

Perspectivas actuales y futuras de las vacunaciones preventivas en neumología pediátrica

J. González-Hachero

Catedrático de Pediatría. Coordinador del Servicio de Pediatría.
Hospital Universitario Virgen de la Macarena. Sevilla.

(*An Esp Pediatr* 2002; 56 [Supl 2]: 86-90)

Uno de los avances más espectaculares de la medicina en el último siglo ha sido el desarrollo y la generalización del programa de inmunizaciones infantiles, inmunizaciones cuyo objetivo inmediato es la prevención de enfermedades individualmente o en grupos y a largo plazo persiguen la erradicación de las mismas.

Relacionadas con la neumología pediátrica existen en la actualidad en España vacunas que se recomiendan de forma universal para toda la población infantil y que por tanto están incluidas en el calendario vacunal de todas nuestras comunidades autónomas, vacunas de las que llamamos optativas y que sólo se recomiendan en determinadas situaciones o en determinados tipos de niños y vacunas en fase de estudio o investigación.

En el primer grupo tenemos las vacunas contra la tos ferina y contra la infección por *Haemophilus influenzae*. En el segundo, las vacunas contra la gripe, la del bacilo de Calmette-Guérin (BCG) y la vacuna antineumocócica y en el tercero la más importante es la vacuna contra el virus respiratorio sincitial (VRS).

VACUNA DE TOS FERINA

La tos ferina es un proceso de gran interés dentro de la neumología y de la infectología pediátrica, no sólo por las características de la enfermedad, sino también porque entre sus complicaciones, las respiratorias en forma de neumonía, bronconeumonía, crisis de apnea o atelectasias, ocupan el primer lugar en frecuencia y gravedad, sobre todo en lactantes.

El avance en el conocimiento de los componentes antígenicos del *Bordetella pertussis* han sido de gran utilidad en la obtención y desarrollo de las modernas vacunas acelulares que constituyen actualmente un gran avance en la prevención de la enfermedad.

De gran interés actual es la evidencia creciente del aumento de la frecuencia de casos de tos ferina en adolescentes y adultos jóvenes, en relación con la pérdida de su inmunidad natural y, sobre todo, la vacunal con el paso del

tiempo, unido a la pérdida del efecto *booster* de la enfermedad al descender su incidencia con las campañas de vacunación. Estos individuos, si no son adecuadamente diagnosticados y tratados se constituyen en reservorios del germen y fuentes de contagio de los niños susceptibles no vacunados o insuficientemente vacunados.

A pesar de que se dispone de una vacuna eficaz para la tos ferina desde hace 50 años, esta enfermedad no está bien controlada epidemiológicamente. Las causas de la falta de control epidemiológico son fundamentalmente una cobertura vacunal no óptima por la reactogenicidad de la vacuna de células enteras y el temor injustificado a que la vacuna ocasione lesión cerebral permanente.

La solución a gran parte de estos problemas radica por el momento en las nuevas vacunas acelulares de tos ferina, tanto para la primovacuna como para las dosis de recuerdo, que con este tipo de vacunas podrán realizarse en niños mayores e incluso en los adultos, hecho este último que no es posible con las vacunas de células enteras. En general, estas vacunas acelulares poseen una inmunogenicidad similar a las de células enteras, pero mucha menor reactogenicidad y se presentan comercializadas en combinación con las vacunas de difteria y tétanos.

En la actualidad en España se vacuna de tos ferina hasta los 6 años de edad. La propuesta del Comité Asesor de vacunas de la Asociación Española de Pediatría (AEP) es no solo que todas las dosis hasta esta edad sean acelulares, sino que se continúe la vacunación en la adolescencia y que se realicen vacunaciones periódicas en la edad adulta, con las vacunas acelulares de carga antigénica reducida, como se recomienda para el tétanos y la difteria. Así podría en el futuro reducir la circulación de *B. pertussis* y el control de la enfermedad, convirtiéndola en una enfermedad erradicable.

En relación a la neumología pediátrica estas vacunas acelulares de tos ferina de carga antigénica reducida serían de gran utilidad para adolescentes con asma bronquial, fibrosis quística, inmunodeficiencias, bronquiectasias o neumatías crónicas de cualquier etiología.

