

© IUOPA-Departamento de Medicina-ISPA, Universidad de Oviedo, CIBERESP, Oviedo, Asturias, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: blazquezg1@gmail.com
(C.J. Blázquez Gómez).

<https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2020.12.006>
1695-4033/ © 2020 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Asociación Española de Pediatría. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Patrones de excreción del virus de la gripe A (H1N1)pdm09 en pacientes hospitalizados pediátricos[☆]



Influenza A (H1N1)pdm09 viral clearance kinetics in hospitalized children

Sra. Editora:

Los niños son la mayor fuente de transmisión y el principal reservorio del virus de la gripe. Se estima que el control del virus es peor en la población pediátrica, y que por lo tanto el período de eliminación del virus es mayor en este grupo en comparación con otras edades¹. El objeto del presente estudio fue analizar la cinética y aclaramiento del virus de la gripe A (H1N1)pdm09 en niños hospitalizados y establecer su asociación con distintas variables clínicas.

Estudio prospectivo observacional realizado en los servicios de pediatría y microbiología de dos hospitales en Valladolid y el Centro Nacional de Gripe de Valladolid. El período de estudio fue desde la semana 40 del 2015 a la semana 20 del 2016, correspondiente a la temporada gripal 2015-2016. Se incluyeron pacientes hospitalizados menores de 14 años con infección por virus de la gripe A(H1N1)pdm09 confirmada por laboratorio. Para dicho diagnóstico, se obtuvieron muestras de frotis faríngeo en pacientes mayores de dos años y muestras de lavado nasofaríngeo en pacientes menores. El uso de este último método permite la obtención de una muestra más representativa, aunque también podría sobreestimar la carga de ARN viral (CAV) en este grupo de pacientes. Para analizar la CAV se recogieron muestras el día del ingreso y a los cuatro, ocho y 12 días de ingreso o hasta que el resultado fue negativo, de ocurrir antes de los 12 días. Las variables del estudio incluyeron el tiempo de evolución desde el inicio de los síntomas, el número de excretores a largo plazo (ELP, definido como aquellos pacientes con períodos de excreción viral [EV] mayores de ocho días desde el inicio), y el número de excretores a corto plazo (ECP, definido como aquellos pacientes con EV menor a ocho días). Se obtuvo consentimiento informado por escrito de los padres o tutores legales de cada participante.

La infección por virus de la gripe A(H1N1)pdm09 se confirmó por reacción en cadena de la polimerasa en transcripción reversa (RT-PCR) en tiempo real con reactivos MAGPIX y NxTAG-RPP (Luminex; Austin, Tejas, EE. UU.). La EV se midió por qRT-PCR en muestras positivas para el virus de la gripe con el sistema 7500 Fast de RT-PCR (Applied

Biosystems; Foster City, California, EE. UU.) y reactivos LightMix-Kit Influenza A Virus M2 (Roche; Basilea, Suiza). En todos los pacientes se empleó el kit de reactivos Allplex Respiratory Full Panel (Seegene), que puede detectar 19 dianas virales y siete bacterianas, incluyendo los genes M2 y H de las principales cepas endémicas circulantes en España. El análisis estadístico se centró en la comparación de distintas variables clínicas y su asociación con la duración de la EV. Se empleó el software SPSS versión 20.0 para las pruebas estadísticas.

Durante el período de estudio se reclutó a 24 pacientes (54% varones; edad mediana: 17,5 meses; rango de edad: 0-120 meses). Las únicas comorbilidades fueron el asma grave y la fibrosis quística detectadas en dos pacientes (8%), que fueron los únicos que habían recibido la vacuna de la gripe. Las CAV más altas se encontraron en las muestras obtenidas el día del ingreso, correspondiendo a la CAV máxima en el 87,5% de los pacientes (CV₁ media: 7032,9 copias/mL; intervalo de confianza [IC] 95%: 1131,2-16 418,5), observándose valores menores en la segunda muestra (CV₂ media: 239,5 copias/mL; IC 95%: 51,4-547,9). Los resultados de la tercera muestra fueron negativos en todos los pacientes. El 50% de los pacientes (12/24) fueron ELP. La estancia hospitalaria media fue de 7,4 días (IC 95%: 5,1-9,9) en el grupo de pacientes ELP, en comparación con 5,6 días (IC 95%: 3,4-8,0) en el grupo de ECP, sin diferencias estadísticamente significativas (*t* de Student, *p* = 0,294) (tabla 1).

