

Gripe en el niño. Una enfermedad prevenible

A. Delgado Rubio^a y J. Picazo de la Garza^b

^aCatedrático de Pediatría y Puericultura. Universidad del País Vasco. Servicio de Pediatría del Hospital de Basurto. Bilbao. ^bCatedrático de Microbiología. Universidad Complutense. Servicio de Microbiología. Hospital Clínico San Carlos. Madrid. España.

La gripe es una enfermedad infecciosa, de etiología viral, muy contagiosa, de gravedad variable, que se observa preferentemente en los meses fríos y que cursa de forma epidémica.

Se trata de una enfermedad de gran importancia desde el punto de vista sanitario por su elevada morbimortalidad, ya que es causa de múltiples visitas médicas, de neumonías y otras sobreinfecciones bacterianas, de hospitalizaciones y muertes cada año en el mundo. La gripe afecta anualmente al 10-20% de la población de Estados Unidos. En ese país da lugar a unas 110.000 hospitalizaciones y causa entre 10.000 y 40.000 muertes, de las que el 90% son ancianos, lo que representa un coste humano y sociolaboral de extraordinarias dimensiones.

Debemos tener presente que la gripe es una enfermedad insuficientemente valorada por el pediatra, ya que, a pesar de ser una infección muy frecuente en la edad infantil, el diagnóstico de la gripe es poco habitual, tanto en atención primaria como hospitalaria. Sin embargo, la gripe tiene un gran impacto médico-social por las visitas médicas que genera; el absentismo escolar en los niños, y el laboral en los familiares, que produce y el consumo de antibióticos, antitérmicos y medicación sintomática que origina^{1,2}.

Por otra parte, no se debe olvidar que los enfermos con enfermedad de base (enfermedades crónicas, diabetes, nefropatías, fibrosis quística, asma, etc.) junto a las personas mayores y los niños menores de 2 años, constituyen los grupos de riesgo para la gripe en los que la morbimortalidad es especialmente frecuente y grave³.

Asimismo, los niños sanos son la principal fuente de difusión de la gripe en la familia, ya que eliminan una mayor carga viral y durante un tiempo más prolongado que los adultos⁴.

Probablemente el subregistro de diagnósticos de gripe en la edad pediátrica se debe en gran medida a las mani-

festaciones clínicas de la enfermedad en el niño que difieren de las del adulto. La sintomatología de la gripe en el adulto es muy indicativa, ya que cursa con fiebre, tos, cefaleas, mialgias difusas y quebrantamiento del estado general, que en época epidémica permiten un fácil reconocimiento de la enfermedad. Sin embargo, en el niño la gripe cursa con un cuadro más inespecífico con fiebre, rinitis, faringitis, tos, es decir, con una sintomatología respiratoria similar a otras infecciones virales o bacterianas de vías respiratorias altas en lo que se puede sumar un cuadro de vómitos, diarrea, dolor abdominal, etc.⁵⁻⁷, por lo que muchas veces se confunden con otros procesos respiratorios, lo cual explica el hecho de que si no se realizan pruebas microbiológicas mediante cultivos o reacción en cadena de polimerasa no se llega a un diagnóstico etiológico (véase trabajo de Aróstegui N et al⁷ en este mismo número de la revista).

Como es bien conocido, el virus de la gripe, del que se conocen tres tipos (A, B y C) es un virus ARN que pertenece a la familia de los *Orthomyxovirus*.

El virus A da origen a formas epidémicas y en ocasiones pandémicas. El virus B origina las formas esporádicas y pequeñas epidemias. El virus C tiene menor importancia epidemiológica y sólo provoca infecciones inaparentes.

El virus de la gripe tiene un diámetro de 80-120 nm y presenta tres tipos de antígenos:

1. La *nucleoproteína* (antígeno S) tipo específica y estable, idéntica en todas las cepas del mismo tipo, pero diferentes entre los virus A, B y C.

2. La *hemaglutinina* (antígeno H), de la que se conocen 15 subtipos (H1-H15) aunque los más importantes son el H1, H2 y H3.

