

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

The seal of the University of San Carlos of Guatemala is a large, circular emblem in the background. It features a central figure of a seated man, likely a saint or scholar, surrounded by various symbols including a crown, a lion, and architectural elements like columns and a castle. The Latin motto "CONSPICUA CAROLINA ACQUINATA" is inscribed along the top arc, and "UNIVERSITAS SAN CAROLINIENSIS GUATEMALENSIS" is inscribed along the bottom arc.

**VALUACION DE NIVELES DE ANTICUERPOS
EN 100 NIÑOS VACUNADOS CON DPT[®]**

(Estudio prospectivo de niveles de anticuerpos anti-difteria
en 100 niños vacunados en la clínica de la consulta externa
del Departamento de Pediatría del Hospital del IGSS)

GUNTHER MARCOS BRAVATTI MEJIA

CONTENIDO

- I. INTRODUCCION
- II. DEFINICION Y ANALISIS DEL PROBLEMA
- III. REVISION BIBLIOGRAFICA
- IV. MATERIALES Y METODOS
- V. PRESENTACION DE RESULTADOS
- VI. ANALISIS Y DISCUSION DE RESULTADOS
- VII. CONCLUSIONES
- VIII. RECOMENDACIONES
- IX. RESUMEN
- X. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

I. INTRODUCCION

Las enfermedades infecciosas son la principal causa de morbi-mortalidad en Guatemala, entre estas, las enfermedades infecciosas prevenibles de la infancia, tiene aún una alta incidencia en nuestro medio.

Con fines de disminuir la frecuencia de estas enfermedades, actualmente se realiza la vacunación en forma de campañas a nivel nacional y programas a nivel de algunas Instituciones, donde se da inmunización contra la Tuberculosis, Difteria, Tétanos, Pertusis, Polio y Sarampión.

El propósito del presente trabajo, fue el evaluar la efectividad de la vacunación contra la Difteria, en la consulta externa del Departamento de Pediatría del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, por medio de la determinación de anticuerpos séricos contra la toxina diftérica.

Se analizó el suero de 100 niños vacunados con DPT (Difteria, Tétanos y Pertusis), mediante la técnica de Hemaglutinación Pasiva. (2) (3) (6)

Se pudo observar que el 83% de los niños presentan, un título de 1:8 el cual se considera, como, título protector. (2)

La finalidad primordial de este trabajo fue el evaluar la efectividad de la vacunación contra la difteria, mediante la técnica de Hemaglutinación Pasiva, en 100 niños menores de 2 años de edad e inmunizados con 3 dosis de DPT (Difteria, Tétanos y Pertusis).

II. DEFINICION Y ANALISIS DEL PROBLEMA

La Difteria es una enfermedad infecciosa, cuyo agente infeccioso es el *Corynovacterium diphtheriae* lisogénico, en su forma clásica se caracteriza por una lesión pseudomembranosa local, por lo regular de las amígdalas, faringe y tejido adyacente, provocando obstrucción de vía respiratorias superiores y consecuentemente muerte. (13) (18) (21) (27)

La patogenicidad de la bacteria está dada por una poderosa toxina, que es, coagulable por el calor y que provoca los síntomas generales, la multiplicación es menos importante que la elaboración local y la producción de la toxina está asociada con la progenie con los que están infectados y con un bacteriófago específico. La extensión local y el grado de toxemia están sujetos a grandes variaciones. (13) (18) (21) (27)

Se estima que un individuo está protegido contra la difteria cuando tiene 0.01 UI/ de antitoxina diftérica por ml de suero. (14)

Esta enfermedad puede prevenirse mediante una adecuada inmunización, que debe realizarse desde los primeros meses de vida, utilizando como antígeno, el toxoide diftérico, que administrado en condiciones óptimas da un 95% de protección. (27)

III. REVISION BIBLIOGRAFICA

DIFTERIA SUS CONSIDERACIONES GENERALES

DEFINICION

La difteria es una enfermedad infecciosa, cuyo agente causante es el *Corynebacterium diphtheriae*. Se caracteriza por una lesión pseudomembranosa local, por lo regular de las amígdalas, faringe y tejido adyacente, a partir de la cual se absorbe una poderosa toxina, que es una proteína coagulable por el calor y explica de hecho los síntomas clínicos.

La multiplicación de la toxina es menos importante que la elaboración local de la misma la cual es un tóxico potente para los tejidos que a las pocas horas de su adsorción origina características alteraciones celulares, posee especial afinidad por los tejidos cardiaco, renal y nervioso.

La extensión de la infección local y el grado de la toxemia están sujetos a grandes variaciones, ocasionalmente tiene secuelas como miocarditis y neuritis. (13) (17) (21) (26) (27)

ETIOLOGIA

Las corinobacterias son bacilos gran positivos, inmóviles y no esporulados, que frecuentemente presentan en sus extremos en forma de mazas, así como gránulos irregularmente teñidos en forma de "Letras Chinas" o polizadas. Forma ácido

En gelosa de sangre de telurito, las colonias se presentan con coloraciones que van desde gris al negro debido a que el telurito es reducido intracelularmente; existen 3 tipos de *C. Diphtheriae* y tienen las siguientes características:

Var Gravis: Colonias no hemolíticas, grandes, grises, - irregulares y estríasadas.

Var Mitis: Colonias hemolíticas, pequeñas, negras, lustrosas, y convexas.

Var Intermedius: Colonias no hemolíticas con características intermedias entre ambos extremos.

El Caldo: Var Gravis forman una película

Var Mitis crecen en forma difusa

Var Intermedius: dan lugar a un sedimento granuloso. (16)

CARACTERISTICAS DEL CRECIMIENTO

Las corinobacterias crecen en la mayoría de medios de cultivo ordinarios, en el suero de Loffler estas crecen más rápidamente que otros organismos patógenos del tracto respiratorio, y la morfología del germen que nos ocupa es característica al frotis. Produce ácido, pero no gas a partir de algunos carbohidratos. Freeman ha demostrado que las cepas avirulentas pueden volverse virulentas si se exponen a las bacteriófagos asociados con las cepas virulentas del microorganismo. (16) (17) (27)

La Var Gravis es la corinobacteria más tóxica y la de peor pronóstico. (21)

pero no gas a partir de algunos carbohidratos, algunas especies forman parte de la flora normal del tracto respiratorio - del hombre, así como de otras mucosas; el corynebacterium - produce una poderosa exotoxina que causa difteria en el hombre. (13) (16) (26)

El bacilo diftérico es poliformo, pero en su forma característica es un germen delgado, ligeramente encorvado, mide de 0.5 a 1 micra de diámetro por 2 a 4 de largo, presentan dilataciones irregulares en uno de sus polos, lo cual les da una apariencia de masa; en estos se encuentran gránulos los cuales se tiñen intensamente con los colorantes de añilina (gránulos metracromáticos o cuerpos de Babest Ernest), dando al bacilo una apariencia arrosariada. Se destruye fácilmente por el calor (60°C durante 10') y es sensible a la acción de los antisépticos débiles, sobrevive en hielo durante varias semanas, en el agua, leche o moco desecado permaneciendo viable durante días o semanas. (13) (16) (26)

El bacilo diftérico elabora una potente toxina, que es una proteína coagulable por el calor y explica de hecho todos los síntomas clínicos. Es un tóxico potente para los tejidos que a las pocas horas de su adsorción origina características alteraciones celulares, posee especial afinidad por los tejidos cardíaco, renal y nervioso. (13) (16) (26)

BACTERIOLOGIA

CULTIVO:

En el suero coagulado de Loffler, las colonias son pequeñas granulares y grisáceas con bordes irregulares.

