir entre la observación vigilada y la planificación diagnóstica completa.

HEMORRAGIA UTERINA ANORMAL. METROPATÍA HEMORRÁGICA

Concepto

La hemorragia uterina anormal (15) puede ser excesiva, prolongada, poco frecuente o las tres cosas. La menorragia es la hemorragia uterina excesiva que acaece en los intervalos regulares de la menstruación (hipermenorrea) y el periodo de flujo menstrual dura más que de costumbre. La menometrorragia es la hemorragia uterina excesiva que ocurre tanto durante la menstruación como a intervalos irregulares (polimenorrea). La oligomenorrea es el flujo menstrual marcadamente disminuido o amenorrea relativa. La amenorrea es la ausencia de menstruación por más de 3 meses. La hemorragia uterina disfuncional (metropatía hemorrágica o sangrado uterino funcional) es una hemorragia indolora, irregular, de origen endometrial, excesiva, prolongada o escasa, que no tiene causa local ni general (16).

Incidencias y casuística

Entre 632 adolescentes atendidas por nosotros, 130 (20,5 %) presentaban trastornos menstruales, con la distribución recopilada en la Tabla I (17). Del total de adolescentes con trastornos menstruales, 62 mostraban hemorragia uterina anormal, de distinta etiología, como se refleja en la Tabla II. Dentro de este grupo, una marcada mayoría, 49 observaciones, que suponen un porcentaje del 79 %, tenían hemorragia uterina disfuncional. Esta frecuencia está incluida entre el 70 y el 95 %, constatado por otros autores (9, 15).

Clasificados estos casos, de acuerdo con su gravedad (16), la incidencia en los distintos grupos de metrorragia disfuncional es recogida en la Tabla III. También estos porcentajes son similares a los señalados en la bibliografía y en algunos casos superponibles (9).

TABLA I. TRASTORNOS MENSTRUALES EN ADOLESCENTES (N.º 632)

TIPO	NÚM.	%
Menstruación irregular	62	9,8
Dismenorrea	38	6
Tensión premenstrual	6	0,9
Menarquia tardía/amenorrea	15	0,4
Menarquia precoz	9	1,4
TOTAL	130	100 %

TABLA II. HEMORRAGIA UTERINA ANORMAL DE LA ADOLESCENCIA, ETIOLOGÍA EN 62 CASOS

TIPO	NÚM.	%
Disfuncional	49	79
Coagulopatía	3	4,8
Enf. Pélvica Inflam.	2	3,2
Cuerpos extraños	2	3,2
Cervicitis gonorréica	2	3,2
Aborto incompleto	1	1,6
Rabdomiosarcoma	1	1,6
Pólipo cervical	1	1,6
Nefropatía	1	1,6
TOTAL	62	100 %

TABLA III. HEMORRAGIA UTERINA DISFUNCIONAL. INCIDENCIA SEGÚN LOS GRUPOS

GRUPO	PACIENTES	%
Grupo I (Leve)	19	38,7
Grupo II (Moderada)	23	46,9
Grupo III (Grave)	7	14,2
TOTAL	49	100 %

La frecuencia de metropatías hemorrágicas disfuncionales del grupo I, es muy reducida, y ni se acerca al alto número de adolescentes que presentan este tipo de irregularidades menstruales. Ello es debido a que por su elevada frecuencia y habitual evolución a corregirse por sí solas en unos pocos meses, se interpreta como algo normal y no se acude al médico.

Tal como era de esperar, y de acuerdo con otros trabajos (9), la mayor incidencia perteneció al grupo II de hemorragia uterina disfuncional, con un 46,9 % del total.

Clínica y diagnóstico

La *sintomatología* fue parecida a la descrita por otros autores (9, 16) y consistió en períodos menstruales prolongados durante tres o cuatro días más de lo normal y/o ciclos acortados, con intervalos inferiores a las tres semanas.

Dos pacientes de este grupo (10,5 %) presentaron síntomas premenstruales y sólo dos (8,6 %) acusaron dismenorrea. Los síntomas premenstruales acompañantes, son propios de los períodos ovulatorios verdaderos, cuyo porcentaje es bajo, ya que la mayoría de los ciclos son anovulatorios en la metropatía hemorrágica (11, 18). Así se ha afirmado que la hemorragia uterina de la adolescente acompañada de dolor pelviano o dismenorrea con frecuencia indica la existencia de un trastorno orgánico genital.

La hemorragia disfuncional grave, propia del grupo III se produjo en siete observaciones (14,2 %). Asimismo las manifestaciones fueron similares a las recogidas en la bibliografía (9, 16): en cinco de las niñas de este grupo se expresó como un intervalo de amenorrea de dos a cuatro meses, seguido de una hemorragia menstrual, intensa, indolora y prolongada, cuya duración osciló entre tres y cuatro sema-

nas; y en dos casos la hemorragia coincidió con la menarquia, siendo muy profusa y grave.

La *exploración física* fue totalmente normal en las pacientes del grupo I. Se constató palidez más o menos acusada en seis niñas (26 %) del grupo II. Todas las adolescentes del grupo III tenían un grado mayor o menor de palidez; en cuatro de ellas la palidez era acusada y dos estaban disneicas, con cansancio fácil, taquicardia, y otros signos de pérdida hemática grave.

La *exploración ginecológica* fue normal en todas las niñas con hemorragia uterina disfuncional. La citología vaginal simple mostró índice de maduración compatible con ciclo ovulatorio sólo en cuatro pacientes, tres de las cuales eran las adolescentes con dismenorrea. La gráfica de la temperatura corporal basal, registrada en 38 pacientes fue plana o monofásica en 34 (89,4 %). Ambos datos comprueban el elevado porcentaje de ciclos anovulatorios (11, 18, 19). Otras cuatro observaciones tenían gráfica bifásica y correspondían a las que presentaban dismenorrea.

Los *recuentos hemáticos* y la cantidad de hemoglobina (Tabla IV) fue normal en todos los casos del grupo I. En el grupo II, 13 observaciones (56,5 %) tenían anemia. En el grupo III, existía anemia en todos los casos y en cuatro (57,1 %) las cifras de hemoglobina eran inferiores a 10 g por cien.

En las 11 observaciones en que se llevó a cabo *estudio hormonal* del ciclo, mostró fluctuaciones irregulares de baja amplitud en la determinación de gonadotropinas, sin que apareciese el «pico» de FSH y de la LH de la mitad del ciclo, niveles de estradiol bajos sin «pico» en la mitad del período, cifras plasmáticas de progesterona insuficientes sobre todo en el segundo período, expresivos de falta de actividad ges-

TABLA IV. HEMORRAGIA UTERINA DISFUNCIONAL, VALORES HEMATIMÉTRICOS (N.º 49)

HEMATÍES (MILLONES/mm ³)	HEMOGLOBINA (G/100 ml.)	GRUPO I N.º = 19	GRUPO II N.º = 23	GRUPO III N.º = 7
5,3-4,2	16 - 13	19 (100 %)	10 (43,4 %)	—
4,2-2,5	13 - 10	—	13 (56,5 %)	3 (42,8 %)
< 2,5	< 10	—	—	4 (57,1 %)

tágena (Figura 3). Datos que en su conjunto son propios del perfil del ciclo anovulatorio.

Las restantes pruebas complementarias, incluida la ecografía pelviana, fueron normales.

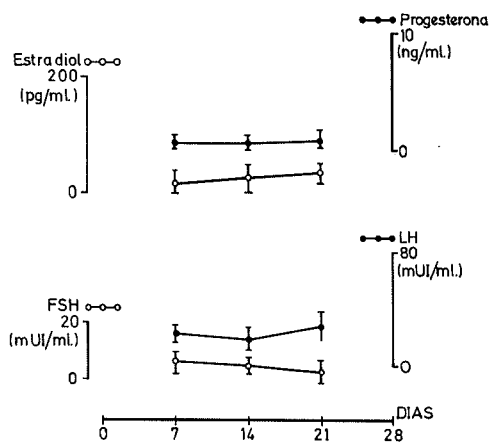


FIG. 3. Estudio hormonal del ciclo en la hemorragia uterina disfuncional

Tratamiento y resultados

El tratamiento de la hemorragia uterina disfuncional de la adolescente varía según la gravedad (11, 12, 16, 20):

En el *grupo I* se recomienda una dieta normal, rica en proteínas y se prescribe

hierro oral. Con un enfoque positivo, tranquilizaremos a la paciente directamente y se darán normas adecuadas sobre reposo, sueño y recreo. Le indicamos la necesidad de cubrir un calendario menstrual, y que anote las mediciones de la temperatura basal. Examinaremos a la paciente a intervalos periódicos y practicaremos hematimetrías (11).

En el *grupo II* es válida la misma orientación básica que en el grupo I y, asimismo, se indicará tratamiento hormonal para controlar el patrón hemorrágico disfuncional, mediante tres ciclos de un preparado contraceptivo oral de progestágeno-estrógenos (con 0,25 de norgestrel y 50 mcg de etinilestradiol).

En el *grupo III* se vigilará cuidadosamente y continuamente la evolución mediante reconocimientos periódicos. Se practicarán, cuando sea necesario, transfusiones y otras medidas para combatir el choque.

El tratamiento se realiza en tres fases (11): 1. Hemostasia hormonal inicial. 2. Regulación cíclica de menstruaciones. 3. Observación continua y prolongada.

Se utilizan dos alternativas para la hemostasia hormonal inicial, dependiendo de la rapidez y cantidad de la hemorragia. Si la hemorragia es muy intensa y la anemia grave, se administran estrógenos conjugados a grandes dosis, 40 mg. por vía intravenosa cada cuatro horas hasta un máximo de seis dosis.

Si la pérdida de sangre es menos rápida y profusa se emplean, según los casos, dos tipos distintos de regímenes (15):

a) El primero, utilizado generalmente, se basa en la administración de dosis elevadas de un progestágeno unido a una pequeña cantidad de estrógeno.

b) El segundo régimen se utiliza cuando la paciente no tolera los estrógenos o si están contraindicados. Consiste en la administración de un progestágeno: acetato de noretindrona.

Si no está contraindicado el estrógeno, y si ocasiona náuseas por vía oral, o si el endometrio es delgado por la hemorragia prolongada o intensa, se recurre a la administración de valerato de estradiol, en inyección intramuscular, a la dosis de 20 mg. al iniciar la administración del progestágeno.

Independientemente del método seguido para la hemostasia hormonal inicial y primer sangrado por supresión, se regulan las menstruaciones en los tres ciclos siguientes, tal como se explicó en el grupo II. Siguiendo este protocolo terapéutico, los resultados obtenidos en nuestra casuística pueden ser considerados buenos, imponiéndose, sólomente, en una observación del grupo III o grave, el legrado endometrial, procedimiento que debe reservarse exclusivamente a hemorragias graves que no pueden ser controladas mediante medidas no quirúrgicas, porque es particularmente peligroso en adolescentes, puesto que sus úteros son pequeños y el miometrio no está bien desarrollado y lleva consigo el riesgo de perforación uterina o, con más frecuencia de lesión de la musculatura del orificio interno, y, además, exige una anestesia general. La histología del endometrio legrado fue proliferativa, la más frecuentemente repetida en este proceso (9), si bien otro autor ha fijado una mayor incidencia de endometrio hi-

perplásico (21), lo que se justifica por una mayor edad de las pacientes de su estudio (9). Lo que sí es evidente es que las hemorragias que se asocian con un endometrio secretor deben considerarse de naturaleza no hormonal mientras no se demuestre lo contrario, y sí es posible se deban a factores anatómicos o hematológicos (19).

Pronóstico

No obstante, el pronóstico a largo plazo de las adolescentes que presentan hemorragia uterina disfuncional ha sido considerado, cuando menos, reservado (16). Siguiendo las pautas señaladas, de las 49 pacientes seguidas por nosotros, tres (6,1 %) continuaron con crisis graves de hemorragia disfuncional anovulatoria. De estas, dos de ellas, correspondían a las adolescentes que tuvieron la crisis sangrante coincidente con la primera menstruación. Nuestro porcentaje está muy próximo al señalado por otros autores (22) que oscila alrededor del 5 %. En estos casos es imprescindible la investigación endocrinológica etiológica. El trastorno más frecuente será el ovario poliquístico. En las observaciones de hemorragia disfuncional persistente intensa y continuada, aunque las menstruaciones lleguen a normalizarse presentan con frecuencia elevada anemia, disminución de la capacidad reproductiva, abortos y esterilidad. Asimismo, posteriormente, en el tercer y cuarto decenio de la vida, existe el riesgo de hiperplasia adenomatosa endometrial y de carcinoma de endometrio (22).

El mejor pronóstico es para las adolescentes con menstruación previa normal (23).

Otras causas

Otras causas de menorragia aguda durante la adolescencia representan un porcentaje no elevado, pero sí importante en

conjunto y por la trascendencia de los diagnósticos alcanzados. En primer lugar están las alteraciones primarias de la coagulación, posibilidad que siempre se debe tener en cuenta en la adolescente que sufre menorragia perimenárquica (16) y que se ha llegado a cifrar en un estudio (24) se acercaban al 20 % de todas las niñas con menorragia aguda, excluida la patología de las vías genitales, porcentaje muy superior al sugerido en la literatura (16).

Cuando analizaron los pacientes, según la gravedad, importancia de la anemia y necesidad de transfusión (16), se llegó a la conclusión de que se puede evidenciar un defecto de la coagulación en 1/5 chicas que exigen hospitalización por menorragia aguda, en 1/4 con hemorragia grave y hemoglobina menor de 10 g por 1.000 ml. en 1/3 que necesitan transfusión, y en 1/2 que tienen el problema durante la menarquía.

También el empleo excesivo de aspirinas, que frecuentemente se toman contra la dismenorrea, puede ser motivo de disfunción plaquetaria y producir así una hemorragia excesiva o prolongada, sin embargo no hemos advertido ninguna observación entre nuestras pacientes (16).

En nuestra serie de enfermas las restantes causas de metrorragia aguda de la adolescencia, supusieron el 20,9 %. Entre ellas sobresalieron las coagulopatías, en tres observaciones (4,8 %), de las cuales dos eran púrpuras trombocitopénicas idiopáticas y una enfermedad de Glanzman, que corresponden a los mismos trastornos recogidos por otros autores (24, 25, 26, 27). De estas tres pacientes con anomalías subyacentes de la coagulación dos experimentaron pérdida uterina de sangre grave y anemizante durante el primer período menstrual. A continuación se situaron con la misma incidencia (3,2 %) la enfermedad inflamatoria pélvica, los cuerpos ex-

traños y la cervicitis gonorréica. Completaron el espectro etiológico un aborto incompleto, un rhabdomyosarcoma, un pólipos cervical y una nefropatía grave. Las causas encontradas eran las esperadas de acuerdo con la bibliografía sobre el tema (13, 16, 20).

Diagnóstico diferencial

Otras posibilidades a estimar en el diagnóstico diferencial (11, 16) son: traumatismo, ya sea autoinflingido, resultante de un mal trato sexual o violación o bien por primera relación sexual; dispositivos intrauterinos; dosis excesivas de medicación anticonceptiva; pólipos endometriales; endometriosis; mioma submucoso; anomalías uterinas congénitas; tuberculosis; enfermedad sistemática crónica hepática; abuso de narcóticos y otros fármacos (depresores hipotalámicos, fenotiacinas, cloropromacina, anticolinérgicos) enfermedades endocrinas, comprendiendo el hipotiroidismo, el hipertiroidismo, enfermedades suprarrenales, diabetes y disfunción ovárica, como el síndrome de ovario poliquístico (síndrome de Stein-Leventhal) e incluso, en casos poco frecuentes, el craneofaringioma; y también factores psicógenos. Todos estos procesos patológicos no aparecen representados entre nuestras enfermas, lo que se explica por su propia limitación, pero han de ser tenidos en cuenta.

DISMENORREA

Conceptos

La dismenorrea (menstruación disfuncional o «período doloroso») es la menstruación dolorosa. La dismenorrea primaria indica menstruaciones dolorosas sin patología pélvica ginecológica significativa; la dismenorrea secundaria es aquella con-

secuencia de patología pélvica ginecológica, ajena al ciclo menstrual fisiológico (4).

Epidemiología

La dismenorrea es la causa más frecuente de dolor pelviano entre las adolescentes y uno de los motivos más repetidos de consulta, 27 % han realizado consulta médica por dismenorrea antes de los 20 años, y 20 % han tomado medicamentos para el dolor menstrual (28). La incidencia oscila entre un 30 y 50 % (29). En nuestra casuística pediátrica general es el 6 % de todas las consultas de adolescentes y la segunda causa de trastorno menstrual (Tabla I). Es una de las principales causas de absentismo escolar repetido y de corta duración, entre las adolescentes: 20,7 % faltan a la escuela ocasionalmente y 2,7 % lo hacen con frecuencia (28).

La frecuencia se incrementa a medida que progresa la maduración ginecológica: la dismenorrea no ocurre hasta que se inicia la ovulación cíclica, lo que sucede uno o dos años después de la menarquia (30).

La incidencia de dismenorrea secundaria es mucho menor en todas las edades que la primaria y aún más baja en las adolescentes cuyo porcentaje es muy reducido (31).

Dismenorrea secundaria

Las causas más frecuentes, dentro de su rareza, de menstruación dolorosa secundaria a patología pélvica son la endometriosis y la enfermedad inflamatoria pélvica.

La endometriosis se sospecha: cuando en el examen pélvico palpamos nódulos dolorosos en los ligamentos uteroserosos; si el dolor se hace progresivo con cada menstruación; en caso de dolor unilateral crónico; y/o cuando fracasa o hay poca respuesta al tratamiento (4, 30). Los ante-

cedentes maternos de dismenorrea no eliminan la posible existencia de patología orgánica.

La enfermedad inflamatoria pélvica debe sospecharse en pacientes que tienen elevaciones de la temperatura además de dolor pélvico. Es obligado el cultivo de exudado cervical, en busca de gonococo u otros gérmenes. La infección pélvica aumenta dos o tres veces si la mujer tiene colocado un dispositivo intrauterino (32).

La laparoscopia diagnóstica debe plantearse en adolescentes que presentan dolor pélvico y exploración pélvica anormal (32); además, puede ser también terapéutica, mediante el cauterizado de endometriosis limitadas (4).

Los dispositivos intrauterinos pueden desencadenar dismenorrea en el 5 al 10 % de las pacientes que los usan, a causa del incremento de liberación de prostaglandinas que provocan (33).

En número muy limitado, la obstrucción de las vías genitales y defectos de fusión pueden ocasionar dolor pélvico cíclico y amenorrea primaria (34). Son causa de obstrucción congénita el himen imperforado, el tabique vaginal transversal y la agenesia cervical (35). Estas malformaciones pueden dar lugar a menstruación retrograda hacia las trompas (35). Los defectos de fusión, causantes de dolor cíclico con la menstruación, puede consistir en atresia vaginal unilateral acompañada de útero didelfo, o a nivel más alto, cuerno uterino rudimentario no comunicado y funcionante.

Con carácter excepcional, ocasionan, dismenorrea en la adolescencia la adenomiosis, quistes paramesonéfricos, pólipos endometriales y fibromiomas uterinos.

Dismenorrea primaria

Es la presencia de menstruación dolorosa en ausencia de lesión somática o pelviana.

Fisiopatología

El dato común de todas las pacientes que sufren dismenorrea primaria es la actividad miometrial excesiva durante la menstruación (36). La dismenorrea suele acompañar a ciclos ovulatorios; los ciclos anovulatorios tienen menstruación indolora.

Se ha identificado la existencia de prostaglandinas (PGE2 y PGF2 alfa) en el período menstrual, que aumentan sus concentraciones desde el período proliferativo final, hasta alcanzar las concentraciones más elevadas en el período secretorio. También se demostró (30) que inyectando PGE2 el tono uterino disminuye; mientras que la administración de PGF2 alfa lo aumentaba e incrementaba la frecuencia y amplitud de las contracciones (37). Se ha considerado importante el equilibrio adecuado entre ambas PG en la regulación de la actividad uterina (30).

El mecanismo de la dismenorrea es doble: aumento de la sensibilidad de los receptores del dolor a las prostaglandinas e incremento del nivel de precursores de PG en el líquido menstrual, a causa de la isquemia que se produce consecuencia del aumento del tono uterino. Asimismo, se ha demostrado: los niveles más elevados de ambas PG al final de la fase proliferativa, el descenso posterior de la E2 hasta alcanzar las concentraciones más bajas al final de la fase secretora, y el aumento de la F2 alfa al final de la fase secretoria alcanzando su pico máximo el primer día de la menstruación.

La vasopresina está más elevada durante la menstruación en las mujeres con dismenorrea y podría inducir el dolor por el afecto estimulante sobre la contractilidad uterina y el vasoconstrictor a nivel de la circulación del útero motivando isquemia uterina.

Es dudosa la influencia de factores psicológicos en la dismenorrea. No existen cambios en la personalidad de la adolescente relacionados con la dismenorrea (38). Existen estudios que comprueban la importancia del efecto psicológico de la madre sobre la hija: de las hijas de madres asintomáticas, 77 % no presentan dismenorrea; y de aquellas cuyas madres la padecen, el 70 % tienen menstruación dolorosa.

Clínica y diagnóstico

El dolor se inicia unas horas antes de la menstruación o coincide con ella; en casos más raros, comienza dos o tres días antes de la menstruación. Puede durar desde unas cuantas horas hasta 24; en ocasiones menos frecuentes puede persistir entre 2 y 3 días.

El patrón del dolor es variable. Habitualmente se localiza en hipogastrio y se irradia a la región lumbar y ambos muslos. Tiene carácter agudo y cólico; pero puede ser sordo con episodios ocasionales agudos. La intensidad puede ser leve o severa.

Son frecuentes las manifestaciones gastrointestinales acompañantes: náuseas, vómitos y diarrea. También muchas veces presentan cefálea, tensión mamaria, irritabilidad, lasitud u otros síntomas de ansiedad.

La exploración ginecológica será negativa. Si los antecedentes son atípicos y/o la exploración es difícil deberá realizarse ecografía pelviana. A las pacientes que no responden satisfactoriamente a las medidas conservadoras deberá practicársele laparoscopia e histeroscopia para destacar la existencia de patología orgánica.

Tratamiento

El objetivo del tratamiento médico de la dismenorrea es disminuir la actividad uterina y, así, aliviar el dolor.

En las formas leves y algunas moderadas suele ser suficiente con analgésicos como los salicilatos y la fenacetina, que inhiben la síntesis de las PG y tienen pocos efectos adversos.

Para otras formas moderadas y para las severas los contraceptivos bucales combinados de progestágeno-estrógenos, que bloquean la ovulación y son eficaces hasta en el 90 % de los casos (30). Su mecanismo de alivio del dolor se basa probablemente en la disminución de la producción endometrial de PG y de la actividad uterina. Inicialmente se prescribirán a dosis bajas (por ejemplo 0,15 mg. de d-Norgestrel y 30 mcg de etinilestradiol), que se elevarán cuando no produzcan efecto (pueden ser útiles 1 mg de noretindrona y 50 mcg de mestranol o bien 0,25 mg. de norgestrel y 50 mcg de etinilestradiol).

En las pacientes que no responden a los agentes contraceptivos pueden dar resultados favorables los inhibidores de la síntesis de las prostaglandinas (32, 40, 41). Son útiles los siguientes: ibuprofén

(400 mg, 4 veces al día), indometacina (50 mg, 3 veces al día), naproxin sódico (550 mg. al inicio y 275 mg. cada 6 a 9 horas y los fenamatos (por ejemplo el ácido mefenámico, a la dosis inicial de 500 mg, seguida de 250 mg. cada 6 a 8 horas, según necesidad). Estos últimos tienen la ventaja de que, además, bloquean los receptores en el miometrio y, así, actúan evitando el efecto de las PG ya liberadas.

La administración de estos fármacos debe comenzar tempranamente, cuando sea inminente la menstruación, y se proseguirá hasta la desaparición del dolor, generalmente uno o dos días.

A este tratamiento debe añadirse las explicaciones de las causas y el apoyo emocional a la paciente, así como recomendaciones sobre la continuidad de las ocupaciones habituales y ejercicio físico.

Después de haber tenido un hijo la paciente con dismenorrea, el dolor desaparece o es tan mínimo que habitualmente no requiere tratamiento.

BIBLIOGRAFIA

1. WASZ HOCKERT, O.: *Asistencia médica al adolescente*. MTA, 1982; 3: 333-340.
2. SERSIRON, D.: *Gynécologie Pédiatrique*. Masson, S.A., París, 1984; 27-38.
3. COWELL, C.: *Exploración ginecológica de lactantes niñas y adolescentes jóvenes*. *Pediatr. Clin. North. Am.*, 1981; 2: 245-266.
4. ZEIGUER, B. K.: *Ginecología infantojuvenil*. Ed. Panamericana, 2a. ed. Buenos Aires, 1987; 297-307.
5. SERSIRON, D.: *L'examen de la vulva des petites filles, un examen trop negligé*. *Ann. Pédiatr.*, 1978; 25: 203-208.
6. BALK, S. J., DEYFUS, N. G. y HARRIS, P.: *La exploración genital en la infancia: El tabú permanente*. *Pediatrics* (ed. esp.), 1985; 15: 362-365.
7. CAPRARO, V.: *Gynecologic examination in children and adolescent*. *Pediatr. Clin. North. Am.*, 1972; 19: 511-528.
8. MARTINÓN, F., MAZAIRA, J. A. y RODRÍGUEZ, J.: *Vulvovaginitis en la infancia y la adolescencia*. *Rev. Esp. Pediatr.*, 1987; 43: 123-131.
9. HUFFMAN, J.: *The gynecology of childhood and adolescence*, 2.ª ed., Filadelfia. W. B. Saunders Co., 1968; 147-168.
10. BILLMIRE, M. E., FARRELL, M. y DINE, M.: *Un procedimiento simplificado para la exploración vaginal en pediatría*. Empleo del otoscopio de veterinaria. *Pediatrics* (ed. esp.), 1980; 9: 309-310.
11. ALTCHER, A.: *Hemorragia uterina disfuncional en la adolescencia*. *Pediatr. Clin. North. Am.*, 1977; 3: 643-652.
12. MARTINÓN, F.: *Actitudes pediátricas en los trastornos relacionados con la menstruación*. En «Protocolos terapéuticos», pp. 135-166. V Symposium Minho-Galaico de Pediatría Hospitalaria. Ofir (Portugal), 30 de junio de 1984.