3. La *neuraminidasa* (antígeno N), con 9 subtipos (N1-N9), subtipo específica.

Correspondencia: Dr. A. Delgado Rubio.
Servicio de Pediatría. Hospital de Basurto. Bilbao. España.
Correo electrónico: oppderua@lg.ehu.es

Recibido en octubre de 2004.

Aceptado para su publicación en octubre de 2004.

El antígeno S permite diferenciar los virus A, B y C de la gripe y los antígenos N y H permiten la subdivisión en subtipos y cepas en los virus A y B, no conociéndose éstos en el virus C. La hemaglutinina es necesaria para que el virus ataque a la célula huésped. La neuraminidasa está involucrada en la penetración y en la liberación del virus en la célula infectada.

En los virus de la gripe se producen dos tipos de mutaciones o cambios antigénicos denominados *drift* o cambios antigénicos menores y *shift* o cambios antígenos mayores. Las mutaciones menores o *drift* ocurren en los virus A y B y estos cambios son más lentos en el virus B que en el A. Las mutaciones menores o *drift* son mutaciones puntuales de los genes H y N, es decir, se producen nuevas cepas en el ámbito del mismo subtipo. Ocurren cada 2-5 años y cada nueva cepa causa epidemias más o menos grandes, ya que el patrimonio de anticuerpos preexistente es relativamente válido. Las cepas con mutaciones menores (*drift*) tienen los mismos subtipos H y N, pero tienen glucoproteínas diferentes en la superficie, lo cual hace que una persona pueda infectarse más de una vez y esto explica que las vacunas deben ser adaptadas y "actualizadas" periódicamente a las mutaciones menores que se producen.

Las mutaciones *shift* o cambios antigénicos mayores, sólo se producen en el virus A y dan lugar a distintos subtipos H y N, originando un "nuevo virus gripal" frente al cual la población no está protegida. Se producen aproximadamente cada 11 años. Estos cambios mayores tienen lugar cuando el virus de la gripe de los pájaros o del cerdo interactúan con las cepas humanas o desarrollan la capacidad de infectar directamente a los seres humanos. Si estos virus con mutaciones mayores se transmiten de persona a persona, se producen las pandemias que afectan a millones de individuos, como ya ha ocurrido a lo largo de la historia, ya que el patrimonio de anticuerpos precedentes resulta totalmente ineficaz.

Los virus de la gripe se denominan según su tipo, su origen geográfico, su número de cepa, año de aislamiento y subtipos H y N. Por ejemplo, el A/New Caledonia/20/99 (H₁N₁) es un virus de la gripe A, cuyo origen fue Nueva Caledonia, su número de cepa era 20, se aisló en 1999 y era del subtipo H₁N₁.

El virus de la gripe se disemina a través de la tos y los estornudos del paciente infectado, a su entorno, conteniendo pequeñas partículas que alcanzan al árbol respiratorio incluso a los alvéolos pulmonares. Estas pequeñas partículas son más contagiosas que las grandes. La contagiosidad está relacionada con la tos y con la duración de la presencia de los virus en las secreciones respiratorias.

En el adulto, la eliminación de virus empieza un día antes del comienzo de la sintomatología y en los niños pequeños este inicio puede preceder 6 días a la aparición de los síntomas con el impacto que esto tiene desde el punto de vista epidemiológico.

Hay que tener en cuenta, ya que también presenta un gran valor epidemiológico, que cuanto más joven es el paciente y menores son sus defensas inmunitarias, durante más tiempo está eliminando virus y más intensa es la carga viral que transmite.

Como ya se ha referido la sintomatología clínica, en el niño difiere de la del adulto y puede confundirse con otras infecciones respiratorias virales distintas al virus de la gripe, por lo que las investigaciones de laboratorio son la base fundamental para un diagnóstico preciso⁷.

Un dato que debe ser considerado es el referente al impacto económico y sociolaboral que la gripe tiene tanto en el niño como en su entorno familiar.

Neuzil et al^{8,9} han demostrado que en el período gripal, cada año, se registra un mayor número de visitas médicas, de ingresos hospitalarios y de consumo de antibióticos, especialmente evidente en pacientes menores de 2 años.