En gelosa de sangre de telurito, las colonias se presentan con coloraciones que van desde gris al negro debido a que el telurito es reducido intracelularmente; existen 3 tipos de C. Diphtheriae y tienen las siguientes características:

Var Gravis: Colonias no hemolíticas, grandes, grises, - irregulares y estríadas.

Var Mitis: Colonias hemolíticas, pequeñas, negras, lustrosas, y convexas.

Var Intermedius: Colonias no hemolíticas con características intermedias entre ambos extremos.

El Caldo: Var Gravis forman una película

Var Mitis crecen en forma difusa

Var Intermedius: dan lugar a un sedimento granuloso. (16)

CARACTERISTICAS DEL CRECIMIENTO

Las corinobacterias crecen en la mayoría de medios de cultivo ordinarios, en el suero de Loffler estas crecen más rápidamente que otros organismos patógenos del tracto respiratorio, y la morfología del germen que nos ocupa es característica al frotis. Produce ácido, pero no gas a partir de algunos carbohidratos. Freeman ha demostrado que las cepas avirulentas pueden volverse virulentas si se exponen a las bacteriófagos asociados con las cepas virulentas del microorganismo. (16) (17) (27)

La Var Gravis es la corinobacteria más tóxica y la de peor pronóstico. (21)

La infección por difteria era de carácter subclínico, en ese mismo año se reportaron 5,000 casos clínicos, actualmente ha descendido a un nivel actual de 5 a 10, cuando más. Parte de este descenso se debe a un mejor nivel socioeconómico, cultural y nutricional. (13)

En Toronto por ejemplo, el descenso gradual en tasas de casos antes de 1928, se debía a causas naturales pero descendió enormemente en 1929 debido a un intenso programa de inmunización. (13)

La incidencia en los E.E.U.U. de difteria ha sido mayor en el otoño y en el invierno, desde 1965 se han reportado aproximadamente 200 casos cada año, una epidemia en 1970 en San Antonio Texas contribuyó a un total nacional de 435 deca-
sos para dicho año, desde 1920, la relación casos/defunciones registradas ha permanecido constante en aproximadamente el 10%. (13) (17)

La difteria se propaga fácilmente en las escuelas y en todos los lugares en que se reúnen niños susceptibles a la enfermedad, basta con algunos portadores crónicos para que persista la afección en el medio en que se encuentren aquellos. (17) (21) (22)

En Guatemala la incidencia de la difteria, según la Dirección General de Servicios de Salud de 1970 en adelante, el año que más reportaron fue 1972 reportando 16 casos que corresponden al 35% del total de los casos. (22)

Cormik y colaboradores realizaron un estudio sobre el nivel de anticuerpos contra la difteria en niños, de un colegio de Australia y se llegó a la conclusión que un 12% entraban al colegio sin contar con la vacuna contra la difteria, estos estudiantes por arriba del 20% y con una prueba de schick positiva eran capaces de soportar una epidemia, en otras escuelas se estudiaron 1011 niños de 12 años de edad después de la prueba de schick positiva reveló que menos del 6% tienen inmunidad contra la difteria, aunque se tomó en cuenta que el nivel de inmunidad corresponde con el estudio anterior, en estos niños se tomó en cuenta el estado socioeconómico el cual era malo en relación al otro. (4)

En una epidemia de difteria en un hospital de Suiza para subnormales, se trató de proteger a 211 personas que laboraban en el hospital, se les hizo una prueba contra la difteria y el 79 (37%) ciertos niveles protectores y se les dio una pequeña protección. Este nivel era más alto en los jóvenes, el 70% presentaban protección de los d11; el adulto reacciona mal con reacciones locales y síntomas sistémicos, recomiendan que no se debe de vacunar sin hacer prueba de antitoxina diftérica, ni la edad ni historia de inmunización son base para administrarla, es difícil hacerse la prueba de schick en una epidemia, la aplicación de toxoide diftérico de bajo nivel es suficiente, aunque no existe, por lo que recomendaron la administración de la D-T juntas. Comprobaron que la If del toxoide diftérico es absorbido se lograron un título óptimo de antitoxina, en otro grupo Suizo se demostró que después de la revacunación intradermal con 0.1 de D-T para adultos, evidenciaron un título antitoxina contra la difteria que sobrepasa el umbral protector

(0.01 u.l/ml) por lo menos 400 veces. Para pacientes menores de 45 años dos vacunas, la historia de inmunización durante la niñez no da la seguridad de protección durante la vida adulta. Por último no se deberá pasar por alto que se debe emplear una vacuna D-T una dosis fuertemente reducida toxoide diftérico pues en personas mayores de 12 años sufren efectos secundarios dignos de mención. (23) (27)

PATOGENIA

El bacilo diftérico suele albergarse en la vías respiratorias altas del hombre, en una persona sensible se multiplica en las células epiteliales superficiales de la faringe y elabora y secreta la toxina específica. La absorción de esta toxina por células vecinas inician un proceso de necrosis tisular que crea condiciones favorables al desarrollo del germen.

El proceso continúa y estimula una reacción inflamatoria de parte del cuerpo, con formación de la típica membrana diftérica, en esta etapa la adsorción de toxina hacia la circulación general suele causar un grado de postración, desproporcionado por el aspecto relativamente leve de la lesión local, la membrana invade la laringe o la tráquea y a la vez puede obstruir mecánicamente las vías aéreas con muerte por sofocación a menos que la falta de oxígeno se combata con intubación endotraqueal o traqueostomía. La toxina producida a nivel de la membrana es distribuida por la corriente sanguínea a todos los tejidos del cuerpo.

El tamaño de la membrana suele traducir la cantidad de toxina elaborada, cuánto más grande sea más toxina hay.

La toxina diftérica puede perjudicar casi todos los tejidos corporales, pero tiene predilección por el miocardio y el tejido nervioso, después que se ha fijado en las células, ya no puede ser neutralizada, la antitoxina neutraliza la toxina circulante, una vez fijada en los tejidos suele dar manifestaciones clínicas, la miocarditis suele presentarse entre los días décimo y décimo cuarto después del comienzo de la enfermedad, las del sistema nervioso ocurren más tarde, entre la tercera y la séptima semana. (16) (21) (22) (27)

En casos raros, los bacilos diftéricos virulentos contaminan la piel de un individuo susceptible de ordinario en una herida; la lesión resultante es una úlcera de bordes claramente definidos y base membranosa gris. (13)

ANATOMIA PATOLOGICA

La exotoxina elaborada por los microorganismo tienden a inhibir la reacción inflamatoria local, al suprimirse esta respuesta, las bacterias se multiplican y producen más toxina, que originan Edema, hiperemia y necrosis del tejido. Se forman pseudomembranas constituidas por fibrina, leucocitos, tejido necrosado y bacterias, que se adhieren al tejido adyacente. Cuando se arranca queda una superficie sangrante y pueden formar pseudomembranas en otras enfermedades; en cambio, las formas iniciales o leves de la difteria pueden no presentarlas.

Los ganglios donde drenan la circulación linfática presentan linfadenitis aguda no específica, aunque la invasión bacteriana permanece localizada, la exotoxina soluble absorbida

por la sangre produce efectos generales como hiperplasia reticulendotelial generalizada no específica de bazo y ganglios linfáticos, también puede causar degeneración mielínica y en casos más raros cambios degenerativos grasos o necrosis focal de células parenquimatosas en hígado, riñón y suprarrenales.

