

# Infecciones por virus de la gripe en menores de dos años

C. Calvo Rey<sup>a</sup>, M.<sup>a</sup>L. García García<sup>a</sup>, I. Casas Flecha<sup>b</sup>, F. Martín del Valle<sup>a</sup>, M. Centeno Jiménez<sup>a</sup> y P. Pérez-Breña<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Pediatría. Hospital Severo Ochoa. Leganés. <sup>b</sup>Servicio de Virología. Centro Nacional de Microbiología. Instituto de Salud Carlos III. Madrid. España.

## Introducción

Las infecciones por virus influenza son una importante causa de morbilidad en lactantes. El cuadro clínico es inespecífico y a menudo se infraestima la importancia de la gripe en los menores de 2 años.

El objetivo del estudio fue describir las infecciones confirmadas por virus influenza en niños menores de 2 años atendidos en un hospital de segundo nivel. Como objetivo secundario, se pretende comparar las infecciones por gripe en lactantes hospitalizados con las infecciones por virus respiratorio sincitial (VRS) en la misma población.

## Pacientes y métodos

Estudio descriptivo prospectivo de las infecciones confirmadas por virus influenza en los niños menores de 2 años hospitalizados por fiebre o infección respiratoria entre 1991 y 2003. Para el diagnóstico virológico se realizó inmunofluorescencia y reacción en cadena de la polimerasa en el aspirado nasofaríngeo. Se describen las características clínicas de los pacientes. Se realiza una comparación con un grupo de lactantes de similares características ingresados por infección por VRS.

## Resultados

Se describen 100 lactantes hospitalizados con infección por virus influenza. Las infecciones gripales supusieron el 4,1% de los pacientes hospitalizados por procesos respiratorios o fiebre. Se aisló virus influenza tipo A en el 83% de los casos, tipo B en el 12% y tipo C en el 5%. La edad media fue  $8,3 \pm 5,9$  meses, y los diagnósticos más frecuentes fueron bronquiolitis en el 38%, sibilancias recurrentes en el 25%, infección respiratoria de vías altas en el 19% y neumonía en el 9%. Presentaron fiebre superior a 38 °C el 83% de los niños e infiltrado radiológico el 65%. Presentaron hipoxia el 44% de los niños. En los niños menores de 6 meses la fiebre fue menos frecuente ( $p = 0,049$ ), y en los diagnósticos predominaron las infecciones respiratorias de vías altas ( $p = 0,01$ ).

Los niños afectados de infección por virus influenza tuvieron mayor edad ( $p = 0,002$ ), presentaron con mayor frecuencia fiebre ( $p < 0,0001$ ), así como un porcentaje más elevado de infiltrados radiológicos ( $p < 0,001$ ) que los niños con infección por VRS. Se encontró mayor porcentaje de bronquiolitis en el grupo de VRS ( $p = 0,006$ ).

## Conclusiones

Las infecciones por virus influenza son responsables de un importante porcentaje de los ingresos por infección respiratoria en lactantes. Suelen causar fiebre elevada, pueden manifestarse como bronquiolitis o episodio de sibilancias recurrentes y se acompañan con frecuencia de infiltrados radiológicos. Los menores de 6 meses presentan un cuadro clínico algo más leve. Existen diferencias importantes en el cuadro clínico que produce la gripe respecto a la infección por VRS.

## Palabras clave:

*Lactantes. Virus influenza. Infección respiratoria. Virus respiratorio sincitial.*

## INFLUENZA VIRUS INFECTIONS IN INFANTS AGED LESS THAN TWO YEARS OLD

### Introduction

Influenza is a major cause of respiratory tract illness in infants. The clinical characteristics of these infections are non-specific and the burden of influenza is frequently underestimated in very young children.

The objective of this study was to describe confirmed influenza infections in infants < 2 years attended in a level II public hospital. A second-rate aim was to compare influenza infections in hospitalized infants with respiratory syncytial virus (VRS) infection in the same population.

### Patients and methods

We performed a descriptive, prospective study between 1991 and 2003 in infants younger than 24 months of age,

**Correspondencia:** Dra. C. Calvo Rey.  
Viento, 5, 5º A. 28760 Tres Cantos. Madrid. España.  
Correo electrónico: ccalvo@mi.madridtel.es

Recibido en noviembre de 2004.  
Aceptado para su publicación en marzo de 2005.

who were admitted to the Severo Ochoa Hospital (Leganés, Madrid) with fever or respiratory tract infection. Virological diagnosis was made with direct immunofluorescent assay and/or reverse transcription-polymerase chain reaction on specimens obtained from nasopharyngeal washings. The patients' clinical characteristics were recorded. Patients with influenza infection were compared with a similar group of infants with RSV infection.