VACUNA DE *HAEMOPHILUS INFLUENZAE* TIPO B (Hib)

Haemophilus influenzae es también un germen de particular relevancia en neumología pediátrica por la frecuencia con que origina infecciones tanto en las vías aéreas superiores como inferiores. Dentro de las cepas encapsuladas o tipables el serotipo de mayor interés es el b (Hib) cuya cápsula está constituida por el antígeno polisacárido denominado PRP (polirribosil-ribitol-fosfato). Este serotipo es el causante del 90-95% de las enfermedades invasoras producidas por este germen tales como meningitis, epiglotitis, neumonía o bacteriemia, las cuales en el 95% de los casos afectan a niños menores de 5 años.

A nivel mundial antes de la introducción de las vacunas, la tasa de incidencia de la enfermedad invasora por Hib oscilaba en términos generales entre el 15-20 por 100.000 en menores de 5 años. En Estados Unidos antes de 1985 se producían unos 7.500 casos de muerte por enfermedades invasoras por Hib distintas a la meningitis y unas 12.000 por esta última enfermedad. En España, al no haber sido hasta estos últimos años una enfermedad de declaración obligatoria, no existen datos fidedignos sobre la incidencia real de la enfermedad invasora por este germen en la época prevacunal. En diversos estudios se ha reportado una incidencia entre el 9,6 y el 33/100.000 en menores de 5 años para la enfermedad invasora y entre el 7,6 y el 24 por 100.000 en menores de 5 años para la meningitis. Todos estos datos justificaban sobradamente el interés de la vacunación.

Las primeras vacunas que se obtuvieron en el decenio de 1970 estaban constituidas por el antígeno polisacárido de la pared celular PRP y aunque demostraron una gran eficacia en los mayores de 18 meses, eran escasamente inmunógenas en los menores de esta edad que eran precisamente los que tenían mayor riesgo de padecer enfermedades graves. Por todo ello, en el decenio de 1980 los investigadores conjugan el PRP con una fracción proteica que actúa como proteína transportadora, con lo cual se transforma el comportamiento timo-independiente del PRP en timo-dependiente. De esta forma se consigue una buena respuesta inmunógena a partir de los 2 meses, la inmunidad que se obtiene es duradera y, sobre todo, se induce el fenómeno de memoria inmunológica con las dosis de recuerdo, hechos que no ocurrían con las vacunas iniciales no conjugadas. Todas estas ventajas hicieron que su empleo universal se fuese generalizando, sirviendo además como base para el desarrollo de otras vacunas conjugadas hoy disponibles tales como la del meningococo C y la del neumococo.

En España las vacunas conjugadas para Hib están constituidas por antígenos oligosacáridos o polisacáridos de la pared celular conjugados con la fracción proteica constituida por mutantes no tóxicos de toxoides diftérico o tetánico y se presentan como vacunas aisladas o combinadas con las de difteria tétanos y tos ferina. En la actualidad están incluidas en el calendario de vacunaciones sistemáticas de todas las comunidades autónomas en una pauta de

2-4-6 meses y dosis de recuerdo a los 15-18 meses. Para los mayores de esta edad y hasta los 5 años, sólo sería necesario una dosis. Después de los 5 años la vacunación estaría indicada en niños de riesgo elevado como en inmunodeficiencias congénitas o adquiridas (virus de la inmunodeficiencia humana, VIH), anesplenia, etc.

Es una vacuna con una eficacia protectora cercana al 100% de forma que el uso sistemático de la misma ha conducido a la virtual desaparición de las enfermedades invasoras por Hib entre ellas las epiglotitis y las neumonías. En este sentido es revelador en España el trabajo realizado en Cataluña por A. Domínguez et al.

VACUNA BCG

Es quizá la vacuna más discutida de las existentes en la actualidad desde su aparición, a pesar de que la tuberculosis sigue siendo uno de los problemas de salud más importantes a nivel mundial. Se calcula que la tercera parte de la población mundial está infectada de tuberculosis con una incidencia de 8 millones de nuevos casos anuales y una mortalidad de 2 millones de personas al año, de las cuales 300.000 serían niños. Además del sida como factor de riesgo importante la aparición de farmacorresistencias influyen negativamente en la evolución de la enfermedad.