13. ALTCHER, A.: *Dysfunctional menstrual disorders in adolescence*. Clin. Obstet. Gynecol., 1971; 14: 975-980.
14. SCOMMGNS, A. y DMOWSKI, W. P.: *Disfuncional uterine bleeding*. Clin. Obstet. Gynecol., 1973; 16: 221-226.
15. COMERCI, G. D.: *Síntomas relacionados con la menstruación*. Pediatr. Clin. North. Am., 1982; 1: 179-186.
16. CLAESSENS, E. A. y COWELLS, C. A.: *Hemorragia uterina disfuncional en la adolescente*. Pediatr. Clin. North. Am., 1981; 2: 367-376.
17. MARTINÓN, F.: *Trastornos menstruales disfuncionales en la adolescencia*. Pediatr. Clin., 1985; 5: 106-116.
18. BAIRD, D. T., VAN P. F. A. y HUNTER, W. M.: *Classification of abnormal patterns of gonadotropin release in women*. Clin. In. Obstet. Gynaecol., 1976; 3: 505-510.
19. JONES, H. W. y HELLER, R. H.: *Ginecología Pediátrica y de la adolescencia*. Edit. Paz Montalvo, Madrid, 1970; 349-356.
20. LITT, I.: *Prefacio a medicina de adolescentes*. Pediatr. Clin. North. Am. (ed. esp.), 1980; 1: 1-2.
21. SOUTHAM, A.: *Dysfunctional uterine bleeding in adolescence*. Clin. Obst. Gynec., 1960; 3: 241-250.
22. AKSEL, S. y JONES, G. S.: *Etiology and treatment of dysfunctional uterine bleeding*. Obstet. Gynecol., 1974; 44: 1-8.
23. SOTHAM, A. L. y RICHART, R. M.: *The prognosis for adolescents with menstrual abnormalities*, Am. J. Obstet. Gynecol., 1966; 94: 637-641.
24. CLAESSENS, G. A. y COWELL, C. A.: *Acute adolescent hemorrhagia*. Am. y Obstet. Gynecol., 1981; 2: 277-287.
25. HERBST, A. L.: *Clear cell adenocarcinoma of the vagina and cervix in girls. An analysis of 170 registered cases*. Am. J. Obstet. Gynecol., 1974; 119: 713-718.
26. BLOCH, B. y KORT, H.: *Thrombocytopenia as a cause of menorrhagia*. Br. J. Obstet. Gynaecol., 1977; 84: 856-860.
27. CRONBERG, S. y NILSSON, I. M.: *Investigation of patients with mild thrombasthenia*. Acta Méd. Scand., 1968; 183: 163-170.
28. WIDHOLM, O.: *Dysmenorrhea during adolescence*. Acta Obstet. Gynecol. Scand., 1979; 87 (Suppl): 61-69.
29. YLIKOVKALA, O. y DAWOOD, M. Y.: *New concepts of dysmenorrhea*. Am. J. Obstet. Gynecol., 1978; 130: 833-842.
30. GANTT, P. y MCDONOUGH, P.: *Adolescent dysmenorrhea*. Pediatr. Clin. North. Am., 1981; 2: 387-393.
31. SLOAN, D.: *Dolor pelviano y dismenorrea*. Pediatr. Clin. North. Am. 1972; 2: 669-680.
32. BUDOFF, P. A.: *Use of mefenamic acid in the treatment of primary dysmenorrhea*. J. A. M. A., 1979; 241: 2713-2718.
33. TROBOUGH, G., GUDERIAN, A. M. y ERICKSON, R. R.: *The effect of exogenous intrauterine progesterone on the amount and prostaglandin F2 alfa content of menstrual blood in dysmenorrheic women*. J. Reprod. Med., 1978; 21: 3-8.
34. SCHIFRIN, B.: *Teenage endometriosis*. Am. J. Obstet. and Gynec., 1973; 116: 973-978.
35. MICHELENA, M. y MARTINÓN, F.: *Consideraciones sobre una observación de atresia de cervix uterino*. Clin. Invest. Ginecol. Obst., 1976; 3: 98-102.
36. WOODBURY, R. A., TORPIN, R. y CHILD, G. P.: *Myometrial physiology and its relation to pelvic pain*. J. A. M. A., 1947; 134: 1081-1086.
37. BYGDEMAN, M., BREMME, K. y GILLESPIE, A.: *Effects of the prostaglandins on the uterus*. Acta. Obstet. Gynecol. Scand., 1979; 87 (suppl. 33-39).
38. LAWLOR, CH.: *Primary dismenorrhea*. J. Of. Adoles. Heath Care, 1981 3: 208-212.
39. WIDHOLM, O. y KANTERO, R. L.: *Menstrual patterns of adolescent girls according to chronological and gynecological ages*. Acta Obstet. Gynecol. Scand., 1971; 50 (supl. 14): 19-32.
40. HENZL, M. R., BUTTRAM, V. y SEGVE, E.: *The treatment of dysmenorrhea with naproxen sodium. A report on two independent double-blind trials*. Am. J. Obstet. Gynecol., 1977; 127: 818-822.
41. LARKIN, R. N., ORDEN, D. V. y POULSON, A. M.: *Dysmenorrhea: Treatment with an anti-prostaglandin*. Obstet. Gynecol., 1979; 54: 456-457.

MESA REDONDA: ADOLESCENCIA

Mortalidad y morbilidad en el adolescente*

B. TARACENA DEL PIÑAL

El término de *adolescencia* delimita edades diferentes según la definición que se acepte. En el presente estudio entendemos como adolescencia, siguiendo la definición de la Organización Mundial de las Salud, a todos los individuos del género humano comprendidos entre los 10 y los 19 años de edad, ambos incluidos. Definiendo como Adolescencia Precoz hasta los 14 años y Tardía desde los 14 a los 19. El número de adolescentes en España es en la actualidad de 6.428.399 y será en el año 1995 de 5.600.000 (Instituto Nacional de Estadística 1986), de ellos 3.361.802 son varones y 3.066.597 hembras.

MORTALIDAD

Se dice que el adolescente enferma poco pero *muere mucho*, lo que no es real, el adolescente muere mucho y va poco y mal al médico; no enferma poco. Entre los 15 y 19 años mueren el 25 % de todos los nacidos destinados a morir desde el primero al veinte año de la vida. La causa más frecuente a esta edad de morir o enfermar gravemente es el llamado «riesgo del tipo de vida» (accidentes, suicidios, alcoholismo, drogadicción, etc., etc., muchos

de ellos ligados íntimamente unos con otros).

En España fallecieron en 1984 (I.N.E.) 2.713 adolescentes, 1.871 varones y 842 hembras, por tanto 2,2 varones por cada hembra. Descartando la cifra de fallecimientos en el primer año de la vida en que están incluidos los recién nacidos, la cifra de adolescentes que mueren entre 15 o 20 años (1.865/año) es prácticamente igual a la de los niños de 2 a 10 años (1.924/año).

Accidentes

De los adolescentes que fallecen en España un 60 % están comprendidos en la rúbrica de «*Accidentes, envenenamientos y violencia*» en donde se incluyen también los suicidios. El 14 % en el de «*Tumores y neoplasias*» y el 7 % en «*Enfermedades del aparato circulatorio*». Es decir en estas tres rúbricas están comprendidas las causas de fallecimiento del 80 % de los adolescentes españoles (I.N.E. 1986).

Estas cifras posiblemente han variado en la actualidad, aumentando el capítulo de accidentes, como ocurre en otros países. En Estados Unidos por ejemplo (Bull. of. the International Pediatric Ass.

Jefe del Servicio de Pediatría, Hospital Central de la Cruz Roja de Madrid. Presidente de la Sección de Adolescencia de la Asociación Española de Pediatría.

* IV Reunión de las Sociedades de Pediatría de Portugal, Galicia, Asturias Cantabria, Castilla y León. Salamanca 10-11 noviembre, 1989.

10. n.º 1 Pe. 4 1989) fallecen por este capítulo el 77 % de los adolescentes. Cáncer y Tumores el 6 %. Aparato Circulatorio el 3 % y otras enfermedades el 17 %. De ese 73 % el 42 % fallecen de accidentes de vehículos de motor y el 35 % por otros accidentes (caídas, muertes violentas, suicidios, ahogamientos, etc., etc.), por este capítulo fallecen en EE.UU. entre 3 y 4 veces más varones que hembras y de aquí la gran diferencia en las cifras respectivas de fallecimientos a esta edad, lo mismo que ocurre en España (2,2 varones por cada hembra).

Este mismo hecho se refleja en las estadísticas de los países similares al nuestro. Por otra parte la mortandad por este capítulo aumenta a medida que la edad va siendo más elevada; por ejemplo el número de fallecimientos en este capítulo en Inglaterra y País de Gales fue en 1983 del 40 % del total de fallecimientos en adolescentes de 10 a 14 años y del 62 % entre los 15 a 19 (Fuente, OPCS 20).

Dentro de este capítulo la principal causa de muerte son los accidentes de «motor», es decir aquellos en los que el adolescente es el conductor del vehículo o el pasajero de un vehículo conducido por otro adolescente. Este capítulo es también importante en cuanto a morbilidad y como productor de secuelas para toda la vida.

La Asociación Americana de Pediatría ha pedido a los Poderes Públicos que retrasen en uno o dos años más la edad para conceder permisos de conducir. Estas situaciones van ligadas a una serie de causas que es necesario vigilar y corregir (alcoholismo, deseo de lucimiento, falta de conocimiento real del riesgo, etc., etc.

Suicidio

Entre 15 y 24 años se calculan en más de 400 los jóvenes que fallecen en España

por *suicidio* no encubierto (Morandé, y col. *Suicidio e intentos de suicidio en jóvenes. Mesa Redonda, Simposium Internacional de Higiene y Medicina Escolar y Universitaria. Noviembre 1988*), de ellos los 2/3 son varones. En los muchachos que están haciendo el Servicio Militar el índice es de 22/100.000, tres veces superior a los que no están haciéndola, 7,5/100.000. Por cada suicidio consumado en jóvenes se constatan 60 intentos de suicidio, en nuestro medio unos 24.500 adolescentes realizan actos suicidas/año, es decir un acto por cada 250 adolescentes aproximadamente. Entre las hembras los intentos de suicidio son mucho más frecuentes que entre los varones, aproximadamente 3 hembras por cada varón, pero los varones mueren 2/3 más por suicidio que las hembras, ello es debido al empleo por éstos de medios mucho más letales (arma de fuego, ahorcamiento, salto de altura, etc., etc.) mientras que las hembras emplean más la ingestión de fármacos tipo benzodiazepinas, fenobarbital, etc., etc., de cuya intoxicación es más posible la recuperación.

La incidencia de suicidios se considera que se ha multiplicado por 10 en nuestro país en la última década.

El adolescente muere mucho más a medida que es mayor. Se calcula entre los 10 a los 14 años una muerte por cada 200.000 y entre los 15 a los 20 años una muerte por cada 10.000. El suicidio ocupa el tercer puesto entre la causa de muerte de los adolescentes. En esta cifra o se incluye el grupo de los llamados «*suicidios encubiertos*», que son los de aquellos adolescentes que se suicidan pero que aparecen como accidentes: (circulación, caídas «*fortuitas*», etc., etc.). Es importante resaltar respecto a este problema que el adolescente se dice que «*avisa su suicidio*» y por lo tanto al conocerlo puede ser evitado. Desde semanas o meses previo al suicidio

presenta unos síntomas que deben ser valorados: pérdida de iniciativa, fallos en la escuela comentarios tristes y sin esperanza, llanto sin causa, trastornos del sueño, del apetito, del comportamiento, sentimientos de culpabilidad, etc., etc. Ante la presencia de esta sintomatología el adolescente debe ser visto por un psiquiatra. Es necesario tener en cuenta que 1/3 de los adolescentes que consuman su suicidio lo han intentado antes por lo menos otra vez. Por otra parte conviene considerar que de los adolescentes ingresados por patología mental el 34 % han efectuado algún acto suicida en los últimos meses y el 20 % repetidos intentos (PFIFFER 1988).

Violencia

Otra importante causa de muerte del adolescente es la secundaria a la *violencia*. En Estados Unidos el número de muertes por homicidios y asaltos fue en 1980 de 23.000, produciendo 350.000 hospitalizaciones con un gasto de 650.000.000 de dólares en atención médica y 1,5 millones de días de hospitalización (Clín. Ped. de N. A. 6/1988). Las lesiones intencionales no mortales son al menos 100 veces más. En otros países la cifra es menor: diez veces menor en Inglaterra y veinticinco veces en España.

MORBILIDAD

En el capítulo de la morbilidad, segunda parte de esta intervención, los datos pueden ser menos exactos que los referentes a la mortandad. Hay que volver a insistir lo ya dicho anteriormente de que la causa más frecuente de enfermar y morir el adolescente es el llamado «riesgo del tipo de vida».

Las enfermedades del adolescente podrían agruparse en tres rúbricas importantes de pérdida de salud. 1.º *Salud*

física: accidentes, suicidios, tumores, incapacidades permanentes, pasajeras, etc., etc. 2.º *Salud mental*: exacerbaciones incontroladas de los caracteres normales de su crisis puberal, psicopatías, etc., etc. Finalmente enferma un último grupo que habitualmente no es considerado como enfermedad. 3.º *La pérdida de salud social*: tabaco, alcohol, droga, embarazo, delincuencia, etc., etc.

El adolescente tiene unas peculiaridades importantes en su manera de enfermar que se caracteriza 1.º Tener una patología que puede ser real pero frecuentemente imaginaria. 2.º Aceptar peor las enfermedades visibles pero poco importantes como acné, ginecomastia, etc. que las más graves pero invisibles, como la hipertensión o la diabetes. 3.º Dá una gran importancia a su desarrollo corporal, le afecta mucho el peso, la obesidad, la talla, el tamaño y la forma de los senos, etc., etc. 4.º Tiene una despreocupación absoluta por prevenir enfermedades graves posteriores como la hipertensión, la arteroesclerosis o el cáncer, que quizá pueden prevenirse a estas edades, sin que el peligro, que ellos ven muy lejano, haga que se decidan por su prevención. 5.º Una de las características más importantes de su enfermedad es el desprecio por el riesgo, lo que conlleva la extraordinaria incidencia de accidentes, que unas veces son mortales, pero otras muchas ocasiones un gran número de lesiones residuales permanentes, días de hospitalización, intervenciones quirúrgicas, etc., etc. Finalmente existe el sexto capítulo, por el cual el adolescente enferma de manera importante. 6.º La curiosidad, tienen el deseo de experimentar por sí mismos diferentes situaciones o sensaciones, lo que les hace incurrir con más facilidad en determinadas situaciones de peligro, drogadicción, embarazo, etc., etc.

Frecuencia de las enfermedades

Se dice que el adolescente enferma poco porque es una edad sana de la vida, ya hemos dicho que esto no es cierto, al adolescente lo que le ocurre es que va poco al médico y va poco al médico por una serie de razones; en primer lugar porque las infecciones respiratorias o las frecuentes gastroenteritis de edades anteriores han desaparecido. En segundo lugar porque son menos frecuentes una parte de las enfermedades incurables que padecía en épocas más tempranas, como la leucemia, el tumor de Wilms, el neuroblastoma, etc. En tercer lugar porque no vigila su estado de salud, no tiene un médico de referencia, el pediatra ha dejado ya de serlo y el médico de cabecera no lo es. No quiere ir al médico con sus padres y no tiene dinero para ir sólo o se cohibe para hacerlo en la medicina pública, piensa que probablemente va a ser mal recibido o mal atendido. Finalmente, en séptimo lugar el médico no sabe como desarrollar la entrevista con el adolescente y si lo sabe generalmente no tiene tiempo para ello. La realidad es que esta situación hace que el adolescente no vaya al médico más que para resolver las enfermedades banales o las clásicas orgánicas. Este estado de cosas es absolutamente necesario que cambie en un porvenir inmediato.

Para el estudio de la morbilidad en nuestros adolescentes, tenemos en el momento actual la gran dificultad de no tener estadísticas fiables y las que lo son, son sesgadas y efectuadas en un determinado ambiente social, asistencial, etc., etc. que hacen imposible su extensión a otros contextos.

Como ejemplo podrían citarse tres estudios recientes hechos por el Dr. J. Casas (An. Esp. de Ped. Sup. 32. Vol. 29 sept. 1988) en el Hospital de Móstoles, Madrid, en el cual el 15 % de los adolescentes

ingresaron por fracturas, el 14 % por partos, el 13 % por apendicitis, el 7 % por traumatismos, etc., etc. Al comparar esta estadística con la de otro hospital, también de la Comunidad Autónoma de Madrid, como el del Niño Jesús, en el estudio efectuado por la Dra. Pilar Brañas (An. Esp. Ped. Sup. 32, vol. 29. sept. 1988) los trastornos orgánicos representan el 18 % de los ingresados, de ellos el 21,8 % son meningitis, el 18,1 % son enfermedades respiratorias, el 14 % enfermedades digestivas y entre la patología psicosocial figura el dolor abdominal con el 11 %, los intentos de suicidio con el 2,4 % y los «mareos» con el 2,3 %. Como puede verse ambas estadísticas son absolutamente diferentes.

Ambas siguen siendo muy diferentes a lo encontrado por nosotros en el estudio efectuado en tres colegios de Madrid (n.º 1.382 niños). Uno estatal en un municipio de los llamados dormitorio, uno privado del mismo municipio y uno de medio alto estading de dentro del casco urbano. Comparando entre sí los datos de los tres colegios, son bastante similares. La enfermedad que padecían en el último año por la que han ido al médico es en primer lugar el «dolor de muelas» que ha sido el motivo de la consulta en el 13 %, el 12 % y el 12 % en cada uno de ellos. Cifra como se ve muy similar. En segundo lugar está el «chequeo» por el cual solamente han ido al médico el 4 % en el colegio estatal y sin embargo el 12 % y el 12 % respectivamente en los dos colegios privados, tanto el privado del municipio que llamaríamos dormitorio como el del casco urbano. Los «traumatismos» son también relativamente comparables 11 %, 8,9 % y 9 %. La «tos» fue el motivo de consulta en el 18 % del colegio estatal y el 3,5 % y el 7 % en cada uno de los otros dos colegios; evidentemente estas cifras pueden ser muy diferentes puesto

que la estadística no está hecha en el mismo período del año. Sin embargo las preocupaciones que podríamos llamar «estéticas» son claramente más manifiestas en los colegios privados con un 0,8 % para «muy bajo» y «muy gordo» en el colegio estatal y el 4,1 % y el 5 % para los colegios privados; evidentemente en los colegios privados se han preocupado más del chequeo y más de las condiciones estéticas como «muy bajo» y «muy gordo». Pero no son sólo las diferencias con las estadísticas citadas anteriormente hechas sobre las causas por las que ha ido a consultar al médico; si hacemos el mismo estudio de la causa por la que ingresaron en el hospital entre los tres colegios antes citados, en la totalidad de los casos encuestados (1362) el 39 % habían ingresado alguna vez en un hospital. De ellos el 20 % habían ingresado para ser operados de adenoides y/o amígdalas. El 13 % para apendicectomía. El 9 % por enfermedades urogenitales. El también 9 % por traumatismos. El 4,7 % por enfermedades infecciosas y el 2 % por enfermedades respiratorias, habiendo después un número muy grande de capítulos con menor número cada uno de ellas. Esta estadística no comparable con las de Casas, o Brañas, es también sesgada puesto que registra todos los ingresos hospitalarios a lo largo de toda la vida del niño y no sólo durante el período de la adolescencia.

En el estudio efectuado por nosotros sobre los 1362 adolescentes de tres colegios de Madrid, la visita médica en el último año había sido frecuente, el 84 %, 93 % y 78 % de los encuestados. Un alto número de ellos la consideraron útil en el 86, 80, y 85 % y una parte importante fueron a la visita acompañados por sus padres el 58 %, 65 %, 79 %, lo que nos parece un índice elevado de satisfacción con la visita y de una mayor independencia de los adolescentes para el colegio esta-

tal o el privado de la ciudad dormitorio frente al de mayor estanding del casco de Madrid.

Problemas Sociales

El adolescente ya hemos dicho que va a enfermar de manera frecuente en su *salud social*, lo que constituye el grupo más importante de morbilidad en esta edad y que habitualmente no van a ser considerados como «enfermedades», aunque lo son en sentido estricto. Las alteraciones de la salud social podrían resumirse en: Tabaquismo, alcoholismo, drogadicción, embarazo, inadaptación social y delincuencia. También a este respecto se podría decir que no tenemos un conocimiento totalmente exacto en los adolescentes españoles de la incidencia de cada una de estas alteraciones de la salud social.

Tabaco. Según las cifras dadas por Soler Insa y Cols. (Gráficas Cristal. Madrid 1988) la mitad de los jóvenes españoles permanecen al margen de las drogas. La otra mitad fuman y beben alcohol a diario. De esta mitad la mitad fuma un paquete de tabaco al día, bebe más de 70 cm.³ de alcohol puro al día y al menos han tenido contacto directo con cannabis.

Según el estudio presentado por Martos, Paredes y colaboradores de la Universidad de Extremadura (1988) el 20 % de los varones y el 27 % de las hembras adolescentes son fumadores. El 67 % de los varones toman bebidas alcohólicas y 34,8 % de alta graduación. El 60 % de las hembras han probado el alcohol, el 20 % de alta graduación y beben con frecuencia solamente el 1,4 %. El 10 % de los varones usan drogas y casi a diario el 9,4 %. Del 2 al 5 de las mujeres usan drogas y casi a diario el 3 %.

En muchos aspectos las diferentes estadísticas tampoco coinciden por varias razones: 1.º se puede etiquetar de consu-

midor a un fumador de 3 cigarrillos dos veces por semana o a un fumador de más de 20 cigarrillos al día. Lo mismo ocurre con la ingestión de alcohol, drogas, etc. por tanto es necesario al hacer este tipo de encuestas, si se quiere que sean comparables unas con otras, ponerse previamente todo el mundo que trabaje en este campo de acuerdo sobre lo que va a entender por fumador, no fumador, etc., etc. Lo mismo ocurre en cuanto al alcohol, la droga, etc.

En el estudio de fumadores que nosotros efectuamos en los tres colegios previamente citados de Madrid, encontramos fumadores en un 25 % y 7 % según el colegio; pero el consumo de 0 a 10 cigarrillos por día en cada colegio representa el 83 %, el 54 % y el 60 %, de los fumadores. De 10 a 20 cigarrillos al día el 17 %, 25 %, 21 % y más de 20 cigarrillos el 3 %, el 5 % y el 8 %, lo cual querría decir que entre los adolescentes que admiten fumar solamente podrían considerarse fumadores el 20 %, el 30 % y el 29 % respectivamente. Por otra parte entre los 13 y 16 años es el momento en que empiezan a fumar con más frecuencia. En la encuesta antes citada entre 11 y 12 años fuman solamente el 9 y el 11 %, pero entre los 13 y 16 años se inician el 79 % y el 75 % de los fumadores respectivamente y con más de 16 años el 3 % y el 2,8 %. Luego es evidente que la edad máxima de comienzo se sitúa entre los 13 y 16 años.

Alcohol. Existen varios parámetros para definir lo que se puede entender por consumidor habitual de alcohol; podrían admitirse como ligeros aquellos que toman cerveza hasta un tercio o dos quintos al día y todos los días. Y vino hasta un vaso grande o dos pequeños. Moderados los que toman cerveza hasta 4 tercios o 6 quintos y vino hasta 3 vasos grandes o 6 pequeños por día. Y altos aquellos que

tomen cerveza hasta 5 tercios u 8 quintos y vino hasta 4 vasos grandes u 8 pequeños.

Por otra parte pueden considerarse alcohólicos aquellos que toman más de 70 cm. cúbicos al día de alcohol puro.

Se va a dar con bastante frecuencia la coincidencia del alcohol, consumo de drogas y embarazo en la adolescencia. Que esto es perjudicial para el embarazo ya es de tiempo conocido. En las prevenciones de Sanson a su madre (Jueces 13:3-4) dice: *«no bebas vino ni licor alguno ienebrante pues vas a concebir y parirás un hijo»*.

Respecto al consumo de tabaco y alcohol en el estudio de García Teresa y colaboradores (Hospital del Niño Jesús. Madrid, 1989) encuentran que entre los adolescentes de 13 a 18 años consumen tabaco el 17,8 % de los varones, el 24,3 % de las hembras y el 10,5 han fumado pero han dejado de hacerlo. Respecto al alcohol encuentran que el 61,6 % de los varones beben alcohol y el 59 % de las hembras.

En el estudio de Soler, Insa y Colls. (Gráficas Cristal. Madrid 1988) en un 7 a un 8,5 % de los adolescentes de 10 a 13 años son bebedores habituales en el sentido estricto. Casi la mitad de los españoles bebedores se han iniciado en la bebida alcohólica antes de los 16 años. Lo que es evidente en numerosas estadísticas es que el retraso en la edad del primer uso del tabaco y del alcohol retrasa también el inicio del resto de las drogas.

Respecto a la situación de la adolescencia frente al alcohol, en el estudio ya citado efectuado por nosotros en tres colegios madrileños, beben alcohol el 48, el 42 y el 42 % en cada uno de los colegios. De este alcohol es cerveza el 87 %, el 54 % y el 77 % respectivamente y vino el 15 %, el 18 % y el 9,2 % y licores el 6,8 % el

38 % y el 87 %. Es necesario tener en cuenta como son estos bebedores; de los que beben alcohol, sólo lo beben en las fiestas el 45 %, el 53 % y el 51 % respectivamente. Sólo beben los fines de semana el 30 %, el 34 % y el 37 %. Beben una vez al mes el 10 %, el 9 % y el 8 %. Y más a menudo el 13 %, el 6 % y el 3 %. Indudablemente la incidencia de bebedores de licores es mucho más intensa en el colegio de mediano-alto estanding (87 %) que en el colegio estatal (6 %). Posiblemente esto sea debido a que en uno de ellos beben alcohol de más graduación mezclado con colas, tónicas, etc., el típico «cubata», y en el otro no tiene dinero para el «cubata» y beben cerveza.