Las alteraciones generales son reversibles, rara vez van seguidas de cicatrización permanente, como secuelas de la infección diftérica, pueden presentarse degeneración permanente de las fibras nerviosas y fibrosis miocárdica intersticial.

Las parálisis se deben a la acción de la toxina sobre los nervios periféricos, existen degeneración e incluso destrucción de las vainas mielínicas y puede haber hinchazón de los axones, es raro que se produzcan lesiones axónicas irreversibles.

La muerte puede sobrevenir por colapso vascular periférico, obstrucción respiratoria, descompensación, parálisis respiratoria post-diftérica o por bronconeumonía secundaria. (18) (21) (22) (26)

INMUNIDAD

La resistencia a la infección por el *C. Diphtheriae* es de dos tipos: Pasiva y Activa.

El recién nacido puede adquirir inmunidad pasiva por vía transplacentaria a partir de la madre inmune, dicha inmunidad

es casi absoluta durante los 3 primeros meses de la vida y parcial hasta aproximadamente el sexto mes en que se pierde, si la madre es susceptible a la difteria, también lo es el niño, puede obtenerse artificialmente la inmunidad pasiva para un período de unas 3 semanas mediante la inyección subcutánea de 1,500 u. de antitoxina.

La inmunidad activa a la difteria se adquiere padeciendo la enfermedad o recibiendo inoculaciones de uno de los diversos tipos adecuados de antígeno. No todos los enfermos de difteria quedan inmunes, por lo tanto pueden padecerle una segunda vez, es probable que la inyección precoz de antitoxina, aunque curativa, constituya un obstáculo para la capacidad del paciente de elaborar su propia antitoxina. Probablemente las infecciones subclínicas producen inmunidad activa, en ocasiones sujetos susceptibles faltos de inmunidad humoral demostrable, como lo refleja una reacción de Schick positiva, no contraen difteria al hallarse de continuo expuestos a gérmenes virulentos: sin embargo esto parece indicar que la resistencia puede depender de una inmunidad celular y no humoral. (18) (21) (27)

Existen dos tipos de pruebas cutáneas para medir la respuesta humoral de anticuerpos contra la difteria. (16) (21) (22) (27)

I. PRUEBA DE SCHICK:

La prueba de Schick consiste en la inyección intracutánea de 1/50 DML de toxina contenida en 0.1 cm³, de un medio de

dilución adecuado. Si la persona examinada es susceptible, aparece una zona pardorrojiza en el lugar de inyección en el lugar de inyección en el curso de 24 horas. En las personas que carecen prácticamente de antitoxina es frecuente que se produzca vesicación. Al cabo de 5-7 días la reacción empieza a desvanecerse, y deja una zona arrugada y escamosa con pigmentación pardusca que puede persistir de 4 a 6 semanas.

Si el sujeto examinado es inmune no sobreviene reacción local, a menos que sea alérgico a la sustancia autolisada - del bacilo diftérico o a otros componentes proteínicos del medio de cultivo o del líquido empleado como medio de dilución. En este caso se presenta una seudoreacción manifestada por un eritema difuso, acompañado de una pápula de urticaria o sin ella, al cabo de algunos minutos u horas. - Suele desaparecer en el curso de 72 horas.

Se ha ideado una prueba de comprobación que consiste en el empleo de un material idéntico al utilizado para la misma, pero destruyendo la toxina por el calor.

En algunas clínicas se omite la comprobación y se efectúa la interpretación al final del quinto día, momento en que suelen haber desaparecido pseudoreacciones. (16) (21) (22) (27)

Es corriente observar 4 tipos de reacción de Schick positiva, sólo un 15% de los recién nacidos presentan reacción de Schick positiva. En estos casos la reacción mater

na es casi siempre positiva. La frecuencia de reacciones positivas aumenta gradualmente hasta el sexto mes de edad, en que lo son, poco más o menos el 50%.

A la edad de un año, no menos del 90% de niños presentan una prueba positiva; a partir de esta edad la frecuencia disminuye poco a poco hasta que a los 17 años sólo en el 15% aproximadamente persiste positiva. Pero, estudios efectuados entre adolescentes y adultos indican que el 50% a 60% tienen actualmente reacciones de Schick positivas. (16) (21) (22) (26)

2. PRUEBA DE MOLONEY:

Está encaminada en principio a estimar la sensibilización a los productos bacterianos del germen diftérico, consiste en la inyección intradérmica de 0.1 c.c., de una dilución al 1: 100 toxoide diftérico líquido. La reacción positiva, caracterizada por una zona de eritema de 10 mm., o más de diámetro, aparece en 24 horas; suele indicar, 1) que el individuo ha tenido contacto previo con el bacilo diftérico, apareciendo una reacción tardía de tipo "tuberculina" y 2) que la inyección de toxoide diftérico puede ir seguida de reacciones generales graves. La frecuencia de la prueba de Moloney positiva aumenta con la edad. En los niños de más de 10 años de edad en lugar de la prueba de Moloney y debiera emplearse la prueba de Schick. (16) (21) (22) (27)

MANIFESTACIONES CLINICAS

La difteria se presenta después de un breve período medio de incubación de 2 a 4 días con límite de 1 a 6 días, por

razones clínicas conviene clasificar la enfermedad según la localización anatómica de la membrana en los siguientes tipos: 1) Difteria Nasal, 2) Amígdalar, 3) Faríngea, 4) Laríngea o Laringotraqueal y 5) Tipos extrarrespiratorios entre los que se cuentan lesiones de la piel, de conjuntivas y genitales.

Cuando la imagen clínica sea fuertemente sugestiva de difteria, el tratamiento específico nunca debe retardarse en espera de los hallazgos de laboratorio. (18) (21) (27)

INMUNIZACION

El único control eficaz de la difteria se logra mediante la inmunización con toxoide diftérico DPT la componen toxinas inactivadas diftéricas y tetánicas y bacilo pertusis tipo I muertos, el uso de este tipo inactivado y de antígenos vivos atenuados ha dado como resultado un control dramático de diversas enfermedades en los E.E.U.U. tanto el toxoide diftérico como el tetánico proporcionan una buena inmunidad, en poblaciones no muy bien inmunizadas se han descrito brotes de difteria con una incidencia proporcional a los niños vacunados y recientemente en los E.E.U.U. se ha reportado brotes. Se estima que un individuo está protegido cuando tiene 0.01 UI de antitoxina diftérica por ml de suero. (13) (14) (18) (21) (25)

En las comunidades se ha descrito por algunos autores sobre el descuido en relación a la protección en la infancia, - hay dos procedimientos alternativos:

1. ANTIGENO MULTIPLE

A los dos meses de nacimiento la aplicación del toxoi

de diftérico precipitado con alambre o hidróxido del aluminio con el fin de aumentar el efecto antigénico asociado - con el toxoide tetánico y vacuna pertusis (DPT), tres inyecciones intramusculares de 0.5 c.c. cada una en el vasto externo de los lactantes y deltoides o triceps en los niños mayores, con intervalos de 60 días y con un primer refuerzo a los 18 meses y un segundo a los 4 años. La DPT puede aplicarse hasta los 6 años después de esta edad, deben usarse toxoides T-D combinados precipitados con alumbre (sólo para adultos) esta aplicación se hace únicamente dos veces con intervalos de 4-6 semanas, seguidas de una sola dosis de refuerzo un año más, la dosis de refuerzo debe de aplicarse cada 10 años. (13) (18) (21)

2. ANTIGENOS SIMPLES

Sólo se usan cuando hay una contradicción definida a los otros componentes del antígeno combinado; toxoide diftérico precipitado con alumbre a los 2 ó 3 meses de edad y hasta los 7 años con 60 días de intervalo, aplíquese un refuerzo al año después de la segunda dosis, para la inmunización primaria de niños mayores y adultos, úse se 0.5 c.c. de toxoide diftérico purificado para adultos (2 If de antígeno) en dosis de 60 días y una tercera al año siguiente. (13) (18) (21)

GENERALIDADES DE LA VACUNA DPT

COMPOSICION.