## Results

We analyzed hospitalized 100 infants with influenza infection. Influenza caused 4.1% of the admissions in infants with fever or respiratory tract infection. Influenza A was isolated in 83%, influenza B in 12% and influenza C in 5% of the patients. The mean age of hospitalized infants was  $8.3 \pm 5.9$  months and the most frequent clinical diagnoses were bronchiolitis in 38%, recurrent wheezing in 25%, upper respiratory tract infection in 19% and pneumonia in 9%. Fever  $> 38^\circ\text{C}$  was present in 83% of the patients. Radiologic infiltrate was found in 65% of the children. Oxygen saturation less than 95% was present in 44%. In children under 6 months of age fever was less frequent ( $p = 0.049$ ) and upper respiratory tract infection was more frequent ( $p = 0.01$ ).

Patients with influenza virus infection were older ( $p = 0.002$ ), more frequently presented fever ( $p < 0.0001$ ) and radiologic infiltrate ( $p < 0.001$ ) than infants with RSV infection. Bronchiolitis was more frequent in the RSV group ( $p = 0.006$ ).

## Conclusions

Influenza infection is a major cause of respiratory tract disease in hospitalized infants. It is an etiologic cause of bronchiolitis, recurrent wheezing, and fever and radiologic consolidations are frequent. Clinical presentation is milder in children under 6 month of age. The characteristics of influenza infection differ substantially from those of RSV infection.

## Key words:

*Infants. Influenza. Respiratory tract infection. Respiratory syncytial virus.*

## INTRODUCCIÓN

La gripe es una infección viral causante de importante morbilidad respiratoria especialmente en ancianos y en niños pequeños, sobre todo en lactantes menores de 24 meses. Se estima que el 20% de los niños y el 5% de los adultos contraen una infección sintomática por virus influenza cada año. Aunque las tasas de hospitalización por gripe varían según la virulencia de las cepas circulantes en diferentes años parece demostrado que la mayor parte de las hospitalizaciones se encuentran en el grupo de menores de 2 años<sup>1-3</sup>. Todo ello ha llevado a la American Academy of Pediatrics a recomendar la vacunación universal de todos los lactantes entre 6 y 24 meses a partir del otoño de 2004<sup>4</sup>.

Los virus influenza son virus ARN pertenecientes al grupo de los *Orthomyxovirus* y tienen una gran diversidad

antigénica. Existen tres tipos de virus influenza: A, B y C, si bien los tipos A y B son los agentes causales de los brotes epidémicos. Los virus influenza A son los más extendidos y se clasifican en subtipos en función de las diferencias antigénicas de sus dos glucoproteínas de superficie, la hemaglutinina y la neuraminidasa. Aunque existen 15 hemaglutininas (H1-H15) y 9 neuraminidasas (N1-N9), sólo los subtipos H1, H2, H3 y N1, N2 afectan de forma habitual al hombre. Para influenza B sólo se reconoce un subtipo de hemaglutinina y neuraminidasa. Ambas glucoproteínas mutan cada año y son las responsables del cambiante comportamiento epidemiológico del virus y de su capacidad infectiva<sup>5</sup>. El subtipo H3N2 se reconoce como causante de epidemias más graves que H1N1 o influenza B, lo cual origina mayores tasas de ingreso y mayor morbilidad<sup>6-8</sup>.

La presentación clínica de la gripe en niños pequeños es bastante inespecífica. Se acompaña de fiebre con mayor frecuencia que otras infecciones virales y es el único síntoma, sobre todo en lactantes menores de 6 meses. Otros síntomas habituales en niños pequeños son la tos no productiva, la rinitis y el malestar general, pudiendo asociar irritabilidad, rechazo del alimento, vómitos, letargia, dificultad respiratoria, disnea y apneas. Con frecuencia se asocian complicaciones como procesos neumónicos y otitis media por infección bacteriana secundaria. Todos estos síntomas son inespecíficos y pueden ser atribuidos a otras enfermedades si no se realiza un diagnóstico definitivo de infección por virus influenza, lo que a menudo infraestima la importancia de la gripe en los lactantes<sup>9-11</sup>. Además, los niños tienen un papel significativo en la introducción y distribución del virus influenza en los hogares y en la comunidad, puesto que generalmente son los primeros afectados y el pico de incidencia en niños es previo al pico de máxima incidencia en los adultos<sup>9,10</sup>. Todo ello contribuye a menudo a errores en el diagnóstico de los lactantes favoreciendo la hospitalización y el abuso de antibióticos. Resulta por tanto de gran importancia el reconocimiento de las infecciones por virus influenza en nuestros niños.