En España, se calcula una incidencia de 38,5 casos por 100.000 habitantes aunque con gran variabilidad entre las distintas comunidades. El riesgo anual de infección (RAI) actual oscila entre el 0,1 y el 0,2%, uno de los más elevados de Europa.

Junto a los factores de riesgo conocidos como la malnutrición, el hacinamiento y las enfermedades anergizantes tales como la tos ferina, el sarampión, la gripe, etc., destacan actualmente otros como el inadecuado tratamiento de los adultos con tuberculosis que permanecen contagiosos y diseminan la enfermedad, la inmigración no controlada de poblaciones marginales de países con alta endemia de tuberculosis y el sida.

En el niño las formas pulmonares de tuberculosis representan el 85% de los casos, predominando la tuberculosis primaria. Las formas posprimarias como la miliar pulmonar son excepcionales.

La vacuna contra la tuberculosis (vacuna BCG) se obtiene de *M. bovis* atenuado y ha sufrido incidencias diferentes respecto a su aplicación desde su aparición en 1921.

Es una vacuna de una eficacia e inmunogenicidad muy variable, con reacciones adversas locales frecuentes, sobre todo adenitis a veces supuradas, y más raro generales, salvo en los inmunodeprimidos en los que estas reacciones generales pueden incluso ser mortales y que su administración dificulta en gran medida la interpretación de la reacción tuberculínica, uno de los medios diagnósticos de la enfermedad más importantes en pediatría.

Por estas circunstancias, en la actualidad existe unanimidad en considerar indicada la vacuna BCG sólo en las circunstancias siguientes:

1. Niños con test cutáneo de tuberculina (PPD) negativos que habitan en zonas o colectividades con RAI igual o mayor del 1%. En este caso se recomienda la vacunación en el período de recién nacido.

2. Niños PPD negativos con exposición a pacientes bacilíferos en los cuales el tratamiento no consigue negativizar el esputo (bacilíferos irreducibles).

En España en el consenso sobre tuberculosis de 1992 se indica que la vacunación con BCG no está justificada de forma sistemática en nuestro país y debiera ser abandonada. Puede ofertarse individualmente a:

1. Niños y jóvenes PPD negativos en contacto íntimo y prolongado con pacientes bacilíferos irreducibles.

2. Niños PPD negativos que se desplacen a residir a países de alta endemia.

A pesar de sus inconvenientes la vacuna BCG se aplica en diversos países en distintas edades y con diferentes criterios de los mencionados. En España comenzó a utilizarse en 1965 en recién nacidos, escolares y adolescentes dentro del Plan de Erradicación de la tuberculosis y se suprimió del calendario vacunal en el comienzo de la década de 1980 excepto en el País Vasco, donde continúa vacunándose en la actualidad.

Es de esperar que las investigaciones en curso consigan una vacuna anti-tuberculínica eficaz y segura que no afecte a la reacción tuberculínica para no interferir el diagnóstico de la infección y que pueda ser administrada a los individuos infectados que son los que presentan más riesgo de desarrollar la enfermedad.

VACUNA ANTIGRIPIAL

La vacuna antigripal no ha alcanzado hasta ahora coberturas elevadas en la edad pediátrica ni incluso en sus verdaderas indicaciones, a pesar de que el virus *Influenzae* es por el momento el único virus respiratorio para el que se dispone de una vacunación efectiva.

Es evidente que casi todos los años durante el invierno se presentan numerosos casos de la enfermedad que causan un elevado número de hospitalizaciones, consultas ambulatorias, tratamientos antibióticos e incluso muertes debidas a complicaciones secundarias, siendo además los niños infectados una fuente importante para la diseminación de la enfermedad ya que pueden excretar títulos elevados de virus durante 2 semanas. Por todo ello se plantea la necesidad de la vacunación de niños hasta la edad escolar, la cual tendría dos efectos beneficiosos. Por una parte evitaría hospitalizaciones y complicaciones en los niños más pequeños y por otra controlaría la extensión de las epidemias en la comunidad.

En España, según los datos recogidos por el sistema EDO (enfermedades de declaración obligatoria) el número de casos por año en la última década ha ido descen-

diendo de unos 4.300.000 casos en 1990 a unos 2 millones en el año 2000, bien entendido que probablemente hay muchos casos no declarados como tal, sobre todo en niños, donde la sintomatología del proceso es muy inespecífica y similar en muchos aspectos a la producida por otros virus respiratorios.

