

INFECCION POR VIRUS INFLUENZA EN NIÑOS

VIRUS INFLUENZA A (H1N1) DE ORIGEN SUINO.¹

Descripción del virus influenza

Existen tres tipos de virus influenza A, B y C. Los virus influenza A se subtipifican de acuerdo a las proteínas de superficie, la hemaglutinina (HA) y la neuraminidasa (NA). Aunque se han identificado hasta el momento 16 subtipos de hemaglutinina y 9 neuroaminidasas, solo 3 combinaciones (H1N1, H2N2, H3N2) circulan ampliamente en humanos. Aunque en los últimos años se detectaron virus influenza aviarias H5N1 capaces de causar infección en humanos y ser altamente virulentos. Actualmente circula influenza A/H1N1, A/H3N2, y virus influenza B responsables de los casos las epidemias estacionales.

Su genoma de ARN tiene la particularidad de ser segmentado.

Los virus influenza pueden experimentar cambios antigénicos. Los cambios menores (*drift*) ocurren gradualmente en los miembros de un mismo subtipo por acumulación de sustituciones de aminoácidos en la HA y en la NA que son resultado de errores cometidos por la polimerasa viral durante la replicación. Estos cambios determinan la necesidad de reformular, cada año, la composición antigénica de la vacuna contra la influenza. Los cambios mayores (*shift*), por lo general de brusca aparición, caracterizan a las cepas pandémicas; que se originan por recombinación genética, en ocasión de infecciones mixtas con subtipos del tipo A en un huésped susceptible. Sólo los virus influenza A son capaces de sufrir cambios antigénicos mayores y por lo tanto causar pandemia.

En nuestro país todos los años se producen epidemias de influenza predominando en los meses de invierno, causados por virus influenza A y B. Los síntomas y signos se caracterizan por una infección aguda de las vías respiratorias de comienzo brusco, fiebre ($> 38^{\circ}\text{C}$) de 2 a 5 días de duración, escalofríos, cefalea, mialgias, tos intensa e inicialmente seca. Con frecuencia coriza, faringitis, especialmente al final de la enfermedad. Sí bien la influenza causa enfermedad entre todos los grupos de edad, los mayores de 65 años, los niños menores de 2 años y los pacientes con enfermedades cardiopulmonares crónicas son los grupos con mayor riesgo de desarrollar la enfermedad.

Mecanismo de transmisión.

El virus se transmite de persona a persona a través de gotas respiratorias generadas al hablar, toser o estornudar de una persona infectada y requiere un contacto cercano ya que no permanecen suspendidas en el aire y viajan a una distancia menor a 1 metro. Se transmite también por contacto directo con secreciones respiratorias o por contacto con artículos recientemente contaminados con secreciones. El periodo de incubación es de 1 a 4 días con un promedio de 2 días. Los adultos excretan el virus desde

¹ Esta breve información sobre la infección por virus influenza fue redactada por un grupo de Pediatras del Departamento de Pediatría Facultad de Medicina- Hospital Pediátrico del Centro Hospitalario Pereira Rossell, Epidemiología del Ministerio de Salud Pública y del Comité de Infectología de la Sociedad Uruguaya de Pediatría. Agradecemos especialmente los aportes de la Dra. Patricia Barrios, asistente de Clínica Pediátrica

el día previo al comienzo de los síntomas hasta 5-10 días luego del inicio enfermedad. Los niños pueden excretar los virus desde varios días previos al inicio de la enfermedad y hasta más de 10 días luego de iniciados los síntomas. Los inmunocomprometidos severos pueden excretar virus semanas o meses.

La enfermedad causada por influenza es difícil de distinguir clínicamente de la enfermedad causada por otros virus respiratorios.

Síntomas y signos clínicos de la influenza en niños.

El cuadro clínico depende de la edad del paciente; la presentación clínica más frecuente en los niños menores de 30 días, de 30 días a 5 años y mayores de 5 años se muestra en el Cuadro 1.

Recién nacidos (< 30 días): en este grupo la presentación más frecuente es de sepsis y apnea.

Niños de 30 días a 5 años: puede presentarse como una infección respiratoria aguda alta febril o afebril, neumonía viral, laringotraqueobronquitis, bronquiolitis o incluso como un síndrome de sepsis.

Niños mayores de 5 años: se caracteriza por comienzo brusco con fiebre elevada (de hasta 40°C), cefaleas, odinofagia, mialgias (en las extremidades, músculos paravertebral y pantorrillas), dolores en los músculos oculares, fotofobia, lagrimeo y ardor ocular, mal estar general, postración y anorexia.

La influenza no complicada se resuelve típicamente luego de 3 a 7 días en la mayoría de los niños pero la tos y el malestar general puede persistir más de 2 semanas.