Por último, recientemente se ha aprobado el uso de antivirales en el tratamiento de las infecciones por virus influenza en lactantes. En concreto, en Estados Unidos, en niños mayores de un año se ha aprobado la utilización de oseltamivir, un inhibidor de la neuraminidasa de uso oral, para el tratamiento de la infección por virus influenza A y B. Se recomienda emplearlo sólo en pacientes de alto riesgo y en las primeras 48 h del inicio de los síntomas, pero supone al menos una opción terapéutica para estos pacientes<sup>12</sup>.

En España existen pocos datos acerca de la importancia de la gripe en lactantes. Por ello, nos proponemos describir las infecciones confirmadas por virus influenza en niños menores de 2 años atendidos en nuestro hospital. Como objetivo secundario, se realiza una comparación de

las infecciones por virus influenza en lactantes hospitalizados con las infecciones por virus respiratorio sincitial (VRS) en la misma población, para establecer similitudes o diferencias entre dos de los agentes causales de infección respiratoria más frecuentes en esta edad.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio descriptivo de las infecciones por virus influenza en lactantes menores de 2 años entre 1991 y 2003, acontecidas en niños hospitalizados por infección respiratoria en el Hospital Severo Ochoa de Leganés (Madrid). Los pacientes fueron seleccionados entre octubre y junio de cada temporada epidemiológica. Los pacientes ingresados por infección respiratoria o fiebre sin otro diagnóstico en la unidad de lactantes de nuestro hospital participan de forma sistemática en un estudio prospectivo sobre etiología viral de la infección respiratoria en menores de 2 años, con estudio virológico de secreciones respiratorias.

Se analizaron prospectivamente las variables epidemiológicas de edad, sexo y estacionalidad y las características clínicas de los pacientes entre las que se incluyeron la presencia de fiebre, la saturación transcutánea de oxígeno (SaO<sub>2</sub>), la proteína C reactiva (PCR) sérica, el resultado de la radiografía de tórax, el diagnóstico clínico y la duración del ingreso. Todos estos datos se registran sistemáticamente durante el ingreso en una ficha diseñada al efecto. Los diagnósticos finales se definieron como:

1. *Bronquiolitis*. Primer episodio de broncospasmo asociado a catarro de vías altas en niños menores de 24 meses, o presencia de hipoxia (SaO<sub>2</sub> < 95% determinada por pulsioximetría) e hiperinsuflación en la radiografía de tórax en ausencia de broncospasmo (criterios de McConnochie<sup>13</sup>).

2. *Episodio recurrente de sibilancias*. Infección respiratoria con sibilancias habiendo presentado algún episodio similar previo.

3. *Neumonía*. Infiltrado focal con consolidación en la radiografía de tórax en ausencia de sibilancias.

4. *Síndrome febril* en el que se descarta otra etiología infecciosa.

5. *Infección respiratoria de vías altas*. Síntomas catarrales, sin broncospasmo asociado, acompañados o no de fiebre.

6. *Laringitis aguda*. Obstrucción de la vía aérea superior acompañada de estridor inspiratorio.

Para comparar las características de las infecciones por influenza con las producidas por VRS, se seleccionó mediante muestreo aleatorio simple empleando la función análisis de datos de la base de datos Excel, una muestra de 100 lactantes menores de 2 años con infección confirmada por VRS, durante las temporadas epidemiológicas

2000-2003. Las variables cuantitativas se expresan como media  $\pm$  desviación estándar y las variables cualitativas como proporciones. Las características clínicas y las variables de laboratorio se compararon mediante el test de la t de Student, la prueba de la U Mann-Whitney, la de la ji cuadrado y el test exacto de Fisher. Se consideró estadísticamente significativo un valor de  $p < 0,05$ . Todo el análisis se realizó empleando el Statistical Package of Social Science (SPSS), versión 10.0.

## Estudio virológico

En todos los pacientes se recogió una muestra de secreciones respiratorias obtenidas mediante aspirado nasofaríngeo, que se remitieron en medio de transporte viral al Servicio de Virología del Centro Nacional de Microbiología, Instituto de Salud Carlos III de Madrid, donde se procesaron en las 24 h siguientes a su recogida. Entre las 14 h del viernes y las 16 h del domingo se pospuso la recogida de las muestras de aspirado nasofaríngeo para garantizar una adecuada conservación de las mismas. Las muestras recogidas el viernes se procesaron el mismo día de su recepción.

El estudio virológico se realizó empleando una parte de cada muestra y realizando en ella inmunofluorescencia, congelando a continuación el resto de la muestra a  $-40$  °C. Ello ha permitido que a partir del año 1998 en que se implantó la reacción en cadena de la polimerasa se pudiera realizar esta técnica no sólo en las muestras recogidas a partir de entonces, sino también en las muestras pertenecientes a los pacientes previamente incluidos en el estudio, que permanecían congeladas.