Las vacunas antigripales clásicas son vacunas de virus inactivados, trivalentes con dos subtipos del virus A y una cepa del virus B, cuya composición es recomendada anualmente por la OMS basándose en la prevalencia de los aislamientos recibidos en todo el mundo en los centros del programa internacional de vigilancia.

Las vacunas disponibles son de tres tipos: a) vacunas de virus enteros; b) vacunas de virus fraccionados, y c) vacunas de subunidades del virión (antígenos inmunizantes de superficie hemaglutinina y neuraminidasa).

En el niño hasta los 12 años se deben utilizar cualquiera de las dos últimas por ser menos reactógenas. Independientemente de su composición, su eficacia es muy variable en la prevención de la enfermedad con rangos que oscilan entre el 50 y el 95% y referidas siempre a adultos jóvenes y sanos. En el niño en los primeros años la eficacia protectora es probablemente menor y no es útil en menores de 6 meses.

Sus indicaciones fundamentales se centran en proteger a aquellos sujetos con riesgo elevado de padecer complicaciones que centrándonos en la neumología pediátrica comprende a los niños con enfermedades crónicas del aparato respiratorio tales como asma, bronquiectasias, displasia broncopulmonar, fibrosis quística, hemosiderosis pulmonar, bronquitis crónica, sarcoidosis, déficit de α_1 -antitripsina, enfisema lobar congénito, atelectasia lobar, agenesia pulmonar, afecciones neuromusculares que afectan a la función pulmonar, etc.

Se administra una sola dosis anual preferentemente en septiembre-octubre requiriendo los menores de 8 años que no han sido vacunados previamente ni han padecido la enfermedad, 2 dosis separadas 4-6 semanas por vía intramuscular.

Las principales desventajas de las vacunas inactivadas actuales son la variable eficacia protectora sobre todo durante los primeros años y la necesidad de revacunar cada año por la breve duración de la protección que confieren. De ahí que exista un amplio campo de investigación para el desarrollo de nuevas vacunas más eficaces que las actuales. De ellas son de gran interés en la actualidad las llamadas vacunas adaptadas al frío con virus vivos, para administración intranasal.

Las vacunas trivalentes frente a la gripe con virus vivos atenuados intranasales, se elaboran con virus resortantes a partir de la coinfección de células con virus *Influenzae* de la cepa circulante y otros virus *Influenzae* atenuados y adaptados al frío mediante pases en cultivos celulares a temperaturas progresivamente decrecientes. La adaptación al frío evita que el virus vacunal se multiplique en las vías

respiratorias bajas, donde la temperatura es demasiado elevada, pudiendo hacerlo en cambio en las vías respiratorias altas donde la temperatura no excede de 32-33 °C, induciendo una respuesta inmunitaria local y sistémica como ocurre en la infección por el virus salvaje.

Son vacunas altamente eficaces y con escasa reactogenicidad según revelan distintos estudios realizados en adultos y niños, con tasas de protección en los vacunados del 92 al 95 % en los 2 años posteriores a la vacunación. Mediante estimaciones basadas en modelos matemáticos se ha sugerido que la inmunización en masa del 70 % de la población infantil con estas vacunas, proporcionaría una protección colectiva de impacto significativo en toda la comunidad y podría prevenir una epidemia en una comunidad entera. Su eficacia superior a las vacunas inactivadas y su aplicación intranasal son los factores de mayor interés para recomendarla en niños cuyo calendario vacunal contiene ya un elevado número de vacunas inyectables.

Actualmente en España no está registrada esta vacuna. Esperemos que este hecho no se retrase, para poder emplearla en las indicaciones de la misma y para que se puedan realizar estudios de evaluación beneficio/riesgo y beneficio/coste con vistas a su hipotética inclusión en el calendario de vacunaciones sistemáticas de la infancia.

VACUNA ANTINEUMOCÓCICA

Entre los 90 serotipos de neumococos, los aislados más frecuentemente en España en niños menores de 5 años en la última década son los siguientes:

1. En menores de 2 años los serogrupos/serotipos 19, 6, 14, 23, 15 y 4 y en niños de 2 a 5 años los serotipos 1 y 5 y los 8 primeros del grupo anterior.