El efecto de la vacunación en el individuo es acelerar la respuesta inmunitaria específica, mediante la estimulación de

Las células productoras de anticuerpos para formar una inmunidad vitalicia, sólo una serie de inyecciones de DPT desarrollan niveles de anticuerpos protectores. (14) (26) (27)

La vacuna DPT es una vacuna triple que contiene toxoides de *C. Diphtheriae* y de *Cl. Tetani*; y microorganismos muertos de *B. pertusis*. Algunas vacunas tiene además hidróxido o fosfato de aluminio como coadyuvante. (14) (27)

El Toxoide diftérico; es una solución de toxina diftérica inactivada por exposición prolongada a pequeñas concentraciones de formaldeído, éste destruye la toxicidad pero no modifica la capacidad antigénica de la molécula. (14)

La vacuna con toxoide diftérico no proporciona protección en un 100%, pero si disminuye del 5-10 % la incidencia. (26)

El toxoide se utiliza generalmente adsorbido en alumbre y en combinación con toxoide tetánico (AT) o en combinación con la vacuna de pertusis y toxoide tetánico: DPT.

Se estima que un individuo está protegido contra la difteria cuando tiene 0.01 de antitoxina diftérica por ml de suero. (14)

A principios de 1970 el Instituto Nacional de Higiene de la República de México vista por la necesidad de incrementar la producción de vacunas contra la difteria, como consecuencia de la superpoblación, en el que se basaron en la utilización del cultivo agitado de *C. Diphtheriae* y *B. Pertusis*, usando las cepas que se emplean en cultivo estacionario, con el objetivo de aumentar la producción de DOT. En los medios de

cultivo preparados, conteniendo fierro la toxina diftérica producida 14 If/ml en matraces de 500 ml después de 48 horas de incubación, se suspendieron los estudios debido a la liberación exagerada de fierro causada por la oxidación del equipo, en cuanto a la *B. Pertusis* los resultados fueron prometedores. (20)

En el estudio clínico comparativo de vacuna tétanos adsorbido y vacuna T-Difteria de tipo adulto, ambos eran equivalente en la velocidad y nivel de respuesta evocada de antitoxina tetánica, la vacuna de T-Difteria de tipo adulto también pareció efectiva para favorecer el nivel de antitoxina diftérica, previamente preparados con toxina diftérica o toxoide. Los niveles de antitoxina diftérica fueron medidos en suero en un número de personas voluntarias 2 de las 29 voluntarias, incluyendo 9 sujetos con prevacunación menor de 0.01 u/ml respondieron satisfactoriamente a la vacunación, registrando 5 - 7 veces de aumento en dilución de antitoxina, dos de los 29 con respuesta inadecuada tuvieron niveles de antitoxina mayor de 1.0 u/ml antes de vacunarse y mostraron un aumento de 2 veces después de la vacunación. Siete sujetos todos susceptibles a Difteria (menos de 0.01 ml/ml) antes de vacunación, fallaron al subir los niveles de antitoxina diftérica en respuesta a la vacuna. (19)

En un estudio con una vacuna sintética de difteria, en el cual incluyeron 3 peptidos correspondientes a fragmentos de toxina de difteria, también incluyeron tetra, hexa y octapeptidos conjugados estos con proteínas a un portador sintético indujo un conejillo de indias protección contra la actividad dermonecrótica de toxina diftérica, existió respuesta positiva hacia el octapeptido obtenido en diferentes ratones. (1)

GENERALIDADES DE LA ANTITOXINA DIFTERICA

COMPOSICION:

La antitoxina diftérica se obtiene de caballos hiper-inmunizados con toxoide y toxina diftérica. El suero purificado representa una solución de globulinas, la purificación tiene como objeto eliminar, los procesos fermentativos y fisicoquímicos, la albúmina y las globulinas inmunológicamente inactivas, el suero purificado contiene únicamente las globulinas By y que se distinguen por su acción antitóxica. Además un agente conservador máximo 0.4% de fenol. (27)

PROFILAXIS DE LA DIFTERIA

Se desarrollan niveles protectores de anticuerpos séricos sólo después de la administración de una serie de inyecciones durante un período de meses, después de una serie inicial se deberán aplicar inyecciones de refuerzo de toxoides tetánicos y diftérico (10) cada 10 años, con el objeto de aumentar un adecuado nivel de anticuerpos, únicamente dosis repetidas son capaces de estimular las células competentes productoras de anticuerpos, para formar una inmunidad vitalicia. Se estima que un individuo está protegido contra la difteria cuando tiene 0.01 UI de antitoxina diftérica por ml de suero. (14)

A las personas expuestas en el contagio y que han sido inmunizadas con anterioridad se les dará una inyección de re-inmunización de toxoide líquido. Las que presenten una prueba de Schick negativa y un cultivo positivo se tratarán como portadores. Los que presenten Schick positivo y cultivo positivo se tratarán como casos activos con antitoxina (2,000 u) y

penicilina o eritromicina. (21) (26)

Las personas no inmunizadas previamente que presenten Schick positivo se inmunizarán después activamente con toxoide, cuando no sea posible de proceder en la forma indicada puede conferirse inmunidad pasiva a las personas directamente expuestas a el contagio mediante una inyección subcutánea de 2,000 u de antitoxina, después de una prueba de sensibilidad. (21) (27)

El aislamiento del paciente se mantendrá hasta que se obtenga el resultado negativo en cultivos de material obtenido de las fosas nasales y de la faringe en 2 días consecutivos. El niño no volverá a asistir a la escuela hasta la 3ra. semana por lo menos después del inicio de la enfermedad. (21) (26)

CONSERVACION DE LA VACUNA:

La cadena de frio, es uno de los componente más importantes del programa de INMUNIZACIONES. Las vacunas deben de conservarse constantemente a las temperaturas correctas o pierden su actividad. (14) (27)

De no conservarse bien las vacunas no se estará cumpliendo con el principal objetivo que es la protección de un niño con vacunas efectivas y bien conservadas. (14) (27)

Se deberán de tomar en cuenta los siguientes aspectos:

1. REFRIGERADORA

Una refrigeradora en buenas condiciones de funciona-

miento es base del éxito del programa de inmunizaciones, ésta deberá de estar:

- a) A la sombra y alejada de toda fuente de calor
- b) A unos 150 mm (6 pulgadas) de la pared
- c) Perfectamente horizontal
- d) Colocada en un lugar alejada del público y en lugar que no estorbe

2. CONSERVACION DEL FRIO

El espacio libre del congelador (parte superior de la refrigeradora) debe llenarse con: Paquetes de hielo, para mantener baja la temperatura en cualquier caso que dejara de funcionar ésta, en la parte inferior de la refrigeradora deberá de llenarse con botellas de agua, éstas ayudan también a enfriar rápidamente el aire cuando se vuelve a cerrar la puerta. (14)

Los paquetes de hielo y las botellas de agua deben de guardar una distancia de 2.5 a 5 cm (1-2 pulgadas) y estar situados a idéntica distancia de las paredes para que el aire circule. (14)

Se utilizarán botellas de plástico flexible llenas de agua, durante cortes de electricidad estos paquetes o botellas permiten mantener el frío estable hasta por 6 horas a altitudes de costo y hasta por 12 en alturas de sierras, siempre y cuando la refrigeradora en este lapso de emergencia no se abra (es conveniente sellar con tela adhesiva la puerta en estas emergencias). (14)

VERIFICACION DE LA TEMPERATURA:

Es de fundamentalmente verificar diariamente la temperatura en la zona central de la refrigeradora. Para esta operación puede utilizarse un termómetro de vidrio tipo varilla que deberá colocarse en el estante central.

