

Hospital Pediátrico Universitario "William Soler"

Prevención de las infecciones respiratorias agudas. Presente y futuro

[Prof. Dr. Roberto Razón Behar¹](#)

Resumen

Las infecciones respiratorias agudas (IRA), son las causas más frecuentes de morbilidad en el mundo y de elevada mortalidad particularmente en los países en desarrollo. Los virus son los agentes etiológicos más frecuentes. Los virus influenza a y b, y el virus sincitial respiratorio (VSR) son los más importantes por la severidad de la enfermedad y por la alta transmisibilidad. Las bacterias, principalmente el *Streptococcus pneumoniae* (neumococo), y el *Haemophilus influenzae* tipo B (Hib), son las causas más frecuentes de neumonías adquiridas en la comunidad. Las estrategias generales en la prevención y en el tratamiento se basan en: evaluar sistemáticamente los conocimientos existentes acerca de las IRA, divulgarlos y aplicarlos, desarrollar una guía nacional para las indicaciones de los antibióticos, aplicar las vacunas existentes: DPT, triple viral (SRP), anti-Hi, incrementar la inmunización contra el neumococo y los virus influenza, particularmente en grupos de riesgo y desarrollar y evaluar nuevas vacunas contra el VSR, *Haemophilus influenzae* no serotificables, *Bordetella pertussis* y otros agentes infecciosos que afectan el aparato respiratorio. Se realiza una revisión de nuevos agentes y drogas antivirales, así como del desarrollo presente y futuro de las inmunizaciones contra los principales virus y bacterias, que causan infecciones respiratorias agudas.

DeCS: INFECCIONES DEL TRACTO RESPIRATORIO/ inmunología; INFECCIONES DEL TRACTO RESPIRATORIO/prevención & control; VIRUS DE LA INFLUENZA A / inmunología; VIRUS DE LA INFLUENZA B/ inmunología; VACUNA/ use therapeutic; NIÑO

Las infecciones respiratorias agudas (IRA), son las causas más frecuentes de morbilidad en el mundo y de elevada mortalidad particularmente en los países en desarrollo.

Los agentes etiológicos más frecuentes de las IRA, son los virus, de los cuales los virus influenza A y B, y el virus sincitial respiratorio (VSR) son los más importantes por la severidad de la enfermedad y por la alta transmisibilidad.

La influenza afecta entre el 10 y 20 % de la población mundial cada año, y es la sexta causa de muerte en el mundo, particularmente en pacientes con enfermedades crónicas y en ancianos.

Los agentes bacterianos, principalmente el *Streptococcus pneumoniae* (Neumococo), y el *Haemophilus influenzae* tipo B (Hib), son las causas más frecuentes de neumonías adquiridas en la comunidad.

Más de 4 millones de niños menores de 5 años, mueren por IRA todos los años; una gran parte de ellos en el mundo en vías de desarrollo. La causa de la mayoría de estas muertes es la neumonía.

Las neumonías no asociadas con el sarampión producen el 70 % de estas muertes; las neumonías pos-sarampión el 15 %; la tos ferina el 10 % y; los síndromes de bronquiolitis y croup el 5 %.

Muchas de esas muertes pudieran evitarse si se utilizase el régimen de tratamiento estandarizado de antibióticos y la prevención mediante vacunas contra el sarampión y tos ferina (evitaría 1 millón de muertes); vacuna conjugada contra el Hib (reduciría el 4 % de las muertes); vacuna conjugada contra el Neumococo (reduciría el 10 % de las muertes).

En los países desarrollados el Neumococo es una causa frecuente de neumonía fatal, a pesar de que existe una guía efectiva para el tratamiento antibiótico y vacunas conjugadas y no conjugadas contra el Neumococo.

El costo del tratamiento de las IRA es elevado, por pérdidas económicas (ausentismo laboral) y gastos en medicamentos, hospitalizaciones, etc. En el 75 % de las IRA se prescriben antibióticos y en la mayoría de las veces son innecesarios, lo que incrementa los costos y la resistencia bacteriana. Además en el mundo se malgastan todos los años 8 billones de dólares en drogas utilizadas para tratar los síntomas de las IRA, las cuales tienen poco o ningún efecto.

