

eman ta zabal zazu



Universidad
del País Vasco

Euskal Herriko
Unibertsitatea

NAZIOARTEKO
BIKAINASUN
CAMPUSA

CAMPUS DE
EXCELENCIA
INTERNACIONAL

ESTUDIO EPIDÉMICO-ETIOLÓGICO Y DE COSTES DE LA INFECCIÓN VIRAL RESPIRATORIA AGUDA EN LA ÉPOCA EPIDÉMICA 2010-2011 EN LA EDAD PEDIÁTRICA

TESIS DOCTORAL

Universidad del País Vasco/Euskal Herriko Unibertsitatea

Facultad de Medicina y Enfermería

Departamento de Pediatría

Naiara Ortiz Lana

Bilbao, 2017

Índice

INDICE GENERAL

1	INTRODUCCIÓN	1
1.1	VIRUS RESPIRATORIOS COMUNES	2
1.1.1	VIRUS INFLUENZA	2
1.1.1.1	Virología	2
1.1.1.2	Variaciones antigénicas: epidemias y pandemias	4
1.1.1.3	Epidemiología e impacto socio-económico	5
1.1.1.4	Manifestaciones clínicas y complicaciones	11
1.1.1.5	Prevención y vacunación.....	13
1.1.1.6	Tratamiento farmacológico.....	19
1.1.2	VIRUS RESPIRATORIO SINCICIAL (VRS)	24
1.1.2.1	Virología	24
1.1.2.2	Epidemiología y prevalencia	25
1.1.2.3	Patogenia.....	27
1.1.2.4	Características clínicas y sintomatología	29
1.1.2.5	Prevención.....	31
1.1.2.6	Tratamiento	35
1.1.3	PARAINFLUENZA	38
1.1.3.1	Virología	38
1.1.3.2	Patogenia.....	39
1.1.3.3	Epidemiología	40
1.1.3.4	Manifestaciones clínicas.....	40
1.1.3.5	Tratamiento	41
1.1.3.6	Vacunación.....	42
1.1.4	ADENOVIRUS	42
1.1.4.1	Virología	42
1.1.4.2	Patogenia.....	43
1.1.4.3	Epidemiología	44
1.1.4.4	Manifestaciones clínicas.....	45
1.1.4.5	Tratamiento	46
1.1.4.6	Prevención.....	47
1.1.5	RINOVIRUS	47
1.1.5.1	Virología	47
1.1.5.2	Patogenia.....	48
1.1.5.3	Epidemiología	49
1.1.5.4	Manifestaciones clínicas.....	50
1.1.5.5	Prevención.....	52
1.1.5.6	Tratamiento	53
1.2	NUEVOS VIRUS RESPIRATORIOS EMERGENTES	53
1.2.1	METAPNEUMOVIRUS	53
1.2.1.1	Virología	53
1.2.1.2	Epidemiología y patogenia	55
1.2.1.3	Manifestaciones clínicas.....	55
1.2.1.4	Tratamiento	56
1.2.2	BOCAVIRUS	57
1.2.2.1	Virología	57
1.2.2.2	Patogenia.....	57
1.2.2.3	Epidemiología	58
1.2.2.4	Manifestaciones clínicas.....	58
1.2.2.5	Prevención y tratamiento.....	59
1.2.3	CORONAVIRUS	59

1.2.3.1	Virología.....	59
1.2.3.2	Patogenia.....	62
1.2.3.3	Epidemiología	63
1.2.3.4	Manifestaciones clínicas.....	63
1.2.3.5	Tratamiento y prevención	64
1.3	DIAGNÓSTICO VIROLÓGICO DE LA INFECCIÓN RESPIRATORIA	65
1.3.1	<i>Aislamiento mediante cultivo</i>	<i>66</i>
1.3.2	<i>Detección de antígenos virales</i>	<i>68</i>
1.3.3	<i>Detección de ácidos nucleicos</i>	<i>69</i>
1.3.3.1	Técnicas de amplificación genómica basadas en la reacción en cadena de la polimerasa.	69
1.3.3.2	Técnicas de hibridación	70
1.3.4	<i>Detección de la respuesta inmunitaria humoral específica.....</i>	<i>71</i>
2	OBJETIVOS.....	75
3	MATERIAL Y MÉTODOS.....	79
3.1	TIPO DE ESTUDIO	79
3.2	CRITERIOS DE INCLUSIÓN	79
3.3	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	80
3.4	ASPECTOS ÉTICO-LEGALES	80
3.5	CONSENTIMIENTO INFORMADO	81
3.6	SECUENCIA DE RECLUTAMIENTO Y RECOGIDA DE DATOS	81
3.7	GESTIÓN DE DATOS	84
3.8	CONFIDENCIALIDAD	84
3.9	RECOGIDA Y ENVÍO DE MUESTRAS	84
3.9.1	<i>Recogida de muestras.....</i>	<i>85</i>
3.9.2	<i>Test rápido de gripe</i>	<i>86</i>
3.9.3	<i>Envío de muestras</i>	<i>87</i>
3.9.4	<i>Procesamiento de muestras en el laboratorio.....</i>	<i>87</i>
3.10	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	88
3.11	CÁLCULO DE COSTES ECONÓMICOS.....	89
4	RESULTADOS	93
4.1	POBLACION TOTAL DE ESTUDIO	93
4.1.1	<i>Características demográficas.....</i>	<i>93</i>
4.1.2	<i>Manifestaciones clínicas.....</i>	<i>94</i>
4.1.3	<i>Vacunación, enfermedades de base y escolarización</i>	<i>95</i>
4.1.4	<i>Complicaciones.....</i>	<i>97</i>
4.1.5	<i>Reconsultas y reingresos</i>	<i>97</i>
4.1.6	<i>Medicación antes, durante y después</i>	<i>99</i>
4.1.7	<i>Evolución.....</i>	<i>100</i>
4.2	POBLACIÓN CON GRIPE CONFIRMADA	101
4.2.1	<i>Características demográficas.....</i>	<i>101</i>
4.2.2	<i>Manifestaciones clínicas.....</i>	<i>101</i>
4.2.3	<i>Vacunación antigripal, enfermedades de base y escolarización</i>	<i>103</i>
4.2.4	<i>Complicaciones.....</i>	<i>103</i>
4.2.6	<i>Reconsultas</i>	<i>105</i>
4.2.7	<i>Técnicas diagnósticas y resultados obtenidos.....</i>	<i>105</i>
4.2.8	<i>Coinfecciones de gripe con otros virus respiratorios.....</i>	<i>108</i>
4.2.9	<i>Medicación antes, durante y después</i>	<i>108</i>

4.2.10. Evolución.....	109
4.2.11. Pérdida escolar y pérdida laboral.....	110
4.2.12. Transmisión intrafamiliar de ILI (IRA y/o fiebre).....	110
4.2.13. Gasto económico.....	110
4.2.13.1. Pruebas complementarias	111
4.2.13.2. Medicación recibida (prescrita y no prescrita)	111
4.2.13.3. Ingresos hospitalarios y visitas al servicio de urgencias	111
4.2.13.4. Gasto médico total	112
4.3. PACIENTES CON OTROS VIRUS RESPIRATORIOS CONFIRMADOS.....	115
5 DISCUSIÓN	119
6 CONCLUSIONES	135
7 BIBLIOGRAFÍA.....	139
8 ANEXOS	157
8.1 ANEXO I: HOJA DE INFORMACIÓN PARA PADRES	157
8.2 ANEXO II: CONSENTIMIENTO INFORMADO PADRES.....	162
8.3 ANEXO III: HOJA DE INFORMACIÓN PARA NIÑOS MAYORES DE 12 AÑOS.....	163
8.4 ANEXO IV: CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PACIENTES 12-14 AÑOS.....	168
8.5 ANEXO V: HISTORIA CLÍNICA GUIADA Y CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS (CRD)	169
8.6 ANEXO VI: LIBRO DE TARIFAS PARA FACTURACIÓN DE SERVICIOS SANITARIOS Y DOCENTES DE OSAKIDETZA PARA EL AÑO 2010.....	180
8.7 ANEXO VII: ESTUDIO PROSPECTIVO PARA ESTIMAR LA CARGA DE HOSPITALIZACIÓN Y VISITAS A URGENCIAS DE LA GRIPE EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA EN BILBAO (2010-2011)	204

ABREVIATURAS

AAP	Academia Americana de Pediatría
ACIP	Advisory Committee on Immunization Practices
AEP	Asociación Española de Pediatría
ANF	Aspirado nasofaríngeo
BEVS	Baculavirus
CAPV	Comunidad Autónoma del País Vasco
CAV-AEP	Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría
CCAA	Comunidades Autónomas
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CEVAG	Grupo Central Europeo de Vacunación
CRD	Cuaderno de recogida de datos
EIA	Enzimoimmunoanálisis
EMA	Agencia Europea del Medicamento
FDA	Food and Drug Administration
HA	Hemaglutinina
HBoV	Bocavirus humano
HCov	Coronavirus humano
hMPV	Metapneumovirus humano
HRv	Rinovirus humano
HUB	Hospital Universitario Basurto
IFD	Inmunofluorescencia directa
IL	Interleukina
ILI	Influenza like illness (Infección respiratoria Influenza like)
IM	Intramuscular
IV	Intravenoso
LAIV	Vacuna gripal de virus vivos atenuados intranasal
LNSF	Lavados nasales con suero salino fisiológico

NIAID National Institute of Allergy and Infectious Diseases
NS Proteína no estructural
OMS Organización Mundial de la Salud
PCR Reacción en cadena de la polimerasa
PIV Virus Parainfluenza
RN Recién nacido
SAE Serious adverse effect (Efecto adverso grave)
SARS Síndrome respiratorio agudo severo
SpO₂ Saturación de oxígeno
SVGE Sistema de Vigilancia de Gripe en España
TIV Vacuna gripal de virus inactivados trivalente
VRS Virus respiratorio sincitial

INDICE DE FIGURAS

Figura 1. Representación esquemática del virus Influenza.

Figura 2. Circulación de los virus Influenza A en humanos en los siglos XX-XXI.

Figura 3. Tasa de incidencia semanal de gripe y número de detecciones por tipo/subtipo viral. Sistemas centinela. Temporada 2010-2011. España.

Figura 4. Tasas de incidencia semanal de gripe y número de detecciones por tipo/subtipo viral. Sistema centinela de la CAPV. Temporada 2010-2011.

Figura 5. Evolución de la incidencia de la gripe por grupos de edad. Temporada 2010-2011. Sistemas centinela. España.

Figura 6. Detecciones totales notificadas por tipo y subtipo viral. Temporada 2010-2011. España.

Figura 7. Tasa de incidencia semanal de gripe y número de detecciones virales. Temporada 2015-2016. Sistemas centinela. España

Figura 8. Evolución semanal de detecciones gripales temporada 2015-2016 en la CAPV

Figura 9. Representación esquemática del VRS

Figura 10. Tasa de detección de virus de la gripe y VRS (%). Temporada 2015-2016. España

Figura 11. Etiología de bronquiolitis según los resultados obtenidos en aislamientos nasofaríngeos en pacientes ingresados con bronquiolitis

Figura 12. Resumen sobre la progresión clínica de la enfermedad y patogenia del VRS

Figura 13. Representación esquemática del Parainfluenza

Figura 14. Representación esquemática del Adenovirus

Figura 15. Representación esquemática del Rinovirus

Figura 16. Representación esquemática del Metaneumovirus y el complejo de ribonucleoproteína.

- Figura 17.** Representación esquemática del Coronavirus humano
- Figura 18.** Esquema de realización del test rápido de gripe “*X-Pect Flu A&B®*”.
- Figura 19.** Diagrama resumen de los sujetos incluidos en el estudio.
- Figura 20.** Distribución por grupos de edad de la población estudiada.
- Figura 21.** Distribución de la clínica según los diferentes grupos de edad
- Figura 22.** Desglose de la asociación de manifestaciones clínicas por grupos de edad
- Figura 23.** Desglose de enfermedades de base entre la población con patología previa
- Figura 24.** Asistencia a la guardería/colegio según los grupos de edad en menores de 60 meses
- Figura 25.** Desglose de complicaciones por grupos de edad
- Figura 26.** Porcentaje de reconsultas distribuidas por grupos de edad.
- Figura 27.** Número de niños que reconsultan distribuidos por grupos de edad
- Figura 28.** Número de reconsultas distribuidas por grupos de edad
- Figura 29.** Número de niños que precisaron ingreso hospitalario distribuidos por edades
- Figura 30.** Porcentaje de niños que reciben medicación en los diferentes momentos del estudio
- Figura 31.** Evolución clínica por grupos de edad
- Figura 32.** Distribución porcentual de las manifestaciones clínicas en sujetos con gripe (+) y gripe (-)
- Figura 33.** Distribución porcentual de las manifestaciones clínicas en niños con gripe A y gripe B
- Figura 34.** Distribución porcentual de enfermedades de base en niños con gripe (+) y gripe (-)
- Figura 35.** Distribución porcentual de complicaciones en niños con gripe (+) y gripe (-)
- Figura 36.** Distribución porcentual de complicaciones según los subtipos gripales

Figura 37. Resultados de gripe obtenidos mediante test rápido

Figura 38. Resultados de gripe obtenidos mediante RT-PCR

Figura 39. Resultados de gripe obtenidos mediante cultivo

Figura 40. Distribución de gripe confirmada por RT-PCR en cada grupo de edad, por subtipo gripal

Figura 41. Desglose porcentual del empleo de medicación en niños con gripe (+) y gripe (-)

Figura 42. Evolución clínica según tipo gripal

Figura 43. Desglose de virus respiratorios (no gripe) confirmados (N total=158)

Figura 44. Desglose de virus respiratorios confirmados en el total de la muestra (N=501)

Figura 45. Características epidemiológicas y virológicas de la actividad gripal en la temporada 2010-2011 en las distintas redes centinela integradas en la SVGE

Figura 46. Circulación de gripe B clasificado por linaje, datos EEUU desde 2001-2011

Figura 47. Circulación de gripe B clasificado por linaje, datos Europeos desde 2001-2011

ÍNDICE DE TABLAS

- Tabla 1.** Principales manifestaciones clínicas por aparatos de la gripe en niños
- Tabla 2.** Principales características clínicas y complicaciones de la gripe en adultos y niños
- Tabla 3.** Vacunas autorizadas en menores de 18 años disponibles en España. Temporada 2016-17
- Tabla 4.** Nuevas tecnologías en vacunas antigripales
- Tabla 5.** Recomendaciones de las dosis de fármacos antivirales en el tratamiento y la profilaxis de la infección gripal
- Tabla 6.** Resumen de las recomendaciones en el tratamiento de la bronquiolitis
- Tabla 7.** Clasificación de las proteínas estructurales del virus parainfluenza
- Tabla 8.** Síndromes clínicos causados por adenovirus
- Tabla 9.** Relación de síntomas clínicos y subtipos de adenovirus según edades
- Tabla 10.** Clasificación de los coronavirus
- Tabla 11.** Líneas celulares útiles en las principales viriasis respiratorias
- Tabla 12.** Pruebas de detección rápida de antígenos gripales
- Tabla 13.** Principales métodos moleculares para la detección de virus gripales
- Tabla 14.** Principales características de los test de diagnóstico de gripe
- Tabla 15.** Esquema de seguimiento de los pacientes incluidos en el estudio
- Tabla 16.** Resumen de resultados obtenidos para gripe mediante diferentes técnicas diagnósticas
- Tabla 17.** Casos con presencia de convivientes con clínica de ILI (IRA y/o fiebre) durante el período de seguimiento
- Tabla 18.** Costes médicos directos (€) asociados a la gripe (n=131)
- Tabla 19.** Resumen de las características demográficas y clínicas, complicaciones, tratamiento y evolución de los pacientes según los agentes etiológicos más prevalentes en nuestra muestra

Introducción

1 INTRODUCCIÓN

Las infecciones respiratorias agudas (IRA) de etiología viral son, en conjunto, los procesos infecciosos más frecuentes que afectan a los humanos. Incluyen desde procesos clínicos muy leves, como el resfriado común a cuadros más graves, como bronquiolitis o neumonías. Aunque son, en general, de curso benigno y autolimitado, algunas de ellas como las infecciones por el virus de la gripe y por el virus respiratorio sincitial (VRS), se encuentran entre las principales causas de hospitalización pediátrica durante los meses fríos en los países de nuestro entorno ⁽¹⁾. Los virus tradicionalmente conocidos, como el virus influenza, virus respiratorio sincitial (VRS), rinovirus, adenovirus y parainfluenza (serotipos 1-4) originan viriasis clínicamente benignas y autolimitadas cuando afectan a personas sanas, aunque sus repercusiones sanitarias se incrementan cuando afectan a niños, ancianos o personas con enfermedades crónicas de base. Algunos de estos virus ocasionalmente originan problemas sanitarios emergentes en todo el mundo como sucede con las cepas pandémicas de gripe. En los últimos años, con el desarrollo de nuevas técnicas de diagnóstico molecular, a la lista de los virus tradicionales se han añadido otros nuevos virus respiratorios emergentes como son: el metapneumovirus (hMPV), el coronavirus (CoV NL63 y HKU1) y el bocavirus (BoV)⁽²⁾.

Estas infecciones respiratorias, son la principal causa de absentismo escolar y el motivo de consulta más frecuente en atención primaria por patología aguda ⁽³⁾, originando con ello un gasto económico importante. Estas infecciones, no sólo suponen un problema para el paciente, sino también para el sistema sanitario, ya que el diagnóstico diferencial entre la etiología vírica o bacteriana no siempre es sencillo, a pesar de basarse en diferentes pruebas de laboratorio que pueden facilitar el diagnóstico y el manejo y tratamiento del paciente ⁽⁴⁾. En lo que se refiere al tratamiento de estas infecciones, diversos estudios han demostrado que los test rápidos para diagnosticar infecciones virales están relacionados con una menor utilización de los tratamientos antibióticos en el ámbito hospitalario ⁽⁵⁾.

1.1 VIRUS RESPIRATORIOS COMUNES

1.1.1 VIRUS INFLUENZA

1.1.1.1 Virología

La gripe es responsable de morbilidad y mortalidad significativas en los niños ^(6,7). Los virus Influenza son miembros de la familia *Orthomyxoviridae*, virus formados por ARN monocatenario. El nombre “mixovirus” se relaciona por su afinidad con la mucina, mucoproteína existente en el moco de diversas secreciones, en algunos receptores epiteliales, en la membrana de los hematíes y en el suero. Los virus Influenza, presentan 3 géneros separados A, B y C, basados en las características antigénicas de la nucleoproteína (NP) y los antígenos proteínicos de la matriz (M) ⁽⁷⁾.

Los virus de la gripe A se subtipifican en base a los antígenos de la hemaglutinina (HA) y de la neuraminidasa (NA). El virus de la gripe A tiene 16 subtipos HA y 9 subtipos NA distintos, de los que sólo se han relacionado con brotes extensos de enfermedad en seres humanos los subtipos HA1, HA2, HA3, NA1 y NA2. Los virus B y C de la gripe se designan de manera semejante, pero los antígenos HA y NA de estos virus, no han recibido designaciones de subtipo porque las variaciones intratípicas en los antígenos de la gripe B son menos extensas que las de los virus de la gripe A y quizá no las haya en el virus de la gripe C.

Los virus B y C son predominantemente patógenos humanos; sin embargo, los virus Influenza A son capaces de infectar de forma natural a numerosas especies animales pertenecientes a las clases de mamíferos y aves.

Los virus B circulan exclusivamente en humanos y en focas. El análisis filogenético de los genes HA de la gripe B ha demostrado que desde mediados de 1980 este gen ha evolucionado en dos linajes antigénicamente distintos representados por B/Victoria/2/87 (B/Vic) y B/Yamagata/16/88 (B/Yam). Este reordenamiento de genomas ha sustituido a los virus anteriormente circulantes y la recombinación es probable que contribuya a la evolución de este virus gripal ^(8,9). A pesar de la falta de subtipos, el virus de la gripe B sufre variación antigénica mediante recombinación genética entre cepas de diferentes linajes cocirculantes y la deriva antigénica de las mutaciones acumuladas.

A pesar de ello, los virus de la gripe A y B son microorganismos patógenos humanos de primera importancia y los más extensamente estudiados de los *Orthomyxoviridae*, provocando enfermedad epidémica; mientras que el tipo C es una causa de enfermedad esporádica, sobre todo del tracto respiratorio superior. Los virus de los tipos A y B son semejantes desde el punto de vista morfológico. Los viriones,

son partículas esféricas irregulares de 80 a 120 nm de diámetro y tienen una cubierta de lípidos desde cuya superficie se proyectan las glucoproteínas HA y NA. **(Figura 1)**

- La hemaglutinina (HA) permite al virus fijarse a las células receptoras. La importancia de sus funciones justifica que la HA sea el antígeno principalmente implicado en la virulencia del virus y al que van dirigidos los anticuerpos neutralizantes de la infección ⁽¹⁰⁾.
- La neuraminidasa (NA) degrada al receptor y desempeña una función en la descarga del virus desde las células infectadas después de haberse replicado en su interior. Facilita la liberación de los viriones formados por gemación en la superficie celular, por lo que su papel en la infección y en la transmisión del virus es muy relevante ⁽¹⁰⁾. A nivel individual es importante porque modula la enfermedad, mientras que a nivel de la población general facilita en mayor o menor medida la circulación esporádica o epidémica de los virus.

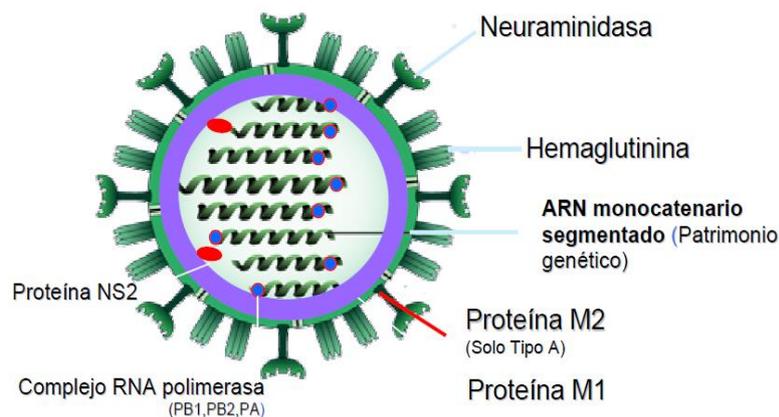


Figura 1. Representación esquemática del virus Influenza ⁽¹⁰⁾

La cubierta de lípidos del virus influenza A también contiene las **proteínas M1 y M2** que participan en la estabilización de la cubierta y en el ensamblado del virus. El virión contiene también al antígeno NP, que está relacionado con el genoma vírico, así como con tres proteínas de polimerasa que son esenciales para la transcripción y la síntesis del **RNA vírico**. Hay dos proteínas no estructurales que funcionan una como antagonista del interferón y reguladora postranscripcional (**NS1**) y la otra como factor nuclear de exportación (**NS2 o NEP**) ⁽¹¹⁾.

Los virus Influenza A tienen una epidemiología compleja, con participación de huéspedes aviarios y mamíferos que sirven como reservorio para diferentes cepas capaces de infectar a la población humana. El genoma de los virus de la gripe A y B

consta de ocho segmentos de RNA vírico monocatenario que codifican las proteínas estructurales y no estructurales. La naturaleza segmentada del genoma de este virus permite la posibilidad de un reordenamiento de los genes durante la infección y la recombinación entre virus animales y humanos en caso de coinfección, por lo que es posible que cualquiera de las 16 HA o 9 NA presentes en reservorios animales se introduzcan en humanos ^(11, 12).

1.1.1.2 Variaciones antigénicas: epidemias y pandemias

En el siglo XX, 3 virus gripales emergentes causaron las mayores pandemias: en 1918, el virus de la llamada gripe Española, en 1957 el virus de la gripe Asiática y en 1968 el virus de la gripe de Hong-Kong. Los virus gripales que causan pandemias emergen cuando los genes del virus aviar que previamente no han contactado con los humanos, son incorporados a los genes de los virus gripales humanos, de tal manera que se transmiten entre los humanos de forma eficiente y precoz. Durante la recombinación de los genes, se forma un nuevo virus gripal a través de la recombinación de los 8 segmentos de los genes de los 2 virus teniendo como resultado nuevas cepas capaces de infectar a seres humanos y su transmisión ⁽¹⁴⁾. En la **Figura 2** se muestran los principales brotes epidémicos de los siglos XX y XXI.

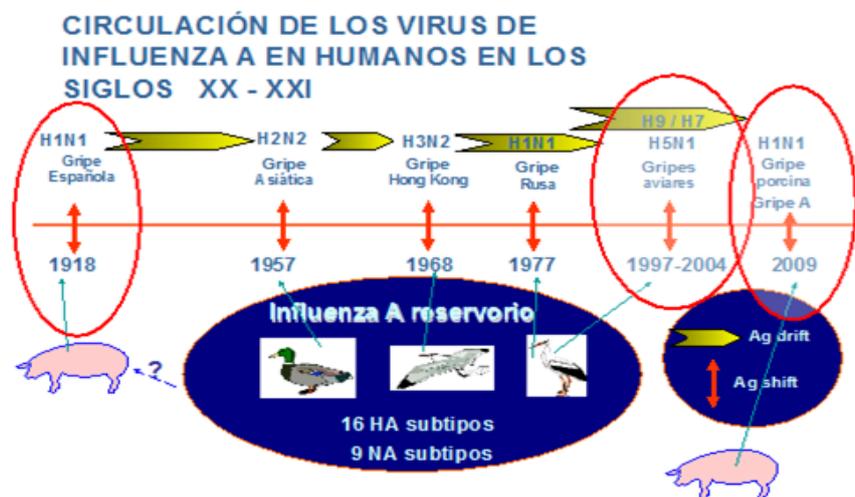


Figura 2. Circulación de los virus de influenza A en humanos en los siglos XX-XXI

Los brotes más extensos y graves por la infección del virus de la gripe han sido causados por los virus de la gripe A como consecuencia de la tendencia notable de los antígenos HA y NA de estos virus a experimentar una variación antigénica periódica. Los cambios antigénicos menores que se generan dentro de un serotipo se denominan **deriva o marea antigénica ("drift")** y son los responsables de los brotes epidémicos

anuales y los cambios mayores se conocen como **salto antigénico (“shift”)**, siendo los responsables de las pandemias gripales. Estos tipos de variación antigénica, pueden abarcar solamente a la HA o también incluir a la NA ^(7,11,12). La **deriva antigénica** se debe a la acumulación gradual de mutaciones puntuales en las regiones antigénicas de las glicoproteínas de superficie, que originan virus variantes que se separan paulatinamente de los que circulaban hasta ese momento. El **salto antigénico** sólo se produce en los virus de tipo A y es el responsable de la aparición de los distintos subtipos de HA y NA, debido a la introducción de nuevos virus en una especie animal o del intercambio de genes entre virus diferentes que coinfectan el mismo huésped ⁽¹⁰⁾.

Las principales características de las pandemias son: la transmisibilidad superior a la de las epidemias estacionales debido a la elevada proporción de la población mundial sin inmunidad previa o con títulos no protectores ante la nueva cepa emergente; aumento de la letalidad en grupos de edad más jóvenes respecto a las epidemias estacionales; variaciones geográficas en la afectación; presentación de picos de actividad fuera de la estación fría y la presentación de más de una ola ⁽¹³⁾.

La última pandemia declarada en este último siglo fue en el año 2009. En abril del 2009, los Centros para el Control y Prevención de las Enfermedades (CDC) confirmaron que dos nuevos casos de enfermedad respiratoria febril en niños del sur de California habían sido causados por una infección por un virus de la influenza porcina tipo A (H1N1). Los virus contenían una combinación única de segmentos genéticos que no habían sido reportados anteriormente como virus de la influenza porcina o humana en ningún otro país. Ninguno de los niños había tenido un contacto conocido con cerdos, lo que causó preocupación de que hubiese existido transmisión de persona a persona. Este nuevo virus se extendió rápidamente con la notificación de nuevos casos de la enfermedad en Texas y México y para junio de 2009 casi 30.000 casos de H1N1 se confirmaron en 74 países diferentes, por ello la Organización Mundial de la Salud (OMS) estableció el nivel de alerta 6, declarando oficialmente una nueva pandemia de gripe ^(15,16,17) por el virus A/California/07/2009(nH1N1).

1.1.1.3 Epidemiología e impacto socio-económico

El virus influenza se disemina de forma rápida a través de secreciones respiratorias de persona a persona, a través de las partículas aéreas eliminadas al toser o estornudar, fundamentalmente en locales cerrados. Además presenta gran facilidad para diseminarse entre los pacientes ingresados dando lugar a infecciones

nosocomiales que pueden complicar la enfermedad subyacente o aquella que motivó el ingreso.

Las epidemias de gripe comienzan bruscamente, alcanzando su pico máximo en un plazo de 2-3 semanas y con una duración de 2 a 3 meses. El período de transmisibilidad se extiende desde 24-48 horas antes del inicio de los síntomas hasta 5-6 días después. A menudo, ceden con la misma rapidez con la que empezaron. Estas epidemias ocurren en los meses de invierno en las zonas templadas de ambos hemisferios; sin embargo en el trópico, las infecciones por este virus se producen durante todo el año. El virus de la gripe B causa brotes menos extensos y asociados a un cuadro más leve. En contraste con el virus de la gripe A y B, el virus C es una causa menor de enfermedad en el hombre. Se relaciona con síntomas de resfriado común o infección de vía aérea inferior, ya que la amplia prevalencia del anticuerpo sérico contra este virus indica que la infección asintomática puede ser más frecuente ⁽¹¹⁾. Algunos estudios han publicado que el virus de la gripe C es una causa significativa de infección aguda de vías respiratorias altas en niños menores de 6 años y el riesgo de complicaciones con la enfermedad de las vías respiratorias inferiores es particularmente alto en niños menores de dos años de edad ^(18,33).

Las tasas de ataque de la gripe son más altas en los niños pequeños en edad escolar, menores de 5 años, llegando hasta el 30-50%. También se observa una incidencia más elevada en familias numerosas y en aquellas con menor nivel socioeconómico, aunque hay algunos estudios publicados en los que refieren que no hay mayor riesgo de transmisión en los domicilios con hacinamiento ^(19,21). La gripe se caracteriza por un gran absentismo escolar y un máximo anual de consultas pediátricas, frecuentes en los lactantes y los niños menores de 2 años. Los niños con exposición primaria a una cepa de virus influenza lo diseminan en mayor medida y durante más tiempo que un adulto, lo que les convierte en transmisores muy eficaces de la infección, además de ser los primeros en infectarse en el curso de la epidemia gripal.

Las tasas de hospitalización varían según la edad, en el grupo entre 0-5 años, los niños menores de un año tienen las tasas más elevadas de hospitalización (2-5/1000), tasas comparables a los pacientes con edad superior a 65 años. Sin embargo, la letalidad ocasionada por las complicaciones respiratorias es muy superior en personas de edad avanzada (>65 años) o pacientes con enfermedades de base que condicionan un alto riesgo de infección, como el asma, la más frecuente, u otras como enfermedades crónicas, fundamentalmente cardíacas, alteraciones renales, metabólicas (diabetes mellitus), neurológicas, hemoglobinopatías o neoplasias, siendo la tasa de mortalidad de 5,2/1000 en estos pacientes. También otras condiciones

sanitarias predisponen a casos más graves de gripe, tanto gripe estacional como gripe pandémica, como son el embarazo, la inmunosupresión, obesidad mórbida, hemoglobinopatías, tratamiento crónico con aspirina en niños, variantes en D222/N o sustituciones en 225G y coinfecciones bacterianas ⁽²⁴⁾.

Como se puede observar en las últimas temporadas gripales en España, se describe en ambas una mayor afectación en el grupo de edad de sujetos <15 años, con mayores tasas de incidencia acumulada en el grupo de 5-14 años (temporada 2014-2015) y de 0-4 años (temporada 2015-2016). En ambas temporadas el registro de sujetos admitidos en UCI fue de 33% y 35% respectivamente y la tasa de fallecidos de 16% y 11,4%. En ambas temporadas, los grupos con mayores de tasas de hospitalización fueron los sujetos mayores de 64 años, aunque en la temporada (2015-2016) también se engloban los sujetos de 0-4 años, ascendiendo al 88% (2014-2015) la presencia de factores de riesgo en los casos graves hospitalizados confirmados de gripe y del 75% los que tuvieron algún factor de riesgo en la última temporada gripal. ^(28,30)

Los pacientes menores de un año, se infectan frecuentemente en el segundo semestre de vida, ya que los anticuerpos maternos confieren alguna inmunidad hasta los 3-6 primeros meses de vida. Sin embargo, como se ha mencionado, las tasas de hospitalización son superiores en estos pacientes por el riesgo de desarrollar complicaciones y formas severas de la enfermedad en los primeros meses de vida. Destacar, que neonatos con largos períodos de ingreso hospitalario o con enfermedad pulmonar de base también son un grupo de riesgo importante. ^(19,22,23)

Entre los pacientes pediátricos que precisan ingreso del 4 al 11% requieren ingreso en unidades de cuidados intensivos, y hasta el 3% precisa soporte respiratorio con ventilación mecánica. La mayoría de estas complicaciones ocurren en pacientes con patología de base, como asma o cardiopatías congénitas.

En la temporada gripal 2015-2016, según los datos reportados por el CDC hasta la semana 20, fueron registradas un total de 70 muertes en pacientes pediátricos y las tasas de hospitalización para esta misma temporada en sujetos de 0-4 años de edad fue de 42.0 por 100.000 habitantes, siendo los condicionantes más importantes el asma 22% y la patología neurológica 19,2%. ⁽²⁰⁾

En España, el Sistema de Vigilancia de la Gripe en España (SVGE), integrado en la Red de Vigilancia Europea de Gripe, está formado en la actualidad por 15 comunidades autónomas (CCAA) y dos ciudades autónomas, todas excepto Galicia y Murcia, las cuales no disponen de redes de vigilancia centinela de gripe. La Red de médicos centinela en la Comunidad Autónoma del País Vasco, emite semanalmente informes sobre las tasas de gripe en nuestra comunidad, en época epidémica. Esta

red, creada en el año 1998 y formada por 10 pediatras y 26 médicos de atención primaria, cubre una población del 2,25%.

La SVGE anualmente elabora un informe de vigilancia de gripe en cada temporada epidémica, con los datos emitidos por las 17 CCAA integrantes. En la correspondiente al estudio realizado, 2010-2011 (semanas 40/2010-20/2011), se concluye que la actividad de la gripe fue moderada y que estuvo asociada a la circulación del virus pandémico H1N1, con la contribución creciente del virus de la gripe B (**Figura 3**). La mortalidad se mantuvo por debajo de los valores medios esperados y en ningún momento se aproximaron al nivel de alerta. De los casos notificados como graves, 1621 en total, 192 fallecieron.

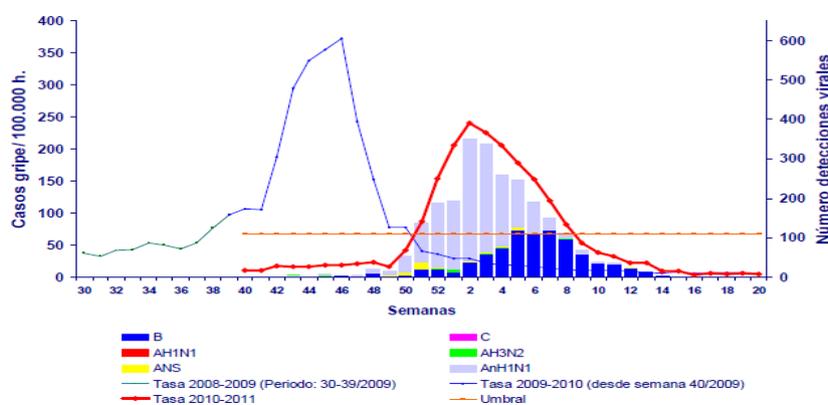


Figura 3. Tasa de incidencia semanal de gripe y número de detecciones por tipo/subtipo viral. Sistema centinela. Temporada 2010-2011. España

En la **Figura 4** se adjuntan los datos correspondientes a la época epidémica 2010-2011 en la población de la CAPV.

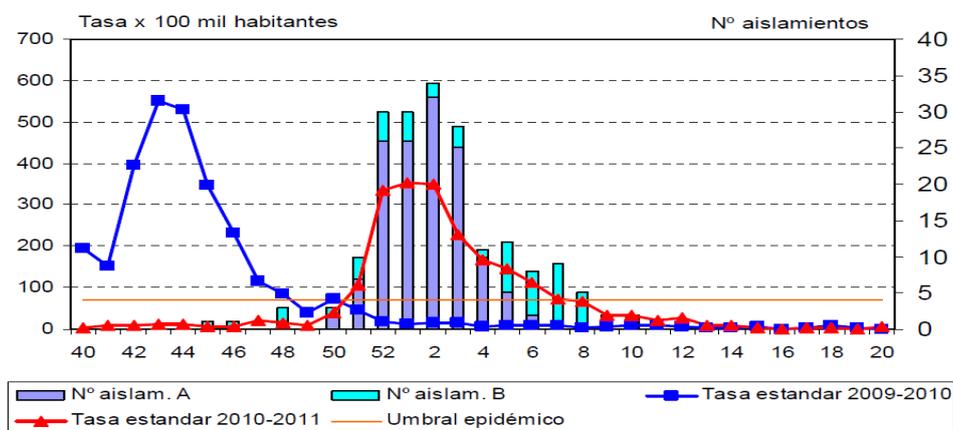


Figura 4. Tasas de incidencia semanal de gripe y número de detecciones por tipo/subtipo viral. Sistema centinela de la CAPV. Temporada 2010-2011

Durante la temporada 2010-2011, según el informe de SVGE, los grupos de edad más afectados fueron los menores de 15 años, con una tasa máxima de incidencia semanal de gripe de 529,45 casos y 494,67 casos por 100.000 habitantes para los grupos de 4-14 años y de 0-4 años, respectivamente. **(Figura 5)**

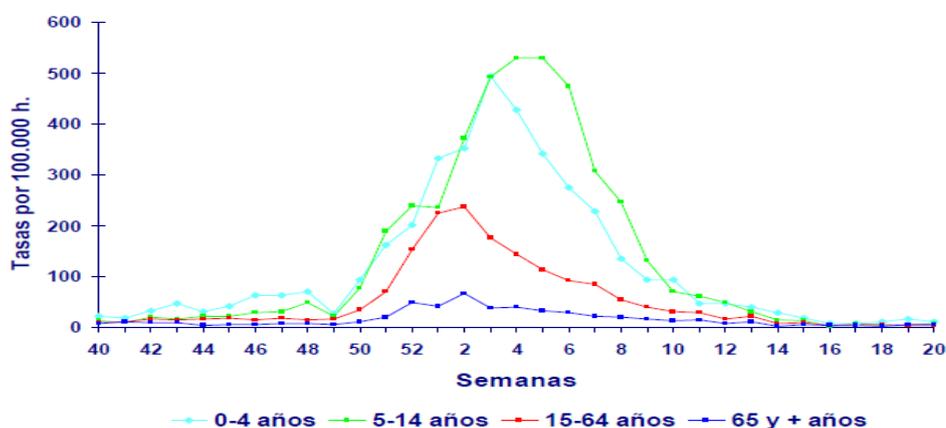


Figura 5. Evolución de la incidencia de la gripe por grupos de edad. Temporada 2010-2011. Sistemas centinela. España.

Desde el inicio de la temporada 2010-2011 se observó una circulación mayoritaria del virus A H1N1, convirtiéndose en el virus dominante en la semana 48/2010 hasta la semana 07/2011, a partir de la cual el virus B fue el predominante (25,26). **(Figura 6)**

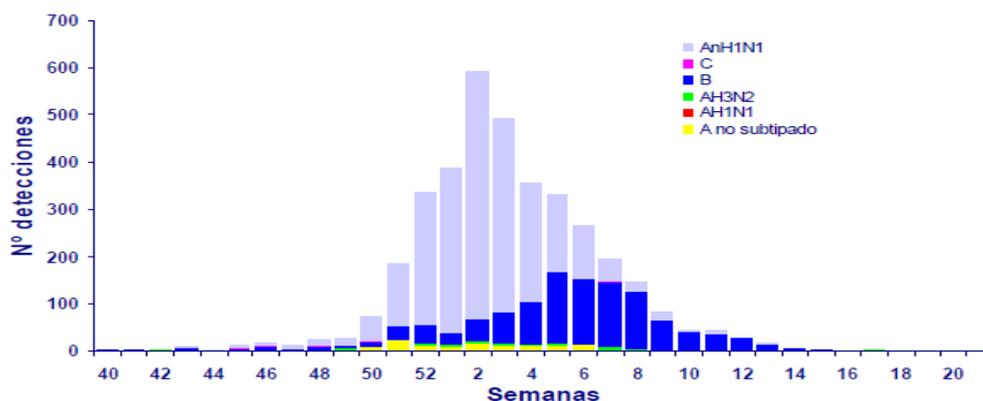


Figura 6. Detecciones totales notificadas por tipo y subtipo viral. Temporada 2010-2011. España

En lo correspondiente a la **última temporada gripal, 2015-2016 (Figura 7)** se puede observar la evolución por semanas de las tasas de incidencia de la detección

semanal de gripe en España. En esta última temporada, la onda epidémica se inició dos semanas más tarde que en 2014-2015 y el periodo epidémico tuvo una duración de once semanas.

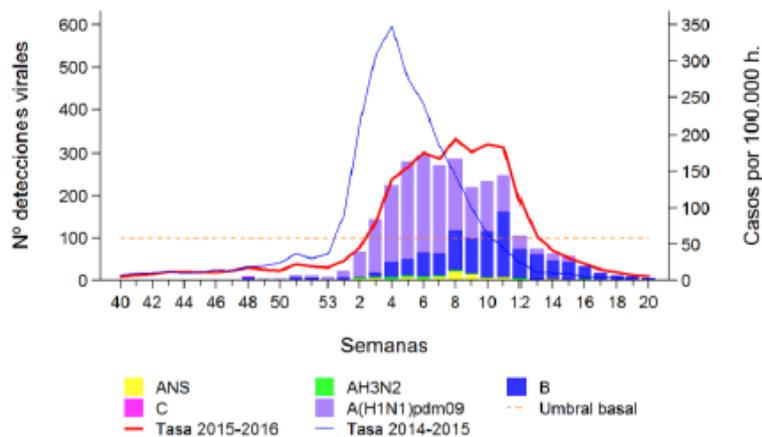


Figura 7. Tasa de incidencia semanal de gripe y número de detecciones virales. Temporada 2015-2016. Sistemas centinela. España ⁽³⁰⁾

Desde el inicio de la temporada 2015-16 se notificaron 3.101 casos graves hospitalizados confirmados de gripe procedentes de todas las CCAA y las dos ciudades autónomas, siendo el 57% hombres. El 75% de los pacientes con información disponible presentaban factores de riesgo de complicaciones gripales, siendo en los menores de 15 años la enfermedad pulmonar crónica (8,5%) y las enfermedades cardiovasculares (6%). ⁽³⁰⁾

La situación en la temporada gripal 2015-16 en la CAPV fue similar a la declarada en España, como se observa en la **Figura 8**, se objetiva a partir de la semana 12 un descenso por debajo del umbral epidémico, un poco antes que el establecido a nivel estatal. La mayoría de los aislamientos a partir de la semana 9 corresponden con aislamientos de gripe B y algún aislamiento aislado de AH3. ⁽²⁹⁾

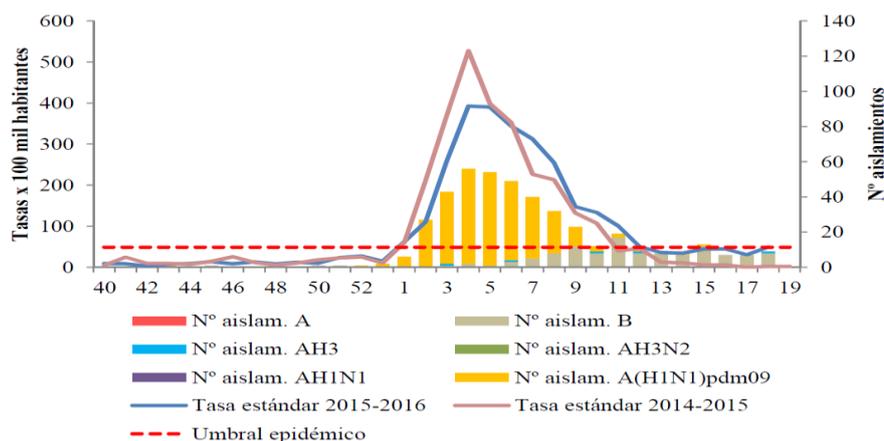


Figura 8. Evolución semanal de detecciones gripales temporada 2015-2016 en la CAPV ⁽²⁹⁾

1.1.1.4 Manifestaciones clínicas y complicaciones

La sintomatología similar a la causada por la infección gripal (ILI: influenza like illness), puede estar justificada por muchos otros patógenos. En un estudio realizado en la ciudad de México concluyen que esta clínica, similar a la originada por el virus de la gripe, en el caso de los niños estaba ocasionada por el VRS y por el rinovirus, siendo estos dos últimos los que originaban mayores tasas de hospitalización. Además de los pacientes del estudio, en el 20% de ellos no encontraron agente etiológico, habiéndose realizado el diagnóstico mediante PCR múltiple para 15 agentes diferentes ⁽³¹⁾.

La sintomatología clínica de la gripe no complicada se caracteriza por inicio brusco de fiebre elevada (38-41°C); malestar general, mialgias, cefalea, tos no productiva, dolor de garganta y adenopatías cervicales y rinitis. En el caso de los pacientes pediátricos, también se puede manifestar como laringitis u originar cuadros de bronquiolitis. En ocasiones, la primera manifestación puede ser una convulsión febril o sintomatología de septicemia. Estos cuadros no complicados tienen una duración variable que oscila entre los 3 y 7 días; pudiendo en algunos casos prolongarse hasta los 15 días ⁽⁷⁾. Las complicaciones de la infección gripal incluyen la neumonía viral primaria o sobreinfecciones bacterianas secundarias como neumonías, sinusitis y otitis medias agudas (OMA), siendo estas últimas las más frecuentes. Estas infecciones bacterianas generalmente originadas por gérmenes como *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pneumoniae* originan mayor morbilidad en los pacientes pediátricos y generan una prescripción de un 10-30% más de antibióticos durante la época epidémica gripal. ⁽¹⁹⁾

Según la edad de los pacientes, las manifestaciones clínicas pueden variar (19,32,34). En un estudio publicado por Silvenninen et al. (32); la duración media de la sintomatología en pacientes menores de 7 años es de 3 días, mientras que en pacientes de 7 a 13 años es de 2. La fiebre es el signo principal, estando presente en el 95% de los pacientes. El 77% presentaban catarro y rinitis, siendo esta última más común en niños menores de 3 años. Las manifestaciones gastrointestinales sólo estaban presentes en el 9% de los pacientes con test de gripe positivo. Las manifestaciones clínicas como dolor de cabeza o mialgias, estaban presentes en una minoría de pacientes, siendo síntomas más frecuentes en los pacientes adultos. Las reagudizaciones respiratorias como asma y bronquiolitis son manifestaciones clínicas poco frecuentes.

Entre las complicaciones no respiratorias se incluyen manifestaciones cardiovasculares, musculares, renales, endocrinas, gastrointestinales, hemáticas y a nivel del sistema nervioso central en forma de cuadros convulsivos, encefalitis, encefalopatía y síndrome de Guillain-Barré. El síndrome de Reye se ha asociado a muy diversas infecciones víricas, sobre todo a varicela, se presenta fundamentalmente como una complicación de la gripe B. Por último, otras complicaciones descritas en la gripe son la miositis, fracaso renal, síndrome de coagulación intravascular y el síndrome hemofagocítico. (33)

En la **Tabla 1** se muestran las principales manifestaciones clínicas de la infección gripal en niños.

General	Cardio - circulatorio	Respiratorio	Digestivo	Ocular - ORL	Neurológico
-Fiebre	-Taquicardia	-Taquipnea	-Vómitos	-Fotofobia	-Debilidad
-Escalofríos	-Relleno capilar enlentecido	-Roncus	-Diarrea	-Conjuntivitis	-Cansancio
-Sudoración	-Inestabilidad hemodinámica	-Estertores		-Otitis media	-Confusión
		-Crepitantes		-Rinorrea	-Cefaleas
		-Sibilancias		-Odinofagia	-Somnolencia
		-Hipoxia		-Faringitis	-Convulsiones
		-Dolor pleural		-Tos	-Ataxia
				-Adenopatías cervicales	-Coma
					-Mialgias

Tabla 1. Principales manifestaciones clínicas por aparatos de la gripe en niños (33)

En la **Tabla 2** se esquematizan las manifestaciones clínicas de la gripe en adultos y niños y las complicaciones de la infección gripal.

	MANIFESTACIONES CLÍNICAS	COMPLICACIONES
Adultos/adolescentes	Fiebre alta (>39°C Ax)	Otitis
	Cefalea	Neumonía
	Afectación del estado general, astenia	Reagudización EPOC, Fibrosis quística
	Mialgias	Alteraciones en el ECG
	Clínica respiratoria: Tos no productiva, rinorrea, afonía, obstrucción nasal	Encefalitis/encefalopatía
	Otros: fotofobia, dolor retroorbitario, lagrimeo	Miositis
	Clínica digestiva: Vómitos, estreñimiento, dolor abdominal, diarrea ocasional.	Fracaso renal CID Síndrome hemofagocítico
Niños	Fiebre alta, irritabilidad	OMA, traqueobronquitis, laringotraqueitis y bronquiolitis
	Apneas, rechazo del alimento	Convulsiones
	Vómitos, abdominalgia	Neumonía primaria viral/secundaria bacteriana Síndrome de Reye

Tabla 2. Principales características clínicas y complicaciones de la gripe en adultos y niños ⁽³⁵⁾

1.1.1.5 Prevención y vacunación

Debido al impacto clínico y socio-económico que esta enfermedad genera en pacientes pediátricos sanos y en sus familias y a la facilidad de transmisión entre humanos en la época epidémica se deberían establecer estrategias para poder abordarla, tanto las medidas físicas y el aislamiento, como la vacunación, sabiendo que el virus Influenza es el único virus implicado en la patología respiratoria que tiene una vacuna para prevenir la infección o sus formas graves. La vacunación en la edad pediátrica reduce significativamente los costes directos e indirectos que genera la infección viral en época epidémica y en los contactos de la familia no vacunados. ^(36,37)

La infección por el virus de la gripe en niños causa problemas sociales relevantes, entre ellos, una mayor pérdida escolar. Además los convivientes de estos pacientes en muchas ocasiones también se ven afectados aumentando así el absentismo laboral, bien por la propia infección, o por tener que quedarse al cargo de

los menores. Las personas con infección gripal, requieren mayor atención médica, mayor número de visitas al centro sanitario, mayor riesgo de complicaciones y una mayor tasa de hospitalización, así como de medicación prescrita, lo que genera un mayor gasto sanitario.

Vacunación

Según el Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría (CAV-AEP) y sus recomendaciones sobre la vacunación antigripal, remarca que esta medida es especialmente beneficiosa cuando va dirigida a personas, niños y adultos, que se incluyen en los grupos de riesgo de la población. En este grupo, se deberían incluir a aquellas personas que debido a la enfermedad de base que padecen o por el tratamiento que reciben, en el caso de sufrir una infección por el virus de la gripe pueden padecer formas complicadas de la enfermedad o sufrir una desestabilización de su enfermedad de base, aumentado el riesgo de mortalidad ^(36,37). A pesar de estas recomendaciones, y de ser la vacunación antigripal en todos los pacientes referidos a continuación y en sus contactos domiciliarios un beneficio evidente y una oferta de salud incuestionable, muchos de ellos siguen sin recibir la vacuna, por ello es importante la implicación de todos los sanitarios para transmitir estas recomendaciones.

La efectividad y el impacto socioeconómico de la vacuna han sido estudiados en niños escolarizados y se ha podido comprobar que reduce en un 33% el número de infecciones de gripe A, en un 50% el número de ingresos hospitalarios, en un 32% y hasta un 29% de los antibióticos y antipiréticos prescritos respectivamente y en un 48% el número de días de escuela perdidos. En la mayoría de los estudios fármaco-económicos se puede observar una relación coste/beneficio a favor de la vacunación. ^(41,42)

Tipos de vacunas antigripales y clasificación

En la actualidad, existen dos tipos de vacunas ⁽⁶⁷⁾:

- Vacunas de virus inactivados: Son trivalentes, compuestas por dos cepas de gripe A (H1N1 y H3N2) y una cepa B, o tetravalentes con dos cepas de gripe A y dos cepas de gripe B. Pueden ser de varios tipos:
 - *Virus fraccionados*: Viriones fraccionados por la acción de detergentes y que contienen hemaglutinina, neuraminidasa y parte de la nucleoproteínas y de la proteína M. Además llevan otros componentes como proteínas, lípidos y ARN. Son las más frecuentemente empleadas.