Por su parte, Principi et al¹⁰ en un estudio realizado en Italia en la estación gripal 2001-2002 puso de manifiesto tanto en los centros de salud como en los servicios de urgencia que los niños con gripe respecto a los que presentaban una infección respiratoria alta de etiología virásica:

1. Presentaban fiebre con más frecuencia y de forma más prolongada.
2. Recibían antipiréticos con mayor frecuencia y durante más tiempo.
3. Perdían un mayor número de días de escolaridad.
4. Transmitían más a menudo su infección a los contactos familiares.
5. Alteraban la actividad laboral de los padres con más frecuencia.
6. Demandaban más visitas médicas y más consumo de antibióticos.
7. Requerían con mayor frecuencia asistencia domiciliar de otros cuidadores distintos de los padres (familiares, etc.).

La valoración de todos estos datos pone de manifiesto que la gripe no debe ser evaluada como un problema estrictamente médico sino que tiene una gran trascendencia económica, sanitaria y social¹¹.

Por otra parte, los niños con otitis media (OMA recurrente) y los que presentan infecciones respiratorias de repetición, también pueden beneficiarse de una correcta profilaxis frente a la infección gripal.

Debido a la elevada incidencia de la gripe en la edad infantil, su importante morbimortalidad y el coste socioeconómico que conlleva, es por lo que cada vez con mayor insistencia, se plantea su profilaxis mediante la aplicación de vacunas antigripales.

Vacunas antigripales

La inmunización mediante la administración de vacunas constituye el principal medio de prevención de la gripe en términos de coste-eficacia y de coste-beneficio.

En la actualidad existen distintos tipos de vacunas inactivadas, que se cultivan en embrión de pollo. Dentro de éstas se deben considerar¹²:

1. *Vacunas de virus enteros*, inactivados, que son muy inmunogénicas, pero al ser enteras altamente reactogénicas, lo cual limita su aplicación y por esto ya no se comercializan en España.

2. *Vacunas de virus fraccionados (split)*, inactivados, que son menos reactogénicas que las de virus enteros.

3. *Vacunas de subunidades* compuestas por los antígenos de superficie del virus de la gripe purificados H y N, que varían en función de las cepas recomendadas cada temporada por la Organización Mundial de la Salud (OMS). Estas vacunas son menos reactogénicas que las anteriores, aunque también son menos inmunogénicas.

4. *Vacuna de subunidades adyuvada*, diseñada para incrementar la inmunogenicidad y disminuir la reactogenicidad al añadirsele como adyuvante el MF59.

5. *Vacuna de subunidades virosómicas*, constituida por antígenos de superficie inactivados como virosomas que actúan como adyuvantes y sistemas de liberación de antígenos, mejorando la inmunogenicidad y evitando la reactogenicidad de los adyuvantes tradicionales como el MF-59. Estos virosomas constituyen una nueva generación de adyuvantes cuyas características permiten una óptima presentación de los antígenos simulando la vía natural de la infección del virus salvaje de la gripe, induciendo inmunidad humoral y celular.

Otra vacuna aún no disponible en el mercado es la denominada *cold adapted influenza virus vaccine (CAIV-T)*. Se trata de una vacuna con virus atenuados "adaptados al frío" que tiene grandes perspectivas de futuro, ya que induce inmunidad en la mucosa nasal y respiratoria alta, es especialmente cómoda de aplicar, altamente eficaz al producir inmunidad humoral y local en mucosas, segura y con mínimos efectos secundarios. Está indicada en individuos de 5 a 49 años.

En la edad pediátrica se prefieren las vacunas subviriónicas (*split* o subunidades), porque tienen una buena inmunogenicidad y una reactogenicidad aceptable. Se aconsejan a partir de los 6 meses de edad, con independencia de que el lactante haya sido alimentado al pecho o con leche de fórmula. Por debajo de los 6 meses estas vacunas no son eficaces, probablemente por la presencia de anticuerpos maternos transmitidos al feto por vía placentaria. La vacunación confiere una protección al 70-90% de la población vacunada durante un período de 4 a 6 meses, por lo que esta vacuna debe aplicarse anualmente, en otoño desde primeros de octubre hasta finales de noviembre.

