

cuatro años. Para virus influenza A (*H1N1*), después de los cuatro años la media geométrica para el subgrupo seronegativo al inicio del ensayo permaneció bajo y sólo se detectó anticuerpos en 66,7%. En todos los casos, hubo mayor respuesta el primer año en niños seropositivos previo a la vacunación, presumiblemente por contacto anterior con el virus. Al comparar niños con cuatro vacunaciones con aquellos que sólo recibieron inmunización en la última etapa del estudio, se encontró más anticuerpos detectables para cada una de las tres cepas en los que recibieron las cuatro dosis ($p < 0,005$). Sin embargo, la media geométrica post vacunación en aquellos vacunados en forma consecutiva, fue menor para cada una de las tres cepas comparados con los que se vacunaron por primera vez ($p < 0,05$ para *H3N2* y B). Lo anterior se confirmó por un modelo de análisis por regresión, encontrando que para esta vacunación secuencial, hubo sólo un pequeño y modesto aumento en los títulos de anticuerpos después de la primera inmunización.

Comentario. Buscando nuevas opciones para implementar los programas de vacunación anuales masivos y con menor dolor o reacciones adversas, se nos presenta esta alternativa que espera licenciarse

a futuro para su uso en niños. Y a la luz de esta experiencia, tenemos a favor la comprobación de la existencia de respuesta (reproducción e inducción de anticuerpos) luego de su inoculación en la mucosa nasal, y una respuesta con alto nivel de anticuerpos para *H3N2* y B incluidos en la vacuna. Permanece sin aclararse los menores títulos para *H1N1*, pudiendo atribuirse a la baja inmunogenicidad de la cepa o la ausencia de ella en la comunidad durante los períodos de estudio, careciendo entonces de un *booster* natural. No existe aún explicación para la menor respuesta después de la vacunación secuencial comparada con una primera vez, hallazgo ya notificado para la vacunación habitual, pero igual reconociendo valores de protección adecuados. No se menciona evaluación de tolerancia o efectos adversos.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Beyer W E, De Bruijin I A, Palache A M et al. Protection against influenza after annually repeated vaccination: a meta-analysis of serologic and field studies. *Arch Intern Med* 1999; 159: 182-8.

Luis Delpiano M.

Metapneumovirus humano en bronquiolitis por virus respiratorio sincicial

Human metapneumovirus in severe respiratory syncytial virus bronchiolitis. Greensill J, Mc Namara P, Dove W, Flanagan B, Smyth R, Hart A. *Emerg Infect Dis* 2003; 9 (3): 372-5.

La bronquiolitis es una importante causa de morbimortalidad en los niños. En junio de 2002, Osterhaus et al reportaron el descubrimiento de un nuevo virus respiratorio al que se denominó metapneumovirus humano (hMPV). Este nuevo agente infeccioso pertenece a la Familia *Paramyxoviridae*, Subfamilia *Pneumovirinae* y se encuentra estrechamente relacionado a VRS y a pneumovirus aviario serotipo C. Los autores obtuvieron 28 aislamientos del virus, todos durante el invierno. Trece de ellos provenían de niños bajo 12 meses de edad que presentaban cuadros clínicos similares a los de infección por VRS. Posteriormente, se ha detectado hMPV en niños en Australia y Canadá.

Este trabajo forma parte de un estudio acerca de la inmunopatogénesis de la bronquiolitis severa y fue realizado en 30 niños en ventilación mecánica, con diagnóstico de bronquiolitis por VRS (determinada por detección de antígeno en aspirados nasofaríngeos), durante los años 2000 y 2001. Las muestras

fueron obtenidas por lavado broncoalveolar (LBA) no broncoscópico y congeladas a -80°C . Para la detección de hMPV se utilizó RT-PCR de los genes M (matrix), N (núcleoproteína) y F (fusión). Además se realizó análisis filogenético de las muestras.

Resultados. El gen M y al menos uno de los otros genes estudiados (N o F), fueron detectados en el LBA de 21 de los 30 niños (70%). El análisis filogenético de cuatro muestras reveló similitud con los otros metapneumovirus reportados. La RT-PCR para VRS fue positiva en 80% de las muestras de LBA comparado con 100% de identificación en el aspirado nasofaríngeo. Se realizó genotipificación de 23/24 de los VRS (18 NP4, 4 NP-2 y 1 NP3), encontrándose coinfección con hMPV en todos ellos. Los controles en este estudio correspondieron a 10 niños ventilados con diagnósticos diferentes a bronquiolitis, en los cuales no se detectó VRS ni hMPV.

Comentario. Este estudio describe un nuevo agente infeccioso viral, mostrándonos una vez más, cómo la Infectología moderna nos enfrenta permanentemente a nuevos desafíos diagnósticos y terapéuticos que, lejos de permitirnos descansar sobre el conocimiento ya adquirido, nos enseñan a aceptar el cambio y la novedad como las únicas constantes en nuestro quehacer.

Juanita Zamorano R.

