

Dr. Álvaro Bustos González.Pediatra Infectólogo
Profesor de Pediatría de la Universidad del Sinú
Montería, Colombia.

Espectro clínico de la infección por virus influenza A y B

Influenza A y B son virus RNA de genoma segmentado (lo cual facilita su proclividad mutante) pertenecientes a la familia de los *Orthomyxoviridae*, que tienen afinidad por el moco y que producen enfermedad caracterizada en humanos por síntomas y signos respiratorios y/o neurológicos. Estas partículas poseen una envoltura lipídica, en la que se insertan la hemaglutinina y la neuraminidasa, los dos antígenos más importantes de su superficie. Otras proteínas, que intervienen en la replicación viral y que se localizan por debajo de la envoltura, son la M1 y M2. La hemaglutinina facilita la unión del virus al receptor de la célula, la cual es penetrada por endocitosis; la neuraminidasa, en cambio, tiene actividad enzimática que se caracteriza por la hidrólisis de residuos de ácido siálico del receptor, lo que favorece una liberación eficiente de los virus y su ingreso a otras células. Tanto la hemaglutinina (HA) como la neuraminidasa (NA) son muy variables, en especial en los virus A. Las variaciones en los virus B son de menor cuantía.

Mientras las epidemias son causadas cada uno a tres años por los virus A, y cada tres a seis años por los virus B, las pandemias sólo suceden con infecciones por virus A de reciente aparición cada 10 a 40 años. Los virus B son exclusivamente humanos, mientras que los A pueden afectar al hombre y a algunos animales, en los que también pueden producir enfermedad respiratoria, como la gripa de los caballos y de los cerdos, la peste aviar y la influenza aviar. Debido a que el cerdo parece ostentar receptores para virus A humanos y animales, él puede servir como "recipiente de mezcla" para que los virus animales y humanos intercambien material genético y hagan los reordenamientos y las adaptaciones que permiten la aparición de las pandemias.¹

Los virus de la influenza evolucionan de manera constante; tanto la HA como la NA presentan variaciones antigénicas que pueden ser de dos clases: mayores y menores. Las variaciones antigénicas mayores se producen sólo en el virus A; de esta forma, cada nuevo virus encuentra una población absolutamente susceptible, sin anticuerpos protectores. El virus B sólo experimenta cambios antigénicos menores. Ambos virus se relacionan con epidemias periódicas; por el contrario, únicamente el A puede verse involucrado en pandemias mediante mutación y reordenamiento de su genoma. La migración de aves acuáticas parece jugar un papel importante en la aparición de nuevos virus. El conjunto de cerdos, aves de corral y aves acuáticas migratorias crea un ambiente propicio para que, a partir de infecciones mixtas en alguno de ellos, ocurra el reordenamiento genético que origina el nuevo virus pandémico. En general, en epidemias o pandemias se infecta entre 20% y 30% de la población.¹

La enfermedad por virus influenza se presenta al inhalar gotas respiratorias procedentes de personas infectadas o al contacto con elementos contaminados. Muchos virus son destruidos por las barreras inmunitarias, pero algunos evaden la acción del moco por acción de la neuraminidasa y llegan a los receptores celulares de la hemaglutinina. El virus puede aislarse en un lapso de uno a siete días después de la infección. El mayor daño ocurre sobre el epitelio ciliado respiratorio, cuya destrucción favorece la infección bacteriana secundaria por gérmenes habituales en pediatría: *S. aureus*, *S. pneumoniae* y *H. influenzae tipo B*.

En niños, desde el punto de vista clínico, estos virus se expresan la mayoría de las veces con cuadros de infección respiratoria aguda (IRA) alta y menos frecuentemente con laringotraqueítis, bronquiolitis y neumonía.² Inicialmente se presenta fiebre, escalofríos, cefalea, mialgias y tos seca; después aparece faringitis, congestión nasal y los accesos de tos se tornan intensos. Las cifras de morbilidad y hospitalización son mayores en pacientes con hemoglobinopatías, displasia broncopulmonar, asma, fibrosis quística, cáncer, diabetes mellitus, nefropatía crónica y cardiopatía congénita.³ En Asia, en particular en Japón, no es raro hallar a estos virus asociados a encefalitis o encefalopatía necrotizante, con particular afección de la estructura talámica y del cerebelo.