2. Entre las enfermedades invasoras debidas al neumococo la neumonía bacteriémica es una de las más frecuentes y entre las no invasoras destacan la neumonía sin bacteriemia, la otitis media y la sinusitis.

Se cita que el neumococo causa en el mundo más de un millón de muertes cada año por neumonía entre lactantes y niños. En Estados Unidos se calcula que se producen cerca de 600.000 neumonías neumocócicas anuales, originando junto con las meningitis unas 500.000 hospitalizaciones. En este país el neumococo ha pasado a ser la primera causa de neumonía bacteriana en niños después del período neonatal. En los países subdesarrollados, donde más de 1,2 millones de personas mueren cada año por infecciones neumocócicas, la neumonía es la causa más frecuente.

En España se calcula que el 21 % de las neumonías de las distintas edades son neumocócicas y constituyen una de las primeras causas de mortalidad por enfermedades infecciosas.

En el niño se calcula que el 30 % de las infecciones neumocócicas invasoras son neumonías y que el 50 % de las

neumonías bacterianas son neumocócicas. Al igual en Estados Unidos, el gran descenso de las infecciones invasoras por Hib ocurrido en España gracias a la vacunación, determina que en la actualidad la neumonía neumocócica sea la más frecuente de las bacterianas en niños donde los primeros meses hasta los 3-4 años. Algo similar ocurre en la otitis media aguda y en la adenitis, aunque en este último proceso los estudios etiológicos son más difíciles de realizar.

Si a todos estos hechos unimos la creciente resistencia del neumococo a los antibióticos clásicamente eficaces contra ellos como la penicilina o la eritromicina, que en España se cifra en alrededor del 40-50 % de todas las cepas por término medio, parece evidente la necesidad de una vacuna eficaz, sobre todo contra los neumococos resistentes.

En el desarrollo de las vacunas antineumocócicas ha sido fundamental la experiencia previamente adquirida en las vacunas contra *H. influenzae* de las cuales, las llamadas vacunas conjugadas como hemos citado al hablar de las vacunas contra este germen, han conseguido disminuir de forma extraordinaria las enfermedades graves atribuidas al mismo.

Las primeras vacunas contra el neumococo fueron también las vacunas de polisacáridos capsulares. Sin embargo, como todas las vacunas de polisacáridos capsulares, carecían de efectividad en menores de 2 años, su eficacia protectora en general era escasa en menores de 4-5 años y sobre todo carecían de la capacidad de inducir fenómenos de memoria inmunológica con la revacunación o de disminuir la tasa de portadores nasofaríngeos.

Por todos estos inconvenientes, y siguiendo una estrategia similar a la utilizada con *H. influenzae*, se han logrado también en el caso del neumococo, vacunas conjugadas compuestas por polisacáridos capsulares unidas a un transportador proteico. Dicha conjugación es la que aumenta la inmunogenicidad de las mismas con respecto a la de polisacáridos, al producir respuestas dependientes de linfocitos T en lactantes y menores de 2 años e inducir fenómenos de memoria inmunológica con las dosis de recuerdo.

Los transportadores proteicos son los mismos que se utilizaron para las vacunas contra el Hib, toxina atóxica mutante de difteria, toxoide diftérico o tetánico o complejo proteico de membrana del meningococo, con la diferencia de que en el caso del Hib se conjuga un solo serotipo (el Hib) y en las neumocócicas son de 7 a 11 antígenos polisacáridos de serotipos distintos de neumococos, los que se combinan individualmente con el transportador proteico.

La vacuna disponible en España desde el año 2000 y la única comercializada en el mundo es la heptavalente la cual contiene los polisacáridos capsulares de los serotipos neumocócicos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19E y 23E que son los responsables del 80 % de las infecciones neumocócicas graves en el niño, conjugados a una mutante no tóxica de toxina diftérica.

Los estudios realizados hasta el momento, particularmente en Estados Unidos, demuestran que es una vacuna altamente inmunógena contra los serotipos que contiene y de muy escasa reactividad. El más importante realizado hasta el momento en California y que comenzó en 1995 con 37.000 lactantes ha demostrado en 1999 una eficacia global del 93 % contra la enfermedad invasora, una disminución del 73 % de las neumonías con consolidación observada en la radiografía y del 85,7% en la neumonía bacteriémica y una disminución del 7% de las otitis media por cualquier serotipo neumocócico. En otro trabajo realizado en Finlandia en 1999 se demuestra que en otitis media por los neumococos contenidos en la vacuna la tasa de reducción es del 57%.