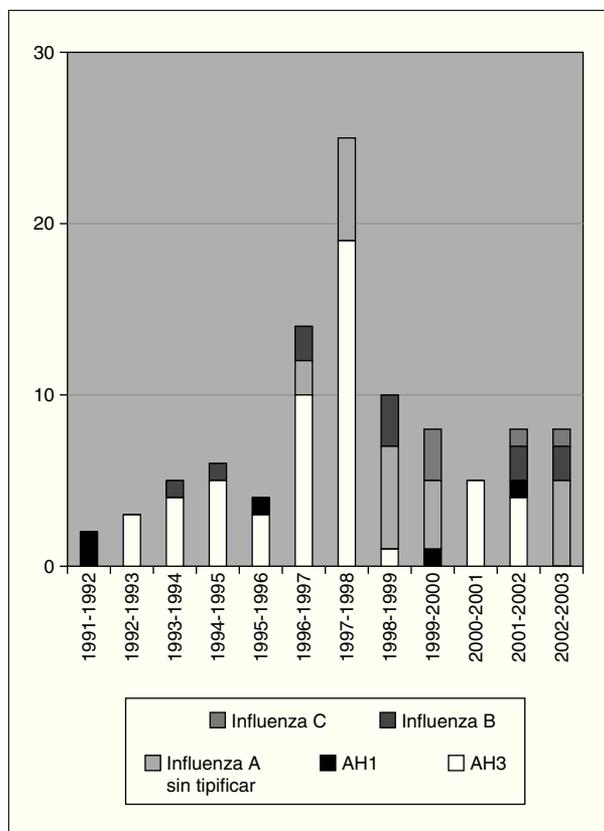
Se realizó inmunofluorescencia y PCR para VRS-A y B, adenovirus, virus influenza tipos A, B y C, y para influenza 1, 2, 3 y 4, según nuestro grupo ha descrito previamente<sup>14</sup> en todas las muestras de aspirado nasofaríngeo. Además se ha estudiado la presencia de metapneumovirus desde la temporada 2000-2001 a 2002-2003, mediante dos ensayos independientes de RT-PCR según se detalla en una publicación previa de nuestro grupo<sup>15</sup>.

## RESULTADOS

### Características clínicas de los pacientes ingresados con infección por virus influenza

Ingresaron durante el período de estudio 100 lactantes menores de 2 años con infección documentada por influenza. Entre los niños hospitalizados por fiebre o infección respiratoria se recogieron un total de 2.412 muestras, resultando las infecciones por influenza el 4,1% de los casos.

Se detectó influenza A en 83 pacientes (5 AH1, 55 AH3, y 23 no tipificados), influenza B en 12 casos e influenza C en 5 casos. En la figura 1 se detallan los subtipos aislados en cada temporada. Se detectaron coinfecciones en 15 pacientes, siendo con VRS en 9 casos, con adenovirus



**Figura 1.** Subtipos de influenza aislados en cada temporada epidemiológica.

en 3 casos y en un caso con cada uno de metapneumovirus, citomegalovirus y parainfluenza. Los aislamientos de virus influenza se realizaron desde noviembre a junio con importantes variaciones entre las distintas temporadas epidemiológicas, siendo más frecuente entre diciembre y marzo.

La edad media fue  $8,3 \pm 5,9$  meses, siendo varones el 62%. Los diagnósticos finales de los pacientes fueron bronquiolitis en el 38%, sibilancias recurrentes en el 25%, infección respiratoria de vías altas en el 19% y neumonía

**TABLA 1. Características clínicas de los lactantes hospitalizados por gripe (n = 100)**

	Número
Edad (media $\pm$ DE)	$8,3 \pm 5,9$ meses
Mediana	7,2
Sexo (%)	
83 varones	83
17 mujeres	17
Virus influenza aislado	
A total	73
AH1	5
AH3	55
B	12
C	5
Coinfecciones	15
Diagnóstico clínico	
Bronquiolitis	38
Sibilancias recurrentes	25
Infección respiratoria de vías altas	19
Neumonía	9
Síndrome febril	5
Laringotraqueobronquitis	3
Síndrome pertusoide	1

DE: desviación estándar.

en el 9%. Otros diagnósticos se detallan en la tabla 1. Presentaron fiebre superior a  $38^\circ\text{C}$  el 83% de los niños, con una media de  $38,5 \pm 1^\circ\text{C}$ . La PCR media de los 87 pacientes en los que se realizó fue  $29,7 \pm 46,5$  mg/dl con un rango entre 0 y 238 y una mediana de 11,7. Se encontró infiltrado pulmonar en el estudio radiológico en 65 casos. Presentaron hipoxia el 44% de los niños, con una  $\text{SaO}_2$  de  $91,5 \pm 1,9$  (rango: 87-94). La duración del ingreso fue de  $6,8 \pm 5,6$  días de media, con un rango entre 1 y 42 días. Ningún paciente requirió ingreso en cuidados intensivos.