La CAV se volvió indetectable de nueve a 12 días tras el inicio en el 67% de los pacientes (8/12) ELP, de 13 a 16 días en el 25% (3/12) y tras 12 días en el 8% (1/12) (fig. 1). Se detectó coinfección viral o bacteriana con el virus de la gripe en el 58,3% (7/12) de los pacientes ELP (bacteriana en cinco y viral en dos). Seis pacientes requirieron ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP), de los que cuatro fueron ELP, los cuales requirieron soporte respiratorio con ventilación no ventilación no invasiva (VNI), y ninguno requirió soporte vasoactivo. Se detectó coinfección viral o bacteriana en el 45,8% de los pacientes (11/24), bacteriana en el 54,5% (6/11) (por *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* y *Haemophilus influenzae*), y viral en el 45,5% (5/11) (por bocavirus, virus respiratorio sincitial y adenovirus). No se observaron diferencias significativas en la CAV detectada en la primera muestra (*t* de Student, *p* = 0,180) o en la segunda (*t* de Student, *p* = 0,059) entre los ELP y los ECP. El abordaje fue similar en ambos grupos de pacientes: tratamiento sintomático en el 100%, antibioterapia en el 79% (tabla 1), broncodilatadores en el 54%, soporte respiratorio en el 50% (VNI en el 33%). Solo se administró oseltamivir a cuatro pacientes que desarrollaron clínica neurológica, todos ellos en el grupo de ECP.

Los datos del estudio muestran que la mitad de los pacientes pediátricos con infección por virus de la gripe

[☆] Este trabajo se ha presentado previamente en forma de comunicación oral en el 67 Congreso de la Asociación Española de Pediatría, celebrado en Burgos, España, entre el 6 y 8 de junio de 2019.

Tabla 1 Características demográficas y clínicas de los 24 pacientes pediátricos hospitalizados con infección por virus de la gripe

Código de paciente	Sexo	Edad (meses)	CAV ₁ (copias/mL)	CAV ₂ (copias/mL)	Eliminación	Confección	Días de evolución	Estancia hospitalaria (días)	Ingreso en UCIP	Tratamiento
1	F	17	3280	14	ELP	Bacteriana (MC)	1	5	No	AC
2	F	16	6240	ID	ECP	No	4	9	No	AC Oseltamivir
3	M	14	246	2900	ELP	Bacteriana (SP, HI)	3	5	No	AC
4	F	4	89 200	ID	ECP	No	2	2	No	C
5	F	48	11 400	811	ELP	No	21	6	Yes	Sin ATB/AV
6	F	7	489	823	ELP	Bacteriana (MC)	4	7	No	C
7	F	48	781	16	ELP	No	1	6	No	C + V
8	M	26	1330	32	ELP	Viral (B)	5	7	Yes	AZT
9	F	15	27	ID	ECP	Viral (A)	1	4	No	C
10	F	0	27	ID	ECP	Viral (VRS)	2	13	Yes	AMP + G
11	M	12	41 800	ID	ECP	No	2	1	No	Sin ATB/AV
12	M	18	53	ID	ELP	Viral (B)	5	1	No	AC
13	M	35	17	ID	ECP	No	1	10	No	AC
14	M	18	651	720	ELP	No	8	8	Yes	C + AZT
15	M	48	7540	ID	ECP	No	1	5	Yes	Sin ATB/AV
16	M	0	749	309	ELP	Bacteriana (MC)	1	10	No	AC
17	M	0	267	48	ELP	Bacteriana (SA)	1	15	No	AC
18	M	48	22	ID	ELP	No	7	6	No	Sin ATB/AV
19	M	120	3100	ID	ECP	No	1	5	No	C Oseltamivir
20	M	13	86	ID	ECP	Viral (B, VRS)	7	5	No	AC
21	M	84	359	ID	ECP	No	3	3	No	Oseltamivir
22	F	108	832	ID	ECP	No	1	9	No	AMP
23	F	48	252	76	ELP	No	6	16	Yes	AMP + C Oseltamivir
24	F	1	42	ID	ECP	Bacteriana (MC)	1	1	No	AC