El esquema vacunal propuesto es el siguiente:

1. Edad entre 2 y 6 meses: 3 dosis con intervalo de 4-8 semanas y una dosis de recuerdo a los 12-15 meses por vía intramuscular.
2. Entre 7 y 12 meses 2 dosis con intervalo de 4-8 semanas y 1 dosis de recuerdo a los 12-15 meses por vía intramuscular.
3. Entre 12 y 23 meses 2 dosis con intervalo de 4-8 semanas por vía intramuscular.
4. Entre 24 y 59 meses (niños sanos) 1 dosis; niños de riesgo dos dosis con intervalo de 2 meses por vía intramuscular.

Su indicación abarca a todos los niños menores de 2 años, dado que es el período de edad donde son más frecuentes y graves las infecciones neumocócicas y a los niños entre 2 y 5 años con factores de riesgo para las mismas, como enfermedades crónicas, pulmonares (excepto el asma) o de otro tipo, inmunodeficiencias, trasplantados de un órgano sólido, asistentes a guardería, otitis media recurrente o con condiciones sociales desfavorables.

En los mayores de 5 años como en los adultos con riesgo elevado de infección neumocócica como son los afectados por neumopatía crónica, se tienen datos limitados respecto a su eficacia, por lo que por el momento no se recomienda la sustitución de la vacuna no conjugada por la conjugada.

La vacuna conjugada heptavalente está incluida en el calendario de vacunas sistemáticas para niños en Estados Unidos. En España, por el momento, sólo está autorizada para niños de riesgo menores de 2 años. Sin embargo, es probable que con los estudios en curso, la ampliación de las indicaciones autorizadas será un hecho en los próximos

años, así como la disponibilidad de vacunas conjugadas 9-valente y 11-valente. Asimismo, es factible que cristalicen en el futuro las investigaciones sobre vacunas obtenidas de proteínas no capsulares que puedan ser eficaces contra la mayor parte de los serotipos de neumococos.

VACUNAS EN INVESTIGACIÓN

Dentro de la neumología pediátrica las de mayor interés son las vacunas contra el VRS y en menor medida contra el Parainfluenza 3.

Respecto a las vacunas contra el VRS las líneas de investigación más desarrolladas son las de vacunas con virus vivos atenuados, vacunas de subunidades o programas de vacunación de la embarazada en el último trimestre, para aumentar el título de anticuerpos en las madres, que fuesen transferidos a los niños.

De ellas, quizá la más prometedora es la de VRS atenuados por pases a bajas temperaturas y posteriormente por mutagénesis química para administración intranasal.

Respecto a otros virus, será difícil disponer de una vacuna eficaz mientras no se desarrolle la del VRS.

Como conclusión podría decirse que las vacunas de que disponemos en la actualidad van a repercutir de una forma importante en la neumología pediátrica, por una parte mediante la prevención primera en niños sanos de procesos muy frecuentes tales como las infecciones respiratorias por Hib, neumococo o por el virus de la gripe y por otra mediante la protección de niños con neumopatías crónicas, de procesos que pueden agravar su enfermedad de base (fibrosis quística, asma, etc.) contribuyendo de esta forma a mejorar su calidad de vida.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. American Academy of Pediatrics. En: Pickering LK, ed. 2000 Red Book (ed. esp.): Report of the Committee on Infectious Diseases, 25ª ed. Elk Grove Village: American Academy of Pediatrics, 2000.
2. Campins L, Moraga FA. Vacunas 2001. Barcelona: Prous Science, 2001.
3. Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría. Calendario vacunal de la AEP 2001-2002. An Esp Pediatr 2001; 55: 30-38.
4. Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría. Manual de vacunas en Pediatría. Madrid: Litofinter, 2001.
5. Moraga FA. La enfermedad neumocócica en el niño. Barcelona: Prous Science, 2001.
6. Salleras L. Vacunaciones preventivas. Principios y aplicaciones. Barcelona: Masson, 1997.
7. Vacunación en el Año 2000. Clínicas Pediátricas de Norteamérica, 2/2000.