Respecto al número de dosis utilizada y la cantidad de vacuna administrada no hay criterio único, aunque consideramos como el más conveniente el esquema que se recoge en la tabla 1.

Las indicaciones actuales de la vacuna antigripal en niños se recogen en la tabla 2.

Deben ser excluidos de esta vacuna los niños con hipersensibilidad al huevo o a otros componentes de la vacuna.

En los pacientes sometidos a terapia inmunosupresora se debe retrasar la vacuna hasta un mes después de abandonar el tratamiento. El uso de corticoides tópicos o sistémicos en dosis bajas no contraindica la administración de la vacuna. Por otra parte, las enfermedades autoinmunes y la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) no son contraindicación de la vacuna antigripal.

Sí está contraindicada absolutamente la nueva administración de vacuna en casos de hipersensibilidad inmediata o de reacciones de tipo neurológico tras la administración de la vacuna antigripal previa. No representan una contraindicación los datos anamnésticos de efectos

TABLA 1. Vacuna antigripal. Dosis según la edad

Edad	Tipo de vacuna	Forma de administración
6-35 meses	<i>Split</i> o subunidades	1/2 dosis (0,25 ml), que se repite 4 semanas más tarde, en niños vacunados por primera vez
36 meses-12 años	<i>Split</i> o subunidades	1 dosis (0,50 ml) que se repite 4 semanas más tarde, en niños vacunados por primera vez
> 12 años	<i>Split</i> o subunidades	1 dosis (0,50 ml)

TABLA 2. Indicaciones actuales de la vacuna antigripal en niños

- Sujetos en edad pediátrica que deben vacunarse porque están afectados de:
 - Fibrosis quística, asma y otros trastornos respiratorios crónicos
 - Trastornos cardiovasculares
 - Anemia de células falciformes y otras hemoglobinopatías
 - Pacientes en tratamiento con inmunodepresores
- Sujetos con riesgo de complicaciones debidas a gripe porque están afectados de:
 - Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)-sida
 - Diabetes mellitus
 - Enfermedad renal o metabólica crónica
 - Pacientes en tratamiento prolongado con ácido acetilsalicílico (artritis juvenil, etc.)
- Pacientes que pueden entrar en contacto con sujetos de alto riesgo:
 - Personal sanitario en contacto con pacientes pediátricos
 - Convivientes con niños de alto riesgo incluidos los hermanos
 - Niños que conviven con pacientes adultos de alto riesgo

secundarios en sede local o general y febrícula en relación con dosis precedentes de vacuna antigripal.

Los efectos secundarios tras la administración de la vacuna antigripal por vía intramuscular son raros y consisten en dolor, eritema y tumefacción en el lugar de la inyección. Reacciones adversas en personas no previamente vacunadas consisten en: malestar general, fiebre, mialgias a las 6-12 h tras la administración de la vacuna y de 1-2 días de duración. También se han descrito muy rara vez reacciones alérgicas del tipo de hipersensibilidad inmediata (urticaria, asma, angioedema) en individuos con alergia al huevo o a otros componentes de la vacuna. En los niños no se ha demostrado relación entre la administración de vacunas antigripal y la aparición de alteraciones hematológicas (púrpura trombopénica inmunitaria) ni neurológicas (neuralgias, parestesias, síndrome de Guillain-Barré, etc.).

En nuestro medio la vacuna antigripal sólo tiene unas altas coberturas en las personas mayores de 65 años que en algunas comunidades autónomas están próximas al 90%. Sin embargo, a otras edades y sobre todo en los niños la difusión de esta vacuna es muy escasa, incluso entre los individuos con factores de riesgo. Esta menor difusión en niños puede deberse a numerosos factores como:

1. Escaso reconocimiento de la gripe en la edad pediátrica.
2. Escasa valoración de la repercusión sociolaboral de la enfermedad.
3. Temor a los efectos secundarios.
4. Necesidad de añadir un pinchazo más al calendario vacunal.
5. Necesidad de repetir cada año la vacunación.
6. Eficacia en torno al 70% y protección limitada a 4-6 meses.