- *Vacunas de subunidades*: Están constituidas por los antígenos inmunizantes de superficie purificados, HA y NA exclusivamente, eliminándose en su composición el resto de productos virales que contenían las anteriores vacunas, por lo que su reactogenicidad es muy escasa. Son muy utilizadas en nuestro medio.⁽³⁷⁾
- *Vacunas de subunidades adyuvadas*: Son vacunas de subunidades que tienen potenciado su efecto inmune por la adición de un adyuvante (MF59). Presentan la ventaja de potenciar su inmunogenicidad sobre todo en las personas mayores. Están disponibles en España solamente para adultos.
- *Vacunas de subunidades virosómicas*: Son igualmente vacunas adyuvadas de subunidades que utilizan partículas similares a la cápsula viral (virosomas) donde se integran los antígenos protectores (HA y NA), imitando de esta forma el mecanismo de presentación que ejerce el virus salvaje. Están también disponibles en España para adultos y niños.⁽³⁷⁾

En 2014, la EMA aprobó la versión tetravalente de Fluarix®, vacuna de virus fraccionados realizada por GSK, que incluye una cepa extra de gripe B, representando así los dos linajes de gripe B, de esta forma la cobertura vacunal sería más completa y con menos posibilidad de una falta en la coincidencia con las cepas circulantes de gripe. Estas formulaciones tetravalentes parecen tener una inmunogenicidad y perfil de seguridad comparables a las trivalentes inactivadas⁽³⁹⁾

- Vacunas de virus vivos atenuados: Las vacunas atenuadas adaptadas al frío, actualmente son vacunas antigripales tetravalentes de virus atenuados, adaptados al frío, sensibles a temperatura y de administración intranasal. Disponibles en EEUU desde 2003 y en Europa desde 2011, se elaboran con cepas maestras que se atenúan y adaptan al frío mediante pases en cultivos de huevo embrionado. Posteriormente se generan cepas reordenadas utilizando los genes de la HA y NA procedentes de la cepa gripal salvaje que corresponde a la temporada gripal en cada caso. En un meta-análisis publicado en 2012, comparan estas vacunas frente a la trivalente de virus inactivados y frente a placebo en niños entre 2 y 17 años de edad, rango de edad aprobado para la vacuna en la unión europea. En niños de esta edad la vacuna de virus vivos atenuados intranasal (LAIV) demuestra una gran eficacia tras dos dosis de vacuna en el primer año y la revacunación en el segundo año, mayor eficacia comparada con la TIV y con placebo. Esta vacuna puede presentar varias ventajas respecto a las vacunas de virus inactivados:

- Administración intranasal, que no precisa inyección
- Producción de respuestas inmunitarias locales y sistémicas que protegen frente a la infección gripal
- Inducción de la inmunidad celular que contribuye a la recuperación frente a la infección
- Inmunización eficaz en los niños pequeños, pudiendo reducirse la transmisión epidémica de los virus gripales salvajes en los convivientes y en las personas de edad avanzada y en los enfermos crónicos, que son los que presentan mayor riesgo de enfermedad grave.

Se dispone en España de esta vacuna, en formato tetravalente, para la temporada 2016-2017, autorizada para su administración entre los 2 y 18 años de edad. En asmáticos debe guardarse precaución, sobre todo entre los 2 y 4 años de edad, aunque no está bien definido el grado de gravedad del asma con el que se debería restringir esta vacuna, si bien parece segura en pacientes con asma leve-moderado. ⁽⁵⁰⁾

En la siguiente **Tabla 3** se puede observar de forma detallada los tipos de vacunas antigripales disponibles autorizadas en España para menores de 18 años en la temporada 2016-2017.

Nombre (fabricante)	Características			Presentación	Edad	Vía	Dosificación
Chiroflu® (Novartis)	Inactivada	Subunidades	Trivalen.	Jeringa precargada 0,5 ml	≥6 meses	IM	Niños de 6-35 meses: 0,25 ml A partir de 36 meses: 0,5 ml
Influvac® (Abbott)	Inactivada	Subunidades	Trivalen.	Jeringa precargada 0,5 ml	≥6 meses	IM	Niños de 6-35 meses: 0,25 ml A partir de 36 meses: 0,5 ml
Mutagrip® (SP-MSD)	Inactivada	Fraccionada	Trivalen.	Jeringa precargada 0,5 ml	≥6 meses	IM	Niños de 6-35 meses: 0,25 ml A partir de 36 meses: 0,5 ml
Vaxigrip® (SP-MSD)	Inactivada	Fraccionada	Trivalen.	Jeringa precargada 0,5 ml	≥6 meses	IM	Niños de 6-35 meses: 0,25 ml A partir de 36 meses: 0,5 ml
Fluarix Tetra® (GSK)	Inactivada	Fraccionada	Tetraval.	Jeringa precargada 0,5 ml	≥36 meses	IM	A partir de 36 meses: 0,5 ml
Fluenz Tetra® (Astra-Zeneca)	Atenuada	Vir. enteros	Tetraval.	Aplicación nasal 0,2 ml	2-17 años	Intra nasal	De 2 a 17 años: 0,1 ml en cada fosa nasal

Tabla 3. Vacunas autorizadas en menores de 18 años disponibles en España. Temporada 2016-17⁽⁵⁰⁾

En la **Tabla 4** se muestran las líneas de investigación en nuevas vacunas antigripales que se están desarrollando actualmente.⁽⁶¹⁾

NUEVAS TECNOLOGÍAS EN VACUNAS ANTIGRIPALES
<ol style="list-style-type: none"> 1. Vacunas basadas en DNA viral 2. Vacunas con adyuvantes 3. Vacunas intradérmicas 4. Vacunas de subunidades recombinantes 5. Vacunas con vectores microbianos 6. Vacunas con sistemas de Baculovirus vacunas de péptidos sintéticos 7. Vacunas basadas en la proteína M2 8. Vacunas inductoras de linfocitos T citotóxicos

Tabla 4. Nuevas tecnologías en vacunas antigripales⁽⁶¹⁾

Recomendaciones de vacunación y grupos de riesgo

En pediatría, las recomendaciones de la vacunación están dirigidas a los siguientes grupos de riesgo: (44,45,46,47,48,49,50,54,55,56)

1. Grupos de riesgo en mayores de 6 meses y adolescentes en las siguientes situaciones o enfermedades de base:

- Enfermedad respiratoria crónica
- Enfermedad cardiovascular grave (congénita o adquirida)
- Enfermedad metabólica crónica
- Enfermedad crónica renal
- Enfermedad inflamatoria intestinal crónica
- Enfermedad reumática crónica
- Inmunodeficiencia adquirida o congénita (excluido el déficit aislado de IgA)
- Asplenia funcional o anatómica
- Enfermedad oncológica
- Enfermedad hematológica moderada o grave
- Enfermedad neuromuscular crónica y encefalopatía moderada-grave
- Malnutrición moderada-grave
- Obesidad mórbida (IMC > o igual a 3 desviaciones estándar)
- Síndrome de Down y otras cromosomopatías graves
- Tratamiento continuado con ácido acetil salicílico
- Implante coclear
- Embarazo en adolescente

2. Niños sanos mayores de 6 meses y adolescentes sanos que convivan con pacientes de riesgo

3. Adultos en contacto con niños y adolescentes pertenecientes a grupos de riesgo

Especialmente importante la vacunación cuando en el ámbito familiar existan lactantes menores de 6 meses de edad con factores de riesgo, ya que estos no pueden recibir la vacuna antigripal

También se recomienda la vacunación al personal sanitario que trabaja con niños

4. Los niños mayores de 6 meses sanos y no incluidos en los grupos de riesgo anteriormente mencionados, pueden vacunarse frente a la gripe si sus padres lo solicitan o su pediatra lo considera oportuno, proporcionando al niño o adolescente vacunado una protección individual directa y familiar y comunitaria indirecta.⁽⁵⁷⁾

Así mismo, se recomienda la vacunación antigripal anual de todos los pacientes inmunodeprimidos y de sus convivientes (así como cuidadores y sanitarios) con vacunas inactivadas por vía intramuscular, siempre que tengan más de 6 meses de edad. La vacuna atenuada intranasal está contraindicada en pacientes inmunodeprimidos, pero puede emplearse en los contactos de 2 a 18 años siempre que no exista contraindicación para ello.⁽⁶²⁾

Los organismos nacionales e internacionales recomiendan también la vacunación en las mujeres embarazadas en cualquier momento del embarazo, por ser el embarazo una situación de riesgo y pudiendo además el recién nacido beneficiarse del paso transplacentario de anticuerpos maternos ⁽⁴⁹⁾, otorgando al recién nacido una mayor protección frente a la infección y reduciendo las tasas de hospitalización durante los 6 primeros meses de vida. ^(58,59)

Posología y pauta vacunal

En los niños menores de 9 años, para la obtención de una protección óptima frente a la gripe, son necesarias dos dosis de vacuna, separadas, por al menos 4 semanas. La primera dosis se administrará tan pronto como esté disponible la vacuna, para asegurar que ambas dosis son recibidas antes del inicio de la actividad gripal, ya que la protección es mayor cuando ambas dosis se administran durante la misma temporada de gripe.

1.1.1.6 Tratamiento farmacológico

Cuando la infección está establecida existen dos grupos de fármacos para poder tratarla en los niños; los inhibidores de la neuraminidasa y los adamantanos (inhibidores M2). Desde 2009, el 99% de las cepas de gripe son sensibles a los inhibidores de la neuraminidasa, mientras que las cepas circulantes en la actualidad son altamente resistentes a los adamantanos.

1. Los inhibidores de la neuraminidasa: Oseltamivir, Zanamivir, Laninamivir y Peramivir

Estos fármacos inhiben la liberación de los viriones de la célula huésped y son activos tanto frente a la gripe estacional A y B, así como contra la gripe H1N1.

El Oseltamivir (Tamiflu®, Ebilfumin®), está indicado para la profilaxis estacional, profilaxis postexposición y para el tratamiento de la gripe en niños mayores de un año. Aunque en la publicación de la ACIP del 2011 refieren que incluso podría

emplearse en niños menores de un año tanto para tratamiento como profilaxis de infección gripal si estuviera indicado ⁽⁷⁴⁾, aceptándose su uso de emergencia en la gripe pandémica para niños menores de un año. Esta medicación, se administra vía oral y la dosificación puede variar en función del objetivo (tratamiento o quimioprofilaxis). Se han descrito casos de resistencia de los virus de gripe A estacional (H1N1) y algunos virus gripales pandémicos, frente a este fármaco, por ello se han ido desarrollando otros fármacos incluidos en este grupo. Estudios japoneses indican que este fármaco es menos efectivo en el tratamiento de la gripe B respecto a la gripe A en niños menores de 5 años, con una duración mayor de la fiebre (2,18 días vs 1,31 días, $P < 0.001$), concluyendo que la efectividad de este fármaco está influenciada por la edad y por la inmunidad del huésped. ⁽⁶⁸⁾

El *Zanamivir* (*Relenza*®) inhalado, está aprobado para la profilaxis de la gripe en niños \geq de 5 años y para el tratamiento en \geq de 7 años. Está contraindicado en pacientes con antecedentes de patología respiratoria crónica o pacientes asmáticos.

Se ha comprobado que una terapia antiviral precoz puede acortar la duración de los síntomas como la fiebre o el malestar general y reduce el riesgo de complicaciones por la infección, así como la duración de la hospitalización. Esta terapia está indicada en aquellos pacientes en los que se confirmen o se tenga sospecha de gripe y que estén hospitalizados, tengan complicaciones (una forma severa de la enfermedad) o tengan alto riesgo de que se complique. También es importante para decisión del tratamiento el tiempo de evolución de la sintomatología ⁽⁵⁷⁾. En caso de que existiera indicación de iniciar tratamiento antiviral, habría que iniciarlo lo antes posible, lo ideal sería en las primeras 48 horas de evolución de la enfermedad. A pesar de ello, en formas severas, en pacientes hospitalizados o en caso de pacientes incluidos en grupos de riesgo podría iniciarse a pesar de una evolución más prolongada y no se debería esperar a iniciar la terapia a tener la confirmación de laboratorio. ⁽⁵⁷⁾

Ambos fármacos son bien tolerados, pudiéndose relacionar con molestias gastrointestinales. Aunque más raros, pero también descritos en la literatura están las alteraciones neuropsiquiátricas, relacionadas con el oseltamivir y las reacciones cutáneas severas o incluso la muerte. En el estudio de Kimberlin et al., concluyen que las complicaciones neurológicas del oseltamivir en comparación con los adamantanos no son superiores en niños menores de 12 meses. ⁽⁶⁹⁾

En el año 2009, surgió la primera publicación sobre el *Laninamivir octanoato* (LO), un octanoil éster, profármaco del Laninamivir, cuya administración es inhalada, al igual que el Zanamivir. Este fármaco inhibe la actividad de la neuraminidasa en diferentes tipos de gripe A, incluyendo la Gripe A (H1N1), virus aviares patogénicos

(H5N1), gripe B y virus resistentes frente al Oseltamivir (mutación H275Y) ⁽⁷⁰⁾. En las últimas publicaciones (2014) refieren la suspensión de este fármaco en su desarrollo debido a los resultados similares al placebo en un ensayo clínico. ⁽⁷³⁾

En el año 2011 se publica un estudio realizado durante la pandemia de 2009 con otro nuevo inhibidor de neuraminidasa llamado *Peramivir*. Aprobado por la FDA para su empleo en EEUU por vía iv en gripe pandémica en sujetos graves hospitalizados (adultos, niños y mujeres embarazadas), siendo bien tolerado y mostrando buenos resultados de recuperación de neumonías virales diagnosticadas en los sujetos y con reducción de la mortalidad ⁽⁷¹⁾. En las últimas publicaciones los incluyen como solo disponibles en Japón, Corea y EE.UU, su uso es por vía intravenosa y su indicación está limitada solo para adultos. ⁽⁵⁰⁾

2. Adamantanos o inhibidores de la proteína M2

La amantadina y rimantadina se unen a la proteína M2 de la gripe, que forma una canal en la membrana viral que es esencial para la replicación. Estos son eficaces contra la gripe A pero no contra la B. En los últimos años además se han objetivado resistencias frente a gripe A H3N2, por lo que su uso está limitado. Además la gripe A H1N1 pandémica también mostró resistencias frente a estos fármacos ^(74,75). En la temporada gripal 2012-2013 no estaban aprobados por la FDA para su uso en EEUU. ⁽⁷⁶⁾

3. Ribavirina

Es un análogo de los nucleósidos que tiene actividad in vitro frente a gripe A y a gripe B. Los estudios sugieren efectos beneficiosos mediante la administración en aerosol; siendo la administración oral poco efectiva. A pesar de ello, este fármaco no está aprobado por la FDA para el tratamiento o prevención de la gripe. ⁽⁷⁵⁾

4. Oscilloccinum

En una revisión publicada en la Cochrane, se revisan las posibilidades de este tratamiento homeopático en las infecciones gripales versus placebo. Esta medicina homeopática patentada está compuesta por una solución del 1% de extracto de corazón e hígado de pato salvaje diluida posteriormente 200 veces en agua y alcohol. Los autores concluyen que por el momento actual no hay evidencias a favor de recomendar esta medicación en la infección gripal o ILI. ⁽⁷⁷⁾

Quimioprofilaxis y tratamiento antiviral

La quimioprofilaxis se debe de realizar de forma individualizada, teniendo en cuenta los factores de riesgo de cada paciente ^(66, 78). Esta profilaxis puede ser pre-post exposicional.

La quimioprofilaxis pre-exposición se puede realizar en:

- Niños de alto riesgo para formas severas de enfermedad en los que la vacuna está contraindicada
- Niños de alto riesgo para formas severas de la enfermedad dos semanas después de la inmunización de gripe
- Miembros de la familia o cuidadores que no están inmunizados y que tendrán una exposición cercana a niños menores de 24 meses o niños no inmunizados que están en riesgo de tener formas severas de la enfermedad
- Niños y trabajadores no inmunizados (a nivel institucional)
- Niños de alto riesgo que pueden no responder a la vacunación, incluyendo a aquellos inmunocomprometidos; como suplemento de la vacunación
- Niños de alto riesgo y miembros de sus familias o cuidadores cuando las cepas de la gripe que circulan son diferentes a las incluidas en la vacuna de gripe estacional

La quimioprofilaxis post-exposición:

- La Academia Americana de Pediatría sugiere que esta profilaxis podría estar indicada en miembros de familia o contactos de los individuos afectados
- Puede ser indicada en los niños que han tenido un contacto estrecho con un caso confirmado o sospechoso de gripe durante el periodo de infectividad (desde un día antes del inicio de los síntomas y hasta 24 horas después de la aparición de la fiebre) pertenecientes de grupos de alto riesgo de complicaciones de la gripe. Esta profilaxis esta indicada solo antes de las 48 horas de la exposición más reciente. ⁽⁵⁰⁾

La duración del tratamiento recomendada es de 5 días. Solo se considerará prolongar el tratamiento a aquellos pacientes que tras 5 días de tratamiento persistan con enfermedad grave.

La duración de la quimioprofilaxis es de 7 días tras la exposición al virus. En residencias y hospitales, zonas de difícil control los CDC recomiendan prolongar la profilaxis por un mínimo de 2 semanas y continuar hasta una semana más tarde tras la detección del último caso. ⁽⁷⁶⁾

En la siguiente **Tabla 5** se especifican los fármacos y sus dosis para la profilaxis y el tratamiento de la gripe:

FARMACO	USO	NIÑOS	ADULTOS
Oseltamivir (Tamiflu®)	Tratamiento	Menores 1 año: 3 mg/kg/dosis; 2 veces al día Dosis variables según el peso: >1 año o 15 kg o menos: 30 mg/2 veces al día >1 año y peso 15 Kg-23 kg: 45 mg/2 veces al día >1 año y peso 23-40 Kg: 60 mg/2 veces al día >1 año y peso >40 Kg: 75 mg/2 veces al día	75 mg/2 veces al día
	Profilaxis	<u>No aprobado por la FDA en <1 año</u> En menores de 3 meses la profilaxis tampoco está indicada, a no ser que sea una situación crítica <u>No aprobado por la FDA en < 1 año, pero su uso en mayores de 3 meses y menores de 1 año fue aprobado por la esa en la pandemia de 2009</u> En > 3 meses pero < 1 año: 3mg/Kg/dosis 1 vez al día Dosis variables según peso >1 año y peso ≤ 15 Kg: 30 mg/1 vez al día >1 año y peso 15-23 Kg: 45 mg/1 vez al día >1 año y peso 23-40 Kg: 60 mg/1 vez al día >1 año y peso > 40 Kg: 75 mg/1 vez al día	75 mg/1 vez al día
Zanamivir (Relenza®)	Tratamiento	10 mg (2 inhalaciones) 2 veces al día <u>(No aprobado por la FDA en < de 7 años)</u>	10 mg (2 inhalaciones 2 veces al día)
	Profilaxis	10 mg (2 inhalaciones) una vez al día <u>(No aprobado por la FDA en < de 5 años)</u>	10 mg (2 inhalaciones 1 vez al día)

Tabla 5. Recomendaciones de las dosis de fármacos antivirales en el tratamiento y la profilaxis de la infección gripal ^(72,73)

1.1.2 VIRUS RESPIRATORIO SINCITAL (VRS)

1.1.2.1 Virología

El virus respiratorio sincital (VRS) es un mixovirus RNA, del género *Pneumovirus*, que pertenece a la familia de los *Paramyxoviridae*. Familia a la que pertenecen también el virus del sarampión y el de la parotiditis. Este virus, se aisló en 1950 por primera vez en chimpancés que tenían coriza y se denominó “Agente de la coriza de los chimpancés”. Más adelante, se aisló en lactantes que padecían cuadros respiratorios y se le cambió en nombre a “Virus respiratorio sincital”. La palabra “sincital” procede de dos términos griegos: “syn” que significa “con” y transmite la idea “fusión”, y el sustantivo “cytos” que significa “célula”. Así queda descrita la principal lesión anatomopatológica que produce este virus: al destruir las membranas celulares en los puntos de contacto de unas células con otras se forman grandes masas protoplasmáticas que contienen los numerosos núcleos celulares que pertenecían a las células intactas; llamados “sincitios” ⁽⁷⁹⁾.

Es un virus encapsulado, con un tamaño medio de 120-320 nm, cuyo genoma está formado por una cadena negativa simple de 5×10^6 kDa. El genoma codifica 10 ARNm, y cada uno de ellos codifica una proteína viral individual. En su superficie tiene 3 glicoproteínas [F o proteína de fusión, la G y la SH (small hydrophobic)]. El resto son 5 proteínas estructurales (dos proteínas de la matriz, M1 y M2; tres proteínas asociadas a la nucleocápside, N, P y L) y dos proteínas no estructurales (NS1 y NS2) ⁽⁸¹⁾. **(Figura 9)**

- La F, o proteína fusión, parece iniciar la fusión entre las membranas virales y celulares, originando su diseminación célula a célula por fusión de las membranas celulares y formando así los sincitios
- La glucoproteína G, que destaca por su alto contenido en carbohidratos, interviene en la adhesión del virus a las células huésped. La variación de esta proteína es la responsable de la existencia de dos cepas distintas del virus (A y B) ⁽⁸³⁾
- Se desconoce la función de la proteína hidrofóbica (SH)
- Se cree que las proteínas de la matriz, M1 y M2 están involucradas en la asociación de la nucleocápside con la cápsula viral

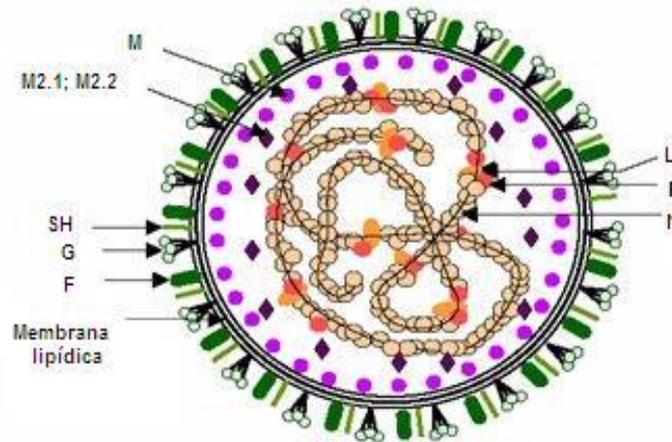


Figura 9. Representación esquemática del VRS ⁽⁸⁴⁾

Las diferentes secuencias de la proteína G dan lugar a 6 subgrupos en el grupo A y a tres subgrupos en el B ⁽⁷⁹⁾. Este virus crece óptimamente en un pH de 7.5 y a pesar de ser sensible a la temperatura, se puede recuperar de las superficies de muebles durante horas, por más de una hora en guantes de goma contaminados con secreciones nasales infectadas de VRS y durante 30 minutos de las manos. Esta estabilidad en el ambiente hospitalario contribuye a la eficiencia del VRS como patógeno intrahospitalario ^(82,85) y responsable de numerosas infecciones nosocomiales.

1.1.2.2 Epidemiología y prevalencia

El VRS, con transmisión de persona a persona, es un patógeno ubicuo capaz de causar grandes epidemias de bronquiolitis y neumonías, que afectan a todas las edades, especialmente a los niños pequeños en todo el mundo, tanto en los países en vías de desarrollo como en los desarrollados. Genera epidemias anuales casi predecibles, con ritmo estacional desde finales de otoño hasta la primavera, presentándose en los meses de invierno. En los países del hemisferio norte la mayor incidencia se da en los meses de octubre hasta marzo-abril ⁽⁸²⁾. En EEUU, el VRS se asocia a más de 11.000 muertes anuales de causa respiratoria o circulatoria. Característicamente, el 78% de las muertes asociadas a VRS se producen en personas mayores de 65 años. ⁽⁸¹⁾

En la **Figura 10** se puede observar la tasa de detección de virus gripal y del VRS para la temporada 2015-2016.

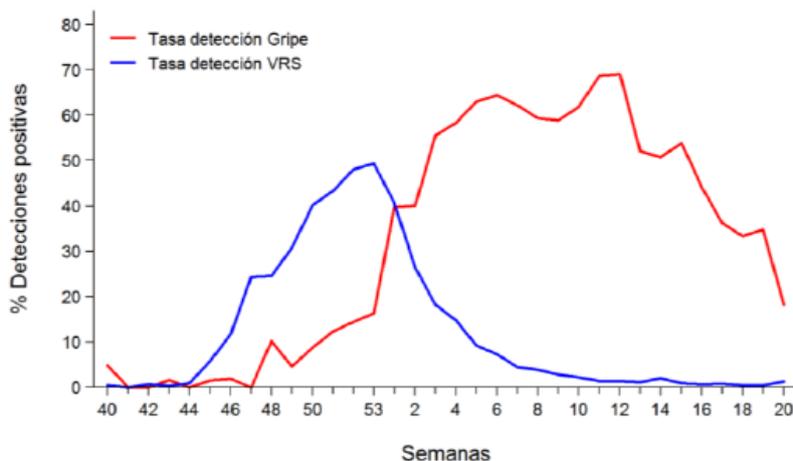


Figura 10. Tasa de detección de virus de la gripe y VRS (%). Temporada 2015-2016. España ⁽³⁰⁾

El VRS se transmite fácilmente a través de las secreciones respiratorias y a través del contacto ocular o nasal con las mismas, sin embargo, la transmisión a través de pequeñas partículas de aerosol no es significativa. El VRS puede permanecer localizado en las vías aéreas superiores y producir tos y rinorrea, pero el 50% o más de las infecciones primarias que se producen durante la lactancia se diseminan varios días después a las vías aéreas inferiores; siendo menos severas a mayor edad del paciente. Esta diseminación puede durar hasta 3 semanas en lactantes menores de un año, e incluso varias semanas en pacientes inmunodeprimidos. En adultos, la excreción se extiende sólo 3 o 4 días con títulos más bajos que en el niño. ⁽⁸¹⁾

Los dos grupos de cepas pueden circular simultáneamente durante los brotes estacionales, aunque las cepas A, son habitualmente las predominantes y consideradas más virulentas que las cepas B. A pesar de ello, la variación de cepas no parece tener el mismo efecto clínico significativo que la variación de cepas en el virus Influenza. ⁽⁸⁷⁾

La epidemia se reconoce por el aumento de los casos de la enfermedad de las vías aéreas inferiores entre lactantes de corta edad, menores de dos años. La máxima incidencia de la enfermedad entre niños hospitalizados se produce entre los 2 a 5 meses de edad. Dentro de los dos primeros años de vida, la mayoría de los niños habrán padecido una infección por virus VRS o más, comprobadas mediante detección de anticuerpos contra el virus. El 50% de los niños menores de 12 meses desarrollan la infección por VRS. A pesar de ello, las reinfecciones son más leves que la infección primaria, siendo frecuentes a lo largo de toda la vida, ya que la infección no genera una respuesta inmunitaria duradera que proteja frente a estas. ⁽⁸²⁾

Hay varios factores de riesgo que influyen en la expresión de la infección como son: la prematuridad, la enfermedad pulmonar o displasia broncopulmonar, las cardiopatías congénitas y la edad de inicio de la infección inferior a 3-6 meses. Además de estos factores, hay que considerar la existencia de hermanos mayores o asistencia a guardería, sexo masculino, exposición al tabaco, lactancia materna durante menos de 1-2 meses y otras variables asociadas a bajo nivel socioeconómico. Todos estos factores influyen en unas mayores tasas de hospitalización. ^(88,89,90)

El VRS no es el único virus responsable de la bronquiolitis. En la **Figura 11** se muestran otros agentes etiológicos de bronquiolitis.

Table 1. Viruses Detected in Nasopharyngeal Secretions from Hospitalized Children with Bronchiolitis.*			
Virius	Type	Approximate Frequency %	Seasonality in North America
Respiratory syncytial virus	A and B	50–80	November through April
Human rhinovirus	Groups A, B, and C; >100 serotypes	5–25	Peak activity in spring and autumn
Parainfluenza virus	Type 3 most common, followed by types 1, 2, and 4	5–25	Type 3 is most prominent during spring, summer, and fall in odd- numbered years
Human metapneumovirus	Subgroups A and B	5–10	Late winter and early spring; season typically peaks 1–2 mo later than RSV peak
Coronavirus	OC43, 229E NL63, and HKU1	5–10	Winter and spring
Adenovirus	>50 serotypes	5–10	Year-round, although season for certain serotypes may be more restricted
Influenza virus	A and B	1–5	November through April
Enterovirus	Echovirus and coxsackievirus	1–5	Generally June through October

Figura 11. Etiología de bronquiolitis según los resultados obtenidos en aislamientos nasofaríngeos en pacientes ingresados con bronquiolitis ⁽¹⁰³⁾

1.1.2.3 Patogenia

El período de incubación de la infección por VRS es de 2 a 8 días, con una media de 5 días. La inoculación del virus con las células respiratorias de vías altas se origina a través de la nariz y los ojos, con la consiguiente afectación de las células ciliadas de la vía aérea inferior, impidiendo así, el aclaramiento del moco y del detritus. Además, las células caliciformes producen una mayor cantidad de moco; acompañándose todo ello de numerosas respuestas inmunes locales y humorales, algunas de ellas beneficiosas y otras sin embargo perjudiciales. Parece que el VRS genera una respuesta inmune incompleta, la cual no permite una inmunidad adquirida

contra el virus. Mientras que la respuesta inmunitaria provocada por las glicoproteínas de membrana N y M2 es transitoria, se producen anticuerpos de protección parcialmente neutralizantes contra las glicoproteínas F y G ⁽⁸²⁾. Se piensa que la respuesta celular es importante en la eliminación del virus y en la inducción de la patología pulmonar posterior ⁽⁸³⁾.

La bronquiolitis por VRS está relacionada con alteraciones a largo plazo de la función pulmonar. El aumento de la sintomatología respiratoria puede persistir durante 8-13 años y la hiperreactividad de la histamina puede permanecer elevada durante más de 10 años. En algunos estudios en los que se hizo seguimiento de 5 años de los pacientes que habían sido diagnosticados de bronquiolitis VRS positivo, se vio que más de la mitad habían sido diagnosticados de asma en ese período, además de ser más susceptibles de padecer sibilancias recurrentes que los controles.

A pesar de que algunos estudios concluyen que los antecedentes personales o familiares de atopia no están asociados con incremento en el riesgo de padecer sibilancias después de la bronquiolitis, se ha visto que este virus por sí mismo es un factor de riesgo para la sensibilización alérgica. ⁽⁸³⁾

La gran pregunta es por qué algunos individuos infectados por VRS desarrollan bronquiolitis y otros no. Estudios genéticos relacionan la severidad del VRS con los polimorfismos del promotor de la IL-8 o con el gen Sp-A (miembro del complejo del surfactante que protege los pulmones). La IL-8 es importante en la inflamación de los neutrófilos y el Sp-A está involucrado en la defensa innata del huésped, opsonizando el VRS y favoreciendo la fagocitosis; así la alteración de estos genes o sus productos están involucrados en la patogénesis de la bronquiolitis. ⁽⁸²⁾

La anatomía patológica se caracteriza por infiltrado linfocitario peribronquial y proliferación del epitelio bronquial, así el moco y la descamación producen obstrucción de la vía aérea seguida de hiperinsuflación y posible complicación con neumonía. ⁽⁸²⁾

Los anticuerpos séricos parecen ofrecer alguna protección contra la infección por VRS; los niveles altos de anticuerpos maternos han sido asociados con bajas tasas de infección durante la lactancia y la administración profiláctica de anticuerpos contra el VRS ha resultado ser efectiva para reducir la enfermedad grave; pero no para eliminarla.

En la **Figura 12** se resumen la progresión clínica y la patogenia de este virus.

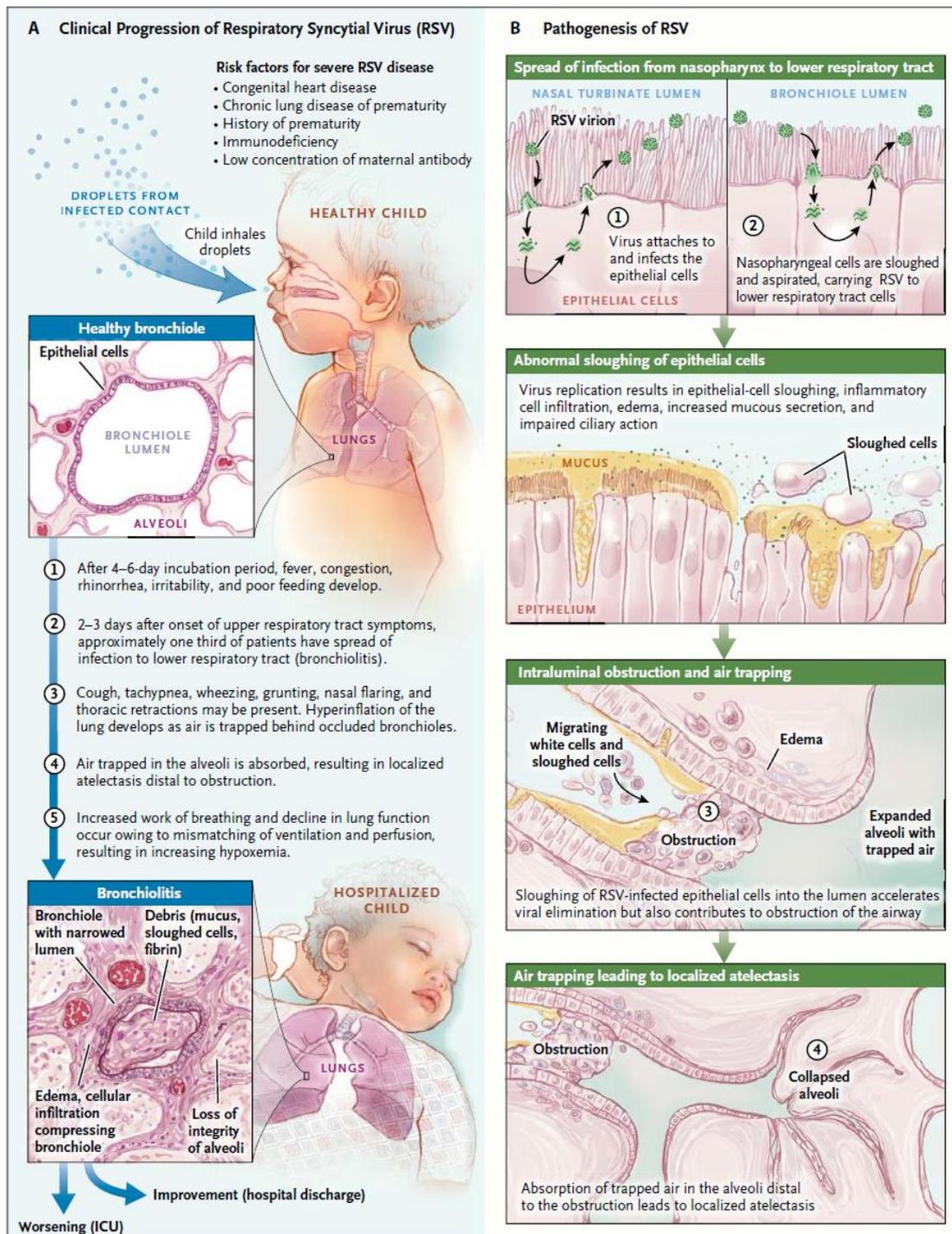


Figura 12. Resumen sobre A) Progresión clínica de la enfermedad B) Patogenia del VRS ⁽¹⁰³⁾

1.1.2.4 Características clínicas y sintomatología

La infección por VRS está asociada a un amplio espectro de enfermedades, por lo que rara vez es asintomática.

Entre los niños pequeños, la enfermedad comienza frecuentemente con tos, congestión nasal y fiebre. A pesar de iniciarse con síntomas de vía respiratoria

superior; entre los niños que contactan con este virus aproximadamente el 40% van a desarrollar una infección respiratoria de vías bajas y el 1% requerirá hospitalización con una media de 3 días de ingreso, de los cuales el 11% necesitará ingreso en unidades de cuidados intensivos y el 8% requerirá intubación y ventilación mecánica ⁽⁸⁵⁾.

Tras varios días de manifestaciones de las vías aéreas superiores, los lactantes pueden desarrollar taquipnea, disnea y tiraje intercostal; pudiendo asociar dificultad para la alimentación e hipoxemia, siendo estas las principales manifestaciones de la enfermedad de las vías aéreas inferiores entre los lactantes con bronquiolitis.

Según el subtipo de virus que genera la clínica, VRS A o B, la gravedad de la sintomatología puede variar. Así, en un estudio publicado en abril del 2013 realizado en EEUU, concluyen que la infección por VRS A en niños menores de un año origina clínica más severa, con mayor tasa de ingresos en unidades de cuidados intensivos, aunque hacen referencia a otros estudios en los que los hallazgos no son concluyentes ⁽⁸⁶⁾.

Las características clínicas típicas de la bronquiolitis son las sibilancias y la hiperinsuflación. En los lactantes con bronquiolitis o neumonía se pueden auscultar crepitantes y roncus. En algunos casos, los lactantes pequeños con infección por VRS pueden presentar signos clínicos de sepsis. La apnea, también puede ser la forma de presentación de la enfermedad por VRS, en especial en los lactantes prematuros.

Algunos niños tienen mayor riesgo de enfermedad grave y mayor tiempo de hospitalización, incluidos los lactantes prematuros, los lactantes con edad inferior a 6 semanas de vida y aquellos con enfermedad pulmonar crónica o cardiopatía congénita con repercusión funcional importante. Otros individuos con riesgo de infección por VSR más grave o complicada son los inmunodeprimidos y los que tienen ciertos trastornos neurológicos o múltiples malformaciones congénitas.

A lo largo de la vida se producen repetidas infecciones por VRS, aunque la enfermedad es típicamente más leve y generalmente se localiza en las vías aéreas superiores. Sin embargo, la tos puede ser más grave y persistente que la que se observa con otros agentes causales del resfriado común, como el rinovirus. La enfermedad grave de las vías aéreas inferiores es poco frecuente, pero se puede producir entre los niños de más edad y adultos sanos y la infección puede ir seguida de un período prolongado de hiperreactividad de las vías aéreas.

Numerosos estudios han evaluado las posibles secuelas a largo plazo de la infección por VSR. Se ha sugerido que la enfermedad de las vías aéreas inferiores por VSR a edades tempranas puede aumentar el riesgo de padecer posteriormente

hiperactividad de las vías aéreas. Es difícil estudiar esta asociación debido a los numerosos factores que supuestamente influyen en la evolución de la hiperactividad pulmonar y a la gran frecuencia de infecciones por VSR y otros virus respiratorios durante la infancia. Estudios recientes, han sugerido que las múltiples infecciones durante etapas tempranas de la vida en realidad protegen contra el desarrollo posterior de asma. A medida que aumenta la administración de agentes preventivos y terapéuticos, los estudios sobre estas intervenciones pueden definir mejor la relación entre la infección por VSR y la enfermedad respiratoria crónica.

Las coinfecciones con otros virus respiratorios no son muy frecuentes, pero ante la existencia de una coinfección se han observado cuadros más graves ⁽⁹²⁾

1.1.2.5 Prevención

La infección por VRS no origina una respuesta inmunitaria que proteja frente a nuevas infecciones, por lo que es importante desarrollar un protocolo de prevención, fundamentalmente dirigido a aquellos pacientes con factores de riesgo y con un mayor riesgo de tener que ser ingresados. Muchos de los pacientes infectados por VRS son previamente sanos, lo que sugiere que las estrategias de control dirigidas sólo a los niños de alto riesgo tendrán un efecto limitado sobre la carga total de morbilidad de la infección por VRS ^(93,90). La prevención de la bronquiolitis se plantea fundamentalmente desde 2 enfoques diferentes: la prevención pasiva (antígenos monoclonales) y la prevención activa (vacunación).

La inmunopprofilaxis pasiva: Palivizumab, (Synagis®), estos son anticuerpos IgG monoclonal humanizado que inhiben específicamente el epítipo del sitio antigénico A de la glicoproteína F, muy estable en todos los serotipos del VRS. Estos anticuerpos monoclonales tienen un elevado coste y plantean retos al médico, al paciente y al gestor en cuanto a sus indicaciones ⁽⁹⁴⁾. En los estudios publicados hasta el momento, se ha visto que los niños que reciben esta terapia tienen menor tasa de hospitalizaciones; aunque no evita el padecer la infección por VRS. ⁽⁹⁴⁾

Dentro de las indicaciones para el empleo de Palivizumab hoy en día se considera: ^(95,96)

- Muy recomendable:
 - Niños menores de 2 años afectados de enfermedad pulmonar crónica que han requerido tratamiento (suplementos de oxígeno, broncodilatadores, diuréticos o corticoide) en los 6 meses anteriores al inicio de la estación del VRS o que son dados de alta durante la misma (evidencia nivel I)

- Niños menores de 2 años afectados de cardiopatía congénita con alteración hemodinámica significativa (en tratamiento por insuficiencia cardíaca, con hipertensión pulmonar moderada o grave o hipoxemia) (evidencia nivel I)
 - Niños prematuros nacidos a las 28 semanas de gestación o menos que tengan 12 o menos meses de edad al inicio de la estación del VRS o dados de alta durante la misma (evidencia I)
 - Niños prematuros nacidos entre las 29 y 32 semanas de gestación que tengan 6 o menos meses de edad al inicio de la estación del VRS o sean dados de alta durante la misma (evidencia nivel I)
- Recomendable en :
 - Niños prematuros nacidos entre las 32 y 35 semanas de gestación y menores de 6 meses de edad al comienzo de la estación o dados de alta durante la misma (evidencia nivel I) que presenten dos o más de los siguientes factores (nivel evidencia II-I)
 - Edad cronológica inferior a 10 semanas al comienzo de la estación
 - Ausencia de lactancia materna o duración de la misma inferior a 2 meses (por indicación médica)
 - Tener al menos un hermano en edad escolar (< 14 años)
 - Asistencia a guardería
 - Antecedentes familiares de sibilancias
 - Condiciones de hacinamiento en el hogar (4 o más personas adultas)
 - Malformaciones de vías aéreas o enfermedad neuromuscular

Según las últimas recomendaciones del uso de Palivizumab para la prevención de la infección por VRS en prematuros de 32 a 35 semanas de gestación; esta sería muy recomendable cuando estén presentes dos factores de riesgo mayores (edad cronológica inferior a 10 semanas o nacer en las 10 primeras semanas de la misma; tener al menos un hermano en edad escolar o de guardería o acudir a la misma) y sería recomendable la profilaxis cuando estén presentes un criterio mayor y dos factores menores (antecedente de tabaquismo materno durante la gestación; sexo varón).⁽⁸⁸⁾

Para un correcto cumplimiento de la pauta con Palivizumab, la administración deberá iniciarse antes de que la temporada viral se establezca; iniciándola a mediados

de octubre y continuando con una dosis mensual hasta el final del período epidémico (mediados de febrero), completando así 5 dosis, para obtener una cobertura inmunitaria hasta marzo. Excepcionalmente si la epidemia se alarga se puede administrar una dosis extra de vacuna (6 dosis en total). En los recién nacidos tributarios de inmunoprofilaxis que sean dados de alta durante la estación VRS, se recomienda la administración de la primera dosis de vacuna 3-5 días antes del alta hospitalaria y mensualmente durante lo que quede de estación de VRS. Se debe de dejar el vial al menos 20 minutos a temperatura ambiente y se podrá administrar hasta en las siguientes 3 horas a la preparación. La dosis mensual que se debe administrar es de 15 mg/kg por vía intramuscular.⁽⁹⁶⁾

La profilaxis activa: Se han estudiado varios tipos de vacunas y estrategias:

- Vacuna frente al VRS inactivada con formol: Se comenzó a ensayar en los años 60 y se administró en lactantes a partir de 2 meses y en los niños hasta 7 años por vía intramuscular y en dosis repetidas. Se observó que los sujetos vacunados tuvieron más enfermedad y de mayor gravedad que el grupo control. No está establecida la razón de por qué fue más perjudicial la vacuna, pero parece que la producción de anticuerpos neutralizantes fue insuficiente y con poca respuesta local. Además de estimular distintas vías inmunológicas que darán lugar a la producción local de interleucinas produciendo una inflamación pulmonar y broncoconstricción.
- Vacunas de subunidades de glucoproteína F y G: El objetivo de estas vacunas fue inducir anticuerpos neutralizantes que protejan de la infección del tracto respiratorio inferior. La población diana serían los pacientes > 65 años, los niños con riesgo de infección grave y que han padecido una infección por VRS y las mujeres embarazadas. Estando contraindicada en pacientes seronegativos pudiendo dar formas graves de la enfermedad. Hay diferentes vacunas de subunidades, pero han mostrado resultados dispares bien por problemas de seguridad o de mantenimiento de la protección inmunológica.
- Vacunas vivas atenuadas: Estas vacunas se están desarrollando para su administración tópica por vía intranasal, para replicar la infección natural sin producir enfermedad. Ya que se administran a niños pequeños no deberían tener interferencia con los anticuerpos maternos. Las técnicas actuales permiten introducir mutaciones en el genoma del VRS y analizar los cambios en la atenuación del virus. Han sido varias las vacunas estudiadas,

al parecer con buenos resultados hasta el momento, como la MEDI-534, aunque con poca inmunogenicidad.⁽⁹¹⁾

- Vacunas de VRS recombinantes: La identificación de las diferentes mutaciones capaces de atenuar de forma mantenida el VRS han permitido, en los últimos años, generar mutantes altamente atenuados y genéticamente estables, introduciendo dichas mutaciones en las copias del genoma viral (cADN) expresadas en plásmidos. Actualmente es posible producir mutaciones dirigidas, combinación de mutaciones, inserciones y deleciones de genes, y virus quiméricos. Mediante la deleción de algunos de los genes que codifican las proteínas SH, NS1, NS2 y M2-2 se han obtenido mutantes del VRS diferentes grados de atenuación para el tracto respiratorio de los chimpancés. La estrategia de coexpresar en plásmidos cepas recombinantes de VRS y genes de citoquinas como la interleukina 2 u otras citoquinas inmunomoduladoras permitirá obtener vacunas más seguras y más inmunógenas. También se han generado paramixovirus quiméricos que utilizan proteínas de diferentes virus, tratando de aprovechar las distintas propiedades de cada una de ellas. Por ejemplo, a algunos mutantes atenuados del VRS del grupo A se les sustituye sus glicoproteínas F y G, por las glicoproteínas homólogas del VRS del grupo B. Este virus quimérico es altamente inmunogénico en chimpancés, exhibe un notable grado de atenuación y ha demostrado que es eficaz en la protección de estos animales.
- Vacunas expresadas en vectores vivos: Se han utilizado virus como adenovirus, virus de la vacuna de Ankara y otros poxvirus, que no se multiplican o lo hacen muy limitadamente en las células humanas, para expresar las proteínas F y G, u otros antígenos del VRS, capaces de generar respuesta de anticuerpos y respuestas citotóxicas en algunos animales no primates. Sin embargo, en chimpancés han sido poco inmunógenas y no le han protegido frente a la enfermedad de vías respiratorias bajas al exponerlos al VRS.
- Inmunización maternal: Los niños nacidos de madres con títulos altos de anticuerpos neutralizantes frente al VRS tienen menos riesgo de padecer enfermedad grave por este virus. Como quiera que la mayoría de los niños hospitalizados son menores de 6 meses de edad, se piensa que vacunando

a las mujeres gestantes en el tercer trimestre con vacunas frente al VRS, se elevarían los títulos de anticuerpos en el suero materno y, por ende, los niveles de anticuerpos trasferidos al recién nacido. Con esta aproximación se podrían evitar un gran número de casos de infecciones graves. En un ensayo en fase II, 35 mujeres gestantes fueron vacunadas con una vacuna PFP-2 en el tercer trimestre de gestación. La vacuna fue segura en las madres y en el feto. Sin embargo, la vacuna ha sido poco inmunogénica.⁽⁸¹⁾

1.1.2.6 Tratamiento

Los objetivos fundamentales del tratamiento de las bronquiolitis son los siguientes: disminuir la morbi-mortalidad, disminuir los costes sociales y económicos (reducir los ingresos hospitalarios y días de hospitalización) y disminuir las secuelas a largo plazo (patología respiratoria recurrente y quizás, asma)⁽⁹⁸⁾. El tratamiento se puede establecer a dos niveles: tratamiento de soporte y tratamiento farmacológico.

1. Tratamiento de soporte:

Las medidas generales utilizadas en la bronquiolitis, junto con una monitorización adecuada, constituyen un tratamiento de soporte de uso generalizado.

- a. Mantener una adecuada hidratación y nutrición mediante fraccionamiento de tomas, e ingesta de líquidos. Siendo la vía oral/enteral de elección o en su defecto la vía parenteral.
- b. Asegurar la oxigenación: Administración de oxígeno suplementario a los pacientes con hipoxia ($\text{SatO}_2 < 92\%$), sin existir un consenso claro sobre el punto de corte de la saturación de oxígeno.
- c. Desobstrucción nasal: Los lavados nasales con suero salino fisiológico (LSSF) (con o sin pequeña aspiración de secreciones); debiéndose realizar antes de las comidas y antes de los tratamientos nebulizados.
- d. Posición en decúbito supino con una inclinación de 30°. Con ligera hiperextensión y lateralización de la cabeza; aunque no existen suficientes estudios experimentales que apoyen esta medida.
- e. Evitar factores que empeoren la sintomatología del paciente; como exposición al humo del tabaco y otros irritantes bronquiales.

2. Tratamiento farmacológico: Se han estudiado diferentes opciones terapéuticas para el tratamiento de la bronquiolitis

- a. Broncodilatadores: En un estudio publicado en 2009 ⁽⁹⁸⁾, se concluía que el tratamiento combinado de la adrenalina nebulizada y dexametasona oral reducía de forma significativa los ingresos hospitalarios a los 7 días de evolución de la enfermedad. A pesar de esos resultados los ensayos clínicos y metaanálisis recientes ^(97,102) concluyen que ni la administración de salbutamol ni adrenalina nebulizadas comparadas con placebo mejoran la sintomatología y la evolución clínica de la bronquiolitis.
- b. Corticoterapia: En numerosos estudios se demuestra que los corticoides, administrados por vía sistémica (oral o parenteral) o nebulizados no proporcionan beneficios clínicos ni durante la fase aguda ni en la evolución posterior ⁽⁹⁹⁾. La evidencia actual, por tanto no apoya el uso de los glucocorticoides. ^(99,102)
- c. Rivabirina: Desde el año 2003 ya no se recomienda su uso por el alto coste que tiene, con una eficacia dudosa y potencial efecto teratogénico en mujeres embarazadas. ⁽⁹⁸⁾
- d. Antibióticos: No indicados salvo complicaciones bacterianas. Los macrólidos, a pesar de su efecto antiinflamatorio tampoco se recomiendan de forma rutinaria.
- e. Suero salino hipertónico: Sus mecanismos de acción se basan en romper los enlaces iónicos dentro del gel del moco, consiguiendo disminuir su viscosidad y elasticidad; rehidratando, aumentando la movilidad del moco y disminuyendo el edema de la pared de los bronquios ^(98,100), por todo ello y a pesar de que estudios iniciales tuvieron resultados favorables con el uso de suero hipertónico, los estudios más recientes no son concluyentes. ⁽¹⁰²⁾
- f. El aire humidificado: Tampoco ha mostrado resultados eficaces en el tratamiento de la bronquiolitis. ⁽¹⁰¹⁾

En las **Tabla 6** se pueden ver resumidas las últimas recomendaciones sobre el tratamiento de la bronquiolitis.

	NICE (UK), 2015 ³⁸	AAP (USA), 2014 ³⁹	CPS (Canada), 2014 ⁴⁰	SIGN (Scotland), 2006 ⁴¹	Italy, 2014 ⁴²	Spain, 2010 ⁴³	Australia, 2008 ⁴⁴	France, 2013 ⁴⁵
(Continued from previous page)								
Hypertonic saline (nebulised)	Not recommended	Not recommended in emergency department; weak recommendation for inpatients in hospitals with average inpatient length of stay >72 h	Not recommended in emergency department or outpatient setting; might be beneficial in inpatients with long length of stay	No mention	Recommended	Recommended for inpatients	No mention	Recommended for inpatients who are moderate to severe
Suctioning	Do not routinely perform; consider upper airway suctioning in those with respiratory distress or feeding difficulties due to upper airway sections; use if apnoea present	Insufficient data; routine use of deep suctioning might not be beneficial	Superficial nasal suctioning at frequent intervals; avoid deep suctioning and long intervals between suctioning	Use nasal suction to clear secretions if respiratory distress due to nasal blockage	Superficial suctioning recommended; deep suctioning not recommended	Superficial nasal suctioning recommended before feeding, sleeping, and assessment	Might be trialled	Superficial nasal suctioning recommended if nasal congestion
Supplemental oxygen	Use if oxygen saturation is persistently <92%	Not recommended if oxyhaemoglobin saturation >90% without acidosis	Use if oxyhaemoglobin saturation <90% to maintain saturations >90%	Use of oxygen saturation <92% or severe respiratory distress	Use if oxygen saturation is persistently <90-92%	Use if severe respiratory distress or oxygen saturation <92%	Consider if infant <3 months, increased work of breathing, decreased oxygenation during feeds, oxygen saturation <90-92%	Use if oxygen saturation is <92%, or <95% and if signs of severe respiratory distress
Chest physiotherapy	Not routinely recommended unless relevant comorbidities present (eg, spinal muscular atrophy)	Not recommended	Not recommended	Not recommended in infants not admitted to intensive care	Not recommended	Not recommended	Not routinely recommended	Not recommended unless relevant comorbidities (eg, muscular dystrophy or cystic fibrosis), or profound difficulty ventilating
Antibiotic therapy	Not recommended	Not recommended unless strong suspicion or definite concomitant bacterial infection	Not recommended unless clear and documented evidence of secondary bacterial infection	Not recommended	Not recommended unless clear and documented evidence of secondary bacterial infection	Not recommended unless clear bacterial infection	Not routinely recommended; consider with signs of secondary bacterial infection	Not recommended; consider with signs of secondary bacterial infection or severe difficulty with ventilation
Antiviral therapy (ie, ribavirin)	No mention	No mention	Not recommended	Not recommended	Not recommended	Not recommended; might be a role for ribavirin in severely immunocompromised patients	Not routinely recommended	No mention
Cool mist or saline aerosol	No mention	No mention	Not recommended	No mention	Insufficient evidence	Not recommended	Not routinely recommended	No mention
Nutrition or hydration	Nasogastric or orogastric fluids first in infants who cannot maintain oral hydration; isotonic intravenous fluids in those who cannot tolerate nasogastric or orogastric, or impending respiratory failure	Nasogastric or intravenous fluids for infants who cannot maintain hydration	Nasogastric or intravenous fluids for infants who cannot maintain hydration	Consider nasogastric hydration (over intravenous) if difficulty maintaining hydration	Nasogastric or intravenous fluids for infants who cannot maintain hydration	Nasogastric or intravenous fluids for infants who cannot maintain hydration	Nasogastric or intravenous fluids for infants who cannot maintain hydration	Nasogastric or intravenous fluids for infants who cannot maintain hydration; consider restricting fluid intake to 66% of normal maintenance in severe bronchiolitis for risk of SIADH

AAP-American Academy of Pediatrics. CPS- Canadian Pediatric Society. NICE-National Institute for Health and Care Excellence. SIGN-Scottish Intercollegiate Guidelines Network. SIADH-syndrome of Inappropriate antidiuretic hormone excretion.