El termómetro no debe ser sacado de la refrigeradora, debe comprobarse mañana y tarde que la temperatura está entre +4 C. y +8 C., la temperatura de la mañana indica la temperatura más baja, esto debido a que durante la noche la refrigeradora se mantiene cerrada. La temperatura de la tarde es más alta, por el uso continuo, en algunos sitios, por la temperatura ambiente. Cada vacuna tiene un tiempo y temperatura de conservación, según el nivel de la cadena. (14) (27)

NIVEL DE PROTECCION:

Las encuestas epidemiológicas muestran que se obtiene un mejor resultado de una primovacuna, al aplicar la vacuna triple DPT en 3 dosis con un intervalo de por lo menos 2-3 meses entre las dosis. El propósito es asegurar una buena reacción inmunológica secundaria, se calcula que si se administran dos dosis de DPT en una primovacuna, la vacuna confiere protección contra tétanos y difteria durante cinco años al 80% de las personas vacunadas. (14) (21) (27)

Diversas investigaciones demuestran que la respuesta de anticuerpos circulantes interfieren con la buena respuesta inmunológicas contra el toxoide Diftérico y tetánico. Ya que los anticuerpos contra la toxina tetánica persisten durante muchos años en las personas vacunadas; y debido a que la mayoría de personas adultas tienen anticuerpos contra la difteria, es fre-

cuenta el pasaje de anticuerpos de la madre al recién nacido. Por esta razón se recomienda no vacunar a niños menores de 3 meses de edad, la inmunidad pasiva conferida con la vacuna persiste 3 a 4 semanas. (14) (21) (27)

Durante la infección, la toxina diftérica está presente en el cuerpo del paciente en 3 formas: 1) Circulante o no fijada 2) Fijada de manera inestable a los tejidos, 3) Fija de manera estable en los tejidos, si no hay datos de sensibilización es aconsejable administrarla por vía I.V. para obtener inmediatamente una concentración alta para neutralizar la toxina. (16) (21) (25) (26)

Los estudios de Tasman han demostrado que la terapia I.V. tiene las siguientes ventajas: 1) 30' después de la inyección iv. se alcanza el nivel máximo de antitoxina en suero, 2) Utilizando la vía I.M. se requieren 4 días, 3) Después de la administración la antitoxina aparece muy pronto en la saliva, por I.M. se requieren horas o días. La administración de la toxina diftérica no está exenta de peligro, puede ir seguida de un shock anafiláctico debe de aplicarse previa a prueba y tener siempre a mano listos para su empleo, una jeringa con solución 1:1000 de adrenalina y un torniquete. (16) (21) (25) (26)

Crossley y colaboradores realizaron en 1979 un estudio sobre la inmunidad contra el tétanos y la difteria en adultos urbanos en Minesota, en el cual tomaron como muestra a 185 personas adultas usando la técnica de hemaglutinación pasiva, encontraron niveles de anticuerpos protectores de 0.01 UI/ml de suero de antitoxina diftérica en más del 85% de los presentes. (8)

1/4 del grupo de estudio tenía niveles de protección mayores de 0.01 UI/ml de antitoxina diftérica, los resultados de estos estudios sugieren que una minoría de estos adultos mayores han sido inmunizados contra el T-D adecuadamente. (8)

Se llegó a la conclusión que los jóvenes contaban con niveles de anticuerpos protectores superiores a los de los adultos mayores de 50 años, actualmente en los E.E.U.U. el tétano y la difteria son enfermedades raras, más sin embargo existe muy poca investigación sobre estas enfermedades pues según el comité del Consejo de Servicios de Salud Pública no realizaba un estudio similar desde 1966 en el que encontraron niveles de respuesta inmunológica bajos. (8)

TECNICA DE APLICACION

A pesar de que existen pocos efectos colaterales atribuibles al toxoide diftérico en los niños es posible encontrar irritación local muy molesta, dolor, y a veces un absceso estéril. Como dicho toxoide constituye un antígeno adyuvante (preparado generalmente con alumbre o fosfato o hidróxido de aluminio, con el fin de aumentar el efecto antigénico) es preferible administrarlo I.M. en el vasto externo en los lactantes y en el deltoides o triceps en los niños mayores. (10) (13) (14)

Rogers y colaboradores, realizaron un estudio sobre la técnica de inyección de la DPT, consideraron que una mala técnica de inyectar era la causa de abscesos, en una clínica particular un médico descubrió que los abscesos se producían siempre que cambiaba de enfermera y la razón fue que a estas les enseñaron que los antibióticos se inyectaban con aguja -

3.8 cm IM., a las enfermeras le enseñaron que todas las demás drogas deben ser administradas con agujas 26-27 (1.3cm) debajo de la piel (subcutáneo) también en los hospitales sucedía igual problema, una vez les enseñé que la DPT se debe inyectar como si fuera penicilina, algunos de los presentes de esta clínica presentan eritema en los brazos (por el contenido de aluminio de las vacunas), pero nunca abscesos. (24)

REACCIONES INDESEABLES

En marzo de 1979 el departamento de Salud de Tennessee, reportó al centro de control de enfermedades que muertes súbitas e inesperadas ocurrieron desde noviembre 1978 que habían sido vacunados en un período de 24 horas antes de la muerte, las cuatro muertes fueron clasificadas como síndrome de muerte súbita del infante. Todos habían recibido la vacuna DPT y polio oral, los resultados revelaron que 73 muertes súbitas (SIDS) período de control y 83 muertes súbitas período de estudio, pero se excluyeron aquellos que tenían menos de seis semanas los cuales murieron antes de ser vacunados, quedando cuarenticinco casos de muerte súbita del grupo control y cincuenta y cinco del grupo estudio. Los niños murieron dentro de los primeros 7 días de la vacuna en el grupo de estudio comparado con 3 niños del grupo de control, nueve niños del grupo de estudio recibieron la vacuna del lote sospechoso y de estos cuatro murieron en las primeras 24 horas, la historia de vacunación previa al síndrome de muerte súbita no fue significativamente, el lote sospechoso fue revisado por el Bureau Of Biológicas el cual fue aceptable.