Farmacocinética y tolerancia a zidovudina en niños de pretérmino

Pharmacokinetics and tolerance of zidovudine in preterm infants. Capparelli E V, Mirochnick M, Wayne M, Danker W M, Blanchard S, Mofenson L, Mcherry G D, Gay H, Ciupak G, Smith B, Conor J D and Pediatrics AIDS Clinical Trials Group 331 investigators. *J Pediatr* 2003; 142: 47-52

El uso de zidovudina (AZT) en la reducción de la prevención de la transmisión perinatal del VIH esta claramente demostrado. La dosis oral recomendada a recién nacidos de término es de 2 mg/kg cada 6 horas ó 4 mg/kg cada 12 horas. El AZT es metabolizado en el riñón por acción de la enzima uridina difosfato glucoronil transferasa (UCTs) a un compuesto inactivo. Esta enzima se encuentra disminuida en los recién nacidos y aumenta rápidamente durante la primera semana. Estudios en prematuros demuestran una menor actividad de esta enzima en relación a los recién nacidos de término.

Objetivo. Por el potencial efecto tóxico del AZT se evaluó la farmacocinética y la tolerancia en prematuros a los cuales se les administró dosis reducidas.

Método. Esta investigación forma parte de grupo de estudios clínicos pediátricos AIDS (PACTG). Se incorporo a 38 niños menores de 35 semanas expuestos a VIH. Se excluyeron prematuros muy graves (hipotensos, oligúricos, hiperbilirrubinemia directa, neutropenia $< 750/\text{mm}^3$ y plaquetopenia $< 50.000/\text{mm}^3$). El seguimiento se realizó con hemograma a las 2, 4, 6 y 12 semanas, creatininemia y bilirrubinemia a las 1, 2 y 4 semanas. El estado de infección por VIH se evaluó a las 6 a 8 semanas.

Se les administró AZT en dosis de 1,5 mg/kg cada 12 horas. A las 2 semanas de vida se aumento la dosis a 2 mg/kg cada 8 horas. El estudio farmacocinético se realizo en la primera, segunda y cuarta semana.

Resultados. Se enrolaron 38 prematuros entre junio

1997 y junio 1999. *Concentraciones de zidovudina:* se observaron las concentraciones más altas durante la primera semana, los menores de 30 semanas de gestación tuvieron concentraciones más elevadas en ambos períodos (primera y segunda semana) al comparar con los mayores de 30 semanas. Las concentraciones en la segunda y cuarta semana fueron semejantes pero la comparación resultó difícil por el cambio de dosis e intervalo. Nueve niños requirieron reducción de la dosis o aumento del intervalo por presentar concentraciones consideradas altas (0,8 $\mu\text{g}/\text{ml}$), 7/9 eran menores de 30 semanas. Ninguno requirió aumentar las dosis. *Seguridad y tolerancia:* los efectos adversos fueron anemia ($< 8,9 \text{ gr/d}$) 32%, neutropenia ($< 750/\text{mm}^3$) 11%, trombocitopenia 13%, 45%, recibieron transfusiones y 26% eritropoyetina. Se confirmó la infección por VIH en 11%. Falleció el 8%, todos ellos menores de 26 semanas de gestación. *Modelo farmacocinético:* sólo la edad post natal, edad gestacional, creatininemia y uso reciente de furosemida fueron determinantes en el modelo final.

Discusión. En este grupo se observó una mayor incidencia de transmisión de VIH (11%). Si bien la prematurez es un factor conocido de mayor riesgo, en este grupo se concentran los hijos de madres que no habían recibido tratamiento prenatal. Las dosis recomendadas por este estudio son: AZT 1,5 mg/kg (ev) o 2 mg/kg (oral) cada 12 horas, aumentando cada 8 horas durante la segunda semana de vida en los mayores de 30 semanas de gestación y durante la cuarta semana en los menores de 30 semanas de gestación.

Comentario. Excelente trabajo que aporta evidencia científica para la adecuada dosificación del AZT en los niños prematuros, lo que permite la reducción de la transmisión perinatal del VIH en esta población.

Juanita Zamorano R.

Resistencia a linezolid en *Enterococcus faecium*
Risk factors associated with the development of infection with Linezolid-and Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. Pai M, Rodvold K, Schreckenberger P, Gonzales R, Petrolatti J, Quinn J. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 1269-72.

Ante la aparición de 5 cepas de *Enterococcus faecium* resistentes a vancomicina (ERV) y linezolid en 3 hospitales de Chicago, se realizó un estudio retrospectivo por medio de análisis de fichas, de todos los pacientes tratados con linezolid entre mayo de 2000 y abril 2001, con el objetivo de determinar factores de riesgo asociados a la aparición de resistencia a linezolid en pacientes infectados por ERV.

Se consideró casos a aquellos pacientes que desarrollaron infección por ERV resistente a linezolid

(ERVRL) y controles a los pacientes con ERV sensibles a linezolid (ERVSL).

Se incorporó al estudio 4 casos y 26 controles sin diferencias significativas entre ellos.

Por análisis univariado se logró determinar que eran factores de riesgo:

- Uso de corticoesteroides los 14 días previos al aislamiento de ERVRL, exposición a múltiples antimicrobianos, uso de linezolid previo al ingreso al hospital y duración de la terapia con linezolid.

Al hacer análisis multivariado de regresión logística, el factor de riesgo más importante resultó ser el uso de linezolid previo al ingreso al hospital.

Se comenta que las cepas de ERVRL estudiadas por métodos moleculares, presentaron una mutación característica en el ribosoma 23S. Si bien no se conoce la real incidencia de esta cepa en los hospitales en