Es evidente también que como consumidores estrictos de alcohol no serían más que el 13 %, el 8 % y el 3 %; el resto beben alcohol pero de manera ocasional. Es necesario decir que nuestra estadística puede estar sesgada, puesto que se ha efectuado en los adolescentes que están todavía dentro de colegio, posiblemente los bebedores habituales, frecuentemente consumidores habituales de droga y fumadores habituales, no van ya al colegio, están haciendo ya una vida marginada. Es evidente que las cifras son muy diferentes según las diferentes estadísticas y que para que representen cifras válidas, deben ser hechas todas con universos similares y técnicas idénticas.

Drogadicción. Similares situaciones encontramos en lo que respecta a la tercera enfermedad social del adolescente: la drogadicción. Es de reseñar que el drogadicto generalmente lo es de varias drogas a la vez, por ejemplo en los Estados Unidos la prevalencia de las drogas entre los que las usan es el siguiente, alcohol el 92 %, tabaco el 69 %, marihuana el 54 %, estimulantes el 26 %, cocaína el 17 %, sedantes, tranquilizantes y alucinógenos el 12 %, opiáceos el 10 % y heroína el 2 %

(1985 Monitoring. Fut. Proj. High School Seniors), se podría decir que prácticamente todos los que consumen drogas en los Estados Unidos consumen alcohol.

En estadísticas citadas anteriormente (Soler, Insa y cols) se da como cifra de haber tenido contacto directo al menos con cannabis a 1.250.000 adolescentes aproximadamente. Según la citada estadística de Martos, Paredes y colaboradores el 10,25 % de los varones usan droga y casi a diario el 9,4 %.

En la estadística efectuada por nosotros en los tres colegios ya citados, sólomente el 5 % habían probado algún tipo de droga alguna vez y de ellos sólomente el 0,8 % la habían consumido más de 6 veces en su vida. Entre las drogas consumidas en el 67 % de los casos había sido cannabis, el 9 % cocaína, el 4 % heroína, el 4 % anfetaminas, y el 3 % pegamentos. Como se ve en esta estadística, en los adolescentes que asisten todavía al colegio, las cifras son muy inferiores a las anteriormente citadas y la mayoría lo que habían consumido había sido cannabis, el clásico «porro». Indudablemente esta estadística es válida solamente para los adolescentes que siguen asistiendo al colegio, pues es posible, que como ya citábamos anteriormente, los casos más asiduos en el uso de las drogas, ya muy marginados no asistan al mismo.

Relaciones sexuales. La última enfermedad de las llamadas sociales sería la correspondiente a las relaciones sexuales muy precoces. Este tipo de relaciones aumentan el número de enfermedades de transmisión sexual (clamidias, sífilis, gonorrea, etc.), el número de embarazos de riesgo y la posibilidad de esterilidad posterior. Estas posibilidades de enfermar aumentan con el aumento en el número de parejas múltiples, que ha pasado del 14 % al 42 % desde 1971 al 79 y con un

aumento del número de relaciones sexuales hasta en un 51 % de los encuestados en otras estadísticas. En el estudio por nosotros efectuado solamente el 10 %, el 11 % y el 4 % habían tenido respectivamente relaciones sexuales, entre los que las tuvieron se inicia como media en esta estadística a los 15,3 años.

A lo largo de esta aportación a la mesa redonda sobre adolescencia he intentado dar una respuesta actualizada al máximo y

con todas las reservas necesarias a la pregunta ¿De qué mueren y de qué enferman nuestros adolescentes? Desearía resaltar como final la necesidad de que todas las personas o grupos que trabajamos en estos estudios sobre adolescencia se pongan de acuerdo en las características del universo estudiado y en la metodología desarrollada a fin de poder obtener resultados comparables.

MESA REDONDA: HEMOGLOBINOPATÍAS

Hemoglobinopatías em Portugal. Introdução*

NUNO CORDEIRO FERREIRA

Há poucos anos uma publicação da O.M.S. revelava-nos que no mundo existem 240 milhões de seres humanos portadores de um gene de uma hemoglobina anormal.

À medida que a mortalidade infantil vai diminuindo, mesmo nos países menos desenvolvidos, graças ao combate à infecção e à desnutrição, o número de crianças com Hbpatías vai sempre aumentando, pesando cada vez mais no orçamento da Saúde Pública de cada estado. Mesmo nos Países onde não há Hbpatías nos seus autóctones, a existência de grande número de emigrantes de regiões onde tais afecções prevalecem, obrigam os Serviços de Saúde a ter em contra este problema. É o caso da França, da Inglaterra ou da Alemanha. Na Itália e na Grécia, a existência de grande número de talassémicos e de focos de drepanocitose, o problema põe-se ainda com maior acuidade. Entre nós, embora não tão grave como naqueles países, terá também de se ter em conta. Os primeiros trabalhos de Carlos Trincão e seus colaboradores, onde tenho a honra de me incluir, mostraram que no nosso País havia focos de talassémia e de drepanocitose, sobretudo nas regiões a sul do Tejo. Alguns com elevada expressão genética.

Estudos efectuados pelo Centro de Controlo das Hemoglobínopatías mostraram que a percentagem de Hemoglobinas anormais era aproximadamente, 1,8 no Sul de Portugal e 0,82 da região de Lisboa (1).

Há 25 anos, num estudo que efectuei em crianças de escolas primárias de Lisboa, encontrei em 0,55 % o estigma talassémico (2).

Outras Hbpatías foram descritas em Portugal —como a Hb D Punjab e Hb J Paris— mas apenas em casos familiares e de um modo esporádico.

Embora haja casos descritos da α —talassémia em autóctones portugueses (3)— a grande maioria dos nossos talassémicos são por alteração das cadeias β . Gertrudes Gomes da Costa (4) refere, em 1986 que estavam referenciados entre nós 33 casos de anemia de Cooley dos quais 22 eram seguidos na nossa Unidade de Hematologia do Hospital de D. Estefânia.

Calculamos que devem existir cerca de 50 casos —o que em relação aos países do Sul da Europa (Grécia e Itália) é um número muito diminuto. Mais difícil é calcular o número de casos de anemia de células falciformes— porque a par dos casos autóctones todos do Sul de Portugal, há

Professor Catedrático de Pediatria. Faculdade de Ciências Médicas. Universidade Nova de Lisboa.

* IV Reunión de las Sociedades de Pediatria de Portugal, Galicia, Asturias, Cantabria, Castilla y León. Salamanca 10-11 noviembre, 1989.

que contar com os emigrantes dos países africanos de expressão portuguesa. Lavinha (1) em 1987 calculava em pelo menos 100, este número. Calculamos que seja superior pois só na nossa Unidade já foram observados 62.

Também não estão referenciados os números de casos portugueses de Talassodrepanocitose.

A nossa Unidade conta com 13. Se extrapolarmos o número total, partindo dos dados da talassémia major, deve haver entre nós 20 casos.

Há 25 anos, chamámos pela primeira vez a atenção para a heterogeneidade bioquímica da Talassémia (2). Hoje sabe-se que existe também uma heterogeneidade genética.

Está descrita uma grande variedade de mutações, agrupada em 9 haplotipos. O estudo genético que efectuámos em 14 casos de Talassémia major e 5 de Talassodrepanocitose permitiu-nos encontrar 3 mutações β° 39 - em 53 % de cromosomas estudados; β° IVS - 1, nt 1 em 32 % e β^{+} IVS - 1 nt 110 em 10 %, sendo 8 casos homocigotos e 6 duplos heterocigotos. Finalmente encontrámos os haplotipos I - II - IV associados às mutações β° 39 - e β^{+} IVS - 1, nt 110 e o haplotipo V - associado à mutação β° IVS - 1, nt 1.

Lavinha no estudo que efectuou sobre as mutações e os haplotipos em Talassémicos portugueses encontrou, além das mutações e haplotipos indicados, a mutação β^{+} IVS nt 6 e os haplotipos III -VI e VII. Os resultados obtidos permitem-me afirmar que a frequência das mutações e dos haplotipos portugueses é semelhante à dos talassémicos da região mediterrânica.

No que respeita à anemia de células falciformes os estudos genéticos de Antonakaris (6), Wainscoat (7), Kulozik (8) e

outros demonstraram que há 4 haplotipos ligados ao gene β S - e correspondendo a regiões bem definidas de África: Senegal - Benim - África Central e da Ásia: Índia e Arábia.

A estes diferentes tipos correspondem diferentes percentagens de Hb F. e portanto quadros clínicos de gravidade distinta.

Na América do Norte e do Sul existem, os três haplotipos Africanos, pois o gene introduzido fez-se através de emigração forçada de negros.

Em Portugal —os casos autóctones de anemia de células falciformes tem a sua origem na introdução de escravos, a partir do Século XIV, forçados a trabalhar no Alentejo, região endémica nessa época de malária.

Os recentes estudos de Monteiro e cols. (9) sobre as mutações do gene β S, em doentes com anemias de células falciformes são do maior interesse, para confirmar a ideia acima exposta sobre a introdução do gene entre nós.

Em 6 casos de anemia de células falciformes e num caso de talassodrepanocitose observou-se predomínio dos haplotipos β S Bantu (África Central) seguido do β S Senegal, ao contrário do que se passa nos países europeus da bacia do Mediterrâneo - em que o haplotipo predominante é o β S Benim. Podemos explicar esta diferença de haplotipos, pelo facto da introdução do gene se ter feito em Portugal, pelos escravos, vindos da África Ocidental e Central enquanto a introdução na Sicília e na Grécia se fez através de estreitas relações comerciais entre os povos do Magreb e daquelas regiões da Europa meridional já que o haplotipo β S do norte de África - β S Benim foi introduzido possivelmente pelas caravanas de mercadores que faziam o comércio entre o Golfo da Guiné e o Norte de África.

BIBLIOGRAFIA

1. LAVINHA, J.: *Haemoglobinopathies in Portugal* (não publicado).
2. CORDEIRO FERREIRA, N.: *Talassémia - Contribuição para o Estudo da sua Heterogeneidade Bioquímica em Portugal*. Dissertação de Doutoramento, 1964.
3. CORDEIRO FERREIRA, N.: *Talassémia em Portugal. Algumas considerações*. Bol. Cl. H. C. L. 1961, 25: 559-66.
4. GOMES DA COSTA M. GERTRUDES: *β Talassémia, Lipidoperoxidação, Antioxidantes*. Dissertação de Doutoramento, 1986.
5. COUTINHO GOMES, M. P.; GOMES DA COSTA, M. G.; BRAGA, M. L.; CORDEIRO FERREIRA, N.; LOI, A.; PIRASTU, M.; CAO, A.: *β Talassemia mutations in the portuguese population*. Human Genet. 1988; 78: 13-15.
6. ANTONAKARIS, S. E.; BOEHM, C. D.; SERJEANT, G. R.; THEISEN, C. E.; DOVER, G. J.; KAZAZIAN, H. H.: *Origin of the β s-globin gene in blacks. The contribution of recurrent mutation or gene conversion or both*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1984; 81: 853-856.
7. WAINSCOAT, J. S.; BELL, J. I.; THEIN, S. L.; HIGGS, D. R.; SERJEANT, G. R.; PETO TEA, WHEATHERALL, D. J.: *Multiple origins of the sickle mutation: evidence from β^S globin gene cluster polymorphisms*. Mol. Biol. Med. 1983; 1: 191-197.
8. KULOZIK, A. E.; WAINSCOAT, J. S.; SERJEANT, G. R.; KAR, B. C.; AL-AWAMY, B.; ESSAN, G. J. F.; FALUSI, A. G.; HAQUE, S. K.; HILALI, A. M.; KATE, S.; RANANSIGHE, WAEP; WHEATHERALL, D. J.: *Geographic survey of β^S -globin gene haplotypes: evidence for an independent Asian origin of the sickle-cell mutation*. Am. J. Human. Genet. 1986; 39: 239-244.
9. MONTEIRO, C.; RUEFF, J.; FALCAO, A. B.; PORTUGAL, S.; WHEATHERALL, D. J.; KULOZIK, A. E.: *The frequency and origin of sickle cell mutation in the district of Coruche/Portugal*. Hum. Genet. 1989; 82: 255-258.

MESA REDONDA: HEMOGLOBINOPATÍAS

Epidemiología da drepanocitose em Portugal. Alguns dados***

MARIA DO CARMO MARTINS* y JOÃO LAVINHA**

INTRODUÇÃO. OBJECTIVO

A nosa abordagem para o estudo da epidemiologia da drepanocitose em Portugal baseou-se, até aqui, na determinação da prevalência de genes β^S na população autoctone e em grupos de imigrados das antigas colónias, nomeadamente caboverdeanos; uma outra abordagem, a partir dos doentes existentes, será em breve efectuada de forma mais sistemática, embora aqui tenhamos hoje oportunidade de tirar ilacções de caracter epidemiológico a partir de dados da análise molecular a nível de 49 cromossomas com a mutação β^S .

O presente trabalho decorre em ligação com o Programa Nacional de Controle das Hemoglobinopatías (PNCH) (Cooperação Portugal Organização Mundial de Saúde) que, no seu grupo executivo envolve Técnicos do Sistema de Cuidados de Saúde, Primários e Diferenciados, a assegurarem a coordenação e o impulso para quanto vem sendo desenvolvido no âmbito da prevenção, do tratamento dos doentes e da investigação. O PNCH sedia-se no Instituto Nacional de Saúde e este trabalho envolveu dois dos seus laboratórios, o de Química Clínica. Hematologia e o de Genética Humana.

Como objetivo pretendemos mostrar-vos:

— Os dados da prevalência de genes β^S na população autoctone e na população de imigrados das antigas colónias;

— Que os haplotipos ligados à mutação β^S em alguns dos doentes drepanocíticos já estudados são os que se encontram na África e que, por certo a drepanocitose veio para Portugal, fundamentalmente, após os descobrimentos portugueses, embora aqui tenha encontrado condições de ambiente favoráveis à sua disseminação;

— Que os nossos estudos da drepanocitose a nível molecular, inserindo-se em estudo de colaboração com outros países, procuram coadjuvar no contributo que se procura para a compreensão da marcada heterogeneidade clínica e biológica de que a doença se reveste em relação com uma única lesão molecular.

OS GENES β^S NA POPULAÇÃO PORTUGUESA E EM GRUPOS DE IMIGRADOS DAS ANTIGAS COLÓNIAS

Sabemos, por numerosos trabalhos anteriormente publicados, que os genes β^S

* Laboratório de Química Clínica e Hematologia do Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge.

** Laboratório de Genética Humana do Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge.

*** IV Reunión de las Sociedades de Pediatría de Portugal, Galicia, Asturias, Cantabria, Castilla y León. Salamanca 10-11 noviembre, 1989.

existem na população portuguesa autoctone e na população proveniente das colónias, em extensão até há pouco desconhecida. (1), (2), (3), (4), (5).

Na população autoctone é evidente a influência dos dois factores condicionantes seguintes:

— O paludismo que os seleccionou uma vez que os seus portadores a eles são resistentes (6);

— As imigrações nomeadamente as verificadas após os descobrimentos portugueses que, da África tropical e da Índia, trouxeram os genes da drepanocitose para o território português.

Na população das antigas colónias, nomeadamente de Cabo Verde, a mais numerosa comunidade de imigrantes, a proveniência dos genes é da África, e neste caso das regiões em frente destas ilhas, onde se situam o Senegal, a Guiné Bissau, a Guiné Conakry e a Mauritània, coincidentes com a mancha da mais alta prevalência para a drepanocitose naquele continente (7) e de onde são originárias a maior parte das gentes que colonizaram aquele arquipélago de Cabo Verde, deserto quando ali chegaram os portugueses, no Século XV.

MATERIAL E MÉTODOS

Amostra populacional

Amostra da população autoctone. Para obtenção de amostra aleatória e representativa da população efectuámos colheitas aos mancebos a incorporar no serviço militar (obrigatório em Portugal) e nos 3 centros de recrutamento a tal destinados, total de 16.191 jovens, todos nascidos em território português.

Amostra da população caboverdiana. Efectuámos sensibilização prévia da população caboverdiana para o problema

da drepanocitose, com auxílio da Associação Caboverdiana e por distribuição de folhetos alusivos. Até ao momento colheimos sangue, nos residentes da área de 3 centros de Saúde em Lisboa, a 636 indivíduos que, voluntariamente, acorreram aos centros de colheitas para tal montados.

Para os estudos a nível molecular usámos DNA extraído de doentes SS e S/ β th, como tal perfeitamente caracterizados.

Métodos laboratoriais

Determinações hematológicas e electroforeses. As determinações hematológicas foram efectuadas em aparelho Coulter S 8 - 90.

Como exame preliminar para detecção de hemoglobina S usámos electroforese em acetato de celulose pH = 8,4; nos casos suspeitos de hemoglobina S efectuámos a confirmação por electroforese em citrato agar, pH = 6,2, realizámos estudo de insolubilidade e observação do fenómeno de falciformação.

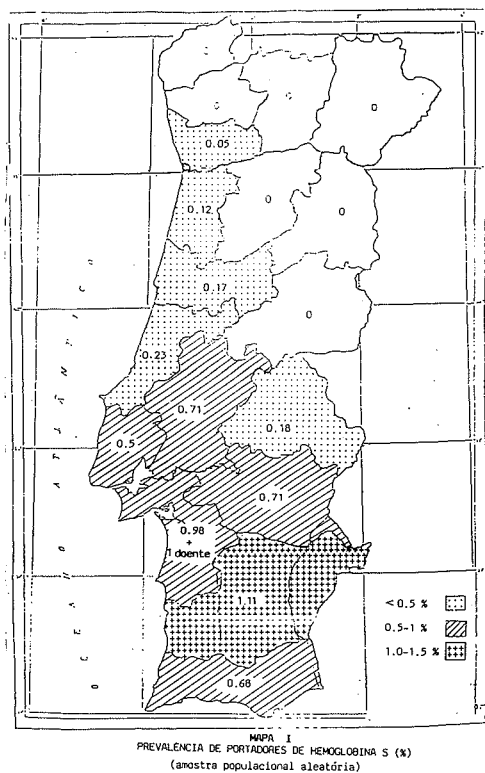
Separação das cadeias. Efectuada segundo Baudin e Wajcman (8) no laboratório deste último, em Paris.

Determinação dos haplotipos e genotipo β globina. O DNA do sangue periférico (9, 10) foi digerido com as enzimas de restrição Apa I, Ava II, Bal I, Bam HI, Bgl II, Hinc II, Hind III e Rsa I nas condições recomendadas pelo fabricante. Os fragmentos resultantes foram separados por electroforese em gel de agarose e transferidos para membrana de nylon (11, 12).

Foram usadas sondas moleculares marcadas com ^{32}P específicas dos genes da α , β , δ , ψ , β , γ , ϵ e ζ globinas e o resultado da hibridação visualizado por autoradiografia (13).

RESULTADOS E COMENTÁRIOS

Para a população portuguesa autoctone os dados da prevalência de genes β^S constam do mapa I, sendo notório que os números mais altos se situam nos distritos de Beja, Setúbal, Évora, Santarém, Faro e Lisboa (entre 0,5 - 1,5 %). São muito baixos (< 0,5 %) nos distritos de Portalegre, Leiria, Coimbra e Porto, para serem mesmo iguais a zero nos restantes.



os dados obtidos nos estudos de prevalência para β^S mostram números idênticos nos distritos do Sul, Évora, Setúbal, Faro, Beja, acrescidos dos de Leiria, Santarém, Castelo Branco e Coimbra (0,5 - 50 %), enquanto Lisboa se junta aos distritos com prevalência < 0,5 % para ha-

ver ainda alguns outros em que esses valores são de zero. Combinando os dados referidos no mapa I, com os agora mencionados para β^S e assumindo que a amostra estudada foi aleatória, circunstância que se não verifica nos cruzamentos, o número possível de formas major de drepanocitose ou talassémia deve andar pelos 5/ano.

Os fenómenos migratórios do passado já referidos, explicam, perfeitamente, os dados obtidos respeitando a maior prevalência na região Sul do País e mesmo nos distritos de Santarém, Lisboa, Coimbra, Leiria e Castelo Branco. Nesta região se fixaram predominantemente os gregos, os romanos, os árabes (que certamente veicularam genes de β^S) e mais tarde, após os descobrimentos, os escravos negros que, face ao paludismo que entre nós grassou com especial incidência nos vales dos Rios Sado, Guadiana, Tejo e Mondego, melhor resistiam às fainas agrícolas relacionadas com a cultura do arroz, entretanto aí introduzida.

Mas no passado como no presente novos genes β^S continuam a entrar no País oriundos sobretudo, de regiões da África onde a drepanocitose atinge altas frequências. Como referi a comunidade caboverdiana é a mais numerosa e diferentes de todas as outras vindas das antigas colónias. Calcula-se em cerca de 60.000 os indivíduos que trabalham em Portugal e daqui se encaminham para outros Países europeus. Os resultados nesta comunidade, tomada como exemplo das que nos vêm da África, encontram-se no mapa II (Tabla I) e podemos ver que é alta a frequência de genes β^S , 7,86 %.

O n.º previsível de doentes/ano, (SS), nesta comunidade é de 2, o que, com os 5 previstos para drepanocitose e talassémia na população autoctone, significaria um gasto correspondente a 180.000 contos pa-

ra uma esperança de vida média de 35 anos, assumindo, de acordo com dados internacionais, que o tratamento de 1 talassémia major custa 1.300 contos e o de um doente com drepanocitose 420 contos por ano. Se juntarmos a estes dados os problemas psicológicos, familiares e sociais que cada doente representa e não são quantificáveis em escudos, facilmente compreendemos que, nas regiões do País citadas e na comunidade de imigrantes de África, tem justificação o Programa instituído para o controle das mais importantes hemoglobinopatias, talassémia e drepanocitose.

TABLA I. RASTREIO DE HEMOGLOBINOPATIAS. GENOTIPOS EM 636 INDIVÍDUOS CABOVERDIANOS RESIDENTES EM LISBOA (1988)

GENOTIPO	NÚMERO	(%)
A A	581	(91.36)
A S	50	(7.86)
A J	2	(0.31)
J S	2	(0.31)
S S	1	(0.16)

Os dados da prevalência de genes β^S na população portuguesa autoctone e nos grupos de imigrados dos países africanos de expressão oficial portuguesa, na justificação histórica e de condições ambientais em Portugal desde o Século XV, são hoje comprovados pela Biologia Molecular que mostra, nos nossos doentes, polimorfismos semelhantes aos que ocorrem em África.

Dado importante, sem dúvida, como interesse epidemiológico, histórico, e antropológico a significar que a drepanocitose em Portugal chegou fundamentalmente por via marítima após os descobrimentos

portugueses. Para lá desta achega estamos ainda a procurar contribuir, com o estudo já efectuado de alguns dos nossos doentes, para ajudar a esclarecer a variabilidade clínica e de prognóstico na drepanocitose onde uma única mutação a nível da posição 6 da cadeia β da globina com substituição de um aminoácido polar, o glutâmico, por um não polar, a valina, arrasta, dramaticamente, os fenómenos de insolubilidade que conhecemos, quando em hipóxia.

Decorrem os trabalhos segundo esta linha em ligação com a Dr.^a D. Labie da Unidade N.^o 15 do INSERM, Hospital Cochin Port Royal em Paris, impondo-se, todavia, a análise de grande número de casos para correlacionar os achados laboratoriais, hematológicos e da Biologia Molecular, com os da clínica, para o que existe o denominado dossier de vigilância da criança drepanocítica (colaboração com a França, Grécia, Argélia e outros na região mediterrânica). Na verdade, dentre os factores capazes de modelarem beneficemente a lesão drepanocítica os dois seguintes parecem sobressair (14, 15, 16):

— Acção epistática devida a genes ligados aos das cadeias da β globina, no cromossoma 11 ou dos que comandam a síntese da α globina, no cromossoma 16, sendo relativamente frequentes as α talassémias nas regiões onde grassa a drepanocitose e cujo efeito benéfico provirá de uma diminuição da concentração da hemoglobina intraerocitária;

— Acção da hemoglobina fetal que intervem, admite-se, como diluidor e portanto com certa acção de inibição da polimerização, e da falciformação e em que as cadeias γ G, quando em maior proporção nessa hemoglobina fetal, teriam papel de melhor prognóstico.

Demostro-se que existem 3 tipos importantes de haplotipos ligados à hemoglobina S em África e um quarto na Índia

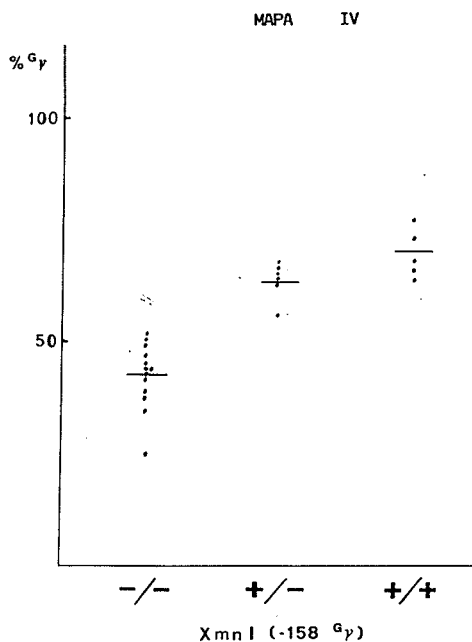
e no Golfo Pérsico (17). Os africanos têm o nome da região onde são dominantes: Senegal, Benim, Bantos.

Estes haplotipos correspondem a 11 sítios de polimorfismos e 2 são particularmente importantes: um, XmnI, na posição - 158 em 5' do gene γ G e um outro sítio, Taq I, entre os genes γ G e γ A.