La duda existía en relación entre las muertes súbitas y

la DPT del otro lote, pero ningún reporte nacional (USA), ni estudios realizados demostraron que existiera asociación el lote fue retirado de Tennessee pero en otros estados se usó sin ninguna asociación con muerte súbita. (25)

Ferry y colaboradores realizaron un estudio sobre reacciones a las vacunas DPT y DT, recomiendan administrar a los niños la vacuna DT en lugar de primera DPT, como lo es: Historia Familiar de Convulsiones?, antecedentes de convulsiones en el niño u otro problema neurológico en el niño o la familia, no sólo estas son contraindicaciones de poner la vacuna Pertusis según el personal paramédico hx de alergias y problemas tópicos. Por lo menos en la capital de Australia a muchos niños se le ha administrado DT en vez de CDT cuando tienen rash, seborrea o eczema infantil, hay mayor riesgo de exacerbalos con CDT que con DT según enfermería pero no se ha comprobado. (11)

La incidencia de convulsiones después de inmunizaciones con DPT en 2,766, con antecedentes de convulsiones durante los primeros 7 años de vida, 39 niños (1.4%) tuvieron una convulsión en las 2 primeras semanas de inmunización, en general las convulsiones ocurrieron en 2 primeros días de inmunización con DPT, estas fueron generalizadas y tónico-clónicas de una sola vez con una duración menor de 20', al momento de las convulsiones todos los niños tuvieron menos 1 tuvo fiebre. (9)

Antes de la vacunación la que fue seguida por una convulsión el 31% de los 39 niños tuvieron una historia familiar o personal de convulsiones febriles. 50% de los niños tuvieron

una convulsión en las primeras 48 horas de vacunación con DPT, algunas consideran que la convulsión puede ser secundaria al mismo proceso febril inducida por la vacuna, una elevación en la concentración plasmática de insulina ha sido documentada en un pequeño número de niños después de DPT de inmunización. Podría causar a algunos niños Hipoglucemia después de la administración con DPT por lo tanto algunos médicos deben de administrar antipiréticos y de jugos de naranja o dulces en pocas horas después de la administración de la inyección. (19)

IV. MATERIALES Y METODOS

Este estudio se efectuó en el Departamento de Pediatría del Hospital del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social y en el Laboratorio Multidisciplinario de Fase de la Facultad de Medicina de la Universidad de San Carlos durante los meses de -- abril a julio de 1984.

Se tomó una muestra consecutiva de 1,00 menores de 2 años a quienes se les practicó una encuesta clínico-epidemiológica, investigando:

- 1) Antecedente de Inmunización con 3 dosis de DPT
- 2) Evaluación del estado nutricional
- 3) Antecedente de enfermedades infecciosas.

A todos los sujetos de la investigación se les extrajo 1cc. de sangre venosa la cual se depositó en un frasco sin anticoagulante, cuando el suero se separó, este fue conservado a -70°C hasta el momento de su análisis para evitar variables no controlables.

La determinación de anticuerpos se hizo mediante la técnica de Hemaglutinación Pasiva. (2) (3) (5)

TECNICA DE HEMAGLUTINACION PASIVA

Se deberá de obtener 25 cc de glóbulos rojos de Carneiro los cuales se deberán de depositar en 25 cc. de solución de Alsever, luego se conservarán en la refrigeradora por espacio de dos días, pasados dos días podrán ser utilizados. (7)

- 1) A 3 ml de la suspensión de glóbulos rojos agregar 3 ml de S/Salina, mezclar por inversión y centrifugar por 5'. Luego resuspender las células en 6 ml de S/Salina, mezclar y centrifugar 5' 2 veces. Aspirar el supernadante con pipeta de pasteur. (Utilizar pipetas estériles)
- 2) A 20 ml de Buffer Fosfato Ph 7.2 agregar 0.25 ml de células empacadas, mezclar con aplicador.
- 3) A 3 ml de la suspensión de las células del paso "2" agregar 3 ml de ácido Tánico el cual se deberá diluir en (0.1 ml de 1% + 20 ml de S/Salina), luego mezclarlos por inversión e incubar a 37°C en baño de María durante 10'
- 4) Centrifugar la suspensión 5', decantar el supernadante, resuspender las células en 3 ml de buffer salino Ph 7.2 mezclar con pipeta de pasteur, centrifugar 5' y resuspender de nuevo en 3 ml de buffer fosfato Ph 7.2.
- 5) Para cubrir las células con el antígeno:
 4 ml de Buffer salino Ph 6.4 agregar
 1 ml de toxoide diftérico fluido (Diluido 1:10)
 1 ml de la suspensión de glóbulos rojos del paso 4
 Para una placa de 96 pozos utilizar 8 tubos
 4 con células sensibilizadas
 4 con células con solución salina
 Luego mezclar con aplicador, incubar a temperatura ambiente por 10'
- 6) Para preparar el control substituir el toxoide diftérico por S/salina (1ml)

- 7) Centrifugar los tubos 5', decantar el supernadante, resuspender las células en 2 ml S/Salina con 1% de suero de conejo normal.
- 8) Resuspender las células en 1 ml de salino con 1% de suero de conejo normal.
- 9) Para hacer las diluciones del suero, usar la placa en forma de U luego agregar 1 gota del suero del paciente (0.05) más 1 gota de PBS 7.2(0.05) aplicar los dilutores de Katsi, luego 1 gota de (0.25ml) de células de carnero sensibilizadas con el antígeno. Mezclar por rotación.
- 10) Dejar a temperatura ambiente y leer a las 3 y 24 horas.

Los resultados se registran en base en el patrón de la aglutinación, los cuales se interpretan así:

- 1) La aglutinación positiva está indicada por un revestimiento rojo, granular y difuso de la concavidad del pozo.
- 2) La ausencia de aglutinación está indicada por la formación de un botón compacto en el fondo del pozo, será negativa. (2) (3) (5)

CUADRO No. 1

DISTRIBUCION POR EDAD Y SEXO DE LA MUESTRA ESTUDIADA EN LA CONSULTA EXTERNA DEL DEPTO. DE PEDIATRIA DEL IGSS.

EDAD/MESES	SEXO		TOTAL
	MASCULINO	FEMENINO	
6 - 11	29	24	53
12 - 15	15	7	22
16 - 19	12	13	25
TOTAL	56	44	100

En este cuadro se puede observar, la distribución del total de la muestra, que fué de 100 pacientes, comprendidos entre las edades de 6 a 19 meses, correspondiendo un total de 56 casos al sexo masculino y 44 al femenino.

CUADRO No. 2

RELACION DEL NUMERO DE POSITIVIDAD DE TITULOS DE ANTICUERPOS ANTI-DIFTERIA, DISTRIBUIDOS POR GRUPOS ETAREOS (AMBOS SEXOS)

EDAD/MESES	POSITIVOS	NEGATIVOS	TOTAL
6 - 11	42 (70%)	12 (30%)	54
12 - 15	19 (90.45%)	2 (8.45%)	21
16 - 19	22 (88%)	3 (12%)	25
TOTAL	83 (83%)	17 (17%)	100

En este cuadro se puede apreciar la relación del número y porcentaje de pacientes que oscilaron entre los títulos de anticuerpos anti-difteria de 1:8 considerándose como título protector.

La relación por grupos etáreos se describe así: de 100 niños estudiados el 83% presentaron títulos positivos de anti-difteria, correspondiendo el 17% a pacientes que no presentan títulos de 1:8.

Los porcentajes fueron calculados por grupo de anticuerpos y sobre el total de la muestra que son 100 pacientes.