Es por lo tanto necesario desarrollar estrategias generales para evaluar sistemáticamente los conocimientos existentes acerca de las IRA, divulgarlos y aplicarlos en la prevención y tratamiento; desarrollar una guía racional para las indicaciones de los antibióticos; aplicar las vacunas existentes: DPT, triple viral (SRP), anti-Hib e incrementar la inmunización contra el Neumococo y los virus influenza, particularmente en los grupos de riesgo, y desarrollar y evaluar nuevas vacunas contra el VSR, *Haemophilus influenzae* no serotificables, *Bordetella pertussis* y otros agentes infecciosos que causan IRA. 1-6

Virus influenza

Virus A: Pandemias que afectan a humanos y aves Antígenos de superficie: Hemaglutinina: H1, H2, H3 y Neuraminidasa: N1, N2.
Virus B: Epidemias locales

Las cepas y las vacunas varían cada año y se denominan de acuerdo con el origen, número de cultivo y año de identificación. Ej: A/ Hong Kong 1/68 (H3N2).

Prevención 7-14

Inmunización: Particularmente en grupos de riesgo. Es la mejor medida preventiva. Eficacia en adultos sanos entre 70 y 80 %.

Virus completos inactivados

La vacuna trivalente recomendada por la OMS para la temporada 2000/2001. Influenza A: A/Moscú/10/99 (H3N2); A/Nueva Caledonia/20 /99 (H1N1).
Influenza B/Beijing/184/93.

Fragmentos virales

Antígenos de superficie y proteínas capsulares.
Subunidades:
Antígenos de superficie purificados.

Virus vivos atenuados (cold-adapted)

Vía intranasal por *spray*. Mejor inmunidad local y sistémica. Alto grado de efectividad en niños.

Efectos secundarios

Son más frecuentes con las vacunas de virus completos.
Locales en el 10 %: dolor, edema, eritema en el sitio de la inyección.
Generales: malestar, mialgias, fiebre o anorexia en el 2 al 5 %.

Inhibidores de la proteína M2

Amantidina y rimantidina

Inhiben la replicación de los virus influenza A. Se han reportado pobre tolerancia y resistencia viral a estas drogas.
Efectos adversos de la amantidina sobre el sistema nervioso central.

Nuevas drogas antivirales en desarrollo

Inhibidores de la fusión virus-célula, inhibidores de la transcriptasa de RNA y endonucleasa e inhibidores de la neuraminidasa.
Son las más prometedoras. Efectivas contra los virus influenza A y B.
Son preventivas y curativas aplicadas en las primeras 48 horas de la enfermedad. Los síntomas duran de 1 a 3 días. La severidad y las complicaciones asociadas se reducen.
Zanamivir: Viro-estática. Evita liberación de nuevos virus de las células infectadas. No induce resistencia. Eficacia y tolerancia excelente.
Precauciones en los asmáticos: puede producir broncoespasmo.
Vía por inhalación o intranasal. Dosis: 10 mg/ 2 veces/ día/ 5 días.
Oseltamivir prodroga oral que se convierte en GS4071

Mantiene altas concentraciones en plasma y, difunde a todos los tejidos con inclusión de las mucosas de las vías respiratorias altas y bajas.

Efectos secundarios: náuseas y vómitos transitorios.

Virus sincitial respiratorio

Las estrategias en la prevención y manejo de las infecciones por el virus sincitial respiratorio son las siguientes. 7,15-23

Inmunoglobulina hiperinmune (RSV-Ig IV)

Se utiliza en los menores de 2 años en riesgo: displasia pulmonar, enfermedad pulmonar crónica, etc. No se recomienda en lactantes con cardiopatías congénitas cianóticas (asociación a eventos adversos). Si el niño nace antes de las 28 semanas, profilaxis hasta el año de edad; si nace entre 29 y 32 semanas, hasta los 6 meses.

Dosis 750 mg/kg de peso corporal (15 cc/kg)/mes. Infusión EV (4 horas).

Efectos secundarios ligeros: fiebre, sobrehidratación, disminución de la saturación de oxígeno.