Este último parece ter interesse antropológico pois se encontra associado exclusivamente ao tipo Benim, enquanto o XmnI está relacionado com a expressão da hemoglobina fetal e um aumento quantitativo em resposta ao estímulo eritropoiético da anemia, com predomínio das cadeias γ G sobre as γ A encontra-se nos haplotipos do Senegal e da Índia, onde a relação γ G/ γ A é do tipo neonatal (3/1), de melhor prognóstico; nos outros haplotipos, Benim e dos Bantos, a proporção é a comum nos adultos (γ G/ γ A de 2/3).

Com base nestes conhecimentos o estudo dos polimorfismos de restrição em 49 cromosomas distribuídos por Portugal, Cabo Verde, S. Tomé e Príncipe, e Angola, provenientes de doentes SS ou β^S / β^{th} , verificou-se (mapas II e III); (Tablas I y II).

— Que os doentes angolanos, n = 23, são homozigotos para o haplotipo Banto, XmnI -/- e apresentam níveis de γ G globina compreendidos entre 35 e 50 %;



— Que os caboverdianos, n = 10, são homozigotos para haplotipo do Senegal

TABLA II. DATOS DE EPIDEMIOLOGÍA MOLECULAR Y ASOCIACIÓN CON α TALASEMIA

POBLACIÓN	N.º DE CROMOSOMAS ESTUDIADOS	B ^S HAPLOTIPOS			α TALASEMIA	
		SENEGAL	BENIN	BANTU	N.º DE CROMOSOMAS ESTUDIADOS	- $\alpha^{3,7}$, TIPO I
Portugal	10	2	—	8	12	1
Cabo Verde	10	8	2	—	10	1
S. Tomé	6	—	2	4	6	2
Angola	23	—	—	23	24	3
TOTAL	49	10	4	35	52	7
%	100	20	8	71	100	13

ou compostos Senegal/Benim e apresentam 63 a 73 % de γ G globina;

— Que os santomenses são homo ou heterozigotos para os tipos Banto e Benim (γ G idêntica aos angolanos, XmnI -/-);

— Que nos portugueses apareceram, até agora, os haplotipos dos Bantos e Senegal.

Em relação com os haplotipos β^S citados encontraram-se 7 casos de α talassémia delecional direita de 3,7 Kh, a que, efectivamente corresponde melhor prognóstico.

CONCLUSÕES

A prevalência de genes β^S na população portuguesa autoctone não é muito grande embora tenha valores significativos em certos distritos do Sul do País em relação ali, principalmente, com as mais altas frequências de paludismo no

passado (vales dos Rios Sado, e Guadiana) e com o estabelecimento de escravos negros. Estes, embora se tenham disperso pelo País, estabeleceram-se principalmente a Sul do Rio Tejo, (única excepção: Leiria).

Os polimorfismos β^S encontrados nos drepanocíticos portugueses mostram que eles estão em relação com os existentes em África, admitindo-se que após os descobrimentos portugueses se tenha verificado o afluxo de genes da drepanocitose.

A drepanocitose como problema de minorias oriundas de África, existe em Portugal como o atestam os dados referidos para a comunidade caboverdiana.

Os resultados até aqui encontrados para a relação γ G/ γ A e a presença de α talassémia estão em relação com os achados internacionais que o consideram como indicadores válidos de prognóstico da doenças.

BIBLIOGRAFIA

1. RIBEIRO DO ROSÁRIO, M., *et al.*: *Nosografia da Hemoglobina S em Portugal Continental*, Gazeta Médica Portuguesa, 1958; 5: 541-554.
2. MELO, J. M.: *Comentários acerca de la difusión de la hemoglobina S in Portugal y probablemente en la Península*. Sangre, 1966; 11: 383-394.
3. MELO, J. M., TRINÇÃO, C.: *«L'anémie a cellules falciformes au Portugal. Resultats d'une enquête faite sur 3 communes du district de Beja. Comunicazione presentata alle Giornale di studio sulla microcitemia. Ferrara 23-24 Ottobre 1965.*
4. CRUZ, J. M. *et al.*: *Genetic studies in Cabo Verde Archipelago.*
5. VALADAS PRETO, R., GRAÇA, F. *et al.*: *Estudo sobre a anemia de Drepanocitose 2.º Prémio Pfizer*, 1980.
6. GRAHAM, R., SERJEANT: *Sickle Cell disease*. pp. 16-18, Oxford University Press 1985.
7. *Community Control of hereditary anaemias: memorandum from a WHO meeting-Bulletin of the World Health Organization*, 1983; 61: 63-80.
8. BAUDIN, V., WAJEMAN, J.: *Rapid high performance liquid chromatography for the separation of these types γ chains in human fetal hemoglobin*. J. Chromatogr: 1984; 299: 495-7.
9. GROSS-BELLARD, M. *et al.*: *Eur J. Biochem*, 1973; 36: 32.
10. MILLER, S.A. *et al.* *Nucl Ac. Res.* 1988; 16: 1215.
11. SOUTHERN, E. M. J. *Molec Biol.* 1975; 98: 503.
12. REED, KC & MANN, D. A. *Nucl. Acid. Res.* 1985; 13: 720.
13. FEINBERG, A. P. *et al.*: *Anal Biochem* 1983; 136: 6.
14. LABIE, D.: *Sickle Cell disease - prognostic indicators - working paper presente à 2.ª reunião do Grupo da WHO, europeu-mediterrânico de Hemoglobinopatias*. Paris, 1987.

15. RONALD, L., NAGEL..., D. LABIE: *Hematologically and genetically distinct forms of Sickle cell anemia in Africa - the Senegal type and the Benin type*, N. Engl. J. Med. 1985; 312: 880-4.
16. RONALD L. NEGEL..., D. LABIE: *The hematologic characteristics of Sickle cell anemia bearing Ban-tu haplotype: the relationship between G γ and HbF level*. Blood, 1987; 69: 1.026-1.030.
17. A. E. KULOSIK: *Geographical survey of β^S globin gene haplotypse: evidence for an independent asian origin of the sickle - cell mutation*. AM. J. Hum. Genet 1986; 39: 239-244.

MESA REDONDA: HEMOGLOBINOPATÍAS

Anemia de células falciformes*

J. BRAY PINHEIRO

INTRODUÇÃO

A anemia de células falciformes (ACF) foi descrita pela primeira vez em 1910 por James Herrick (1) mas sómente em 1914 Pauling (2) demonstrou que o fenómeno da falciformação era provocado pela existência duma hemoglobina anormal e em 1957 Ingram (3) verificou que a substituição do ácido glutâmico pela valina na posição 6 das cadeias β da hemoglobina constitui o defeito básico da hemoglobina S provocando todas as alterações fisiopatológicas e manifestações clínicas da doença. Actualmente sabe-se que a fisiopatologia da ACF parece estar directamente relacionada com o comportamento químico da molécula da hemoglobina S, com os seus efeitos na membrana do eritrócito e a resultante alteração da reologia sanguínea (4).

Descremem-se quatro genotipos principais de anemia de células falciformes: a forma homocigótica (SS), a heterocigotia SC e as talasso-drepanocitoses ($S\beta^+$ e $S\beta^0$).

QUADRO CLÍNICO

Clinicamente a doença caracteriza-se por uma situação de anemia hemolítica

crónica em que se sobrepõem as chamadas crises drepanocíticas e a tendência para infecções graves sobretudo durante os primeiros anos de vida e mais tardiamente pelo estabelecimento de lesões orgânicas crónicas.

No decurso dos primeiros meses de vida a sintomatologia embora inespecífica, pode ser sugestiva. Para além dos sinais de anemia hemolítica constituem sinais de alerta a existência de cólicas abdominais, o défice estaturó-ponderal, o aparecimento de esplenomegália ou de infecções graves como sepsis, meningite ou pneumonia. Alguns casos de morte súbita no lactente serão devidos a complicações fatais da ACF (5).

As crises drepanocíticas podem ser de quatro tipos: crises hemolíticas, crises aplásticas e mais frequentemente as crises vaso-oclusivas e as crises de sequestração esplénica. Existe grande variação na expressão clínica da doença o que poderá estar relacionado com o haplotipo do doente e suas correlações com a taxa de hemoglobina F e a percentagem de células falciformes irreversíveis (5).

As crises vaso-oclusivas resultantes da isquémia tecidular são extremamente dolorosas e de instalação aguda, sendo a

Instituto Português de Oncologia de Francisco Gentil. Lisboa.

* *IV Reunión de las Sociedades de Pediatría de Portugal, Galicia, Asturias, Cantabria, Castilla y León. Salamanca 10-11 noviembre, 1989.*

sua etiologia desconhecida em grande parte das vezes, mas podendo ser desencadeada pela febre, infecção, acidose, desidratação ou frio. São mais frequentes as crises dolorosas ósseas podendo o síndrome mão-pé ser a primeira manifestação da doença no lactente. As crises vaso-oclusivas abdominais, provavelmente devidas a oclusão dos vasos mesentéricos ou a lesão vertebral com compressão das raízes nervosas põem com frequência problemas de diagnóstico diferencial com situações da abdomen agudo. A ausência de sinais de reação peritoneal e a presença de ruídos hidro-aéreos são sugestivos da crise drepanocítica. Ao nível do sistema nervoso central as crises podem manifestar-se por sintomatologia transitória ou deixarem sequelas permanentes podendo surgir novos episódios nos três anos seguintes ao primeiro acidente em cerca de 70 % dos doentes (7). As manifestações clínicas mais frequentes são a hemiplegia, convulsões, coma, afasia e alterações da visão. Outras manifestações vaso-oclusivas conhecidas podem ocorrer ao nível dos pulmões baço, fígado e pênis. Nos pulmões a situação conhecida como síndrome respiratório agudo obriga ao diagnóstico diferencial entre enfarte pulmonar e pneumonia. A própria infecção pulmonar ocasionando hipóxia pode levar à vaso-oclusão, determinando o enfarte pulmonar.

As crises de sequestração esplênica ocorrem geralmente entre os seis meses e os cinco anos com maior frequência até aos dois anos de idade e constituem uma importante causa de morbidade e mortalidade. Frequentemente precedidas por uma história de infecção viral, caracterizam-se por grande rapidez da instalação e evolução do quadro clínico com palidez intensa, esplenomegália volumosa, taquipneia, taquicardia, podendo ocasionar insuficiência cardíaca e choque.

A infecção constitui a causa mais frequente de morte nas crianças com drepanocitose. Como factores predisponentes apontam-se o hipoesplenismo funcional, alterações da fagocitose e alterações da imunidade humoral. O aparecimento dum esplenomegália durante os primeiros seis meses de vida constitui por si só um factor de risco importante provocando a necessidade da implementação imediata de medidas profilácticas adequadas (8). Além das infecções a pneumococo, ocasionando sepsis, meningite ou pneumonia, o *Hemophilus influenzae*, as salmonelas, o estafilococo e a *E. Coli* podem originar quadros infecciosos de rápida progressão e potencialmente fatais.

Ao longo dos anos podem desenvolver-se lesões orgânicas crónicas. Ao nível do esqueleto a expansão do espaço medular e os enfartes repetidos originam o espessamento da calote craniana, deformação do maxilar inferior, alterações das vertebbras, podendo ainda surgir a necrose aséptica da cabeça do fémur. As funções cardíaca, respiratória e hepática destes doentes devem ser vigiadas. Os exames ecográficos podem detectar a existência de litíase hilar. A nível renal estão referidas a hipostenúria, poliúria e enurese, podendo surgir síndrome nefrítica ou nefrótico. Nos globos oculares podem surgir alterações vasculares benignas, retinopatia ou glaucoma. As úlceras da perna podem surgir a partir da adolescência.

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

O diagnóstico laboratorial da anemia de células falciformes é geralmente fácil e deve incluir para além dum hemograma completo, um teste de falciformação e uma electroforese das hemoglobinas em acetato de celulose (pH - 8,4) em gel de agar e a quantificação das hemoglobinas. No recém-nascido a elevada quantidade

de hemoglobina F presente pode tornar difícil a detecção de pequenas quantidades de hemoglobina S sendo utilizadas diversas técnicas como a electroforese em acetato de celulose (pH - 8,2), a electroforeses em gel de agar em pH ácido, a isolectrolocalização e a cromatografia em microcoluna. O estudo dos familiares pode ser útil. O diagnóstico neo-natal é muito importante para a detecção precoce da doença mas só terá valor se for seguido do acompanhamento adequado da criança por uma equipa multidisciplinar experiente e organizada.

TERAPÊUTICA

Apesar dos progressos conseguidos nas últimas décadas no que diz respeito ao conhecimento da fisiopatologia da ACF ainda não existe actualmente uma terapêutica eficaz e utilizável que actuando directamente contrarie a falciformação e evite as suas consequências.

Para além duma acção de prevenção através do aconselhamento e educação dos

familiares, na promoção de boas condições de alimentação e de higiene e da profilaxia das infecções pneumocócicas (penicilina, vacinação), o tratamento de suporte dos doentes durante as intercorrências da doença continua a basear-se na hidratação, no uso de analgésicos, na adequada administração de transfusões e na rápida detecção e tratamento das infecções.

As tentativas de utilização de substâncias que contrariem a falciformação — ureia, cianato — não têm obtido êxito até ao momento (9, 10). Mais recentemente o uso de cetiedil tem merecido algum interesse (11).

Por sua vez a utilização da 5-azacitidina e da hidroxiureia no sentido de estimular a produção de hemoglobina F apresenta o inconveniente da sua toxicidade (12, 13).

O transplante de medula óssea pode constituir uma alternativa no tratamento destes doentes mas a grande variação da expressão clínica da ACF torna o seu uso controverso (14, 15).

BIBLIOGRAFIA

- HERRICK, J. B.: *Peculiar elongated and sickle-shaped red corpuscles in a case of sever anemia*. Arch. Intern. Med., 1910; 6: 517.
- PAULING, L.; ITANO, H. A.: *Sickle cell anemia, a molecular disease*. Science, 1949; 110: 543.
- INGRAM, V. M.: *A specific chemical difference between the globins of normal human and sickle cell anemia hemoglobin*. Nature, 1956; 178: 792.
- ALAVI, J. V.: *Sickle cell anemia*. Med. Clin. N. Amer. 1984; 68: 545.
- THOMAS, A. N.; PATTISON, C., *et al.*: *Causes of death in sickle cell disease in Jamaica*. Br. J. Med., 1982; 285: 633.
- NAGEL, R. L. *et. al.*: *Hematologically and genetically distinct forms of sickle cell anemia in Africa*. N. Engl. J. Med., 1985; 312: 880.
- POWARS, D.: *The natural history of stroke in sickle cell disease*. Am. J. Med., 1978; 65: 461.
- ROGERS, D. W.; VAIDYA, S.; *et. al.*: *Early splenomegaly in homozygous sickle-cell disease: An indicator of susceptibility to infection*. Lancet., 1978; 2: 963.
- NALBANDIAN, R. M.: *Urea for sickle-cell crises*. N. Engl. J. Med., 1971; 284: 1.381.
- GILLETTE, P. N.; LU, Y. *et. al.*: *The pharmacology of cyanate with a summary of its initial usage in sickle cell disease*. Prog. Hematol., 1973; 8: 181.
- BENJAMÍN, L. J.; BERKOWITZ, L. R.; *et. al.*: *A collaborative double-blind randomized study of cetiedil citrate in sickle cell crises*. Blood, 1986; 67: 1.442.

12. HUMPHRIES, R. K. *et. al.*: *5-Azacytidine acts directly on both erythroid precursors and progenitors to increase production of fetal hemoglobin.* J. Clin. Invest., 1985; 75: 547.
13. PLATT, O. S.; ORKIN, S. H.; *et al.*: *Hydroxyurea enhances hemoglobin production in sickle cell anemia.* J. Clin. Invest., 1984; 74: 652.
14. VERMYLEN, C.; NINANE, J.; *et. al.*: *Bone marrow transplantantion in five children with sickle cell anaemia.* Lancet, 1988; 1: 1.427.
15. WEATHERALL, D. I.: *Bone-marrow transplantation for sickle-cell anaemia.* Lancet, 1988; 2: 328.

MESA REDONDA: HEMOGLOBINOPATÍAS

Talassémia major*

L. ROSADO

INTRODUÇÃO

As Síndromas Talassémicas são as mais frequentes alterações genéticas, caracterizadas pela diminuição ou ausência de produção de uma ou mais cadeias da hemoglobina. A sua transmissão hereditária é feita duma maneira autossômica e a sua gravidade resulta de interações de mais que uma determinante genética.

As β Talassémias e é a esse grupo que nos vamos referir resultam da diminuição da síntese das cadeias β . Gostaríamos de clarificar um pouco a terminologia que se tem tornado confusa após os avanços feitos em genética e biologia molecular. Esta confusão resulta da tentativa de relacionar entidades genéticas com síndromas clínicos. É ainda habitual chamar às formas homozigóticas, talassémia major e ao estado de portador, talassémia minor, no entanto já em 1952 Bianco e col. (1) referiram que a variabilidade clínica e hematológica das formas moderadas da talassémia poderia estar relacionada com heterogeneidade genética.

Realmente sabe-se hoje que existem várias formas de β talassémia. Duma maneira geral podemos considerar o tipo β^0 em que existe ausência da síntese de cadeias β e β^+ em que há diminuição da

produção mas, e em resultado dos estudos de genética e biologia molecular, sabemos também que existe heterogeneidade em ambos os grupos (2).

Assim a β talassémia major, situação clínica grave dependente de transfusão, pode resultar dum estado de homozigotia β^0 ou β^+ ou ainda de combinação heterozigota de ambos os estados.

Interações genéticas são necessárias para produzir o quadro clínico de talassémia intermédia ou talassémia minor sintomática, já que o verdadeiro estado de portador heterozigoto β^0 ou β^+ é assintomático. Parece ser mais esclarecedor se para as situações graves dependentes de transfusão usarmos a designação de homozigoto β^0 ou β^+ e para os portadores destes genes heterozigotos β^0 ou β^+ abolindo a designação de talassémia minor (2).

FISIOPATOLOGIA

A principal componente da hemoglobina, Hemoglobina A_1 ($\alpha_2 \beta_2$) é produzida em quantidade diminuída ou nula, devido à redução parcial ou total de síntese das cadeias β . Esta situação leva à existência de um excesso de cadeias α em relação às cadeias β e que nem tão pouco é com-

Hospital de Dona Estefânia. Universidade Nova de Lisboa.

* IV Reunión de las Sociedades de Pediatría de Portugal, Galicia, Asturias, Cantabria, Castilla y León. Salamanca 10-11 noviembre, 1989.

pensada pela produção das cadeias Y e consequentemente da hemoglobina F ($\alpha_2 Y_2$) (3). Há portanto um desequilíbrio acentuado na produção das cadeias de globina com excesso de cadeias α . Estas cadeias, pouco estáveis, precipitam nos eritroblastos produzindo inclusões rígidas que levam à sua destruição intra-medular. Existe por um lado uma proliferação acentuada e por outro lado uma destruição intra-medular levando a uma situação de eritropoiese ineficaz.

Os eritrocitos circulantes são aqueles em cuja hemoglobina houve um menor desequilíbrio na síntese dos tipos de cadeia e aqueles cujas cadeias β foram substituídas por cadeias, os quais têm maior vida média (4).

À diseritropoiese junta-se assim um certo grau de hemólise periférica, resultando do conjunto destas duas componentes a gravidade da anemia. Esta, por sua vez estimula a proliferação de massa eritropoiética que se torna hipertrófica levando a graves alterações esqueléticas e metabólicas na ausência de tratamento ou mesmo em esquemas terapêuticos incorrectos.

TRATAMENTO

A compreensão da fisiopatologia transformou uma doença considerada até há poucos anos como fatal, numa doença que pode na realidade ser tratada.

A optimização do tratamento e do controlo dos doentes passa necessariamente por (5):

1. Existência de protocolos de tratamento e avaliação.
2. Existência dum grupo multidisciplinar, que inclui, pediatra, hematologista, endocrinologista, cardiologista, psicólogo e assistente social, que aborde o doente talassémico na sua globalidade.

Não quero referir duma maneira exhaustiva todos os aspectos do tratamento, mas antes focar algumas particularidades que me parecem mais importantes.

O regime hipertransfusional está perfeitamente assente depois de Piomelli em 1968 (6) e este regime permite entre outros aspectos:

1. Diminuir a hipoxémia e consequentemente a hipertrofia da massa eritropoiética.

2. Diminuir a hipervolémia secundária à hipertrofia da massa eritropoiética e evitar as lesões cardíacas.

Recomenda-se uma hemoglobina pré-transfusional entre 10.5 e 11 gr/dl (4). O regime transfusional regular deve ser iniciado quando o diagnóstico de β talassémia homozigótica for feito e desde que a hemoglobina esteja abaixo de 7 gr/dl e se mantenha a este nível pelo menos durante 1 semana (4). Na ausência de hiperesplenismo ou problemas imunológicos o ritmo transfusional deverá ser de 3 em 3 semanas (4).

Atendendo a que o corpo humano tem pouca capacidade de excreção do ferro e que 1 ml de concentrado eritrocitário (Ht - 100 %) contém 1.16 mg Fe, e tendo o talassémico necessidade de cerca de 180 ml. de concentrado eritrocitário por Kg. de peso, ficamos com a noção da quantidade enorme de ferro em depósito. A terapêutica quelante do ferro é pois outra vertente importante do tratamento. Actualmente ela é feita com Desferrioxamina que se administra sub-cutâneamente por bomba de infusão contínua durante 9 a 10 horas (5). Aguarda-se para muito brevemente um quelante para administração oral ultrapassando deste modo alguns aspectos de por vezes difícil aderência dos doentes ao tratamento.

A transplantação medular tem sido utilizada em alguns centros (7, 8) desde que em 1982 D. Thomas (9) publicou o primeiro êxito com esta terapêutica. A um doente com dador histocompatível poderá pôr-se o dilema: transplantação medular ou terapêutica convencional:

1. Cada doente deverá ser considerado individualmente.

2. A indicação da transplantação aumenta na medida em que a possibilida-

de de executar um correcto tratamento convencional diminui e finalmente.

3. Não esquecer que a família deve ser informada correctamente e participar na decisão.

Para finalizar gostaria de referir que o tratamento e controlo destes doentes não é de fácil execução e é extraordinariamente caro pelo que todas as medidas preventivas devem ser tomadas de modo a evitar o aparecimento de novos casos.

BIBLIOGRAFIA

1. BIANCO, I.; MUZZOLINI, M.: *Studio clinico, ematológico e genético di 4 nuovi casi di malattia da HbH-microcitemia*. Prog. Med. (Napoli), 1960; 15: 536.
2. WEATHERALL, J. D. & CLEGG, B. J.: *The Thalassemia Syndromes*. 3rd ed.: Blackwell Scientific Publications.
3. GALACTÉROS, F.; GIROT, R.: *Prise en charge des syndromes thalassémiques majeurs*. Progrés en hematologie, 1984; 6.
4. GRINSTEIN, M.; BANNERMAN, R. M.; VAVRA, J. D. et al.: *Hemoglobin metabolism in Thalassemia in vivo studies*. Am. J. Med., 1960; 29: 18.
5. CAO, A.; GABUTTI, V.; MASERA, G.; MODELL, B.; SIRCHIA, G.; VULLO, C.: *A Short Guide to the Management of Thalassemia*. Collana di Monografie di Ematologia Immunologia, Transfusione e Trapianto, Milão 1987.
6. PIOMELLI, S.; et al.: *Hypertransfusion regimen in patients with Cooley's anemia*. Annals of New York Academy of Sciences, 1974, 232: 186.
7. LUCARELLI, G. et al.: *Marrow Transplantation for Thalassemia following Busulphan and Cyclophamide*. Lancet, 1985; 1: 1.355-57.
8. OR, L.; CIVIDALLI, G. et al.: *Bone marrow transplantation in beta-thalassaemia major (TM) using T-Cell depleted HLA identical bone marrow allografts*. Proceeding of 12th Annual Meeting of the European Cooperative Group for Bone Marrow Transplantation. (Suppl. 1), 1986; 1: 337.
9. THOMAS, E. D.; BUCKNER, C. D.; SANDERS, J., et al.: *Marrow Transplantation for Thalassemia*. Lancet, 1982; 2: 227-228.

MESA REDONDA: HEMOGLOBINOPATÍAS

Prevenção das hemoglobinopatias*

MARÍA DE JESÚS FEIJÓO

As hemoglobinopatias são doenças hereditárias de transmissão autossômica recessiva, bem caracterizadas do ponto de vista genético e hematológico.

O portador do gene patológico, que é, em geral, assintomático, quando se cruza com outro portador tem 25 % de probabilidades de ter um filho homocigoto e por conseguinte doente. Além, disso, portadores de genes patológicos diferentes têm igualmente 25 % de probabilidade de originar filhos doentes com dupla heterocigotia. Estes são, evidentemente, riscos teóricos e o risco é sempre o mesmo em cada gravidez.

A única forma de prevenção primária possível passa pois pelo conhecimento prévio da existência de casais portadores que poderão assim ser informados dos riscos que correm e planear a sua família de uma forma livre e consciente.

Os indivíduos heterocigotos são fáceis de detectar com testes laboratoriais relativamente simples. Por outro lado, as actuais técnicas de Genética Molecular permitem diagnosticar a doença *in utero* numa fase precoce do desenvolvimento fetal.

Parece portanto à primeira vista que detectar heterocigotos e casais em risco, informá-los e aplicar técnicas de DPN em

cada gravidez, é uma metodologia fácil que garante a prevenção primária destas doenças sem problemas de maior.

No entanto isto está longe de ser assim. Para nos apercebermos das dificuldades inerentes a este problema vamos analisar os passos mais importantes da prevenção primária das hemoglobinopatias.