CUADRO No. 3

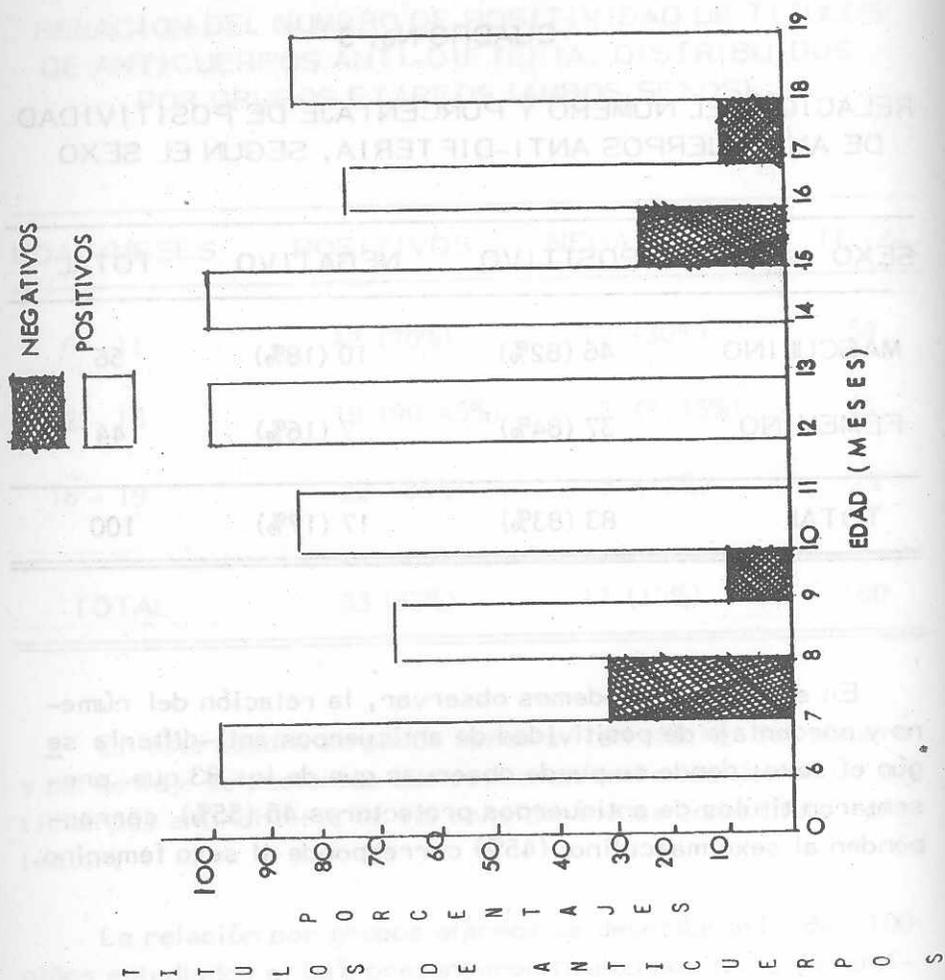
RELACION DEL NUMERO Y PORCENTAJE DE POSITIVIDAD DE ANTICUERPOS ANTI-DIFTERIA, SEGUN EL SEXO

SEXO	POSITIVO	NEGATIVO	TOTAL
MASCULINO	46 (82%)	10 (18%)	56
FEMENINO	37 (84%)	7 (16%)	44
TOTAL	83 (83%)	17 (17%)	100

En este cuadro podemos observar, la relación del número y porcentaje de positividad de anticuerpos anti-difteria según el sexo, donde se puede observar que de los 83 que presentaron títulos de anticuerpos protectores 46 (55%) corresponden al sexo masculino; (45%) corresponde al sexo femenino.

GRAFICA No. 1

GRAFICA QUE RELACIONA EL PORCENTAJE DE POSITIVIDAD DE TITULOS DE ANTICUERPOS ANTI-DIFTERIA, CON LA EDAD.



En esta gráfica, se puede observar la relación del porcentaje de positividad de títulos de anticuerpos anti-difteria, en los diferentes grupos etáreos; haciendo notar uniformidad de su distribución en las diferentes edades.

VI. ANALISIS Y DISCUSION DE RESULTADOS

En este trabajo de tesis puede observarse que el 83% de los niños menores de 2 años, presentaron títulos de anticuerpos anti-difteria y que el 17% de estos niños no presentan títulos protectores. La protección que confiere la vacunación completa (5 dosis) es de un 95%. (27)

Se considera que el 83% encontrado está dentro de los límites de protección de las 3 dosis de la vacuna.

En relación al Cuadro No. 1, se tomaron niños de 6 a 19 meses y de ambos sexos, en los niños de 6 meses se tomó en cuenta que tuvieran como mínimo 1 mes después de la última dosis de DPT, encontrándose que el mayor número de estos niños correspondieron a las edades de 6-11 meses para hacer un total de 29 casos, correspondiendo al sexo masculino.

En el grupo etáreo se puede observar que de los 42 casos de niños comprendidos entre los 6 - 11 meses el 70% fueron positivos, mientras que el 12 (30%) no presentaron títulos protectores de 1:8.

De los 21 casos de niños comprendidos entre los 12-15 meses el 19 (90.45) presentaron títulos de anticuerpos positivos, mientras que el 2 (8.5) no tuvieron títulos de anticuerpos protectores de 1:8.

De los 25 casos de niños comprendidos entre los 16-19 - el 22 (88%) presentaron títulos de anticuerpos positivos, mientras que el 3 (12%) no presentaron títulos protectores de 1:8.

En relación al Cuadro No. 3, estos niños fueron tomados en forma consecutiva y al azar, de los 100 niños tomados 56 - correspondieron al sexo masculino, distribuido así; 46 (82%) tuvieron títulos protectores de 1:8 y 10 (18%) no presentaron títulos, para el sexo femenino correspondieron 44 casos de - los cuales el 37 (84%) tuvieron títulos positivos y el 7 (16%) - no presentaron títulos.

La gráfica No. 1, que relaciona el porcentaje de positividad de títulos de anticuerpos anti-difteria, en los diferentes grupos etáreos haciendo notar uniformidad de su distribución en las diferentes edades, encontrándose que el mayor porcentaje se encuentra entre las edades de 12-15.

Los porcentajes fueron calculados, por grupo etáreo y sobre la totalidad de la muestra que presenta 100 niños, tomando en cuenta que se tomó como título protector la dilución. 1:8.

VII. CONCLUSIONES

1. Las edades de los niños estudiados fue de 6 a 9 meses, - de ambos sexos, con 1 mes después de la 3 dosis de - - DPT, encontrándose un 83% con títulos protectores.
2. La protección que confiere la vacunación completa con DPT (5 dosis) es de un 95% (27), se considera, que el 83% encontrado está dentro de los límites que se esperaba con protección de las 3 dosis de la vacuna.
3. En estos niños estudiados, el estado de salud fue sano, basado en la utilización de las curvas del McHs como un indicador del estado nutricional en el que se les determinó el peso-talla peso-edad. (15)

VIII. RECOMENDACIONES

1. Completar la vacunación con sus dos respectivos refuerzos, en estos niños, principalmente en los 17 (17%) a quienes no se les observó títulos de anticuerpos protectores 1:8 . (2)
2. Recomendar a los pediatras y personal, encargado de los programas de vacunación sobre la importancia de completar los refuerzos.
3. Establecer programas de adiestramiento al personal de enfermería en relación al manejo de la vacuna y en la administración de las respectivas dosis.
4. Realizar una nueva evaluación de niveles de anticuerpos anti-difteria en estos 100 niños, en cuánto tengan sus dos respectivos refuerzos de DPT.
5. Realizar más evaluaciones de niveles de anticuerpos para conocer el grado de inmunidad y cobertura logrado por las demás vacunaciones, tales como (Tétanos, Pertusis, Polio y Sarampión).