Anticuerpos monoclonales y policlonales

Anticuerpo monoclonal de VSR humanizado (Palivizumab) contra las proteínas de fusión del VSR.

Inmunoprofilaxis en niños pequeños con riesgo de infección severa.

Dosis 15 mg/kg de peso corporal/mes IM (durante 5 meses consecutivos). No efectos secundarios.

Ribavirina

Solamente indicada en grupos seleccionados de pacientes con riesgo, particularmente en niños con inmunodeficiencia celular. Su uso en los últimos años ha disminuido. Muchos autores no justifican indicación. Puede causar broncoespasmo severo y broncoespasmo a largo plazo, y agravar la evolución clínica de la enfermedad.

Candidatos de vacunas

La mayoría están en fase de cultivos y pocas en modelos de animales. La variabilidad antigénica y genética del virus de una epidemia a otra, deberá tenerse en cuenta en la estrategia de desarrollar vacunas que comprendan ambos grupos antigénicos y las evoluciones moleculares virales.

Vacunas de subunidades parenterales

Puede ser la mejor forma de vacunación para niños seropositivos y para adultos. Poca inmunogénesis en presencia de anticuerpos maternos. Solamente inducen inmunidad parenteral. Existe un protocolo diseñado para proteger neonatos por anticuerpos maternos.

a) Vacuna recombinante BBG2N.

Es inmunogénica y aumenta la eficiencia protectora de anticuerpos

séricos en ratones.

b) Vacuna PFP-2

Inhibidores de fusión de membrana

a) VP-14637

Compuesto de bajo peso molecular que inhibe la replicación viral. En experimentación fase I.

b) IC50 < 50 nM

Inhibe el paso siguiente en la infección después de la adsorción, lo que sugiere que "el blanco" es la fusión.

Vacunas de virus vivos atenuados

Se reemplazan algunos fragmentos de las glicoproteínas F y G, tanto de los grupos A y B. Inducen inmunidad local y circulante. Infechan e inmunizan en presencia de anticuerpos maternos. Pueden aplicarse múltiples dosis. No predisponen a complicaciones por la infección natural.

a) .-cpts-248/408

Fase I en niños. Inmunogénica por vía intranasal en niños seronegativos. El 71 % de los lactantes presentaron congestión nasal posvacunal. Recomiendan utilizar este candidato de vacuna con mutaciones atenuadas adicionales.

Virus parainfluenza

Los virus PIV tipos 1, 2 y 3 están implicados en IRA bajas, particularmente el PIV-3. Los 3 grupos están asociados al croup en niños preescolares.

El virus PIV-3 es un patógeno importante en niños pequeños. Después del VSR, es la segunda causa de enfermedad grave del tracto respiratorio inferior en lactantes. 7,24,26

Vacunas en desarrollo:

Candidatos de subunidades purificadas de parainfluenza tipo 3. Protección a lactantes por inmunización materna.

Vacuna recombinante humana parainfluenza 3 (hPIV3).
Vacuna parainfluenza tipo 3 bovina atenuada (bPIV3).
Por vía nasal. Se está evaluando para proteger contra PIV3 humano.
Vacunas para otros serotipos de parainfluenza.
En estudio.

Adenovirus

Desde 1979 a 1995 se aplicaron vacunas contra los adenovirus 4 y 7 en reclutas militares por temporadas o anuales.

Posteriormente se suspendió su producción por razones económicas.
Se están utilizando adenovirus como vectores para enviar otras vacunas o material genético a las superficies mucosas. 27,28

Rinovirus

En estudio moléculas solubles quiméricas ICAM-1-IgA.
En experimentación agentes anti-RV: tremacamra intranasal, Ag7088 intranasal, pleconaril oral 7,29

Vacunas del futuro

Se están desarrollando por ingeniería genética. Vacunas de plásmidos de DNA, que codifican el gen para el antígeno en cuestión y mediante vehículos de liposomas pueden ser introducidos por vía nasal, dentro de las células del hospedero, y producir antígenos protectores específicos, con una respuesta de citoquinas, que inducen una protección inmunitaria celular y humoral para diferentes patógenos.