O primeiro aspecto a considerar diz respeito à detecção de portadores do gene patológico. Os portadores, e consequentemente os casais portadores, são em princípio desconhecidos e encontram-se disseminados na população saudável, a menos que exista já um doente identificado. A primeira questão reside em saber onde se encontram os casais de heterocigotos. Como se conclui do que já foi dito nesta Mesa Redonda, convém distinguir no actual espaço português, por motivos históricos e geográficos, três populações diferentes:

1. Uma população autóctone que ocupa predominantemente a metade Norte do País e na qual a prevalência dos genes de drepanocitose e de talassémias é muito baixa.

2. Uma população autóctone que ocupa a metade Sul do País e na qual a

* IV Reunión de las Sociedades de Pediatría de Portugal, Galicia, Asturias, Cantabria, Castilla y León. Salamanca 10-11 noviembre, 1989.

prevalência é quantificável, embora inferior a outros países do Mediterrâneo, África ou Ásia.

3. Uma população imigrada nos últimos anos e predominantemente de origem africana que forma bolsas populacionais nas cinturas das cidades mais industrializadas. Os ciganos e os indivíduos originários da Índia e de Timor, integram também esta população de risco. Neste grupo existe uma prevalência significativa de genes patológicos de hemoglobinopatias, particularmente de drepanocitose.

Mas o portador, qualquer que seja a sua proveniência, é um indivíduo anónimo no meio de tantos outros. Este facto torna muito difícil o estabelecimento de uma estratégia eficaz de prevenção das hemoglobinopatias. É necessário encontrar alguns casais entre milhares de outros casais e algumas grávidas entre milhares de outras grávidas. Uma estratégia integrada, que combine a informação da comunidade em risco, a detecção de portadores res e de casais de portadores, o aconselhamento genético e o diagnóstico pré-natal, sem descurar todos os esforços para oferecer uma terapêutica adequada a cada caso, constitui um «Programa Nacional de Controle de Hemoglobinopatias».

A relativamente baixa prevalência do gene entre nós e conseqüentemente o pequeno número de doentes esperados, faz com que seja importante estudar com cuidado as estratégias mais convenientes e eficazes. Dado que não é possível, nem se justificaria, que toda a população de uma região conheça o seu estado de heterozigotia para estas doenças, teremos de nos ocupar apenas de certos grupos com significado para a prevenção.

Assim, numa região com uma prevalência significativa do gene poderemos considerar quatro grupos:

1. As crianças em idade escolar
2. Os adolescentes e os jovens
3. Os familiares de um doente
4. As grávidas.

Saber que uma criança em idade escolar é heterozigota para um gene patológico de uma hemoglobinopatía tem a vantagem de se ficar a saber que os pais são portadores. Na maior parte dos casos apenas um dos progenitores é portador e portanto não iremos muito longe em termos de prevenção imediata.

O grupo dos adolescentes e jovens é já um grupo com maior interesse, uma vez que muito provavelmente irão ter filhos a curto ou médio prazo. Este seria o grupo ideal. A reprodução está próxima, há tempo suficiente para veicular a informação, para averiguar a situação do parceiro e para explicar o que é a doença, quais são os riscos e quais os objectivos e técnicas do DPN. Mas os adolescentes constituem um grupo que vai pouco ao médico e para atingir toda a população jovem de uma determinada região seria necessário realizar uma campanha especial, o que é naturalmente dispendioso, difícil de ter continuidade no tempo e discutível em termos de custo-benefício.

No estudo familiar realizado a partir de um doente diagnosticado será fácil detectar vários heterozigotos. Contudo, para além do aconselhamento genético de que irão beneficiar os pais daquele doente, que são portadores obrigatórios, este grupo tem relativamente pouco impacto em termos de prevenção, uma vez que a maior parte dos doentes aparece pela primeira vez numa determinada família.

O grupo mais vulnerável e que é também o que dá melhores resultados em termos de prevenção, é o das mulheres grávidas. É um grupo de possível risco imediato que na sua maior parte acorre a uma consulta especializada na qual se pedem

habitualmente exames complementares onde cabem os exames específicos para detecção de portadores. Contudo, a abordagem deste grupo apresenta também algumas dificuldades:

- O médico ou a enfermeira têm de estar continuamente motivados para pedir os exames de rastreio à grávida, tendo em conta os grupos populacionais de maior prevalência.

- No caso de o rastreio ser positivo será necessário analisar o parceiro como a maior urgência possível.

- Na presença de um casal em risco impõe-se nova consulta para explicar a natureza da doença, seus riscos de aparecimento e os objectivos e técnicas do DPN. A transmissão desta informação que consideramos indispensável a qualquer planeamento de DPN, é por vezes muito difícil de estabelecer em pequenas comunidades de emigrantes devido ao nível de educação, às diferenças de expressão verbal, ainda que a língua seja a mesma, e às diferentes características sociais, culturais e religiosas.

Todo este conjunto informativo integra o aconselhamento genético e deve, sempre que possível, estar a cargo do geneticista médico. Numa situação tão grave como esta terão de ser igualmente analisados outros riscos encarados numa perspectiva global do casal, ultrapassando o problema específico das hemoglobinopatias.

Os princípios éticos do aconselhamento genético assentam no respeito pelo direito à informação completa e à livre escolha e na ausência de qualquer pressão de natureza eugénica. Por outro lado o aconselhamento genético exige da parte do médico maturidade, tacto e sensibilidade.

Num casal de portadores com uma gravidez em curso o DPN constitui a única forma de transformar o risco numa certeza diagnóstica. As hemoglobinopatias

constituíram um dos primeiros grupos de doença a ser analisado do ponto de vista da Genética molecular, porque a estrutura da hemoglobina já estava bem definida e porque foi possível obter mRNA com relativa facilidade a partir de reticulócitos e produzir posteriormente sondas de cDNA. A partir daí foi possível estabelecer uma metodologia que permite detectar a mutação pontual que está na origem da drepanocitose, o que possibilita o diagnóstico *in utero* dessa doença. No caso das talassémias a metodologia do DPN é mais complicada uma vez que existem para cima de trinta mutações pontuais diferentes bem como pequenas deleções ou inserções. Isto obriga ao estudo prévio de cada família afectada a fim de determinar a natureza da mutação. Contudo a maior frequência de certas mutações em determinadas populações e a existência de sondas específicas de gonocleótidos têm facilitado este diagnóstico.

A colheita mais precoce possível para efeitos de DPN é a das vilosidades coriônicas, que pode ser efectuada entre a 9.^a e a 11.^a semanas de gravidez. As vantagens da precocidade deste método são desvalorizadas pelo risco de cerca de 5 % de indução involuntária de aborto.

Mas a chegada tardia da grávida à consulta nem sempre permite o recurso a esta técnica. Nestes casos será necessário recorrer à amniocentese por volta da 16.^a semana de gravidez e utilizar células de descamação fetal para as mesmas técnicas de Genética molecular. A menor quantidade de DNA obtida pode ser compensada utilizando a amplificação do DNA. A desvantagem de a amniocentese ser mais tardia é compensada por um menor risco para o feto.

No caso de um casal de heterozigotos não aceitar a ideia de realização de DPN, impõe-se então o diagnóstico neonatal que

confirmará, ou não, a existência da doença, permitindo uma melhor e mais precora orientação terapêutica, principalmente no caso da drepanocitose.

Pensamos ter ficado bem evidente que os factores de que depende o êxito de um Programa de Prevenção deste tipo são complexos. A informação da comunidade, a educação para a saúde nos grupos em

risco, bem como a informação e motivação dos médicos e outros técnicos de Saúde são factores decisivos.

Também não nos poderemos esquecer da dimensão humana dos casais em risco e principalmente das grávidas, à custa dos quais estamos a basear a prevenção das hemoglobinopatias.

MESA REDONDA: VACUNACIONES

Estado actual de la vacunación de difteria, tosferina, tétanos y poliomielitis*

ANTONIO PONCE ORTEGA

POLIOMIELITIS

Enfermedad causada por tres tipos de enterovirus neurotrópicos que pueden provocar epidemias o afectar a individuos aislados. Clínicamente cursa en orden decreciente de frecuencia de la siguiente forma: enfermedad febril inespecífica o poliomielitis abortiva, meningitis aséptica o poliomielitis no paralítica y poliomielitis paralítica con afectación de las neuronas motoras inferiores. La parálisis de la extremidad inferior es asimétrica, flácida y en ocasiones asocia participación bulbar. La forma paralítica supone en torno al 1 % de todos los casos de infección y la mortalidad puede llegar a ser del 10 %.

La infección sólo se presenta en el hombre y la transmisión es fecal-oral. La infección es más común en lactantes y niños pequeños, pero la forma paralítica es más frecuente y grave a mayor edad. El riesgo es mayor en colectivos marginales y/o de bajo nivel socio-económico, en general, mal vacunados, pero sin olvidar los casos importados y los asociados a la vacuna. El riesgo aproximado en los receptores de la vacuna es de un caso de enfermedad paralítica por cada 8,7 millones de dosis distribuidas; en los contactos familiares-comunitarios de los vacunados el riesgo es

de un caso por cada 5 millones de dosis distribuidas. Los individuos con riesgo inmunológico que quedan expuestos al virus vacunal, ya sea como receptores de la vacuna o por contacto con un vacunado, tienen un riesgo especialmente alto de contraer la enfermedad paralítica.

Inmunización

Es la mejor forma de control y prevención. En España, la primera campaña de vacunación antipolio se realizó en 1963-64. Existen dos tipos de vacuna: la trivalente oral (VPO, Sabin), suspensión acuosa de los tres tipos de poliovirus vivos atenuados, y la trivalente inyectable (VPI, Salk) constituida por los virus inactivados con formalina, purificados y adsorbidos sobre fosfato cálcico y cloruro de benzotetionio.

La eficacia inmunológica se relaciona con la presencia de anticuerpos neutralizantes frente a los tres de virus al no existir inmunidad cruzada. Tanto la VPO como la VPI inducen la formación de anticuerpos protectores en el 95 % de los que completan la primovacuna. Considerando riesgos y beneficios, la VPO es de elección porque produce una respuesta inmunitaria local al utilizar virus vivos atenuados.

Centro de Salud «La Victoria», Valladolid.

* IV Reunión de las Sociedades de Pediatría de Portugal, Galicia, Asturias, Cantabria, Castilla y León. Salamanca 10-11 noviembre, 1989.

nuados que proliferan en faringe y tracto gastro-intestinal. Esta localización transitoria del virus vacunal, junto con la reacción defensiva local, puede interferir con la circulación del virus salvaje, interrumpiendo la cadena epidemiológica. Del mismo modo, la excreción del virus atenuado en el curso de la inmunización traerá como consecuencia su difusión a personas no vacunadas que se encuentran en contacto con los recién vacunados. La VPO asegura una protección más rápida e intensa que la VPI: una sola dosis de VPO protege frente a los tres poliovirus al 50 % de los receptores mientras que se requieren al menos dos inyecciones de VPI para obtener similar respuesta.

Primovacunación

Se utiliza la VPO por su facilidad de administración (vía oral), mejor aceptación, menor costo, capacidad para extender la inmunización a contactos susceptibles y gran eficacia para el control de la enfermedad, ya que interrumpe la cadena epidemiológica. El haber padecido alguna forma de polio no exime de la vacunación al no existir inmunidad cruzada entre los tres tipos de virus. La vacunación del lactante no es interferida por los anticuerpos aportados por la lactancia materna. Los prematuros deben ser vacunados al alta hospitalaria si han cumplido 2 meses de edad. Si cumplieran esa edad mientras permanezcan ingresados, se deberá posponer su vacunación por el peligro de diseminación del poliovirus entre el resto de los ingresados.

La inmunización primaria no es necesaria para los adultos no vacunados, a no ser que existiera un alto riesgo de exposición al virus como sucede en los trabajadores en áreas endémicas o epidémicas y de los laboratorios donde se manejan muestras contaminadas. En estos casos es preferible utilizar la VPI porque el riesgo

de parálisis asociada a la VPO es ligeramente mayor en adultos que en niños. Se deben administrar tres dosis de VPI con intervalos de uno o dos meses y la cuarta dosis a los seis-doce meses de la tercera.

Inmunización complementaria

Tras la inmunización primaria completa se deben administrar dos dosis de recuerdo, una a los seis años y otra a los catorce años. Aquellos niños inadecuadamente inmunizados deben completar su vacunación de la siguiente forma: si los intervalos entre las dosis recibidas fueron mayores de las ocho semanas recomendadas en la primovacunaación NO se necesitarán nuevas dosis adicionales salvo que el período de tiempo transcurrido sea mayor de seis meses. Si sólo habían recibido una única dosis de VPO, deberán recibir dos dosis sucesivas de VPO trivalente con un intervalo de 6-8 semanas. Los adultos insuficientemente inmunizados y con riesgo de exposición deberán completar la vacunación sin tener en cuenta intervalos o vacunaciones anteriores.

Precauciones

Los adultos que no han sido correctamente vacunados contra la polio corren un pequeño riesgo de contraer la poliomielitis paralítica cuando los niños dentro de la familia reciben la VPO. Para asegurar la inmunización completa del lactante, una opción aceptable sería la inmunización de los contactos adultos familiares de acuerdo con la siguiente pauta:

- a) Para el adulto receptor previo de una serie parcial de VPO o VPI, administrar una dosis de refuerzo de VPI coincidiendo con primera dosis de VPO al lactante.
- b) Para el adulto sin inmunización previa o que se desconozca, administrar dos dosis mensuales de VPI y la tercera se

hace coincidir con la primera dosis de VPO del lactante.

En todos los casos, debe rechazarse aquella pauta que disminuya la probabilidad de que el lactante sea inmunizado en forma adecuada contra la poliomiélitis. Aún cuando no hay pruebas convincentes que indiquen efectos adversos de la VPO o de la VPI en la gestante o en el feto en desarrollo, es conveniente evitar la inmunización durante la gestación por razones de riesgo teórico. No obstante, si por alguna circunstancia se requiere protección inmediata contra la polio, se recomienda usar la VPI. Tienen alto riesgo de presentar enfermedad asociada a la VPO los inmunodeficientes (a/hipogammaglobulinemia, inmunodeficiencia combinada), los estados inmunológicos alterados de forma secundaria a enfermedad (leucemia, linfoma, neoplasias malignas generalizadas...) o sometidos a terapéutica inmunosupresora. En estos casos la VPI es segura, aun cuando no puede garantizarse una respuesta inmune protectora.

La VPO no debe utilizarse en contactos familiares de individuos afectados de la patología reseñada supra. En estos casos debe usarse igualmente la VPI. Si la VPO se administra de forma accidental a un familiar de un inmunodeficiente, debe evitarse el contacto cercano entre el paciente y el receptor de la VPO durante 1-2 meses postvacuna, ya que éste es el período de máxima excreción del virus.

Contraindicaciones

Las generales de todas las vacunas. Las diarreas y procesos intestinales agudos podrían impedir la proliferación del virus en la mucosa intestinal; en estos casos se recomienda postponer la vacunación hasta su resolución.

Efectos adversos

La VPO puede inducir enfermedad paralítica en un reducido número de personas vacunadas y también, en raras ocasiones, en individuos en contacto con vacunados si no estaban inmunizados.

Conservación

Entre 0°C. y +8°C. se mantiene de 3 a 6 meses. Debe ser transportada en condiciones de estricto mantenimiento de la temperatura, en nevera portátil con acumuladores de frío.

DIFTERIA

Infección causada por *Corynebacterium Diphtheriae* cuyas cepas pueden ser tóxicas o no. La enfermedad, generalmente muy grave, puede manifestarse de diversas formas, produciendo:

— Inflamación membranosa de las vías respiratorias superiores: faringe, amígdalas, úvula o, menos frecuentemente, nariz, laringe o tracto respiratorio inferior, que puede conducir a una obstrucción mecánica de la vía aérea.

— Infección cutáneo-mucosa.

— Degeneración de ciertos órganos: corazón (miocarditis), S. nervioso (parálisis bulbar, polineuritis).

Las manifestaciones más graves están producidas por la toxina diftérica, causando la muerte a una de cada diez personas afectadas. Los seres humanos son su único reservorio conocido. Las fuentes de infección incluyen secreciones nasofaríngeas, oculares y de lesiones de personas infectadas. La transmisión es principalmente por contacto íntimo con paciente o portador.

Inmunización

Es la única medida de control eficaz y así lo evidencia la escasez de difteria en países con altos niveles de inmunización. El antígeno inmunizante es un toxoide precipitado, absorbido con derivados aluminicos que le proporcionan una capacidad de estimulación máxima. La inmunización estimula la formación de antitoxina y sensibiliza al sistema inmune para la síntesis de antitoxina adicional al entrar en contacto con la bacteria.

La vacuna antideftérica se presenta asociada y se pueden utilizar dos concentraciones: tipo infantil (D) y tipo adulto (d), ya sea en combinación con la vacuna anti-tetánica (DT o dT) o con las vacunas anti-tetánica y antipertusis (DTP). Estas asociaciones no sólo facilitan el plan vacunal, sino que refuerzan y potencian su capacidad antigénica.

La primovacunación (compuesta por las cuatro primeras dosis, la quinta se considera de refuerzo) en menores de 7 años se realiza con preparaciones que contengan de 7 a 25 Lf (unidades de floculación) de toxoide diftérico. Dado que esta concentración puede ser reactógena para mayores de 7 años, a partir de esta edad se utiliza una preparación que no contenga más de 2 Lf de toxoide diftérico.

Pauta vacunal

La inmunización para niños de 2 meses hasta 7 años de edad consiste en tres dosis de toxoide diftérico combinado con toxoide tetánico y vacuna pertusis; administrada por vía intramuscular, con intervalos de dos meses; una cuarta dosis a los 18 meses de edad y una quinta dosis de los 4 a los 6 años de edad, antes de ingresar en la escuela. La cuarta dosis puede darse a los 15 meses de edad junto con la triple vírica y la VPO en aquellos casos en que es difícil garantizar próximas visitas.

La inmunización en mayores de 7 años se realiza con toxoide diftérico tipo adulto asociado al toxoide tetánico (dT). Las dos primeras dosis se dan con un intervalo de 1 o 2 meses: la tercera se aplica a los 6-12 meses de la segunda. Si se desea mantener la inmunidad indefinidamente, se tendrían que inyectar refuerzos de toxoide diftérico cada 5-10 años. Cuando los niños y los adultos requieren toxoide tetánico para el control de las heridas, el uso de preparaciones que contengan toxoide diftérico (según lo adecuado para la edad y respetando las contraindicaciones específicas) ayudará a mantener la inmunidad contra la difteria. La inmunización activa contra el tétanos y la difteria debe llevarse a cabo durante la convalecencia de estas enfermedades en todos los pacientes, porque no confieren inmunidad permanente.

Contraindicaciones

Las generales de las vacunas y las propias del componente antipertusis cuando se administran asociadas.

Efectos adversos

Durante la infancia prácticamente nulos; a veces, pueden aparecer eritemas o nódulos locales. En el adulto existe el peligro de reacciones sistémicas tóxicas, por lo que a partir de los 7 años se recomienda usar el tipo «d» o bien la DT diluida al menos a 1/4.

Conservación

Debe mantenerse entre +2 y +8°C.; su transporte se efectuará en nevera portátil con acumuladores de frío. Esta vacuna puede resultar dañada si se congela.

TÉTANOS

Infección causada por *Clostridium tetani*, bacteria anaerobia, gram positiva,

que puede transformarse en espora en condiciones ambientales adversas, resistiendo así condiciones físicas extremas. Produce una potente exotoxina, la tetanoespasmina, con acción específica sobre el S.N.C., uniéndose a los gangliósidos sinápticos, de donde no puede ser desplazada ni por antitoxina ni por anticuerpos. El *C. tetani* está extraordinariamente difundido en la naturaleza formando parte del polvo, tierras abonadas con estiércol, metales oxidados y heces de humanos y animales. La puerta de entrada puede ser una lesión mínima, a veces inidentificable tras la presentación de la enfermedad, quemaduras, traumatismos graves o punciones accidentales o no controladas médicamente. Son lesiones potencialmente contaminadas las producidas por animales (mordeduras, arañazos...) y en general todas aquellas lesiones en las que se ven favorecidas las condiciones de anorobiosis o disminuida la vascularización. El tétanos quirúrgico y el neonatal se deben a manipulación inadecuada o malas condiciones higiénico-ambientales, que dan lugar a la contaminación de la herida quirúrgica o del cordón umbilical, produciéndose la enfermedad caso de no estar previamente inmunizados el paciente o la madre del recién nacido. La enfermedad se caracteriza por signos inflamatorios locales y signos generales como fiebre moderada, contractura rígida del cuerpo y espasmos dolorosos de los músculos de la cara y cuello. Aunque la morbilidad no es muy elevada en nuestro medio, cuando se produce, la mortalidad es elevada, ya que aún con tratamiento la letalidad se sitúa en el 40-50 %.

Inmunización

La vacuna es un toxoide (anatoxina) adsorbido sobre un soporte mineral, generalmente hidróxido de aluminio, para aumentar su poder antigénico. Se presenta aislado (T) o en diversas asociaciones (DTP,

DT, dT). Puede administrarse por vía subcutánea profunda o intramuscular, siendo ésta vía la más aconsejable por minimizar las reacciones adversas locales. La inmunización de niños de 2 meses a 7 años de edad consiste en tres dosis de toxoide tetánico a intervalos de 4-8 semanas, la cuarta dosis a los 18 meses y la quinta a los 4-6 años. Los mayores de 7 años y los adultos que no han sido inmunizados previamente, deben recibir los toxoides diftérico y tetánico (dT) de acuerdo con la siguiente pauta: se administran dos dosis de dT con intervalos de 1-2 meses y la tercera dosis a los 6-12 meses de la segunda. Las gestantes no vacunadas deberán serlo, preferentemente durante el segundo trimestre del embarazo. La pauta idónea para asegurar la protección del feto es una primera dosis a partir del cuarto mes de gestación y la segunda dosis seis semanas después.

Cualquier persona no inmunizada que sufre heridas tetanígenas o quemaduras, precisará la primera dosis de la vacuna junto con la inmunoglobulina tetánica humana.

Las dosis de recuerdo las deben recibir:

— Los menores de 10 de edad que hayan completado su primovacunación hace 5 años o más.

— Los mayores de 10 años, *incluidos adultos*, que tras la primovacunación, recibieron la última dosis de recuerdo hace más de 10 años.

— Todas las gestantes que recibieron la última dosis de refuerzo hace más de 5 años (prevención del tétanos neonatal).

— Todos los previamente vacunados con herida sospechosamente tetanígena que recibieron la última dosis hace más de 5 años.

— Todos los que sobreviven a la enfermedad, dado que el tétanos no confiere inmunidad permanente.

Contraindicaciones

Además de las generales de las vacunas, las propias de la vacuna antipertusis cuando se asocia a ella. Los portadores de heridas sospechosamente tetanígenas, deberán ser vacunados si es necesario, aun cuando sufran una infección aguda febril.

Efectos adversos

Son escasos y poco importantes. Las reacciones locales se presentan como dolor, eritema o tumefacción ligera en el lugar de la inyección. Las reacciones generalizadas suelen consistir en fiebre moderada. Otras complicaciones, como reacciones de tipo alérgico, son aún más raras y afectan sobre todo a adultos: su gravedad se relaciona con el nivel de antitoxina circulante en el momento de la inoculación.

TOSFERINA

Infección del aparato respiratorio, gravemente epidémica, que afecta principalmente a lactantes (10 % de todos los casos) y niños pequeños. El 75 % de la mortalidad por tosferina ocurre en el primer año de vida. El agente etiológico es *Bordetella pertussis* (bacilo pleomorfo, gram negativo) si bien un síndrome similar a la tosferina pueden producirlo *B. parapertusis*, *B. bronchiseptica*, *Clamidia trachomatis* y algunos adenovirus.

La tosferina comienza con síntomas leves de vías respiratorias altas, con tos (etapa catarral) y evoluciona con paroxismos graves de tos y el estridor inspiratorio característico, a menudo seguidos de vómito (etapa paroxística). Posteriormente, los síntomas disminuyen en forma gradual (etapa convaleciente). En los casos no complicados la duración de la enfermedad es de 6 a 10 semanas. La recuperación

suele ser la regla, pero pueden surgir complicaciones como episodios de apnea, convulsiones, sobreinfecciones pulmonares (bronconeumonías o neumonías) que son las responsables de la mortalidad especialmente en menores de 6 meses y pretérminos. Ocasionalmente deja encefalopatía seccular, consecuencia de la anoxia y/o hemorragias cerebrales producidas durante los episodios de tos paroxística.

El hombre es el único hésped de *B. pertussis*. La transmisión se efectúa por vía oral (gotas gruesas de aerosoles). Hasta un 90 % de los contactos familiares no inmunes adquiere la infección. Con frecuencia enferman por exposición a hermanos mayores o adultos con enfermedad leve o atípica.

Inmunización

La vacuna es una suspensión de células de *B. pertussis* inactivadas químicamente y adsorbidas sobre hidróxido de aluminio o fosfato cálcico. El poder antigénico de las cepas es variable. Se presenta en combinación con las anatoxinas diftérica y tetánica (DTP) actuando el componente antipertusis como coadyuvante al aumentar la antigenicidad de ambos toxoides. Se administra por vía i.m. profunda una dosis de 0,5 ml. Dado que el feto no recibe anticuerpos específicos por vía placentaria, el recién nacido es susceptible a la enfermedad durante el período en el que la tosferina produce mayor morbimortalidad. Por ello si la tosferina es prevalente en una comunidad, la inmunización puede comenzarse después de la segunda semana de vida y las dosis administrarse a intervalos de 4 semanas. Como la infección es relativamente leve y menos frecuente en el niño mayor y el riesgo de reacciones adversas a esta vacuna aumenta con la edad, se suspende a partir de los 18 meses.

Contraindicaciones

Además de las generales de las vacunas, no debe administrarse a ningún niño que haya tenido previamente alguna de las siguientes reacciones:

- Signos neurológicos locales o generalizados.
- Convulsiones con o sin fiebre.
- Episodio de grito agudo persistente.
- Colapso o anafilaxia.
- Fiebre alta o mantenida.