A: adenovirus; AC: amoxicilina-ácido clavulánico; AMP: ampicilina; ATB/AV: antibiótico/antiviral; AZT: azitromicina; B: bocavirus; C: cefotaxima; CAV₁: carga de ARN viral RNA en la muestra inicial; CAV₂: carga de ARN viral RNA en la segunda muestra; ECP: excretor a corto plazo; ELP: excretor a largo plazo; F: femenino; G: gentamicina; HI: *Haemophilus influenzae*; ID: indetectable; M: masculino; MC: *Moraxella catarrhalis*; SA: *Staphylococcus aureus*; SP: *Streptococcus pneumoniae*; UCIP: Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos; V: vancomicina; VRS: virus respiratorio sincitial.

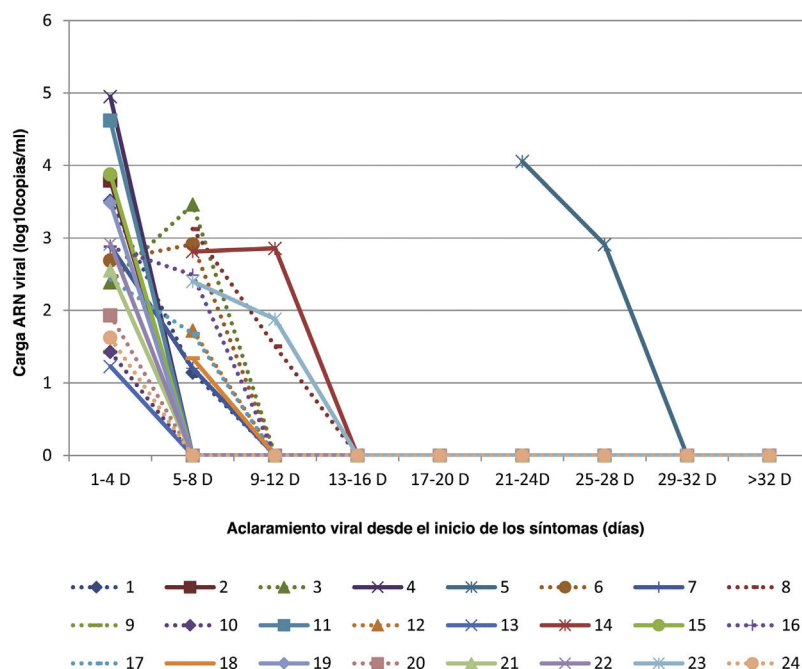


Figura 1 Asociación entre la carga viral de virus de la gripe A (H1N1)pdm09 y el aclaramiento viral en los 24 pacientes hospitalizados según el tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas. Los pacientes con coinfección se representan con líneas de puntos y el resto con líneas continuas.

A(H1N1)pdm09 confirmada por laboratorio tenían una CAV detectable pasados ocho días del inicio de los síntomas, y que el 17% tenía CAV detectables en el día 12. Los pacientes con un tiempo de evolución mayor tuvieron períodos de eliminación más largos, aunque la estancia hospitalaria fue similar en ambos grupos. Esto podría apuntar a un peor control del aclaramiento viral en los pacientes ELP en comparación con los ECP, lo que se asociaría a una mayor duración de la clínica respiratoria, pero no al tiempo de ingreso requerido por los pacientes.