Vacunas de RNA alfa virus recombinantes, contra el influenza A y el VSR, las cuales se replican en el citoplasma de las células transinfectadas. Las vacunas de virus vivas de cepas atenuadas para el influenza A y el VSR que pudieran inducir inmunidad protectora a través de la replicación localizada en la nasofaringe, pudieran ser aplicadas muy pronto para uso rutinario. 7,30-32

Streptococcus pneumoniae

Las enfermedades neumocócicas son un gran problema de salud en el mundo. 7,33,35

Es la causa del 25 al 30 % de las neumonías. Más de un millón de niños mueren todos los años por enfermedades neumocócicas, la mayoría en países en desarrollo.

En países desarrollados, los ancianos tienen la mayor carga de la enfermedad. El SIDA, la drepanocitemia, y otros fallos crónicos en diferentes órganos, aumentan el riesgo.

El neumococo está rodeado de una capa de polisacáridos. Diferencias en esta composición, permiten la diferenciación serológica de 90 tipos capsulares, algunos de los cuales están asociados a enfermedades invasivas: neumonía, meningitis y bacteriemia febril, y a enfermedades no invasivas: otitis media aguda, sinusitis y bronquitis.

Producen toxinas como la neumolisina, sustancia productora de púrpura, neuraminidasa y penicilinasa. La resistencia a los antibióticos es un problema creciente en la actualidad.

Desde 1983 se utiliza la vacuna no conjugada de 23 serotipos de polisacáridos, responsables del 80 % de las infecciones severas; protege en 60 al 70 %, particularmente en ancianos y niños mayores de 2 años.

Veintitrés serotipos: 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12

F, 14, 15B, 17F, 18C, 19^a, 19F, 20, 22F, 23F, 33F.

Dosis: Una inicial IM y otra última a los 5 años de la primera.

Efectos secundarios: De tipo leve o moderado y de predominio local: 50 % eritema, edema y dolor en el sitio de la inyección. La fiebre, mialgias o reacciones severas locales son raras.

Desde febrero del 2000 se utiliza una vacuna conjugada que contiene 7 serotipos: 4, 9V, 14, 19F, 23F, 18C. Está conjugada con una proteína mutante no tóxica de difteria: CRM 197.

Eficaz en los niños menores de 2 años y en los niños entre 2 y 5 años en los que exista algún factor de riesgo para la enfermedad neumocócica.

Eficacia del 93 al 100 % para los 7 serotipos y del 89,1 % para todos. Reduce del 40 al 50 % de los portadores. En niños menores de 2 años con episodios de otitis media recurrente, tienen generalmente una respuesta deficiente de anticuerpos IgG2 a los antígenos polisacáridos, particularmente para los serotipos 6B, 9V, 19F y 23F; por lo que se recomienda inicialmente la vacuna conjugada, y una dosis de refuerzo a los 6 meses con la vacuna no conjugada, que eleva sustancialmente los títulos de IgG2.

Haemophilus influenzae (Hi)

El Hi, es flora comensal del tracto respiratorio superior.

El portador es común: En preescolares y escolares del 3 al 5 %.

En lactantes y adultos infrecuente.

El *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) encapsulado (tabla 1), es patógeno, y causa infecciones sistémicas con peligro para la vida: 70 % de los casos por vía hemática, particularmente en el niño menor de 2 años.

Portador de Hib. Infección invasiva:

- Directa.
- Epiglotitis.
- Neumonía.
- Bacteriémica.
- Meningitis.
- Celulitis.
- Artritis.

Vacunas anti-Hib7,36-38

Polisacárido capsular.

No es efectiva en menores de 18 meses.

No estimula la memoria inmunológica mediada por linfocitos T.

No induce altos niveles de anticuerpos.

Polisacárido capsular unido a proteínas antigénicas de toxoide tetánico o diftérico.

Idea planteada desde 1929.

La cápsula es un fosfodiéster unido a un polímero de ribosil ribitol (PRP).

Estimula la memoria antigénica

Cuando se administra a lactantes en series primarias de multidosis, generan altos niveles de anticuerpos.

Efectividad entre el 89 y 97 %.