Los 5 lactantes con virus influenza C que precisaron ingreso hospitalario tuvieron unas características clínicas similares a las del resto del grupo. Se describen con detalle en la tabla 2.

En los niños menores de 6 meses (40 pacientes) se encontraron diferencias clínicas con respecto a los niños de

**TABLA 2. Características de los pacientes con infección por virus influenza C**

	1	2	3	4	5
Edad (meses)	13	15	24	3,5	7
Fecha ingreso	Enero/2000	Febrero/2000	Marzo/2000	Enero/2002	Febrero/2003
Sexo	Mujer	Varón	Varón	Mujer	Mujer
Fiebre $> 38^\circ\text{C}$	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Radiografía de tórax	Infiltrado	Normal	Infiltrado	Normal	Infiltrado
Diagnóstico	Sibilancias	Sibilancias	Neumonía	Bronquiolitis	Sibilancias
$\text{SaO}_2 < 95\%$	No	Sí	No	No	Sí
Días de ingreso	9	8	2	2	13
Coinfección	No	No	Adenovirus	VRS-B	No

$\text{SaO}_2$ : saturación de oxígeno; VRS-B: virus respiratorio sincitial tipo B.

TABLA 3. Comparación clínica de los lactantes con gripe menores y mayores de 6 meses

	≤ 6 meses (n = 40)	> 6 meses (n = 60)	P	OR (IC 95%)
Hombres	62,5	58,3	NS	
Diagnóstico				
Bronquiolitis	43,2%	40%		
Catarro de vías altas	35,1%	11,1%	0,012	
Sibilancias	18,9%	33,3%		
Neumonía	2,7%	14,8%		
Infiltrado	29,2%	70,8%	0,01	0,321 (0,133-0,774)
Temperatura > 37,9 °C	35,8%	64,2%	0,01	0,310 (0,093-1,031)
SaO <sub>2</sub> < 95%	25%	75%	0,049	0,292 (0,112-0,758)
Días de ingreso	6,23 ± 7,08	7,53 ± 4,4	NS	
PCR	19,14 ± 40	29,1 ± 40	NS	

OR: odds ratio; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; NS: no significativo; SaO<sub>2</sub>: saturación de oxígeno; PCR: proteína C reactiva.

TABLA 4. Comparación clínica de los pacientes hospitalizados con infección por virus influenza y por virus respiratorio sincitial

	Influenza	VRS	P	OR (IC 95%)
Hombres	60%	59,1%	0,899	
SaO <sub>2</sub> < 95%	42,3%	60,2%	0,027	0,48 (0,25-0,91)
Infiltrado	63,9%	36,5%	< 0,001	3,07 (1,64-5,67)
Temperatura > 37,9 °C	83%	54,5%	< 0,001	3,94 (1,96-7,92)
Días de ingreso	6,8 ± 5,6	4,9 ± 2,2	0,004	
Edad (meses)	8,6 ± 5,8	5,9 ± 4,9	0,002	
PCR	24,1 ± 36	55,2 ± 109	0,038	

VRS: virus respiratorio sincitial; OR: odds ratio; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; PCR: proteína C reactiva.

más edad (tabla 3). En los más pequeños la fiebre fue menos frecuente ( $p = 0,049$ ), tuvieron menor porcentaje de hipoxia ( $p = 0,01$ ) y en los diagnósticos las infecciones respiratorias de vías altas fueron significativamente más frecuentes que en los niños mayores de 6 meses ( $p = 0,01$ ). El 70% de los infiltrados se encontraron en niños mayores de 6 meses ( $p = 0,01$ ). Sin embargo, no se encontraron diferencias en cuanto a la duración del ingreso entre ambos grupos o en el valor de la PCR sérica.

### Comparación con grupo control VRS positivo

Los datos clínicos de los 100 pacientes hospitalizados por gripe se compararon con un grupo control de 100 pacientes hospitalizados por VRS, elegido aleatoriamente de las temporadas epidemiológicas (2000-2001, 2001-2002 y 2002-2003). En ambos grupos se eliminaron los pacientes que sufrían una infección doble con otro agente viral, quedando definitivamente 85 pacientes con infección simple por virus influenza y 88 con infección por VRS.