Table: National clinical practice guidelines for bronchiolitis

Tabla 6. Resumen de las recomendaciones en el tratamiento de la bronquiolitis (102)

1.1.3 PARAINFLUENZA

1.1.3.1 Virología

Los virus Parainfluenza pertenecen a la familia Paramyxoviridae (géneros Respirovirus y Rubulavirus), misma familia que el VRS. Tienen un diámetro de 150 a 200 nm, están cubiertos y tienen un genoma monocatenario de RNA. Su cubierta posee dos glucoproteínas, una es activa (como la HA y la NA), y la otra posee actividad de fusión. El genoma del RNA vírico, de 15.462 nucleótidos de longitud, se encierra en una nucleocápside helicoidal y codifica seis proteínas estructurales y varias accesorias; entre ellas: la proteína de la nucleocápside (NP), la fosfoproteína (P), la proteína de la matriz (M), la glicoproteína de fusión (F), la proteína hemaglutinina- neuraminidasa (HN), la polimerasa (L) y otras dos proteínas que no tienen definida su función (C y D). Las proteínas HN y F se proyectan a través de la capa lipídica y forman las dianas antigénicas principales para neutralizar los anticuerpos. Las colas hidrofóbicas se proyectan en el virión donde interactúan con la proteína M para ayudar en el ensamblaje del virus. La nucleocápside central se compone de NP, P, L y proteínas en asociación con el ARN viral. Las glicoproteínas HN están involucradas en la fijación del virus a la célula huésped a través de interacciones con residuos de ácido siálico en la superficie celular. Esta interacción permite que la proteína F medie la fusión entre la membrana del virus y la célula, que es requerida para la entrada de la nucleocápside y la infección de la célula huésped. ^(104,11) **(Tabla 7 y Figura 13)**

Proteína Estructural	Designación	Localización	Función
Hemaglutinina-neuraminidasa	HN	Envoltura	Fijación a receptores en la célula huésped, actividad de hemaglutinina y neuraminidasa
Proteína de Fusión	F	Envoltura	Fusión, penetración, hemólisis
Proteína de Matriz	M	Interior de la envoltura	Ensamblaje
Nucleoproteína	NP	Nucleocápside	Forma complejos con el genoma de ARN
Fosfoproteína	P	Nucleocápside	Parte del complejo de polimerasa del ARN
Proteína Larga	L	Nucleocápside	Parte del complejo de polimerasa del ARN

Tabla 7. Clasificación de las proteínas estructurales del virus parainfluenza ⁽¹⁰⁵⁾

Los cuatro serotipos definidos del virus parainfluenza; 1, 2, 3, y 4 comparten ciertos antígenos con otros miembros de la familia paramyxoviridae; entre ellos los de

la parotiditis y la enfermedad de Newcastle. Dentro de los 4 serotipos mencionados hay dos subtipos diferentes (4A y 4B). A pesar de que los antígenos sean más estables que en otros virus, por ejemplo el de la gripe, también se han descrito diferencias, lo que interfiere con la producción de vacunas efectivas ⁽¹⁰⁴⁾. Es un virus inestable en el medio ambiente (puede sobrevivir un par de horas en las superficies del medio ambiente), y se inactiva rápidamente con agua y jabón ⁽¹¹⁾.

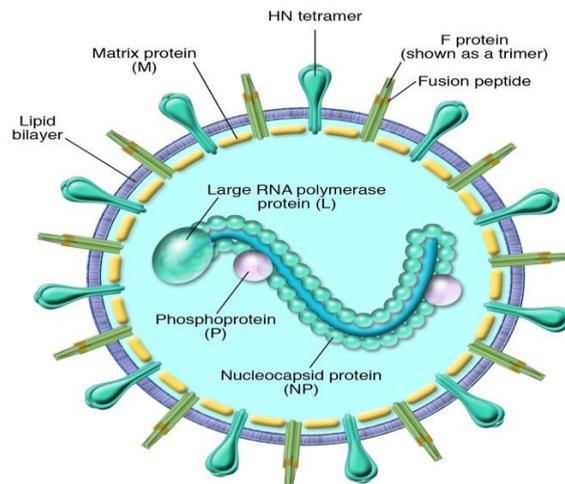


Figura 13. Representación esquemática del Parainfluenza ⁽¹¹²⁾

1.1.3.2 Patogenia

Estos virus inicialmente infectan las células epiteliales de la nariz y orofaringe y posteriormente se diseminan distalmente a las vías aéreas grandes y pequeñas. El pico máximo de replicación se objetiva a los 2-5 días de la infección; con descenso a partir del 6º día ⁽¹⁰⁴⁾. La inflamación de forma difusa, el eritema y el edema se desarrollan en las paredes de la tráquea y la movilidad de las cuerdas vocales se ve afectada. La porción de la tráquea debajo de la laringe es la zona más estrecha de la vía aérea en los pacientes pediátricos, lo que hace que se oiga un estridor inspiratorio al pasar el aire ⁽¹⁰⁵⁾. Este edema y los cambios inflamatorios pueden descender hasta la vía aérea inferior y provocar cuadros de laringotraqueobronquitis.

El grado de infección se correlaciona bien con la enfermedad: las infecciones de la vía aérea superior se limitan a la nasofaringe, mientras que las infecciones más severas implican diseminación de la infección a las vías aéreas pequeñas. Los serotipos 1 y 2, que están asociados con el crup tienden a infectar la laringe y la parte superior de la tráquea, mientras que el serotipo 3, que se relaciona con los cuadros de bronquiolitis y neumonía infecta la porción distal de la vía aérea.

1.1.3.3 Epidemiología

Los virus parainfluenza se transmiten de persona a persona por contacto directo y exposición a secreciones nasofaríngeas contaminadas a través de gotitas respiratorias y fómites. Las infecciones por virus parainfluenza provocan infecciones esporádicas, así como epidemias. Los patrones estacionales de infección son cíclicos y predecibles. Cada serotipo tiene diferentes patrones epidemiológicos. El virus tipo 1 tiende a causar brotes de enfermedad respiratoria como laringotraqueobronquitis y crup durante la época de otoño ⁽¹⁰⁶⁾. El virus de tipo 2 también tiende a causar brotes de enfermedad respiratoria en otoño, a menudo junto con el tipo 1, pero éstos son menos graves y menos frecuentes. Por lo general, el virus parainfluenza tipo 3 predomina durante la primavera y el verano en climas templados, pero suele continuar hasta el otoño, sobre todo cuando no hay brotes otoñales por los virus tipo 1 y 2. Las infecciones por virus de tipo 4 se reconocen con menor frecuencia, son esporádicas y suelen asociarse con enfermedades leves. ⁽¹⁰⁶⁾

El período de incubación varía de 2 a 6 días. La edad de infección primaria varía según el serotipo. Por lo general la infección primaria de todos los serotipos se produce hacia los 5 años de edad. Es más frecuente que la infección por virus tipo 3 afecte a los lactantes. A los 12 meses de edad, el 50% de los lactantes han adquirido la infección por este serotipo. Las infecciones entre el año de edad y los 5 años se asocian la mayoría de veces con el virus de tipo 1 y menos con el virus de tipo 2; no conociéndose bien las infecciones por el virus de tipo 4 ⁽⁸⁰⁾. Este último, descrito en el año 1960 por Johnson, se divide en dos subtipos 4 A y 4 B. ^(107, 108)

Los niños inmunocompetentes con infección primaria de este virus pueden eliminar virus desde una semana antes del comienzo de los síntomas clínicos hasta 1 a 3 semanas después de su desaparición, lo que depende del serotipo. En ocasiones, los pacientes inmunodeficientes presentan una enfermedad grave de las vías respiratorias inferiores con eliminación prolongada del virus. En estas ocasiones la infección se propaga más allá de la vía respiratoria llegando hasta el hígado o los ganglios linfáticos. ⁽⁸⁰⁾

1.1.3.4 Manifestaciones clínicas

Los virus parainfluenza causan una variedad de enfermedades de vía aérea superior e inferior, desde cuadros catarrales hasta neumonías, similares a las producidas por el VRS. En la edad pediátrica, más del 50% de las infecciones por éste germen son infecciones de vía aérea superior, de las cuales un 30-50% se complican con otitis medias agudas, mientras que aproximadamente el 15% afectan a la vía

aérea inferior. Hay una fuerte asociación entre las infecciones por el virus parainfluenza y los síndromes clínicos en la edad pediátrica ^(106,109):

- Parainfluenza tipo 1: Es la principal causa de las laringotraqueobronquitis en niños. Al inicio se presenta con fiebre, rinorrea y faringitis y progresa a cuadro catarral, pudiendo manifestarse con estridor, dificultad respiratoria, disnea y tiraje. Es el principal agente etiológico de los ingresos originados por parainfluenza entre los 2 y los 6 años de edad.
- Parainfluenza tipo 2: También se relaciona con el crup viral, aunque las manifestaciones clínicas son más larvadas que en el tipo 1.
- Parainfluenza tipo 3: Se relaciona con infecciones de vía aérea inferior como bronquiolitis y neumonías en los seis primeros meses de vida, pudiendo originar cuadros de vías bajas coinfectando con VRS.
- Parainfluenza tipo 4: Causa cuadros de vía aérea superior tanto en niños como en adultos. A pesar de que se ha llegado a aislar en cuadros de bronquiolitis, neumonías, apneas, crup y tos en niños con factores de riesgo (enfermedades pulmonares crónicas, retraso del desarrollo o inmunodeprimidos).⁽¹¹⁰⁾

Los virus parainfluenza tipo 1, 2 y 3 son los responsables de más de 60% de los casos de crup en pacientes pediátricos, siendo los parainfluenza 1 y 2 los responsables de la mayoría de casos ⁽¹⁰⁵⁾. En un estudio realizado en Madrid en el año 2002, concluyeron que los parainfluenza tipo 4 pueden ser más frecuentes de lo referido previamente en la bibliografía, ya que hasta ese momento la detección del virus se realizaba mediante cultivo celular. Los autores publican resultados tras el análisis de las muestras respiratorias mediante RT-PCR con una tasa de aislamientos en su serie de hasta el 13,4% y asociados a patología respiratoria de vías aéreas inferiores ⁽¹¹¹⁾.

Infecciones como otitis medias y sinusitis también están descritas, pudiendo ser primarias o secundarias a las infecciones bacterianas. También se han descrito otras complicaciones más raras como meningitis, miocarditis, pericarditis o síndrome de Guillain-Barré. ⁽¹⁰⁴⁾

1.1.3.5 Tratamiento

No existe un tratamiento específico para las infecciones originadas por este virus, ya que la mayoría de ellas son autolimitadas. En algunos casos, como en el crup, el tratamiento con corticoides orales y adrenalina nebulizada está generalizado; y

el tratamiento de la bronquiolitis es de soporte. La ribavirina y otros antivirales han sido utilizados en el tratamiento de las infecciones por virus parainfluenza en pacientes inmunocomprometidos con resultados controvertidos.

1.1.3.6 Vacunación

No existe en la actualidad ninguna vacuna autorizada frente al mismo. La respuesta inmune generada es incompleta, por lo que las reinfecciones a lo largo de la vida son frecuentes. A pesar de ello, hay varias investigaciones abiertas en el desarrollo de vacunas frente a este germen frente a los serotipos 3, 2 y 1. ⁽¹⁰⁴⁾

1.1.4 ADENOVIRUS

1.1.4.1 Virología

Este virus se engloba dentro del género Mastadenovirus, en el que existen seis grupos, clasificados de la A a la F, en función de los diferentes patrones de hemaglutinación ⁽¹¹³⁾. Estos grupos, a su vez, engloban a 51 serotipos que tienen una considerable estabilidad ambiental, lo que facilita su transmisión, siendo los más comunes del 1 al 8, el 11, 21, 35, 37 y 40; y algunos que pueden causar brotes como son el 3, 4, 7, 14 y 21. ⁽¹¹⁴⁾

Estos virus poseen especial afinidad por la faringe, siendo los responsables más frecuentes de las faringoamigdalitis víricas ^(114,115). Este virus, "Adenovirus", se denominó así, debido a que inicialmente fue aislado en tejido adenoideo ⁽¹¹⁵⁾.

El adenovirus, es un virus ADN de doble cadena de unos 35 Kb. La cubierta adenoviral o cápside, está formada por subunidades denominadas capsómeros, que están morfológicamente dispuestos como una estructura icosaédrica, de la cual se proyectan unas fibras de cada uno de los vértices. Estas proteínas en la mayoría de adenovirus, excepto en el grupo B, se unen al receptor CAR (receptor coxakie-adenovirus), que también engloba al coxakie B. Adenovirus del grupo B han demostrado su unión al CD46; complemento relacionado con las proteínas ⁽¹¹³⁾. En la cápside hay proteínas estructurales de superficie, que son comunes entre los serotipos de adenovirus, y proteínas que muestran especificidad de tipo. Este virus, no tiene cobertura lipídica, por ello, es muy estable fuera de la célula huésped y puede mantener su capacidad infecciosa a temperatura ambiente durante 2 semanas. Puede ser destruido por calor a 54° durante 30 minutos, o mediante desinfectantes y detergentes comúnmente utilizados para limpiar superficies como la lejía o el

formaldehído ⁽¹¹⁶⁾. En la **Figura 14** se representa esquemáticamente la estructura de los adenovirus.

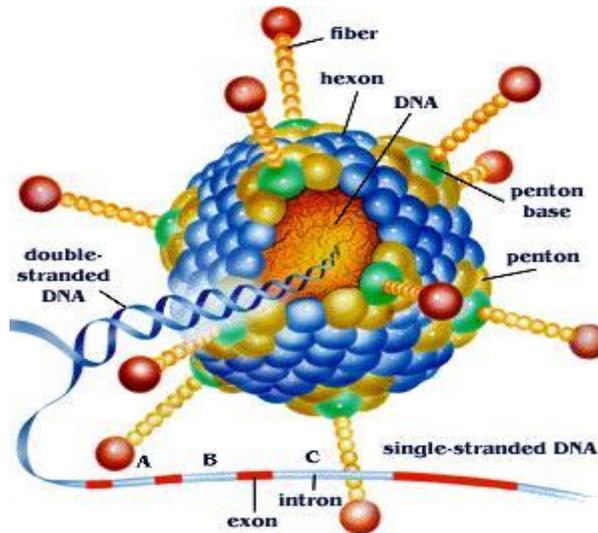


Figura 14. Representación esquemática del Adenovirus ⁽¹²²⁾

1.1.4.2 Patogenia

Los adenovirus infectan a la célula huésped uniéndose a ella, a través de la proteína de la cápside y posteriormente se introducen en la célula por endocitosis a través de la acción de un receptor. El virión rompe el endosoma, lo que permite el ingreso del ADN al núcleo de la célula huésped, donde se produce la replicación que comienza 5 horas después de la infección y se asocia con la inhibición de la célula y de la síntesis protéica. Cuando ésta última termina se produce la muerte celular.

La infección por adenovirus se puede hacer latente y su reactivación puede ser asintomática en el huésped sano o causar enfermedad grave en el paciente inmunodeprimido.

La inmunidad al adenovirus ha sido relacionada con el anticuerpo sérico específico para los tipos. Las respuestas de inmunidad celular también son importantes en la contención y en la resolución de la infección. La importancia de la inmunidad celular radica en que el agotamiento de las células T puede estar relacionado con la incidencia y con la gravedad de la infección. ⁽¹¹⁶⁾

1.1.4.3 Epidemiología

Este virus se disemina de persona a persona por pequeñas gotas que provienen de las vías aéreas y los ojos, o en caso de adenovirus enterales, a través de las heces.

La transmisión por contacto directo ocurre cuando hay contacto físico con la persona infectada y de forma indirecta cuando una persona susceptible entra en contacto con las secreciones de una persona infectada a través de un vehículo intermediario como un dispositivo médico contaminado o un juguete. La transmisión por gotas se origina cuando las secreciones por tos o estornudos o durante un procedimiento son lanzadas sólo a corta distancia (1 metro), de tal forma que el huésped se infecta cuando las gotas se depositan en las conjuntivas, mucosa nasal o boca; ya que este virus no se transmite por vía aérea.

El período de incubación de la infección por adenovirus es de 5 a 10 días, con una duración de la enfermedad de una semana aproximadamente. La diseminación asintomática del virus puede persistir de meses a años. ⁽¹¹⁶⁾

La infección es más frecuente en invierno y primavera, pero ocurre a lo largo de todo el año, teniendo una distribución mundial. ⁽¹¹³⁾

Es una infección infrecuente los primeros 6 meses de vida, lo que sugiere que los anticuerpos maternos ofrecen protección. En la primera infancia después de una infección aparecen anticuerpos neutralizantes, ocurriendo las infecciones sintomáticas y asintomáticas con la misma frecuencia. Hacia los 5 años de edad el 75% de los niños tienen evidencia serológica de exposición.

El 50% de los serotipos de adenovirus han sido vinculados con la infección en seres humanos. Los serotipos 41 y 42 se asocian a enfermedad diarreica, del 1 al 7 con enfermedad respiratoria aguda y los 3, 7 y 14 con fiebre faringoconjuntival.

1.1.4.4 Manifestaciones clínicas

Aunque estos virus se asocian como agentes que afectan a las vías aéreas, diarrea e infecciones de los ojos, se han recuperado de muchos sistemas y órganos.

Además de sintomatología en diferentes órganos y sistemas, en varios estudios se ha observado que hasta en un 3% de los individuos asintomáticos también pueden portar este virus en el tracto respiratorio ⁽¹¹⁷⁾. En la **Tabla 8** se relacionan los serotipos con la sintomatología en los pacientes.

SISTEMA	PRESENTACIÓN CLÍNICA
Respiratorio	-Vía aérea superior: Faringitis, coriza -Vía aérea inferior: Crup, laringotraqueobronquitis, tos, bronquiolitis y neumonía
Ojos	-Conjuntivitis con enfermedad respiratoria -Conjuntivitis folicular aguda -QCE -Fiebre faringoconjuntival
Gastrointestinal	-Diarrea y hepatitis en inmunodeprimidos
Urinario	-Cistitis hemorrágica
Nervioso	-Meningitis aséptica, encefalitis, meningoencefalitis, mielitis, parálisis flácida aguda y miositis
Cutáneo	-Exantema
Infección diseminada (RN, inmunodeprimidos)	-Insuficiencia multiorgánica

Tabla 8. Síndromes clínicos causados por adenovirus ⁽¹¹⁶⁾

En la **Tabla 9** Se describe la relación de síntomas clínicos y subtipos virales según edades.

SINTOMAS	SEROTIPOS
LACTANTES	
Faringitis, coriza, neumonía	1, 2, 5 (Grupo C)
Otitis media	1, 2, 5 (Grupo C)
Diarrea	40, 41 (Grupo F)
NIÑOS	
Fiebre faringoconjuntival	3, 7 (Grupo B)
Neumonía	3, 7, 21 (Grupo B)
Diarrea, adenitis mesentérica	40, 41, 2 (Grupos C y F)
Cistitis hemorrágica	11, 21 (Grupo B)
Miocarditis	1, 2, 5 (Grupo C)
ADULTOS JÓVENES	
Dificultad respiratoria aguda	4, 7, 14 (Grupo E; B)
ADULTOS	
Queratoconjuntivitis epidémica	8, 19, 37 (Grupo D)
PACIENTES INMUNODEPREIMIDOS	
Neumonía	1, 2, 5 (Grupo C)
Gastroenteritis, hepatitis	5
Cistitis hemorrágica, nefritis	11, 34, 35 (Grupo B)
Meningoencefalitis	1, 2, 5

Tabla 9. Relación de síntomas clínicos y subtipos virales según edades ⁽¹¹⁸⁾

1.1.4.5 Tratamiento

Estas infecciones en la mayoría de ocasiones son autolimitadas por lo que no se administra tratamiento antiviral de forma rutinaria.

1. Fármacos antivirales:

Se ha utilizado la administración intravenosa de cidofovir o ribavirina en aerosol o por vía intravenosa en casos aislados y en series de casos de pacientes gravemente

enfermos que habían recibido trasplantes de células madre y otros sometidos a terapia inmunodepresora anti-células T después de un trasplante o como tratamiento oncológico. El cidofovir parece resultar más eficaz que otros agentes antivirales (ganciclovir) en el tratamiento de estas infecciones. Las publicaciones de la eficacia de este tratamiento en humanos, son escasas, pero en el caso de pacientes que han sido trasplantados, se han visto resultados de mejora y una mayor supervivencia. Se usan pautas de 1mg/kg tres días a la semana.⁽¹¹⁹⁾

2. Inmunoterapia

En pacientes inmunodeprimidos el uso de la inmunoglobulina IV junto con otras terapias parece resultar eficaz, ya que esta terapia incluye anticuerpos contra algunos serotipos comunes de adenovirus⁽¹¹⁹⁾. La transfusión de linfocitos y disminución o suspensión del tratamiento en los trasplantes de células madre con el objetivo de mejorar la capacidad de respuesta a la infección por este virus del huésped inmunodeprimido son otras terapias a considerar.

1.1.4.6 Prevención

La única forma de prevenir las infecciones por adenovirus es a través de medidas de control de las infecciones.

Existió una vacuna que se aplicó en EEUU para prevenir los brotes de este virus en soldados, utilizada desde 1971 hasta 1999, que dejó de fabricarse. En el 2011 otra vacuna, oral, con virus vivos atenuados para los serotipos 4 y 7 fue aprobada en EEUU para los reclutas militares de edades comprendidas entre los 17 y los 50 años con la finalidad de prevenir las infecciones respiratorias agudas.^(119,120, 121)

1.1.5 RINOVIRUS

1.1.5.1 Virología

Este virus, fue aislado por primera vez en 1956, y durante las siguientes décadas varios estudios lo han considerado como agente etiológico del resfriado común. A pesar de ello, también se ha visto implicado en infecciones de vías respiratorias bajas y en las reagudizaciones asmáticas tanto en adultos como en niños.

Son virus pertenecientes a la familia Picornaviridae, no tienen envoltura, están formados por una sola cadena de ARN y tienen un tamaño de unos 30 nanómetros. La cápside es icosaédrica y contiene 60 copias de cada uno de los cuatro polipéptidos

virales (VP1 hasta el VP4). Se reconocen 102 serotipos de rinovirus y los genomas de los 99 rinovirus humanos han llegado a ser secuenciados por completo. Estos más de 100 tipos que han sido descritos, no producen inmunidad cruzada entre ellos.

En la **Figura 15** se representa esquemáticamente la estructura del rinovirus.

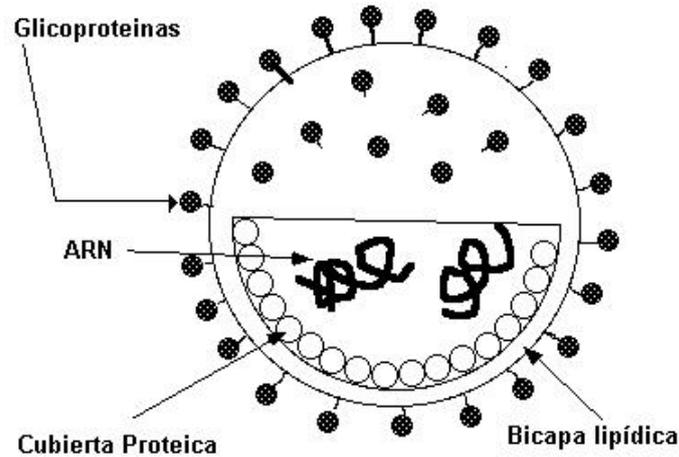


Figura 15. Estructura del Rinovirus ⁽¹²⁵⁾

Genéticamente los rinovirus son clasificados en:

- HRV-A: Contiene 74 serotipos
- HRV-B: Contiene 25 serotipos
- HRV-C: El recientemente descubierto grupo C, para el que se siguen buscando miembros. En una publicación reciente refieren englobarse 60 serotipos distintos en éste último grupo.⁽¹²⁶⁾

En un estudio realizado en Osaka ⁽¹²⁹⁾, se ha visto que el HRV-C es predominante en los meses de primavera y otoño, mientras que la distribución del HRV-A es entre marzo y noviembre.

1.1.5.2 Patogenia

Los rinovirus infectan a las células tras su fijación a los receptores celulares específicos; la mayor parte de los serotipos se une a la ICAM-1, mientras que unos pocos utilizan como receptor celular una lipoproteína de baja densidad. La molécula ICAM-1 se expresa habitualmente en las células epiteliales no ciliadas de las adenoides y la mucosa nasofaríngea, además está presente en las células endoteliales, en el centro germinal y en la superficie basal del epitelio ciliado ⁽¹²³⁾. La forma soluble de la ICAM-1, ha demostrado tener propiedades antivirales y tiene un

mRNA diferente al mostrado por la molécula ICAM-1. Se han relacionado también a algunos reguladores como bradicinina; lisilbradicinina; prostaglandinas; histamina; interleucinas 1, 6 y 8; y el factor de necrosis tumoral alfa con la aparición de signos y síntomas en resfriados inducidos por rinovirus. ⁽¹¹⁾

Las biopsias realizadas en infecciones experimentales y de aparición espontánea muestran edema de la mucosa nasal, que a menudo está congestiva y cubierta, durante la fase aguda, de secreción mucosa. Hay un leve infiltrado de células inflamatorias: neutrófilos, linfocitos, células plasmáticas y eosinófilos. Las glándulas secretoras de moco de la submucosa están hiperactivas y los cornetes ingurgitados, pudiendo provocar obstrucción de los orificios de los senos paranasales situados en su proximidad. ⁽¹¹⁾

1.1.5.3 Epidemiología

Los niños de edad inferior a un año son los que tienen mayores tasas de infección con 6,1 infecciones al año ⁽¹²⁴⁾. La prevalencia de anticuerpos neutralizantes contra el rinovirus alcanza el pico máximo de incidencia en la tercera década de la vida.

La presencia de muchos serotipos de forma simultánea en la comunidad, la deriva antigénica y la posibilidad de reinfección permite la adquisición de múltiples infecciones en un mismo individuo y contribuyen a la frecuencia de las mismas. El 80% de estas infecciones son sintomáticas, sin embargo, en comparación con otros virus respiratorios la infección no es grave y la mayoría de las personas infectadas no precisan atención médica. ⁽¹²⁴⁾

El período de incubación de las enfermedades por rinovirus es corto, generalmente de uno o dos días. La eliminación del virus coincide con el comienzo de la enfermedad o puede empezar poco antes del inicio de los síntomas. En algunos estudios se observó que la presencia de anticuerpos homotípicos redujo significativamente las infecciones y enfermedades posteriores, pero los datos referentes a la importancia relativa de los anticuerpos séricos y locales para proteger contra la infección por rinovirus son contradictorios. ⁽¹¹⁾

A diferencia de otros miembros de la familia de los picornavirus, como los enterovirus, los rinovirus son lábiles a los ácidos y se inactivan casi completamente a un pH <3. Los rinovirus crecen preferentemente entre 33°C y 34°C, que es la temperatura de los conductos nasales en el hombre y no a una temperatura más alta (37°C) de las vías respiratorias inferiores.

Los rinovirus tienen una distribución mundial con una periodicidad estacional. En climas templados se observa un pico de máxima incidencia a principios de otoño y

primavera, teniendo una actividad baja en invierno. En climas tropicales la actividad máxima de estos virus se observa en la temporada de lluvias⁽¹²⁴⁾.

Su transmisión es de persona a persona en las comunidades a través de secreciones respiratorias contaminadas, siendo importante también la transmisión mediante fómites, ya que pueden permanecer varias horas en superficies. Es eficiente el contagio por vía intranasal o conjuntival, pero no por vía oral⁽¹²⁷⁾. Las superficies porosas como pañuelos de papel o tela, no son adecuadas para la supervivencia del germen, siendo más fácil su diseminación en zonas cerradas, como casas y escuelas⁽¹²⁴⁾. Se ha visto que la limpieza de las superficies con sustancias alcohólicas disminuye la transmisión.

En un estudio realizado en Estados Unidos en niños menores de 5 años hospitalizados por clínica respiratoria, se vió que el 26% de los pacientes estaban infectados por rinovirus. La tasa de hospitalización asociada a este germen era de 4,8/1000 niños, siendo más elevada en niños entre 0 y 5 meses de edad, 17,6/1000⁽¹³⁰⁾. Estudios realizados en España en la temporada epidémica 2004-2005 detectaron rinovirus en el 25% de los pacientes ingresados por procesos respiratorios o fiebre, siendo el segundo agente etiológico tras el VRS (29,9%). El 71% de los pacientes fueron menores de 2 años y los diagnósticos más frecuentes realizados entre estos pacientes fueron sibilancias recurrentes 60,5%, bronquiolitis 23,7%, neumonías 7,9% e infección respiratoria aguda de vías altas 5,3%, mientras que en niños por encima de los 2 años de edad el diagnóstico fue de crisis asmática en 21 de 22 casos⁽¹³⁷⁾. Por lo tanto, podemos considerar este germen como el agente viral más frecuentemente asociado a episodios de sibilancias recurrentes en niños mayores de 2 años y el segundo más frecuente en menores de 2 años tras el VRS⁽¹³⁵⁾. Otros autores publican en el 2016 niños de 0 hasta 60 meses estudiados entre 2012-2014, concluyendo que el rinovirus es el segundo agente etiológico implicado en cuadro de sibilancias, predomina en verano y que difiere del VRS en la edad media de afectación de los niños 7.5 meses frente a 5.2 VRS ($p < 0.001$), mayor presencia de sensibilización a aeroalérgenos entre los sujetos con infección por rinovirus ($p 0.006$) e historia de sibilancias recurrente, más frecuente en el caso de infección por rinovirus 42/79 frente a 20/114 ($p < 0.001$).⁽¹³⁴⁾

1.1.5.4 Manifestaciones clínicas

Las infecciones por rinovirus en pacientes previamente sanos pueden abarcar desde cuadros asintomáticos hasta cuadros de resfriado común, sibilancias o exacerbaciones asmáticas o neumonías. En niños menores de 4 años se ha visto que hasta un 12-32% de las infecciones pueden cursar sin clínica⁽¹²⁷⁾. Las

sobreinfecciones bacterianas se han relacionado con complicaciones como otitis media, sinusitis, o neumonías bacterianas y las infecciones más severas, pueden ocurrir en pacientes inmunocomprometidos o con enfermedades pulmonares de base secundarias a prematuridad, bronquitis y asma. ⁽¹³⁰⁾

En un estudio realizado en Madrid en el que se estudiaron niños menores de 14 años con clínica respiratoria, fiebre e infiltrados pulmonares en la radiografía de tórax se concluye que este virus es el patógeno más frecuente que origina neumonías adquiridas en la comunidad en niños mayores de 18 meses, siendo el 2º patógeno más importante, después del VRS en los niños menores de 18 meses, pudiendo dar como hemos mencionado, cuadros asintomáticos a cualquier edad y causando duda sobre su patogenicidad. Las diferencias principales de estas infecciones virales frente al VRS en menores de 18 meses son que afectan más a niñas que a niños, y que tienen niveles más elevados en la serie blanca celular así como PCR, recibiendo así más frecuentemente tratamiento antibiótico que los infectados por VRS ⁽¹³¹⁾. Así mismo, en un estudio realizado en México, en los pacientes con clínica pseudogripal también encontraron como uno de los principales patógenos respiratorios el rinovirus, junto con la gripe y el VRS en niños, siendo el germen más frecuente entre los casos de hospitalizaciones en adultos. ⁽¹³²⁾

Las manifestaciones clínicas más frecuentes de las infecciones por rinovirus son las del resfriado común con rinorrea, congestión nasal y estornudos, que ocurren hasta en un 50-70% de los pacientes los 3 primeros días de la infección. El dolor de garganta, la segunda manifestación más común, está presente en la mitad de los casos los dos primeros días. La faringitis, pudiendo ser exudativa también esta descrita, y los signos y los síntomas generales, como malestar y cefalea, son leves o están ausentes y la fiebre es poco frecuente. La presencia de catarro implica afectación de la vía aérea inferior, bien por el rinovirus o secundario a una sobreinfección bacteriana. Las infecciones más graves de vías bajas, se han descrito en pacientes de menos de 6 meses de edad y factores de riesgo, originando en su mayoría bronquitis, bronquiolitis y bronconeumonías. ^(124,133)

La enfermedad suele durar de cuatro a nueve días y se resuelve espontáneamente sin secuelas, pero son posibles las complicaciones debidas a la obstrucción de la trompa de Eustaquio o de los orificios sinusales, como otitis media y sinusitis aguda. En pacientes inmunodeprimidos, de manera particular los receptores de trasplantes de médula ósea, se han producido neumonías graves e incluso fatales relacionadas con infecciones por rinovirus ⁽¹³⁰⁾. Las coinfecciones del rinovirus con *S. pneumoniae* son frecuentes en las neumonías y otitis medias complicadas

diagnosticadas en pacientes pediátricos, ya que se ha visto que la infección celular del rinovirus origina una mayor adherencia del neumococo a las células. ⁽¹³⁰⁾

Hay varios estudios realizados en los que se demuestra la etiología de este germen en las exacerbaciones asmáticas y cuadros de sibilancias. Un estudio publicado en el año 2011 ⁽¹²⁸⁾, concluye que los niños que padecen infecciones de repetición por rinovirus y exacerbaciones asmáticas tienen un riesgo más elevado de desarrollar asma, incluso comparándolos con pacientes infectados por VRS. Las células epiteliales son el principal lugar de infección de este virus, bien en vía aérea inferior o superior, y hay evidencia para decir que las alteraciones originadas a nivel celular por este virus juegan un papel crítico en la regulación de los resultados clínicos. Esto incluye que la formación de citoquinas y factores de crecimiento juegan un papel fundamental en la inflamación de la vía aérea y en la remodelación bronquial. ⁽¹²⁸⁾

1.1.5.5 Prevención

La aplicación intranasal de interferón ha sido particularmente eficaz para la profilaxis de las infecciones por rinovirus, pero se acompaña de irritación de la mucosa nasal. Los estudios sobre la prevención de las infecciones por rinovirus por medio de la administración de anticuerpos contra las ICAM-1 o de los propios receptores purificados han tenido resultados desalentadores.

También se han preparado vacunas experimentales contra ciertos serotipos de rinovirus, pero su utilidad es dudosa debido a la abundancia de serotipos distintos y a la inseguridad acerca de los mecanismos inmunitarios. El lavado de manos meticuloso con agua y jabón, la descontaminación ambiental y la protección contra la autoinoculación pueden ser útiles para reducir la transmisión de la infección. ⁽¹¹⁾

En un meta-análisis publicado en el año 2006 se concluye que los extractos de la *Echinacea* son efectivos en la prevención de los síntomas del resfriado común después de una inoculación del germen comparado con el placebo. A pesar de ello, hacen falta más estudios para confirmar este hallazgo. ⁽¹³⁶⁾

El zinc también tiene actividad frente al HRV, aunque su mecanismo exacto no se conoce, se ha visto que es capaz de inhibir la replicación viral in vitro con bloqueo de la molécula ICAM-1.

En un estudio realizado comparando el lavado de manos con agua y jabón o la administración de sustancias alcohólicas en las manos de voluntarios sanos tras la aplicación en las manos de rinovirus se concluyó que el lavado de manos con agua y jabón era mucho más efectivo para eliminar los virus de la piel en comparación con las sustancias alcohólicas. Tras el lavado de manos con agua y jabón se detectó el virus en 3 de cada 9 (33.3%) en la mano izquierda de los voluntarios y en 1 de cada 9

(11.1%) de los casos en la mano derecha mientras que el virus se detectó de forma invariable mediante PCR en las dos manos tras la aplicación de sustancias alcohólicas (p-valor <0.01). ⁽¹³⁶⁾

1.1.5.6 Tratamiento

Por lo general, las infecciones por rinovirus son leves y curan de manera espontánea, de modo que no suelen necesitar tratamiento. La terapéutica con antihistamínicos de primera generación y antiinflamatorios no esteroideos resulta beneficiosa para los pacientes que experimentan síntomas particularmente intensos y se puede añadir un descongestivo oral si la obstrucción nasal constituye un problema particular para el paciente. Otras terapias como los corticoides o la administración de B2 no están indicados.

1.2 NUEVOS VIRUS RESPIRATORIOS EMERGENTES

Con los métodos de biología molecular que se han desarrollado, se han descrito nuevos agentes virales relacionados con infecciones respiratorias agudas de vías bajas como los metapneumovirus, bocavirus y coronavirus humanos. ⁽¹³⁸⁾

1.2.1 METAPNEUMOVIRUS

1.2.1.1 Virología

Este virus, fue identificado por primera vez en Holanda en el año 2001 a partir de aspirados nasofaríngeos de niños y adultos con infección aguda del tracto respiratorio superior. Los estudios realizados posteriormente han demostrado que este virus es el responsable de una parte significativa de las infecciones víricas respiratorias de la comunidad que afectan a la población infantil de todo el mundo. ^(138,139)

Es un virus ARN envuelto, de polaridad negativa con manto y pleomórfico ⁽¹³⁸⁾ que se ha clasificado como perteneciente a la familia Paramyxoviridae, subfamilia Pneumoviridae, género Metapneumovirus. El mismo posee características similares al virus respiratorio sincitial humano (VRS). ^(140,141)

El genoma del metapneumovirus (hMPV), aproximadamente de 13 kb de longitud, codifica seis genes, que pueden producir, al menos 8 proteínas. Entre ellas:

- La nucleocápside (N)
- La fosfoproteína (P)
- La proteína matriz (M)
- La glicoproteína de fusión (F)
- La proteína transcripcional potenciadora (M2-1)
- La pequeña proteína hidrofóbica (SH)
- La glicoproteína de fijación (G)
- La proteína polimerasa grande (L).

Sobre la base de la filogenia del gen G, hMPV se divide en dos genotipos (A y B) y en otros cuatro subtipos (A1, A2, B1 y B2) .Otro nuevo sublinaje (A2b) fue identificado en los niños en Alemania en 2006. ⁽¹⁴³⁾

Este virus, comparte con el VRS su epidemiología, su distribución estacional y sus manifestaciones clínicas entre otras. Algunas características propias del virus como la dificultad en su replicación en líneas celulares y el fracaso de los métodos clásicos de detección, han sido algunas de las razones por las cuales ha llevado tanto tiempo descubrir la presencia de este virus en las poblaciones humanas; por ello hasta 2001 no se describió. ⁽¹⁴⁰⁾

En la **Figura 16** se muestra una representación esquemática del metapneumovirus.

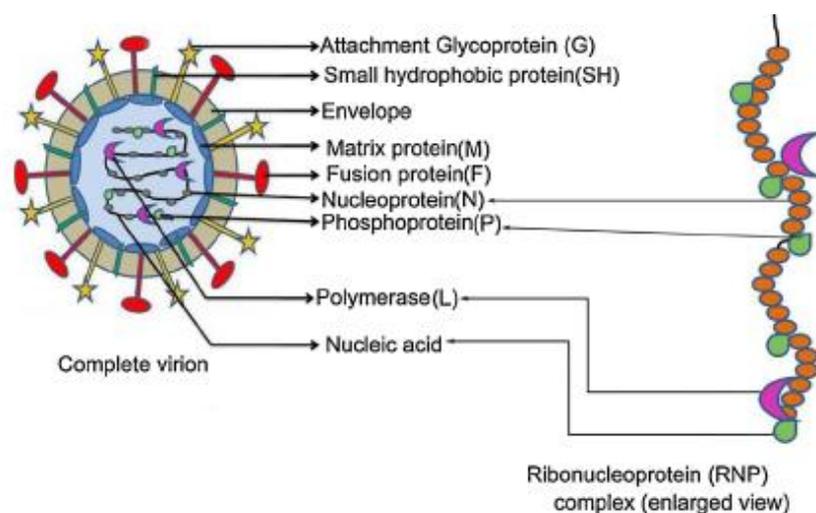


Figura 16. Representación esquemática del Metapneumovirus y el complejo de ribonucleoproteína ⁽¹⁴²⁾

1.2.1.2 Epidemiología y patogenia

Tiene una distribución mundial y circula con mayor frecuencia en invierno y primavera, generalmente siguiendo a los virus influenza y VRS ⁽¹³⁸⁾. En un estudio realizado en España, destaca una elevada tasa de infecciones respiratorias causadas por este virus llegando hasta un 9% destacando que la mayoría de los aislamientos positivos se obtuvieron en primavera (marzo-abril) ⁽¹³⁹⁾. Parece que puede haber dos picos de incidencia en cuanto a su distribución, el primero en los meses de invierno (noviembre-marzo) y otro en primavera (marzo-junio), por lo que se ha visto en los últimos estudios realizados en adultos. ^(143,144)

Se detecta con mayor frecuencia en lactantes por debajo de los 12 meses y la positividad de los anticuerpos aumenta proporcional a la edad, aunque pacientes de cualquier edad pueden verse afectados. A los 5 años el 100% tiene serología positiva para el MPVh. La inmunidad que genera no es específica, por lo que puede haber reinfecciones a lo largo de toda la vida. ^(138,145,146)

El mecanismo de transmisión es por gotitas y contacto directo de secreciones, al igual que el VRS. El período de incubación, no está bien establecido, pero parece ser de 5 a 7 días, excretándose por un período variable de 2-3 semanas, describiéndose en ocasiones hasta 6 semanas. Parece que el nivel de la carga viral en nasofaringe se correlaciona con el estadio clínico de la infección por este virus ⁽¹⁴⁷⁾. Puede haber transmisión intrahospitalaria, por lo que debe hacerse el diagnóstico precoz y el aislamiento adecuado; siendo de mayor riesgo aquellos pacientes con neumopatías de base, ancianos, prematuros e inmunocomprometidos ⁽¹³⁸⁾

Hay aspectos de su patogenia que se desconocen, como el receptor específico, aunque parece que se ha identificado a la integrina alfa-V beta-1 como receptor para infectar las células epiteliales ⁽¹⁴⁵⁾. Afecta de forma primaria al epitelio respiratorio, habiéndose encontrado en las autopsias signos inflamatorios, edema y alteración de la barrera mucociliar ⁽¹³⁸⁾. En algunos estudios también se ha observado este virus en otros tejidos, tales como en secreciones de oído medio y en tejido cerebral (paciente fallecido por encefalitis), pero se precisan más investigaciones para ello. ⁽¹⁴²⁾

1.2.1.3 Manifestaciones clínicas

Puede producir cuadros respiratorios de vías altas con tos y fiebre, aunque también puede asociar diarrea, exantema y otitis media aguda. Los síntomas de vías respiratorias altas pueden incluir rinofaringitis y laringitis. ^(138,150,145)

En pacientes hospitalizados, la manifestación más importante es la bronquiolitis y cuadros de broncoespasmo así como las sibilancias recurrentes, generando cuadros

clínicos indistinguibles a los producidos por el VRS ⁽¹⁴¹⁾. El asma y/o las sibilancias, con presentación variable según los estudios publicados hasta el momento, pueden oscilar entre el 45% al 80%. La implicación con las neumonías del lactante es controvertida ya que su detección es muy variable y depende en gran medida del área geográfica, la edad y la patología de base del niño ⁽¹⁴⁸⁾. Otras manifestaciones son las convulsiones febriles y la apnea, especialmente en niños prematuros, sabiéndose que tiene una peor evolución en pacientes de riesgo. ⁽¹³⁸⁾

Se puede asociar a otros agentes virales como adenovirus ⁽¹³⁹⁾, VRS, influenza y a agentes bacterianos como *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Bordetella pertussis* y *Stenotrophomonas maltophilia*. También hay dos estudios que han encontrado que los dos genotipos del hMPV (A y B) co-circulan en la misma temporada y que pueden ocurrir reinfecciones en el mismo sujeto con los diferentes genotipos. ⁽¹⁴²⁾

Algunos estudios han intentado buscar algunas características clínicas o epidemiológicas diferenciales con las infecciones respiratorias causadas por VRS. Las únicas diferencias que se han podido observar es que los pacientes con infección por MPVh presentan una edad media más elevada (mayores de 6 meses), una tasa de sibilancias recurrentes más elevada y una proteína C reactiva menos elevada. Las infecciones por MPVh son menos graves y precisan menos ingresos hospitalarios, aunque pueden variar según los grupos etarios y las zonas geográficas ⁽¹⁴⁸⁾. La gravedad de las infecciones generadas por este virus, variable en función de las series analizadas, dependen de la época en la que se realiza la recogida de datos y la edad de los pacientes incluidos en los estudios ^(139,151). Otras series sin embargo, concluyen que las infecciones por este germen tienen un espectro clínico similar al VRS sin encontrar diferencias significativas. ⁽¹⁵²⁾

1.2.1.4 Tratamiento

El tratamiento de estas infecciones es de soporte ya que no existe tratamiento específico para infecciones por MPVh. La ribavirina, eficaz contra infecciones por VRS no ha demostrado mayor eficacia en infecciones por MPVh. Se está trabajando de forma experimental con vacunas vivas en animales. Las inmunoglobulinas intravenosas han mostrado eficacia en estudios in vitro; a pesar de no haber sido testadas mediante estudios in vivo. ⁽¹⁴⁹⁾

1.2.2 BOCAVIRUS

1.2.2.1 Virología

El bocavirus humano fue descubierto en el año 2005 por investigadores de la Universidad de Karolinska, en Suecia, siendo el primer virus identificado mediante screening molecular viral. Es un virus ADN, no encapsulado, que pertenece a la familia Parvoviridae, subfamilia Parvovirinae, género Bocavirus. A este género pertenecen también el parvovirus bovino tipo 1 (BPV1) y el virus canino diminuto (MVC), ambos asociados con afectación gastrointestinal en animales. Junto al Parvovirus B19, género Erythrovirus, son los únicos virus de esta familia que se asocian a enfermedades en humanos. ⁽¹³⁸⁾

Presenta un genoma de 5 Kd constituido por una cadena de ADN. En la cápside presenta 3 proteínas VP1, VP2 y VP3 que se organizan en una cápside icosaédrica resistente al pH y a temperaturas en torno a los 50°C. El genoma de este virus contiene un gen que codifica proteínas no estructurales NS1 y dos genes que codifican las proteínas de la cápside VP1 y VP2. ^(138,153)

Se han identificado diferentes especies de bocavirus en humanos (HBoV), incluyendo el prototipo HBoV en secreciones respiratorias y los HBoV2 y HBoV3 en heces. El HBoV2 tiene la misma organización en el genoma que el HBoV1, pero las proteínas NS1, NP1 y Vp1 del HBoV 2 solo coinciden en el 78%, 67% y 80% respectivamente de las del HBoV1. Se necesitan más estudios para identificar a los dos serotipos recientemente descubiertos y sus manifestaciones clínicas ⁽¹⁵⁴⁾.

1.2.2.2 Patogenia

Existen pocos datos sobre la patogenia y la respuesta inmune que se generan tras la infección de este germen. En los primeros estudios realizados se publicaba que a los dos años de edad el 100% de los niños tenían respuesta IgG mediada frente a la proteína viral de la cápside VP1. No se observaron anticuerpos IgG maternos contra la proteína VP2 en niños menores de 6 meses, a pesar de una alta seroprevalencia del HBoV en adultos. Este hallazgo podría deberse a la maduración de la especificidad de los anticuerpos IgG en los primeros seis meses después de la infección, período durante el cual los anticuerpos contra los epítopos son remplazados por aquellos que reconocen la estructura del antígeno conformacional ⁽¹⁵⁵⁾. En cuanto a la respuesta inmune humoral, la presencia de células T en adultos sanos, supone una respuesta inmune específica contra HBoV.

1.2.2.3 Epidemiología

Virus de distribución mundial, se detecta fundamentalmente en pacientes menores de 2 años, tanto en secreciones respiratorias, suero, heces o muestras de orina, observándose en algunos estudios su baja prevalencia en pacientes menores de 6 meses, lo que supone cierta protección de los anticuerpos maternos ^(155,156). La seroprevalencia del HBoV está estimada en un rango del 48% al 85% a la edad de 4 años ⁽¹⁵⁷⁾. La variabilidad genética es baja, ya que estudios filogenéticos indican que dos linajes genéticamente similares pueden circular de forma conjunta.

A pesar de que este germen tiene una ligera prevalencia en la época invernal, se puede observar en cualquier época del año ^(155,156). No hay información exacta sobre la vía de transmisión, pero debido al aislamiento del virus tanto en secreciones respiratorias como en heces se piensa que las vías de transmisión pueden ser tanto los aerosoles como el contacto directo.

1.2.2.4 Manifestaciones clínicas

Las infecciones del HBoV están altamente relacionadas con sobreinfecciones o coinfecciones con otros gérmenes, tanto víricos como bacterianos, del tracto respiratorio o del aparato digestivo. Estas infecciones, ocurren en pacientes entre 6 meses y 3 años de edad, con una duración media de 5 a 7 días.

Las manifestaciones clínicas asociadas más frecuentemente a este germen son ^(158,159) las sibilancias recurrentes o crisis asmáticas, seguidas por bronquiolitis y neumonías, tanto en infecciones sencillas como en coinfecciones con otros gérmenes, entre ellos los más descritos son: VRS, adenovirus, rinovirus y *streptococcus* sp. Según varios estudios publicados ^(160,161,162) en el año 2010 se observaron tasas entre el 10,4% y 41% de coinfecciones en pacientes hospitalizados con HBoV, siendo los más frecuentes el virus Parainfluenza, Adenovirus y VRS y entre los agentes bacterianos el *Streptococcus*. Son infecciones que pueden ser adquiridas en el hospital, ya que hasta en 1% de los pacientes estudiados, los sujetos infectados eran neonatos que habían permanecido en la unidad neonatal desde el nacimiento, por lo que la infección nosocomial hay que tenerla presente, fundamentalmente en pacientes prematuros, con ventilación mecánica o con patología pulmonar de base. Se ha postulado la transmisión vertical, pero en ninguno de los estudios ha podido demostrarse. Otras manifestaciones clínicas como sepsis clínica, celulitis/sinusitis o infección aguda de vía aérea superior también se incluyen en la clínica originada. La fiebre, presente hasta en un 70% de las ocasiones y la hipoxia, hasta en un 50%, también hay que tenerlas en cuenta. Las lesiones exantemáticas se han descrito en

algunas series con exantemas maculopapulares, dado que una típica enfermedad exantemática, como la quinta enfermedad, está producida por el parvovirus B19, no es raro relacionar a este virus con lesiones cutáneas ^(155,156,158,160). Entre los hallazgos de laboratorio destacar la neutrofilia, más marcada que en otras infecciones virales como el metapneumovirus o el VRS. ⁽¹⁶⁰⁾

Hay pocos datos hay sobre la sintomatología que este virus puede causar a nivel intestinal, sin saber muy bien si es un patógeno solitario en la patología gastrointestinal o es un copatógeno, ya que ha sido descrito en infecciones junto con rotavirus y norovirus, *E. Coli* enteropatógena o incluso *Salmonella sp* ^(155,157). En un estudio realizado en pacientes con gastroenteritis aguda se observó como agente etiológico hasta en un 4,6% de los pacientes como único agente y en un 57% en coinfección con norovirus, pero a pesar de ello el estudio concluye que el HBoV no es un agente causante de los brotes de gastroenteritis ⁽¹⁵⁷⁾ y que no juega un papel activo en la patogenia de la infección gastrointestinal.

1.2.2.5 Prevención y tratamiento

No existe prevención ni tratamiento específico para el mismo.

1.2.3 CORONAVIRUS

1.2.3.1 Virología

Los coronavirus son virus patógenos tanto en humanos como animales. Son la causa de casi la tercera parte de las infecciones del tracto respiratorio superior adquiridas en la comunidad en adultos, pero también juegan un papel importante en los niños. Además, es posible que algunos de estos virus estén implicados en cuadros digestivos en pacientes pediátricos y pueden estar involucrados en infecciones del sistema nervioso central. ⁽¹⁶²⁾

Estos virus, clasificados en el género “coronavirus” desde el año 1967, son miembros de la familia Nidovirus. Los coronavirus se dividen en tres grupos, basándose en las características antigénicas, genéticas y del hospedador en las diferentes especies, sabiendo que los grupos 1 y 2 infectan a los humanos, mientras que al grupo 3 pertenecen los virus aviares. ^(163,164) **(Tabla 10)**

- En el grupo 1, el género alphacoronavirus (coronavirus clásicos) se pueden diferenciar:
 - Los coronavirus humanos:
 - HCoV-229E: Al igual que muchos alphacoronavirus animales utiliza la aminopeptidasa N (APN o CD13) como su mayor receptor.
 - HCoV-NL63. Al igual que el coronavirus SARS (betacoronavirus) utiliza la ACE-2 (Encima convertidora de angiotensina) como receptor principal.
 - Hay importantes alphacoronavirus que se transmiten como agentes infecciosos en animales, entre ellos destacar: El TEGV del cerdo, el virus de la diarrea epidémica porcina (PEDV) o el virus de la peritonitis felina (FIPV) ⁽¹⁶⁶⁾

- En el grupo 2, los betacoronavirus (los nuevos coronavirus), que tienen actividad de encefalomiелitis hemaglutinante (HE) y utilizan residuos de ácido siálico como receptores.
 - Hay importantes betacoronavirus animales como el virus de la hepatitis en ratones (MHV) y el coronavirus bovino que causa diarrea en el ganado. ⁽¹⁶⁶⁾
 - Dentro de los humanos podemos subdividir:
 - El grupo 2a : HCoV-HKU1 y HCoV-OC43
 - El grupo 2b: en el que se incluiría el coronavirus SARS, descubierto en el año 2002 en la provincia de Cantón, China.