Por lo general, la población pediátrica tiene períodos de excreción viral más largos en las infecciones por virus de la gripe en comparación con la adulta². Esto se ha relacionado con la inmadurez de su sistema inmune, los antecedentes de inmunosupresión, la necesidad de ingreso en la UCIP o la infección por cepas de la gripe resistentes a antivirales^{3,4}. También se ha documentado una frecuencia considerable de coinfección viral o bacteriana en pacientes con infección por virus de la gripe y eliminación prolongada, lo que podría asociarse a mayor gravedad y una mayor frecuencia de ingreso hospitalario⁵. En nuestra cohorte se observó que la mayoría de los pacientes ingresados en la UCIP o con coinfección bacteriana fueron ELP. No obstante, no se detectó una correlación significativa entre la condición de ELP y el ingreso en la UCIP o la coinfección bacteriana, lo que podría explicarse por el tamaño reducido de la muestra.

En conclusión, nuestros datos muestran que la mitad de los pacientes pediátricos con infección por virus de la gripe A(H1N1)pdm09 confirmada por laboratorio son ELP, y que la mayoría de los que requirieron cuidados intensivos o con coinfección bacteriana también son ELP. La monitorización de los cambios en la CAV en pacientes pediátricos hospitalizados podría utilizarse para predecir la gravedad de la

enfermedad e identificar casos en los que es necesario realizar pruebas microbiológicas adicionales.

Financiación

Estudio financiado por la Gerencia Regional de Salud de Castilla y León, según Resolución de 27 de febrero de 2015, del Director Gerente de la Gerencia Regional de Salud de Castilla y León, por la que se establecen las modalidades, el procedimiento y los criterios de selección de los Proyectos de Investigación en Biomedicina a desarrollar en los Centros de la Gerencia Regional de Salud de Castilla y León (expediente GRS 1094/A/15).

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Wang B, Russell ML, Fonseca K, Earn DJD, Horsman G, Van Caesele P, et al. Predictors of influenza A molecular viral shedding in Hutterite Communities. *Influenza Other Respi Viruses*. 2017;11:254–62.
2. Giannella M, Alonso M, Garcia de Viedma D, Lopez Roa P, Catalán P, Padilla B, et al. Prolonged viral shedding in pandemic influenza A (H1N1): clinical significance and viral load analysis in hospitalized patients. *Clin Microbiol Infect*. 2011;17:1160–5.
3. Suess T, Renschmidt C, Schink SB, Schweiger B, Heider A, Milde J, et al. Comparison of Shedding Characteristics of Seasonal Influenza Virus (Sub)Types and Influenza A (H1N1)pdm09; Germany, 2007–2011. *PLoS ONE*. 2012;7:e51653.

4. Launes C, García-García J, Jordan I, Selva L, Rello J, Muñoz-Almagro C. Viral load at diagnosis and influenza A H1N1 (2009) disease severity in children. *Influenza Other Respir Viruses*. 2012;6:e89–92.
5. El Baroudy N, El Refay A, Abdel Hami T, Hassan DM, Soliman MS, Lobna Sherif L. Respiratory Viruses and Atypical Bacteria Co-Infection in Children with Acute Respiratory Infection. *Journal of Medical Sciences*. 2018;6:1588–93.

Nazaret Sánchez^{a,*}, Vanesa Matías^a, Carlos Alcalde^b,
Silvia Rojo^c
e Iván Sanz^d

^a *Servicio de Pediatría, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid, España*

^b *Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid, España*

^c *Servicio de Microbiología, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid, España*

^d *Centro Nacional de la Gripe, Valladolid, España*

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: nazaret91.ns@gmail.com (N. Sánchez).

<https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2020.10.027>
1695-4033/ © 2020 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Asociación Española de Pediatría. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Prevalencia de cardiopatías congénitas en niños adoptados internacionalmente



Prevalence of congenital heart defects in internationally adopted children

Sra. Editora:

Las cardiopatías congénitas (CC) constituyen las malformaciones congénitas más frecuentemente diagnosticadas en la infancia en Europa. El espectro abarca desde anomalías cardíacas complejas con alta mortalidad hasta pequeños defectos septales inocentes. Según datos de la *European Surveillance of Congenital Anomalies* (EUROCAT), la prevalencia de CC en nacidos vivos sin anomalías genéticas en Europa durante el período 2000-2018 fue del 0,58%¹.