La comparación de los datos clínicos obtenidos en ambos grupos se detalla en la tabla 4. Las infecciones por VRS

ocurrieron sobre todo en diciembre y enero, mientras que la gripe se observó entre enero y marzo. Los niños afectados de infección por virus influenza fueron significativamente diferentes a los pacientes con infección por VRS tanto por tener mayor edad ( $p = 0,002$ ) como por presentar con mayor frecuencia fiebre superior a 37,9 °C ( $p < 0,001$ ), así como un porcentaje más elevado de infiltrados radiológicos ( $p < 0,001$ ). La duración del ingreso fue más prolongada en los pacientes con gripe ( $p = 0,004$ ), que tuvieron sin embargo un nivel de PCR más bajo ( $p = 0,038$ ) y un menor porcentaje de hipoxia ( $p = 0,027$ ). Los diagnósticos clínicos entre ambos grupos son también diferentes ( $p = 0,006$ ), con una mayor frecuencia de bronquiolitis en el grupo de VRS (74% frente a 54%) y una mayor frecuencia de neumonías en el grupo de la gripe (11,9% frente a 1,2%) y de sibilancias de repetición (33,9% frente a 24,7%).

### DISCUSIÓN

Nuestra serie pone de manifiesto que la infección por virus influenza es una causa importante de patología respiratoria en lactantes y que es un agente responsable de infecciones graves, puesto que comporta el 4,1% de los ingresos por enfermedad respiratoria. Existen pocos trabajos que estudien específicamente la población de lactantes, pero otros grupos confirman la importancia de la gripe en niños pequeños. Así, en Finlandia<sup>16</sup> encuentran que la gripe representa el 5% de las infecciones respiratorias virales encontradas en 2000-2001 en niños menores de 13 años, llegando en los momentos epidémicos hasta el 20%. En Francia<sup>17</sup>, en pacientes ambulatorios menores de 15 años con infección respiratoria encontraron que la gripe afectó al 5,4% de la población estudiada en dos temporadas (2000-2001 y 2001-2002). En Estados Unidos<sup>3</sup>, en un estudio prospectivo multicéntrico llevado a cabo en niños menores de 5 años hospitalizados por infección respiratoria o fiebre sin foco durante la temporada epidemiológica 2000-2001 encontraron que las infecciones por virus influenza representaron el 3% del total de ingresos. Todos estos datos son en general superponibles a nuestros resultados, que muestran sin embargo una frecuencia algo superior de infecciones por virus influenza, posiblemente por dos motivos. En primer lugar por la edad de nuestros pacientes, que al ser menores de 2 años precisan hospitalización en un mayor porcentaje de casos. Además la temporada epidemiológica 2000-2001 a la que hacen referencia buena parte de los estudios referidos fue una temporada de epidemia poco grave, lo que condiciona tanto el número global de casos como los índices de hospitalización. Estudios previos de nuestro grupo sitúan a las infecciones por influenza en lactantes hospitalizados entre los agentes de mayor prevalencia, precedidos en orden de frecuencia por VRS, metapneumovirus y adenovirus<sup>15,18</sup>.

Respecto al tipo de virus influenza detectado en nuestra serie, las infecciones por influenza A son las predo-

minantes, según se confirma en todas las series pediátricas<sup>3,16,19,20</sup>. La relación entre influenza A y B es variable según las temporadas epidemiológicas oscilando la influenza B entre el 3% para Ploin et al<sup>21</sup> y el 24% para Neuzil et al<sup>19</sup>. Algunos autores encuentran que el virus influenza B es más frecuente en niños mayores de 4 años<sup>17</sup>, lo cual podría explicar que en nuestra serie oscile entre el 10 y el 12% al tratarse de niños menores de 2 años. El serotipo de influenza A más frecuente en nuestros niños es con diferencia el AH3, al que se le atribuyen infecciones más graves<sup>5</sup>. Neuzil et al<sup>19</sup> en un estudio prospectivo de 25 años de seguimiento en niños menores de 5 años encuentra un porcentaje de AH3 del 66% del total de las infecciones por virus influenza, lo que se aproxima mucho a nuestros resultados, que ofrecen también un amplio período de tiempo. En nuestra serie destaca un elevado porcentaje de coinfecciones, del 15% en los pacientes hospitalizados, siendo para otros autores del 4%<sup>17</sup>.