- El grupo 3, El género gammacoronavirus contiene coronavirus aviares, siendo el más dominante el virus de la bronquitis en pollos. Es un patógeno importante en animales, que produce patología respiratoria en pollos ^(166,174)

Group	Virus	Host	Disease(s) caused	Cellular receptor
I	229E	Human	Respiratory infection	Human APN
	TGEV	Pig	Respiratory and enteric infection	Porcine APN
	PRCoV	Pig	Respiratory infection	Porcine APN
	Canine coronavirus		Enteric infection	Canine APN
	FeCoV		Enteric infection	Feline APN
	FIPV	Cat	Respiratory, enteric, and neurologic infection, and hepatitis	Feline APN
II	NL-63	Human	Respiratory infection, croup	ACE2
	OC43	Human	Respiratory infection and possibly enteric infection	Neu5,9Ac2-containing moiety
	MHV	Mouse	Enteric and neurologic infection and hepatitis	Murine CEACAM1
	Sialodacryoadenitis coronavirus	Rat	Neurologic infection	ND ^a
	Hemagglutinating encephalomyocarditis virus	Pig	Respiratory, enteric, and neurologic infection	Neu5,9Ac2-containing moiety
	BCoV	Cow	Enteric infection	Neu5,9Ac2-containing moiety
	HKU1	Human	Respiratory infection	
	SARS-CoV	Human	Severe acute respiratory syndrome	ACE2
III	IBV	Chicken	Respiratory infection, hepatitis, other	ND
	Turkey coronavirus	Turkey	Respiratory and enteric infection	ND

Tabla 10. Clasificación de los coronavirus ⁽¹⁶⁶⁾

En junio del 2012 los ECDC reportaron dos nuevos casos de distrés respiratorio e inflamación pulmonar generadas por un nuevo coronavirus en personas con antecedentes de viajes a Arabia Saudí, siendo la OMS en diciembre de 2012 la que notifica 9 casos confirmados por este nuevo virus denominado HCoV-EMC. Este virus, diferente al SARS-CoV, con patrón de infección diferente y distinto receptor para infección de células humanas, parece capaz de infectar células de animales (murciélagos y cerdos). ^(167,168)

Son virus de tamaño medio, envueltos, pleomórficos de una sola banda de RNA que miden de 100 a 160 nm de diámetro. Su nombre se deriva del aspecto de corona que adquieren los viriones en el microscopio electrónico, debido a las espículas en forma de maza de 20 nm que están constituidas por las proteínas S de la superficie ⁽¹⁶⁵⁾. Estos virus tienen el genoma ARN viral más largo conocido con una longitud de 27 a 32 kb. La membrana de acogida está repleta de picos de la glicoproteína y rodea el genoma, que está encerrado en una nucleocápside helicoidal en su forma relajada, pero adopta una forma aproximadamente esférica en la partícula de virus. La replicación del virus y del RNA ocurre dentro del citoplasma del huésped mediante la RNA polimerasa, permitiendo la síntesis de mRNA en forma de nido con el final común de 3'.

El genoma codifica 5 proteínas estructurales: S, M, N, HE y E. El coronavirus humano 229 E (HCoV-229E), HCoV-NL63 y el coronavirus SARS poseen cuatro genes que codifican S, M, N y E respectivamente, mientras que el HCoV-OC43 y el HCoV-HKU1 también contienen el quinto gen que codifica la proteína HE. ^(162,165) **(Figura 17)**

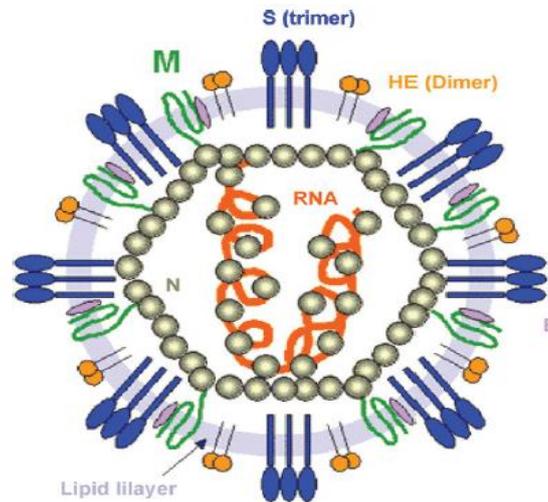


Figura 17. Representación esquemática del Coronavirus humano

1.2.3.2 Patogenia

Los coronavirus que causan el resfriado común, como las cepas HCoV-229E y HCoV-OC43, infectan las células ciliadas epiteliales en la nasofaringe por medio del receptor N de aminopeptidasa (grupo I) o el receptor de ácido siálico (grupo II). La multiplicación vírica conduce al daño de estas células e induce la producción y descarga de quimiocinas e interleucinas, que son las que producen los síntomas del resfriado común semejantes a los producidos por los rinovirus.

SARS-CoV infecta las células de las vías respiratorias por medio del receptor 2 de la enzima convertidora de angiotensina. El resultado es una enfermedad sistémica en la que aparece el virus también en la sangre, en la orina y en las heces (incluso durante 60 días). El virus persiste en las vías respiratorias durante dos o tres semanas y su número alcanza la cifra máxima, en promedio, 10 días después de comenzar el ataque general.

Los signos histopatológicos en pulmones consisten en la formación de membranas hialinas, descamación de neumocitos y su paso a espacios alveolares, así como un infiltrado intersticial compuesto de linfocitos y mononucleares. A menudo se identifican células gigantes y se han detectado partículas de coronavirus en

neumocitos de tipo II. También se han identificado en el suero de personas con SARS mayores concentraciones de citocinas y quimiocinas proinflamatorias.⁽¹¹⁾

1.2.3.3 Epidemiología

Estos virus, de distribución mundial, producen del 10 al 35% de los resfriados comunes, según la estación del año. Las infecciones por estos virus parecen particularmente preponderantes a finales del otoño, durante el invierno y al principio de la primavera, que son las temporadas cuando las infecciones por rinovirus son menos frecuentes.

Las cepas de coronavirus humano HCoV-OC43, HCoV-229E, HCoV-NL63, y HCoV-HKU1 parecen predominar impredeciblemente en algunos años y en algunas partes del mundo. Por ello, debido a la variabilidad en la sensibilidad de las pruebas diagnósticas, así como la variabilidad en la prevalencia de las diferentes cepas, es difícil saber cuál es la cepa más común.^(162,169)

Los coronavirus respiratorios se diseminan con un patrón similar al de los rinovirus, mediante contacto directo con las secreciones o a través de las gotitas de las secreciones respiratorias, siendo las reinfecciones frecuentes debido a la variación antigénica.⁽¹⁶²⁾

Los estudios de seroprevalencia de las cepas HCoV-229E y HCoV-OC43 han demostrado que los anticuerpos séricos se adquieren al principio de la vida y que su prevalencia aumenta con el paso del tiempo, de modo que más del 80% de las personas adultas tienen anticuerpos, habiendo realizado las pruebas diagnósticas mediante ELISA⁽¹¹⁾. En 2012 se publicó que la mayor tasa de anticuerpos se detecta a los 10 meses de edad, siendo una de las razones para encontrar una mayor carga viral a esta edad la presencia de anticuerpos maternos dirigidos contra el coronavirus en los lactantes más pequeños.⁽¹⁶⁹⁾

1.2.3.4 Manifestaciones clínicas

Los coronavirus se relacionan con clínica respiratoria y digestiva aunque se han descrito también asociados a otras enfermedades, como esclerosis múltiple, hepatitis o enfermedades entéricas en recién nacidos, aunque en algunos casos no se han podido confirmar.

Los coronavirus humanos-229E (HCoV-229E) y HCoV-OC43, originan cuadros de resfriado común, caracterizados por congestión nasal y rinorrea. Se piensa que los CoV-NL63 y HCoV-HKU1 tienen una patogenicidad similar, aunque se carece de pruebas para confirmarlo. Al igual que los rinovirus, estos agentes virales se pueden detectar en otitis medias en niños y también se han podido relacionar con

exacerbaciones asmáticas tanto en niños como en adultos, dolor de garganta y diarrea. Se han identificado en 2-8% de los neonatos y lactantes hospitalizados por neumonías adquiridas en la comunidad. Siendo también una importante causa de infecciones nosocomiales en cuidados intensivos neonatales. ⁽¹⁷¹⁾

Entre los pacientes adultos, se cree que estos gérmenes son una causa importante de enfermedad pseudo-gripal, exacerbaciones de bronquitis crónica y neumonías. Tienen una frecuencia más baja que la gripe y otros virus respiratorios como VRS, pero igual o más que los rinovirus.

A finales del año 2002, en el sur de China tuvo lugar una epidemia de una nueva enfermedad febril, con afección pulmonar en forma de neumonía, que cursaba a menudo con insuficiencia respiratoria, y que en los casos más graves evolucionaba a un síndrome de distrés respiratorio potencialmente mortal. Esta epidemia, que se denominó síndrome respiratorio agudo grave (SARS), se transmitió rápidamente y acabó afectando a más de 8.000 personas con una tasa de mortalidad del 9,6%, en más de 30 países en todo el mundo, tratándose así de una nueva enfermedad. Originada por el virus SARS-CoV, no conocido previamente y procedente de los animales salvajes del sur de China, utilizados gastronómicamente y que habían infectado al hombre durante la manipulación. Este virus, se aísla en las secreciones respiratorias y en las heces durante el período sintomático, transmitiéndose por vía respiratoria, por contacto directo mediante gotitas. No se conoce la transmisión fecal oral en la propagación epidémica de la enfermedad. Inicia la clínica con fiebre, seguida de mialgias, cefalea y tos seca, y a partir del día 3-7 aparecen disnea e infiltrados radiológicos pulmonares, con una mortalidad global de 10%, teniendo una mortalidad muy baja en la población infantil. ^(170,172,173)

1.2.3.5 Tratamiento y prevención

No hay tratamiento específico para la enfermedad originada por estos virus, salvo el tratamiento de soporte establecido en el resto de viriasis. Varios antivirales fueron empleados en la infección por SARS sin éxito, por lo que la eficacia de estos fármacos no está establecida.

1.3 DIAGNÓSTICO VIROLÓGICO DE LA INFECCIÓN RESPIRATORIA

El diagnóstico de las infecciones virales respiratorias comenzó en 1933 con el diagnóstico del virus Influenza A. En las siguientes tres décadas la mayoría de los virus respiratorios han sido identificados, siendo los métodos de detección principales: los cultivos virales, la detección de antígenos y las serologías. En la década de los 90, una nueva era comenzó gracias al desarrollo de nuevas técnicas basadas en la amplificación molecular como la PCR (Reacción en Cadena de la Polimerasa), que revolucionó y mejoró la sensibilidad en la detección de los virus ya conocidos, y además permitió la detección de nuevos virus en el tracto respiratorio como el hMPV, nuevos coronavirus, hBoV, HRV-C y poliomavirus, por lo que la PCR está adquiriendo amplio uso en la detección de virus y está desplazando los métodos convencionales, con la excepción del test rápido para gripe y VRS. ⁽¹⁷⁶⁾

Se sabe que otros virus respiratorios pueden estar implicados en la mayor parte de los cuadros de infección respiratoria, y que éstos suelen ocasionar síntomas bastante inespecíficos. La realización de un diagnóstico etiológico es de suma importancia ya que puede estar encaminado a:

- Tratamiento específico del paciente con el antiviral adecuado, si procede
- Toma de las medidas oportunas de aislamiento
- Obtención de información epidemiológica que permita establecer la incidencia de un determinado virus en los diferentes procesos de infección respiratoria, en función de la edad de los pacientes o de las variaciones observadas en su distribución geográfica y estacional.
- Disminución y control del consumo de antibióticos en la comunidad

Con especial mención al virus de la gripe; los métodos de diagnóstico pueden ser de dos tipos:

- Directos:
 - *Aislamiento en cultivo celular*. Es un diagnóstico lento y tardío en la historia natural de la infección gripal, pero muy importante en la caracterización epidemiológica, antigénica y filogenética de estos virus. *Considerado Gold estándar en la actualidad.*
 - *Detección de antígenos y ácidos nucleicos* Detectar fragmentos virales en secreciones respiratorias del paciente. Permite la

realización de un diagnóstico más rápido, que puede ayudar a tomar decisiones terapéuticas.

- Indirectos: Valoran la inducción de una respuesta inmunitaria de tipo humoral mediante la detección de anticuerpos específicos en suero.

El requisito fundamental a la hora de valorar las muestras, es que tienen que tener el mayor número de células epiteliales, que son aquellas donde se replica el virus. Por ello resultan adecuadas las muestras respiratorias como el frotis faríngeo o nasofaríngeo y los lavados y aspirados bronquiales o nasales. Las muestras se recogen en los primeros días de la infección, siendo preferibles los primeros cinco días, ya que la recogida de muestra más tardía puede favorecer el resultado negativo (falso negativo) por la existencia de una menor carga viral. ^(176,178)

El diagnóstico virológico de la infección respiratoria dependerá de la calidad de la muestra, su transporte y de las condiciones de conservación o almacenamiento hasta que sea procesada. La muestra de elección es el aspirado nasofaríngeo, preferiblemente obtenido en los primeros 3 días después del inicio de los síntomas, dado que contiene abundantes células epiteliales y secreciones infectadas. Otras muestras del tracto respiratorio superior que también son adecuadas, pero en las que cabe esperar un menor rendimiento, son los exudados nasales o faríngeos, lavados nasales y gargarismos. Para obtener los exudados es recomendable que los hisopos utilizados sean de poliéster o cualquier otro material sintético, nunca de algodón, alginato de calcio o vástagos de madera. ⁽¹⁷⁵⁾

El transporte de las muestras debe realizarse a 4°C (en su defecto congeladas a -70°C) con objeto de asegurar la infectividad de las partículas virales. Es necesario un medio de transporte adecuado, consistente en una solución salina a pH neutro con estabilizadores de proteínas y antibióticos para reducir el crecimiento de bacterias que integran la microbiota acompañante.

1.3.1 Aislamiento mediante cultivo

Se ha considerado estándar para la detección del virus y es el método de referencia. Sin embargo, desde hace más de una década se están desarrollando otras técnicas que incluyen los anticuerpos monoclonales o métodos moleculares, que han resultado ser herramientas poderosas a la hora de establecer un diagnóstico de la infección viral. La ventaja del cultivo es la confirmación de la viabilidad y la infectividad del virus y la diferenciación entre virus capaces e incapaces de infectar. Además se

pueden estudiar los virus aislados para conocer la sensibilidad a determinados antivirales y la realización de estudios fenotípicos.

Se realiza mediante el uso de líneas celulares, aunque no hay ninguna línea celular en la que sean capaces de crecer todos los virus respiratorios, lo que obliga a la siembra de la muestra en diferentes líneas, que, en conjunto, cubran el abanico de virus que pretendemos detectar. El tiempo de crecimiento puede ser variable, aunque puede oscilar en torno a 5-7 días, a los que hay sumar otras 24-48 horas hasta la confirmación definitiva. ⁽¹⁷⁹⁾

En la **Tabla 11** se muestran las diferentes líneas celulares empleadas en las principales viriasis respiratorias.

Virus	Línea celular				
	Hep-2	MRC-5	LLC-MK2	MDCK	A-549
VRS	++	+	+	-	+/-
Gripe	-	+/-	+	++	-
Adenovirus	++	+	-	-	++
Parainfluenza	+	-	++	-	+/-
Rinovirus	+/-	++	-	-	-
Coronavirus	-	-	-	-	-
Metaneumovirus	+	-	+	-	-
Bocavirus	-	-	-	-	-

Tabla 11. Líneas celulares útiles en las principales viriasis respiratorias ⁽¹⁷⁹⁾

Los virus de la gripe son capaces de replicarse en diferentes líneas celulares primarias, aunque la más utilizada son las células de Madin Darby de riñón de perro (MDCK). Las líneas celulares inoculadas con las muestras respiratorias de los pacientes se incuban a 33–35° C en presencia de tripsina para asegurar la activación proteolítica de los virus. La identificación de crecimiento del virus sobre la monocapa de células se realiza de modo convencional mediante la observación del efecto citopático causado en ellas, que consiste en la aparición de células degenerativas y redondeadas que se desprenden de la monocapa. La caracterización del virus aislado se efectúa por inmunofluorescencia mediante la utilización de anticuerpos monoclonales. En ocasiones, el efecto citopático es difícil de apreciar por lo que es necesario disponer de otros métodos para identificar el crecimiento viral en los cultivos celulares, como la hemaglutinación, la hemadsorción o la detección de antígenos virales con técnicas de inmunofluorescencia.

Una de las principales limitaciones del aislamiento de los virus de la gripe es el tiempo necesario de crecimiento e identificación en cultivo celular (4–7días).

Hay varios métodos capaces de detectar los virus de la gripe de modo más precoz, entre 1 y 3 días después de la inoculación de la línea celular y antes de la aparición del efecto citopático. El más utilizado es el **Shell vial**, en el que las muestras son directamente centrifugadas sobre la monocapa celular para facilitar la adherencia y la penetración viral. A las 24-48 horas se detecta la presencia de proteínas virales mediante inmunofluorescencia.

1.3.2 Detección de antígenos virales

La principal ventaja de estos métodos basados en la detección de antígenos virales es su independencia de la infectividad del virus. Entre sus ventajas destaca el hecho de permitir una rápida obtención de resultados, en unas pocas horas tras la recepción de la muestra ⁽¹⁷⁸⁾. Como limitación decir que los resultados son a menudo, difíciles de interpretar, y que la especificidad dependerá de la experiencia del personal que lo realice y la sensibilidad suele ser baja. Los métodos de inmunofluorescencia y enzimoimmunoanálisis (EIA) se emplean para la detección de los antígenos virales directamente en la muestra o en las células de cultivo en las que se ha inoculado la muestra. ⁽¹⁷⁷⁾

La baja sensibilidad de este tipo de test rápidos y el mayor tiempo para obtener el resultado de los cultivos celulares, hacen que otras técnicas moleculares, como la PCR a tiempo real (RT-PCR) se vayan posicionando como las técnicas de elección.

En los últimos años se han comercializado algunas técnicas de inmunocromatografía capilar y de enzimoimmunoanálisis de membrana que posibilitan la detección de virus gripales o sus antígenos en pocos minutos y cuya lectura es visual. Su limitación se ve establecida por su alto coste y bajas sensibilidad y especificidad. Su implantación ha sido importante en los servicios de urgencias y en las consultas pediátricas.

En la **Tabla 12** se pueden observar algunas de las pruebas existentes para la detección rápida de antígenos gripales.

Denominación	Compañía	Virus	Muestras	Sensibilidad	Especificidad
Directigen Flu A [®]	BD	A	Aspirado y lavado nasal, torunda nasofaríngea	67-96%	88-100%
Directigen Flu A+B [®]	BD	A y B	Aspirado y lavado nasal, torunda nasofaríngea	A: 96%; B: 88%	A: 99%; B: 97%
FLU OIA [®]	Biostar	A y B	Aspirado nasal, esputo, torunda nasofaríngea	62-88%	52-8%
FLU OIA A/B [®]	Biostar	A y B	Aspirado nasal, esputo, torunda nasofaríngea	80-95%	60-70%
XPECT FLU A&B [®]	Remel	A y B	Lavado nasal, torunda nasofaríngea	A: 89-100%; B: 93-100%	A: 100%; B: 100%
NOW Influenza A&B [®]	Binax	A y B	Lavado nasal, torunda nasofaríngea	A: 100%; B: 92-100%	A: 92-93%; B: 94-99%
QuickVue Influenza Test [®]	Quidel	A y B	Aspirado y lavado nasal, torunda nasofaríngea	73-81%	96-99%
QuickVue Influenza A+B [®] Test	Quidel	A y B	Aspirado y lavado nasal, torunda nasofaríngea	A: 72-77%; B: 73-82%	A: 96-99%; B: 96-99%
SAS FluAlert [®]	SA Scientific	A y B	Aspirado y lavado nasofaríngeo	65-84%	95-99%
ZstatFlu [®]	Zyme Tx	A y B	Torunda nasofaríngea	65-96%	77-98%
Clearview Exact Influenza A&B [®]	Invemess	A y B	Lavado nasal, torunda nasofaríngea	A: 81,7%; B: 88,6%	A: 98%; B: 97%

Tabla 12. Pruebas de detección rápida de antígenos gripales ⁽¹⁷⁵⁾

1.3.3 Detección de ácidos nucleicos

Estos métodos están basados en la búsqueda del genoma viral en la muestra clínica o en el cultivo viral. En la **Tabla 13** se detallan los métodos moleculares que se pueden emplear en la detección de virus gripales.

Método	Ventajas	Desventajas
PCR simple	Sensible y específico. Permite análisis posteriores del producto amplificado	Una diana por ensayo
PCR múltiple	Sensible y específico. Permite detectar más de una diana por ensayo. Permite análisis posteriores	Los métodos no comerciales requieren una optimización exhaustiva para asegurar la ausencia de falsos negativos y la competición entre iniciadores
PCR-EIA	Sensible y específico. Elevado rendimiento. Puede ser múltiple	No permite el análisis posterior de los productos. Requiere evaluación y validación minuciosa antes de la integración sistemática
PCR a tiempo real	Sensible y específico. Rápido. Permite cuantificar. Puede ser múltiple	Requiere equipamiento específico. No siempre es posible el análisis del producto. La capacidad de analizar varios genes o patógenos en formato múltiple está limitada por las características del termociclador
NASBA	Sensible y específico. Permite cuantificar	Utiliza tres enzimas. Procedimiento largo y costoso. No siempre es posible el análisis del producto
Microarrays	Sensible y específico. Detección de muchas dianas en un solo ensayo	Requiere equipamiento específico y amplio desarrollo. No permite el análisis posterior de los productos

Tabla 13. Principales métodos moleculares para la detección de virus gripales ⁽¹⁷⁵⁾

1.3.3.1 Técnicas de amplificación genómica basadas en la reacción en cadena de la polimerasa.

La utilización generalizada de estas técnicas ha permitido incrementar de manera considerable el número de muestras respiratorias en las que se detecta alguno de los virus respiratorios, y ha contribuido a mejorar el conocimiento de las enfermedades que en las que están implicados estos virus. En estudios en los que comparan el empleo de cultivo viral o RT-PCR para la detección de virus respiratorios han observado que esta última es capaz de identificar el doble de virus respiratorios en comparación con el cultivo. El aumento de la sensibilidad de detección viral por RT-PCR dará mejores estimaciones de la carga viral de la población con infecciones respiratorias ^(180,181,182). Esto ha hecho que virus difíciles de aislar como el Parainfluenza 4, hayan pasado de ser considerados patógenos poco frecuentes y

causantes de infecciones respiratorias leves, a tener una repercusión clínica al menos tan importante como la que tienen otros virus.

Además de mejorar el rendimiento en el diagnóstico, esta técnica ha permitido identificar nuevos virus relacionados con las infecciones respiratorias en seres humanos. En los últimos años, dentro de los virus identificados se encuentran el hMPV, el HBoV, y tres nuevos coronavirus: CoV-SARS, CoV-NL63, Cov-HKU1, clasificados en el apartado anterior, como los virus respiratorios emergentes ⁽¹⁸³⁾.

Un hallazgo común es la frecuencia con la que se observan las infecciones dobles, coinfecciones o infecciones por múltiples virus. Este hallazgo posibilita la coinfección de los gérmenes, aunque también se debe contemplar la posibilidad de que sólo uno de los gérmenes sea el causante y el segundo (o restantes) refleje una colonización asintomática.

Esta técnica de PCR, tanto en su vertiente clásica (a tiempo final) como en la de tiempo real, es la más empleada. En esta técnica la reacción de amplificación tiene que ir precedida de una transcripción inversa para transformar en ADN cualquiera de los 8 segmentos de ARN que contiene el genoma de los virus de la gripe A y B o de los 7 segmentos del virus de la gripe C. ⁽¹⁷⁵⁾

Estas técnicas se encuentran diseñadas en genes muy conservados, como los que codifican para la proteína M, la NP o el segmento génico NS, que nos van a permitir diferenciar los 3 géneros. Otros genes en el caso de la Influenza A, son la HA y la NA, que nos permitirán diferenciar el subtipo de virus gripal; siendo los más importantes H3N2 y H1N1.

Existen algunos Kits comerciales como el *Seeplex RV Detection 16 Kit®* que permite el diagnóstico de la infección gripal por virus A y B, proporciona el diagnóstico diferencial con adenovirus, hMPV, coronavirus humano 229E, OC43 y NL63, virus PIV 1, 2 y 3, VRS tipos A y B y rinovirus.

1.3.3.2 Técnicas de hibridación

Son técnicas que permiten el procesamiento de una elevada cantidad de muestras por cada ensayo, y entre ellas cabe destacar la PCR acoplada a enzimoimmunoanálisis (PCR-EIA) y los microarrays que posibilitan el análisis simultáneo de varios genes pertenecientes a un mismo organismo. Esta técnica consiste en una amplificación cuyos productos se detectan mediante sondas en solución marcadas.

El descubrimiento en los últimos años de nuevos virus implicados en afecciones respiratorias ha estimulado el interés por el conocimiento de la infección

viral respiratoria y la disponibilidad de técnicas comerciales basadas en la amplificación múltiple con posterior detección mediante sondas de hibridación. ⁽¹⁷⁵⁾

1.3.4 Detección de la respuesta inmunitaria humoral específica

Esta técnica se basa en la detección de anticuerpos frente al antígeno HA del virus gripal en el suero del paciente. No se utiliza en la práctica clínica habitual, aunque puede ser una herramienta en la vigilancia epidemiológica de la circulación de los virus gripales.

Una dificultad es que hay que evaluar sueros en pares. Debido a que la infección por virus de la gripe es una reinfección habitual, así debe constatar un incremento significativo del título de anticuerpos entre dos muestras consecutivas separadas entre 2 y 4 semanas. Los análisis más empleados son:

- *La reacción de fijación del complemento:* Se utiliza para determinar anticuerpos frente a la nucleoproteína de los virus gripales. Tienen valor importante en el caso de circulación de nuevas variantes antigénicas, frente a las que no haya disponibilidad de anticuerpos monoclonales frente a HA, altamente variable en función de la deriva antigénica de los virus. También tiene importancia en el caso de transmisión de los subtipos del virus de la gripe A entre distintas especies.
- *La inhibición de la hemaglutinación:* Se usa habitualmente para el diagnóstico y la tipificación de los virus de la gripe A y B y para la subtipificación de los virus de la gripe A (H1 y H3). El título de anticuerpos presentes en una muestra de suero, calculado mediante esta técnica, se relaciona de manera fidedigna con la protección del paciente frente a la infección gripal. Por ello, se utiliza para medir la respuesta del paciente a la administración de la vacuna antigripal. Aunque esta técnica tiene una elevada especificidad, su sensibilidad es baja.
- *La neutralización:* Su principio básico es la inhibición de la replicación viral mediante anticuerpos específicos. El inconveniente de esta técnica es que los anticuerpos monoclonales utilizados tienen que ser validados a menudo con objeto de comprobar que son capaces de reaccionar frente a las nuevas variantes del virus gripal ⁽¹⁷⁵⁾

A modo de resumen se pueden observar en la **Tabla 14** las principales pruebas diagnósticas empleadas para la detección de virus gripal y sus características.

Tipo de test	Método	Disponibilidad	Sensibilidad	Tipos de virus Influenza detectados	Subtipos de virus Influenza A detectados
Diagnóstico antigénico rápido	Detección de antígenos virales	< 15-30 minutos	10- 80%	A y B	No
Inmunofluorescencia D/I	Detección de antígenos virales	1 - 4 horas	70 - 100%	A y B	No
Cultivo celular viral	Aislamiento de virus	3 - 10 días	100%	A y B	SI
Cultivo celular viral rápido (Shell vial)	Aislamiento de virus	1 - 3 días	100%	A y B	SI
Amplificación Ac. nucleico (rTC-PCR)	Detección de RNA	1 - 8 horas	86 - 100%	A y B	SI
Análisis molecular rápido de virus Influenza	Detección de RNA	< 15 minutos	86 - 100%	A y B	No
Serología IgG pareada (Fijación del complemento-FC) (Inhibición hemaglutinación-IHA) EIA-ELISA	Detección de anticuerpos IgG de Influenza	2 - 3 semanas	Variable según la prueba	A y B	Si

Tabla 14. Principales características de los test de diagnóstico de gripe ⁽³³⁾

Objetivos

2 OBJETIVOS

Dado que las infecciones respiratorias agudas, son una causa frecuente de consulta hospitalaria y de ingreso en nuestro entorno, el objetivo ha sido estudiar a los pacientes pediátricos que cumplieran los criterios de inclusión, atendidos en época epidémica viral, comprendida entre noviembre de 2010 y mayo 2011, en el servicio de urgencias del Hospital Universitario Basurto. Se analizaron los siguientes aspectos:

- Manifestaciones clínicas
- Vacunación antigripal
- Existencia de enfermedades de base
- Registro de complicaciones
- Duración del episodio
- Ingreso hospitalario
- Tratamiento recibido
- Pérdida de escolarización
- Afectación en otros miembros de la familia
- Gasto económico sanitario directo e indirecto asociado al episodio

Además del estudio de los pacientes atendidos, también se contactó con los familiares y convivientes para poder identificar otros parámetros tales como:

- Transmisión intrafamiliar de la sintomatología
- Pérdida laboral de los padres
- Gasto económico sanitario indirecto asociado al episodio.

Como **objetivos principales** se formularon los siguientes:

- Estudiar la etiología viral de los procesos respiratorios agudos, que inciden en niños en la temporada gripal 2010-2011 en nuestra comunidad
- Analizar las características virológicas, epidemiológicas, clínicas y evolutivas de los niños con gripe confirmada por el laboratorio
- Determinar los costes médicos directos e indirectos de la infección gripal en la edad pediátrica
- Determinar el absentismo escolar y laboral de los padres de los niños con gripe confirmada

Como objetivos secundarios se plantearon los siguientes:

- Comparar las características demográficas, epidemiológicas, clínicas y evolutivas de los niños con gripe frente a los niños con infección respiratoria por VRS, Adenovirus y Rinovirus
- Comparar el absentismo escolar y laboral de los padres de los niños con gripe confirmada frente a los niños con infección respiratoria por VRS, Adenovirus y Rinovirus.

Material y métodos

3 MATERIAL Y MÉTODOS

3.1 TIPO DE ESTUDIO

Estudio prospectivo intervencional realizado en el Hospital Universitario de Basurto (HUB) en el período comprendido entre noviembre de 2010 hasta mayo de 2011. Se recogió una muestra total de 501 pacientes atendidos en nuestro centro durante la época epidémica viral establecida.

3.2 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

La población de estudio fueron todos los pacientes pediátricos asistidos en el HUB entre noviembre de 2010-mayo de 2011 que cumplían los siguientes requisitos:

- Niños de ambos sexos menores de 15 años en el momento de la inclusión en el estudio valorados en el Servicio de Urgencias pediátricas o en planta de hospitalización.
- Niños en los que se considere que los padres y/o tutores pueden y quieren cumplir los requisitos del estudio.
- Que la historia clínica, el contacto telefónico y la revisión de la historia clínica digital de los casos permita obtener los datos necesarios para el análisis.
- Firma del consentimiento informado (CI) por los padres/tutores para la inclusión del paciente en el estudio en los niños menores de 12 años.
- Firma del consentimiento informado por los padres/tutores y por el paciente para la inclusión del paciente en el estudio en los niños mayores de 12 años.
- Asistencia al centro con proceso clínico de inicio súbito consistente en:
 - Fiebre aislada, temperatura axilar $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ y/o rectal $\geq 38^{\circ}\text{C}$ sin causa aparente
 - Y/o enfermedad respiratoria aguda definida como uno o más de estos síntomas: dolor de garganta (en niños ≥ 3 años), coriza (rinorrea), tos o dificultad respiratoria

El número de sujeto se asignó secuencialmente a medida que fueron incluidos en el estudio y firmaron el consentimiento informado, no habiendo aleatorización de los sujetos participantes.

3.3 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Se excluyeron del estudio a todos aquellos pacientes en los que:

- La historia clínica, el contacto telefónico o la revisión de la historia clínica digital de los casos no permitiera obtener los datos necesarios para el análisis de datos.
- Negativa a firmar el consentimiento informado en cualquiera de los casos.
- Niños que se encontraran en situación de acogida

3.4 ASPECTOS ÉTICO-LEGALES

Para los datos registrados y la información recogida durante el estudio se garantizó la confidencialidad conforme a la legislación vigente (Ley 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal) y la Ley 41/2002, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica.

El reclutamiento de los pacientes se llevó a cabo de forma conjunta con el estudio *EPI-FLU-114004 BOD ES* *esponsorizado por GSK y con el título detallado “Estudio prospectivo en niños < 15 años que ingresen el hospital o que acuden al servicio de urgencias por enfermedad respiratoria aguda y/o fiebre aislada durante la temporada de gripe”*, se solicitó para la realización del mismo la autorización al Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital Universitario de Basurto (Bilbao) con código de protocolo EPI-FLU 114004 BOD ES con fecha de aprobación de CEIC el 18 de noviembre de 2009. Siendo la investigadora principal del estudio la Dra. Elisa Garrote y participando de forma conjunta como investigadora colaboradora en dicho estudio la propia doctoranda.

Este estudio y la propia investigación se llevaron a cabo de acuerdo con la buena práctica clínica y los requisitos reglamentarios aplicables, incluyendo la declaración de Helsinki y a las normas y regulaciones internacionales y nacionales.

Los derechos, la seguridad y el bienestar de los sujetos del estudio fueron las consideraciones más importantes y prevalecieron sobre los intereses de la ciencia y la sociedad. El personal involucrado en la realización de este estudio estaba suficientemente cualificado por su educación, formación y experiencia para llevar a cabo las tareas asignadas. Se implantaron procedimientos para asegurar la calidad en cada uno de los aspectos del estudio.

3.5 CONSENTIMIENTO INFORMADO

Inicialmente los padres/tutores de aquellos pacientes que acudían al servicio de urgencias con clínica compatible de IRA y/o fiebre eran informados de la existencia del estudio. Una vez seleccionado el paciente, por cumplir los criterios de inclusión, el médico responsable solicitó a los padres/tutores el consentimiento informado para participar en el estudio.

Se entregó la hoja de información a los padres/tutores legales del paciente **(ANEXO I)**, pudiendo hacer las preguntas oportunas al investigador del ensayo. Se informó oralmente y por escrito a los padres/tutores legales y a los pacientes de toda la información pertinente adaptada a su nivel de entendimiento. Se suministró al paciente o su representante una copia del formulario de consentimiento. El investigador concedió al sujeto o su representante legalmente autorizado el tiempo para preguntar sobre los detalles del estudio. Habiendo comprendido todo lo referente al estudio, y siempre que estuvieran de acuerdo, otorgaron la conformidad firmando y fechando el documento del consentimiento informado **(ANEXO II)**.

Se entregó, asimismo la hoja de información a los pacientes mayores de 12 años **(ANEXO III)** candidatos a ser reclutados y una vez comprendido todo lo referente al estudio, otorgaron su conformidad firmando el consentimiento informado **(ANEXO IV)**.

Durante la participación de un sujeto en el estudio, cualquier actualización del formulario de consentimiento o de la hoja de información al paciente debió proporcionarse al sujeto.

3.6 SECUENCIA DE RECLUTAMIENTO Y RECOGIDA DE DATOS

- Se informó a los padres/tutores de los niños con presencia de fiebre y/o IRA de la existencia del estudio a su llegada al centro hospitalario
- Se evaluaron los criterios de inclusión y de exclusión. Cuando los pacientes cumplieran los criterios de inclusión y ninguno de exclusión, se entregó a los padres/tutores la hoja de información y una vez comprendido todo lo referente al estudio firmaron la hoja del consentimiento informado para participar en el estudio

- En el caso de los pacientes mayores de 12 años se entregó la hoja de información y una vez comprendido todo lo referente al estudio firmaron la hoja del consentimiento informado para participar en el estudio
 - Una vez cumplimentada la información previa, se procedía a recoger los datos y realizar su registro en un cuaderno de recogida de datos (CRD) **(ANEXO V)** con una plantilla guiada prediseñada:
1. FASE 1. Reclutamiento del paciente y recogida de datos: En esta primera fase se registraban la fecha de visita, así como la certificación del cumplimiento de requisitos para la inclusión en el estudio y la firma del consentimiento informado (CI). Se registró el número de sujeto, lugar de reclutamiento (planta de hospitalización/servicio de urgencias), enfermedades predisponentes, escolarización, tratamiento recibido previo a la inclusión en el estudio, vacunación antigripal y fecha de la misma, registro de la sintomatología asociada al episodio, medicación prescrita en el hospital, número de convivientes, realización de test rápido de gripe y resultado obtenido, así como la fecha de recogida de la muestra para realización de PCR/cultivo de gripe y otros virus respiratorios. Al final de este apartado se determinaba el evolutivo del paciente (alta a domicilio, ingreso en planta u observación en urgencias superior a 8 horas)
 2. FASE 2. Contacto telefónico a los 21 días de su inclusión en el estudio: En este apartado se recogieron los datos referentes al absentismo escolar del paciente, la pérdida laboral de los padres/cuidadores, registro de síntomas pseudogripales en más miembros de la familia, correcta administración de la medicación prescrita, así como la medicación administrada por iniciativa de los padres y el número de visitas realizadas hasta esa fecha al pediatra y/o a otros centros hospitalarios.
 3. FASE 3. Revisión de la historia clínica (al mes de la inclusión en el estudio, día 31): Registro de nuevas visitas sanitarias o necesidad de ingreso por complicaciones secundarias al cuadro que pudieran estar presentes en el momento de la revisión o resueltas, registro de la duración de la enfermedad y su evolución, así como las posibles complicaciones secundarias a la toma de la muestra de nasofaringe/faringe realizada el día de la primera visita. Se catalogaba como acontecimiento adverso grave (AAG), el ocurrido como consecuencia de los procedimientos del estudio, toda experiencia médica no deseada que:

- a. Causara la muerte
- b. Pusiera en peligro la vida del paciente
- c. Provocase la hospitalización o prolongara una hospitalización previa.
- d. Produjera invalidez o incapacidad
- e. Diera lugar a una anomalía congénita o un defecto de nacimiento
- f. Hallazgos de laboratorio que pudieran cargar como SAE/AAG

Siendo el investigador el que establecía si el efecto adverso estaba en relación con la toma de la muestra

4. FASE 4. Estudio fármaco-económico: Registro del gasto económico generado por el episodio, tanto por pruebas complementarias realizadas, toma de medicación (prescrita por el médico/ o tomada por iniciativa propia), ingreso hospitalario o reconsultas al pediatra/servicio de urgencias, así como la perdida escolar del paciente y la pérdida laboral (padres/tutores) generada secundaria al episodio.

En la **Tabla 15** se puede observar de forma esquemática las diferentes fases del estudio

	Visita 1 Día 0	Contacto telefónico Día 21	Revisión de registros Día 31
Confirmar criterios de inclusión	X		
Firma del consentimiento informado	X		
Completar historia clínica	X		
Examen físico	X		
Recogida de muestras (nasofaríngeas)	X		
Contacto telefónico		X	
Revisión de los registros médicos			X

Tabla 15. Esquema de seguimiento de los pacientes incluidos en el estudio.

3.7 GESTIÓN DE DATOS

Tras la recogida de datos y la cumplimentación del CRD, cada paciente recibía un código de identificación en el estudio que no incluía ningún dato que permitiera la identificación personal, pasando los datos a un CRD electrónico. El investigador principal disponía de un fichero independiente que permitía la conexión de cada código de identificación del paciente en el estudio con los datos clínicos y personales del paciente, lo que aseguraba la anonimidad del CRD y de la base de datos.

Si se detectaban inconsistencias en los CRD se editaron QUERYs correspondientes para que los investigadores, con la supervisión del monitor del estudio valorasen y resolvieran las discrepancias. La base de datos se consideró cerrada, tras completar todos los procesos de gestión de datos y resolver las discrepancias existentes.

3.8 CONFIDENCIALIDAD

El paciente fue informado que su participación en el estudio iba a ser tratada con la misma confidencialidad que su documentación clínica. Fue responsabilidad del investigador informar al paciente y a los padres/tutores legales de modo expreso, preciso e inequívoco de que sus datos se iban a incorporar a una base de datos informatizada, la cual sólo se emplearía con finalidades de investigación clínica y que el paciente no podría ser identificado de ninguna forma en dicha base de datos. El nombre del paciente no aparecía en ninguna publicación o comunicación de los resultados del estudio.

El investigador completó una lista en la que constaran los nombres de los pacientes que participaban en el estudio, su número de inclusión y su historia clínica. Solo tuvieron acceso a la documentación clínica del participante los investigadores y el personal encargado de garantizar la calidad de los datos y el análisis de los mismos. La información personal no estuvo disponible al público, cumpliendo con lo establecido en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter personal.

3.9 RECOGIDA Y ENVÍO DE MUESTRAS

Para la recogida de muestras se disponía del siguiente material:

- Una bolsa minigrip con torundas estériles de dacrón.

- Tubos con medio de transporte específico para muestra viral, que debían de conservarse refrigerados a 4°C hasta el momento de su uso.
- Recipientes de seguridad biológica para el envío de las muestras al laboratorio.
- Contenedores de poliestireno expandido, de 25 x 25 x 25 cm, introducidas en una caja externa de cartón y etiquetadas con la dirección del laboratorio, y la del remitente para el envío semanal de las muestras, conteniendo cada uno dos acumuladores de frío para asegurar el envío refrigerado de las muestras introducidas en el medio de transporte.
- Cinta adhesiva para cierre de embalaje

Disponiendo del material para la recogida y el envío de muestras se establecían los siguientes pasos:

3.9.1 Recogida de muestras

A los sujetos incluidos en el estudio se les recogían dos muestras faríngeas y/o nasofaríngeas para el estudio de virus respiratorios. Una primera muestra era recogida para la realización de un test rápido en el servicio de urgencias o planta de hospitalización, mientras que una segunda muestra se recogía simultáneamente para su posterior envío al laboratorio de referencia (IVAMI, Instituto Valenciano de Microbiología) para su estudio virológico.

Para la recogida de las muestras que se enviaban al laboratorio de referencia la secuencia establecida fue la siguiente:

1. Identificación de los tubos con medio de transporte: Especificando el centro donde se había recogido la muestra y su identificación a través del número de sujeto al que le se iba a recoger
2. Toma de muestras: Para ello, la toma de exudado nasofaríngeo y/o faríngeo con una torunda estéril de dacrón. La toma de la muestra se realizaba a nivel nasofaríngeo y/o faríngeo, frotando el extremo de la torunda sobre la mucosa, retirando la torunda, e introduciéndola en el tubo con medio de transporte. Tras introducirla se removía bien en su interior para conseguir una buena emulsión del exudado. A continuación se retiraba la torunda presionándola previamente contra las paredes del tubo y posteriormente se cerraba el vial. El medio de transporte empleado era una solución salina de Hank (1M Hepes buffer, 0.5% gelatina, 7.5% bicarbonato sódico y antibióticos (penicilina, estreptomina y anfotericina B).

3. Mantenimiento: Se mantenían en nevera (+4°C) las muestras inoculadas en el medio de transporte hasta el momento de preparación del envío para mensajería.

3.9.2 Test rápido de gripe

Para la realización de la prueba rápida de gripe, la toma de la muestra se realizaba según lo establecido en el apartado anterior y posteriormente era analizada con el test "X-Pect Flu A&B®". Esta prueba de inmunocromatografía rápida in vitro es útil para la detección cualitativa directa del antígeno del virus de la influenza A y la influenza B (nucleoproteína) en muestras de lavado nasal, frotis nasal y frotis faríngeo de pacientes sintomáticos. Este dispositivo incluía una tira de membranas separadas para la influenza A y para la influenza B.

Para realizar la prueba, la muestra del paciente se diluía y se añadía a los pocillos del dispositivo, desplazándose la mezcla por la membrana por acción capilar. Los antígenos del virus influenza A o B presentes en la muestra del paciente atrapan los anticuerpos contra la influenza A o B conjugados. Cuando se atrapa un complejo de partículas de color recubiertas por una capa del tipo anticuerpo-antígeno-anticuerpo en región de prueba (T), se forma una línea visible. Las partículas de color recubiertas con anticuerpos no atrapadas en la línea de prueba son capturadas después en la región de control (C), que contiene anticuerpos antirratón de cabra. Siempre aparecerá una línea visible en la región de control para indicar que la prueba está funcionando. La presencia de una línea de control y la ausencia de una línea de ensayo visible debe interpretarse como un resultado negativo.

Para la realización de la prueba rápida, inicialmente se retiraba el dispositivo de prueba de la bolsa de aluminio y se colocaba sobre una superficie plana. Posteriormente se colocaban 25 gotas del reactivo de muestras en un tapón de plástico flexible o tubo de dilución. Tras recoger la muestra en la nasofaringe del niño, se introducía la torunda en el tubo de dilución mezclando bien y rotando la misma con fuerza contra las paredes del tubo, apretando posteriormente los lados mientras se retiraba la torunda. Con una pipeta de transferencia se cogían 0,1 ml del tubo de dilución y se depositaban en el pocillo Flu A y otros 0,1 ml en el pocillo Flu B, esperando 15 min antes de la lectura de la prueba. Aparecerían unas bandas tanto para A como para B. La banda C, de control, debía de aparecer siempre. Si apareciera una banda en T, nos indicaría el resultado positivo de la prueba, de no aparecer, indicaría una prueba negativa, siempre y cuando apareciese la banda C. **(Figura 18)**

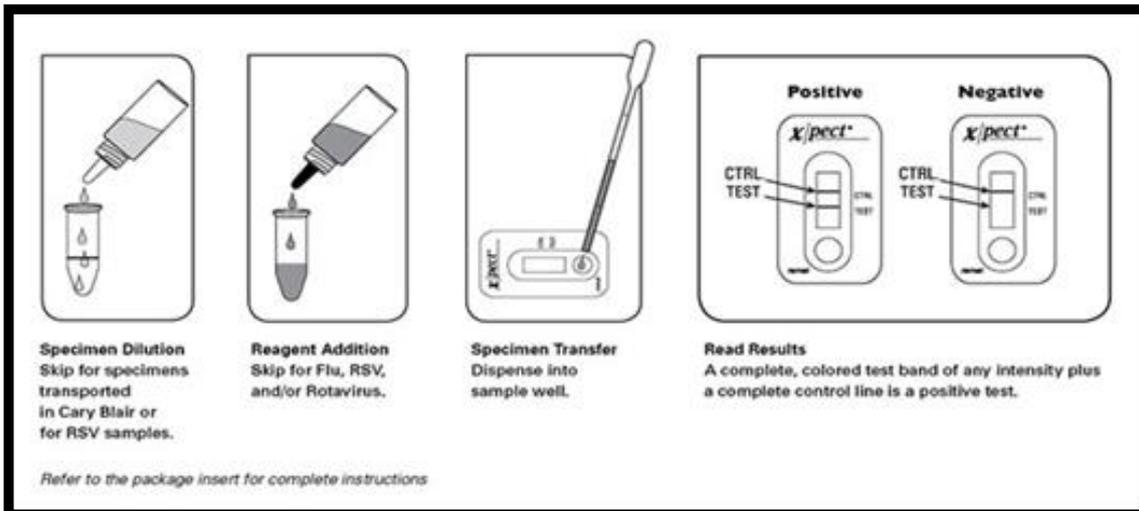


Figura 18. Esquema de realización de test rápido de gripe “X-Pect Flu A&B”.

3.9.3 Envío de muestras

Para realizar el envío de las muestras se introducían los tubos de medio de transporte inoculados con las muestras, debidamente identificados, dentro de recipientes de seguridad biológica, y se enviaban al laboratorio dentro de uno de los contenedores de poliestireno, todo ello dentro de una caja de cartón etiquetada con la dirección de destino. En el interior de este contenedor se colocaban 2 acumuladores de frío congelados, para asegurar que la temperatura fuera la adecuada hasta su llegada al laboratorio.

Se precintaban las cajas en el exterior con cinta adhesiva y se contactaba con el servicio de mensajería establecido para el envío de las muestras.

3.9.4 Procesamiento de muestras en el laboratorio

Tras haber realizado un primer análisis rápido para la detección de gripe A/B en el servicio de urgencias o planta de hospitalización, según el lugar de reclutamiento del paciente, la segunda muestra fue recogida y enviada al laboratorio de referencia y se procesó para la realización de cultivo y para la tipificación e identificación de la cepa de la gripe, así como para la determinación de otros virus respiratorios: adenovirus, VRS, PIV 1-4 por cultivo, así como hMPV, bocavirus, rinovirus y coronavirus por PCR.

El diagnóstico de gripe se realizó por cultivo, empleando procedimientos normalizados y validados, mientras que la tipificación e identificación de la cepa se llevaron a cabo mediante PCR-TR cuantitativa y PCR-TR más secuenciación.

Identificando tanto las cepas de gripe A (H1N1 y H3N2) como de la gripe B (Victoria y Yamagata).

Los ácidos nucleicos totales de las muestras se extrajeron mediante un procedimiento de extracción automática que emplea el kit de prueba Maxwell® (Kit de purificación total de 16 ácidos nucleicos virales). El ácido nucleico extraído se amplificó mediante RT-PCR usando los cebadores sentido y reverso FAM-BHQ-1 o HEX-BHQ-1 para identificar gripe tipo A o B respectivamente.

3.10 ANALISIS ESTADÍSTICO

Una vez recogida toda la información a través de los cuadernos de recogida de datos (CRD), se aplicaron los análisis especificados y el plan de análisis estadístico (SAP) empleando la versión 9.2 de SAS (Statistical Analysis System) y el programa informático SPSS 19. Como todos los análisis tenían carácter exploratorio, no se planificó ningún ajuste por multiplicidad.

Se realizó el análisis demográfico de la población incluida en el estudio. Y así mismo se realizó el análisis relacionado con los objetivos primarios y secundarios:

- a. El porcentaje de sujetos con clínica respiratoria y/o fiebre aislada asociados a infección gripal se calculó, junto con el IC exacto del 95% (los IC 95% se calcularon mediante Proc StatXact)
- b. La mediana de los costes directos médicos, incluyendo la asistencia médica y el tratamiento para un episodio de influenza fueron calculados en conjunto (según la inclusión y el tipo de gripe)
- c. Se construyeron tablas N por 2 para evaluar los grupos etarios y la intensidad asociada a los episodios de gripe A frente a gripe B. Se realizaron pruebas comparativas (Se empleó prueba de Mann-withney para las variables continuas y ordinales y la prueba exacta de Fisher para las variables categóricas)
- d. Se construyeron tablas N por 2 para evaluar la clínica, severidad, la evolución, los factores de riesgo y la utilización de los recursos sanitarios asociados a la gripe frente a los episodios de enfermedad respiratoria no gripal (según la inclusión en el estudio-servicio de urgencias, hospitalización-y el tipo de gripe). Se realizaron pruebas comparativas

(pruebas de Mann-withney para las variables ordinales y continuas, prueba exacta de Fisher para las variables categóricas)

- e. Se comparó el número de días de absentismo entre los niños con gripe y sin ella, a través de la prueba de la suma con rangos de Mann-withney
- f. Se comparó el número de días de absentismo de los cuidadores para atender a los pacientes durante el período de seguimiento entre los sujetos sin gripe y con ella (Prueba de Mann-Withney)
- g. Se tabuló la distribución estacional de los casos de gripe por semana, creando curvas epidemiológicas (histogramas) a lo largo del tiempo
- h. Se consideró la distribución de los casos de gripe según los factores evaluados (intervalo etario, sexo, manifestaciones clínicas, factores de riesgo, utilización de recursos sanitarios y vacunación previa)
- i. Se computó la proporción de miembros en el hogar con síntomas de enfermedad seudogripal (por serotipo del caso índice potencial y en conjunto)
- j. Se tabularon los resultados de la RT-PCR para Influenza B
- k. Se consideró nivel de significación estadística con p valor <0.05

3.11 CÁLCULO DE COSTES ECONÓMICOS

Para la evaluación de los datos económicos y el gasto sanitario generado se emplearon los libros de tarifas del año 2010, aprobado por el Servicio Vasco de Salud el 25 de noviembre del año 2009. **(ANEXO VI)**

Resultados

4 RESULTADOS

Durante la temporada del estudio, tanto en la sección de urgencias como en planta de hospitalización, se atendieron 5.061 niños con sintomatología de infección respiratoria aguda y/o fiebre, de los cuales 501 sujetos se incluyeron en el estudio, según los criterios de inclusión y firma del consentimiento informado explicados anteriormente.

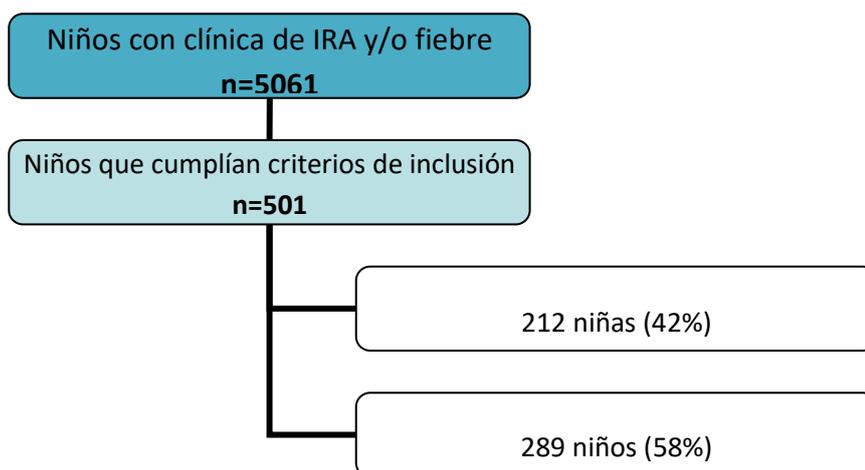


Figura 19. Diagrama resumen de los sujetos incluidos en el estudio

Durante el seguimiento no se excluyó a ningún sujeto del estudio ni tampoco hubo notificaciones de efectos adversos serios (SAEs), por ello no hay anexos adicionales sobre las causas de exclusión o los SAEs de los pacientes.