La literatura existente sobre adopción internacional muestra que las malformaciones congénitas están sobrerrepresentadas en la población de niños adoptados internacionalmente (AI), observando disparidades entre los niños adoptados de diferentes países². El presente estudio tiene como objetivo determinar la prevalencia de CC en una cohorte de niños AI y observar si existen diferencias según los países de origen.

Se ha realizado un estudio observacional retrospectivo revisando las historias clínicas de 439 niños AI por familias españolas durante el período 2000-2018, y examinados a su llegada a nuestro país en un centro especializado de referencia. Se recopilaron los siguientes datos: edad, sexo, país de origen, antecedente de CC previamente corregida quirúrgicamente, signos o síntomas clínicos que dieron lugar a realizar el estudio cardiológico y tipos de CC diagnosticadas mediante estudio ecocardiográfico.

De los 439 niños (edad media 29 meses; varones 50,8%) 300 eran originarios de Rusia, 35 de China, 32 de países de Europa del Este (Ucrania 28, Rumanía 2 y Moldavia 2), 22 de Kazajistán, 16 del subcontinente indio (India 11; Nepal 5), 16 de países latinoamericanos (Colombia 7, Bolivia 4, Brasil 2, Uruguay 2 y Ecuador 1), 10 del sudeste asiático (Vietnam 7; Filipinas 3) y 8 de Etiopía. En 2 niños de Rusia existía el antecedente de CC corregida en su país de origen (tetralogía de Fallot en uno y ductus arterioso persistente en el otro).

El único signo clínico que dio lugar a la realización del estudio cardiológico fue la detección de un soplo cardíaco en la exploración realizada a la llegada. Esto ocurrió en 54 niños (12,3% del total) de los que 47 eran de Rusia, 4 de Ucrania, uno de Kazajistán, uno de Bolivia y otro de Etiopía. El estudio ecocardiográfico confirmó una CC en 18 niños (33,3% de los niños con soplo cardíaco).

La *tabla 1* muestra la prevalencia de las CC observadas en los niños AI y la prevalencia de estas CC observada en el estudio EUROCAT² en nacidos vivos sin anomalías genéticas durante el período 2000-2018. La prevalencia de CC en la cohorte de niños AI fue del 4,55%, siendo 7,8 veces superior a la observada en el estudio EUROCAT. La razón hombre/mujer fue de 1,5. Los niños originarios de Rusia supusieron el 90% del total de niños AI con CC. Según la clasificación utilizada por EUROCAT el 80% de las CC eran leves. Las CC más frecuentes fueron el defecto septal auricular (DSA) y el defecto septal ventricular (DSV), suponiendo respectivamente el 40% y el 30% del total.

Se sabe que las causas subyacentes de las CC pueden incluir anomalías citogenéticas, trastornos de un solo gen, etiologías ambientales o, más comúnmente, etiologías multifactoriales³. El aumento de los factores de riesgo ambientales de CC durante el embarazo de las madres biológicas de los niños AI, como el consumo de alcohol, drogas, tabaco, fármacos teratogénicos, exposición a solventes orgánicos, infecciones virales en el primer trimestre, etc., así como el manejo inadecuado de condiciones crónicas de salud materna durante la gestación (diabetes, obesidad, hipertensión, etc.) deben considerarse para explicar la alta prevalencia de CC entre los niños AI²⁻⁴.

De los resultados de este estudio destaca la alta prevalencia de CC entre los niños adoptados de Rusia. Se sabe que la frecuencia de exposición prenatal al alcohol (EPA) entre los niños institucionalizados en Rusia que son propuestos para adopción internacional es elevada⁵. Burd et al.⁶ han revisado la prevalencia de CC asociadas con el trastorno del espectro alcohólico fetal (TEAF): en 12 estudios de series de casos con TEAF la prevalencia del DSA, DSV, otros defectos o defectos no especificados osciló entre el 33-100%; en 14 estudios retrospectivos la prevalencia del DSA y el DSV fue del 21%, otros defectos estructurales del 6% y defectos no especificados del 12%; en 2 estudios de casos y controles