Puede utilizarse cualquier tipo de vacuna Hib en las dosis subsiguientes a la primera o en la reactivación.

Se han aprobado vacunas combinadas:

Hib - DPT, Hib - HBV, y otras.

Se puede administrar simultáneamente con otras vacunas.

Tipos de vacunas Hib

PRP - D proteína portadora: Toxoide diftérico.

PRP - T proteína portadora: Toxoide tetánico.

PRP - OMP proteína portadora: Complejo proteico de membrana externa de *Neisseria meningitidis* B.

HibOC proteína portadora: Mutante no tóxico de proteína de toxina diftérica.

Proteínas portadoras

No pueden ser consideradas inmunogénicas por sí solas.

No inducen suficientes anticuerpos efectivos (no reemplazan la vacunación con DPT u otra).

Una vacunación previa con DPT ayuda a estimular una respuesta mayor antipolisacárido capsular Hib, después de la vacunación con PRP-D, PRP-T ó HbOC.

La reexposición al antígeno conjugado actúa como reactivación. En el caso de la HbOC, la reexposición frecuente a distintos *Corynebacterium*, actúa como "booster".

Reacciones adversas

No son frecuentes.

Enrojecimiento, inflamación o dolor en el sitio de la inyección en el 5 al 30 % de los casos en las primeras 24 horas. Reacciones sistémicas raras. Contraindicaciones: Anafilaxia posterior a una dosis anterior.

Otras recomendaciones

Comenzar la vacunación a los 2 meses (dosis 0,5 mL IM)

Vacunar a menores de 5 años que asistan a instituciones infantiles.

Vacunar a mayores de 5 años con riesgo de enfermedad invasiva: esplenectomizados, leucemia, drepanocitemia, infección por HIV, etc.

Los niños recuperados de enfermedad invasiva por Hib, deben vacunarse. El esquema recomendado en la HibOC es el siguiente: (de acuerdo con la edad al aplicar la primera dosis). En niños de 2-6 meses, 3 dosis con 2 meses de intervalo y dosis de refuerzo a los 12-15 meses. En los niños de 7-11 meses 2 dosis con 2 meses de intervalo y dosis de refuerzo a 12-18 meses. En niños de 12-14 meses una primera dosis y a los 2 meses la segunda. En niños de 15-59 meses y mayores, una sola dosis.

Haemophilus influenzae no tipificables (no encapsulados)

Estos agentes son causa importante de la otitis media aguda. La utilización de una vacuna contra estos gérmenes está cercana. Se han encontrado 2 proteínas "blanco" en estos microorganismos: moléculas de adherencia (adhesinas): HMW1 y HMW2, en el 75 % de las cepas. En el 25 % de las cepas que no tienen estas moléculas, se encuentra otra proteína denominada adhesina del *Haemophilus influenzae* (HIA). Las vacunas que contengan esas 3 proteínas tienen la potencialidad de prevenir el 95 % de las cepas de *Haemophilus influenzae* no tipificables. 7,39

Bacteria gram negativa que causa la tos ferina.

Componentes de la bacteria asociados a la enfermedad:

Moléculas de adhesión: Permite la unión a las células ciliadas y no ciliadas del tracto respiratorio: Hemaglutinina filamentosa (FHA), Pertactina de 69 Kda (PRN), Fimbra con aglutinógenos 2 y 3 (FIM), toxina pertúsica (PT) y factor de colonización traqueal.

Toxinas: Adenilato ciclasa, toxina pertúsica (PT) y citoquina traqueal (TCT).

Vacunas: 7,40,41

Vacuna celular o de células completas inactivadas (WCP).

Disminución del 95 al 98 % de casos en el mundo. Se utiliza en los niños menores de 7 años. Tiene alta reactogenicidad.

Efectos secundarios. Son frecuentes, particularmente los locales: eritema, edema y dolor, y ocasionalmente absceso estéril. Los efectos generales son fiebre (25 %) que puede ser elevada, reacción alérgica (2 x 100 000 dosis), anafilaxia (rara), convulsiones sin secuelas, (1 x 750 dosis), a veces asociada a la fiebre, irritabilidad, llanto prolongado.