4.1. POBLACION TOTAL DE ESTUDIO

4.1.1. Características demográficas

De los 501 sujetos incluidos 212 fueron niñas (42%) y 289 niños (58%), sin observarse diferencias estadísticamente significativas en la distribución de sexos ($p=0.3561$) (**Figura 19**). La edad media en la población global fue de 33,43 meses (rango 0-288 meses). Los pacientes se distribuyeron en 4 grupos etarios para el análisis de los resultados. (**Figura 20**)

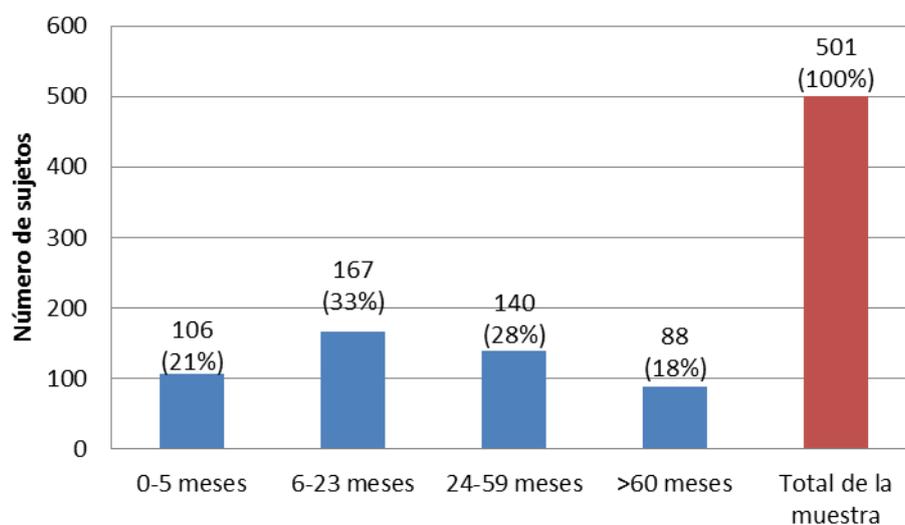


Figura 20. Distribución por grupos de edad de la población estudiada.

4.1.2. Manifestaciones clínicas

Los síntomas más frecuentes en todos los grupos de edad fueron la fiebre (87%), la tos (77%), la congestión nasal (62%) y la rinorrea (58%). En los pacientes englobados en el grupo > 60 meses destacó la cefalea (40%) y en los pacientes menores de 24 meses el 15% presentó dificultad respiratoria (Figura 21). De los 501 pacientes del estudio 91 precisaron ingreso (18%).

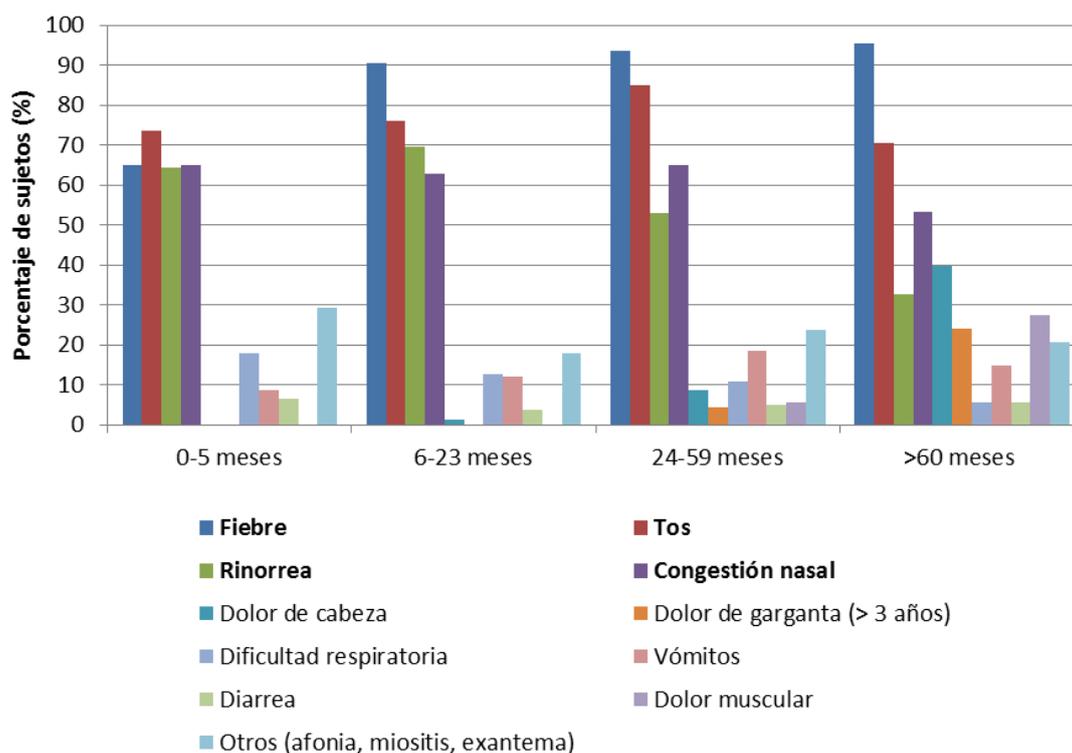


Figura 21. Distribución de la clínica según los diferentes grupos de edad

De la clínica recogida y síntomas mencionados, la asociación de síntomas más repetida entre todos los grupos de edad fueron la tos y la fiebre, (65%), seguidos de la fiebre y el dolor de garganta (5%) y tos, fiebre y dolor de garganta (4%). (**Figura 22**)

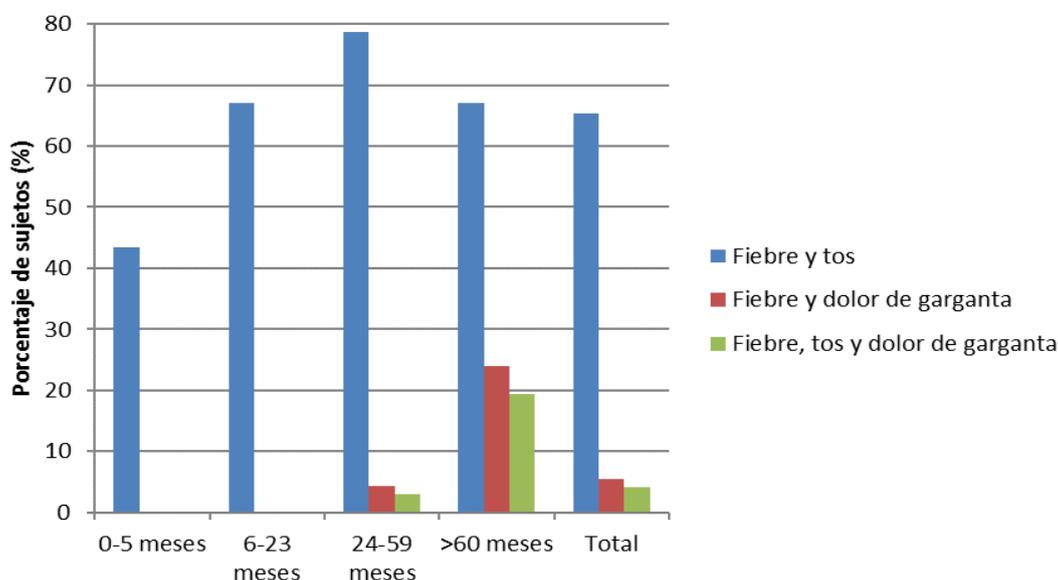


Figura 22. Desglose de la asociación de manifestaciones clínicas por grupos de edad

4.1.3. Vacunación, enfermedades de base y escolarización

Se analizaron diversos factores asociados en los sujetos incluidos en el estudio; entre ellas la vacunación antigripal para la temporada a la que corresponde el estudio, las enfermedades de base y la escolarización.

-Vacunación antigripal: De los 501 casos estudiados, solamente 9 niños (2%) habían recibido vacuna antigripal en la temporada del estudio, el 78% de ellos (7/9) por pertenecer a grupos de riesgo, presentando todos ellos neumopatía crónica.

-Enfermedades de base: De los 501 sujetos, 114 (23%) presentaban alguna enfermedad de base. En la **Figura 23** se muestra la distribución de pacientes con las enfermedades de base que presentaban.

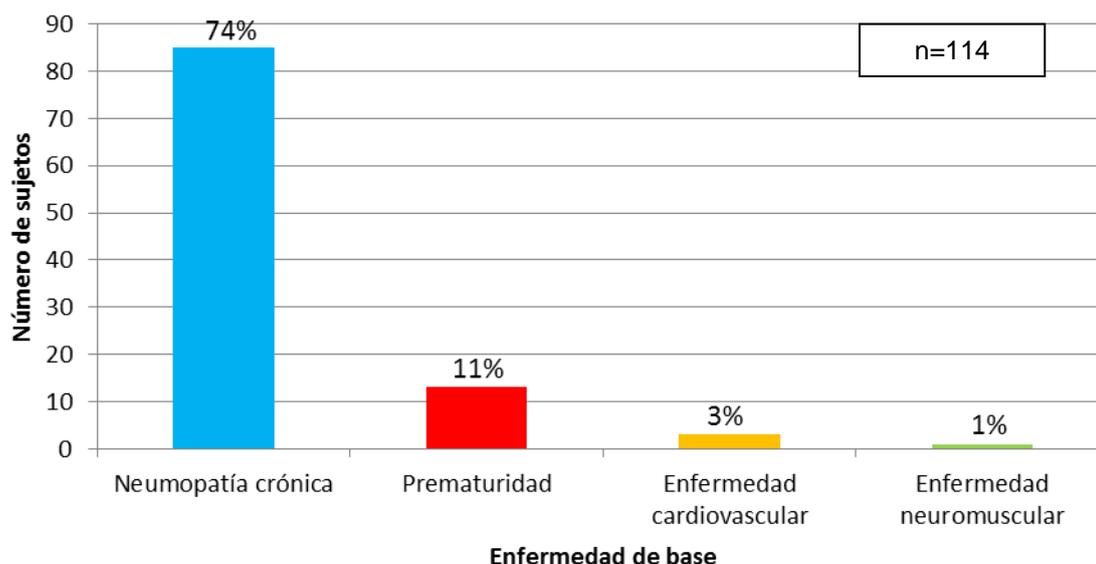


Figura 23. Desglose de enfermedades de base entre la población con patología previa (n=114)

-Escolarización (asistencia a guardería/colegio): 413 niños eran menores de 60 meses (edad de escolarización obligatoria en España), de los cuales 234 (57%) asistían al colegio. La distribución por edades se muestra en la **Figura 24**.

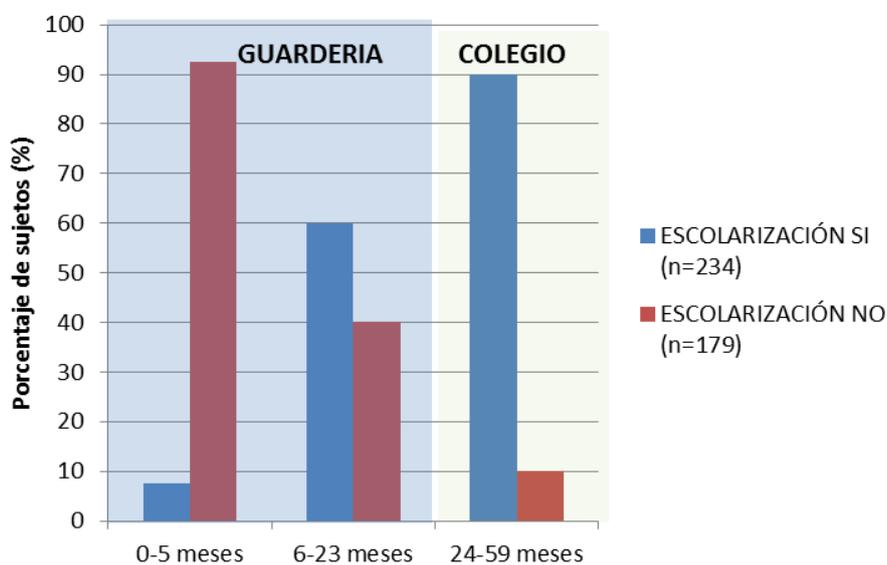


Figura 24. Asistencia a la guardería/colegio por grupos de edad en menores de 60 meses.

4.1.4. Complicaciones

De los 501 sujetos del estudio, 109 (22%) presentaron alguna complicación en el transcurso del proceso respiratorio. Las complicaciones presentadas fueron la neumonía bacteriana secundaria, la conjuntivitis purulenta y la otitis media aguda. Se pueden observar desglosadas por grupos de edad en la **Figura 25**.

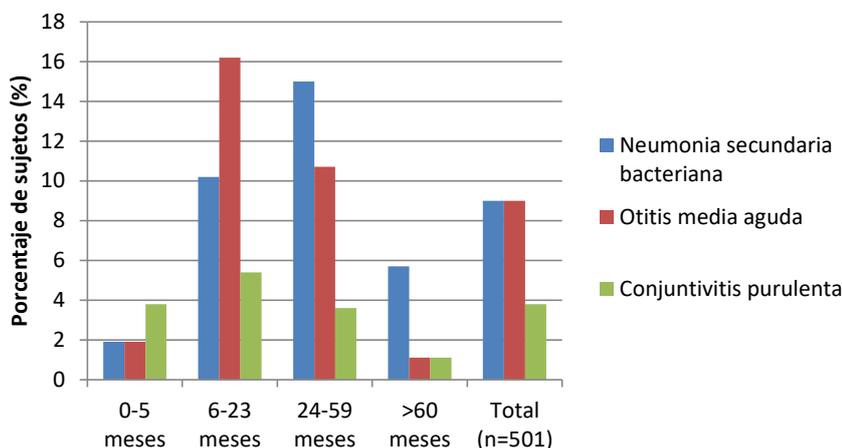


Figura 25. Desglose de complicaciones por grupos de edad.

4.1.5. Reconsultas y reingresos

Al cierre del estudio, en el día 31 según protocolo, se constató que 429 (86%) de los pacientes habían reconsultado bien en el servicio de urgencias, en el pediatra del centro de salud y/o en su pediatra privado y 14 pacientes (3%) habían ingresado en el hospital.

Por grupo etario el porcentaje de reconsultas fue el siguiente de 0-5 meses 96%, 6-23 meses 92%, 24-59 meses 81% y en mayores de 60 meses del 68%. En la **Figura 26** se pueden observar los resultados.

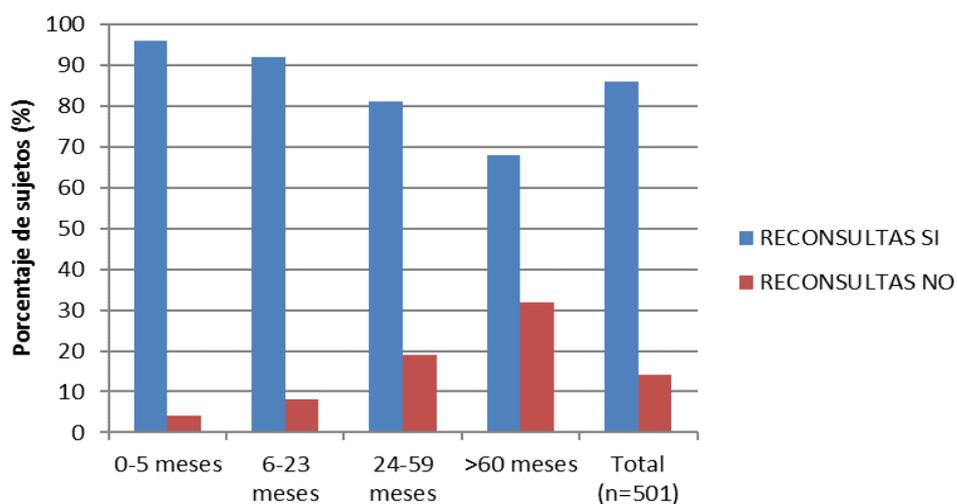


Figura 26. Porcentaje de reconsultas distribuidas por grupos de edad.

En la **Figura 27** se muestra el número de sujetos que reconsultaron en cada grupo de edad, siendo el grupo de pacientes de 6-23 meses en los que más niños reconsultaron. El grupo etario en el que mayor porcentaje de niños reconsultaron fue el de 0-5 meses, con un total de 153 niños y una media de 2,2 visitas por niño..

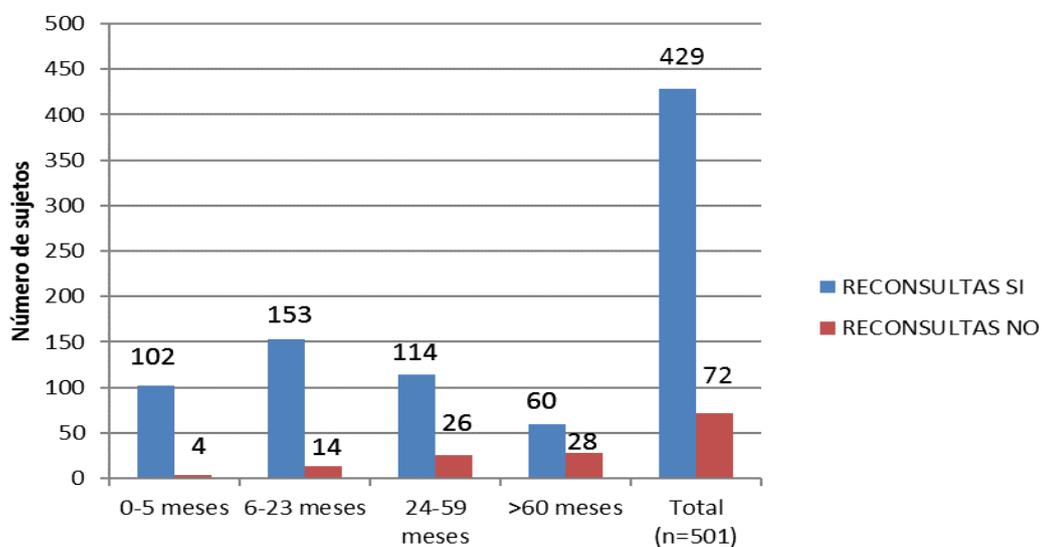


Figura 27. Número de niños que reconsultan distribuidos por grupos de edad

Sin embargo, como se puede observar en la **Figura 28**, fueron los niños de 6-23 meses los que realizaron un mayor número total de reconsultas.

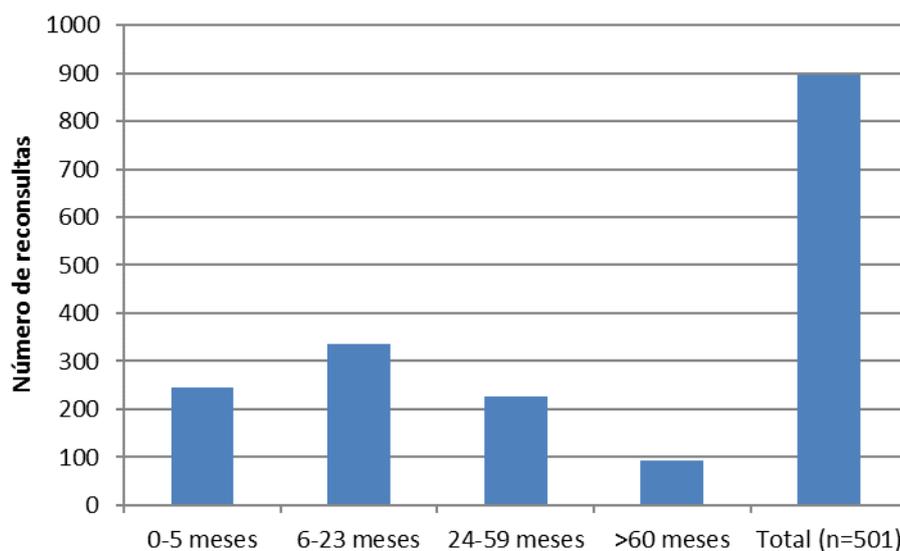


Figura 28. Número de reconsultas distribuidas por grupos de edad

Como se ha mencionado 14 niños (3%) ingresaron en el hospital, siendo el grupo etario de 0-5 meses donde se observó un mayor número de casos (**Figura 29**), siendo la estancia media de los ingresos de 4 días.

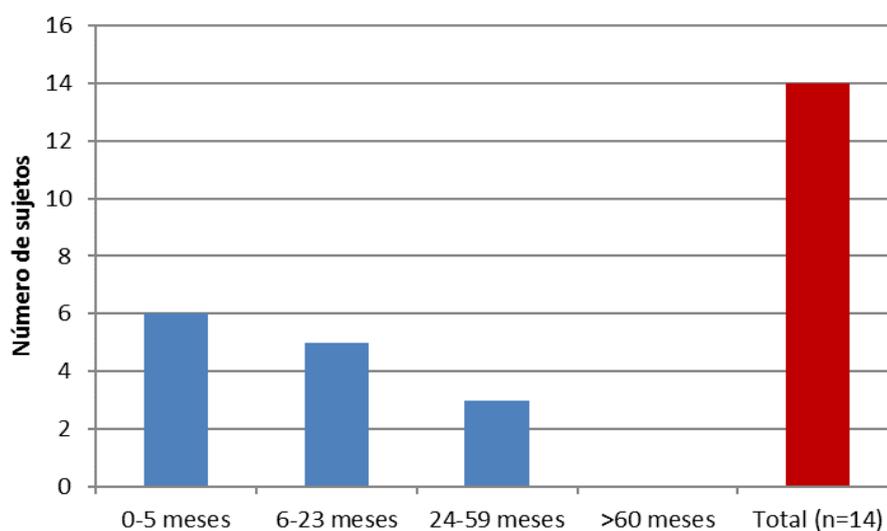


Figura 29. Número de niños que precisaron ingreso hospitalario distribuidos por edades

4.1.6. Medicación antes, durante y después

En lo referente a la medicación empleada por los pacientes se hizo un registro detallado y se recogió el tratamiento recibido antes de su consulta, durante su estancia y tras el alta hospitalaria. Además se registró un apartado especial para aquellos

sujetos que habían recibido medicación sin prescripción médica (por iniciativa de los padres) después de haber sido dados de alta en nuestro centro.

En la **Figura 30** observamos como antes de incluirse en el estudio 419 niños (84%) habían recibido alguna medicación. Durante la asistencia en el hospital la medicación prescrita ascendió a 466 niños (93%) y tras ser dados de alta 497 niños (99,2%) recibieron en su domicilio medicación prescrita por el personal médico. En las tres situaciones los fármacos más utilizados fueron los antipiréticos siendo las tasas del 76%, 81% y 81% correspondientes al antes, durante y después de ser asistidos en el hospital.

Un total de 39 niños (8%) recibieron medicación no prescrita, administrada por iniciativa de los padres tras el alta médica, siendo los antibióticos los fármacos más empleados.

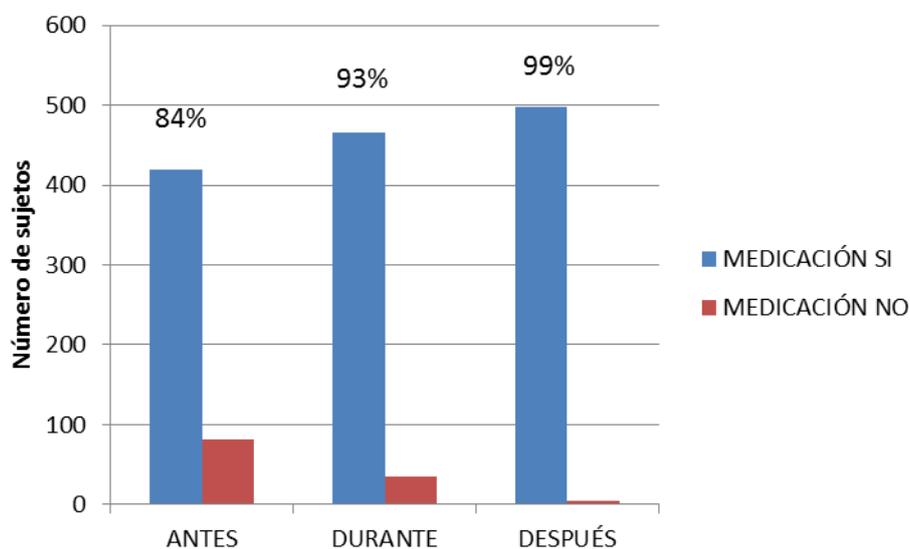


Figura 30. Porcentaje de niños que reciben medicación en los diferentes momentos del estudio

4.1.7. Evolución

La evolución de los pacientes a fin de estudio (día 31) fue la siguiente: un total de 469 niños (94%) se habían recuperado del episodio y 32 (6%) estaban en fase de recuperación. En la **Figura 31** se muestra el número de niños recuperados/no recuperados por grupos de edad.

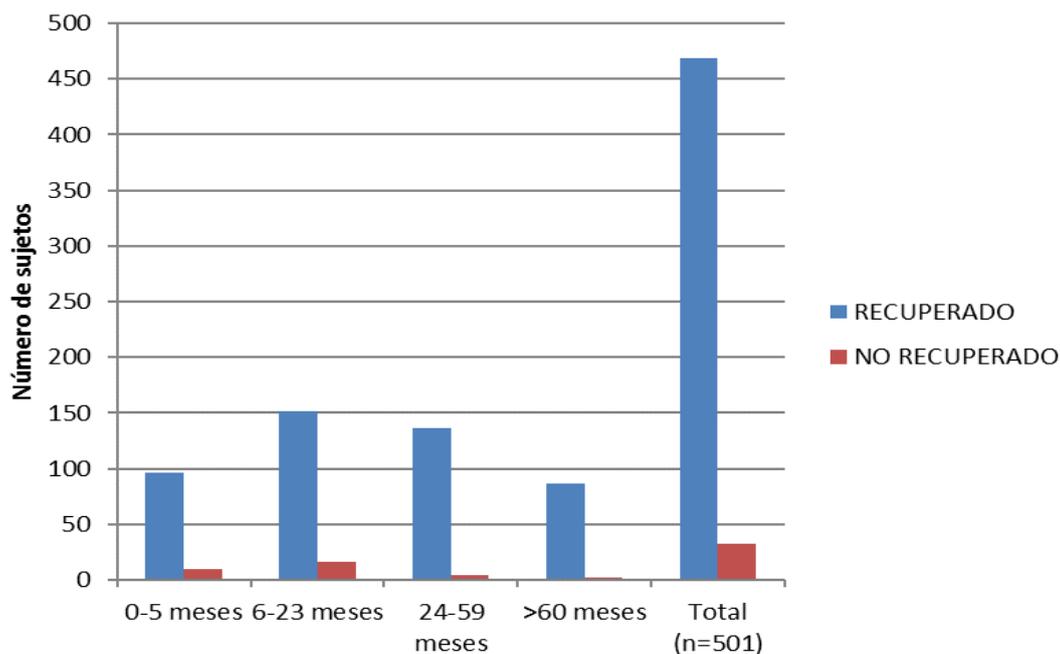


Figura 31. Evolución clínica por grupos de edad

4.2. POBLACIÓN CON GRIPE CONFIRMADA

4.2.1. Características demográficas

De los 501 niños incluidos en el estudio, 131 (26%) tuvieron gripe confirmada por el laboratorio, en 125 niños se tipificó el virus mediante PCR, correspondiendo a 67 casos confirmados de gripe A y 58 casos confirmados de gripe B. En los otros 6 casos restantes no se obtuvo el subtipo gripal.

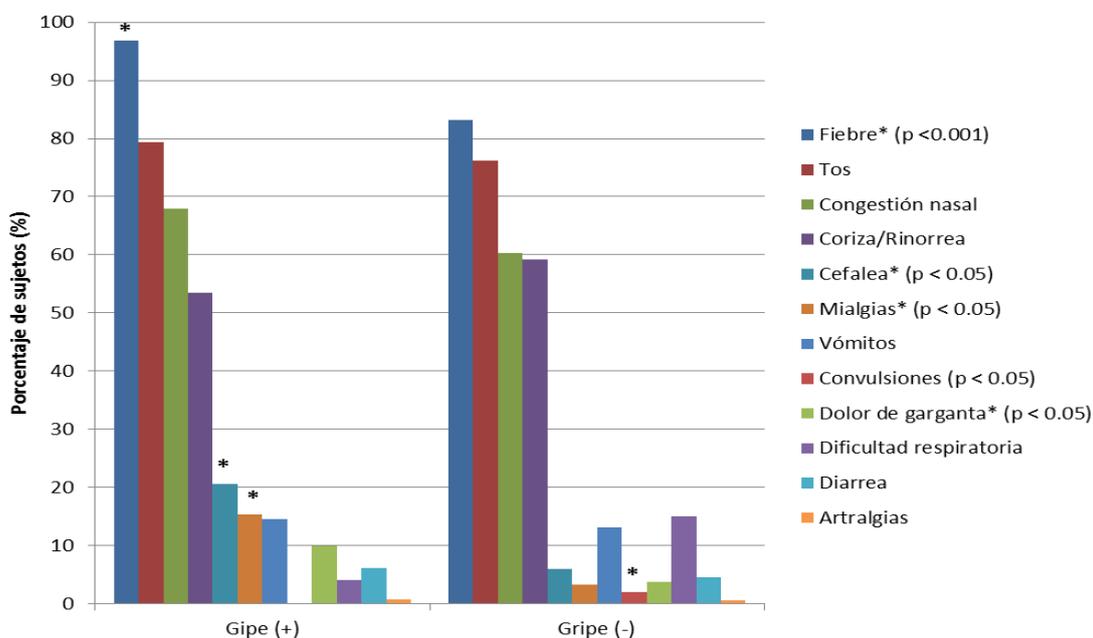
De los 131 niños con gripe confirmada, 120 fueron tratados de forma ambulatoria y 11 fueron hospitalizados. De los 131 casos de gripe confirmada 54% fueron niños y 46% niñas ($p = 0.3561$). La edad media para los niños con gripe confirmada fue de 49,7 meses (desviación estándar 43,9) en comparación con los niños con resultados de gripe negativo con una edad media de 27 meses (desviación estándar 32,9) siendo ese valor estadísticamente significativo ($p < 0.0001$). La edad media para los niños con gripe A fue de 30 meses, siendo de 70 meses en los niños con gripe B ($p < 0.0001$).

4.2.2. Manifestaciones clínicas

De los 131 niños con gripe confirmada por el laboratorio, 127 (97%) presentaban fiebre, a diferencia de los niños sin gripe confirmada en los que se

registró fiebre en 308 (83%), ($p < 0.0001$). No hubo diferencias significativas para la fiebre entre los subtipos gripales (A vs B) entre los sujetos con gripe.

En la **Figura 32** se muestra la distribución porcentual de los síntomas clínicos en pacientes con gripe confirmada y sin gripe.



(* Significación estadística)

Figura 32. Distribución porcentual de las manifestaciones clínicas en sujetos con gripe (+) y gripe (-)

En la **Figura 33** se muestra la distribución de síntomas clínicos en función del subtipo gripal, destacando la cefalea como dato estadísticamente significativo en pacientes con gripe B.

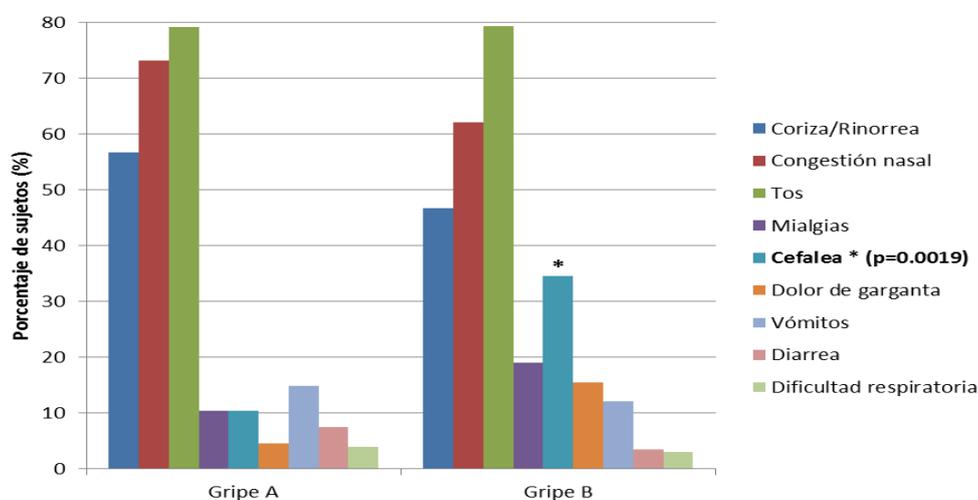


Figura 33. Distribución porcentual de las manifestaciones clínicas en niños con gripe A y gripe B

4.2.3. Vacunación antigripal, enfermedades de base y escolarización

-Vacunación antigripal

De los 131 sujetos con gripe confirmada por el laboratorio ninguno de ellos había recibido vacunación antigripal en la temporada del estudio.

- Enfermedades de base

De los 131 sujetos con gripe confirmada 32 (24%) presentaba alguna enfermedad de base frente a 82 pacientes (22%) del grupo sin gripe, no observándose significación estadística (**Figura 34**).

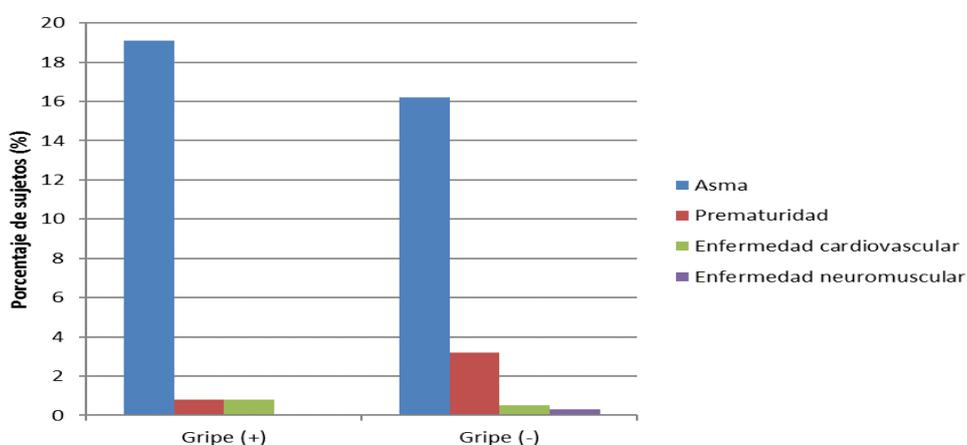


Figura 34. Distribución porcentual de enfermedades de base en niños con gripe (+) y gripe (-)

-Escolarización: asistencia a guardería o colegio

Entre los niños con gripe confirmada 103 pacientes estaban escolarizados (79%) frente a 218 (59%) entre los niños sin gripe, siendo este dato estadísticamente significativo ($p < 0.0001$).

4.2.4. Complicaciones

En los 131 pacientes con gripe confirmada por el laboratorio, las otitis fueron las complicaciones más frecuentes, mientras que en los sujetos sin gripe fueron las neumonías bacterianas, sin ser estas diferencias estadísticamente significativas. En la **Figura 35** se desglosan las complicaciones en ambos grupos.

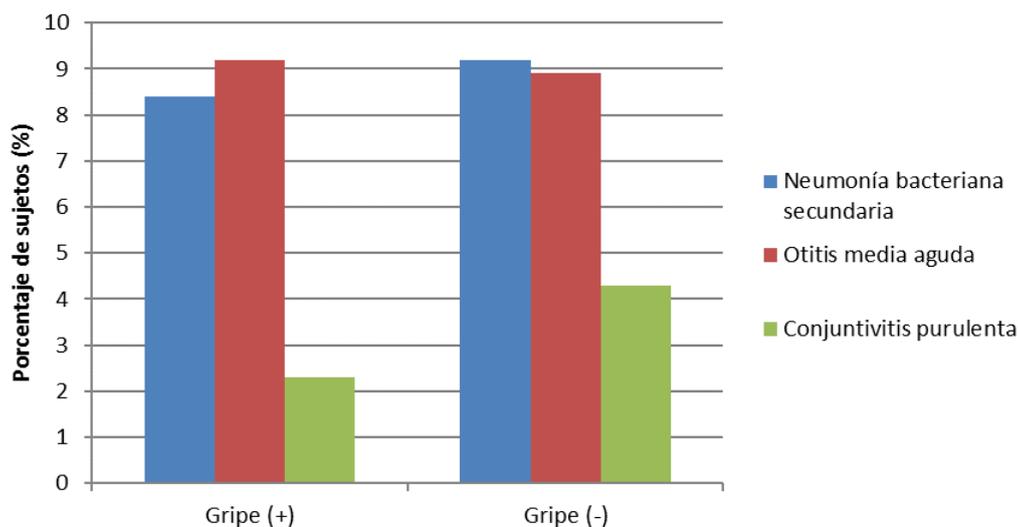
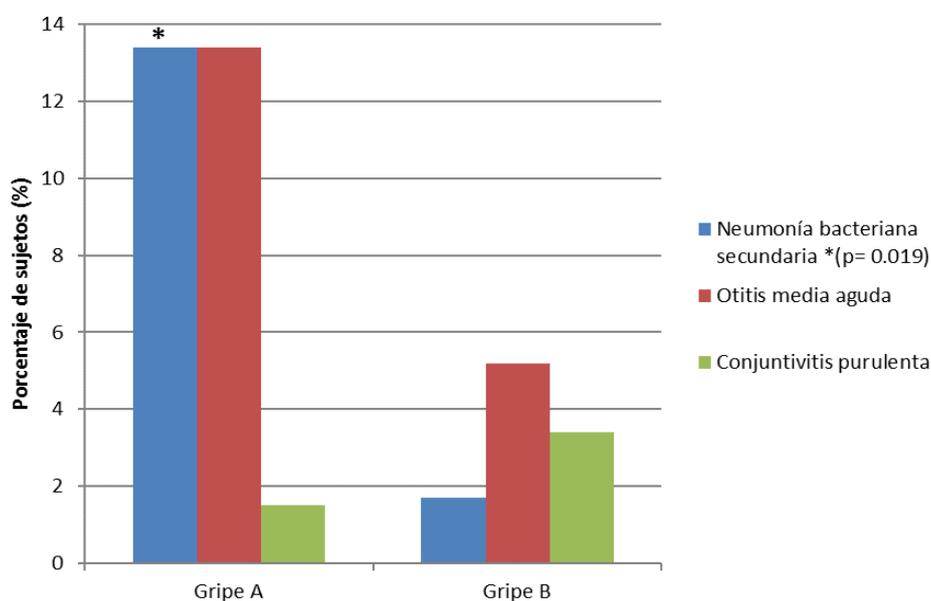


Figura 35. Distribución porcentual de complicaciones en niños con gripe (+) y gripe (-)

Entre los niños con gripe confirmada, fueron los niños con gripe A los que tuvieron una mayor tasa de complicaciones $n=26$ (39%) frente al grupo con gripe B $n=9$ (16%) ($p=0.005$). Entre las complicaciones, la OMA y las neumonías bacterianas secundarias fueron las más frecuentes entre los pacientes con gripe A $n=9$ (13%) en ambos casos, siendo la diferencia estadísticamente significativa en el caso de las neumonías ($p= 0.019$). En la **Figura 36** se observan desglosadas las complicaciones.



(* Significación estadística)

Figura 36. Distribución porcentual de complicaciones según los subtipos gripales

4.2.6. Reconsultas

107 niños (82%) con gripe confirmada reconsultaron en los servicios médicos frente a 322 (87%) de los niños sin gripe ($p= 0.1477$). En el grupo de niños con gripe confirmada se realizaron un total de 203 reconsultas, con una media de 1,9 reconsultas/paciente (rango 1-8), mientras que en el grupo de sujetos sin gripe llegaron a realizarse 691 reconsultas, con una media de 2.1 vistas/paciente (rango 1-7) ($p= 0.0671$).

De los 429 sujetos que reconsultaron 14 precisaron ingreso, de los cuales 2 sujetos correspondían al grupo de gripe confirmada, mientras que el resto de pacientes, 12 fueron del grupo de gripe negativo, sin ser este dato estadísticamente significativo ($p= 0.536$).

58 pacientes (87%) con gripe A reconsultaron frente a 43 (74%) con gripe B, sin ser estas diferencias estadísticamente significativas ($p= 0.1104$). Se observaron un total de 156 reconsultas con una media de 2,3 reconsultas/paciente (rango 1-8) en sujetos con gripe A frente a aquellos con gripe B con un total de 62 reconsultas, una media de 1,4 reconsultas/paciente (rango 1-3) ($p= 0.0002$).

4.2.7. Técnicas diagnósticas y resultados obtenidos

Como técnicas diagnósticas se emplearon 3 pruebas: detección de antígeno, RT-PCR y cultivo.

-Diagnóstico de gripe mediante detección de antígeno (Test rápido)

Entre los 501 sujetos del estudio se obtuvieron mediante detección de Ag 57 resultados positivos (11%), de los cuales 30 casos (6%) correspondían a gripe A, 27 (5%) a gripe B y 6 (1,2%) indeterminados. En la **Figura 37** se observan los resultados desglosados.

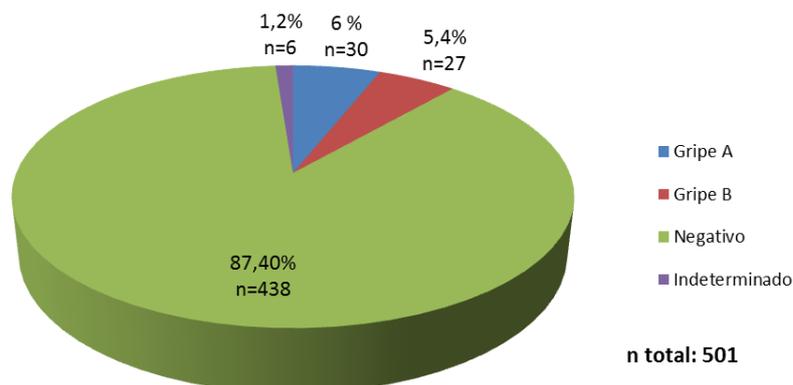


Figura 37. Resultados de gripe obtenidos mediante test rápido

-Diagnóstico de gripe mediante RT-PCR cuantitativa

Entre los 501 sujetos del estudio se obtuvieron mediante RT-PCR cuantitativa 125 resultados positivos (25%) para gripe, correspondiendo 67 (13%) a gripe A y 58 (12%) a gripe B.

Dentro del grupo con gripe A 58 (86%) aislamientos fueron para subtipo H1N1 y 9 (14%) para H3N2. Dentro del grupo de gripe B 56 (95%) correspondieron con linaje Victoria y 2 (5%) con linaje Yamagata. (Figura 38).

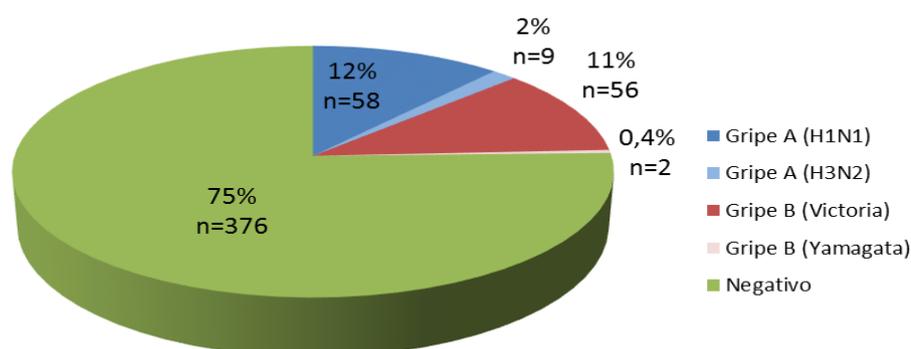


Figura 38. Resultados de gripe obtenidos mediante RT-PCR

-Diagnóstico de gripe mediante cultivo

De los 501 sujetos estudiados se obtuvieron por cultivo 94 (19%) resultados positivos para gripe, desglosándose 46 (9%) gripe A y 48 (10%) gripe B, los 407

sujetos restantes (81%) fueron negativos para gripe. En la **Figura 41** se pueden ver los resultados.

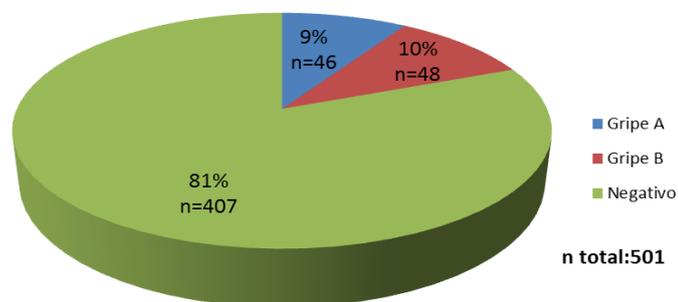


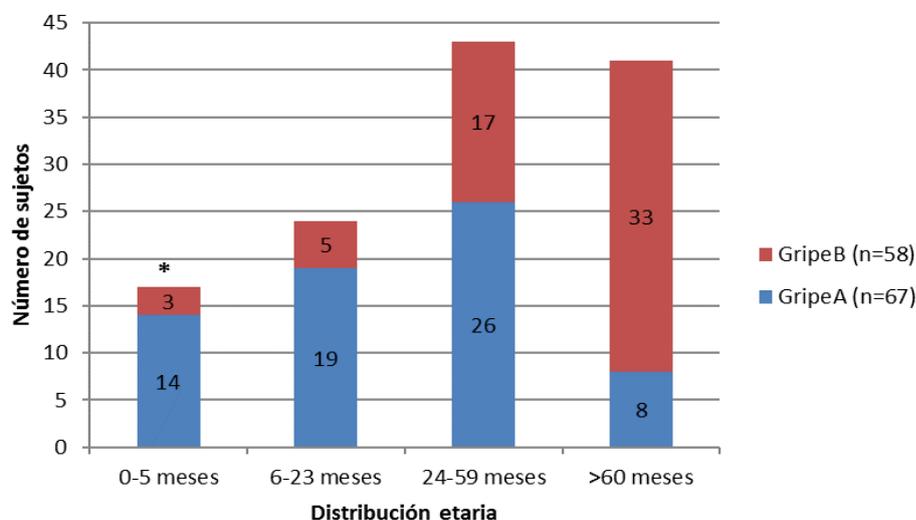
Figura 39. Resultados de gripe obtenidos mediante cultivo

En la **Tabla 16** se muestran los resultados obtenidos para el diagnóstico de gripe mediante las diferentes técnicas empleadas, en ella se observa que entre la RT-PCR y el cultivo hubo una diferencia de 31 casos positivos (6,4%) a favor de la RT-PCR.

TÉCNICA DIAGNÓSTICA	POSITIVO				NEGATIVO	
	Número de casos	Porcentaje (N=501)		N	%	
Detección de Ag	57	30 A	11%	438	87%	
		27 B				5.4% B
RT-PCR	125	67 A	25%	376	75%	
		58 B				12% B
Cultivo	94	46 A	19%	407	81%	
		48 B				10% B

Tabla 16. Resumen de los resultados obtenidos para gripe mediante diferentes técnicas diagnósticas

La mayor rentabilidad diagnóstica para gripe se obtuvo mediante RT-PCR cuantitativa (25%) mostrándose en la **Figura 40** la distribución de subtipos de gripe por grupos de edad.



(*Significación estadística)

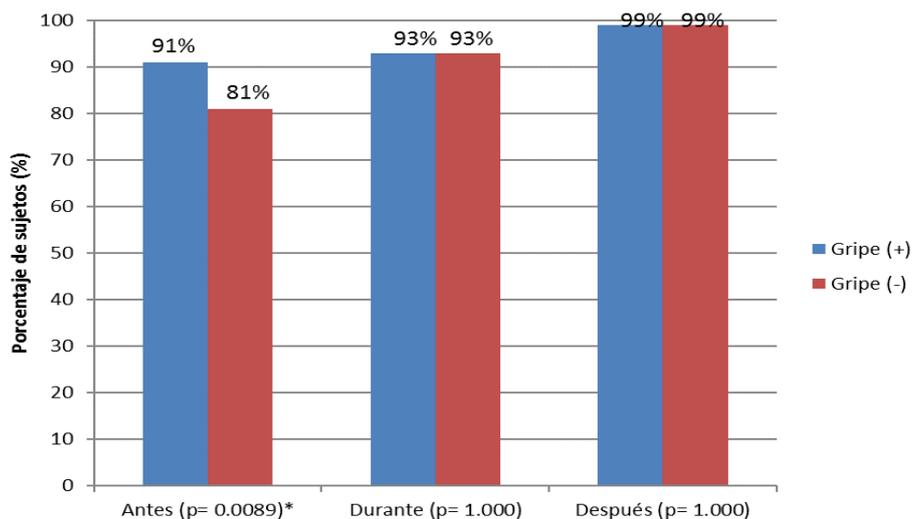
Figura 40. Distribución de gripe confirmada por RT-PCR en cada grupo de edad por subtipos gripales

4.2.8. Coinfecciones de gripe con otros virus respiratorios

Entre los pacientes con gripe A confirmada (n=67) se observaron un total de 4 coinfecciones con 4 virus distintos: adenovirus, bocavirus, coronavirus y VRS A y entre los sujetos con gripe B (n=58) se observaron 3 casos de coinfección, siendo dos de ellas por VRS tipo B y la otra por coronavirus. En total el número de coinfecciones de la gripe con otros virus respiratorios ascendió a 7 casos (5,3%).

4.2.9. Medicación antes, durante y después

La medicación recibida por los sujetos con gripe se recogió antes de la inclusión en el estudio, durante la visita y tras el alta hospitalaria. Entre los 131 pacientes con gripe confirmada 119 (91%) habían recibido medicación antes de la inclusión, mientras que en el grupo de los sujetos sin gripe habían recibido medicación 300 (81%) (p=0.0089), estando esta diferencia condicionada por el uso de antipiréticos (87% de sujetos con gripe vs 72% de pacientes sin gripe p= 0.005). No hubo diferencias estadísticamente significativas ni durante su visita en el centro ni tras el alta del mismo relacionadas con la medicación administrada. Tampoco se observaron diferencias significativas en la medicación no prescrita por personal médico. (**Figura 43**)



(*Significación estadística)

Figura 41. Desglose porcentual del empleo de medicación en niños con gripe (+) y gripe (-)

4.2.10. Evolución

En la consulta del cierre del estudio según protocolo (día 31), de los 131 niños con gripe positivo 122 (93%) habían resuelto el cuadro y 9 (7%) estaban en fase de resolución. Según el tipo de gripe, mientras el 100% de los niños con gripe B se habían recuperado en el grupo de niños con gripe A se habían recuperado el 87%, siendo esta diferencia significativa ($p= 0.0035$). (Figura 42)

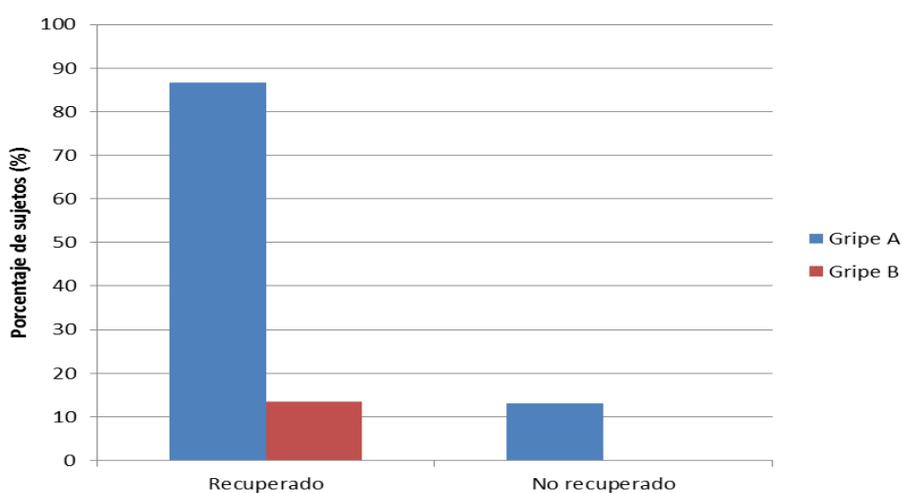


Figura 42. Evolución clínica según tipo gripal

4.2.11. Pérdida escolar y pérdida laboral

De los 131 niños con gripe confirmada, 103 (79%) estaban escolarizados. Se registró pérdida escolar en 94 pacientes con gripe confirmada (72%) frente a 212 (57%) de los niños sin gripe ($p < 0.0001$). No hubo diferencias significativas en la media de días perdidos entre ambos grupos (6,6 días perdidos/niños con gripe frente a 6,4 días perdidos/niños sin gripe).

El número de padres con pérdida laboral en ambos grupos (sujetos con gripe y sin gripe) no mostró diferencias significativas, siendo las tasas de pérdida laboral del 30% y del 29%, respectivamente ($p = 0.82$). Igualmente no hubo diferencias estadísticamente significativas en la media de días laborales perdidos en cada grupo.