Buena parte de estos inconvenientes podrían obviarse el día que dispusiéramos de la vacuna antigripal intranasal que ya ha sido probada en Estados Unidos para mayores de 5 años. Esta vacuna, que tiene una eficacia similar a la antigripal de fracciones por vía intramuscular, es muy bien aceptada por los niños y familiares y es capaz de producir inmunidad humoral, celular y de la mucosa mediante síntesis de IgA secretora^{13,14}.

Los principales efectos secundarios de la vacuna intranasal son rinorrea, congestión nasal y fiebre que, de observarse, sólo ocurren en la primera administración.

De todo lo anteriormente referido se desprende que la vacuna antigripal debe ser tomada en consideración para

que en el plazo más breve posible se incluya en nuestro calendario vacunal para su aplicación universal a niños sanos como ya lo han hecho o se están planteando otros países de nuestro entorno económico, sanitario y social¹⁵.

BIBLIOGRAFÍA

1. Principi N, Esposito S. L'influenza in età pediatrica: Manifestazioni cliniche, prevenzione e terapia. *Area Pediatrica* 2003;8:7-21.
2. O'Brien MA, Uyeki TM, Shoy DK, Thompson WW, Kleinman K, McAdam A, et al. Incidence of outpatient visits and hospitalisations related to influenza in infants and young children. *Pediatrics* 2004;113:585-93.
3. Izurieta HS, Thompson WW, Kramarz P, Shay DK, Davis RL, DeSteffano F, et al. Influenza and the rate of hospitalization for respiratory disease among infants and young children. *N Engl J Med* 2000;342:232-9.
4. Peltola V, Ziegler T, Ruuskanen O. Influenza A and B virus infectious in children. *Clin Infect Dis* 2003;36:299-305.
5. Cox NJ, Fukuda K. Influenza. *Infect Dis Clin North Am* 1998; 12:27-38.
6. Meury S, Sella S, Heining U. Comparison of clinical characteristics of influenza and respiratory syncytial virus infection in hospitalised children and adolescent. *Eur J Pediatr* 2004;163: 359-63.
7. Aróstegui N, Montes M, Pérez-Yarza EG, Sardón O, Vicente D, Cilla G, et al. Características clínicas de los niños hospitalizados por infección por virus *Influenza*. *An Pediatr (Barc)* 2004;62:5-12.
8. Neuzil KM, Wright PF, Mitchel EF Jr, Griffin MR. The burden of influenza illness in children with asthma and other chronic medical conditions. *J Pediatr* 2000;137:856-64.
9. Neuzil KM, Hohbein C, Zhu Y. Illness among schoolchildren during influenza season. Effect on school absenteeism, parental absenteeism from work, and secondary illness in families. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002;156:986-91.
10. Principi N, Esposito S, Marchisio P, Gasparini R, Crovari P, et al. Socioeconomic impact of influenza in healthy children and their families. *Pediatr Infect Dis J* 2003;2:5207-10.
11. World Health Organization. Influenza vaccine. WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec* 2002;77:229-40.
12. Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría. Enfermedades prevenibles y vacunaciones. Preguntas y respuestas. Monografías de la A.E.P., 2ª ed. Madrid, 2003.
13. Belshe RB, Mendelman PM, Treanor J, King J, Gruber WC, Piedra P, et al. The efficacy of live attenuated cold-adapted, trivalent, intranasal influenza virus in children. *N Engl J Med* 1998;338:1405-12.
14. Marchisio P, Cavagna R, Maspes B, Gironi S, Esposito S, Lamberini L, et al. Efficacy of intranasal virosomal influenza vaccine in the prevention of recurrent acute otitis media in children. *Clin Infect Dis* 2002;35:168-74.
15. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Prevention and control of influenza. *MMWR* 2003;52 (RR-8):11-34.