Definición de caso sospechoso de influenza

Fiebre $\geq 38^{\circ}$ C axilar y además al menos

- uno de los siguientes síntomas respiratorios: tos, rinitis, odinofagia; y
- uno de los siguientes síntomas generales: cefaleas, mialgias, sudoración y escalofrío, fatiga;

En ausencia de otra causa que lo explique.

En lactantes y niños menores se utilizará la siguiente definición: fiebre $\geq 38^{\circ}$ C axilar más síntomas y signos de infección respiratoria aguda alta y/o baja en *ausencia de otra causa que lo explique.*

Cuadro 1. Manifestaciones de la infección por virus influenza en Pediatría.

Edad	Manifestación	Frecuencia	Complicación
< 30 días	Síndrome de Sepsis	+	
	Apnea	+	
30 días a 5 años	IRA* alta febril	+++	OMA bacteriana
	IRA alta afebril	+	Sobreinfección
	OMA	++	bacteriana pulmonar
	Neumonía	+	
	Laringotraqueogronquitis	+	Síndrome de Reye
	Broquiolitis	+	Síndrome Guillén Barre
Niños > 5 años	Síndrome de sepsis	+	
	Síndrome gripal**	+++	OMA bacteriana
	IRA alta afebril	+	Sobreinfección
	OMA	+	bacteriana pulmonar
	Neumonía	+	Síndrome de Reye
	Miositis	+	Síndrome Guillain Barre
	Miocarditis	Raro	
Encefalopatía	Raro		

* Infección respiratoria alta

** Fiebre, cefalea, mialgias, odinofagia, malestar general y tos

Complicaciones

Complicaciones respiratorias: Neumonía primaria por influenza (neumonía viral rápidamente progresiva con infiltrados pulmonares bilaterales) o sobreinfección bacteriana, los agentes involucrados en orden de frecuencia: *S.pneumoniae*, *S. aureus* o *H. Influenzae*. La otitis media bacteriana, mixta o por virus influenza ocurre hasta en el 50 % de los casos.

Los pacientes con patología de base (broncodisplasia pulmonar, daño postviral, fibrosis quística, asmáticos, otras enfermedades pulmonares crónicas, cardiopatías con hiperflujo, inmunosuprimidos, pacientes con infección por HIV pacientes con hemoglobinopatías, insuficientes renales crónicas, enfermedades metabólicas crónicas incluyendo diabetes, pacientes que requieren terapias prolongadas con aspirina) tienen complicaciones más frecuentes y graves.

Una complicación rara es el Síndrome de Reye: encefalopatía y degeneración grasa del hígado. Cuadro clínico: letargia, obnubilación, coma convulsiones. Aumento de los niveles de amoniaco, hipoglicemia y aumento de las transaminasas hepáticas, LDH y bilirrubinas. **No debe administrarse aspirina a los niños con infección respiratoria aguda viral porque aumenta el riesgo de esta complicación.**

Complicación posterior a la infección: Síndrome de Guillain Barré.

Virus Influenza a (H1N1) de origen suino (VIOS-A H1N1).

En el mes de abril del año 2009 se notificaron casos de influenza A (H1N1) de origen porcino en México y Canadá. A la fecha actual 19 mayo de 2009; cuarenta países confirmaron 9830 casos de infección humana por virus influenza A (H1N1) incluyendo 79 muertes. Actualmente existen 5123 casos humanos confirmados por laboratorio en Estados Unidos, cinco fallecidos, uno de ellos se trataba de un niño de 23 meses. En México se confirmaron 3648 casos de los cuales 72 fallecieron. En Canadá se confirmaron 496 uno de ellos mortal y en Costa Rica 9 casos siendo 1 de ellos mortal. Los siguientes países han reportado casos sin fallecidos: Alemania (14), Argentina (1), Australia (1), Austria (1), Bélgica (5), Brasil (8), China (7), Chile (4), Colombia (11), Cuba (3), Dinamarca (1), Ecuador (1), El Salvador (6), Finlandia (2), Francia (14), Guatemala (3), India (1), Irlanda (1), Israel (7), Italia (9), Japón (154), Malasia (2), Noruega (2), Holanda (3), Nueva Zelanda (9), Panamá (59), Perú (2), Polonia (1), Portugal (1), República de Corea (3), España (103), Suecia (3), Suiza (1) y Reino Unido (102) y Tailandia (2), Turquía (2). Por esta situación el 29 de abril la OMS decidió elevar el nivel de alarma de pandemia a nivel 5.

Origen del virus.

Las cepas de virus de influenza que habitualmente infectan los cerdos son en su mayoría del subtipo H1N1, pero también circulan entre estos animales otros subtipos de influenza. Los cerdos pueden infectarse simultáneamente por más de un tipo de virus (virus de la gripe aviar, virus influenza humano estacional) ya que presenta receptores en su epitelio respiratorio para ambos tipos de virus lo que permite intercambio de genes entre los virus lo que puede resultar en un virus reasociado. Se postula que esta nueva cepa de virus influenza que está ocasionando brotes a nivel mundial corresponde a un virus reagrupado. Aunque los virus de la influenza de origen porcino son normalmente específicos de esa especie, en ocasiones saltan la barrera interespecie y provocan la enfermedad en el hombre.