IX. RESUMEN

Las enfermedades infecciosas siguen siendo la principal causa de morbi-mortalidad en nuestro medio, entre estas, las enfermedades infecciosas prevenibles de la infancia, tienen aún, una alta incidencia.

En Guatemala la difteria era una enfermedad que hace unos 30 años era relativamente frecuente y muy grave. (23)

Con fines de disminuir la frecuencia de estas enfermedades, actualmente se establecen campañas de vacunación a nivel nacional y programas en algunas Instituciones, donde se da la inmunización contra la DPT (Difteria, Tétanos y Pertusis), Polio y Sarampión, no conociéndose exactamente la efectividad de dichas campañas y programas.

Esta investigación presenta los resultados de 100 niños de 6 a 19 meses de edad, con antecedente de inmunización 3 dosis con DPT, a quienes se les determinó, los anticuerpos séricos contra la toxina diftérica, mediante la técnica de Hemaglutinación Pasiva. (2) (3) (5)

Se observó que el 83% de estos niños presentaron título de 1:8 el cual se considera como título protector. (2) (3) (5)

Este trabajo de investigación se llevó a cabo, durante los meses de abril a julio de 1984. Realizándose en la consulta externa del Departamento de Pediatría del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social y en el Laboratorio Multidisciplinario - de Fase II de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala.

X. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Audibert, F. et al. Successful immunization with a totally synthetic diphtheria vaccine. Proc Natl Acad Sci USA 1982 Aug 25; 79(26):5042-5045
2. Barret, J. T. Hemaglutinación pasiva. En su: Inmunología. 2a. ed. México, Interamericana, 1972. 575p. (pp. 126-129)
3. Chase, W. Hemagglutination pasive. In his: Methods in Immunology and immunochemistry. 2nd. ed. New York, Broadway, 1971. t.3 (pp. 128-132)
4. Cormick, W. et al. Level of immunization to diphtheria in Australian communities. Med J Aust 1983 Mar 28; 2(12):500-501
5. Campbell, D.H. Hemagglutination passive. In his: Methods in immunology. 2nd. ed. New York, Broadway, 1964. 515p. (pp. 161-164)
6. Cody, C. et al. Nature and rates of adverse reactions with DPT and DT immunizations in infants and children. J Pediatr 1981 Nov; 68(5):650-658
7. Campbell, D.H. Alsever's solution. In his: Methods in Immunology. 2nd. ed. New York, Broadway, 1964. 515p. (pp. 244)
8. Crossley, K. et al. Tetanus and diphtheria immunity in urban Minnesota adults. JAMA 1979 Nov 23; 242(21): 2298-2300

9. Deborahg, G. et al. Seizures following childhood immunizations. *J Pediatr* 1983 Jan; 102(1):14-18
10. Figueras, J. et al. Esquema actual de vacunaciones. - *Archivos de Pediatría (Barcelona)* 1980 Agosto; 31 (7):403-408
11. Ferry, B. J. et al. Reactions to DPT and DT vaccines. *Med J Aust* 1983 Apr 14; 282(4):405
12. Fulginitti, V. et al. Pertussis disease vaccine and controversy. *JAMA* 1984 Jan 19; 251(2):249
13. Geoffrey, E.R. Toxoides diftérico y tetánico. *Salud Pública de México* 1979 may-jun; 21(3):607-629
14. Guatemala. Universidad de San Carlos. Facultad de Ciencias Médicas. Fase II. Programa ampliado de inmunizaciones. 1984. s.p. (Mimeografiado)
15. Hamill, P. et al. Physical growth national center for health statistics percentiles. *Am J Clin Nutr* 1979 Mar; 287(8):607-629
16. Jawest, E. y J. Melnick. *Corinobacterias*. En su: *Microbiología Médica*. 8a. ed. México, Interamericana, 1979. 576p. (pp. 227-231)
17. Krup, M. y M. Chatton. Pruebas para anticuerpos. En su: *Diagnóstico clínico y tratamiento*. 16a. ed. México, Interamericana, 1981. 1337p. (pp. 1196)

18. Krugman, S. Difteria. En su: *Tratado de enfermedades infectocontagiosas*. 4a. ed. México, Interamericana, 1980. t.1 (pp. 68-71)
19. Lanford, D. A comparative clinical study of adsorbed tetanus vaccines and adult-type tetanus, diphtheria vaccine. *J Hyg (Lond)* 1982 Jan; 89(3):513-562
20. Medina García, Adrián. Estudios iniciales para el desarrollo de procesos en la producción de vacunas por cultivo agitado. *Salud Pública de México* 1981 nov-dic; 23(6):555-562
21. Nelson, E. W. Difteria. En su: *Tratado de pediatría*. - 7a. ed. Barcelona, Salvat, 1980. t.1 (pp. 623-626)
22. Ordoñez Palacios, Marco Tulio. Difteria; revisión de 45 casos presentados en el Hospital Infantil de María Teresa. Tesis (Médico-Cirujano)-Universidad de San Carlos, Facultad de Ciencias Médicas. Guatemala, 1977. 61p.
23. Palmer, S. et al. Immunizations of adults during and outbreak of diphtheria. *Br Med J* 1983 Feb 19; 286 (6365):624-625
24. Rogers, B. et al. DPT vaccines injection technique. *Am J Dis Child* 1982 Oct; 136(10):953
25. Rogers, B. et al. Diphtheria-tetanus-pertussis vaccinations and sudden infant deaths in Tennessee. *J Pediatr* 1982 Sept; 102(3):419-412

26. Sodeman, W. Propiedades patógenas de microorganismos invasores. En su: Fisiopatología clínica. 5a. ed. México, Interamericana, 1978. 952p. (pp. 437-438)
27. Wiesmann, E. Profilaxis contra la difteria. Berna, Instituto Suizo de sueroterapia y vacunación, 1980. 94p.

no Bo
Esquivelas

Universidad de San Carlos de Guatemala
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS
OPCA — UNIDAD DE DOCUMENTACION

CENTRO DE INVESTIGACIONES DE LAS CIENCIAS

DE LA SALUD

(CICS)

Carmen Villagrán de Tercero
Dra. Carmen Villagrán de Tercero — Dra. Carmen Villagrán de Tercero
MEDICO Y CIRUJANO
Colegiado 5177

ORME:

Carlos Mayorga
Dr. Carlos Mayorga
ASESOR.
Dr. CARLOS ANTONIO MAYORGA RUIZ
COLEGIADO N. 1524 PEDIATRIA

BADO:

Francisco Pineda
DIRECTOR DEL CICS



SATISFECHO:

Mario Pinto Mansilla
Dr. Mario Pinto Mansilla
REVISOR. Mario Roberto Pinto M.
MEDICO Y CIRUJANO
COLEGIADO N. 1781

IMPRIMASE:

Mario René Moreno Cambara
Dr. Mario René Moreno Cambara
DECANO
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS.

Guatemala, *20* de *agosto* de 1984
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS
U.S.C.G.
DECANO
Dr. Mario René Moreno Cambara
GUATEMALA

conceptos expresados en este trabajo
responsabilidad únicamente del Autor.
(Decreto de Tesis, Artículo 23).