Otras patologías relacionadas con infección por virus influenza incluyen mielitis, miositis y síndrome de Reye (en especial con el virus B), y síndrome de Guillain Barré. En 11 (12%) de 92 pacientes infantiles con influenza B, se presentaron crisis convulsivas febriles en cuatro, mientras que en siete, apareció encefalitis o encefalopatía.^{4,5,6} En recién nacidos, la enfermedad puede remedar un estado séptico;³ en lactantes, puede manifestarse como un estado febril agudo de causa desconocida.⁷ Las infecciones por virus B son similares a las producidas por virus A, pero menos intensas y de más corta duración. La influenza aviar (H5N1) en la edad pediátrica cursa con fiebre, disnea, insuficiencia respiratoria progresiva, linfopenia y trombocitopenia.⁸

En menores de cinco años con infección por virus influenza, se observa IRA alta en 76 a 100% de los casos; en 1 a 25% laringotraqueítis, bronquiolitis o neumonía.² En niños, la neumonía es menos grave que en adultos.⁹ Un estudio de España en menores de tres años hospitalizados con influenza demostró bronquiolitis en 29%, fiebre aguda de causa desconocida en 24.5%, neumonía en 7.5% y sospecha de sepsis en 6%.¹⁰ En un trabajo con 3,359 pacientes, 50% menores de seis meses y 80% menores de dos años, en 93% hubo fiebre, en 87% tos y en 83% rinorrea.¹¹

Es difícil distinguir clínicamente la infección por influenza de otros padecimientos respiratorios de etiología viral. Para el reconocimiento de la infección aguda, la prueba ideal es el hallazgo de los antígenos virales en las secreciones respiratorias. Hoy se dispone de métodos rápidos de diagnóstico. Directigen Flu A+B, ZstatFlu y Xpect Flu A/B tienen sensibilidad de 72 a 75% y especificidad de 76 a 84% cuando se comparan con cultivos virales y prueba de anticuerpos fluorescentes. El método Quick Vue A+B mostró una sensibilidad de 82% cuando se le comparó con cultivo positivo.^{12,13} La muestra para aislamiento viral (en embrión de pollo o en células de riñón de mono) se debe obtener por aspirado nasofaríngeo en los tres primeros días de la evolución de la enfermedad. Para la medición de anticuerpos séricos se requiere tomar dos muestras de sangre, una en la fase aguda y otra durante la convalecencia. El diagnóstico serológico de rutina de la influenza se basa en la prueba de inhibición de la hemaglutinación (IH) en sueros parea-

dos. La inmunofluorescencia directa o indirecta se utiliza para detectar el antígeno viral en las células del paciente. Algunas pruebas Elisa pueden distinguir entre virus A y B. La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) ha permitido un diagnóstico rápido y ha allanado el camino hacia la subtipificación de la influenza.¹

Las vacunas contra influenza idealmente deben contener la HA y la NA del virus, de tal suerte que haya un estímulo a la producción de anticuerpos neutralizantes, de IgA local y de inmunidad celular. Las cepas usadas para las vacunas deben provenir de aislamientos recientes, por lo que el producto debe ser revisado cada año. La vacuna de virus completos, que se aplica anualmente por vía subcutánea, induce una respuesta protectora que va de 60 a 90%, siendo más baja en ancianos. Se contraindica en individuos alérgicos al huevo por la posibilidad de reacción anafiláctica. Su efecto protector varía de uno a cinco años dependiendo del virus y de la edad de la persona vacunada. Las vacunas de virus vivos atenuados, aplicadas por vía intranasal, aprobadas hoy en Estados Unidos para personas entre cinco y 49 años, inmunocompetentes y no embarazadas, tal vez induzcan una inmunidad más sólida.¹

Amantadina y rimantadina, que actúan sobre los canales iónicos de la proteína M2, son parcialmente efectivos como profilácticos y su uso puede reducir la intensidad de los síntomas si se administran en las primeras 48 horas de la evolución de la enfermedad por virus A.¹⁴ Rimantadina se prefiere porque tiene menos efectos tóxicos. Amantadina penetra en el sistema nervioso central (SNC), como se demostró en niños con encefalitis por influenza A.¹⁵ Oseltamivir, como inhibidor de la neuraminidasa, actúa contra virus A y B, está aprobado para uso en mayores de un año de edad,³ es útil en la infección por influenza aviar⁸ y, al parecer, mejora la función pulmonar y disminuye las exacerbaciones de asma durante la infección gripal.¹⁶ Últimamente se ha pretendido relacionar con trastornos depresivos. Zanamivir, otro inhibidor de la neuraminidasa para administración intranasal, tiene efecto antiviral y clínico semejante al de oseltamivir: reduce la duración media de la enfermedad en 1.5 días y disminuye el riesgo de otitis media en 40%.¹⁷

Referencias

1. Ana Eugenia Arango. Influenza. En microbiología de las infecciones humanas. Corporación para Investigaciones Biológicas (CIB), 2007, pág. 496 a 506.
2. Feigin and Cherry. Textbook of Pediatric Infectious Disease. W.B. Saunders Company, 1981.