Debe evitarse en niños con afecciones neurológicas en fase activa o progresiva (encefalopatía degenerativa) ya que la reacción vacunal puede exacerbar la enfermedad, y que la progresión de la enfermedad podría ser atribuida a la vacuna. Igual medida se aplica en niños con antecedentes de convulsiones que no pueden ser controladas médicamente, pues la vacuna podría desencadenarlas.

Efectos adversos

Las reacciones locales son las más frecuentes, en forma de eritema o induración en el lugar de la inyección (70 % de todos

los receptores), se desarrollan en las 2-6 horas posteriores a la vacunación y persisten al menos durante 24 horas.

Las reacciones generales más frecuentes son las más leves: fiebre moderada, somnolencia, intranquilidad o anorexia. Se consideran reacciones generales de gravedad moderada la hipertermia (40°C), o un llanto raro estridente que persiste más de tres horas. Las reacciones generales graves son las menos frecuentes pudiendo reñarse:

— Anafilaxia, manifestada como shock, fallo cardio-respiratorio o muerte súbita, que se da en un caso por cada millón de vacunados.

— Convulsiones con o sin fiebre; la mayoría se producen en las primeras 24 horas postvacunación y suelen asociar fiebre, ser aisladas y asociar buen pronóstico.

— Síndrome encefálico (encefalitis o encefalopatías). Su incidencia ha disminuido mucho en los últimos años y en muchas ocasiones no se puede demostrar su relación con la vacuna, y oscila entre 1/50.000-1/100.000 y la lesión será permanente en un caso por cada 300.000 dosis.

BIBLIOGRAFÍA

1. American Academy of Pediatrics. *Report of the Committee on Infectious diseases*. 20.ª Ed. Illinois: A.A.P., 1986.
2. American Academy of Pediatrics. *Committee on Infectious diseases*. Family history of convulsions in candidates for immunization with pertussis-containing vaccines (Diphtheria, Tetanus, Pertussis). *Pediatrics* 1987; 80: 743-745.
3. BARAFF, L.; SHIELDS, W.; BECKWITH, L.; *et al.*: *Infants and children with convulsions and hypotonic-hiporesponsive episodes following diphtheria-tetanus-pertussis immunization: follow-up evaluation*. *Pediatrics*, 1988; 81: 789-794.
4. BEHRMAN, R.; VAUGHAN, V.; NELSON, W.: *Tratado de Pediatría*. 13.ª ed. Madrid. Interamericana, 1989.
5. Conselleria de Sanidade. Dirección Xeral de Saúde Pública. Xunta de Galicia: Manual de Vacinacións. Santiago de Compostela. Ed. Vellograf, 1988.
6. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya: Manual de Vacunacions. Barcelona. Ed. Treballs Gràfics, 1987.
7. FULGINITI, V.: *Immunization in clinical practice*. Toronto, Lippincott Company, 1982.
8. Immunization Practices Advisory Committee (ACIP). General Recommendations on Immunization. *MMWR*, 1989; 38: 205-227.

9. LAFORCE, M.: *Immunizations, immunoprophylaxis and chemoprophylaxis to prevent select infections*. JAMA, 1987; 257: 2464-2470.
10. NOGALES ESPERT, A., y col.: *Vacunaciones en la infancia*. MDP n.º 2 y 3. 1983.
11. OGRA, P.; FADEN, H.: *Poliovirus vaccines: live or dead*. J. Pediatr., 1986; 108: 1.031-1.033.
12. SALLERAS, I.; SANMARTI, I.; CRUZ, M.; *et al.*: *Vacunaciones*. Jano, 1987; 33: 29-97.
13. WALKER, A.; JICK, H.; PEREA, D.; *et. al.*: *Neurologic events following diphtheria-tetanus-pertussis immunization*. Pediatrics, 1988; 81: 345-349.
14. WEDGWOOD, R.; DAVIS, S.; RAY, C.; KELLEY, V.: *Patología Infecciosa Pediátrica*. Barcelona. Editorial Doyma, 1984.

MESA REDONDA: VACUNACIONES

Vacunación triple vírica: Aspectos inmunológicos y repercusión clínica*

RAMÓN MARTÍN SALDAÑA y M. A. MARTÍN LASO

SARAMPIÓN

La década de los años 60 marca el inicio de la profilaxis activa frente al Sarampión, Rubeola y Parotiditis. La vacunación Antisarampionosa ha sido posible gracias a Enders y Peebles (1) quienes en 1954 lograron cultivar en células renales humanas el virus del Sarampión llamado Edmonston. La atenuación del virus en células de aves permitió la preparación de una vacuna viva atenuada, inicialmente llamada Edmonston A y posteriormente la Edmonston B, las cuales se revelaron bastante eficaces pero también muy reactivas. Ello motivó la producción de vacunas atenuadas por pases adicionales o con la modificación de temperatura de crecimiento teniendo en común los mismos pasos iniciales. La cepa Schwarz es la utilizada habitualmente en países occidentales (en USA desde 1963) y hasta la aparición de vacunas termoestables la conservación debía realizarse a 4.°C y preservarla de la luz para impedir la inactivación. Las contraindicaciones de la vacuna sarampionosa son tuberculosis, inmunodeficiencia, enfermedad aguda febril y sensibilización frente a albúmina de huevo y/o polimixina o neomicina presentes en la vacuna. En 1967 se instaura la vacunación antisarampionosa obligatoria en la región de Croacia utilizándose la cepa Edmonston-

Zagred (EZ-19) que tiene la particularidad de no contener antibióticos ni restos de proteínas aviaras lo que elimina dos de las contraindicaciones de la cepa Schwarz. La administración de vacuna induce la producción de anticuerpos similar a la que ocurre con la infección natural pudiendo detectarse anticuerpos inhibidores de la hemaglutinación, inhibidores de la hemólisis y anticuerpos neutralizantes.

La eficacia de la vacunación sarampionosa es superior al 95 % cuando existe una buena planificación y así valoraciones realizadas por KATZ en 1983 (2) y BRUNELL en 1987 cifran la reducción de casos en USA en un 99 %, con descenso a partir de 1965, 2 años después del inicio de la vacunación, pasando desde tasas de 400-600/100.000 a menos de 40/100.000 en 1967 y un total de 2.000 casos en los años 80, excepto 1986 con 6273 (Figura 1) circunstancia por lo que se piensa en la conveniencia de administrar dos dosis de vacuna antisarampionosa (3, 4).

Estudios realizados en niños no vacunados MORGAN-CAPNER (5) en U. K. (1988) encuentran anticuerpos en el 40 % de los niños de 2 años y susceptibilidad del 17 % a los 4 años, LARDINOIS en España (1983) un 48 % de enfermedad sarampionosa a los 3 años, GLICKMAN (1988) en Dinamarca un 50 % en los menores de 4 años y según nuestros datos de

* IV Reunión de las Sociedades de Pediatría de Portugal, Galicia, Asturias, Cantabria, Castilla y León. Salamanca 10-11 noviembre, 1989.

1989 padecieron sarampión el 55,5 % a los 3 años y el 22,5 % a los 15 meses. Estos datos sugieren la necesidad de vacunar no más tarde de los 15 meses y tal vez antes ya que en el momento actual muchos de los niños son hijos de madres vacunadas y estos se hacen susceptibles al Sarampión a los 8 ½ meses frente a los 11 ½ meses de los hijos de madres que padecieron la enfermedad (6-8).

MARKOWITZ (9) estudia 152 brotes epidémicos en USA durante los años 1985 y 1986 considerando cada uno con cinco o más casos epidemiológicamente afines. En el grupo de edad preescolar (hasta 5 años) el 14 % habían sido vacunados y en el grupo de edad escolar (5-19 años) el porcentaje de vacunados fue del 60 % por lo que llega a la conclusión de la necesidad de revacunación selectiva o en masa para prevenir epidemias.

En nuestra experiencia el fracaso vacunal en 1984 fue del 7 2 % (10) y en valoración actual del 6,10 %, pero estas cifras pueden variar de forma significativa según el año de vacunación y cepa utilizada así como su conservación y administración.

En España, a pesar de estar incluida en el calendario vacunal desde 1976, posteriormente la inclusión de la vacuna triple vírica en 1980 (11) y considerar la vacunación dentro de las prioritarias en el programa de la OMS para el año 2000 (12), los resultados no parecen muy halagüeños al encontrarse tasas de padecimiento muy altas hasta 1986 (Figura 2), mientras que la incidencia mundial se mantiene con tasas inferiores a 100/100.000 en la década de los años 80.

El el núcleo de población de nuestro Centro Médico existe el control, desde 1972 y en estos 17 años sobre 3.500 niños solamente 60 (1,7 %) mayores de 15 meses no fueron vacunados y registramos el último caso de Sarampión en mayo de 1986 (Figura 3).

La eficacia vacunal con las distintas cepas empleadas, ha sido comprobada repetidamente con las cepas EZ-19 y Schwarz tanto de forma aislada como conjunta y comparativamente en niños de 4 a 6 meses administrando las dosis en aerosol por vía nasal o por vía subcutánea. Se ha demostrado la existencia de tasas de conversión que varían de unos autores a otros pero con mejores resultados para la vía en aerosol en esta edad y con la cepa EZ-19 (21-24).

El estudio con cepas EZ-19 y Schwarz comparando entre ellas el tamaño de la placa, título de virus de la vacuna y estabilidad a temperaturas más elevadas (37° y 41°C) y la comparación estadística de los títulos de anticuerpos en ambos casos no permitió encontrar una diferencia significativa entre los potenciales inmunógenos de las dos vacunas (25).

KRUGMAN (13) demostró la persistencia de anticuerpos antisarampión por técnica de inhibición de hemaglutinación (HI) después de 15 años de vacunación o enfermedad con un descenso en la titulación a partir del 4.º año, posteriormente los datos aportados por este autor al XVI Congreso Internacional de Pediatría en 1980 abarcaban 18 años con los mismos resultados (14), y MILLER encuentra anticuerpos 21 años después de vacunación (15). Existen niños vacunados antes de los 10 meses con anticuerpos no detectables por HI y que 8 meses después de la revacunación sólo un 50 % presentan anticuerpos HI pero sin embargo el 97 % presentan anticuerpos neutralizantes admitiéndose que estos se correlacionan mejor con la protección. La desaparición de anticuerpos HI pudiera relacionarse con fallos en el propio individuo ya que ocho meses después de revacunación el 40 % presenta títulos superiores a 1/8 y después de otra revacunación sólo el 60 % eleva su título pero no más de 1/20 y de forma transitoria (16-18).

Estudios serológicos realizados por ELISA en nuestro grupo 11 años después de vacunación o sarampión, expuestos en el XVI Congreso Español de Pediatría en 1984 (Figura 4), confirman la persistencia de IgG específica y disminución de los títulos al 4.º año (19). Un nuevo estudio serológico con datos de hasta 15 años y aportados al XIX Congreso Internacional de Pediatría de París en 1989 muestran la persistencia de IgG específica (20).

La situación planteada por los niños alérgicos a huevo fue estudiada por MILLER en 1983 sobre 42 niños con una historia clínica sospechosa de alergia a huevo; la conclusión a la que llega es que en los casos de reacciones severas con la ingesta de huevo y pruebas cutáneas muy positivas hay que extremar las precauciones y realizar prueba cutánea con 0,02 ml. de una solución al 1 % de vacuna y si la papula + eritema es igual o superior a 5 mm. desaconsejar la vacunación (26).

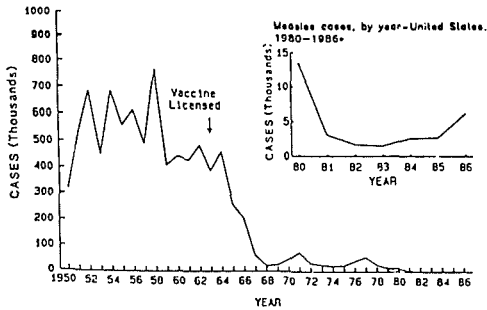


FIG. 1. Casos de Sarampión en U.S.A. Años 1950 a 1986

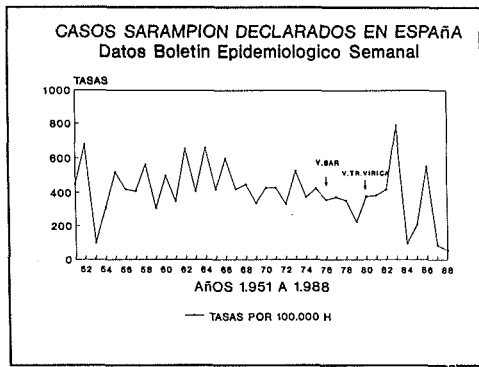


FIG. 2. Casos de Sarampión declarados en España

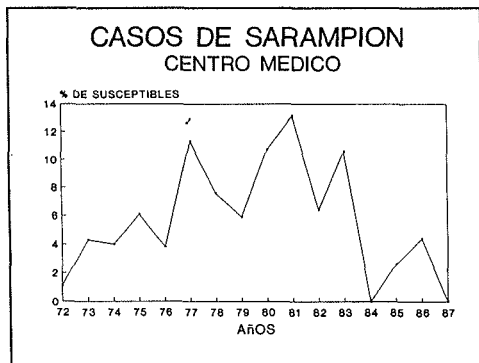


FIG. 3. Casos de Sarampión en nuestro Centro Médico (Madrid)

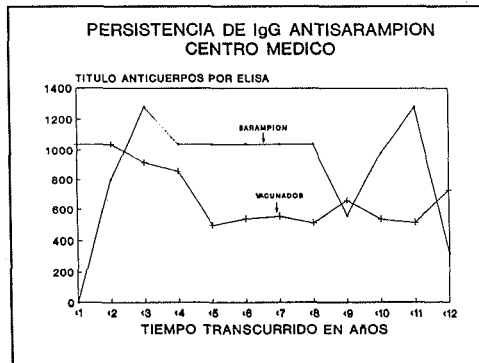


FIG. 4. Persistencia de los anticuerpos antisarampión de clase IgG (Datos del Centro Médico)

GREEBERG y BIRX en 1988 estudian 17 niños con edades entre 15 y 36 meses remitidos por tener una historia de probable alergia a huevo y ante la necesidad de vacunación consideran que sólomente debería vacunarse a aquellos en los que la prueba cutánea frente a vacuna fuese negativa aunque fuese positiva frente a huevo, siempre utilizando controles de positividad (histamina) y negatividad (sueo fisiológico) (27).

HERMAN realiza un estudio más completo en niños con reacción anafiláctica después de vacunación antisarampionosa y en los que existía IgE sérica frente a ovoalbúmina (OVA) y vacuna. En el mismo estudio incluyen niños con alergia a OVA con inmunidad demostrada en todos ellos; un grupo sin historia de alergia a huevo, test cutáneo positiva a OVA, prick o intradermo negativo frente a vacuna, IgE específica frente a OVA y no frente a vacuna; y otro grupo con historia clínica positiva, el prick o intradermo eran positivos así como IgE frente a vacuna y OVA (28). De ello se deduce la necesidad de valorar riesgos antes de la vacunación en estos niños.

La problemática suscitada tanto con los alérgicos a huevo como a antibióticos tipo neomicina o polimixina puede soslayarse con la utilización de la cepa EZ-19.

RUBEOLA

El aislamiento del virus de la Rubeola se consigue en 1962 de forma simultánea por WELLER y cols. en células amnióticas humanas y PARKMAN y cols. en el tejido renal del mono africano (29). En 1965 MEYER y cols. consiguen la primera vacuna (cepa HPV 77) y a partir de esta la HPV 77 DE 5 y la HPV 77 DK 12. Posteriormente en Bélgica se aísla la cepa CENDEHILL en

cultivo de riñón de mono y pases por células de riñón de conejo.

En 1969 se consigue la 3.^a cepa atenuada (WISTUR) por pases sucesivos en fibroblastos humanos (CDH) llamada RA 27/3 que tiene ventajas inmunológicas respecto a las demás al conseguir niveles de anticuerpos neutralizantes comparables a los del virus vivo y por inducir anticuerpos fijadores de complemento e IgA secretora en nariz semejante en intensidad y duración a los producidos por la enfermedad, condicionando la ausencia de reinfecciones en los vacunados con esta cepa (30, 31).

La epidemia de Rubeola en 1960 en USA se estimó en 12.500.000 casos, con 20.000 niños malformados y 11.000 abortos de gestantes afectadas (32). El inicio de la vacunación en 1969 con una tasa de Rubeola de 29/100.000 supuso 5 años después un descenso hasta el 6/100.000 (la mayoría de 15 o más años), y en la década de los 80 menos del 2/100.000 (33) (Figura 5). Los informes del ACIP publicados en 1984 indican una estimación de 934 casos de rubeola en USA y sólomente 4 casos de Síndrome de Rubeola Congénita (CRS) en 1983.

NOAH y FOWLE estudian en U. K. la susceptibilidad frente a la Rubeola de más de 1.300.000 mujeres de 15 a 44 años durante tres años encontrando que la tendencia de la susceptibilidad bajó del 4,2 % en 1984 al 3,0 % en 1986 debido al aumento del porcentaje de vacunación en niñas de 14 años (35). En cuanto a los niños españoles no vacunados, en 1983, el 14,2 % tenían inmunidad frente a Rubeola a los 3 años y el 40,9 % a los 7 años (6) y nuestros datos de 1988 indican un 9 % de padecimiento a los 3 años y un 30 % a los 7 años.

Referente a España con datos recogidos en el BES desde 1982 muestran un descen-

so lento en el número de casos declarados teniendo en cuenta la vacunación realizada a niñas de 11 años desde 1977 y la posibilidad de administrar la triple vírica desde 1981 (34) (Figura 6).

En nuestra experiencia la vacunación antirubeola alcanza al 98,7 % de los menores de 8 años y el 97,5 % de las niñas mayores de 10 años independientemente de vacunación anterior o enfermedad. Al coincidir la disponibilidad de la vacuna triple vírica con el inicio de vacunación a las niñas que cumplirían 11 años disminuyeron de forma evidente el número de casos con ausencia de enfermedad desde 1985 excepto el año 1986 con un 0,3 % sobre el total de susceptibles (Figura 7).

Valoraciones de dos modelos de vacunación alternativa como estrategia para la vacunación de la Rubeola, concluyen que bajo óptimas condiciones de administración y eficacia de la vacuna dará mejores resultados la inmunización en edad preescolar que la única vacunación a niñas de 14 años, pero si las condiciones no son óptimas es preferible la 2.ª opción (36).

Las recomendaciones de la ACIP publicadas en 1981 sobre vacunación y embarazo son las siguientes: a) El embarazo supone una contraindicación a la vacuna de la rubeola por el riesgo teórico de CRS, b) deben tomarse precauciones razonables para excluir de la vacunación a las embarazadas previa encuesta y explicando el

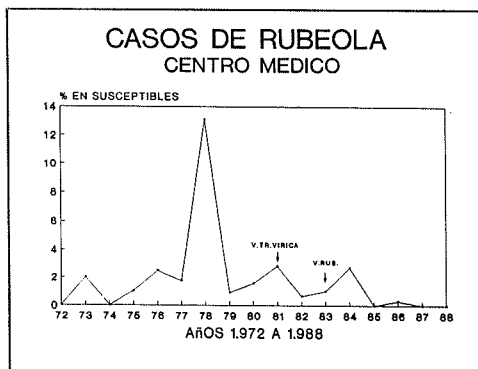
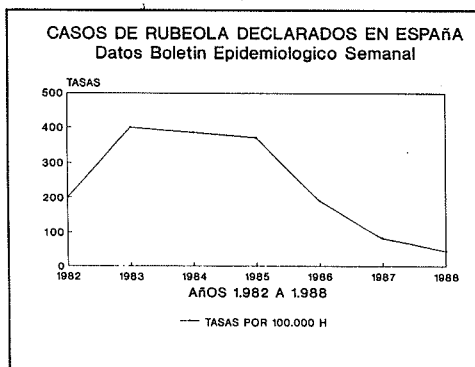
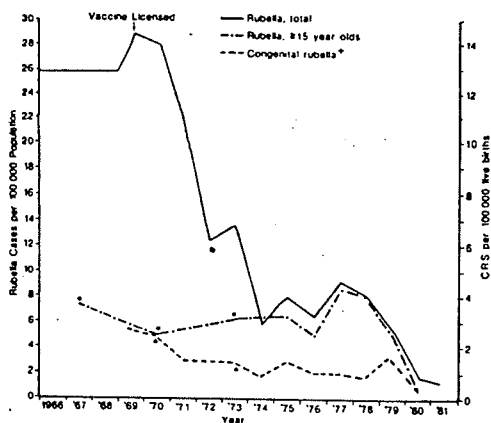


FIG. 5. Incidencia de Rubeola en U.S.A. Años 1966 a 1981

FIG. 6. Casos de rubeola en España

FIG. 7. Casos de rubeola en el Centro Médico (Madrid)

riesgo teórico al resto, c) si la vacunación ocurre en el embarazo el riesgo de malformaciones asociadas a la vacuna es tan pequeño como para ser desechado d) La vacunación de la rubeola durante el embarazo no debe ser una razón para recomendar rutinariamente la interrupción del embarazo (37). Posteriormente en 1984 expone el estudio de 216 niños nacidos de 214 embarazos de madres vacunadas entre 3 meses antes o después de la concepción, 94 con HPV-77, 119 con RA-27/3 y 1 de cepa ignorada. Ningún niño tuvo malformaciones relacionadas con infección congénita de rubeola y 4 niños tenían evidencia de infección subclínica (3 con HPV-77 y 1 con RA-27/3, (33, 38).

ENDERS realiza en Alemania un estudio sobre niños nacidos de madres vacunadas con las mismas conclusiones. Asociando los resultados de ambos trabajos calcula el riesgo teórico máximo de CRS en un 1,2 % (39).

La inmunidad adquirida por la vacunación persiste en niveles inferiores a los conseguidos después de la infección natural según valoraciones realizadas hasta 18 años después de la vacunación (40, 41). Sin embargo y a pesar de porcentajes cercanos al 100 % de seroconversión existen autores que insisten en la necesidad de estudios de seguimiento (4) por la sospecha de necesitar una primera dosis a los 15 meses a ambos sexos y otra en la adolescencia (42), recomendación que efectúan también otros autores como KRUGMAN y TARANGER (43, 44). La experiencia en Suecia supone la existencia de un 20 % de niños sin vacunar en la 1.^a administración y con una 2.^a dosis la población protegida se acerca al 95 % suficiente para romper la cadena epidemiológica y erradicar la enfermedad. Por otra parte la ausencia de IgG específica no condiciona necesariamente la falta de inmunidad ya que la revacunación en personas serológi-

camente negativas supone la aparición inmediata de IgG y no de IgM y además en contacto con el virus no padecen la enfermedad (45, 46).

PAROTIDITIS

En diciembre de 1967 se autoriza el uso de la primera vacuna antiparotídica en EE.UU. producida en cultivos tisulares de fibroblastos de embrión de pollo (cepa JERRY-LYNN), posteriormente se sintetiza en Japón la cepa URABE AM-9, siendo estas dos las más utilizadas. La cepa RUBINI obtenida en células diploides humanas se consigue mediante la atenuación del virus vivo después de aislamiento y pases en series de células diploides humanas WI-38, en huevos de gallinas libres de patógenos específicos y en células diploides humanas MRC-5. El virus atenuado se controló en células MRC-5 por la identidad, ausencia de gérmenes no deseados y por el potencial de crecimiento; las placas producidas en células vero eran más pequeñas que las placas producidas por las cepas primeramente citadas (47).

Todos los estudios serológicos efectuados con las diferentes cepas muestran una eficacia vacunal entre 90-100 % según diferentes autores (48-52). Las diferencias de la cepa Rubini frente a las otras dos son la ausencia de antibióticos y proteínas animales además de no existir diferencias estadísticamente significativas en el poder inmunógeno incluso a mitad de dosis (53).

Recientemente una nueva cepa vacunal, atenuada por adaptación y pases en cultivos de fibroblastos de embrión de pollo, denominada L-Zagred ha sido utilizada en Croacia con observaciones previas al ensayo, con escasas y leves reacciones vacunales y una seroconversión del 88-98 % de los vacunados. Durante un brote

epidémico la eficacia vacunal se calculó en un 97-100 % (54).

En 1988 se realizó un estudio en Dinamarca con los sueros de 2.520 niños entre 1 y 17 años de edad demostrando que los anticuerpos frente al virus de parotiditis fueron adquiridos a temprana edad; la mayor proporción entre los 4-5 años y el 90 % antes de los 15, con un 10 % de la población de jóvenes adultos daneses susceptibles a una infección de parotiditis (55).

Datos referentes a nuestra población infantil en 1983 indican la existencia de anticuerpos en el 25 % de los niños de 3 años y solamente un 40 % en los de 5 a 7 años, siendo por tanto susceptibles cerca del 60 % de los niños mayores de siete años (6). Nuestros datos de 1988 indican un 14 % de niños que ha padecido parotiditis a los 3 años, 54 % a los 7 años y 76 % a los 15 años.

La introducción de la vacuna en EE.UU. ha disminuido la tasa de padecimiento de parotiditis de 90-200/100.000 antes de 1967 a 7-10/100.000 después de 1970 (Figura 8) incrementando con el paso del tiempo los niños vacunados hasta un 50 % en los menores de 13 años y un 70-90 % de los niños en edad escolar en 1982. En este estudio efectuado en USA se calcula un ahorro del 86 % del costo en el caso de vacunados frente a los no vacunados (56).

Aunque en USA ha constituido un importante éxito el control de la Parotiditis después de la autorización en 1967 para vacunar frente a este virus, un relativo resurgimiento de la enfermedad durante el período 1986-87 ha motivado la duda acerca de la eficacia a largo plazo de la vacuna. Revisados los datos de control de enfermedad, información histórica de la distribución de la vacuna y recomendaciones para su uso, se comprobó que des-

de el inicio hasta la instauración rutinaria de la vacuna, con datos de gradual aceptación de la misma, transcurrió una década y sin embargo la incidencia de la enfermedad disminuyó durante este período de forma ostensible obteniéndose una inmunización relativamente baja de los niños entre 1967 y 1977 que son los actualmente comprendidos entre 10 y 19 años por lo que llegan a la conclusión de la necesidad de vacunarlos (57).