El cuadro clínico de la gripe en lactantes se describe por la mayoría de los autores como inespecífico, con un síndrome febril, sobre todo en los más pequeños, acompañado de irritabilidad, con o sin síntomas respiratorios<sup>9,21</sup>. En nuestra serie, la fiebre se presenta como un dato prácticamente constante (el 83% de los pacientes), y el diagnóstico clínico abarca desde la bronquiolitis (38%) y los episodios de sibilancias recurrentes (25%) hasta la infección respiratoria de vías altas (19%) y la neumonía (9%) como los diagnósticos más frecuentes. Otros autores como Aymard en Francia<sup>17</sup>, o Arostegi en España<sup>22</sup> constatan al igual que nosotros porcentajes muy elevados de fiebre hasta en el 90% de los casos. La fiebre observada en algunos estudios es totalmente superponible a la encontrada en nuestra serie (38,5 °C) de media, frente a 38,7 °C en la serie también francesa de Ploin<sup>21</sup>. Respecto al diagnóstico clínico es difícil establecer comparaciones con otros trabajos, puesto que las edades incluidas son bien distintas. El estudio prospectivo americano llevado a cabo por Iwane<sup>3</sup> en niños hospitalizados menores de 5 años, encuentra el 20% de bronquiolitis en niños con infección por virus influenza y el 5% de neumonías, datos muy similares a los nuestros. Necesitaron oxigenoterapia el 27% de sus pacientes, frente al 44% de nuestros niños, posiblemente por ser nuestros pacientes más pequeños e incluir un elevado porcentaje de bronquiolitis y sibilancias recurrentes. La duración del ingreso de nuestros pacientes (6,8 días de media), es similar a la presentada por otros autores como es el caso de la serie alemana de Forster<sup>23</sup>, que estudia pacientes menores de 5 años ingresados por gripe, con una estancia media de 6,3 días. Mención especial merece el porcentaje de infiltrado radiológico encontrado en nuestra serie que afecta al 65% de los casos. Este dato está poco referido y estudiado en la literatura médica, pero Laundry et al<sup>24</sup>, en niños menores de 5 años con neumonía, encuentran que la gripe es responsable de una tercera parte de las neu-

monías virales y del 16% del total de las neumonías estudiadas. Además este trabajo excluye a todos los pacientes con bronquiolitis o sibilancias recurrentes, por lo cual infraestima con seguridad el porcentaje de infiltrados radiológicos que podrían haber sido causados por este agente.

Diversos autores refieren que los lactantes menores de 6 meses con gripe presentan un cuadro inespecífico caracterizado por fiebre e irritabilidad, sin otros síntomas, posiblemente de menor gravedad que en niños mayores, pero que por la edad y lo incierto del cuadro es subsidiario de ingreso en un elevado porcentaje de casos<sup>9,25</sup>. Nuestros datos podrían apoyar la hipótesis de que la infección por influenza en menores de 6 meses es un cuadro menos grave, ya que de forma significativa se encontró en ellos una mayor frecuencia de infecciones respiratorias de vías altas, que de otros diagnósticos como bronquiolitis o sibilancias recurrentes, y con menor frecuencia hipoxia. También presentaron fiebre con menor frecuencia que los niños de más edad, y menor porcentaje de infiltrados, datos prácticamente superponibles a los recientemente publicados por Arostegi Kareaga et al<sup>22</sup> en lactantes menores de 6 meses en San Sebastián. Sin embargo, estos datos no condicionaron en nuestros niños una menor duración del ingreso, seguramente por la lógica precaución de sus médicos al tratarse de niños muy pequeños. Todo ello lleva a la importancia del diagnóstico etiológico de estas infecciones, que de confirmarse de forma precoz evitaría posiblemente ingresos prolongados en estos pacientes.

También resulta interesante la comparación de las infecciones por virus influenza con las infecciones por VRS, que a menudo coinciden en el tiempo y pueden ser difíciles de distinguir. Sin embargo, nuestros datos apoyan que la gripe es bastante diferente, con un mayor porcentaje de fiebre y una mayor duración del ingreso, posiblemente condicionada por la duración global del proceso que otros autores cifran en 8 días<sup>21</sup>. Con respecto a la fiebre, es posible que el hecho de que los niños con gripe sean algo mayores que los niños infectados por VRS pueda tener cierto papel confusor en la mayor frecuencia de fiebre. El diagnóstico clínico es también distinto, con un mayor porcentaje de bronquiolitis para los pacientes con VRS, dato este muy contrastado en la literatura médica, así como el mayor porcentaje de hipoxia también para los niños con infección por VRS, que son más pequeños que el grupo de la gripe<sup>3,17,23</sup>.

En resumen, se puede concluir que las infecciones por virus influenza son frecuentes en lactantes, y responsables de un importante porcentaje de los ingresos por infección respiratoria. Originan un cuadro clínico presidido por fiebre elevada, que puede manifestarse como bronquiolitis o episodio de sibilancias recurrentes y que se acompaña con frecuencia de infiltrados radiológicos. Los menores de 6 meses presentan un cuadro clínico algo más leve, aunque de duración similar a los niños mayores. En to-