La influenza por virus influenza A (H1N1) de origen porcino se caracteriza por una infección respiratoria aguda febril indistinguible de los cuadros clínicos de la influenza estacional. La morbilidad suele ser alta, y la mortalidad se estima del 1%-4%.

Hasta la fecha el único caso mortal en la infancia corresponde a un niño de 23 meses de edad que falleció por una neumonía

DEFINICIONES DE CASOS DE INFECCION CON VIRUS INFLUENZA DE ORIGEN SUINO A (H1N1).

Caso confirmado: se define como una persona con una enfermedad respiratoria aguda febril con confirmación del laboratorio de la cepa de origen porcino por una o más de las siguientes técnicas:

1. RT-PCR en tiempo real
2. Cultivo del virus

Caso probable: Persona que cumple definición de caso sospechoso de influenza con prueba positiva para Influenza A pero no subtipificable mediante los reactivos utilizados para detectar la infección por el virus de influenza estacional(influenza A pero negativa para H1 y H3 estacional). También se considerará caso probable de infección por VIOS A H1 N1 a toda persona con enfermedad clínicamente compatible o que falleció de una infección respiratoria aguda no explicada y que se considera tiene nexo epidemiológico con caso probable o sospechoso y que es positiva para influenza A pero negativa para H1 y H3 por influenza RT-PCR.

Caso sospechoso: Persona que cumple definición de caso sospechoso de influenza con antecedentes de viaje a uno de los países con reporte de casos confirmados de VIOS A (H1N1), o contacto con un caso confirmado de VIOS (H1N1), en los 7 días previos al inicio de los síntomas.

Diagnóstico y tratamiento.

Para la vigilancia, diagnóstico y tratamiento de casos de influenza (estacional o por VIOS) ver el documento Plan de contingencia nacional Fase 5 del Ministerio de Salud Pública. En este documento se encuentra detallado cuando solicitar estudios virológicos, como establecer las precauciones para evitar diseminación del virus si el paciente hospitaliza o va a su domicilio y para indicar el tratamiento en caso de caso sospechoso o confirmado de infección por VIOS A H1N1. También se encuentran los cuidados que deben adoptar el personal de salud y los familiares que toman contacto con un caso sospechoso y confirmado de VIOS A H1 N1

Se recomienda la vacunación con la vacuna anti- influenza para esta estación aunque no es efectiva para la prevención de la influenza por VIOP A H1N1. Está indicada en la población de riesgo: personas mayores 65 años o con edad comprendida entre 6 meses y 5 años o con factores de riesgo de influenza grave (enfermedades cardiopulmonares crónicas, diabéticos, nefrópatas, inmunodeprimidos). Estos últimos pacientes deben vacunarse con vacuna antineumococica (conjugada 7 valente antes de los dos años y después de los dos años con la polisacárida 23 valente)

Es muy importante que los niños tengan al día su certificado esquema de vacunación esto disminuirá el riesgo de complicaciones por infecciones por *H.influenzae* tipo b (pentavalente) y por *S.pneumoniae* (vacuna antineumococica conjugada 7 valente).

BIBLIOGRAFIA

- Xiaojin Xu, Xueyong Zhu, Raymond A. Dwek, James Stevens, Ian A. Wilson. Structural Characterization of the 1918 Influenza Virus H1N1 Neuraminidase. *Journal of Virology*, November 2008, p. 10493-10501, Vol. 82, No. 21.
- Ying Huang, Huong Tang, Stuart Duffy, Yuwen Hong, Sylvia Norman, Madhu Ghosh, et al. Multiplex Assay for Simultaneously Typing and Subtyping Influenza Viruses by Use of an Electronic Microarray. *Journal of Clinical Microbiology*, February 2009, p. 390-396, Vol. 47, No. 2
- World Health Organization. Influenza A (H1N1).< <http://www.who.int>>. consulta 19 de mayo de 2009.
- Savio E, Cabrera S, Pirez MC, Piñeyro L. Consideraciones clínico terapéuticas sobre influenza. En: Vignolo J, Savio E, Rodriguez C, Gonzalez N, Etchebarne L. eds. Influenza: valoración multidisciplinaria hacia la preparación de un plan nacional de contingencia. Montevideo: OPS; MSP, 2004:7-14.
- Centers for Disease Control and Prevention. H1N1 swine flu. <http://www.cdc.gov>. Consulta 19 de mayo de 2009.
- Zell R, Bergmann S, Krumbholz A, Wutzler P, Dürrwald R. Ongoing evolution of swine influenza viruses: a novel reassortant. *Arch Virol*. 2008; 153(11):2085-92.