La ACIP en 1980 recomienda preferentemente la *vacunación rutinaria con MMR* en niños a partir de los 12 meses y vacunación de susceptibles a cualquier edad a menos que esté contraindicado (58).

Los resultados en España desde 1982 muestran una disminución importante de casos a partir de 1984 (Figura 9) pero debido a que la frecuencia de brotes epidémicos de parotiditis se calcula en nueve años, habrá que aplazar la valoración de la eficacia de la vacunación actual. El mismo razonamiento debe plantearse al valorar la eficacia de la triple vírica ya que si la eficacia vacunal para las tres enfermedades es similar las razones para justificar los brotes de sarampión no pueden ser las mismas que para valorar la disminución de rubeola y parotiditis por lo que habrá que esperar unos años para la valoración global.

En nuestra experiencia la disminución ha sido evidente desde el inicio de la vacunación triple vírica ya que el 98,2 % de los niños menores de 8 años han sido inmunizados. En 1986 comenzamos la administración de vacuna parotídica en los mayores no vacunados y esto motivó un porcentaje de enfermedad inferior al 0,5 % de los susceptibles desde 1987 (Figura 10).

La recomendación de vacunar con las tres cepas al mismo tiempo se basa en la facilidad de su administración, su menor costo y resultados similares a los que se

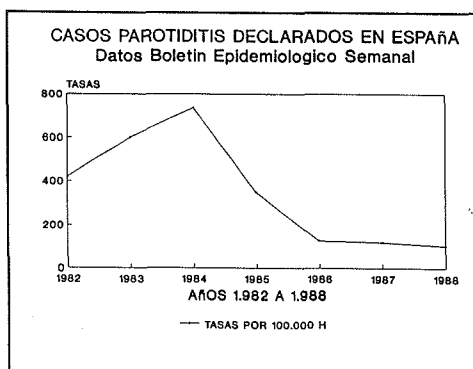
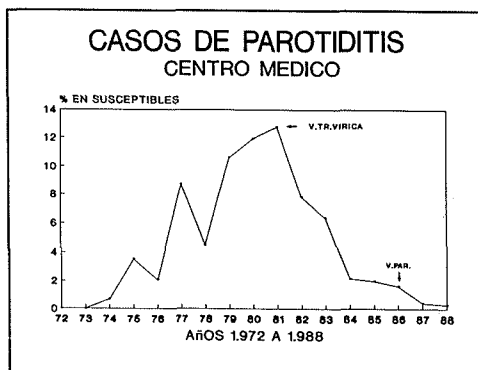
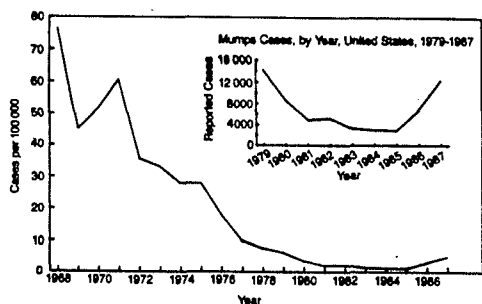


FIG. 8. Incidencia de Parotiditis en U.S.A. Años 1979-1987

FIG. 9. Casos de parotiditis en España

FIG. 10. Casos de parotiditis en el Centro Médico. (Madrid)

obtienen de forma individualizada (25, 4, 59, 60). Por otra parte la duda sobre la persistencia de inmunidad a largo plazo

haría aconsejable la administración de una segunda dosis de refuerzo con triple vírica y que podría coincidir con la pubertad.

BIBLIOGRAFÍA

1. ENDERS, J. F.; PEEBLES, T. C.: *Propagation in tissue cultures of cytopathogenic agents from patients with measles*. Proc. Soc. Exp. Biol. Méd. 1954; 86: 277.
2. KATZ, S. L.: *Simposio Internacional sobre Inmunización frente al Sarampión. Resumen y recomendaciones*. Pediatrics 1983; 15: 241-243.
3. BRUNELL, P. A.: *Measles Vaccine - One or Two Doses?*. Pediatrics 1988; 81: 722-4.
4. FAHLGREN, K.: *Two doses of MMR vaccine... sufficient to eradicate measles, mumps and rubella?*. Scand J. Soc. Méd. 1988; 16: 129-35.
5. MORGAN-CAPNER, P.; WRIGHT, J.; MILLER, C. L.; MILLER, E.: *Surveillance of antibody to measles, mumps, and rubella by age*. Br. Méd. J. 1988; 297: 770-2.
6. LARDINOIS, R.; CARRASCO, J. L.; ARROYO, M.: *Estimación de la población infantil con susceptibilidad conjunta a Sarampión, Rubeola y Parotiditis (1975-1984)*. Rev. Esp. Ped. 1985; 41: 353-9.
7. LENNON, J. L.; BLACK, F. L.: *Maternally derived measles immunity in era of vaccine-protected mothers*. J. Pediatr. 1986; 108: 671-6.
8. JENKS, P. J.; CAUL, E. O.; ROOME, A. P.: *Maternally derived measles immunity in children of naturally infected and vaccinated mothers*. Epidem Inf. 1988; 101: 473-6.
9. MARKOWITZ, L. E.; PREBLUD, S. R.; ORENSTEIN, W. A.; ROVIRA, E. Z.; ADAMS, N. C.; HAWKINS, C. E.; HINMAN, A. R.: *Patterns of transmission in measles outbreaks in the United States 1985-1986*. N. Engl. J. Med. 1988; 320: 75-81.
10. MARTÍN SALDAÑA, R.: *Eficacia clínica de vacuna antisarampionosa*. Tesina de Licenciatura. Facultad de Medicina. Universidad de Salamanca: 1985; p. 54.

11. Dirección General de Salud Pública. Bol. Epid. Sem. 1980; 1434: 161-3.
12. WHO. *Expanded programme on immunization*. Weekly Epidem Rec. 1981; 56: 9-16.
13. KRUGMAN, S.: *Present status of measles and rubella immunization in the United States: a medical progress report*. J. Pediatr. 1977; 90: 1-12.
14. KRUGMAN, S.: *Present status of measles, rubella and mumps immunization*. XVI International Congress of Pediatrics. Ed. Ballabriga et Gallart 1980; 24.
15. MILLER, C.: *Live measles vaccine: a 21 year follow up*. Br. M. J. 1987; 295: 22-4.
16. KRUGMAN, S.: *Further-Attenuated Measles Vaccine: Characteristics and Use*. Rev. Inf. Dis. 1983; 5: 477-81.
17. HARRISON, C.; STETLER, WALTER, A.; ORENSTEIN; ROGER, H.; BERNIER, HERMANN, K. L.; SIROTKIN, B.; HOPFENSBERGER, D.; SCHUH, R.; ALBRECHT, LIEVENS, A. W.; BRUNELL, P. A.: *Impact of Revaccinating Children Who initially Received Measles Vaccine Before 10 Months of Age*. Pediatrics 1986; 77: 471-6.
18. LINNEMAN, C. C.; DINE, M. S.; ROSELLE, G. A.; ASKEY, P. A.: *Inmunidad frente al Sarampión después de la revacunación. Resultado observado en niños vacunados antes de los diez meses de edad*. Pediatrics (ed. esp.) 1982; 13: 216.
19. MARTÍN SALDAÑA, R.; LASO BORREGO, M. T.: *Inmunidad frente al Sarampión. Estudio serológico*. XVI Congreso Español de Pediatría, 1985; Libro de Comunicaciones: 20.
20. MARTÍN SALDAÑA, R.; MARTÍN LASO, M. A.: *Persistencia de anticuerpos específicos antisarampión. Estudio serológico*. 1989; XIX International Congress of Pediatrics. 1989; Libro de Resúmenes: 288.
21. WHITTLE, H. C.; MANN, G.; ECCLES, M.; O'NEILL, K.; JUPP, L.; HANLON, P.; HANLON, L.; MARSH, V.: *Effects of dose and strain of vaccine on success of measles vaccination of infants aged 4-5 months*. Lancet 1988; 1: 963-6.
22. SABIN, A. B.; ARECHIGA, A. F.; DE CASTRO, J. F.; SEVER, J. L.; MADDEN, D. L.; SHEKARCHI, I.; ALBRECHT, P.: *Successful immunization of children with and without maternal antibody by aerosolized measles vaccines (part. I)*. J. Amer Med. Ass. 1983; 249: 2651-62.
23. KHANUM, S.; GARELICK, H.; UDDIN, N.; MANN, G.; TOMKINS, A.: *Comparison of Edmonston-Zagreb and Schwarz strains of measles vaccine given by aerosol or subcutaneous injection*. Lancet 1987; 150-3.
24. SABIN, A. B.; ARECHIGA, A. F.; DE CASTRO, J. F.; ALBRECHT, P.; SEVER, J. L.; D. L.; SHEKARCHI, I.: *Successful immunization of children with and without maternal antibody by aerosolized measles vaccines (part. II)*. J. Amer. Med. Ass. 1984; 251: 2.663-71.
25. WEGMANN, A.; GLÜCK, R.; JUST, M.; MISCHLER, R.; PAROZ, P.; GERMANIER, R.: *Comparative study and evaluation of further attenuated, live measles vaccines alone and in combination with mumps and rubella vaccines*. Develop Biol Standard 1986; 65: 69-74.
26. MILLER, J. R.; ORGEL, H. A.; MELTZER, E. O.: *The safety of egg-containing vaccines for egg-allergic patients*. J. Allergy Clin Immunol (USA) 1983; 71: 568-73.
27. GREENBERG, M. A.; BIRX, D. L.: *Safe administration of mumps-measles-rubella vaccine in egg-allergic children*. J. Pediatr. 1988; 504-6.
28. HERMAN, J. J.; RADIN, R.; SCHNEIDERMAN, R.: *Allergic reactions to measles vaccine in patients hypersensitive to egg proteins*. J. Pediatr. (USA) 1983; 102: 196-9.
29. MEYER, H. M.; HOPPS, H. E.; PARKMAN, P. D.; ENNIS, F. A.: *Control of measles and rubella through use of attenuated vaccines*. AJCD 1978; 70: 128.
30. FOGEL, A.; GERICHTER, G. B.; BARNER, B.; HANDSHER, R.; HEEGER, E.: *Response to experimental challenge in persons immunized with different rubella vaccines*. J. Pediatr. 1978; 92: 26.
31. LERMAN, S. J.; BOLLINGEN, M.; BRUNKEN, J. M.: *Valoración clínica y serológica de las vacunas del Sarampión, parotiditis y rubeola (KPV 77 DE y RA 27/3) utilizados de forma simple y combinada*. Pediatrics (ed. esp.) 1981; 12: 27.
32. Centers for Disease Control, Atlanta, Georgia. Rubella Surveillance Report n.º 1, June, 1969.
33. *Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee*. Rubella prevention. Morbid Moratl Wkly Rep. 1984; 33: 301-18.
34. Vigilancia epidemiológica del Sarampión, Rubella y Parotiditis en España. Bol. Epid. Sem. 1988; 1822: 1-2.
35. NOAH, N. D.; FOWLE, S. E.: *Immunity to rubella in women of childbearing age in the United Kingdom*. Br. Med. J. 1988; 297: 1.301-4.
36. KONX, E. G.: *Strategy for Rubella Vaccination*. Int. J. Epid. 1980; 9: 13-23.
37. *Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee*. Rubella prevention. Morbid Moratl Wkly Rep. 1981; 30: 37-42.
38. BART, S. W.; STEILER, H. C.; PREBLUD, S. R.; WILLIAMS, N. M.; ORENSTEIN, W. A.; BART, K. J.; HINMAN, A. R.; HERRMANN, K. L.: *Fetal risk Associated with Rubella Vaccine: An Update*. Rev. Infect Dis 1985; 7: 95-102.

39. ENDERS, G.: *Rubella Antibody Titers in Vaccinated and Nonvaccinated Women and Results of Vaccination During Pregnancy*. Rev. Infect. Dis. 1985; 7: 103-7.
40. O'SHEA, S.; BEST, J. M.; BANATVALA, J. E.: *Persistence of rubella antibody 8-18 years after vaccination*. Br. Med. J. 1984; 288: 1.043.
41. PLOTKIN, S. A.; BUSER, F.: *History of RA-27/3 Rubella Vaccine*. Rev. Infect. Dis. 1985; 7: 77-8.
42. FORSTER, J.: *Rubella vaccination*. Eur. J. Pediatr. 1988; 147: 570-3.
43. KRUGMAN, S.: *Vacunación frente a la Rubeola. Estado presente y perspectivas futuras*. Pediatrics (ed. esp.) 1980; 9: 399.
44. TARANGER, J.: *Effect of rubella vaccination programme in schools on rubella immunity in a general practice population*. Br. M. J. 1982; 284: 977.
45. ROBINSON, R. G.; DUDENHOEFFER, F. E.; HOLROYD, H. J.; BAKER, L. R.; BERSTEIN, D. I.; CHERRY, J. D.: *Rubella immunity in older children*. J. Pediatr. 1982; 101: 188.
46. BUTLER, A. B.; SCOTT, P. M.; SCHYDLOWER, M.; LAMPE, R. M.; SCHWAB, J. A.; MUELENAER, A. A.: *The immunoglobulin response to reinmunization with rubella vaccine*. J. Pediatr. 1981; 99: 531.
47. GLÜCK, R.; HOSKINS, J. M.; WEGMANN, A.; JUST, M.; GERMANIER, R.: *Rubini, a new, live attenuated mumps vaccine virus strain for human diploid cells*. Develop Biol. Stand. 1986; vol. 65: 29-35.
48. ISOMURA, S.; MIYAZU, M.; NAGAL, H.; NARUSE, H.; SHIBATA, M.; ICHIKAW, T.; SUZUKI, S.: *Studies on live attenuated mumps vaccine. III. Long term follow-up study on the efficacy of biken vaccine*. Biken J. 1983; 25: 63-9.
49. CHRISTENSON, B.; HELLER, L.; BÖTTIGER, M.: *The immunizing effect a reactogenicity of two live attenuated mumps virus vaccines in Swedish schoolchildren*. J. Biol. Stand. 1983; 11: 323-331.
50. SULLIVAN, K. M.; HALPIN, T. J.; MARKS, J. S.; KIM-FARLEY, R.: *Effectiveness of Mumps Vaccine in a School Outbreak*. Am. J. Dis. Child. 1985; 139: 909-12.
51. KIM-FARLEY, R.; BART, S.; STETLER, H.; ORENSTEIN, W.; BART, K.; SULLIVAN, K.; HALPIN, T.; SIROTKIN, B.: *Clinical mumps vaccine efficacy*. Am. J. Epidemiol. 1985; 121: 593-7.
52. ANDRE, F. E.; PEETERMANS, J.: *Effect of simultaneous administration of live measles vaccine on the «take rate» of live mumps vaccine*. Dev. Biol. Stand. 1986; 65: 101-7.
53. JUST, M.; BERGER, R.; GLÜCK, R.; WEGMANN, A.: *Feldversuch mit ein neuartigen Humandiploidzellvakzine (HDCV)*. Schweiz Med. Wschr. 1985; 115: 1.727-30.
54. BECK, M.; WELSZ, R.; MESKO, M.; RADMAN, V.; JUZBASIC, M.; RAJNINGER, M.; PRISLIN, M.; DOBROVSAK, V.; SMERDEL, S.; STAINER, D. W.: *Mumps vaccine L-Zagred, prepared in chick fibroblats. I. Production and field trials*. J. Biol. Stand. 1989; 17: 85-90.
55. GLIKMANN, G.; PETERSEN, I.; MORDHORST, CH.: *Prevalence of IgG-anti bodies to mumps and measles virus in non-vaccinated children*. Dan. Med. Bull. 1988; 35: 185-7.
56. KOPLAN, J. P.; PREBLUD, S. R.: *A benefit-cost analysis of mumps Vaccine*. AJDC 1982; 136: 362-4.
57. COCHI, S. L.; PREBLUD, S. R.; PRENSTEIN, W. A.: *Perspectives on the relative Resurgence of Mump in the United States*. AJDC 1988; 142: 498-507.
58. *Immunization Practices Advisory Committee: Mumps vaccine*. MMWR 1980; 29: 87-88, 93-94.
59. ROBERTSON, C. M.; BENNETT, V. J.; JEFFERSON, N.; MAYON-WHITE, R. T.: *Serological evaluation of a measles, mumps and rubella vaccine*. Arch. Dis. Child. 1988; 63: 612-6.
60. BERGER, R.; JUST, M.; GLUCK, R.: *Interference between strains in live virus vaccine I: combined vaccination with measles, mumps and rubella vaccine*. J. Biol. Stand 1988; 16: 269-73.

MESA REDONDA: VACUNACIONES

Complicaciones y errores más comunes en la aplicación de vacunas*

R. ESCRIBANO ALBARRÁN

El pediatra tendrá en el quehacer profesional, una actitud preventiva sistemática, promoviendo la salud de todos, y en la profilaxis de las enfermedades infecciosas, necesariamente asumirá el fundamental papel de las vacunas, teniendo como objetivo alcanzar el más alto porcentaje (90 - 95 %) de inmunizados activamente frente a la tosferina, tétanos, difteria, poliomielitis, sarampión, rubeola y paperas, y manteniendo satisfactoria su inmunidad frente a la rubeola, difteria, tétanos y sarampión. Esa misma actitud le obligará a indicar otras vacunas (de la hepatitis B, de la gripe, de la varicela, etc., etc.) o modificar el calendario habitual en niños con anticuerpos frente al virus de la inmunodeficiencia adquirida, en niños convivendo con inmunodeprimidos no previamente inmunizados etc., etc.

Como médico de niños, en la vertiente preventiva vivirá numerosas situaciones clínicas que le obligarán a evaluar la relación *beneficio/riesgo*, que conlleva toda indicación o contraindicación, suponiendo siempre un «conocimiento adecuado» para tomar decisiones acertadas.

El riesgo de reacciones o complicaciones severas no debe modificar su comportamiento, pero existiendo, aunque en proporciones muy bajas, creo factible un plan nacional y/o autonómico para «compen-

sar» aquellos daños asociados a la vacunación, como han adoptado otros países de la Comunidad Europea (Gran Bretaña, Francia, Alemania Federal) (1, 2).

Las reacciones secundarias o complicaciones, en la práctica, «sólo excepcionalmente» revisten caracteres de gravedad, y su reconocimiento inmediato y tratamiento sin demora permitirán controlarlas.

De los efectos secundarios deberán ser informados los padres (y niños mayores), así como de las medidas que podrán ejercitar en general (antitérmico-analgésicos, etc.).

Las manifestaciones más comunes observadas en los niños vacunados con un sentido práctico las agrupamos en reacciones inmediatas, reacciones inespecíficas o específicas.

De las reacciones inmediatas a la aplicación de una dosis (segundos...), el colapso, observado con una frecuencia de 1 caso/300.000 dosis de vacuna (SEFI and MACFARLANE, 1989), puede requerir tratamiento urgente aplicándole adrenalina, etc., etc. Las reacciones anafilácticas más severas, con muerte, que son discutidas por algunos, se evalúan en menos de 1 caso/30 millones de dosis (RENOKE and SALISBURY, 1988).

* IV Reunión de las Sociedades de Pediatría de Portugal, Galicia, Asturias, Cantabria, Castilla y León. Salamanca 10-11 noviembre, 1989.

Las *complicaciones inespecíficas*, son las más comunes y pueden ser benignas o graves, y aquellas, de carácter local, regional o general (Tabla I). Destacan por su interés las convulsiones de diversos tipos, y requieren una evaluación individualizada con la modificación de la estrategia inmunológica.

TABLA I. REACCIONES INESPECÍFICAS EN LA APLICACIÓN DE VACUNAS

-
1. *Reac. benignas:*
 LOCALES (eritema, dolor, induración)
 REGIONALES (adenopatías)
 GENERALES:
 — Fiebre
 — Malestar
 — Irritabilidad
 — Anorexia
 — Llanto.
2. *Reac. graves:*
 CONVULSIONES (sin fiebre, febriles...)
 — Estados de hiporeactividad e hipotonía.
-

Las *reacciones específicas* se recogen en las Tablas II y III y las benignas más frecuentes guardan relación con la vacuna contra la difteria, tétanos y «pertussis» (V. D/T/P), y la vacuna contra el sarampión con virus vivo atenuado.

Entre las complicaciones específicas graves, (Tabla III), cabe destacar las de la V. D/T/P, responsabilizándose tras su aplicación al antígeno de las tosferina (gérmenes muertos), excluyéndole en dosis posteriores, que sólo aportarán los componentes de la difteria y tétanos (V. D/T).

La publicación en 1974 por KULENKAMPFF y col.⁴, que relacionaba graves afecciones nerviosas con la vacunación contra la tosferina, ocasionó tras la difu-

sión, la puesta en duda de la seguridad de la vacuna y como resultado la caída dramática de las inmunizaciones en la infancia, propiciando en el Reino Unido las epidemias de 1977-9, con más de 100.000 casos y 36 muertes, y la de 1982, con casi 66.000 casos y 14 muertes en Inglaterra y Gales.

TABLA II. REACCIONES ESPECÍFICAS BENIGNAS EN LA APLICACIÓN DE VACUNAS

-
- V. D/T/P
 LOCALES: eritema, dolor, induración.
 REGIONALES: artralgias.
 GENERALES: Fiebre, malestar, irritabilidad...
- V. POLIOMIELÍTICA ORAL:
 Dolor abdominal, diarrea...
- V. SARAMPIÓN:
 — Sarampión atenuado o «mini-sarampión»
 — Fiebre
 — Adenopatías
 — Púrpura trombocitopénica.
- V. RUBEOLA:
 — Artritis, artralgias
 — Adenopatías
 — Parestesias y dolores miembros
 — Púrpura trombocitopénica
- V. B.C.G.:
Local, eritema, nódulo
Regional, adenopatía
- V. TÉTANOS:
Local, eritema, induración
General, fiebre moderada
- V. HEPATITIS B:
Localmente dolor
- V. ANTIVARICELA:
Localmente, induración, dolor
General: Fiebre, exantema maculo-papuloso-vesicular...
Signos respiratorios vías altas.
-

TABLA III. REACCIONES ESPECÍFICAS GRAVES EN LA APLICACIÓN DE LAS VACUNAS

-
- V. D/T/P:
- Fiebre de 40,5° C.
 - Llanto intenso y prolongado...
 - Colapso.
 - Convulsión sin fiebre o febril.
 - Convulsión febril prolongada, 1/100.000 niños vacunados completamente (Pollack, 1983).
 - V. PERTUSIS/DAÑO CEREBRAL, «no justificación ASOCIACIÓN» (Brahams, 1988).
- V. TÉTANOS:
- Severa reac. Local.
 - Abscesos recidivantes.
 - Polirradiculoneuritis.
- V. DIFTÉRICA:
- Estados hiperinmunes.
- V. POLIOMIELÍTICA ORAL:
- P. paralítica en vacunados/contactos, 1/1-5-8,7 millones de dosis (Nicol and/ Rudd, 1989).
 - Diarrea/invaginación intestinal...
- V. SARAMPIÓN:
- Virus inactivado... *S. atípico*.
 - Convulsión febril, 8-10 veces menos frecuente que en sarampión natural.
 - Encefalitis aguda, 0,35/millón de dosis; 1/1.000 casos, infec. natural.
 - Panencefalitis esclerosante.
 - Polirradiculoneuritis. Sordera.
 - Neumonía.
- V. RUBEOLA:
- EMBARAZO, infec fetal, 30 %; EMBRIONPATÍA, —/ +.
- V. B.C.G.:
- Ulceración local.
 - Linfadenitis supurada.
 - Osteomielitis.
 - Becegeitis pulmonar.
-

Desde 1979 se han venido incrementando las tasas de inmunización, asumiéndose los beneficios, la eficacia y seguridad (National Childhood Encephalopathy Study, 1981⁵; BRAHAMS, 1988⁶).

La vacuna oral poliomielítica (V.O.P.) puede ocasionar «parálisis» en recipientes o en los contactos con incidencia variable (1

caso/1-8,7 millones de dosis), que ha hecho que en algunos países se inicie la inmunización con vacunas inactivadas. Esta situación deberá ser tenida en cuenta al proponer individualmente la vacunación y tipo de vacuna.

La vacunación contra el sarampión con virus vivos que se propone, puede resultar en la práctica (almacenamiento, transporte, etc., etc.) V. con virus inactivado y posteriormente al infectarse con virus salvaje presentar un «sarampión atípico». Si la vacuna con virus vivos atenuados se aplica, la proporción de encefalitis y panencefalitis esclerosante subaguda se reducirá significativamente respecto a las ocasionadas tras infecciones naturales. La revacunación contra el sarampión no ocasiona manifestaciones especiales.

Los errores más comunes en la aplicación de las vacunas podemos cometerlos al establecer la contraindicación o la indicación de una vacuna determinada en un niño concreto (Tablas IV y V).