dos los casos es fundamental llegar a un correcto diagnóstico etiológico para evitar ingresos prolongados y tratamientos antibióticos inadecuados.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Neuzil KM, Mellen BG, Wright PF, Mitchel EF Jr, Griffin MR. The effect of influenza on hospitalization, outpatient visits, and courses of antibiotics in children. *N Engl J Med.* 2000;342:225-31.
2. Izurieta HS, Thompson WW, Kramarz R, Shay DK, Davis RL, DeStefano F, et al. Influenza and the rates of hospitalization for respiratory disease among infants and young children. *N Engl J Med.* 2000;342:232-9.
3. Iwane MK, Edwards KM, Szilagyi PG, Walker FJ, Griffin MR, Weinberg GA, et al. Population-based surveillance for hospitalizations associated with respiratory syncytial virus, influenza virus, and parainfluenza virus among young children. *Pediatrics.* 2004;113:1758-64.
4. American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Disease. Recommendations for influenza immunization of children. *Pediatrics.* 2004;113:1441-7.
5. Nicholson KG, Wood JM, Zambon M. Influenza. *Lancet.* 2003;362:1733-45.
6. Wright PF, Thompson J, Karzon DT. Differing virulence of H1N1 and H3N2 influenza strains. *Am J Epidemiol.* 1980;112:814-9.
7. Frank AL, Tabier LH, Wells JM. Comparison of infection rates and severity of illness for influenza A subtypes H1N1 and H3N2. *J Infect Dis.* 1985;151:73-80.
8. Simonsen L, Kukuda K, Schonberg LB, Cox NJ. The impact of influenza epidemics on hospitalizations. *J Infect Dis.* 2000;181:831-7.
9. Munoz FM. Influenza virus infection in infancy and early childhood. *Pediatr Res.* 2003;4:99-104.
10. Monto AS. Occurrence of respiratory virus: Time, place and person. *Pediatr Infect Dis J.* 2004;23:S58-S64.
11. Delgado Rubio A, Picazo de la Garza J. Gripe en el niño. Una enfermedad prevenible. *An Pediatr (Barc).* 2005;62:1-4.
12. National Institute for Clinical Excellence. Guidance on the use of zanamivir, oseltamivir and amantadine for the treatment and prophylaxis of influenza. Technology appraisal guidance, no 58, February 2003. [http://www.nice.org.uk/pdf/58\\_Flu\\_fullguidance.pdf](http://www.nice.org.uk/pdf/58_Flu_fullguidance.pdf).
13. McConnochie K. Bronchiolitis. What's in the name? *Am J Dis Child.* 1983;137:11-3.
14. Coiras MT, Pérez-Brena P, García ML, Casas I. Simultaneous detection of influenza A, B, and C viruses, respiratory syncytial virus, and adenoviruses in clinical samples by multiplex reverse transcription nested-PCR assay. *J Med Virol.* 2003;69:132-44.
15. García García ML, Calvo Rey C, Martín del Valle F, López Huertas MR, Casas Flecha I, Díaz-Delgado R, et al. Infecciones respiratorias por metapneumovirus en lactantes hospitalizados. *An Pediatr (Barc).* 2004;61:213-8.
16. Heikkinen T, Ziegler T, Peltola V, Lehtinen P, Toida P, Lintu M, et al. Incidence of influenza in Finnish children. *Pediatr Infect Dis J.* 2003;22:S204-6.
17. Aymard M, Vallette M, Luciani J. Burden of influenza in children: Preliminary data from a pilot survey network on community diseases. *Pediatr Infect Dis J.* 2003;22:S211-4.
18. García García ML, Ordobás Gabin M, Calvo Rey C, González Álvarez MI, Aguilar Ruiz J, Arregui Sierra A, et al. Infecciones virales de vías respiratorias inferiores en lactantes hospitalizados: etiología, características clínicas y factores de riesgo. *An Esp Pediatr.* 2001;55:101-7.
19. Neuzil KM, Zhu Y, Griffin MR, Edwards KM, Thompson JM, Tollefson SJ, et al. Burden of interpnademic influenza in children younger than 5 years: A 25-year prospective study. *J Infect Dis.* 2002;185:147-52.
20. Peltola V, Ziegler T, Ruuskanen O. Influenza A and B virus infections in children. *Clin Infect Dis.* 2003;36:299-305.
21. Ploin D, Liberas S, Thouvenot D, Fouilloux A, Gillet Y, Denis A, et al. Influenza burden in children newborn to eleven months of age in a pediatric emergency department during the peak of an influenza epidemic. *Pediatr Infect Dis J.* 2003;22:S218-22.
22. Arostegi Kareaga N, Montes M, Pérez-Yarza EG, Sardón O, Vicente D, Cilla G. Características clínicas de los niños hospitalizados por infección por virus influenza. *An Pediatr (Barc).* 2005;62:5-12.
23. Forster J. Influenza in children: The German perspective. *Pediatr Infect Dis J.* 2003;22:S215-7.
24. Laundry M, Ajayi-Obe E, Hawrami K, Aitken C, Breuer J, Booy R. Influenza A community-acquired pneumonia in East London infants and young children. *Pediatr Infect Dis J.* 2003;22:S223-7.
25. Munoz FM, Demmler GJ, Glezen WP. Influenza in children in Houston, Texas. *Pediatr Res.* 2002;47:A272.