Vacuna acelular o de derivados de la *Bordetella pertussis* (aP).

Extractos purificados de moléculas de adherencia y/o toxinas.

Reduce del 30 al 50 % los efectos secundarios. Se utiliza en los niños menores de 7 años. Eficacia del 85 % con 3 a 5 componentes. Eficacia del 59 % con 2 componentes.

Streptococcus pyogenes grupo A (GAS)

La proteína M de la superficie del GAS es antifagocítica y factor importante de su virulencia, con capacidad de inducir anticuerpos opsonizantes de la larga duración, por lo que sería buena candidata de vacuna, aunque puede causar autoinmunidad. En los últimos 20 años se han realizado purificaciones.

Están en preparación vacunas con las regiones aminoterminales multivalentes de la proteína m, unidos a proteínas transportadoras inductoras de anticuerpos bactericidas y en vectores para uso oral.

Otros antígenos vacunales potenciales son: C/a-peptidasa, exotoxinas pirógenas del estreptococo, proteína fijadora de fibronectina y carbohidratos del GAS.

Estudios preclínicos en animales han demostrado protección sistémica con la utilización de la vía parenteral, y la reducción de la colonización nasofaríngea, con el uso de la vía nasal. 42,43

TABLA 1.

Tipos de Hi	Tasas de portadores del TR SUP	Signos de patogenicidad
No encapsulados (No tipificables)	50 - 80 %	Exacerbaciones de bronquitis crónica Otitis media aguda Sinusitis Conjuntivitis Bacteriemia (rara part. En RN)
Encapsulados tipo B	2 - 4 %	Meningitis 50 -80 % Neumonía y empiema: 10 a 36% Epiglotitis 2 a 4 % Artritis séptica Celulitis Osteomielitis 10 % Pericarditis Bacteriemia Infrecuentes: Tendosinovitis Peritonitis Endocarditis
Encapsulados tipos A, C, D, E, F	1 - 2 %	Raramente patógenos

Summary

Acute respiratory infections (ARI) are the most frequent cause of morbidity and of the high mortality in the world, particularly in the developing countries. The viruses are the most common etiological agents. The influenza a and b viruses and the syncytial respiratory virus (SRV) are the most important due to the severity of the disease and to their high transmissibility. The bacteria, mainly *Streptococcus pneumoniae* (Pneumococcus), and *Haemophilus influenzae* type B (Hib), are the most frequent cause of pneumonias acquired in the community. The general strategies in the prevention and treatment are based on systematically developing the existing knowledge about ARI, spreading and applying it, developing a national guide for the indication of antibiotics, using the existing vaccines, that is, DPT, triple viral (SRP), anti-Hi, increasing the immunization against Pneumococcus and the influenza viruses, specially in risk groups, and developing and evaluating new vaccines against SRV, non-serotypeable *Haemophilus influenzae*, *Bordetella pertussis* and other infectious agents affecting the

respiratory tract. It is made a review of the new antiviral agents and drugs, as well as of the present and future development of immunizations against the main viruses and bacteria causing acute respiratory infections.

Subject headings: RESPIRATORY TRACT INFECTIONS/ immunology; RESPIRATORY TRACT INFECTIONS/prevention & control; INFLUENZA A VIRUS/immunology; INFLUENZA B VIRUS/ immunology; VACCINES/ therapeutic use; CHILD.