4.2.12. Transmisión intrafamiliar de ILI (IRA y/o fiebre)

La transmisión intrafamiliar de ILI (infección respiratoria aguda y/o fiebre) en niños con infección gripal confirmada, se observó en el 56% mientras que en el grupo de niños sin gripe tuvo una tasa del 40% ($p = 0.0015$) (**Tabla 17**)

		Gripe (+) (n=131)		Gripe (-) (n=370)		Total (n=501)		
Características	Categorías	N	%	N	%	N	%	p-valor
Algún conviviente con clínica de IRA y/o Fiebre	Si	73	55.7	146	39.5	219	43.7	0.0015
	No	58	44.3	224	60.5	282	56.3	-

Tabla 17. Casos con presencia de convivientes con clínica de ILI (IRA y/o fiebre) durante el período de seguimiento

4.2.13. Gasto económico

Las visitas al servicio de urgencias, los ingresos en planta, las medicaciones y las pruebas complementarias, suponen un gasto importante. En esta sección se evalúan todos los gastos atribuidos a la infección gripal, evaluados según los datos correspondientes al libro de tarifas de Osakidetza para facturación del año 2010. (**ANEXO VI**)

En la **Tabla 18** se muestran los datos desglosados a continuación.

4.2.13.1. Pruebas complementarias

Entre las pruebas complementarias realizadas en los sujetos con gripe (n=131) se incluyeron las pruebas de laboratorio, estudios radiológicos y otras pruebas complementarias en las que se incluyen: ECG, EEG, ecografías cerebrales o ecocardiografías realizadas por parte del servicio de pediatría, así como la asistencia a consultas externas. A 76 sujetos se les realizó alguna de las pruebas diagnósticas, con un gasto medio 52,97€ (mediana: 28,00 € y rango: 6,00 €- 374,38 €). Si desglosamos los tipos de pruebas que se solicitaron se observan:

- Las pruebas de laboratorio, realizadas a un total de 51 pacientes con una media de coste de 57,27€ (mediana 37,20 €, rango: 6 € - 214,02 €)
- Los estudios radiológicos (principalmente radiografías torácicas o abdominales) en un total de 44 pacientes con un coste medio de 16,94€ (mediana 13,99 €, rango: 13,99 €- 57,72 €)
- Resto de pruebas complementarias en un total de 4 pacientes con un gasto medio de 89,94 € (mediana 72,01 €, rango: 13,99 €- 201,74 €).

4.2.13.2. Medicación recibida (prescrita y no prescrita)

La medicación prescrita administrada en el hospital se indicó en 122 sujetos (93.1%) y supuso un gasto medio de 5,52 € (mediana 3,12 €, rango: 1,94 €- 90,30 €). La medicación prescrita administrada en el domicilio de los pacientes tras la valoración inicial supuso un gasto medio de 12,28 € (mediana 5,06 €, rango: 1,94 €- 119,99 €). A un 6,9 % de los sujetos con gripe se les trató en el domicilio con medicación sin prescripción médica, con un gasto medio de 9,86 € (mediana 4,62 €, rango: 2,47 €- 42,42 €). De forma global el gasto total medio para los 131 sujetos con gripe fue de 16,44€ (mediana 8,53 €, rango: 3,12 €-131,21 €).

4.2.13.3. Ingresos hospitalarios y visitas al servicio de urgencias

El número total de sujetos que ingresaron fue de 14, uno de ellos precisó ingreso en cuidados intensivos. El gasto medio de los 14 sujetos que ingresaron fue de 1774,55€ (mediana 1646,73 €, rango: 142,17€ - 3842,37 €). El niño ingresado en UCIP tuvo un gasto medio de 1535,19€ (mediana 1535,19 €, con un día de estancia).

Los pacientes atendidos en el servicio de urgencias, tuvieron un gasto medio de 170,16€ (mediana 142,71 €, rango: 142,70 €-428,13 €).

4.2.13.4. Gasto médico total

En conclusión y teniendo en cuenta todos los gastos generados en pacientes con gripe observamos el coste médico medio directo total fue de 425,50€ (mediana 177,00 €, rango: 19 €- 4288 €)

No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los gastos médicos asociados a gripe A (179,56 € [rango: 19,00 €-4087,68 €]) y los asociados a gripe B (164,92 € [rango 145,83 €-4288,0 €])

En la **Tabla 18** se pueden ver desglosados los gastos para los apartados explicados previamente.

	Parámetros	Gripe (+)	Gripe A	Gripe B
		(n ^a =131)	(n ^b =67)	(n=58)
		Valor	Valor	Valor
Laboratorio	Nº	51	29	20
	Media (€)	57.27	60.58	49.51
	Mediana (€)	37.20	41.38	28.20
	Rango	6.00-214.02	14.20-214.02	6.00-143.30
Radiología	N	44	22	19
	Media (€)	16.94	19.23	13.99
	Mediana (€)	13.99	13.99	13.99
	Rango	13.99-57.72	13.99-57.72	13.99-13.99
Otras pruebas diagnósticas	N	4	2	1
	Media (€)	89.94	144.02	57.72
	Mediana (€)	72.01	144.02	57.72
	Rango	13.99-201.74	86.30-201.74	57.72-57.72
Total pruebas realizadas/técnicas diagnósticas	N	76	41	31
	Media (€)	52.97	60.19	42.38
	Mediana (€)	28.00	28.00	27.58
	Rango	6.00-374.38	13.99-374.38	6.00-181.31
Gasto total de medicación (prescrita en el hospital o sin prescripción médica)	N	131	67	58
	Media (€)	16.44	22.55	9.68
	Mediana (€)	8.53	12.76	8.18
	Rango	3.12-131.21	3.14-131.21	3.12-32.69

UCIP	N	1	1	0
	Media (€)	1535.19	1535.19	
	Mediana (€)	1535.19	1535.19	
	Rango	1535.19-1535.19	1535.19-1535.19	
Gasto total por ingreso*	N	14	7	4
	Media (€)	1884.21	1881.98	2470.09
	Mediana (€)	1646.73	1646.73	2470.10
	Rango	142.71-3842.37	1097.84-3293.46	1097.82-3842.37
Visitas al servicio de urgencias	N	129	66	57
	Media (€)	170.16	179.47	159.76
	Mediana (€)	142.71	142.71	142.71
	Rango	142.70-428.13	142.70-428.13	142.70-285.42
Otras consultas hospitalarias	N	9	6	3
	Media (€)	136.77	142.03	126.25
	Mediana (€)	94.69	142.40	94.69
	Rango	94.69-189.38	94.69-189.38	94.69-189.38
Gasto médico total	N	131	67	58
	Media (€)	425.50	468.45	368.67
	Mediana (€)	177.00	179.56	164.92
	Rango	19.00-4288.00	19.00-4087.68	145.83-4288.00

a) Numero de niños con al menos un resultado positivo de gripe, b) número de niños según el tipo de gripe (PCR), c) Numero de sujetos en la categoría asignada *Calculado como tasa diaria multiplicada por el número de días

Tabla 18. Costes médicos directos (€) asociados a la gripe (n=131)

4.3. PACIENTES CON OTROS VIRUS RESPIRATORIOS CONFIRMADOS

Del total de la muestra, 501 sujetos, en 131 sujetos (26%) se aisló virus influenza, en 145 niños (29%) se aislaron otros virus respiratorios no gripe, siendo en el resto de pacientes 225 (45%) el resultado del aislamiento negativo.

Los niños con aislamiento positivo para virus no gripe tuvieron una tasa de ingresos en planta de hospitalización del 32% (47 sujetos).

En la **Figura 43** se muestra la distribución de los diferentes virus respiratorios no gripe aislados en 145 niños. En estos 145 niños se aislaron 158 resultados positivos totales debido a coinfecciones adicionales no gripe. Se detectó coinfección con aislamiento de 2 virus respiratorios en 13 sujetos, la coinfección más frecuente fue por rinovirus asociado a otros virus diferentes.

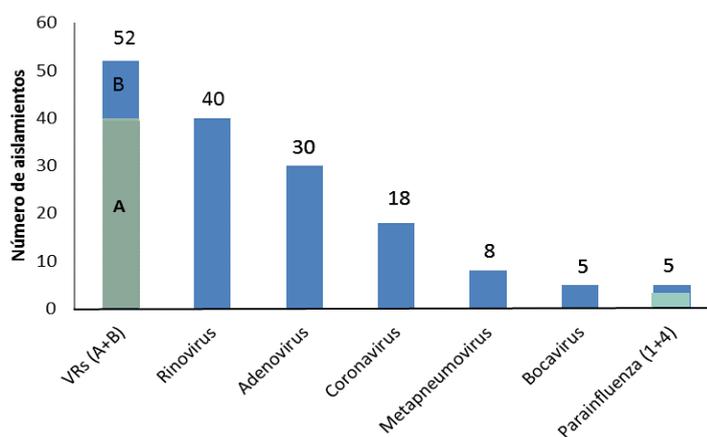


Figura 43. Desglose de virus respiratorios no gripe confirmados (N total=158)

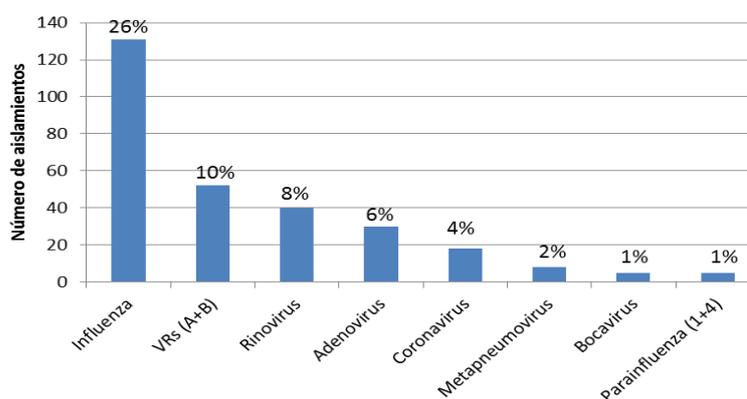


Figura 44. Desglose de virus respiratorios confirmados en el total de la muestra (n=501)

En la **Tabla 19** se comparan las características más importantes de los pacientes con VRS, Adenovirus, Rinovirus y los sujetos con gripe confirmada.

CARACTERÍSTICAS	VRS	RINOVIRUS	ADENOVIRUS	INFLUENZA
Numero de niños N (%)	52 (10.3%)	40 (8%)	30 (6%)	131 (26%)
Edad media (meses)	14.23	27.85	35,5	49.7
Mes de prevalencia	Diciembre	Noviembre	Febrero	Enero
Sexo				
• Niño	52.94%	60%	70%	54.20%
• Niña	47.06%	40%	30%	45.80%
Guardería (< 60 meses)	42.31%	50%	60%	45.04%
Enfermedades de base (%)	28.85%	12.50%	13.33%	24.4%
• Prematuridad	9.62%	5%	0%	0.76%
• Asma	19.23%	7.50%	13.33%	19.1%
• Enfermedad CV	3.85%	0%	0%	0.76%
• Inmunosupresión	0%	0%	0%	0.76%
• DM	0%	0%	0%	0.76%
Clínica prevalente (%)				
• Fiebre	55.77%	70%	96.67%	96.18%
• Dolor garganta	1.92%	2.50%	6.67%	9.9%
• Coriza	80.77%	50%	60%	53.4%
• Congestión nasal	80.77%	65%	53.33%	67.9%
• Tos	98.08%	72.50%	76.67%	79.39%
• Dificultad respiratoria	38.46%	22.50%	6.67%	3.85%
• Bronquiolitis	57.69%	17.50%	6.67%	7.63%
• Miositis	0%	0%	0%	1.5%
Complicaciones (%)	76.92%	35%	33.33%	28.8%
• Neumonía bacteriana	15.38%	5%	13.33%	8.40%
• Otitis media	3.85%	7.50%	10%	9.16%
• Conjuntivitis	5.77%	5%	10%	2.3%
Hospitalización al inicio	61.54%	25%	3.33%	9.16%
Ingreso tras reconsulta (% , nº días)	7.69%/ 4	5%/ 2.50	0%	0.76%/1
Reconsultas (% , nº veces)				
• Pediatra Privado	17.31%/2.66	2.50%/2	0%	3.82%/2
• Pediatra Centro Salud	84.62%/2.06	87.50%/1.9	80%/1.91	75.57%/1.64
• Urgencias	34.62%/1,27	27.50%/1.6	16.67%/1	81.7%/1.9
Clínica intrafamiliar				
• Después	50%	40%	43.33%	57.25%
Pérdida escolar/laboral (% , nº días)				
• Pérdida escolar	42.31%/7.36	60%/6	66.67%/6.70	71.76%/6.63
• Pérdida laboral	40.38%/1.71	37.50%/1.05	16.67%/0.43	29.77%/1.34
Tratamiento ANTES	61.54%	77.50%	96.67%	90.08%
• Antipirético	42.31%	70%	96.67%	87.02%
Tratamiento DURANTE				
• Antipirético	96.15%	92.50%	93.33%	93.13%
• Broncodilatador inhalado	55.77%	70%	80%	89.31%
	71.15%	37,50%	10%	10.69%
Tratamiento DESPUÉS (prescrito)	98.08%	97.50%	93.33%	99.24%
Tratamiento DESPUÉS (no prescrito)	3.85%	5%	6.67%	6.9%
Resolución a fin de estudio				
• Recuperado	94.23%	90%	96.67%	93.13%
• No recuperado	5.77%	10%	3.33%	6.87%

Tabla 19. Resumen de las características demográficas y clínicas, complicaciones, tratamiento y evolución de los pacientes según los agentes etiológicos más prevalentes en nuestra muestra.

Discusión

5 DISCUSIÓN

Los virus respiratorios tienen distribución mundial y siguen patrones estacionales de aparición, más o menos típicos, según el virus del que se trate. Se sabe que las infecciones respiratorias agudas (IRA) de etiología viral son, en conjunto, las que constituyen probablemente la causa más frecuente de enfermedad infecciosa aguda en el hombre, pudiendo en edad infantil presentar entre 3 y 7 episodios al año de estas características. Incluyen desde cuadros clínicos leves, como el resfriado, hasta cuadros más graves como bronquiolitis o neumonías. A pesar de que la mayoría son cuadros leves, algunos agentes etiológicos como el virus de la gripe o el VRS generan un elevado número de casos de hospitalización durante el invierno ⁽²⁾. Estos episodios, además de la repercusión que tienen en la salud de los sujetos afectados, conllevan un incremento del gasto económico atribuido al aumento de las visitas médicas, tanto a nivel de atención primaria como en los servicios de urgencias y un aumento de los ingresos hospitalarios derivados de las complicaciones de los mismos. Suponen una pérdida escolar y laboral, con importantes repercusiones socioeconómicas y un incremento en el consumo de fármacos, entre ellos, destaca el aumento de la prescripción innecesaria de antibióticos.

En este trabajo, se han determinado cuales son los agentes etiológicos más frecuentemente implicados en estos procesos pediátricos respiratorios en nuestro entorno. Para ello, se llevó a cabo un trabajo descriptivo en el que se investigan en pacientes pediátricos los diferentes virus respiratorios aislados durante una temporada epidémica, desde noviembre de 2010 a mayo de 2011 en edad infantil (< 15 años), realizado en el Hospital Universitario de Basurto.

Aislamiento viral y coinfecciones

La recogida de muestras para el aislamiento de los agentes etiológicos se realizó mediante muestra nasofaríngea y/o faríngea. Según los datos obtenidos de los 501 aislamientos realizados: 131 (26%) pacientes presentaron un resultado positivo para el virus influenza, en 145 (29%) se aislaron otros virus respiratorios no influenza y en 225 (45%) el estudio virológico fue negativo. Aunque este porcentaje del 45% de resultados negativos puede parecer elevado, los resultados son concordantes con los de otros autores ^(31,186) en los que el porcentaje de resultados negativos oscila entre el 20% y 65% de las muestras estudiadas. Infiere en la positividad de la muestra el momento evolutivo de la enfermedad (carga viral del sujeto), el correcto procedimiento

de la obtención de la muestra nasofaríngea, el transporte de la misma y la sensibilidad y especificidad de las pruebas microbiológicas empleadas.

El agente etiológico identificado con más frecuencia en el estudio fue el virus influenza con un total de 131 aislamientos positivos (26%), lo que demuestra la importancia cuantitativa del virus de la gripe en la etiología de la infección respiratoria en la edad pediátrica. De los 131 niños del estudio diagnosticados de gripe, 57 fueron identificados en la cabecera del enfermo (en los primeros minutos en el servicio de urgencias) mediante test rápidos antigénicos y el resto, mediante pruebas moleculares realizadas en el laboratorio de microbiología externo. Hoy en día, la realización de estas últimas pruebas en el propio hospital permite hacer el diagnóstico en las primeras horas tras la consulta del paciente, con el consiguiente ahorro de recursos, hospitalizaciones y antibióticos.

Gripe y grupos de edad

Las mayores tasas de ataque de la enfermedad gripal ocurren en niños en edad escolar, en los grupos etarios 0-4 y de 5-14 años, llegando al 70% en algunas comunidades ⁽¹⁹⁾. En el estudio realizado, la media de edad entre los pacientes con gripe confirmada fue de 4,1 años (49,7 meses) lo que concuerda con la distribución por grupos etarios de la CAPV y de España en la estación gripal correspondiente al estudio (2010-2011). En la **Figura 44** se puede observar la distribución por edades en sujetos con gripe durante la temporada 2010-2011 en España, donde se observan mayores tasas de aislamiento en los grupos etarios de 0-4 y 5-14 años de edad.

(26,27,30)

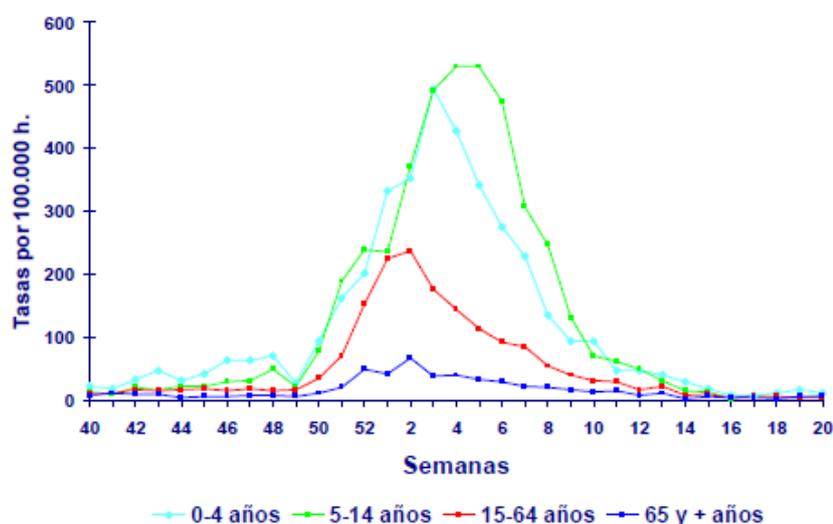


Figura 45. Características epidemiológicas y virológicas de la actividad gripal en la temporada 2010-2011 en las distintas redes centinela integradas en la SVGE ⁽²⁶⁾

En cuanto a las diferencias etarias encontradas entre los niños con gripe B y gripe A en los sujetos estudiados destaca la mayor edad media de los pacientes con gripe B (70 meses) frente a los pacientes con gripe A (30 meses) ($p < 0.0001$), siendo estos hallazgos concordantes con otras publicaciones ⁽¹⁸⁷⁾.

Manifestaciones clínicas y evolución clínica

La infección por virus de la gripe en los niños presenta manifestaciones clínicas más inespecíficas que en la población adulta y su presentación se asemeja a la de otros virus respiratorios que circulan también durante los meses fríos, es por ello que la gripe en niños es frecuentemente subdiagnosticada ^(188,192). En el estudio, la fiebre fue más frecuente en el grupo de niños con gripe confirmada. Se registró fiebre como síntoma principal en 127 (97%) de los pacientes con gripe confirmada frente a 308 (83%) niños sin gripe, siendo este dato estadísticamente significativo ($p < 0.0001$). Otros síntomas como el dolor de garganta, las mialgias y el dolor de cabeza también fueron más frecuentes en niños con gripe ($p < 0.05$), siendo estas diferencias estadísticamente significativas. El resto de síntomas como la tos, la congestión nasal o la rinorrea no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los sujetos con gripe confirmada y sin gripe. Aunque en los niños con gripe B fue más frecuente la cefalea ($p < 0.002$), no hubo diferencias significativas en el resto de síntomas entre los niños con gripe B frente a gripe A ⁽¹⁸⁵⁾.

De igual manera, la asociación de síntomas en los niños con gripe (fiebre y tos 77%, fiebre y dolor de garganta 10% y fiebre, tos y dolor de garganta 10%) fue más frecuente que en los niños con aislamiento viral negativo ($p < 0.05$). Otros estudios han obtenido resultados semejantes ⁽¹⁸⁴⁾ e incluso algunos autores establecen que la triada de tos, fiebre y dolor de garganta es predictora de infección gripal en niños, siendo la sensibilidad de esta triada sintomática comparable a los resultados obtenidos mediante test rápido gripal (VPP 80%; 95% IC 69%-91%). ⁽¹⁸⁵⁾

En muchas publicaciones se describen las coinfecciones virales entre niños con infección gripal confirmada. Trabajos como los realizados en Inglaterra en la temporada correspondiente al estudio (2010-2011) reflejan hasta un 3% de coinfecciones virales en niños diagnosticados de infección gripal, sin objetivarse, al igual que en este estudio, mayor severidad del cuadro respiratorio ⁽¹⁹¹⁾. En nuestra muestra se identificaron 7 coinfecciones de gripe con otros virus, lo que supuso una tasa de coinfección del 5,3% con la siguiente distribución: en los sujetos con gripe A; 1 coinfección con VRS A, 1 con adenovirus, 1 con coronavirus y otro caso con bocavirus, entre los sujetos con gripe B confirmada; 2 casos de VRS B de forma

conjunta con gripe y otra coinfección gripe-bocavirus. Al igual que en otros trabajos publicados el VRS fue el copatógeno identificado con más frecuencia. ⁽¹⁹⁰⁾

Enfermedades de base y grupos de riesgo

Es conocido a través de las encuestas epidemiológicas en España que un alto porcentaje de sujetos pertenecientes a grupos de riesgo en los que está indicada la vacunación ^(47,48,49) no reciben la vacunación antigripal en las temporadas epidémicas. En el presente estudio de los 131 niños con gripe 32 (24%) presentaban enfermedades de base en los que se justificaba la vacunación antigripal y ninguno de ellos había sido vacunado en la temporada del estudio.

Escolarización

Se sabe que entre los niños escolarizados la transmisión del virus de la gripe es superior que entre los niños no escolarizados. En el estudio estos datos se confirman, observándose que 103 niños (79%) con gripe confirmada estaban escolarizados frente a 218 (59%) pacientes en el grupo de niños sin gripe ($p < 0.0001$).

Complicaciones

La gripe puede originar complicaciones como las neumonías virales o las bronquiolitis, así como sobreinfecciones bacterianas como las neumonías o la otitis media aguda (OMA) ^(52,188,192). En el estudio, en los niños con gripe confirmada la OMA fue la complicación más frecuente (9%), al igual que en otros estudios publicados ⁽¹⁹¹⁾ donde se llegan a registrar hasta un 25% de otitis secundarias a gripe, aunque en el presente estudio esta complicación no fue estadísticamente significativa comparada con la OMA en los niños sin gripe.

En 26 niños (39%) con gripe A se registraron complicaciones frente a 9 niños (16%) con gripe B ($p < 0.05$), siendo las neumonías bacterianas secundarias y las OMAs las más frecuentemente registradas, probablemente debido a la menor edad de los niños con gripe A.

Hospitalización

En total 14 niños con gripe fueron hospitalizados a lo largo del estudio, 11 lo fueron al inicio del estudio y otros 2 precisaron ingreso tras reconsultar en el hospital. El niño restante precisó ingreso en la unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP). Entre los pacientes hospitalizados con diagnóstico de gripe la edad media fue inferior (31,9 meses) a la de los niños que se asistieron únicamente en el servicio de

urgencias (51,4 meses). En el estudio realizado, de los 11 niños hospitalizados al inicio con gripe confirmada se observó que 7 (64%) eran menores de 5 meses. Al igual que en otras publicaciones predomina la hospitalización entre pacientes en edad comprendida entre los 0-5 años, siendo aquellos niños menores de un año los que tienen las mayores tasas de hospitalización (2-5/1000), cifras comparables a las de los sujetos mayores de 65 años de edad ⁽¹⁹⁾. Existen publicaciones que concuerdan con estos datos, en los que las altas tasas de hospitalizaciones en niños menores de 6 meses justifican la búsqueda de estrategias para proteger a este grupo de niños en los que la vacunación no se puede llevar a cabo por la edad. ^(193,192)

Las tasas de hospitalización en menores de 1 año, superan a las de otros grupos etarios, incluso para la población adulta > 65 años, siendo el mayor grupo de riesgo los sujetos entre 0 y 6 meses de edad ⁽¹⁸⁸⁾. En un estudio realizado en España durante 4 temporadas gripales consecutivas (2000-2004) en el que se analizan las características clínicas de los niños con gripe confirmada se observa que la infección gripal en niños hospitalizados predomina en lactantes con fiebre, signos y síntomas clínicos menos específicos, similares a otras infecciones virales respiratorias, siendo los lactantes menores de 24 meses los que constituyen el grupo de mayor riesgo de hospitalización por virus influenza ⁽¹⁸⁹⁾. Estas tasas de hospitalización referidas a gripe varían ampliamente en relación al período en el que se realice la recogida de muestras, la intensidad de la epidemia y los diferentes métodos diagnósticos empleados. ⁽¹⁸⁹⁾

En relación con la existencia de la patología de base como agravante del proceso gripal, estudios realizados muestran que las tasas de hospitalización por influenza en menores de 1 año son 2,5 veces más altas en los niños con patología de base comparados con los niños sanos, 4,1 veces mayores en los niños entre 1-4 años, 2,2 veces más en los niños entre 5-14 años. ⁽¹⁸⁸⁾

Al analizar la evolución clínica de los niños con gripe positiva y gripe negativa en la visita final del estudio (día 31), no se observaron diferencias significativas en sujetos con gripe confirmada o sin gripe en lo referente a la resolución del cuadro clínico ($p=0.1636$).

Reconsultas

En lo referente al número de reconsultas totales realizadas no se observaron diferencias estadísticamente significativas en niños con gripe positiva y gripe negativa. Sin embargo, en el grupo de niños con gripe confirmada el número de reconsultas fue

superior en pacientes con gripe A frente a aquellos con gripe B con una media de reconsultas de 2,3 veces y 1,4 veces, respectivamente ($p < 0.05$), quizás debido a la menor edad de los niños con gripe A.

Prescripción medicamentosa

En el estudio los niños con gripe confirmada recibieron mayor prescripción medicamentosa que los niños sin gripe ($p = 0.0089$) antes de acudir al hospital, siendo los antipiréticos los fármacos más empleados ($p < 0.05$). Como se ha mencionado antes, en el grupo de niños con gripe confirmada la fiebre fue el principal síntoma clínico y de forma consecuente se observa en el estudio que ese grupo de niños presenta un mayor consumo de antitérmicos en relación con los niños sin gripe ($p < 0.05$). En el resto de medicamentos empleados (antitusivos, antihistamínicos, analgésicos, mucolíticos y antibióticos) no hubo diferencias significativas en ninguna de las circunstancias entre ambos grupos de niños.

Pérdida escolar y pérdida laboral

Las infecciones respiratorias en los niños generan pérdida escolar, con la consiguiente pérdida laboral en muchas ocasiones de los padres y/o tutores de los niños. Hay múltiples estudios que evidencian que la infección gripal tiene un impacto socioeconómico importante ^(19,34), observándose que los niños con gripe tienen un mayor absentismo escolar ($p < 0.0001$) que los niños sin gripe confirmada, además los días de pérdida laboral y la necesidad de ayuda en el domicilio para el cuidado de los menores enfermos son superiores entre aquellos convivientes con infección gripal confirmada ($p < 0.0001$).

De acuerdo a estas publicaciones, cuando comparamos con los resultados del estudio, se observa que el número de niños con pérdida escolar fue superior en los niños con gripe confirmada (72%) que en aquellos con resultado negativo de gripe (57%) ($p < 0.0001$). Sin embargo, la media de días de absentismo escolar entre los niños fue de 6,6 días para los pacientes diagnosticados de gripe y de 6,4 días en los niños sin gripe, no siendo esta diferencia significativa ($p = 0.2983$). Dentro de los niños con gripe el absentismo fue superior en niños con gripe B (81%) frente a los niños con gripe A (63%).

En relación a la pérdida laboral de los padres no hubo diferencias entre ambos grupos. En el grupo de niños con gripe positiva la pérdida laboral se registró en el 30% de los progenitores frente al 29% registrado en el grupo de niños sin gripe ($p = 0.821$).

Tampoco se observó diferencia en la media de días perdidos (4,4 días en el grupo de niños con gripe vs 4,1 días en el grupo de niños gripe negativa).

Gripe y convivientes

Los estudios sobre gripe corroboran que los niños juegan un papel importante en la transmisión de la gripe en los convivientes del domicilio y en la comunidad (19,21,192). En el estudio se observa mayor número de convivientes afectados de clínica respiratoria (ILI) en el grupo de niños con gripe positivo (73 casos, 56%) en comparación con los convivientes de los niños con gripe negativo (146 casos, 40%)($p=0.0015$).

Técnicas diagnósticas

Entre las pruebas diagnósticas empleadas el cultivo viral ha sido clásicamente considerado el Gold-estándar para el diagnóstico de la infección gripal, pero precisa alrededor de 3 a 10 días la confirmación del resultado. Por ello se empezaron a emplear otras técnicas como el cultivo Shell vial, más rápidas y con resultados exactos en 48 horas. Recientemente, la RT-PCR ha remplazado al cultivo viral como Gold-estándar en la detección de gripe, ya que es más sensible, más rápida (1-6 horas) y mejora hasta en un 13% la detección de casos gripales comparando con el cultivo. Los test de diagnóstico rápido son capaces de detectar antígenos gripales diferenciando gripe A y B. Son los más empleados en los servicios de urgencias debido a la rápida disponibilidad de resultado (unos 30 minutos). Tienen una sensibilidad del 10 al 80% y especificidad superior al 90%. El resultado negativo obtenido con estos test rápidos se debe confirmar con el empleo de PCR o cultivo. También se puede diagnosticar la gripe mediante inmunofluorescencia con resultados disponibles en 1-4 horas. Sin embargo los test serológicos para el diagnóstico inicial no son adecuados ya que tienen que pasar al menos de 4 a 6 semanas desde el inicio de la infección para poder detectar anticuerpos en sangre. La PCR tiene mayor sensibilidad y especificidad, estando especialmente indicada en aquellos pacientes hospitalizados o en aquellos de alto riesgo (198).

Estos aspectos son concordantes con los resultados del estudio en el que la RT-PCR fue la técnica que permitió identificar un mayor número de casos de gripe ($n=125$, gripe A 67 y gripe B 58). El cultivo viral detectó 94 casos (46 gripe A y 48 gripe B), mientras que los test de Ag viral solo identificaron 57 casos.

Gastos médicos

Aunque la definición establecida por los CDC como enfermedad pseudogripal (ILI) (fiebre $\geq 37,8$ C Ax, con tos y/o dolor de garganta) tiene una sensibilidad del 65% y una especificidad del 67% ⁽¹⁹⁸⁾, la identificación precoz de la etiología mediante detección de antígeno o pruebas moleculares de la infección viral permite reducir de forma importante la realización de pruebas complementarias, de antibióticos y de hospitalizaciones.

En el estudio realizado entre los niños con gripe, los gastos médicos totales directos generados por la demanda ocasionada (servicios de urgencias, hospitalización, pruebas complementarias, prescripción medicamentosa, etc.) representaron un gasto medio de 425,5 € (mediana 177 €; rango 19-4.288 €) sin observarse diferencias significativas entre los gastos generados por gripe A y gripe B.

Otros estudios corroboran estos resultados, en los que se detectan gastos médicos elevados en niños atendidos en hospitales y que además establecen el aumento de la pérdida laboral de los progenitores ^(199,200). Aun así hay que considerar que estos gastos pueden variar dependiendo del lugar donde se haya realizado el estudio, los parámetros evaluados o el período epidemiológico en el que se realicen los mismos.

Vacunación universal

Llegados a este punto, constituye un tema importante la pregunta sobre la conveniencia o no de la vacunación universal de la gripe en pediatría.

Con el elevado coste que generan los casos pediátricos de gripe se justificaría establecer estudios bien diseñados de coste-beneficio de la vacunación universal en pediatría y reforzar las estrategias alternativas, elevando la cobertura vacunal en la embarazada para la prevención de la gripe en niños menores de 6 meses en los que la vacunación esta contraindicada, dadas las mayores tasas de hospitalización en esta franja de edad.

Para la valoración de la vacunación universal en pediatría hay que plantear las ventajas y desventajas de la misma. Para ello, habría que analizar los factores a favor de la vacunación universal, habiéndose ratificado los siguientes:

1. Los niños son el factor fundamental en la cadena de transmisión de la enfermedad, debido a dos hechos diferenciales a los adultos: la carga viral en secreciones es mucho mayor y dura mas tiempo
2. La incidencia de la gripe es mas alta en los niños que en los adultos, con tasas de ataque >30-50% en prescolares y escolares
3. La tasa de hospitalización por gripe es mas alta en los niños que en los adultos, de forma que en los niños < 2 años la tasa de hospitalización es similar (o superior) a la de los ≥ 65 años; oscilando entre 150-190 casos por 100.000 en < 24 meses y entre 500-1.000 casos por 100.000 en < 12 meses
4. La gripe en niños es motivo de un elevado consumo de recursos: consultas de atención primaria y/o urgencias, hospitalizaciones, gasto farmacéutico y absentismo escolar de los niños y laboral de los padres

En el symposium organizado por la Sociedad Europea de Enfermedades Infecciosas Pediátrica (ESPID) y el grupo científico europeo de gripe (ESWI) se estableció un debate sobre el coste-efectividad de la vacunación anual de gripe en los niños europeos. Basándose en la evidencia científica disponible hasta el momento, los participantes de este evento votaron fuertemente a favor de establecer una vacunación universal en los pacientes pediátricos en Europa, siendo además coste efectivo para la prevención de la salud ⁽⁶⁵⁾. Aunque hay que tener en cuenta que la vacunación antigripal universal en todos los niños en el momento actual en nuestro medio y con las vacunas disponibles plantea algunas dudas sobre la necesidad de incluirla en el calendario vacunal pediátrico, tales como la efectividad limitada de la vacuna en niños menores de dos años y el elevado coste que generaría su implementación ^(36,38,40).

Entre los grupos a favor de establecer una vacunación universal en niños mayores de 6 meses de edad destaca el Central European Vaccination Advisory Group (CEVAG), cuyo objetivo es fomentar el uso eficiente de las vacunas antigripales, haciendo especial mención a aquellos niños mayores de 6 meses de edad, refiriendo que cada país de forma individual tiene que valorar esta pauta universal ⁽⁴²⁾. La Academia Americana de Pediatría y los CDC también están a favor de la práctica rutinaria de vacunación antigripal en época epidémica ^(43,64). La última revisión de la Cochrane respecto a la vacunación de gripe en niños sanos menores de 2 años, concluye que no hay evidencia suficiente para recomendarla de forma

rutinaria, no habiendo diferencias significativas en cuanto a la eficacia de la vacuna tras compararla con placebo en los niños incluidos en este grupo de edad ⁽⁵³⁾.

A pesar de la controversia, existen varios países que tienen incluida la vacunación en su calendario: EEUU, Canadá y en Europa, Finlandia (6 y 35 meses) ⁽⁵¹⁾. A partir de la temporada 2012-2013 Reino Unido ha apostado por la vacunación universal a niños entre 2-17 años, basándose en datos de coste-efectividad propios ⁽⁴⁴⁾. También Austria, Eslovenia y Malta se han agregado a esas campañas de vacunación en los últimos años ⁽³³⁾. En otros países, sin embargo, no está tan clara esa indicación de vacunación universal y en otros muchos las edades para indicar la pauta de vacunación obligatoria varía, o solo incluyen aquellos sujetos con factores de riesgo ⁽¹⁹⁴⁾. Otras publicaciones, aluden que a pesar de haberse realizado múltiples estudios, la evidencia publicada apunta a un interés económico para vacunar a la sociedad contra la gripe, aunque alegan que las diferencias en el diseño de los estudios dificultan la comparación de las diversas estrategias de vacunación considerados, por lo que haría falta más estudios para poder analizar esto. ⁽¹⁹⁵⁾.

Algunas de las publicaciones españolas sobre la vacunación universal de gripe en pediatría ⁽⁶³⁾ tienen como objetivo analizar la efectividad y seguridad de estas vacunas (vacuna inactivada trivalente y la vacuna de virus atenuado adaptado al frío LAIV) para responder a esa pregunta. Tras analizar 9 revisiones sistemáticas publicadas entre los años 2005-2012 concluyen que la vacuna antigripal en pediatría tiene una adecuada relación entre beneficios-costes-riesgos. La eficacia vacunal oscila entre 58%-65%, la efectividad entre el 28% y el 61%. Tanto la eficacia como la efectividad aumentan con la edad y hay escasos estudios para permitir una adecuada evidencia en menores de 2 años, por ello instan a plantear mejores ensayos clínicos sobre vacunas antigripales en niños de 6 a 23 meses de edad. También se plantea la diferencia sobre criterios de recomendación sobre las vacunas antigripales existiendo marcadas diferencias entre las recomendaciones existentes en EEUU y las europeas. Entre las europeas y por cercanía, merece destacar el programa de vacunación del Reino Unido, habiendo establecido desde el año 2013 un programa de vacunación universal a todos los niños con vacuna atenuada.

Hasta el momento y con los datos disponibles en España, el CAV-AEP recomienda la vacunación solo en aquellos sujetos pertenecientes a grupos de riesgo a partir de los 6 meses de edad y en niños sanos (>6 meses) que convivan con pacientes de riesgo, insistiendo en la vacunación en el entorno familiar cuando existan lactantes menores de 6 meses de edad con factores de riesgo y realizan hincapié en la

vacunación antigripal en el personal sanitario ⁽⁴⁷⁾. Por ello, concluyen que la vacunación es una medida preventiva recomendable en la infancia con beneficios para la salud e incluso coste-efectiva ante una estrategia de vacunación universal. Pero ante las dificultades de la implementación sistemática en España y la falta de pruebas en un grupo diana como son los menores de 2 años, reiteran las recomendaciones para grupos de riesgo mientras se esperan resultados de nuevos estudios (sobre todo en menores de 2 años) y la disponibilidad de vacunas más eficaces. ⁽⁶³⁾

En relación al uso de vacunas trivalentes o tetravalentes en programas de vacunación los datos disponibles en EEUU y Europa estiman que aproximadamente en un 50% de las temporadas gripales no hay concordancia en la cepa B circulante y la contenida en la vacuna. De ello se deduce que el uso de vacunas tetravalentes aumentaría la efectividad vacunal.

En las siguientes figuras se puede observar desglosado por temporadas gripales las cepas de gripe B circulantes en Estados Unidos (**Figura 46**) y en Europa (**Figura 47**), observando en diferentes colores la cepa concordante (blanco) y la cepa discordante (negro) con la cepa de gripe B incluida en la vacunación antigripal para cada temporada.

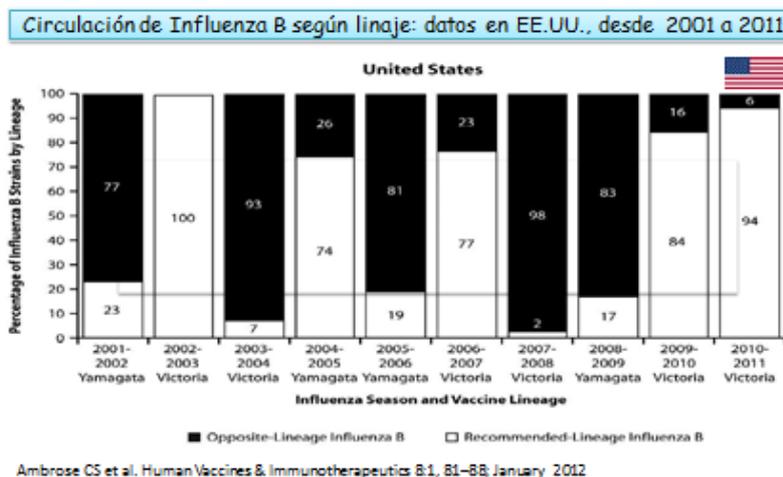


Figura 46. Circulación de gripe B clasificado por linaje, datos EEUU desde 2001-2011. ⁽¹⁹⁶⁾

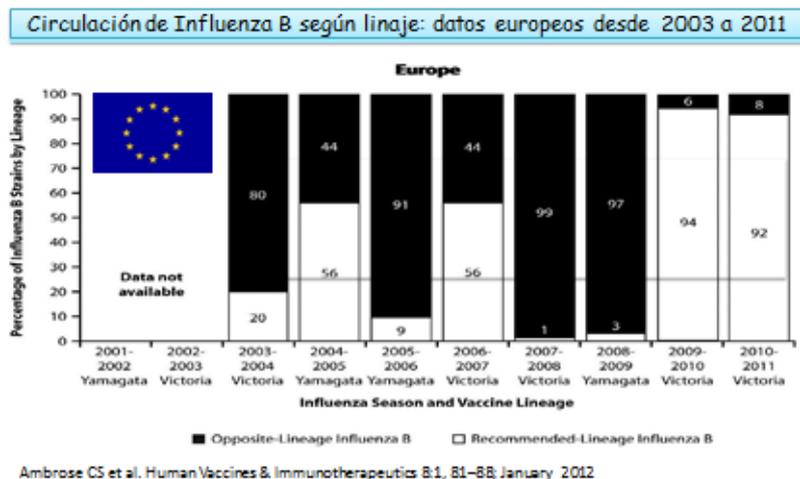


Figura 47. Circulación de gripe B clasificado por linaje, datos Europeos desde 2001-2011

Con los datos observados en los gráficos anteriores se objetiva las diferencias en los registros de los aislamientos de gripe B realizados en cada temporada. Para la temporada del estudio realizado, podemos ver en la **Figura 47** como la cepa vacunal incluida fue Victoria, con un mayor número de aislamientos en Europa para esa temporada de esa misma cepa; con una concordancia cercana al 90% para esa temporada. Esta relación se modifica en cada temporada, por ello la importancia de la inclusión de las dos cepas de gripe B, tanto Victoria como Yamagata, en la vacuna de gripe estacional.

La sustitución de la vacuna antigripal trivalente por la tetravalente, en el período entre 2001-2009, hubiera evitado en EEUU entre de 2.200-970.000 casos de gripe, entre 14 y 8.200 hospitalizaciones y entre 1 y 485 fallecimientos asociados a la propia gripe. ⁽¹⁹⁶⁾

En el estudio llevado a cabo en la temporada 2010-2011, según el informe de gripe en España ⁽²⁶⁾ la mayoría de virus B circulante se asemejaba filogenéticamente a la cepa vacunal B/Brisbane/60/2008 (Linaje Victoria) de la temporada 2010-2011, existiendo una correlación elevada de la vacuna con las cepas circulantes en esta temporada. ⁽²⁶⁾

Los beneficios potenciales de la utilización de las vacunas tetravalentes frente a la gripe serían las siguientes: ^(60, 197)

1. Obtención de protección inmunológica frente al segundo linaje de la gripe B, especialmente beneficioso en aquellas temporadas en las que este linaje

adicional predomina en la población general, lo que determina una mayor efectividad vacunal

2. Como consecuencia de lo anterior, una mayor efectividad vacunal con un menor número de casos, hospitalizaciones y fallecimientos por gripe en la población vacunada
3. Con la vacuna trivalente si se produce falta de homología antigénica, parte de la población vacunada puede infectarse por la cepa no presente en la vacuna (no existe protección cruzada) y percibirse con una escasa eficacia de la vacuna administrada, disminuyendo la percepción global del valor epidemiológico de su empleo. Con las tetravalentes se incrementaría la confianza y la aceptabilidad de la vacuna antigripal entre la población general.

Aunque el empleo de estas vacunas también tiene inconvenientes potenciales:

1. Dificultad de los laboratorios productores para elaborar la misma cantidad de dosis que las producidas de trivalentes en la actualidad
2. El aumento de la carga antigénica en las nuevas vacunas tetravalentes podría dificultar su producción, especialmente en situaciones de pandemia
3. Un incremento en el coste final de las nuevas vacunas tetravalentes de gripe

Por todo ello, en temporadas en las que hay un desajuste entre cepas vacunales y circulantes es probable que la vacuna ofrezca una protección menor. Teniendo en cuenta la carga de enfermedad de la gripe observada en este estudio, la administración a niños menores de 15 años de vacunas que contengan cepas del tipo A y de los linajes del tipo B podría contribuir a reducir la carga global de enfermedad. Dada la dificultad de predecir qué cepas virales van a estar involucradas en las temporadas de gripe futuras, el uso de vacunas tetravalentes, que protegen de cepas de tipo B de ambos linajes además de proteger de cepas de tipo A, proporcionaría la protección más amplia posible.

Conclusiones

6 CONCLUSIONES

- El virus de la gripe fue el más frecuentemente aislado en el estudio. El porcentaje de niños con gripe confirmada entre los niños incluidos en el estudio fue del 26%. En un porcentaje importante de casos (45%) el estudio virológico fue negativo
- Los niños con gripe (+) tuvieron una edad media superior (49,7 meses) en comparación a los niños con gripe (-) (27 meses) ($p < 0.0001$). En el grupo de niños con gripe (+), la edad media de los niños con gripe B fue superior (69,7 meses) a la de los niños con gripe A (29,7 meses) ($p < 0.0001$)
- La fiebre fue el síntoma principal entre los niños con gripe (83%) ($p < 0.0001$). La cefalea, las mialgias y el dolor de garganta también fueron más frecuentes en este grupo de niños en comparación con el grupo de niños gripe (-) ($p < 0.05$)
- Ningún niño con gripe (+) había recibido vacunación antigripal en la temporada del estudio 2010-2011, a pesar de existir un 23% de niños con factores de riesgo
- La complicación más frecuente entre los niños con gripe (+) fue la otitis media aguda. El porcentaje de complicaciones fue superior en los niños con gripe A (39%) frente a los niños con gripe B (16%) ($p 0.019$)
- La infección respiratoria en la edad pediátrica ocasiona una alta tasa de reconsultas. El 86% de los niños del estudio reconsultaron en el curso evolutivo del proceso respiratorio
- No hubo diferencias significativas en el número de hospitalizaciones entre los niños con gripe (+) y gripe (-). En el grupo de niños con gripe (+) el 64% de los ingresados fueron menores de 6 meses
- El 99% de los niños del estudio recibieron medicación. En los niños con gripe (+) se prescribió más medicación que en el grupo de niños con gripe (-) ($p < 0.05$), siendo los antipiréticos los fármacos más empleados
- Se observó una tasa de coinfección viral de 5,3%, siendo en el grupo de niños con gripe (+) el VRS el agente más frecuentemente aislado.
- La media del coste médico directo total de los casos de gripe (+) fue de 425,50 €, con una mediana de 177€ (rango: 19- 4288 €). El gasto medio de hospitalización ascendió a 1646,73€ (142,71-3842,37 €) y el gasto medio de asistencia al servicio de urgencias fue de 142,71€ (142,7-428,13 €). Entre los niños con gripe positiva no hubo diferencias significativas entre los niños con gripe A y gripe B
- El absentismo escolar (guardería y/o colegio) fue superior en los niños con gripe (+) frente al grupo de niños con gripe (-) (72% vs 57%) ($p < 0.0001$)

- El absentismo laboral de los progenitores fue globalmente del 30% sin diferencias entre el grupo de niños con gripe y sin gripe ($p= 0.821$)
- El porcentaje de convivientes domésticos que presentaban síntomas de ILI fue mayor en el grupo de niños con gripe que en el grupo de niños sin gripe ($p <0.05$), lo que puede indicar que el virus de la gripe se propaga con mayor facilidad entre los contactos del hogar
- La implicación de la gripe como agente etiológico en las infecciones respiratorias en la infancia y el elevado coste económico que generan los casos de gripe pediátricos justifican establecer estudios bien diseñados de costo-beneficio de la vacunación universal en pediatría y la implementación progresiva de las vacunas tetravalentes

Bibliografía

7 BIBLIOGRAFÍA

1. Navarro-Marí JM, Palacios del Valle E, Pérez-Ruiz M, De la Rosa M. The impact of influenza viruses on hospitalizations in infants younger than two years old during epidemics of respiratory syncytial virus infection. *Clin Microbiol Infect* 2003; 9:959-963
2. Navarro-Marí JM, Pérez Ruiz M. Virus respiratorios: viejos y nuevos virus. Revisión de métodos diagnósticos. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2007;25(3): 60-65
3. López-Medrano F, Aguado JM. Virus respiratorios: los más frecuentes, los más olvidados. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2008;26(2): 67-8
4. Hustedt JW, Vazquez M. The changing Face of Pediatric respiratory tract Infections: how human metapneumovirus and human bocavirus fit into the overall etiology of respiratory tract infections in young children. *Yale J Biol Med* 2010; 83(4): 193-200
5. Schulert GS, Lu Z, Wingo T, Tang Y-W, Saville BR, Hain PD. Role of respiratory viral panel in the clinical management of pediatric inpatients. *Pediatr Infec Dis J* 2013;32: 467-472
6. Nair H, Brooks WA, Roca A, Berkley JA, Madhi SA, Simmerman JM, et al. Global burden of respiratory infections due to seasonal influenza in young children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2011;378:1917-1930
7. Kett JC, Loharikar A. Influenza and Parainfluenza. *Pediatr Rev* 2009;30:326
8. Wang Q, Cheng F, Lu M, Tian X, Ma J. Crystal structure of unliganded influenza B virus hemagglutinin. *J Virol* 2008; 82: 3011-3020
9. Matsuzaki Y, Sugawara K, Takashita E, Muraki Y, Hongo S, Katsushima N, et al. Genetic diversity of influenza B virus: The frequent reassortment and cocirculation of the genetically distinct reassortant viruses in a community. *J Med Virol* 2004;74:132-140
10. Asociación Española de Vacunología (AEV). Conferencia de consenso sobre gripe. Junio 2005. Disponible en: <https://www.fisterra.com/ayuda-en-consulta/vacunas/pdf/ConsensoGripeAEV.pdf>
11. Longo, Fauci, Kasper, Hauser, Jameson, Loscalzo. En Harrison: Principios de Medicina Interna. 18º Edición. Mc GrawHill
12. Kliegman, Behrman, Jenson, Stanton. En Nelson Tratado de Pediatría. 18ª Edición. Elsevier Saunders
13. Dominguez A, Alonso J, Astray J, Baricot M, Cantón R, Castilla J, et al. Factores de riesgo de hospitalización por gripe (H1N1) 2009 y efectividad de intervenciones

- farmacológicas y no farmacológicas en su prevención. Estudio de casos y controles. *Rev Esp Salud Pública* 2011;85:3-15
14. Russell CJ, Webster RG. Department of infectious diseases of St. Jude Children's Research Hospital. The genesis of a pandemic influenza virus. Disponible en: [http://www.cell.com/cell/pdf/S0092-8674\(05\)01094-9.pdf](http://www.cell.com/cell/pdf/S0092-8674(05)01094-9.pdf)
 15. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Swine Influenza A (H1N1) Infection in two children-Southern California, March, April 2009. *MMRW* 2009;58(15):400-402
 16. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Update: Swine influenza A(H1N1) infections-California and Texas, April 2009. *MMRW* 2009;58(16):435-437
 17. Sullivan SJ, Jacobson RM, Dowdle WR, Poland GA. 2009 H1N1 Influenza. *Mayo Clin Proc J* 2010;85(1):64-76
 18. Mtasuzaki Y, Katsushima N, Nagai Y, Shoji M, Itagaki T, Sakamoto M, et al. Clinical features of influenza C virus infection in children. *J Infect Dis* 2006;193:1229-1235
 19. Muñoz FM. The impact of influenza in children. *Semin Pediatr Infec Dis* 2002;13 (2): 72-78
 20. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). A weekly Influenza Surveillance Report Prepared by the Influenza division. Week 20 ending May 21, 2016. Disponible en: Http://www.cdc.gov/flu/weekly/pdf/external_F1620.pdf.
 21. Mac Intyre CR, Ridda I, Seale H, Gao Z, Ratnamohan VM, Donovan L, et al. Respiratory viruses transmission from children to adults within a household. *Vaccine* 2012;30:3009-3014
 22. Neuzil KM, Melen BG, Wright PF, Mitchel EF, Griffin MR. The effect of influenza on hospitalizations, outpatient visits and courses of antibiotics in children. *N Engl J Med* 2000;342:225-231
 23. Izurieta HS, Thompson WW, Kramarz P, Davis RL, DeStefano F, Black S, et al. Influenza and the rates of hospitalization for respiratory disease among infants and young children. *N Engl J Med* 2000; 342:232-239
 24. Punpanich W, Chotpitayasunondh T. A Review on the clinical spectrum and natural history of human influenza. *Int J Infect Dis* 2012; (16): e714-e723
 25. Osakidetza. Informes de vigilancia de los médicos vigía de la Comunidad Autónoma del País Vasco. Temporada epidémica 2010-2011. Disponible en: http://www.osakidetza.euskadi.eus/r85-ckgrip07/es/contenidos/informacion/gripe_vigilancia/es_gripe/gripe_vigilancia.html
 26. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Informe de la vigilancia de la gripe en España temporada 2010-2011 (semanas 40/2010-

- 20/2011). Disponible en:
http://vgripe.isciii.es/gripe/documentos/20102011/InformesAnuales/Informe_GRIPE_Temporada_2010-11_07092011.pdf
27. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Informe de la vigilancia de la gripe en España temporada 2011-2012 (semanas 40/2011-20/2012). Area de vigilancia de salud pública. Madrid. Disponible en:
http://vgripe.isciii.es/gripe/documentos/20112012/InformesAnuales/Informe_GRIPE_Temporada_2011-12_v.3septiembre2012.pdf
28. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Informe de vigilancia de la gripe en España temporada 2014-2015 (Desde la semana 40/2014 hasta la semana 20/2015). Madrid. Disponible en:
http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/pdf_2015/Informe_Vigilancia_GRIPE_2014-2015_vf_29092015.pdf
29. Osakidetza. Vigilancia de la Gripe en la CAPV. Semana 18/2016. Temporada 2015-2016. Disponible en: http://www.osakidetza.euskadi.eus/r85-ckgrip07/es/contenidos/informacion/gripe_vigilancia/es_gripe/gripe_vigilancia.html
30. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Informe de vigilancia de la Gripe en España. Temporada 2015-2016 (Desde la semana 40/2015 hasta la semana 20/2016). Disponible en:
http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/pdf_2016/Informe_Vigilancia_GRIPE_2015-2016_v28072016.pdf
31. Galindo-Fraga A, Ortiz-Hernández AA, Ramírez-Venegas A, Vázquez RV, Moreno-Espinosa S, Llamosas Gallardo B, et al. Clinical characteristics and outcomes of influenza and other influenza-like illnesses in Mexico City. *Int J Infect Dis* 2013; 7: e510-e517
32. Silvenninen H, Peltola V, Lehtinen P, Vainionpää R, Heikkinen T. Clinical presentation of influenza in unselected children treated as outpatients. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28:372-375
33. Aristegui Fernández J. Gripe en Pediatría. *Pediatr Integral* 2015; XIX (10) 694-701
34. Principi N, Esposito S, Gasparini R, Marchisio P, Crovari P, for the Flu-Flu study group. Burden of Influenza in healthy children and their households. *Arch Dis Child* 2004;89:1002-1007
35. Ninove L, Daniel L, Gallou J, Cougard PA, Charpentier A, Viard L, et al. Fatal case of Reye's syndrome associated with H3N2 influenza virus infection and salicylate intake in a 12-year-old patient. *Clin Microbiol Infect* 2011;17:95-97

36. Asociación Española de Pediatría (AEP). Vacunación en la infancia y adolescencia frente a la gripe estacional. Recomendaciones para la campaña 2010-2011. Comité Asesor de Vacunas de la AEP. Disponible en: www.vacunasaep.org.
37. Asociación Española de Pediatría (AEP). Vacunas en Pediatría. Manual de la AEP 2012. Comité asesor de vacunas de la AEP. Disponible en: www.vacunasaep.org
38. Ambrose CS, Wu X, Knuf M, Wutzler P. The efficacy of intranasal live attenuated influenza vaccine in children 2 through 17 years of age: A meta-analysis of 8 randomized controlled studies. *Vaccine* 2012;30: 886-892
39. Wong SS, Webby RJ. Traditional and new influenza vaccines. *Clin Microbiol Rev.* 2013; 26:476-492
40. Rhorer J, Ambrose CS, Dickinson S, Hamilton H, Oleka NA, Malinoski FJ, et al. Efficacy of live attenuated influenza vaccine in children: A meta-analysis of nine randomized clinical trials. *Vaccine* 2009; 27: 1101-1110
41. WHO. Recommended viruses for influenza vaccines for use in the 2010-2011 northern hemisphere influenza season. Disponible en: http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/2010_11north/en/
42. Usonis V, Anca I, Andre F, Chlibek R, Ivaskeviciene I, Mangarov A, et al. Central European Vaccination Advisory Group (CEVAG) Guidance statement on recommendations for influenza vaccination in children. *BMC Infect Dis* 2010;10:168. Doi:10.1186/1471-2334-10-168
43. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention and control of influenza with vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)-United states, 2012-2013 Influenza season. *MMRW* 2012; 61: 613-618
44. Moreno-Pérez D, Arístegui Fernández J, Ruiz-Contreras J, Álvarez García FJ, Merino Moína M, González-Hachero J, et al. Vacunación en la infancia y adolescencia frente a la gripe estacional. Recomendaciones para la campaña 2011-2012. Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría. *An Pediatr* 2012; 76:44.e1-5
45. Asociación Española de Pediatría (AEP). Vacunación en la infancia y adolescencia frente a la gripe estacional. Recomendaciones de vacunación frente a la gripe 2012-2013. Comité Asesor de Vacunas de la AEP. Disponible en: www.vacunasaep.org
46. Asociación Española de Pediatría (AEP). Vacunación frente a la gripe estacional en la infancia y adolescencia. Recomendaciones del Comité Asesor de Vacunas de la AEP para la campaña 2013-2014. Disponible en: www.vacunasaep.org

47. Moreno-Pérez D, Álvarez García FJ, Arístegui Fernández J, Merino Moína M, Ruiz-Contreras J, Cilleruelo Ortega MJ, et al. Vacunación frente a la gripe estacional en la infancia y adolescencia. Recomendaciones del Comité Asesor de Vacunas de la AEP para la campaña 2014-2015. *Vacunas* 2014; 15: 87-95
48. Recomendaciones de vacunación antigripal CCAA Aragón. Disponible en: http://www.aragon.es/DepartamentosOrganismosPublicos/Departamentos/SanidadBienestarSocialFamilia/AreasTematicas/SanidadProfesionales/SaludPublica/ProgramasSalud/ci.mas_completo_01_Programa_de_Vacunaciones.detalleDepartamento#section11
49. Asociación Española de Pediatría. Recomendaciones del Comité Asesor de Vacunas de la AEP para la campaña 2016-2017. Disponible en: http://vacunasaep.org/sites/vacunasaep.org/files/gripe_cav-aep_2016-17_-_29nov.pdf
50. Asociación Española de Pediatría. Capítulo 26. Gripe. Manual de vacunas en línea de la AEP. Actualización diciembre 2016. Comité Asesor de Vacunas de la AEP. Disponible en: <http://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-26>
51. Bernaola E. Por qué vacunar a los niños frente a la gripe. Vacunación en los grupos de riesgo vs. vacunación universal. *Rev Esp Quimioter* 2009;22 (1):15-17
52. Tsoia MN, Longotheni I, Papadopoulos NG, Mavrikou M, Spyridis NP, Drossatou P, Kafetzis D, Konstantopoulos A. Impact of Influenza infection in healthy children examined as outpatients and their families. *Vaccine* 2006; 24: 5970-5976
53. Jefferson T, Rivetti A, Di Pietrantonij C, Demicheli V, Ferroni E. Vaccines for preventing influenza in healthy children. Cochrane database of systematic reviews 2012, Issue 8. Art. Disponible en: http://www.cochrane.org/CD004879/ARI_vaccines-for-preventing-influenza-in-healthy-children
54. Cates CJ, Jefferson T, Rowe BH. Vaccines for preventing influenza in people with asthma *Cochrane Database Sys Rev* 2008, Issue 2. Art No:CD000364. DOI: 10.1002/14651858.CD000364.pub3.
55. Poole P, Chacko EE, Wood-Baker R, Cates CJ. Influenza vaccine for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Sys Rev* 2006, Issue 1. Art No: CD002733. DOI: 10.1002/14651858.CD002733.pub2.
56. Goosen GM, Kremer LCM, Van de Wetering MD. Influenza vaccination in children being treated with chemotherapy for cancer. *Cochrane Database Sys Rev* 2009. Issue 2. Art. No: CD006484. DOI 10.1002/14651858.pub2.

57. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Influenza Antiviral Medications: a summary for clinicians 2011-2012. Disponible en: <http://www.cdc.gov/flu/professionals/antivirals/summary-clinicians.htm>
58. Murray DL. Benefit of maternal Influenza vaccination to young infants. *AAP Grand Rounds* 2011;25 (1): 4
59. Principi N, Senatore L, Esposito S. Protection of young children from influenza through universal vaccination, *Hum Vaccin Immunother* 2015; 11: 2350-2358
60. Reed C, Meltzer MI, Finelli L, Fiore A. Public health impact of including two lineages of influenza B in a quadrivalent seasonal influenza vaccine. *Vaccine* 2012; 30: 1993-1998
61. NIAID. Tecnologías para nuevas vacunas de gripe. Disponible en: <http://www.niaid.nih.gov/topics/Flu/Research/vaccineResearch/Pages/Technologies.aspx#universal>
62. Saadeh-Navarro E, Garza-González E, Salazar-Montalvo RG, Rodríguez-López JM, Mendoza-Flores L, Camacho-Ortiz A. Association between early influenza vaccination and the reduction of influenza-like síndromes in health care providers. *Am J Infect Control* 2016; 44: 250-252
63. González de Dios J, Rodrigo Gonzalo de Liria C, Piedra PA, Corretger Rauet JM, Moreno-Pérez D. Vacunación antigripal universal en pediatría, ¿sí o no?. *An Pediatr (Barc)*. 2013; 79: 261.e1-261.e11
64. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) reaffirms recommendation for annual influenza vaccination. 25 abril de 2015. Disponible en: <https://www.cdc.gov/media/releases/2015/s0226-acip.html>
65. Kobbe R. The ESPID/ESWI Joint Symposium. A strong vote for universal influenza vaccination in children in Europe. *Vaccine* 2015; 33: 6967-6969
66. Green Book. Influenza: the green book, chapter 19. August 2015. Disponible en: <https://www.gov.uk/government/publications/influenza-the-green-book.chapter-19>
67. Gil A. Estrategia vacunal para la prevención de la gripe. *Rev Esp Quimioter* 2009;22 (1):10-14
68. Sugaya N, Mitamura K, Yamazaki M, Tamura D, et al. Lower clinical effectiveness of oseltamivir against influenza B contrasted with influenza A infection in children. *Clin Infect Dis* 2007;44:197-202
69. Kimberlin DW, Shalabi M, Abzug MJ, Lang L, Jacobs RF, Storch G, et al. Safety of oseltamivir compared with adamantanes in children less than 12 months of age. *Pediatr Infect Dis J* 2010; 29:195-198

70. Ikematsu H, Kawai N. Laninamivir octanoate: a new lon-acting neuraminidase inhibitor for the treatment of influenza. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2011;9:851-857
71. Hernandez JE, Adiga R, Armstrong R, Bazan J, Bonilla H, Bradley J, et al. Clinical experience in adults and children treated with intravenous peramivir for 2009 influenza A (H1N1) under emergency IND program in the United States. *Clin Infect Dis* 2011; 52(6):695-706
72. Up to date. Seasonal influenza in children: prevention and treatment with antiviral drugs. Disponible en: www.uptodate.com. This topic last updated: sep 23, 2013
73. Up to date. Seasonal influenza in children: Prevention and treatment with antiviral drugs. This topic last updated Feb 23, 2017. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/seasonal-influenza-in-children-prevention-and-treatment-with-antiviral-drugs>
74. Fiore AE, Fry A, Shay D, Gubareva L, Bresee JS, Uyeki TM. Antiviral agents for the treatment and chemoprophylaxis of influenza. *MMRW* 2011;6(1). Disponible en: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr6001a1.htm>
75. Up to date. Antiviral drugs for the prevention and treatment of seasonal influenza in children. www.uptodate.com Last revision september 2011
76. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Influenza antiviral medications: Summary for clinicians. Current for the 2012-2013 influenza season. Disponible en: <http://www.cdc.gov/flu/professionals/antivirals/summary-clinicians.htm>
77. Mathie RT, Frye J, Fisher P. Homeopathic Oscillocoquinum® for preventing and treating influenza and influenza-like illness (Review). Cochrane database of systematic reviews 2012, Issue 12
78. American Academy of Pediatrics (AAP). Committee on infectious diseases. Recommendations for prevention and control of influenza in children, 2011-2012. *Pediatrics* 2011;128:813-825
79. Asociación Española de Pediatría (AEP). Virus respiratorio sincitial. Protocolos de la Asociación Española de Pediatría. Disponible en: www.aeped.es/protocolos.
80. Pickering L, Baker C, Long S, McMillan J. Red Book, enfermedades infecciosas en pediatría. Informe del Comité de Enfermedades Infecciosas de la American Academy of Pediatrics. 27ª edición
81. Ruiz Contreras J. Asociación Española de Vacunología (AEV). Vacuna contra el virus respiratorio sincitial (VRS). Octubre 2004. Disponible en: <http://www.vacunas.org/vacuna-contra-el-virus-respiratorio-sincitial-vrs/>
82. McCarthy CA, Breese Hall C. Respiratory Syncytial Virus: Concerns and control. *Pediatr Rev* 2003;24:301-309

83. Psarras S, Papadopoulos NG and Johnston SL. Pathogenesis of respiratory syncytial virus bronchiolitis-related wheezing. *Pediatr Respir Rev* 2004; 5: S179-S184
84. Meyer G, Deplanche M, Schelcher F. Human and bovine respiratory syncytial virus vaccine research and development. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis* 2008;31:191-225
85. Darville T, Yamauchi T. Respiratory Syncytial Virus. *Pediatr Rev* 1998;19;55-61
86. Jafri HS, Wu X, Makari D, Henrickson KJ. Distribution of respiratory syncytial virus subtypes A and B among infants presenting to the emergency department with lower respiratory tract infection or apnea. *Pediatr Infect Dis J* 2013; 32: 335-340
87. Rodriguez WJ. Respiratory syncytial virus infections in infants. *Sem Pediatr Infect Dis* 1999;10:161-168
88. Figueras Aloy J, Carbonell Estrany X y Comité de Estándares de la Sociedad Española de Neonatología. Recomendaciones de uso de palivizumab para la prevención de la infección por virus respiratorio sincitial en prematuros de 32¹ a 35⁰ semanas de gestación. *An Pediatr (Barc)* 2010; 73(2): 98.e1-98.e4
89. Simoes EAF, Carbonell-Estrany X, Rieger CHL, Mitchell I, Fredrick L, Groothuis JR, on behalf of the Palivizumab Long-Term Respiratory Outcomes Study Group. The effect of respiratory syncytial virus on subsequent recurrent wheezing in atopic and nonatopic children. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:256-262
90. Ochoa Sangrador C, González de Dios J y Grupo de revisión del proyecto aBREVIADo BRonquiolitis-Estudio de Variabilidad, Idoneidad y Adecuación. Conferencia de consenso sobre bronquiolitis aguda (II): Epidemiología de la bronquiolitis aguda. Revisión de la evidencia científica. *An Pediatr (Barc)* 2010; 72(3):222.e1-222.e26
91. Diez J, Planelles V. Vacuna frente al virus respiratorio sincitial. *An Pediatr Contin* 2011; 9(1):64-68
92. Harada Y, Kinoshita F, Yoshida IM, Minh LN, Suzuki M, Morimoto K, et al. Does respiratory virus coinfection increase the clinical severity of acute respiratory infection among children infected with respiratory syncytial virus?. *Pediatr Infect Dis J* 2013;32:441-445
93. Ochoa Sangrador C, González de Dios J y Grupo de revisión del proyecto aBREVIADo BRonquiolitis-Estudio de Variabilidad, Idoneidad y Adecuación. Conferencia de consenso sobre bronquiolitis aguda (II): Prevención de la bronquiolitis aguda. Revisión de la evidencia científica. *An Pediatr (Barc)* 2010; 72(5):353.e1-353.e26

94. Boivin G, Caouette G, Frenette L, Carbonneau J, Ouakki M, De Serres G. Human respiratory syncytial virus and other viral infections in infants receiving palivizumab. *J Clin Virol* 2008;42:52-57
95. Figueras Aloy J, Quero J y Comité de Estándares de la Sociedad Española de Neonatología. Recomendaciones para la prevención de la infección por virus respiratorio sincitial. *An Pediatr (Barc)* 2005;63:357-362
96. Ochoa Sangrador C, González de Dios J y Grupo de revisión del proyecto aBREVIADo BRonquiolitis-Estudio de Variabilidad, Idoneidad y Adecuación. Conferencia de consenso sobre bronquiolitis aguda (IV): Tratamiento de la bronquiolitis aguda. Revisión de la evidencia científica. *An Pediatr (Barc)* 2010;72(4):285.e1-285.e42
97. Gadomski AM, Brower M. Broncodilatadores para la bronquiolitis. (Revisión Cochrane traducida) *Cochrane database of systematic reviews* 2010; 12. Art. No.: CD001266.
98. Plint AC, Johnson DW, Patel DH, et al. Epinephrine and dexamethasone in children with bronchiolitis. *N Engl Med* 2009;360:2079-2089
99. Fernandes R, Bialy L, Vandermeer B, Tjosvold L, Plint A, Patel H, et al. Glucocorticoides en lactantes y niños pequeños con bronquiolitis aguda viral. (Revisión Cochrane traducida). *Cochrane database of systematic Reviews*. 2010 Issue 10. Art. No: CD004878.
100. Ramilo O, Mejías A. Novedades en el tratamiento de la bronquiolitis: Perspectivas en el 2013. *An Pediatr (Barc)*. 2013;78(4):205-207
101. Umoren R, Odey F, Meremikwu M. Inhalación de vapor u oxígeno humidificado para la bronquiolitis aguda en niños de hasta 3 años de edad (Revisión de la Cochrane traducida). *Cochrane database of systematic Reviews* 2011 Issue 1 Art. No: CD 006435
102. Florin TA, Plint AC, Zorc JJ. Viral bronchiolitis. *Lancet* 2017;389:211–24
103. Meissner HC. Viral bronchiolitis in children. *N Engl J Med* 2016;374:62-72
104. Munoz FM, Edwards MS, Mallory GB, Torchia MM. Parainfluenza viruses in children Last updated: Jan 14, 2015. Up to date. Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/parainfluenza-viruses-in-children>
105. Página web de la Escuela de Medicina de la universidad de Carolina del Sur. Disponible en: <http://pathmicro.med.sc.edu/spanish-virology/spanish-chapter16.htm>
106. Malhotra A, Krilov LR. Viral croup. *Pediatr Rev* 2001;22;5-12
107. Caroline Breese Hall, MD. Respiratory syncytial virus and parainfluenza virus. *N Engl J Med*. 2001;344:1917-1928

108. Billaud G, Morfin F, Vabret A, Boucher A, Gillet Y, Crassard N, et al. Human parainfluenza virus type 4 infections: A report of 20 cases from 1998 to 2002. *J Clin Virol* 2005;34:48-51
109. Cobeli Kett J, Loharikar A. Influenza and parainfluenza. *Pediatr Rev* 2009;30:326-327
110. Ren L, Gonzalez R, Xie Z, Xiong Z, Liu Z, Xiang Z, et al. Human parainfluenza virus type 4 infection in Chinese children with lower respiratory tract infections: A comparison study. *J Clin Virol* 2011;51:209-212
111. García García MI, Aguilar Ruiz J, Echverría Mayo JE, Calvo Rey C, Pinto Fuentes I, Ordobás Gabin M, et al. Infecciones por el virus parainfluenza tipo 4. *An Esp Pediatr* 2002;57(2):116-120
112. Virus respiratorios (imágenes). Disponible en: <http://microbiologia.puntodesparche.com/2012/04/virus-respiratorios.html>
113. Up to date. Epidemiology and clinical manifestations of adenovirus infection. Last review September 2011. Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-clinical-manifestations-of-adenovirus-infection>
114. Ortiz de Lejarazu R, Eiros JM, García-Loygorri MC. Gripe y otras viriasis. *Medicine* 2010;10(58):3958-3967
115. Bhumbra N, Wroblewski ME. Adenovirus. *Pediatr Rev* 2010;31:173-174
116. Langley JM. Adenoviruses. *Pediatr Rev* 2005;26:244-249
117. Edwards KM, Thompson J, Paolini J, Wright PF. Adenovirus infection in young children. *Pediatrics* 1985;76:420-424.
118. Flomenberg P. Adenovirus infections. *Medicine* 2009;37(12): 676-678
119. Up to date. Diagnosis and treatment of adenovirus infection. Last review enero 2012. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/diagnosis-treatment-and-prevention-of-adenovirus-infection>
120. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Adenoviruses. Disponible en: <http://www.cdc.gov/adenovirus/hcp/index.html>
121. Sircar S, Keyvani-Amineh H, Weber JM. Inhibition of adenovirus infection with protease inhibitors. *Antiviral Res* 1996;30:147-153
122. Imágen de la estructura del Adenovirus. Disponible en: <http://microbiologia.puntodesparche.com/2012/04/virus-respiratorios.html>
123. Up to date. Epidemiology, clinical manifestations and pathogenesis of rhinovirus infections. Last revision September 2011. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/diagnosis-treatment-and-prevention-of-adenovirus-infection>

124. Up to date. Epidemiology and clinical manifestations of rhinovirus infections in children. Last revision September 2011. Disponible en:
<http://cursoenarm.net/UPTODATE/contents/mobipreview.htm?33/32/34319?source=see link>
125. Estructura del Rinovirus. Disponible en:
<http://www.biblioteca.org.ar/Libros/hipertextos%20de%20biologia/virus.htm>
126. Ruuskanen O, Waris M, Ramilo O. New aspects on human rhinovirus infections. *Pediatr Infect Dis J* 2013;32:553-555
127. Jacobs SE, Lamson DM, St. George K, Walsh TJ. Human Rhinoviruses. *Clin Microbiol Rev* 2013;26:135-162
128. Proud D. Role of Rhinovirus infection in asthma. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2011;29: 201-208
129. Kaida A, Kubo H, Takakura KI, Togawa M, Shiomi M, Kohdera U, et al. Molecular epidemiology of human rhinovirus C in Patients with acute respiratory tract infections in Osaka, Japan. *Jpn J Infect Dis* 2011;64:488-492
130. Peltola V, Waris M, Osterback R, Susi P, Hyypiä T, Ruuskanen O. Clinical effects of rhinovirus infections. *J Clinical Virol* 2008;43:411-414
131. García-García ML, Calvo C, Pozo F, Ambrona Villadangos P, Pérez-Breña P, Casas I. Spectrum of respiratory viruses in children with community-acquired pneumonia. *Pediatr Infect Dis J* 2012;31:808-813
132. Galindo-Fraga A, Ortiz-Hernández AA, Ramírez-Venegas A, Valdez Vázquez R, Moreno-Espinosa S, Llamosas-Gallardo B, et al. Clinical characteristics and outcomes of influenza and other influenza-like illnesses in Mexico City. *Int J Infect Dis* 2013; 17(7) e510-e517
133. Portnoy B, Eckert HL, Salvatore MA. Rhinovirus infection in children with acute lower respiratory disease: Evidence against etiological importance. *Pediatrics* 1965;35:899-905
134. Sun H, Sun Q, Jiang W, Chen Z, Huang L, Wang M, et al. Prevalence of rhinovirus in wheezing children: a comparison with respiratory syncytial virus wheezing. *Braz Infect Dis* 2016;20:179-183
135. Schoop R, Klein P, Suter A, Johnston SL. Echinacea in the prevention of induced rhinovirus colds: a meta-analysis. *Clin Ther* 2006;2:174-83
136. Savolainen-Kopra C, Korpela T, Simonen-Tikka ML, Amiryousefi A, Ziegler T, Roivainen M, et al. Single treatment with ethanol hand rub is ineffective against human rhinovirus-hand washing with soap and water removes the virus efficiently. *Med Virol* 2012;84(3):543-547

137. Calvo Rey C, García García ML, Casas Flecha I, Sánchez Mateos MF, Rodrigo García G, De Cea Crespo JM, et al. Papel del rinovirus en las infecciones respiratorias en niños hospitalizados. *An Pediatr (Barc)* 2006;65(3):205-210
138. Leonor Jofré M. Virus respiratorios emergentes. *Neumol Pediatr* 2001;2(3):130-134
139. 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(3):213-218
140. Ulloa-Gutierrez R. Metapneumovirus humano: un nuevo agente en el diagnóstico diferencial de la infección respiratoria. *An Pediatr (Barc)* 2003;59(2):129-130
141. Xepapadaki P, Psarras S, Bossios A, Tsofia M, Gourgiotis D, Liapi-Adamidou G, et al. Human metapneumovirus as a causative agent of acute bronchiolitis in infants. *J Clin Virol* 2004;30:267-270
142. Panda S, Kumar Mohakud N, Pena L, Kumar S. Human metapneumovirus: a review of an important respiratory pathogen. *Inter J Infect Dis* 2014;25:45-52
143. Li J, Wang Z, Gonzalez R, Xiao Y, Zhou H, Zhang J, et al. Prevalence of human metapneumovirus in adults with acute respiratory tract infection in Beijing, China. *J Infect* 2012;64:96-103
144. Aberle JH, Aberle SW, Redlberger-Fritz M, Sandhofer MJ, Popow-Kraupp T. Human metapneumovirus subgroup changes and seasonality during epidemics. *Pediatr Infect Dis J* 2010;29:1016-1018
145. Up to date. Human metapneumovirus infections. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/human-metapneumovirus-infections>
146. Williams JV, Harris PA, Tollefson SJ, Halburnt-Rush LL, Pingsterhaus JM, Edwards KM, et al. Human metapneumovirus and lower respiratory tract disease in otherwise healthy infants and children. *N Engl J Med* 2004;350(5):443-450
147. Sarasini A, Percivalle E, Rovida F, Campanini G, Genini E, Torsellini M, et al. Detection and pathogenicity of human metapneumovirus respiratory infection in pediatric Italian patients during a winter–spring season. *J Clin Virol* 2006;35:59-68
148. Reina J, Ferrés F, Mena A, Figuerola J, Alcoceba E. Características clínicas y epidemiológicas de las infecciones respiratorias causadas por el metapneumovirus humano en pacientes pediátricos. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2008;26(2):72-76
149. Mazzoncini JP, Crowell CB, Kang CS. Human metapneumovirus: An emerging respiratory pathogen. *J Emer Med* 2010;38:456-459
150. García-García ML, Calvo C, Martín F, Pérez-Breña P, Acosta B, Casas I. Human metapneumovirus infections in hospitalized infants in Spain. *Arch Dis Child* 2006;91:290-295

151. Vicente D, Cilla G, Montes M, Pérez-Trallero E. Human metapneumovirus and community-acquired respiratory illness in children. *Emerg Infect Dis* 2003;41:2987-2991
152. McIntosh K and McAdam AJ. Human Metapneumovirus. An important new respiratory virus. *N Engl Med J* 2004;29:350-355
153. Foulongne V, Segondy M. Le Bocavirus humain (HBoV). *Pathol Biol* 2009;57:197-202
154. Allander T. Human Bocavirus. *J Clin Virol* 2008;41:29-33
155. García García MI, Calvo Rey C, Pozo Sánchez F, Vázquez Álvarez MC, González Vergaz A, Pérez-Breña P, et al. Infecciones por bocavirus humano en niños españoles: características clínicas y epidemiológicas de un virus respiratorio emergente. *An Pediatr (Barc)* 2007;67(3):212-219
156. Campe H, Hartberger C, Sing A. Role of human bocavirus infections in outbreaks of gastroenteritis. *J Clin Virol* 2008;43:340-342
157. Lindner J, Karalar L, Chimanski S, Pfister H, Struff W, Modrow S. Clinical and epidemiological aspects of human bocavirus infection. *J Clin Virol* 2008;43:391-395
158. Moriyama Y, Hamada H, Okada M, Tsuchiya N, Maru H, Shirato Y, et al. Distinctive clinical features of human bocavirus in children younger than 2 years. *Eur J Pediatr* 2010 169:1087-1092
159. Durigon GS, Oliveira DBL, Vollet SB, Storini JG, Felicio MCC, Finelli C, et al. Hospital-acquired human bocavirus in infants. *J Hosp Infect* 2010;76:171-173
160. Chow BDW, Huang YT, Esper FP. Evidence of human bocavirus circulating in children and adults, Cleveland, Ohio. *J Clin Virol* 2008 43:302-306
161. Christensen A, Nordbo SA, Krokstad S, Wesenberg Rognlien AG, Dollner H. Human bocavirus commonly involved in multiple viral airway infections. *J Clin Virol* 2008;41:34-37
162. Lin JH, Chiu SC, Lin YC, Chen HL, Lin KH, Shan KH, et al. Clinical and genetic analysis of human bocavirus in children with lower respiratory tract infection in Taiwan. *J Clin Virol* 2009;44:219-224
163. Up to date. McIntosh K, Hirsch MS, Thorner AR. Coronaviruses. Literature review current through: Mar 2017. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/coronaviruses#H3>
164. Vabret A, Dina J, Brison E, Brouard J, Freymuth F. Coronavirus humains (HCoV). *Pathol Biol* 2009;57:149-160
165. Keane SC, Liu P, Leibowitz JL and Giedroc DP. Functional transcriptional regulatory sequence (TRS) RNA binding and helix destabilizing determinants of the

- murine hepatitis virus (MHV) nucleocapsid (N) protein. *J Biol Chem* 2012;287(10):7063-7073
166. Weiss SR, Navas-Martin S. Coronavirus pathogenesis and the emerging pathogen severe acute respiratory syndrome coronavirus. *Microbiol Mol Biol* 2005;69:635-664
167. Müller MA, Stalin Raj V, Muth D, Meyer B, Kallies S, Smits SL, et al. Human coronavirus EMC does not require the SARS-coronavirus receptor and maintains broad replicative capability in mammalian cell lines. *mBio* 2012;3(6):e00515-e00512
168. Van Boheemen S, De Graaf M, Lauber C, Bestebroer TM, Raj VS, Zaki AM, et al. Genomic characterization of newly discovered coronavirus associated with acute respiratory distress syndrome in humans. *mBio* 2012;3(6):e00473-e00512
169. Jevšnik M, Uršič T, Žigon N, Lusa L, Krivec U, Petrovec M. Coronavirus infections in hospitalized pediatric patients with acute respiratory tract disease. *BMC Infect Dis* 2012;12:365
170. Navas Elorza E. Síndrome respiratorio agudo grave. *FMC* 2004;11(4):191-197
171. Boivin G, Baz M, Côte S, Gilca R, Deffrasnes C, Leblanc E, et al. Infections by human coronavirus-NL in hospitalized children. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24(12):1045-1048
172. Ksiazek TG, Erdman D, Goldsmith CS, Zaki SR, Peret T, Emery S, et al. and the SARS Working Group. A novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *N Engl Med J* 2003;348: 1953-1966
173. Feng Y, Gao GF. Towards our understanding of SARS-CoV, an emerging and devastating but quickly conquered virus. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis* 2007;30:309-327
174. Chang LY, Chiang BL, Kao CL, Wu MH, Chen PJ, Berkhout B, et al. Lack of association between infection with a novel human coronavirus (HCoV), HCoV-NH, and Kawasaki disease in Taiwan. *J Infect Dis* 2006;193:283-286
175. Eiros JM, Ortiz de Lejarazu R, Tenorio A, Casas I, Pozo F, Ruiz G, et al. Diagnóstico microbiológico de las infecciones virales respiratorias. *Enferm Infect Microbiol Clin* 2008;27(3):168-177
176. Jartti T, Soderlund-Venermo M, Hedman K, Ruuskanen O, Makela MJ. New molecular virus detection methods and their clinical value in lower respiratory tract infections in children. *Pediatr Respir Rev* 2013;14:38-45
177. Pérez-Breña P, Pozo F y Casas I. Utilidad de las técnicas de diagnóstico virológico en las infecciones respiratorias en pediatría. *An Pediatr Contin* 2006;4(4):228-232

178. Harper SA, Bradley JS, Englund JA, File TM, Gravenstein S, Hayden FG, et al. Seasonal influenza in adults and children-diagnosis, treatment, chemoprophylaxis and institutional outbreak management: Clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009; 4:1003-1032
179. Navarro-Marí JM, Pérez Ruiz M. Virus respiratorios nuevos y viejos. Revisión de métodos diagnósticos. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2007;25(3):60-65
180. Weinberg GA, Erdman DD, Edwards KM, Hall CB, Walker FJ, Griffin MR, et al. and the new vaccine surveillance network study group. *J Infect Dis* 2004;189:706-710
181. Barr FE, Graham BS, Edwards MS, Redding G, et al. Respiratory syncytial virus infection: Clinical features and diagnosis. *Up to date*. Disponible en : <https://www.uptodate.com/contents/respiratory-syncytial-virus-infection-clinical-features-and-diagnosis>
182. Munoz FM, Flomenberg P, Hirsch MS, Edwards MS, Torchia MM. Diagnosis, treatment, and prevention of adenovirus infection. *Up to date*. Last updated: Dec 01, 2014. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/diagnosis-treatment-and-prevention-of-adenovirus-infection>
183. Crowe JE, Hirsch MS, Kaplan SL, Thorner AR. Human metapneumovirus infections. *Up to date*. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/human-metapneumovirus-infections>
184. Ohmit SE, Monto AS. Symptomatic predictors of influenza virus positivity in children during the influenza season. *Clin Infect Dis* 2006;43:564-568
185. Friedman MJ, Attia MW. Clinical predictors of influenza in children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004;158:391-394
186. Matias G, Salamanca I, Camacho Conde P, Lirola M, Haguinet F, Sawickh Monegal J, et al. Burden of influenza-related hospitalisations and emergency room visits in children under 15 years of age in Spain. The Fourth ESWI Influenza conference. September 2011, Malta.
187. Peltola V, Ziegler T, Ruuskanen O. Influenza A and B virus infections in children. *Clin Infect Dis* 2003;36(3):299-305
188. Zamorano J, Budnik I. Manifestaciones clínicas de la infección por virus influenza en niños inmunocompetentes. *Neumol Pediatr* 2009. Disponible en: <http://www.neumologia-pediatrica.cl>
189. Arostegi Kareaga N, Montes M, Pérez-Yarza EG, Sardón O, Vicente D y Cilla G. Características clínicas de los niños hospitalizados por infección por virus influenza. *An Pediatr (Barc)* 2005;62 (1):5-12
190. García García ML, Ordoñas 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 Pediatr (Barc)* 2001;55:101-107
191. Joseph C, Togawa Y, Shindo N. Bacterial and viral infections associated with influenza. *Influenza and Other Respiratory Viruses* 2013;7(2):105-107
192. Fraaij PL, Heikkinen T. Seasonal influenza: the burden of disease in children. *Vaccine* 2011;29:7524-7528
193. Silvennoinen H, Peltola V, Vainionpää R, Ruuskanen O and Heikkinen T. Incidence of influenza-related hospitalizations in different age groups of children in Finland a 16-year study. *Pediatr Infect Dis J* 2011;30:e24-e28
194. Nichol KL. Cost-effectiveness and socio-economic aspects of childhood influenza vaccination. *Vaccine* 2011;29:7554-7558
195. Savidan E, Chevat C, Marsh G. Economic evidence of influenza vaccination in children. *Health Policy* 2008;86:142-152
196. Ambrose CS, Levin MJ. The rationale for quadrivalent influenza vaccines. *Hum Vaccin Immunotehr* 2012;8(1):81-88
197. Reed C. Influenza Updates: Reductions in burden of disease. CDC 2015. Disponible en: <https://www.cdc.gov/flu/pdf/partners/reed-nivdp-august-2015.pdf>
198. Livingston RA, Bernstein HH. Prevention of influenza in children. *Infect Dis Clin N Am* 2015; 29:597-615
199. Ortega-Sanchez IR, Molinari NAM, Fairbrother G, Szilagyi PG, Edwards KM, Griffin MR et al. Indirect, out-of-pocket and medical costs from influenza-related illness in young children. *Vaccine* 2012;30: 4175-4181
200. Badia Llach X, Roset Gamisans M, Francés Tudel JM, Álvarez Sanz C, Rubio Terrés C. Estudio de costes de la gripe. *Aten Primaria* 2006;38(5):260-267

Anexos

8 ANEXOS

8.1 ANEXO I: Hoja de información para padres

INFORMACIÓN PARA LOS PADRES O TUTORES

Título: Estudio prospectivo en niños <15 años, que ingresen en el hospital o acudan al servicio de urgencias por enfermedad respiratoria aguda y/o fiebre aislada durante la temporada de gripe.

Promotor: GlaxoSmithKline S.A. (GSK)

Nº de sujeto:

¿En qué consiste este estudio? ¿Cuáles son sus objetivos?

La gripe esta causada por un virus y puede llegar a ser una enfermedad grave. Sin embargo, para un médico es difícil saber si la fiebre y otros síntomas, como la tos y la congestión nasal, son debidos a la gripe o a otro tipo de infección. Hay otros tipos de virus que también pueden causar este tipo de enfermedad. Para hacer un diagnóstico exacto es necesario realizar un análisis de laboratorio.

El Servicio de Pediatría de este centro está llevando a cabo un estudio epidemiológico. El objetivo de este estudio es determinar qué proporción de casos de enfermedad respiratoria aguda (comúnmente llamados resfriados o catarros), de todos los que se atienden en el servicio de urgencias o que se ingresan en el hospital, son realmente debidos a la gripe y que porcentaje se deben a otros virus respiratorios. Además, se estudiará el coste y la repercusión de la gripe en su hogar (p. ej., coste económico, absentismo escolar, etc.).

Le invitamos a que su hijo/a participe en este estudio. Su participación es voluntaria y quedará confirmada, si así lo decide, con su firma al final de este documento. Se calcula que participen aproximadamente 500 niños, menores de 15 años de edad, en un único centro de España (Servicio de Pediatría del Hospital de Basurto). El estudio está aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de este centro. Se realizará siguiendo la Declaración de Helsinki y las directrices de la Sociedad Española de Epidemiología.

En el estudio se vigilará a un único grupo de niños. Su hijo/a no recibirá ninguna vacunación ni otro tratamiento como parte del estudio.

¿Cómo se realizará el estudio?

Podrán participar en este estudio los niños y adolescentes menores de 15 años que ingresen o acudan a urgencias por una infección respiratoria de vías altas y/o fiebre.

La participación en este estudio implica que su hijo/a sea examinado en una ocasión. Esta exploración ayudará al médico a saber cual es su estado de salud. El médico tomará dos muestras de la nariz y/o garganta de su hijo/a con un hisopo (palillo recubierto de algodón en su extremo) para averiguar si tiene la gripe u otro tipo de virus respiratorio. Puede ver información detallada en el apartado “¿Qué tipo de

muestras se van a tomar durante el estudio?”. El médico le hará algunas preguntas generales sobre la salud de su hijo/a, las medicinas que ha tomado mientras se encontraba enfermo, si ha sido vacunado contra la gripe y cuál es la composición familiar.

Se le realizará una llamada telefónica entre tres y cuatro semanas después de la exploración. En esta llamada se le preguntará por las medicinas que haya tomado su hijo/a, el número de días que ha tenido que faltar a la escuela, el número de días que los familiares se hayan ausentado del trabajo para cuidar del niño y cuántos miembros de la familia han presentado síntomas parecidos a los de la gripe.

La historia clínica de su hijo/a se revisará en los 7 días siguientes a la llamada telefónica para anotar cualquier visita adicional a centros de atención primaria o de urgencias, las posibles complicaciones que hayan podido ocurrir después del ingreso o de la visita al servicio de urgencias iniciales, así como para estimar el coste de la hospitalización y de la medicación.

Si su hijo/a participa en este estudio, deberá respetar todos los procedimientos relacionados con el mismo.

El cuadro siguiente muestra lo que ocurrirá en cada visita o contacto del estudio:

Día	Qué sucederá en esta visita
Día 1 del estudio (hospitalización o visita al servicio de urgencias)	-Proceso de consentimiento (su hijo/a también tendrá que firmar una hoja de consentimiento si tiene 12 años o más) -Revisión de la Historia clínica y exploración física -Toma de 2 muestras de la nariz y/o garganta
Día 21-30 del estudio (llamada telefónica)	Seguimiento telefónico
7 días después del contacto telefónico	Revisión de la historia clínica

El estudio se realizará durante la temporada de gripe.

¿Cuáles son los beneficios esperables y los riesgos potenciales de este estudio?

El médico del estudio realizará una prueba especial con la muestra extraída. El resultado de dicha prueba será usado por el médico para determinar si su hijo/a padece la gripe y le ayudará a escoger el mejor tratamiento para su enfermedad.

Además, con su participación contribuirá a mejorar el conocimiento sobre la gripe así como otros virus respiratorios y sus complicaciones, sobre la vacunación y sobre el uso de medicación para su tratamiento.

La toma de las muestras anteriormente mencionadas puede producir una molestia local, que no debería durar mucho.

Su participación es voluntaria

Si desea que su hijo/a participe en este estudio debe comunicárselo al médico del estudio. Su participación es voluntaria. Si interviene en este estudio debe saber que en cualquier momento puede decidir que su hijo/a no siga participando, sin tener que manifestar razón alguna para ello. Si decide que su hijo/a no continúe por favor contacte con su médico del estudio. Este le indicará la mejor manera para retirarle del mismo. En este caso se le preguntará si su decisión está relacionada con algún acontecimiento adverso. Tanto si no quiere que su hijo/a participe como si abandona el estudio, se le tratará de la forma habitual.

Su médico del estudio también podrá retirar a su hijo/a de este estudio por no cumplir con las instrucciones que se le han dado o porque el estudio sea cancelado. Si esto ocurriera, se le informará del motivo de la finalización. Los datos recogidos hasta el momento de su retirada serán utilizados para los fines previstos del estudio.

Una vez finalizado el estudio, pueden preguntarle si está interesado en participar en otros estudios relacionados y, en caso negativo, se le preguntaría por el motivo.

Revisión de documentos originales, confidencialidad y protección de datos de carácter personal

Vd. comprende y consiente:

Con el fin de garantizar la fiabilidad de los datos recogidos en este estudio, será preciso que representantes de GlaxoSmithKline, y eventualmente las autoridades sanitarias y/o miembros del Comité Ético de Investigación Clínica, tengan acceso a la historia clínica de su hijo/a, comprometiéndose a la más estricta confidencialidad, de acuerdo con la Ley 41/2002.

De acuerdo con la Ley 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal los datos personales que se le requieren (por ejemplo: edad, sexo, datos de salud) son los necesarios para cubrir los objetivos del estudio. En ninguno de los informes del estudio aparecerá el nombre de su hijo/a y su identidad no será revelada a persona alguna salvo para cumplir con los fines del estudio. Cualquier información de carácter personal que pueda ser identificable será conservada y procesada por medios informáticos bajo condiciones de seguridad por GlaxoSmithKline, o por una institución designada por ella, con el propósito de determinar los resultados del estudio. El acceso a dicha información quedará restringido al personal de GlaxoSmithKline designado al efecto o a otro personal autorizado que estará obligado a mantener la confidencialidad de la información. Los resultados del estudio podrán ser comunicados a las autoridades sanitarias y a la comunidad científica a través de congresos y/o publicaciones.

Los datos de su hijo/a podrán ser transferidos a otros países. GlaxoSmithKline aplicará todas las medidas necesarias para la protección de dicha información incluso en aquellos países cuya legislación es menos restrictiva que la española (India). Sus datos se transferirán de forma codificada, no incluyendo iniciales, nombre, dirección u otro dato que le identifique directamente. Le será asignado un número que sólo el equipo médico del estudio podrá conectar con su nombre. Los datos podrán ser compartidos con otras compañías o universidades y ser utilizados para tener más

conocimiento sobre la gripe y otras enfermedades relacionadas. También para planificar nuevos estudios u otro tipo de investigaciones o con otros propósitos médicos relacionados con la gripe.

De acuerdo con la ley vigente tiene Vd. derecho al acceso de los datos personales de su hijo/a; asimismo, tiene derecho a su rectificación y cancelación. Si así lo desea, deberá solicitarlo al médico que atiende a su hijo/a en este estudio.

Si durante el estudio, y como parte de la investigación, surgiera alguna información sobre la situación médica de su hijo/a que pudiera ser relevante para usted, se le notificará a su médico del estudio para que se lo comunique. En ese momento se le indicará si es necesario realizar alguna prueba adicional si se necesitase confirmar dicha información.

¿Qué tipo de muestras se van a tomar durante el estudio?

Como parte del estudio se tomarán 2 muestra/s de la nariz y/o garganta de su hijo/a para saber si tiene la gripe. Para ello, se utilizarán 2 hisopos.

Todas las muestras se guardarán y etiquetarán con un código numérico.

Al aceptar participar en el estudio, usted permitirá a GSK utilizar las muestras de su hijo/a para los siguientes fines:

- Averiguar si tiene la gripe.
- Determinar el tipo de virus de la gripe.
- Averiguar si tiene otro virus respiratorio.
- Asegurar la calidad de los resultados de la muestra de su hijo/a, mejorar los métodos analíticos o desarrollar nuevos métodos analíticos.
- Si los datos de estudios relacionados requirieran una nueva investigación sobre la gripe, se podrían efectuar nuevos análisis con las muestras recogidas a su hijo/a. En cualquier caso, no se efectuarán pruebas sobre las características hereditarias de los genes ni del VIH (SIDA).

Conservación de las muestras

Las muestras podrán ser guardadas durante 5 años.

Las muestras, al igual que sus datos, podrán ser compartidas con otras compañías o universidades y ser utilizados para otros estudios sobre gripe y otras enfermedades relacionadas.

Otra información que usted debe conocer

Como sucede con todos los estudios, existe un seguro de responsabilidad civil que proporciona cobertura frente a eventuales adversidades que pudieran surgir en el marco del estudio.

El equipo investigador y el hospital recibirán una compensación económica del promotor por la realización de este estudio.

Si usted lo desea, en el caso de que el médico del estudio no sea su pediatra habitual, se le entregará una carta relativa a la participación de su hijo/a en el estudio para que se la haga llegar.

Por supuesto, usted puede comentar toda la información relativa al estudio con su médico, familiares o amigos cercanos para decidir si desea que su hijo/a participe, o durante el estudio para tomar decisiones sobre su salud. Sin embargo, le pedimos que considere dicha información como confidencial ya que toda la información y el material que recibe durante el estudio pertenecen a GSK.

GSK tiene la intención de reclamar la propiedad de los resultados derivados de la investigación relacionada con este consentimiento. Los resultados de esta investigación pueden tener un valor como propiedad industrial. Con la firma de este consentimiento, usted consiente que GSK pueda solicitar la concesión de los derechos de propiedad industrial sobre patentes y que usted no recibirá ningún beneficio económico que sea consecuencia de la investigación.

Ante cualquier eventualidad que pudiera surgir mientras su hijo/a participe en este estudio o para cualquier pregunta sobre el mismo que desee realizar tras leer este documento, por favor diríjase a:

Nombre del Médico del estudio:	
Dirección:	
Teléfono:	

Se le entregará copia de este documento firmado y fechado.

8.2 ANEXO II: Consentimiento Informado padres

CONSENTIMIENTO DEL PADRE O TUTOR

Nº de sujeto:.....

Yo, (nombre y apellidos).....
 en calidad de (relación con el participante).....
 de (nombre del participante).....

He leído la hoja de información que se me ha entregado.
 He podido hacer preguntas sobre el estudio.
 He recibido respuestas satisfactorias a mis preguntas.
 He recibido suficiente información sobre el estudio.
 He tenido tiempo suficiente para considerar de manera adecuada la participación de mi representado.
 He hablado con: (nombre del investigador).....

Comprendo que la participación es voluntaria.
 Comprendo que puede retirarse del estudio:
 1.º Cuando quiera.
 2.º Sin tener que dar explicaciones.
 3.º Sin que esto repercuta en sus cuidados médicos.

Y presto mi conformidad con que (nombre del participante)

 participe en el estudio.

Estoy de acuerdo con que el pediatra habitual de mi hijo/a sea informado de su participación en el estudio (marque lo apropiado)

SI NO

NO PROCEDE (El médico del estudio es el pediatra habitual de mi hijo/a)

Firma del representante/padre/tutor

Fecha: / / Firma:.....
 (Manuscrita por el representante/padre/tutor)

Firma del investigador

Fecha: / / Firma:.....

Si su hijo/a tiene entre 12 y 14 años de edad deberá dar también su consentimiento por escrito firmando un documento similar a este.

8.3 ANEXO III: Hoja de información para niños mayores de 12 años

INFORMACIÓN PARA LOS PARTICIPANTES (12 A 14 AÑOS)

Título: Estudio prospectivo en niños <15 años, que ingresen en el hospital o acudan al servicio de urgencias por enfermedad respiratoria aguda y/o fiebre aislada durante la temporada de gripe.

Promotor: GlaxoSmithKline S.A. (GSK)

Nº de sujeto:

Te proponemos que colabores en este estudio epidemiológico sobre la gripe.

A tus padres o tutores se les va a dar información con más detalle sobre el estudio y, por tanto, debes comentar con ellos tu participación. Es importante que entiendas lo que se te pedirá que hagas. No dudes en preguntar en cualquier momento si no entiendes algo.

¿En qué consiste este estudio? ¿Cuáles son sus objetivos?

La gripe esta causada por un virus y puede llegar a ser una enfermedad grave. Sin embargo, para un médico es difícil saber si la fiebre y otros síntomas, como la tos y la congestión nasal, son debidos a la gripe o a otro tipo de infección. Para saber si se trata de la gripe u otro virus respiratorio es necesario hacer una prueba de laboratorio.

El Servicio de Pediatría de este centro está llevando a cabo un estudio epidemiológico. El objetivo de este estudio es saber cuantos casos de enfermedad respiratoria aguda (comúnmente llamados resfriados o catarros), de todos los que se atienden en el servicio de urgencias o que se ingresan en el hospital, son realmente debidos a la gripe y que porcentaje se deben a otros virus respiratorios. Además, se estudiará cuanto cuesta el tratamiento de la gripe y como te afecta a ti y a los familiares que viven en tu casa (p. ej., cuantos días has faltado al colegio, cuantos días ha faltado algún familiar al trabajo para cuidarte, etc.).

Te invitamos a participar en este estudio. Tu participación es voluntaria y quedará confirmada, si así lo decides, con tu firma al final de este documento. Se calcula que participen aproximadamente 500 niños, menores de 15 años de edad, en un único centro de España (Servicio de Pediatría del Hospital de Basurto). El estudio está aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de este centro. Se realizará siguiendo la Declaración de Helsinki y las directrices de la Sociedad Española de Epidemiología.

No recibirás ninguna vacunación ni otro tratamiento como parte del estudio.

¿Cómo se realizará el estudio?

Podrán participar en este estudio los niños y adolescentes menores de 15 años que ingresen o acudan a urgencias por una infección respiratoria de vías altas y/o fiebre.

Tu participación en este estudio implica que seas examinado en una ocasión. Esta revisión ayudará al médico a saber como te encuentras. Para averiguar si tienes la gripe u otro tipo de virus respiratorio, el médico tomará dos muestras de tu nariz y/o garganta con un palillo recubierto de algodón en su extremo. Puedes ver información detallada en el apartado “¿Qué tipo de muestras se van a tomar durante el estudio?”. El médico te hará a ti o a tus padres/tutores algunas preguntas generales sobre tu salud, las medicinas que has tomado mientras estabas enfermo, si has sido vacunado contra la gripe y cuantas personas viven contigo en casa.

Se llamará por teléfono a tus padres/tutores, entre tres y cuatro semanas después de la revisión médica, para preguntarles por las medicinas que has tomado, si has faltado a la escuela, si algún familiar ha faltado al trabajo para cuidarte y si algún familiar ha enfermado con síntomas parecidos a los tuyos.

Tu historia clínica se revisará en los 7 días siguientes a la llamada telefónica para anotar cualquier otra visita a centros de atención primaria o de urgencias, las posibles complicaciones que hayas podido tener desde tu ingreso o visita urgencias iniciales, así como para estimar lo que ha costado la hospitalización y la medicación.

Si participas en este estudio, deberás respetar todos los procedimientos relacionados con el mismo.

El cuadro siguiente muestra lo que pasará en cada visita o contacto del estudio:

Día	Qué sucederá en esta visita
Día 1 del estudio (hospitalización o visita al servicio de urgencias)	-Proceso de consentimiento (tus padres/tutores también tendrán que firmar una hoja de consentimiento) -Revisión de la Historia clínica y exploración física -Toma de 2 muestras de la nariz y/o garganta
Día 21-30 del estudio (llamada telefónica)	Seguimiento telefónico con tus padres/tutores
7 días después del contacto telefónico	Revisión de la historia clínica por el médico

El estudio se realizará durante la temporada de gripe.

¿Cuáles son los beneficios esperables y los riesgos potenciales de este estudio?

El médico del estudio realizará una prueba especial con las muestras que te ha tomado. El resultado de la prueba le servirá al médico para saber si tienes la gripe y le ayudará a escoger el mejor tratamiento para tu enfermedad.

Además, con tu participación contribuirás a mejorar el conocimiento sobre la gripe así como otros virus respiratorios y sus complicaciones, sobre la vacunación y sobre el uso de medicación para su tratamiento.

La toma de las muestras anteriormente mencionadas puede producir una molestia local, que no debería durar mucho.

Tu participación es voluntaria

Si deseas participar en este estudio debes comunicárselo al médico del estudio. Tu participación es voluntaria. Si intervienes en este estudio debes saber que en cualquier momento puedes decidir no seguir participando, sin tener que decir el motivo. Si decides no continuar por favor contacta con tu médico del estudio. Este te indicará la mejor manera para retirarte del mismo. En este caso se te preguntará si tu decisión está relacionada con algún acontecimiento adverso. Tanto si no quieres participar como si abandonas el estudio, se te tratará de la forma habitual.

Tu médico del estudio también podrá retirarte del mismo por no cumplir con las instrucciones que se te han dado o porque el estudio sea cancelado. Si esto ocurriera, se te informará del motivo de la finalización. Los datos recogidos hasta el momento de tu retirada serán utilizados para los fines previstos del estudio.

Una vez finalizado el estudio, pueden preguntarte si estás interesado en participar en otros estudios relacionados y, en caso negativo, se te preguntaría por el motivo.

Revisión de documentos originales, confidencialidad y protección de datos de carácter personal

Tú comprendes y consientes:

Con el fin de garantizar la fiabilidad de los datos recogidos en este estudio, será preciso que representantes de GlaxoSmithKline, y eventualmente las autoridades sanitarias y/o miembros del Comité Ético de Investigación Clínica, tengan acceso a tu historia clínica, comprometiéndose a la más estricta confidencialidad, de acuerdo con la Ley 41/2002.