TABLA IV. CONTRAINDICACIONES ERRÓNEAS MÁS COMUNES EN LA APLICACIÓN DE LAS VACUNAS

-
1. CONTRAINDICAR VACUNACIONES ante:
 - Rinofaringitis catarral leve
 - D. Mellitus
 - Cardiopatías congénitas
 - F.Q.P.
 2. CONTRAINDICAR V. sarampión: si expuestos y menores de 12 meses.
 3. CONTRAINDICAR V. poliomielitis oral, si lactancia natural.
 4. CONTRAINDICAR si niño mayor de 2 años, la administración de «vacuna/dosis perdida».
 5. CONTRAINDICAR V. virus vivos en el niño, si madre o convivientes, embarazo.
 6. CONTRAINDICAR asociación de vacunas con v. vivos o dejar entre ellas intervalos de menos de 3 semanas.
 7. CONTRAINDICAR V. D/T/P, si bajo peso al nacimiento o H.^a familiar de convulsión febril.
-

TABLA V. INDICACIONES ERRÓNEAS MÁS COMUNES EN LA APLICACIÓN DE LAS VACUNAS

-
1. V. contra sarampión, rubeola y paperas en
 - Embarazadas
 - Niños con alergia a componentes de las vacunas
 - Niños tratados con gamma globulinas, ...
 - Niños recibiendo quimioterapia o corticoides
 2. V. poliomiélica oral, en niños con inmunodeficiencia o convivientes con inmunodeficientes.
 3. V. poliomiélica oral, en primovacuna y mayores de 18 años.
 4. Reiniciar calendario vacunal por retraso dosis.
 5. Dosis con intervalos MENORES a los señalados.
 6. Vacunación o dosis de V. pertussis, en niños de más de 7 años.
 7. V. poliomiélica oral, si el vómito tuvo lugar después de 1 hora de administración.
 8. Vacunación en pretérminos antes de cumplir 3 meses.
 9. En niños con anticuerpos frente al SIDA, vacunas con bacterias o virus vivos.
-

BIBLIOGRAFÍA

1. KARZÓN, D. T.: *A national compensation program for vaccine-related injuries*. N. Engl. J. Méd., 1984; 310: 1.320-2.
2. SMITH, M. H.: *National Childhood Vaccine Injury Compensation*. Act. Pediatrics, 1988; 82: 264-9.
3. SEFI, S. AND MACFARLANE, A.: *Immunizing Children*, 1989. Oxford University Press.
4. KULENKAMPF, M., SCHWARTZMAN, J. S. AND WILSON, J.: *Neurological complications of pertussis inoculation*, Arch. of Dis. Child., 1974; 49: 46-9.
5. National Childhood Encephalopathy Study (DNSS): *Whooping cough: reports from the Committee on Safety of Medicines and the Joint Committee on Vaccination and Immunisation*. HMSO, London, 1981.
6. BRAHAMS, D.: *Pertussis vaccine: Court finds no justification for association with permanent brain damage*, Lancet, 1988, I, 837.

MESA REDONDA: VACUNACIONES

Técnicas de recombinación genética en la preparación de vacunas*

R. LARDINOIS

INTRODUCCIÓN

Se ha iniciado una era tecnológica revolucionaria en el desarrollo y producción de fármacos y en particular de vacunas. Dichas innovaciones van a permitir no sólo mejorar las vacunas existentes, haciéndolas más eficaces, seguras, estables y baratas, sino también preparar vacunas nuevas para la prevención de enfermedades que no conseguimos controlar: el candidato más evidente para este tipo de vacuna, el SIDA, está en la mente de todos. El motor más importante que originó dicha transformación lo constituyen los adelantos importantes de la biotecnología, las técnicas de fusión celular y de recombinación del DNA.

CLONAJE

Dado que el tema de la presente comunicación se refiere a la recombinación genética, parece conveniente definir de entrada lo que llamamos clonaje. El procedimiento no es nuevo: El microbiólogo clínico está haciendo de experto en clonaje, cuando aísla un patógeno a partir de una muestra de heces que contiene numerosas cepas bacterianas. También lo hace el microbiólogo básico, al extraer entre

una población mixta bacteriana el mutante que posee o deja de poseer una propiedad determinada. Igualmente cualquier estudiante en medicina se dedica a clonar, cuando sobre una placa de agar que contiene muchas colonias separa una de ellas y obtiene su multiplicación en otro medio de cultivo.

De lo expuesto se deducen las dos características fundamentales del clonaje:

- a) La separación de una unidad biológica individual a partir de una población compuesta por unidades similares aunque diferentes.
- b) La propagación o multiplicación ulterior de la unidad básica aislada.

Los ejemplos anteriores se referían al clonaje de células. En adelante, para la producción de antígenos o vacunas, las unidades a clonar consistirán en pequeñas piezas del genoma (DNA) que vamos a introducir en células huéspedes en donde darán paso a la síntesis de la cadena polipeptídica correspondiente (antígeno).

RECOMBINACIÓN GENÉTICA Y PRODUCCIÓN DE VACUNAS

Cuatro elementos son imprescindibles para llevar a cabo la producción de antígenos por recombinación genética:

I.T.E.M.-PHARMA, Alberto Alcocer, 17, 1.º A, 28036 Madrid.

* *IV Reunión de las Sociedades de Pediatría de Portugal, Galicia, Asturias, Cantabria, Castilla y León. Salamanca 10-11 noviembre, 1989.*

1.º El DNA portador de la secuencia que codifica la cadena de ácidos amínicos propia del antígeno, que deseamos conseguir.

2.º Las endonucleasas que se dedican unas a cortar y otras a unir fragmentos de DNA en sitios caracterizados por una secuencia corta bien determinada de nucleótidos.

3. Los vectores (plasmidos, fagos, cosmidos) o unidades de DNA capaces de penetrar en varios medios celulares y de replicarse de manera autónoma al interior de dichos huéspedes.

Además, se procura transformarlos en vectores de expresión, al injertarles unas secuencias de DNA extraño, que son las señales necesarias para que la célula huésped inicie y lleve a cabo la transcripción del gen clonado y su traducción en cadena polipeptídica.

4.º Las células huéspedes (bacterias, levaduras, células de mamíferos), que permiten la replicación de los vectores así como la síntesis de los polipéptidos (antígenos).

El guión de la producción de antígenos por recombinación genética incluye las etapas siguientes:

1) Partimos del DNA que contiene el gen a explorar, extraído de un gran número de células idénticas (por ejemplo, el DNA del VHB con el gen del HBsAg).

2) Mediante una enzima de restricción obtenemos in vitro numerosos fragmentos del DNA.

3) Algunos de estos fragmentos son portadores del gen deseado.

4) Por otro lado, sometemos a la misma enzima los vectores elegidos.

5) Ahora mezclamos fragmentos de vectores, fragmentos del genoma y una enzima DNA ligasa, con lo que se forman

vectores híbridos: unos pocos han incorporado al gen deseado y la mayoría, otras secuencias del genoma bacteriano ininteresantes.

6) Dado que los vectores híbridos se multiplican solamente en el medio intracelular, los ponemos en contacto con un cultivo de bacterias (*E. coli*).

7) Las bacterias infectadas se traspasan a placas de cultivo, de suerte que cada bacteria con sus vectores extraños dé lugar a una colonia.

8) Entre todas las colonias, ¿dónde pescar la colonia cuyas bacterias albergan el gen buscado?

Para ello, respetando las colocaciones respectivas en la placa, se transfiere una muestra de cada colonia a un disco de papel de filtro y se rompen las células de tal manera que el DNA queda expuesto.

9) Se añade el material de detección, una sonda radioactiva, hecha de una secuencia de nucleótidos complementaria del DNA a identificar: sólo el DNA buscado se hibrida con la sonda radioactiva.

10) Se elimina el material sonda no apareado.

11) Al cubrir el papel filtro con una emulsión, la muestra radioactiva produce una mancha en ésta: ya está identificada la colonia que contiene el clon a utilizar.

12) A continuación, a partir de la colonia seleccionada y mediante un cultivo adecuado, conseguiremos multiplicar nuestra reserva de vectores portadores del gen deseado.

13) De nuevo, por medio de enzimas de restricción y ligasas, transferimos el gen desde los vectores iniciales a otros vectores de expresión, provistos de todas las señales necesarias para la síntesis de proteínas.

14) Finalmente, se infecta un cultivo de células huéspedes (bacterias, levadu-

ras...) con los vectores de expresión portadores del gen clonado. Gracias a la maquinaria celular, se llevan a cabo la expresión y síntesis del material polipeptídico.

15) Si la célula huésped excreta el antígeno, su extracción y purificación se hará a partir del medio exterior; en el caso contrario, tendremos que romper las células y realizar la purificación del antígeno a partir del medio celular (operación más complicada).

DE NUEVO, EL VIRUS DE LA VACCINIA

El sistema descrito hasta ahora se refiere a la producción de polipéptidos/antígenos en células huéspedes lo bastante tolerantes como para permitir que, en su propio entorno y fuera de su propio genoma, un intruso, el vector de expresión, portador de un gen clonado, dirija la síntesis de proteínas extrañas.

Otro sistema de producción utiliza algunos microorganismos huéspedes (virus de la vaccinia), en los que la clonación de material genético extraño se realiza por recombinación dentro de su propio genoma. La operación empieza, preparando los vectores de expresión (por ejemplo, plásmidos) constituidos de:

- La secuencia de nucleótidos del propio vector.
- El gen clonado, del que se espera la respuesta y expresión.
- Unas secuencias de nucleótidos con las señales de transcripción y traducción específicas del microorganismo seleccionado.
- Unas secuencias de nucleótidos procedentes del virus de la vaccinia que permiten la hibridación entre DNA del vector y DNA del virus de la vaccinia.

A continuación juntamos vectores de expresión, virus de la vaccinia, y unas células huéspedes que quedarán infectadas por los vectores y microorganismos.

Durante la multiplicación viral al interior del huésped se llevan a cabo algunos casos de recombinación homóloga entre el virus y el vector, de tal suerte que algunos virus de la vaccinia incorporen el gen estudiado.

Una vez aislados dichos virus híbridos de vaccinia, disponemos de una vacuna atenuada, capaz de inducir la inmunidad frente a la viruela y frente al determinante antigénico clonado, sin que sea necesario extraer los polipéptidos y envasarlos como inmunógenos. Se han obtenido virus recombinantes de la vaccinia portadores a la vez de varios clones correspondientes al HBsAg del VHB, glicoproteína D del virus herpes simplex, glicoproteína del virus de la rabia y hemaglutinina del virus de la gripe.

LOGROS

Las técnicas de recombinación genética han permitido la fabricación de vacunas (HA, HB, polio, rabia, influenza, rotavirus) y de otras proteínas (inmunoglobulinas, activador del plasminógeno, insulina, hormona del crecimiento, somatostatina (inhibidora de la hormona de crecimiento), interferón...

Acabamos de resaltar la posibilidad de clonar varios genes dentro de virus recombinantes que se inoculan al animal y algún día al hombre. Dicha técnica permite saltarse los pasos de aislamiento y purificación *in vitro* de los antígenos. El virus recombinado, una vez inoculado, libera las proteínas específicas en el organismo del huésped vacunado y despierta una respuesta inmune polivalente.

INTERÉS DE LAS VACUNAS FABRICADAS POR INGENIERÍA GENÉTICA

Las principales ventajas derivadas de la ingeniería genética consisten en:

- 1) Un suministro imitado del antígeno (interesante cuando un virus no se cultiva de manera satisfactoria, como el VHB).
- 2) Una absoluta homogeneidad y reproducción del preparado.
- 3) Una mayor pureza del preparado, ya que se procura clonar solamente los territorios del gen que codifican los determinantes antigénicos importantes del patógeno.
- 4) Una mayor tolerancia, al ser excluido de la producción el material no genético del patógeno. Sin embargo no se puede descartar otra contaminación procedente del material celular del huésped elegido.
- 5) Una menor peligrosidad para el personal dedicado a la producción de las vacunas, ya que el patógeno no interviene en el proceso.
- 6) Unos costes más bajos.

CONCLUSIÓN

A la hora de sacar la moraleja de esta historia, destacaremos que no se ven lími-

tes teóricos a nuestras posibilidades de controlar las enfermedades por medio de vacunas, siempre que los determinantes antigénicos apropiados puedan ser definidos y presentados en una forma inmunológicamente activa.

Hemos aprendido a jugar con el DNA y a producir una gran variedad de antígenos. Ahora nos toca estudiar correctamente en el hombre las propiedades inmunológicas de dichos polipéptidos y, en su caso, pulir la configuración final de la molécula o recurrir a las técnicas de potenciación inmunológica. La valoración in vivo de las propiedades de los polipéptidos obtenidos por clonación es lenta como toda investigación clínica y exige el diseño y la realización de ensayos clínicos, con el fin de determinar las dosis unitarias a administrar, el número de dosis, la vía de administración, los intervalos entre las dosis, la reactivación, los adyuvantes, la intensidad, complejidad y duración de la inmunidad. Cada adelanto suscita nuevas preguntas, levanta nuevos problemas, se acompaña de nuevos inconvenientes. Apenas superados unos obstáculos, surgen nuevas interrogaciones: problema-respuesta-nuevos problemas-nueva respuesta. Así vamos progresando, cada uno en la vida, en la profesión médica y en la investigación.

BIBLIOGRAFÍA

1. ENGLEBERG, N. C. AND EISENSTEIN, B. I.: *The impact of new cloning techniques on the diagnosis and treatment of infectious diseases*. N. Engl. J. Méd. 1984; 311: 892-901.
2. EISENSTEIN, B. I. AND ENGLEBERG, N. C.: *Applied molecular genetics: New tools for microbiologists and clinicians*. J. Infect. Dis. 1986; 153: 416-430.
3. LACEY, R. W.: Evolution of microorganisms and antibiotic resistance. Lancet 1984; 2: 1.022-1.025.
4. PERKUS, M. E.; PICCINI, A.; LIPINSKAS, B. R.; PAOLETTI, E.: *Recombinant vaccinia virus: Immunization against multiple pathogens*. Science, 1985; 229: 981-984.

5. ZUCKERMAN, A. J.: *New hepatitis B vaccine*. Br. Med. J. 1985; 290: 492-496.
6. DAVIES, J. E.: *Genetic engineering and vaccines*. Ann. Inst. Pasteur/Immunol. 1985; 136 D: 143-150.
7. FENNER, F.: *Vaccination: Its birth, death and resurrection*. Aust. J. Exp. Biol. Méd. Sci. 1985; 63: 607-622.
8. MURRAY, K.: *New routes to drugs, diagnostic agents, and vaccines*. Lancet, 1984; 2: 1.194-1.198.

MESA REDONDA: VACUNACIONES

Vacunas antiidiotipo y utilización de inmunoestimulantes*

A. BLANCO QUIRÓS

En 1974 JERNE (1) propuso la teoría de «la red idiotípica», recibida con cierto recelo por su complejidad, pero que desde entonces fue paulatinamente incrementando su verosimilitud, por la concordancia con los datos experimentales.

Cuando un antígeno penetra en el organismo se forma un anticuerpo específico (Ab_1) para dicho antígeno. Esto es posible gracias a la gran diversificación que alcanza la región variable de la molécula. El aspecto crucial es que la región variable, por su novedad, también se comporta a su vez como antígeno y provoca la síntesis de un segundo anticuerpo (Ab_2). Los determinantes antigénicos de la región variable que provocan la síntesis de estos anticuerpos se denominan *idiotipos*. Hay antiidiotipos que aparecen en todos los individuos, siempre y cuando reciban un determinado antígeno, son los «*idiotipos públicos*» (IdX). Por el contrario, otros antiidiotipos sólo son producidos por determinados individuos, son los «*idiotipos privados*» (IdI) (2, 3, 4).

La reacción idiotipo-antiidiotipo ocurre en el suero, pero también tiene lugar frente a las inmunoglobulinas de la superficie celular, provocando un fenómeno de activación celular similar al que ocasione

un antígeno, incluso pueden activar clones celulares hasta entonces silentes (3, 5).

La concepción del fenómeno idiotipo-antiidiotipo es difícil. Obviamente el anticuerpo antiidiotipo (Ab_2) ocasiona la síntesis de un tercero (Ab_3). El sistema no llega hasta el infinito porque hay un mecanismo de retroinhibición, mal conocido que lo detiene. Por otra parte también se afirmó que los anticuerpos Ab_3 son similares a los Ab_1 y los Ab_4 a los Ab_2 , con lo que la diversificación es menor de lo esperado (2, 3).

De acuerdo a la teoría idiotípica de Jerne la producción de anticuerpos no está ocasionada tanto por la acción directa de los antígenos, como de la rotura del previo equilibrio idiotipo-antiidiotipo, desencadenada por la llegada del antígeno (6).

Otra complejidad adicional del sistema es que diferentes anticuerpos pueden compartir un idiotipo común (7).

Algunos anticuerpos antiidiotipo (Ab_2 -alfa y Ab_2 -gamma) reaccionan con idiotipos situados en la *parte externa* de la región variable, con lo que el anticuerpo original sigue capacitado para unirse con el antígeno. Estos antiidiotipos, al menos algunos de ellos, se comportan como inmunoesti-

Cátedra de pediatría. Facultad de Medicina de Valladolid.

* IV Reunión de las Sociedades de Pediatría de Portugal, Galicia, Asturias, Cantabria, Castilla y León. Salamanca 10-11 noviembre, 1989.

mulantes, incrementando las tasas de anticuerpos formados en respuesta al antígeno (7).

Quizás el aspecto más llamativo sea que otros antiidiotipos (Ab₂-beta) reaccionan con la *parte interna* de la región variable. Exactamente en el lugar donde debería encajar el antígeno. Esto significa que ambas moléculas, antiidiotipo y antígeno, comparten la misma conformación estructural. Este fenómeno se descubrió cuando se observó que ciertos antiidiotipos dirigidos contra anticuerpos anti-insulina, poseían las propiedades biológicas de la insulina y reaccionaban con los receptores celulares de insulina. Esta clase de antiidiotipos se comportan como una «*imagen interna*» del anticuerpo (3, 7). Ya se han utilizado experimentalmente diferentes anticuerpos antiidiotipos, pero también se conoce su existencia espontánea en el organismo (Tablas I y II).

TABLA I. Ac. ANTIIDIOTIPOS YA UTILIZADOS EXPERIMENTALMENTE

HORMONAS:

Insulina, TSH, prolactina, corticoides, vasopresina.

NEUROTRASMISORES:

Acetilcolina, endorfinas, catecolaminas, dopamina.

VIRUS:

Reovirus, v. leucemia murina.

VACUNAS

* De Burdette (N. Engl. J. Med. 317: 219, 1987).

TABLA II. Ac. ANTIIDIOTIPO ESPONTÁNEOS CON REPERCUSIÓN CLÍNICA YA IDENTIFICADOS

Productores de:

Ac. anti-caseína	Déficit IgA
Ac. receptor acetilcolina	Miastenia
Ac. receptor insulina	Diabetes
Ac. anti-DNA	L.E.S.
Ac. lipoproteína hepatocito	Hepatitis
Ac. toxoide tetánico	Vacuna tétanos
Ac. anti-HLA paterno	Embarazo

* De Burdette (N. Engl. J. Med. 317: 219, 1987).

VACUNAS ANTIIDIOTÍPICAS

Las vacunas convencionales presentan una serie de limitaciones por su potencial infectibilidad, facilidad para inactivarse o insuficiente inmunogenicidad. La obtención de vacunas por manipulación del ADN suponen una gran mejora en la calidad, pureza, enriquecimiento y fabricación del antígeno, pero no mejoran algunos de los anteriores puntos. Por el contrario, las vacunas antiidiotípicas tienen mayor resistencia al calor y facilidad de liofilización y transporte, porque son anticuerpos (IgG). Serían tan manejables como una actual gammaglobulina. Por otra parte, al no contener antígeno no hay peligro de infección, ni siquiera a grandes dosis. Los efectos secundarios, generalmente debidos a impurezas y moléculas extrañas también serían infrecuentes.

Uno de los problemas de las vacunas actuales es que algunas provocan una escasa respuesta. Puede deberse a la naturaleza polisacárida del antígeno, como es el caso del neumococo y meningococo, o a la inmadurez inmunológica del recién nacido y del lactante pequeño, como ocurre con la vacuna del sarampión. Stein y Sonders-

tron (8) obtuvieron en ratones recién nacidos una efectiva protección frente a *E. coli* con antiidiotipos Ab₂ y Macnamara y col. (9) la consiguieron en ratones adultos frente a neumococo (10).

La mayoría de los experimentos positivos con vacunas antiidiotípicas se hicieron en roedores, pero son muy esperanzadores los ya conseguidos para el virus B de la hepatitis en chimpancés (11), que tiene una respuesta inmunológica muy similar a la del hombre (Tabla III).

Cuando se inyecta toxoide tetánico a un individuo sano, aparecen Ab₂ contra anticuerpos antitetánicos alrededor de las 2-3 semanas, con un pico máximo a las 6-8 semanas y continúan detectables a los 3-4 meses (12). Al mismo tiempo aparecen también linfocitos, preferentemente B,

que llevan en su superficie similares Ab₂. Con mitógeno pokeweed se induce la producción *in vitro* de Ab₂ en estas células, pero esta síntesis se frena si se añaden al cultivo estos Ab₂, lo que sugiere su participación en la regulación normal de la síntesis de anticuerpos (12).

INMUNOESTIMULANTES

Incrementar la respuesta inmunitaria es un intento tan antiguo como la propia inmunología. En la experimentación animal se hace clásicamente con el coadyuvante de Freud. En el caso de las vacunas humanas con escasa inmunogenicidad se intentó mejorar la respuesta copulando el antígeno con otra molécula. Con este sistema se lograron mejoras importantes, a

TABLA III. VACUNAS ANTIIDIOTÍPICAS ENSAYADAS HASTA 1988

GERMEN	IdI/IdX	ANTICUERPO	RESULTADO*
Herpes I	IdI	?	Inducción de H. T. en ratones.
Herpes II	IdI	?	Aumento de la patogenidad
Hepatitis B	IdX	Ab2-β	Inmunidad en chimpancees
Polio II	IdX	Ab2-β	Inducción de Ab1 neutralizantes
V. rabia	IdI/IdX	Ab2-ψ	Inducción de Ab1 neutralizantes
Reovirus 3	IdX	Ab2-β	Inducción de Ab1 neutralizantes Inducción de inmunidad T Prevención de la infectividad
V. sendai	IdX	?	Inducción de protección Inducción de Ab1 neutralizantes
Listeria	Recept-T	?	Protección inmunitaria
B. de Koch	?	Ab2-β	Estimulación linfocitos humanos
<i>E. coli</i>	IdX	Ab2-ψ	Protección neonatal
<i>Str. neumoniae</i>	IdX	Ab2-ψ	Inducción de protección
Schistosoma	?	Ab2-β	Inducción de protección
Trypanosoma	IdX	Ab2-ψ	Inducción de protección HLA idénticos

(*) Resultados en ratas o ratones, salvo indicación contraria Modificada de J. Hiernaux (7).

pesar de la inespecificidad y aleatoriedad del intento. Las más recientes se refieren especialmente a la vacuna frente a *Haemophilus influenzae*, muy poco inmunógena especialmente para los lactantes. Tanto la asociación a toxoide tetánico como a toxoide diftérico parecen ser satisfactorios. Son peores los resultados conseguidos con el meningococo (13, 14).

Como se comentó más arriba, los anticuerpos antiidiotipo ($Ab_{2-\alpha}$ y $Ab_{2-\gamma}$) pueden comportarse como inmunostimulantes, aumentando las tasas de anticuerpos formados. Sería un sistema

más específico que los habituales inmunostimulantes, pero todavía imperfectamente manejable. Además, por otra parte pueden inducir la activación de células silentes, que hasta entonces no fabricaban anticuerpos. El riesgo es que en determinadas cantidades y condiciones pueden producir el efecto contrario e indeseado: frenar la respuesta.

Todavía es pronto para obtener resultados definitivos con los anticuerpos idiotípicos, pero el camino parece sumamente esperanzador.

BIBLIOGRAFÍA

1. JERNE, N. K.: *Towards a network theory of the immune system*. Ann Inst Pasteur Immunol, 1974; 125C: 373-389.
2. MALE, D.; CHAMPION, B.; COOKE, A.: *Idiotypic networks*. En *Advanced Immunology*. Lippincott Co. Filadelfia 1987; pp. 13.1-13.11.
3. ROHT, I.; BROSTOFF, J.; MALE, D.: *Regulación de la respuesta inmunitaria*. En *Inmunología*. MEDSI, Barcelona 1986; pp. 10.1-10.12.
4. BURDETTE, S.; SCHWARTZ, R. S.: *Idiotypes and idiotypic networks*. N. Engl. J. Méd. 1987; 317: 219-224.
5. BONA, C.; HEBER-KATZ, H.; PAUL, W. E.: *Idiotypic-anti-idiotypic regulation. I. Immunization with a levan-binding myeloma protein leads to the appearance of autoanti-(anti-Id) antibodies and to activation of silent clones*. J. Exp. Méd. 1981; 153: 951-967.
6. ORTIZ MASLORENS, F.: *Las nuevas vacunas*. Rev. Clín. Esp. 1987; 180: 63-65.
7. HIERNAUX, J. R.: *Idiotypic vaccines and infectious diseases*. Infect Immunity 1988; 56: 1.407-1.413.
8. STEIN, K. E.; SONDERSTROM, T.: *Neonatal administration of idiotype or anti-idiotypic primes for protection against Escherichia coli K 13 infection in mice*. J. Exp. Méd. 1984; 160: 1.001-1.011.
9. McNAMARA, M. K.; WARD, R. E.; KOHLER, H.: *Monoclonal idiotype vaccine against Streptococcus pneumoniae infection*. Science 1984; 226: 1.325-1.326.
10. HIERNAUX, J.; BONA, C.; BAKER, P. J.: *Neonatal treatment with low doses of antiidiotypic antibody leads to the expression of a silent clone*. J. Exp. Méd. 1981; 153: 1.004-1.008.
11. KENEDY, R. C.; EICHBERG, J. E.; LANDFORD, R. E.; DREESMAN, G. R.: *Anti-idiotypic vaccine for the type B viral hepatitis in chimpanzees*. Science 1986; 232: 220-223.
12. GEHA, R. S.: *Presence of circulating anti-idiotypic-bearing cells after booster immunization with tetanus toxoid (TT) and inhibition of anti-TT antibody synthesis by auto-anti-idiotypic antibody*. J. Immunol. 1983; 130: 1.634-1.639.
13. WEINBERG, G. A.; GRANOFF, D. M.: *Polysaccharide-protein conjugate vaccines for the prevention of Haemophilus influenzae type b disease*. J. Pediatr. 1988; 13: 621-631.
14. CLAESON, B. A.; SCHNEERSON, R.; ROBBINS, J. B.; JOHANSSON, J.; LAGERGARD, T.; TARANGER, J.; BRYLA, D.; LEVI, L.; CRAMTON, T.; TROLLEFORS, B.: *Protective levels of serum antibodies stimulated in infants by two injections of Haemophilus influenzae type b capsular polysaccharide-tetanus toxoid conjugate*. J. Pediatr. 1989; 114: 97-100.