Referencias bibliográficas

1. Acute Respiratory infections: the forgotten pandemic. Communique from the international conference on acute respiratory infections, held in Canberra, Australia, 7-10 July 1997. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998; 2(1):2-4. [[Links](#)]
2. McCracken GH Jr. Etiology and treatment of pneumonia. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19(4):373-7. [[Links](#)]
3. Hinman A. Eradication of vaccine-preventable diseases. *Annu Rev Public Health* 1999;20:211-29. [[Links](#)]
4. Monto AS, Lehmann D. Acute respiratory infections (ARI) in children: prospects for prevention. *Vaccine* 1998;16(16):1582-8. [[Links](#)]
5. Breiman RF, Butler JC, McInnes PM. Vaccines to prevent respiratory infection: Opportunities on the near and far horizon. *Curr Opin Infect Dis* 1999;12:145-52. [[Links](#)]
6. Ottolini MG. Current and future use of vaccines for viral and bacterial respiratory tract infections. *Curr Infect Dis Rep* 2000;2(2):121-9. [[Links](#)]
7. Salgado HV. Manual de la inmunización humana. Medellín: Ed. Médica Colombiana, 2001; 75-185. [[Links](#)]
8. Couch RB. Influenza: prospects for control. *Ann Intern Med* 2000 Dec 19;133(12):992-8. [[Links](#)]
9. Poehling KA, Edwards KM. Prevention, diagnosis, and treatment of influenza: current and future options. *Curr Opin Pediatr* 2001;13(1):60-4. [[Links](#)]
10. Saito T, Tashiro M. Vaccines and therapeutics against influenza virus infections. *Pediatr Int* 2000;42(4):219-25. [[Links](#)]
11. Luscher-Mattli M. Influenza chemotherapy: a review of the present state of art and of new drugs in development. *Arch Virol* 2000;145(11):2233-48. [[Links](#)]
12. Gaillat J. What is current opinion of antiviral therapy for the flu in 2001? *Rev Med Interne* 2001;22(1):53-61.
13. Woodhead M, Lavanchy D, Johnston S, Colman P, Fleming D. Neuraminidase inhibitors: progress in the management of influenza. *Int J Clin Pract* 2000;54(9):604-10. [[Links](#)]
14. Mossad SB. Prophylactic and symptomatic treatment of influenza, current and developing options. *Postgrad Med* 2001;109(1):97-105. [[Links](#)]

15. Prince GA. An update on respiratory syncytial virus antiviral agents. *Expert Opin Invest Drugs* 2001;10(2):297-308. [[Links](#)]
16. Greenough A, Thomas M. Respiratory syncytial virus prevention: past and present strategies. *Expert Opin Pharmacother* 2000; (6):1195-201. [[Links](#)]
17. Kneyber MC, Moll HA, de Groot R. Treatment and prevention of respiratory syncytial virus infection. *Eur J Pediatr* 2000; 159(6):399-411. [[Links](#)]
18. Wright PF, Karron RA, Belshe RB, Thompson J, Crowe JE, Boyce TG, et al. Temperatura-sensitive, respiratory syncytial virus vaccine candidate in infancy. *J Infect Dis* 2000;182(5):1331-42. [[Links](#)]
19. Kahn JS. Respiratory syncytial virus vaccine development. *Curr Opin Pediatr* 2000;12(3):257-62. [[Links](#)]
20. Goetsch L, Plotnicky-Gilquin H, Champion T, Beck A, Corvaia N, Stahl S, et al. Influence of administration dose and route on the immunogenicity and protective efficacy of BBG2Na, a recombinant respiratory syncytial virus subunit vaccine candidate. *Vaccine* 2000; 18(24):2735-42. [[Links](#)]
21. Sawyer LA. Antibodies for the prevention and treatment of viral diseases. *Antiviral Res* 2000;47(2):57-77. [[Links](#)]
22. Shigeta S. Recent progress in antiviral chemotherapy for respiratory syncytial virus infections. *Expert Opin Investig Drugs* 2000;9(2):221-35. [[Links](#)]
23. McKim-Breschkin J. VP-14637 viroPharma. *Curr Opin Investig Drugs* 2000;1(4):425-7. [[Links](#)]
24. Petrescu AL, Petica M, Barnaure F, Athanasiu P. Immunogenicity of inactivated vaccines prepared with parainfluenza viruses type 1 and type 3, administered experimentally by nasal or oral route. *Rom J Virol* 1998;49(1-4):97-115. [[Links](#)]
25. Haller AA, Miller T, Mitiku M, Coelingh K. Expression of the surface glycoproteins of human parainfluenza virus type 3 by bovine parainfluenza virus type 3, a novel attenuated virus vaccine vector. *J Virol* 2000;74(24):11626-35. [[Links](#)]
26. Muñoz FM, Englund JA. A step ahead. Infant protection through maternal immunization. *Pediatr Clin Nort Am* 2000;47(2):449-63. [[Links](#)]
27. Gray GC, Goswami PR, Malasig MD, Hwasworth AW, Trump DH, Ryan MA, et al. Adult adenovirus infections: loss or orphaned vaccines precipitates military respiratory disease epidemics. For the adenovirus surveillance group. *Clin Infect Dis* 2000;31(3):663-70. [[Links](#)]
28. Hyer RN, Howell MR, Ryan MA, Gayudos JC. Cost-effectiveness analysis of reacquiring and using adenovirus types 4 and 7 vaccines in naval recruits. *Am J Trop Med Hyg* 2000;62(5):613-8. [[Links](#)]
29. Hayden FG. Influenza virus and rhinovirus-related otitis media: potential for antiviral intervention. *Vaccine* 2000;Suppl 1:S66-70. [[Links](#)]