3. Reed Book. American Academy of Pediatric, 26 edition, 2003.
4. Grose, Charles. The puzzling picture of acute necrotizing encephalopathy after influenza A and B virus infection in young children. *Pediatric Infectious Disease Journal*, March 2004;23:253-254.
5. Lin, Chien-Hui, et al. Neurologic Manifestation in Children with Influenza Virus Infection. (Brief Report). *Pediatric Infectious Disease Journal*, November 2006;25:1081-1083.
6. Weitkamp, Joem-Hendrik et al. Influenza A virus-associated acute necrotizing encephalopathy in the United States. *Pediatric Infectious Disease Journal*, March 2004;23:259-263.
7. Javier Benito-Fernández, et al. Impact of Rapid Viral Testing for Influenza A and B Viruses on Management of Febrile Infants Without Signs of Focal Infection. *Pediatric Infectious Disease Journal*, December 2006;25:1153-1157.
8. Chokephaibulkit, Kulkanya, et al. A Child With Avian Influenza A (H5N1) Infection. *Pediatric Infectious Disease Journal*, February 2005;24:162-166.
9. Lahti E, Peltola V, Virkki R, Ruuskanen O. Influenza pneumonia. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:160-164
10. Rojo, Jaime Cruz, et al. Influenza-Related Hospitalizations in Children Younger Than Three Years of Age. *Pediatric Infectious Disease Journal*, July 2006;25:596-601.
11. Poehling KA, et al. The underrecognized burden of influenza in young children. *N Engl J Med*, 2006, July 6;355(1):31-40.
12. Rodríguez WJ, et al. Evaluation of diagnostic tests for influenza in a pediatric practice. *Pediatric Infectious Disease Journal*, March 2002;21:193-196.
13. Phoehling KA, et al. Accuracy and impact of a point-of-care rapid influenza test in young children with respiratory illnesses. *Arch Pediatr Adolesc Med*, July 2006;160(7): 713-118.
14. Hayden, Frederick G. Pandemic Influenza: Is an Antiviral Response Realistic? *Pediatric Infectious Disease Journal*, Supplement November 2004;23:262-269.
15. Geskey, Joseph M. and Thomas, Neal J. Amantadine Penetration Into Cerebral Fluid of a Child With Influenza A Encephalitis. *Pediatric Infectious Disease Journal*, March 2004;23:270-272.
16. Johnston, Sebastian L. Oral Oseltamivir Improves Pulmonary Function and Reduces Exacerbation Frequency for Influenza-Infected Children With Asthma. *Pediatric Infectious Disease Journal*, March 2005;24:225-232.
17. Luis Delpiano. Diagnóstico y tratamiento de influenza en niños. *Revista Chilena de Infectología*. 2003;20(2):136-141.

Entrega del Premio Anual

al mejor Trabajo Científico 2007



Momento de la entrega del Premio Anual al mejor Trabajo Científico 2007.

la M. en C. Iyari Morales Méndez, la QBP Selene García Romero y el Dr. Federico Ortiz Ibarra— trabajó sobre la identificación de *Ureaplasma urealyticum* en líquido cefalorraquídeo (LCR) de recién nacidos con sospecha de neuroinfección mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). El artículo original fue publicado en el número 82 de la *Revista de Enfermedades Infecciosas en Pediatría*.

Este premio ha tenido como objetivo fomentar la producción científica de Médicos Infectólogos, Pediatras y otros especialistas, por ello, este año se ha lanzado nuevamente la convocatoria para participar en él. Para mayores informes consulte la página www.enfermedadesinfecciosas.com

La Asociación Mexicana de Infectología Pediátrica, AMIP tiene el gusto de informarles que se llevó a cabo la entrega del Premio Anual al mejor Trabajo Científico 2007 de la *Revista de Enfermedades Infecciosas en Pediatría*, cuyo ganador fue dado a conocer el pasado 1 de diciembre de 2007, durante la clausura del XXVI Congreso Interamericano de Infectología Pediátrica.

El trabajo ganador fue para el **Dr. Jesús Reyna Figueroa**, quien actualmente es investigador del Departamento de Infectología e Inmunología Perinatal del Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes. El equipo de investigación —conformado por el M. en C. Saúl Flores Medina,

¡Muchas felicitaciones al Dr. Jesús Reyna y a sus colaboradores por tan merecido premio!