30. Schultz J, Dollenmaier G, Molling K. Update on antiviral DNA vaccine research (1998-2000). *Intervirology* 2000;43(4-6):197-217. [[Links](#)]
31. Bembridge GP, Rodriguez N, Garcia-Beato R, Nicolson C, Melero JA, Taylor G. DNA encoding the attachment (G) or fusion (F) protein of respiratory syncytial virus induces protection in the absence of pulmonary inflammation. *J Gen Virol* 2000;81 Pt 10:2519-23. [[Links](#)]
32. Wong JP, Zabielski MA, Schmaltz FL, Brownlee GG, Bussey LA, Marshall K, et al. DNA vaccination against respiratory influenza virus infection. *Vaccine* 2001;19(17-19):2461-7. [[Links](#)]
33. Black S, Shinefield H. Issues and Challenges: Pneumococcal vaccination in pediatrics. *Ped Ann* 1997;26:355-60. [[Links](#)]
34. Breukels MA, Rijkers GT, Voorhorst-Ogink MM, Zegers BJ, Sanders LA. Pneumococcal conjugate vaccine primes for polysaccharide-inducible IgG2 antibody response in children with recurrent otitis media acuta. *J Infect Dis* 1999;179(5):1152-6. [[Links](#)]
35. Klein JO. Management of otitis media: 2000 and beyond. *Pediatr Infect Dis J*. 2000;19(4):383-7. [[Links](#)]
36. Peltola H. Worldwide Haemophilus influenzae type b disease at the beginning of the 21st century: global analysis of the disease burden 25 years after the use of the polysaccharide vaccine and a decade after the advent of conjugates. *Clin Microbiol Rev* 2000;13(2):302-17. [[Links](#)]
37. Burns IT, Zimmerman RK. Haemophilus influenzae type B disease, vaccines, and care of exposed individuals. *J Fam Pract* 2000;49(9 Suppl):S7-13. [[Links](#)]
38. Rosenstein NE, Perkins BA. Update on Haemophilus influenzae serotype b and meningococcal vaccines. *Pediatr Clin North Am* 2000;47(2):337. [[Links](#)]
39. Kyd J, Cripps A. Nontypeable haemophilus influenzae: challenges in developing a vaccine. *J Biotechnol* 1999;73(2-3):103-8. [[Links](#)]
40. Hewlett EL. Pertussis: current concepts of pathogenesis and prevention. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:S78-84. [[Links](#)]
41. AAP. Committee on infectious diseases. Acellular pertussis vaccine: recommendations for use as the initial series in infant and children. *Pediatrics* 1997;99:282-8. [[Links](#)]
42. Brandt ER, Good MF. Vaccine strategies to prevent rheumatic fever. *Immunol Res* 1999;19:89-103. [[Links](#)]
43. Dale JB. Group Streptococcal vaccines. *Infect Dis Clin North Am* 1999;13:227-43. [[Links](#)]

Recibido: 4 de marzo de 2001. Aprobado: 9 de septiembre de 2002.

Prof. Dr. *Roberto Razón Behar*. Hospital Pediátrico Universitario "William Soler". San Francisco y Perla, Altahabana, Boyeros, Ciudad de La Habana, Cuba.

1 Doctor en Ciencias Médicas. Especialista de II Grado en Pediatría.
Profesor Consultante.