De acuerdo con la Ley 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal los datos personales que se te requieren (por ejemplo: edad, sexo, datos de salud) son los necesarios para cubrir los objetivos del estudio. En ninguno de los informes del estudio aparecerá tu nombre y tu identidad no será revelada a persona alguna salvo para cumplir con los fines del estudio. Cualquier información de carácter personal que pueda ser identificable será conservada y procesada por medios informáticos bajo condiciones de seguridad por GlaxoSmithKline, o por una institución designada por ella, con el propósito de determinar los resultados del estudio. El acceso a dicha información quedará restringido al personal de GlaxoSmithKline designado al efecto o a otro personal autorizado que estará obligado a mantener la confidencialidad de la información. Los resultados del estudio podrán ser comunicados a las autoridades sanitarias y a la comunidad científica a través de congresos y/o publicaciones.

Tus datos podrán ser transferidos a otros países. GlaxoSmithKline aplicará todas las medidas necesarias para la protección de dicha información incluso en aquellos países

cuya legislación es menos restrictiva que la española (India). Tus datos se transferirán de forma codificada, no incluyendo iniciales, nombre, dirección u otro dato que te identifique directamente. Te será asignado un número que sólo el equipo médico del estudio podrá conectar con tu nombre. Los datos podrán ser compartidos con otras compañías o universidades y ser utilizados para tener más conocimiento sobre la gripe y otras enfermedades relacionadas. También para planificar nuevos estudios u otro tipo de investigaciones o con otros propósitos médicos relacionados con la gripe.

De acuerdo con la ley vigente tienes derecho al acceso de tus datos personales; asimismo, tienes derecho a su rectificación y cancelación. Si así lo deseas, deberás solicitarlo al médico que te atiende en este estudio.

Si durante el estudio, y como parte de la investigación, surgiera alguna información sobre tu situación médica que pudiera ser relevante para ti, se le notificará a su médico del estudio para que te lo comunique. En ese momento se te indicará si es necesario realizar alguna prueba adicional si se necesitase confirmar dicha información.

¿Qué tipo de muestras se van a tomar durante el estudio?

Como parte del estudio se tomarán 2 muestra/s de tu nariz y/o garganta para saber si tienes la gripe. Para ello, se utilizarán 2 palillos recubiertos de algodón en su extremo.

Todas las muestras se guardarán y etiquetarán con un código numérico.

Al aceptar participar en el estudio, estás autorizando a GSK utilizar tus muestras para los siguientes fines:

- Averiguar si tienes la gripe.
- Saber el tipo de virus de la gripe.
- Averiguar si tienes otro virus respiratorio.
- Asegurar la calidad de los resultados de tu muestra, mejorar los métodos analíticos o desarrollar nuevos métodos.
- Si los datos de estudios relacionados requirieran una nueva investigación sobre la gripe, se podrían efectuar nuevos análisis con tus muestras. En cualquier caso, no se efectuarán pruebas sobre las características hereditarias de los genes ni del VIH (SIDA).

Conservación de las muestras

Las muestras podrán ser guardadas durante 5 años.

Las muestras, al igual que tus datos, podrán ser compartidas con otras compañías o universidades y ser utilizados para otros estudios sobre gripe y otras enfermedades relacionadas.

Otra información que debes conocer

Como sucede con todos los estudios, existe un seguro de responsabilidad civil que proporciona cobertura frente a eventuales adversidades que pudieran surgir en el marco del estudio.

El equipo investigador y el hospital recibirán una compensación económica del promotor por la realización de este estudio.

Si lo deseas, en el caso de que el médico del estudio no sea tu pediatra habitual, se te entregará una carta relativa a tu participación en el estudio para que se la hagas llegar.

Por supuesto, puedes comentar toda la información relativa al estudio con tu médico, familiares o amigos cercanos para decidir si deseas participar, o durante el estudio para tomar decisiones sobre tu salud. Sin embargo, te pedimos que consideres dicha información como confidencial ya que toda la información y el material que recibes durante el estudio pertenecen a GSK.

GSK tiene la intención de reclamar la propiedad de los resultados derivados de la investigación relacionada con este consentimiento. Los resultados de esta investigación pueden tener un valor como propiedad industrial. Con la firma de este consentimiento, tú consientes que GSK pueda solicitar la concesión de los derechos de propiedad industrial sobre patentes y que tú no recibirás ningún beneficio económico que sea consecuencia de la investigación.

Ante cualquier eventualidad que pudiera surgir mientras participas en este estudio o para cualquier pregunta sobre el mismo que desees realizar tras leer este documento, por favor diríjete a:

Nombre del Médico del estudio:	
Dirección:	
Teléfono:	

Se te entregará copia de este documento firmado y fechado.

8.4 ANEXO IV: Consentimiento informado para pacientes 12-14 años

CONSENTIMIENTO POR ESCRITO DEL PARTICIPANTE (12 A 14 AÑOS)

Nº de sujeto:.....

Yo, (nombre y apellidos).....

He leído la hoja de información que se me ha entregado.
 He podido hacer preguntas sobre el estudio.
 He recibido respuestas satisfactorias a mis preguntas.
 He recibido suficiente información sobre el estudio.
 He hablado con: (nombre del investigador).....
 He tenido tiempo suficiente para considerar de manera adecuada mi participación en el estudio.

Comprendo que mi participación es voluntaria.
 Comprendo que puedo retirarme del estudio:
 1.º Cuando quiera.
 2.º Sin tener que dar explicaciones.
 3.º Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Estoy de acuerdo con que mi pediatra habitual sea informado de mi participación en el estudio (marque lo apropiado)

SI NO

NO PROCEDE (El médico del estudio es mi pediatra habitual)

Firma del participante

Fecha: / /
 (Manuscrita por el participante)

Firma:.....

Firma del investigador

Fecha: / /

Firma:.....

Puesto que eres menor de edad, tu madre, padre o tutor legal deberá dar también su consentimiento por escrito firmando un documento similar a este

8.5 ANEXO V: Historia clínica guiada y cuaderno de recogida de datos (CRD)

HISTORIA CLÍNICA GUIADA

VISITA 1: RECLUTAMIENTO

Fecha de la visita:

- N° sujeto:

Presta su conformidad para participar en el estudio y firma del consentimiento informado:

Fecha de firma del consentimiento informado por padres/representante legal (C.I.):.....

Fecha de firma del C.I. para sujetos \geq de 12 años:.....

NA (si < 12 años)

¿Cumple el sujeto con todos los criterios de inclusión del estudio?

Niños de ambos sexos menores de 15 años en el momento de la inclusión en el estudio.

Asistencia al centro con proceso clínico de inicio súbito consistente en:

- Fiebre aislada definida como: temperatura oral $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ / axilar $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ / rectal $\geq 38^{\circ}\text{C}$ / timpánica con ajuste oral $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ / timpánica con ajuste rectal $\geq 38^{\circ}\text{C}$ sin causa aparente.
y/o
- Infección respiratoria aguda definida como uno o más de estos síntomas: dolor de garganta (en niños de ≥ 3 años), coriza (rinorrea), tos, dificultad respiratoria.

Sujetos que el investigador considere que ellos y/o sus padres/tutores pueden y quieren cumplir los requisitos del protocolo (p. ej., disponibilidad para el seguimiento).

No, especificar el criterio/s que no cumple:

.....
.....

¿Estaba el sujeto hospitalizado al comienzo del estudio?

Firma del medico responsable:

1

- Sí (el sujeto fue reclutado en planta)
 No (el sujeto fue reclutado en el servicio de urgencias)

HISTORIA CLÍNICA/EXPLORACIÓN FÍSICA:

¿Presentaba el sujeto alguna condición pre-existente al inicio del estudio?

- No Sí → Marcar lo que corresponda:
- Prematuridad (< 36 semanas de edad gestacional)
 - Neumopatía crónica (incluyendo asma)
 - Enfermedad cardiovascular
 - Anemia falciforme
 - Fibrosis quística
 - Neuropatía crónica
 - Enfermedades neuromusculares (dificultad para la movilización de secreciones respiratorias)
 - Inmunosupresión
 - Sujeto que recibe habitualmente tratamiento con ácido acetilsalicílico (aspirina)
 - Diabetes mellitus
 - Otros,

especificar.....

¿Acude el sujeto a la guardería? Marcar NA si el niño es mayor de 5 años

- Sí
 No
 NA (si es > de 5 años)

Actualmente, ¿está el sujeto tomando algún tratamiento para la infección respiratoria aguda y/o fiebre? (antes de la hospitalización o visita al servicio de urgencias)

- Sí → Marque lo que corresponda:
- Antiviral
 - Antibiótico
 - Antitusivo
 - Antihistamínico
 - Anticongestivo
 - Analgésico
 - Antipirético
 - Mucolítico
 - Otros,

especificar.....

- No

¿Fue el sujeto vacunado frente a la gripe en alguna de las 3 últimas temporadas?

Sí (documentado o referido por los padres)

	Vía	Número de dosis (1-2)
<input type="checkbox"/> Temporada 2007 (Vacuna antigripal 2007-2008)		
<input type="checkbox"/> Temporada 2008 (Vacuna antigripal 2008-2009)		
<input type="checkbox"/> Temporada 2009 (Vacuna antigripal 2009-2010) <input type="checkbox"/> Estacional <input type="checkbox"/> Pandémica		

No

¿Ha sido el sujeto vacunado frente a la gripe estacional en ésta temporada (2010-2011)?

Sí → Complete la tabla:

Fecha estimada de vacunación	Nombre de vacuna	Vía	Número de dosis	Fuente de los datos
___/___/___				<input type="checkbox"/> Referido por los padres <input type="checkbox"/> Fuente validada
___/___/___				<input type="checkbox"/> Referido por los padres <input type="checkbox"/> Fuente validada
___/___/___				<input type="checkbox"/> Referido por los padres <input type="checkbox"/> Fuente validada

No

¿Cuándo recibió el sujeto la primera vacuna antigripal?

Año: _____ Fuente: Referido por los padres
 Fuente validada

¿Cuántas dosis recibió el sujeto ese año?

Número de dosis: 1 dosis Fuente: Referido por los padres
 2 dosis Fuente validada

Firma del medico responsable:

3

¿Fecha de aparición de los síntomas asociados con la infección respiratoria aguda y/o fiebre?

Fecha: ___/___/_____

¿Aparición repentina de la infección respiratoria aguda y/o fiebre?

- Sí
 No

Marque todos los síntomas presentes en el sujeto al inicio del estudio:

- Dolor de garganta
 Coriza (rinorrea)
 Congestión nasal
 Tos
 Mialgia
 Cefalea
 Artralgia
 Diarrea
 Vómitos
 Confusión (a criterio de los padres)
 Otros, especificar.....

¿Refiere el sujeto haber tenido fiebre?

Sí → Temperatura Máxima: ___ . ___ °C Vía:

No

Temperatura actual (en el momento de la exploración física):

Temperatura: ___ . ___ °C Vía:

¿Se les prescribió alguna medicación para la infección respiratoria aguda y/o fiebre durante la hospitalización o visita a Urgencias?

Sí → Marque lo que corresponda:

- Antiviral
 Antibiótico
 Antitusivo
 Antihistamínico
 Anticongestivo
 Analgésico
 Antipirético
 Mucolítico
 Otros,

especificar.....

No

Firma del medico responsable:

4

Excluyendo al sujeto, ¿cuántas personas conviven con el sujeto?
(deben pasar al menos 3 noches por semana en la casa)

Número de convivientes:

¿Se ha realizado un test rápido de la gripe?

Sí, fecha de la toma de muestra: __/__/____/____

Muestra: Muestra nasofaríngea
 Muestra faríngea
 Ambas

Resultado: Positivo para gripe A
 Positivo para gripe B
 Negativo
 Indeterminado

No

¿Se tomó muestra para la PCR/cultivo?

Sí → Fecha de la toma de muestra: __/__/____/____

No

Evolutivo del paciente

- Alta a su domicilio
- Ingreso en observación en el Servicio de Urgencias (≥ 8 horas)
- Ingreso en planta de hospitalización

Firma del medico responsable:

5

CONTACTO TELEFÓNICO ESTUDIO EPI-FLU-114004 BOD ES (114004)

- *Nº sujeto:*

Fecha del contacto telefónico:

¿Se ha realizado un contacto de seguimiento?

Sí

No → Indicar el motivo:

- Violación de protocolo, especificar:.....
- Retirada de consentimiento
- Pérdida de seguimiento
- Otra razón, especificar:.....

¿Perdió el sujeto días de guardería/colegio debido a la fiebre y/o los síntomas de la infección respiratoria aguda?

Sí Cuantos días __ __

No

NA (si el sujeto no va ni a la guardería ni al colegio)

¿Perdió alguno de los convivientes días de trabajo para cuidar del sujeto debido a la fiebre y/o síntomas de la infección respiratoria aguda?

Sí Cuantos días __ __ (nº días perdidos entre todos los convivientes)

No

Desde la visita inicial, ¿tuvo alguno de los convivientes síntomas de infección respiratoria aguda (tos, dolor de garganta y/o coriza) y/o fiebre?

Sí Cuantos convivientes: __ __

No

Desde la visita al hospital/servicio de Urgencias (visita 1), ¿ha tomado el sujeto la medicación prescrita en relación con la fiebre y/o infección

Firma del médico responsable:

Sí, → Marcar lo que corresponda:

- Antiviral
- Antibiótico
- Antitusivo
- Antihistamínico
- Anticongestivo
- Analgésico
- Antipirético
- Mucolítico
- Otros,

especificar.....

No

Desde la visita al hospital/servicio de Urgencias (visita 1), ¿ha tomado el sujeto medicación no prescrita en relación con la fiebre y/o infección respiratoria aguda?

Sí, → Marcar lo que corresponda:

- Antiviral
- Antibiótico
- Antitusivo
- Antihistamínico
- Anticongestivo
- Analgésico
- Antipirético
- Mucolítico
- Otros,

especificar.....

No

Desde la visita inicial (hospitalización o visita al servicio de urgencias), ¿visitó el sujeto otro hospital/clínica/centro de sanitario?

Sí Cuantas veces: __ __

No

IMPORTANTE: Realizar todas las preguntas relativas a la historia vacunal del niño frente a la gripe, en caso de no haberse obtenido estos datos en la visita 1

Firma del medico responsable:

7

REVISIÓN DE LA HISTORIA CLÍNICA
--

- **Nº sujeto:**

Desde la visita inicial (hospitalización o visita al servicio de urgencias), ¿visitó el sujeto el servicio de urgencias/centros sanitarios?

Sí Cuantas veces: __ __

No

Desde la visita inicial (hospitalización o visita al servicio de urgencias), ¿ha sido el sujeto hospitalizado?

Sí Cuantos días: __ __

No

Desde la visita 1 (hospitalización/visita Urgencias) ¿Ha tenido el sujeto alguna de las siguientes complicaciones?

Sí, → Marcar lo que corresponda:

Condición	Recuperado	Actual
Neumonía bacteriana secundaria	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Neumonía vírica gripal primaria	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bronquiolitis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Otitis Media Aguda	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Síndrome de Reye	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Miocarditis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Encefalopatía	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mielitis transversa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Miositis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pericarditis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Conjuntivitis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Firma del médico responsable:

No

¿Cual fue el resultado de la infección respiratoria aguda y/o episodio de fiebre?

Recuperado/ resuelto Duración de la enfermedad __ __ días

Recuperandose/ resolviendose

No recuperado/ no resuelto

Recuperado/ resuelto con secuelas

→Duración de la enfermedad __ __ días

Especifique.....

....

Muerte

¿Presentó el sujeto algún acontecimiento adverso grave en los siguientes 30 días a la toma de la muestra nasofaríngea/faríngea?

Sí → Especificar el número de SAE(s) __ __

No

NA (si la muestra no fue tomada)

FARMAECONÓMICO (gastos del sujeto):

Diagnóstico:

	Pruebas realizadas /nº	Coste (Euros) (indep. seguro)
Laboratorio	HRF: <input type="checkbox"/> Bioquímica : <input type="checkbox"/> Hemocultivo: <input type="checkbox"/> Nasofaríngeo: <input type="checkbox"/> Serologías : <input type="checkbox"/> Orina: <input type="checkbox"/> Urocultivo: <input type="checkbox"/> Coprocultivo: <input type="checkbox"/> Otros : <input type="text"/>	

Firma del medico responsable:

9

Radiología	R. Tórax:	
Otros		

Tratamientos:

	Nombre / nº dosis día / nº de días	Coste (Euros) (indep. seguro)
Medicación prescrita <i>(administrada en hospital)</i>		
Medicación prescrita <i>(prescrita por su médico y administrada por la familia)</i>		
Medicación no prescrita <i>(administrada por la familia por iniciativa propia)</i>		

Cargo por paciente hospitalizado:
Coste

Nº días

Cargo de la habitación (por día)

UCI (por día)

Visita a urgencias

Otros, especificar.....

Otros, especificar.....

Firma del medico responsable:

10

Otros, especificar..... -----
--

GASTO TOTAL -----
--

Perdida de guardería (Días)

Perdida laboral (Días)

Firma del medico responsable:

11

8.6 ANEXO VI: Libro de tarifas para facturación de servicios sanitarios y docentes de Osakidetza para el año 2010

**OSAKIDETZAREN OSASUN ETA
HEZKUNTZARI BURUZKO
ZERBITZUEN
TARIFA 2010. URTERAKO**

**TARIFAS PARA FACTURACIÓN
DE SERVICIOS SANITARIOS Y
DOCENTES DE OSAKIDETZA
PARA EL AÑO 2010**

Datos extraídos del libro de tarifas para facturación de servicios sanitarios y docentes de osakidetza para el año 2010. Disponibles los datos actualizados en el siguiente enlace:

https://www.osakidetza.euskadi.eus/r85-ckproc05/es/contenidos/informacion/libro_tarifas/es_libro/tarifas.html

AURKIBIDEA/ ÍNDICE

ADMINISTRAZIO KONTSEILUAREN ERABAKIA ACUERDO DEL CONSEJO DE ADMINISTRACIÓN	1
I.ERANSKINA. ZERBITZUEN ESKAINTZA ANEXO I.- CARTERA DE SERVICIOS	7
II.ERANSKINA. ZERBITZUAK ETA TARIFAK ANEXO II.-SERVICIOS Y TARIFAS	39
III.ERANSKINA. LABORATEGIKO PROBA-ZERRENDA ANEXO III.- LISTADO PRUEBAS DE LABORATORIO	77
IV.ERANSKINA. KIRURGIA TXIKIAREN ZERRENDA ANEXO IV.- LISTADO DE CIRUGIA MENOR	93

**ADMINISTRAZIO KONTSEILUAREN
ERABAKIA****ACUERDO DEL
CONSEJO DE ADMINISTRACION**

ACUERDO DE 25 DE NOVIEMBRE DE 2009, DEL CONSEJO DE ADMINISTRACIÓN DEL ENTE PÚBLICO OSAKIDETZA, POR EL QUE SE APRUEBAN LAS TARIFAS POR PRESTACIÓN DE SERVICIOS SANITARIOS Y DOCENTES A TERCEROS OBLIGADOS AL PAGO DURANTE EL EJERCICIO 2010.

Teniendo en cuenta que actualmente existen unas tarifas de aplicación para las organizaciones de servicios del Ente Público que posibilitan la facturación a terceros de los servicios sanitarios y docentes que se presten en las diferentes organizaciones de servicios del Ente y que se hace necesaria su actualización.

Resultando que los Estatutos Sociales del Ente Público Osakidetza (Decreto 255/1997, de 11 de noviembre) determinan en el conjunto de facultades de la Organización Central, la capacidad de definir criterios generales y proponer la política de precios (artículo 12 apartado 4.e).

Vista la propuesta de incremento de las tarifas presentada por la Dirección General del Ente Público Osakidetza y de acuerdo con las capacidades de este Consejo de Administración (Ley 8/97, de Ordenación Sanitaria artículo 22 puntos 1 y 2), se adopta el siguiente

ACUERDO

Primero.- Aprobar las cuantías que resultarán de aplicación en el Ente Público Osakidetza por la prestación de servicios a terceros obligados al pago de los mismos, conforme a las líneas que por los distintos conceptos se establecen en el presente Acuerdo.

Para su publicidad y eficacia será requisito único la edición de un libro de tarifas que estará a disposición de los terceros que se encuentren obligados al pago de las mismas.

Segundo.- Estarán obligados al pago de las respectivas tarifas las personas físicas o jurídicas que se encuentren comprendidas en cualquiera de los supuestos contemplados en el Anexo IX del Real Decreto 1030/2006, de 15 de septiembre, por el que se establece la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud y el procedimiento para su actualización, (BOE del 16/09/2006), entendiéndose devengados los correspondientes importes desde el momento de la facturación del servicio.

Estas tarifas serán aplicables también a los asegurados o beneficiarios de países de la UE, Espacio Económico Europeo y Suiza, no residentes en España, así como a los asegurados o beneficiarios de países con los que España tenga convenios bilaterales en materia de Seguridad Social.

Tercero.- Se encomienda al Director General del Ente Público la realización de cuantas actuaciones sean necesarias para la inclusión de nuevas prestaciones en la Cartera de Servicios, como complemento de la estructura presentada, definiendo nuevos procesos médicos y quirúrgicos susceptibles de facturación singular, con expresión de los elementos que forman parte de los mismos e incluyendo sus costes derivados, así como las pruebas diagnósticas y de tratamientos singularizables que no formen parte de dichos procesos.

Cuarto.- Se autoriza en el Ente Público la negociación y suscripción de Acuerdos particulares o Convenios con terceros, que tengan por objeto la prestación de servicios incluidos en el presente Acuerdo y en los que se podrán establecer condiciones de precio más favorables de acuerdo con lo siguiente:

a) Siempre que exista capacidad excedentaria de actividad tras la cobertura de la demanda planteada por el Departamento de Sanidad.

b) Se respete el principio de solidaridad con el sistema público, de forma que no puedan financiarse con fondos públicos prestaciones realizadas a terceros ajenos.

c) Se justifique el interés del Ente Público en función de unos criterios objetivos

- Características específicas de los clientes (Instituciones públicas, sociales, sin ánimo de lucro)
- Situaciones excepcionales de capacidad de producción marginal
- Volumen de negocio

Los Acuerdos particulares o Convenios a los que se refiere este punto deberán proponerse con una memoria justificativa que examine los aspectos citados y serán suscritos por el Director General cuando vinculen al conjunto de organizaciones del Ente Público o a más de una de sus organizaciones de servicios.

Corresponderá su suscripción a la organización respectiva en caso de vinculación exclusiva, requiriéndose en todo caso autorización previa de la Organización Central del Ente Público a efectos de garantizar las condiciones necesarias de coherencia y adecuación a la planificación estratégica. El Director General podrá dictar las Instrucciones pertinentes para la operatividad de este Acuerdo.

A partir de la fecha de la publicación del presente Acuerdo las cuantías actualmente fijadas en los Convenios existentes se actualizarán y adecuarán, en su caso, conforme a las cuantías previstas en el mismo, todo ello sin perjuicio del establecimiento de condiciones de precio más favorables sujetas a los términos de lo dispuesto anteriormente en este punto.

Quinto.- Se autoriza al Director General del Ente Público para la suscripción de convenios especiales, en relación a colectivos concretos y determinados, para la prestación de asistencia sanitaria en base al pago de una cantidad mensual/anual por persona o beneficiario perteneciente al colectivo de que se trate.

Sexto.- Se autoriza al Director General del Ente Público, mediante resolución motivada y siempre que concurren circunstancias estructurales o de oportunidad para una mejor gestión y aprovechamiento de los recursos, a establecer nuevas tarifas provisionales para supuestos no contemplados en el presente Acuerdo, debiendo ser elevadas al Consejo de Administración para su ratificación en el plazo máximo de dos meses.

Séptimo.- El presente Acuerdo se publicará en el Boletín Oficial del País Vasco, surtiendo efectos a partir del día 1 de enero de 2010.

Asimismo, a partir del día de su publicación, en todas las organizaciones de servicios del Ente Público Osakidetza deberá encontrarse a disposición, para su consulta por los interesados, el libro de Tarifas del Ente Público por la prestación de servicios a terceros obligados al pago, actualizado conforme a las cuantías que resultan de aplicación.

Vitoria-Gasteiz, a 25 de noviembre de 2009

EL PRESIDENTE DEL CONSEJO DE ADMINISTRACIÓN

Fdo./lzp.: Javier Rafael Bengoa Rentería

**EZARRITAKO ZERBITZUEN
ESKAINTZA**

**CARTERA DE SERVICIOS
DEFINIDA**

CARTERA DE SERVICIOS DEFINIDA

I.- AGRUPACIÓN DE LOS SERVICIOS

Los servicios son clasificados atendiendo a su tipología, con ordenación y graduación de los mismos según la estructura soporte que demanden y sea aportada por los centros en que se prestan, en las siguientes agrupaciones funcionales:

- A.- Asistencia en centros de especialidades
- B.- Asistencia en centros de atención primaria
- C.- Asistencia en otros ámbitos, servicios y programas.

A.- SERVICIOS PRESTADOS EN CENTROS DE ESPECIALIDADES

A.0) Clasificación de los Centros de Especialidades

Hospitales de Agudos

Grupo A.- I:

- Hospital Cruces (Bizkaia)
- Hospital Basurto (Bizkaia)
- Hospital Donostia (Gipuzkoa)

Grupo A.- II:

- Hospital Galdakao-Usansolo (Bizkaia)
- Hospital Santiago (Araba)
- Hospital Txagorritxu (Araba)

Grupo A.- III:

- Hospital San Eloy (Bizkaia)
- Hospital Alto Deba (Gipuzkoa)
- Hospital Bidasoa (Gipuzkoa)
- Hospital Mendaro (Gipuzkoa)
- Hospital Zumárraga (Gipuzkoa)

Hospitales de Media-Larga Estancia

Grupo ML:

- Hospital Leza (Araba)
- Hospital Gorniz (Bizkaia)
- Hospital Santa Marina (Bizkaia)

Hospitales Psiquiátricos

Grupo P.- Hospitales Psiquiátricos

- H. Araba (Araba)
- H. Bermeo (Bizkaia)
- H. Zaldibar (Bizkaia)
- H. Zamudio (Bizkaia)

Otros Centros de Especialidades

Grupo O1.- Centros de Salud Mental Extrahospitalaria

Grupo O2.- Centros Ambulatorios de Especialidades

A.1) Estancias en hospital

Se considerará “día de estancia”, cuando el paciente pernocte en el Centro y disponga efectivamente de, al menos, una de las comidas principales.

La tarifa por estancia en hospitalización incluye la alimentación, medicación, asistencia médica y cuidados de enfermería.

Dependiendo del centro y características del servicio se establecen los siguientes tipos de estancias:

1.- HOSPITALIZACIÓN GENERAL

- Estancias de hospitalización
- Estancias de Unidades especiales o cuidados críticos. Tendrán dicha consideración las siguientes:
 - a) Unidad de Vigilancia Intensiva (adultos/pediátrica)
 - b) Unidad de Quemados.
 - d) Unidades de Vigilancia Coronaria.
 - e) Servicios de Reanimación.

2.- HOSPITALIZACIÓN DE MEDIA-LARGA ESTANCIA

- Estancias de Convalecencia y Rehabilitación
- Estancia de Cuidados Paliativos
- Estancia Sociosanitaria

3.- HOSPITALIZACIÓN PSIQUIÁTRICA

- Estancias en unidades de corta y media estancia.
- Estancias en unidad de larga estancia y gerontopsiquiatría
- Estancias en unidades especiales

Las estancias de convalecencia en los Hospitales de Media-Larga Estancia serán aquellas causadas por pacientes que ingresan para su recuperación y/o rehabilitación de procesos y que demandan un apoyo asistencial sanitario específico.

Las estancias de Cuidados paliativos serán aquellas que causen los pacientes e unidades destinadas a tal fin.

Las estancias sociosanitarias son las causadas sin que exista una demanda clara de apoyo asistencial sanitario destinado a la recuperación y/o rehabilitación del paciente de forma activa para su alta a domicilio.

En el caso de los Hospitales y Servicios Psiquiátricos las estancias vendrá determinadas por la tipología de la Unidad donde ingresa el paciente en relación con su cuadro patológico.

No serán facturables, durante la permanencia del paciente en el Centro, los siguientes conceptos del apartado A.10) Pruebas funcionales y exploratorias diagnósticas

Prestación
A.10.a) DIAGNOSTICO POR IMAGEN
- Radiología convencional
- Radiología con contraste
- Mamografía
- Mielografía
- Tomografía
- Pielografía
- Ortopantografía
- Sialografía
- Eco Doppler
- Eco Doppler de troncos supraorticicos
- Estudio Ecográfico
- Densitometria osea
A.10.c) QUIMIOTERAPIA
- La sesión de quimioterapia (sesión H. de Día)
A.10.d) CARDIOLOGÍA-ELECTROCARDIOLOGÍA
- Electrocardiograma
- Ecocardiograma (Estudio e informe)
- Holter
- Ergometría
- Ecocardiograma transesofagico
A.10.e) ANATOMÍA PATOLÓGICA
- Biopsia simple
- Biopsia preoperatorio
- Autopsia clínica standard (excepto si es a solicitud externa)
A.10.f) NEUROFISIOLOGÍA
- E.E.G. Simples
- Electromiograma
- Potencial Evocado (unitario)

Prestación
- Multitest Potencial Evocado - EEG con privación de sueño
A.10.i) RESPIRATORIO-NEUMOLOGÍA
- Espirometría simple - Pletismografía - Broncoscopio - Curvas flujo volumen - Pruebas de Difusión - Pruebas Broncodilatadoras - Fuerza muscular respiratoria
A.10.j) DIGESTIVO
- Gastroscopia - Colonoscopia - Rectosigmoidoscopia - Test del Aliento para diagnóstico Helicobacter Pylori
A.10.k) UROLOGÍA
- Exploración urodinámica - Cistoscopia
A.10.l) ALERGILOGIA
- Pruebas alérgicas a medicamentos - Pruebas epicutáneas
A.10.m) GINECOLOGIA - OBSTETRICIA
- Amniocentesis control ecográfico
A.10.n) OTORRINOLARINGOLOGIA
- Audiometría - Laringoscopia - Pruebas vestibulares
A.10.p) LABORATORIO (según Anexo III)
- Perfil analítico básico y de rutina - Gestión de pedido (por petición analítica) - Extracción de muestra

Respecto a la estancia en Unidades especiales o de cuidados críticos, debido a su alta complejidad y especialización, se consideran incluidas todas las prestaciones que puedan realizarse al paciente, por lo que la facturación se realizará por importe único.

La facturación de algunas de las prestaciones recogidas en este libro podrá ser realizada tanto por estancia como por GRD.

A.2) Ingresos sin causar estancia

Cuando el usuario tenga que ser ingresado en una unidad de Hospitalización, pero no cause estancia por no cumplir los criterios definidos anteriormente, se facturará el 50% del importe de la estancia establecida para esa Organización Hospitalaria.

A.3) Urgencias

La asistencia sanitaria de Urgencia comprenderá la realizada a demanda inmediata del paciente, incluyendo los medios y material sanitario para su tratamiento, hasta la hospitalización, alta, traslado o remisión del paciente a facultativo para su seguimiento o tratamiento.

Los procesos quirúrgicos y el resto de los servicios y pruebas recogidos de forma diferenciada, serán objeto de facturación independiente,

Ingresadas

En caso de causar ingreso hospitalario, no se procederá a una facturación diferenciada por urgencias, considerándose como estancia a los efectos de su posible facturación.

La estancia en este servicio, por causas de observación, de más de 24 horas, se considerará como ingreso a efectos de su facturación.

No ingresadas

Se procederá a la facturación por urgencias según los importes estipulados.

A.4) Consultas externas de especialidades

A.4.a) Primeras visitas diagnósticas

La primera consulta, tanto hospitalaria como de centros de especialidades, comprende la asistencia inicial con carácter ambulatorio e incluye todas las pruebas necesarias de diagnóstico y determinación del tratamiento que se prescriban.

A.4.b) Visitas sucesivas de seguimiento y control

Las consultas o asistencias sucesivas comprenden con las mismas características del punto anterior, las asistencias y prestaciones dispensadas después de la primera consulta, siempre y cuando se trate del mismo proceso asistencial al paciente.

Igualmente tendrán esta consideración todas las consultas de seguimiento y control en consultas externas, para los tratamientos hospitalarios, y especializados, considerándose incluidas dentro del mismo proceso, hasta la situación de alta.

A.4.c) Consulta de Alta Resolución

Agrupar en una sola jornada (mañana o tarde) una primera consulta de especialidad y una consulta sucesiva, posibilitando un tratamiento, si procede, reflejando el diagnóstico y la pauta terapéutica en un informe médico.

En este epígrafe serán objeto de facturación diferenciada todas las prestaciones contempladas en la Tarifa vigente.

No obstante lo anterior, las pruebas siguientes, siempre que sean solicitadas por servicios pertenecientes a Organizaciones de Osakidetza, no serán objeto de facturación en Consultas de especialidades ni en urgencias:

Prestación
A.10.a) DIAGNOSTICO POR IMAGEN - Radiología convencional - Radiología con contraste - Ortopantografía - Estudio Ecográfico
A.10.d) CARDIOLOGÍA-ELECTROCARDIOLOGÍA - Electrocardiograma
A.10.i) RESPIRATORIO-NEUMOLOGÍA - Espirometría simple
A.10.n) OTORRINOLARINGOLOGIA - Audiometría
A.10.p) LABORATORIO (según Anexo III) - Perfil analítico básico y de rutina - Gestión de pedido (por petición analítica)

A.5) Procesos médicos y quirúrgicos singularizados

En el listado de procesos médicos o quirúrgicos que se adjunta, se contempla una tarifa cerrada de carácter finalista, facturándose el importe total del episodio de hospitalización a los terceros garantes, sin que se pueda incluir ningún otro concepto diferenciado. Sin embargo, esta tarifa no incluye aquellas consultas o procedimientos diagnósticos realizados de forma previa o posterior al episodio de hospitalización, aunque su finalidad sea el llegar al diagnóstico que motiva dicho ingreso.

Dentro de estos procesos están contenidos todos los conceptos que puedan considerarse, incluidos los del grupo C.3). En caso de que el importe de la prótesis a implantar supere el valor de tarifa del GRD resultante, se facturará por el importe de la prótesis más un recargo del 20%.

A.6) Procesos quirúrgicos no singularizados

Se facturará, así mismo, toda intervención quirúrgica (excluyendo la cirugía menor) realizada que no se encuentre incluida dentro del listado de procesos quirúrgicos singularizados -A.5-. En la confección de la factura se imputarán también el resto de conceptos asistenciales, incluidas las estancias que el paciente realice.

A.7) Cirugía menor

Entendiéndose por ella la intervención que comporta:

- Escasa complejidad, es decir, presenta un bajo riesgo de complicaciones para el paciente, y en todo caso, serían complicaciones menores.
- Realización con anestesia local o sin anestesia.
- Recuperación inmediata y sin necesidad de ingreso. No precisa preparación preoperatoria reglada.
- Puede realizarse en una sala de consulta o en un quirófano menor.

El listado de procedimientos de cirugía menor que se considera es el contemplado en la instrucción nº 14 de la Dirección General de Osakidetza, del año 1999, codificados según el CIE-9-MC 3ª edición, adendum años 96-97-98. (Anexo IV)

La intervención así considerada es de Cirugía Menor, independientemente del Servicio-Especialidad que la realice.

Cuando los procedimientos referidos no cumplan los criterios anteriormente descritos serán considerados directamente procedimientos de Cirugía Mayor.

A.8) Programas de alternativas a la Hospitalización tradicional

A.8.a) Hospital de día Médico

Las sesiones realizadas con carácter ambulatorio a pacientes, cuando no causen estancia en Unidad de Hospitalización, serán facturadas a un porcentaje del importe de estancia según la clasificación del Hospital.

A.8.b) Hospitalización a domicilio

Los procesos de hospitalización a domicilio que resulten susceptibles de facturación a terceros, serán facturados como un porcentaje de la tarifa por día de estancia que corresponda al Hospital según la clasificación del mismo.

A.9) Programas especiales diferenciados

Se contemplan los siguientes:

A.9.a)- Rehabilitación/fisioterapia

A.9.b)- Tratamiento dialítico/Procedimiento depuración extrarrenal

A.10) Pruebas funcionales y exploratorias, diagnósticas y de tratamiento

Se considera una batería de ellas al objeto de su posible facturación diferenciada por parte de los Centros.

A.10.h) Medicina Nuclear

Braquiterapia de próstata. Se introduce una nueva técnica de tratamiento radioterápico con semillas de Yodo, para esta casuística. En el importe se incluye todo el proceso y pruebas necesarias durante el periodo de estancia en el centro hospitalario.

A.10.p) Laboratorio.

Se establece una referencia a unidades relativas de valor (URV) para cada una de las diferentes determinaciones. Se ha realizado una valoración de los recursos consumidos en la fase analítica para cada determinación, resultando un referente relativo para cada una de ellas según la relación anexa (Pruebas Analíticas Anexo III). La tarifa para cada determinación se establece multiplicando el número de URV consumidas por el precio que se determina para la unidad.

En dicha valoración no se incluye la extracción de la muestra, que se facturará de modo independiente.

En las URV de laboratorio tampoco se incluye el concepto de **procesamiento de la petición**, entendido como el tratamiento pre y post analítico, y que deberá facturarse de forma diferenciada. Como petición o solicitud se entiende el procedimiento por el cual se solicita uno o varios análisis clínicos a una o varias muestras del mismo individuo en un momento dado. Este concepto se facturará de forma individual por petición realizada, independientemente del número de determinaciones solicitadas.

Se considera diferente la repercusión entre analítica normal y la **urgente**, considerando que ésta conlleva una mayor dedicación de recursos. El factor de corrección se aplica exclusivamente a la URV y no al resto de conceptos facturables (extracción o procesamiento).

Dentro de este apartado se concretan las pruebas analíticas que se consideran como básicas y rutinarias en la prestación de asistencia de hospitalización, urgencias y consultas externas, comunes para todas las organizaciones de servicios, siendo todas las demás determinaciones facturables de forma independiente. A tal efecto, tendrá consideración de **prueba de laboratorio básica y de rutina** las siguientes determinaciones:

Bioquímica sangre: glucosa, creatinina, urea, GPT, GOT, gammaGT, fosfatasa alcalina, bilirrubina total, colesterol, ácido úrico, sodio, potasio, calcio, proteínas totales.

Orina: sistemático de orina (urinálisis cualitativo) más sedimento.

Hematología: hemograma, tiempo de protrombina.

Las determinaciones no contenidas expresamente en estas tarifas, que por su tipología se deban realizar en laboratorios ajenos a Osakidetza, se repercutirán en el importe correspondiente a su coste.

A.10.q) Tratamientos farmacológicos.

Se entiende como tratamiento farmacológico la dispensación de medicamentos, de uso exclusivamente hospitalario, realizada dentro de las organizaciones

de servicios de Osakidetza, a través de los servicios de farmacia de las mismas, tanto directamente como por las diferentes consultas, siempre que no se correspondan a las pruebas de tratamiento expresadas en el apartado A).

Estos tratamientos se dirigirán, entre otros, a pacientes de VIH+, Esclerosis Múltiple, Hepatitis C (Ribavirina, etc...).

Se repercutirá por el importe correspondiente al coste del medicamento más el precio de una consulta sucesiva.

A.10.r) En el caso de que el coste de un medicamento no esté cubierto por el importe a facturar por la asistencia sanitaria prestada, el medicamento podrá ser facturado aparte.

A.11) Trasplantes y Gestión de tejidos y órganos

A.11.a) Trasplante corneal

Incluye el proceso de trasplante desde el momento de inclusión en lista de espera, con las analíticas y exploraciones complementarias necesarias hasta el implante, incluido éste.

A.11.b) Gestión de tejidos y órganos

Incluye el proceso de obtención, procesamiento y conservación del tejido de que se trata.

A.11.c) Tipaje HLA(Histocompatibilidad mayor)/ Cultivo mixto de linfocitos

Incluye el proceso analítico correspondiente llevado a cabo en el laboratorio de Histocompatibilidad de referencia.

- A + B por serología
- DR por serología
- DR baja resolución
- DQ baja resolución
- DR alta resolución
- DQ alta resolución
- Cultivo mixto de linfocitos

A.11.d) Extracción de médula ósea del donante

Incluye el proceso desde la evaluación previa del donante, con las analíticas y exploraciones complementarias correspondientes, hasta el alta hospitalaria tras la extracción.

A.12) Asistencia salud mental extrahospitalaria

Es una especialidad asistencial de repercusión social que, además de las prestaciones asistenciales propias de este ámbito, tales como consultas y terapias, incluye programas específicos, adaptados a las circunstancias específicas de cada patología.

Estos programas requieren consultas programadas, médicas y de enfermería, con el fin de evaluar la evolución y el grado de cumplimiento del tratamiento acordado.

A.12.b) Rehabilitación Psiquiátrica y Hospital de Día.

Se trata de sesiones de terapia de Rehabilitación en grupo, de lunes a viernes de 9 a 14 h., y en distintos programas de intervención, según el plan establecido para cada paciente: Jardinería, manualidades, habilidades sociales, ocio y tiempo libre, psicoeducativo, deporte, psicoeducativo familiar

A.12.c) Tratamiento de tóxicos y toma supervisada de Metadona

El tratamiento incluye una primera fase, FASE DE INDUCCIÓN, de una duración aproximada, mínima, de 15 días. Requiere una mayor intervención del personal médico especializado. Se realizan varias consultas, dependiendo de cada caso particular. Se trata de establecer la dosis óptima de tratamiento.

Una vez puestos en marcha los mecanismos necesarios para atender el resto de demandas del paciente (sanitarias, sociales,...) se inicia la FASE DE ESTABILIZACIÓN, que consiste en consultas sucesivas y de supervisión del programa, que se establecen en función de la presencia o no de comorbilidad psiquiátrica, además de las correspondientes revisiones y evaluaciones periódicas.

El importe de la órtesis, prótesis, material de ostesíntesis o cualquier otro dispositivo implantable fijo o removible, así como su renovación o reparación de rotura, en su caso, será facturado de forma independiente según el precio de adquisición de la Organización de servicios, salvo las que estén incluidas en un proceso singularizado.

II. ERANSKINA ANEXO II

ZERBITZUAK ETA TARIFAK

SERVICIOS Y TARIFAS

A.- SERVICIOS PRESTADOS EN CENTROS DE ESPECIALIDADES

A.1, 2, 3,4) Estancias, Urgencias y Consultas externas

	Importes en Euros				
	Hospitales Grupo A.I	Hospitales Grupo A.II	Hospitales Grupo A.III	Hospitales Grupo M-L	Hospitales Grupo P
Estancia/Día					
Hospitalización	548,91	457,42	400,60	357,66	
Unidades Especiales	1.535,19	1.535,19			
Convalecencia				357,66	
C. Paliativos				251,46	
Sociosanitaria				154,74	
C y M. estancia Psiq.					315,67
Larga estancia Psiq.					180,39
Unidad especial Psiq.					360,76
Ingreso sin estancia	274,59	228,71	200,30	178,82	
Urgencia	142,71	123,68	114,19	94,24	
Consultas Externas					
Primera	189,38	142,04	108,89	107,87	
Sucesivas	94,69	75,75	56,81	56,29	
Consulta Alta Resolución	312,48	239,56	182,28	180,56	

A.5) Procesos médicos y quirúrgicos singularizados (Según GRD)

A.6) Procesos quirúrgicos no singularizados

Se facturarán con el importe resultante de computar 2 estancias del centro. En la confección de la factura se imputarán así mismo el resto de conceptos asistenciales, incluidas las estancias que el paciente realice. En este mismo apartado se contemplarán asimismo las intervenciones realizadas en circuito de Hospital de Día Quirúrgico que no causen estancia.

A.7) Cirugía Menor Hospitalaria

Se facturará al 30% de la estancia considerada para ese Hospital.

A.8) Programas de alternativas a la Hospitalización tradicional**A.8.a) Hospital de día Médico**

Los ingresos realizados con carácter ambulatorio a pacientes, cuando no causen estancia en Unidad de Hospitalización, serán facturadas a un importe equivalente al 75 % del importe de la estancia según la clasificación del Hospital.

A.8.b) Hospitalización a domicilio

Los procesos de hospitalización a domicilio que resulten susceptibles de facturación, serán facturadas por un importe equivalente al 40% de la tarifa por día de estancia que corresponda al Hospital según la clasificación del mismo.

A.9) Programas especiales diferenciados**A.9.a) Rehabilitación/fisioterapia**

Prestación	Euros
Sesión de rehabilitación	11,78
Rehabilitación/día	28,10
Rehabilitación cardiaca/día	18,00
Estabilometría	171,69
Estudio cinético	171,69
Podobarometría	136,07
Fotogrametría	272,14

A.9.b) Tratamiento dialítico o procedimiento depuración extrarenal

Prestación	Euros
- Sesión de tratamiento en Centros hospitalarios para pacientes ambulatorios y que incluye la analítica y radiología rutinaria para el tratamiento	200,53
- Tratamiento dialítico con medicación hospitalaria	308,36

A.10) Pruebas funcionales y exploratorias diagnósticas y tratamientos**A.10.a) DIAGNOSTICO POR IMAGEN**

Prestación	Euros
- Radiología convencional	13,99
- Radiología con contraste	55,78
- Histerosalpingografía	76,13
- Angiografía	444,08
- Mamografía	36,45
- Mielografía	167,37
- Tomografía	129,43
- Pielografía	242,49
- Ortopantografía	45,08
- Sialografía	224,65
- Eco Doppler	71,42
- Doppler de troncos supraorticós	90,01
- TAC: Exploración	134,64
- Resonancia Magnética (RM)	
Estudio simple	206,34
Estudio doble	331,02
Estudio triple	429,14
Plus de contraste	72,95
Plus de anestesia	261,87
- Estudio Ecográfico	57,72
- Densitometría ósea	130,17
- Estereotaxia de Mama	801,34

A.10.b) ONCOLOGÍA RADIOTERÁPICA

Prestación	Euros
Sesión de radioterapia superficial	11,91
Sesión radioterapia profunda	29,76
Sesión Cobaltoterapia	62,01
Sesión de acelerador lineal	111,91
Braquiterapia	384,06

A.10.c) QUIMIOTERAPIA

Prestación	Euros
La sesión de quimioterapia (sesión H. de Día)	120% Estancia

A.10.d) CARDIOLOGÍA -ELECTROCARDIOLOGÍA

Prestación	Euros
- Electrocardiograma	14,23
- Ecocardiograma (Estudio e informe)	86,30

A.10.f) NEUROFISIOLOGÍA

Prestación	Euros
- E.E.G. Simples	75,88
- Electromiograma	142,27
- Potencial Evocado (unitario)	94,84
- Multitest Potencial Evocado	185,99
- EEG con privación de sueño	185,99
- Polisomnografía nocturna (Estancia hospitalaria incluida)	
- 1 noche	557,95
- 2 noches	836,93
- 3 noches	1.022,90
- Test múltiple de latencias de sueño (Domiciliaria)	
- 1 día	185,99
- 2 días	325,47

A.10.g) ESTUDIOS GENÉTICOS

Prestación	Euros
- Cariotipo sangre	161,80
- Cariotipo de líquido amniótico	431,58
- Cariotipo de biopsia	431,58
- Cariotipo en tejidos	431,58
- Cariotipo en médula ósea	215,74

A.10.h) MEDICINA NUCLEAR

Prestación	Euros
- Gammagrafía	269,68

A.10.p) LABORATORIO (según Anexo III)

Prestación	Euros
- Perfil analítico básico y de rutina	27,58
- Gestión de pedido (por petición analítica)	4,65
- Unidad relativa de valor analítica	9,20
- Unidad relativa de valor analítica urgente	18,40
- Extracción de muestra	5,00
- Determinaciones no incluidas en Anexo III	Precio Coste

A.10.q) TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS

Prestación	Euros
Consulta sucesiva + coste del fármaco a repercutir	PVL

A.10.r) MEDICACIÓN EN TRATAMIENTOS

Prestación	Euros
En caso de que el coste de un medicamento no esté cubierto por el importe a facturar por la asistencia sanitaria prestada, el precio del medicamento podrá ser facturado aparte, según el precio de coste	PVL

B.- SERVICIOS PRESTADOS EN CENTROS DE ATENCIÓN PRIMARIA

B.1.a) Programado en Centro

Prestación	Euros
- Consulta médica	36,00
- Consulta y/o cura de enfermería	25,00
- Otros servicios enfermería	5,00
- Vacunación Antigripal	10,00
- Vacunación Neumococo	14,81
- Gestión administrativa sin consulta médica	4,53
- Educación maternal:	
Preparación al parto	91,05
Recuperación post-parto	36,41

B.1.b) Programado a Domicilio

Prestación	Euros
- Visita médica	70,00
- Visita enfermería	45,00
- Otros servicios enfermería	15,00
- Vacunación Antigripal	19,00
- Vacunación Neumococo	20,00

B.2 Urgencias

Prestación	Euros
- Urgencias médicas en el Centro ó P.A.C.	85,00
- Urgencias médicas a domicilio	109,00
- Otros servicios de enfermería en P.A.C.	19,00

III.ERANSKINA

ANEXO III

LABORATEGIKO PROBA-ZERRENDA

LISTADO DE PRUEBAS DE LABORATORIO

DESCRIPCIÓN DETERMINACIONES ANALÍTICAS	URV
Albumina	0.15
Adenovirus Ag	1.5
Adenovirus cultivo	2
Aspartato aminotransferasa (AST)	0.15
Bilirrubina total	0.15
Bordetella PCR	7
Calcio	0.15
CMV Ag	0.5
CMV Cultivo	2
Coprocultivo	3

Creatinina	0.12
Cultivo LCR	2.5
VEB IgG	1
VEB IgM	1.3
Ferritina	1
Fibrinogeno	0.7
GGT	0.18
Gasometria venosa	0.5
Glucosa	0.12
Hemocultivo	2.3
Hemograma	0.4
Hierro	0.35
Influenza (Ag)	3
LDH	0.25
Orina (estudio básico)	0.125
Potasio	1.5
PCR	1
Rotavirus (heces)	1.2
Sedimento urinario	0.175
Sodio	0.15
TTPA	0.35
Trigliceridos	0.2
Urea	0.15
Urocultivo	1.5
VSG	0.1

8.7 ANEXO VII: Estudio prospectivo para estimar la carga de hospitalización y visitas a urgencias de la gripe en población pediátrica en Bilbao (2010-2011)

analesdepediatria

www.analesdepediatria.org



ORIGINAL

Estudio prospectivo para estimar la carga de hospitalización y visitas a urgencias de la gripe en población pediátrica en Bilbao (2010-2011)[◇]

Naiara Ortiz-Lana^a, Elisa Garrote^{a,*}, Javier Arístegui^a, Joseba Rementería^a, Juan-Antonio García-Martínez^b, Cynthia McCoig^b, Pilar García-Corbeira^b, Raghavendra Devadiga^c y Mónica Tafalla^d

^a Departamento de Pediatría, Hospital Universitario de Basurto, Universidad del País Vasco (UPV/EHU), Bilbao, España

^b Departamento Médico, GSK, Tres Cantos (Madrid), España

^c CDOC-B, GSK, Bangalore, India

^d GSK, Wavre, Bélgica

Recibido el 12 de abril de 2016; aceptado el 14 de octubre de 2016

PALABRAS CLAVE

Servicio de Urgencia;
Hospitalización;
Gripe;
España

Resumen

Introducción: El estudio se llevó a cabo para estimar la carga de enfermedad de la gripe confirmada por laboratorio en niños menores de 15 años.

Pacientes y métodos: Los niños que acudieron al Hospital Universitario de Basurto con síntomas de infección respiratoria aguda y/o fiebre aislada entre noviembre de 2010 y mayo de 2011 fueron incluidos en el estudio (NCT01592799). Se tomaron 2 muestras de secreción nasofaríngea: una para un test de diagnóstico rápido en el Servicio de Urgencias y otra para análisis en laboratorio con reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real y cultivo viral.

Resultados: Se seleccionó a un total de 501 niños, de los que 91 fueron hospitalizados. El diagnóstico de gripe se confirmó en 131 (26,1%); 120/410 (29,3%) fueron tratados ambulatoriamente y 11/91 (12,1%), hospitalizados. En 370/501 niños (73,9%) el resultado no fue positivo. La proporción de otros virus respiratorios fue 145/501 (28,9%) casos y de coinfección con otro virus respiratorio además de gripe de 7/501 (1,4%). Los tipos de virus de gripe fueron: A (H1N1 y H3N2) 53,2% (67/126); B (Victoria y Yamagata) 46,0% (58/126); A+B 0,8% (1/126). El coste médico directo medio asociado con cada caso de gripe confirmada fue de 177,00€ (N=131). No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el coste asociado con gripe A o B.

[◇] Presentación como póster en el VII Congreso de la Asociación Española de Vacunología, del 25 al 27 de noviembre de 2013, Cáceres (España).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mariaisabel.garrotellanos@osakidetza.net (E. Garrote).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2016.10.016>

1695-4033/© 2016 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Asociación Española de Pediatría.

Cómo citar este artículo: Ortiz-Lana N, et al. Estudio prospectivo para estimar la carga de hospitalización y visitas a urgencias de la gripe en población pediátrica en Bilbao (2010-2011). An Pediatr (Barc). 2017. <http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2016.10.016>

KEYWORDS

Emergency department; Hospitalization; Influenza; Spain

Conclusión: Casi la mitad de los casos fueron virus de gripe B. La administración de una vacuna que incluya tipos A y B de gripe debería reducir la carga de la enfermedad.

© 2016 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Asociación Española de Pediatría.

A prospective study to assess the burden of influenza-related hospitalizations and emergency department visits among children in Bilbao, Spain (2010-2011)

Abstract

Introduction: This study was undertaken to estimate the burden of morbidity associated with laboratory-confirmed influenza in children below 15 years of age.

Patients and methods: Children presenting with acute respiratory infection and/or isolated fever at the Basurto University Hospital, Bilbao, Spain between November 2010 and May 2011 were included in this study (NCT01592799). Two nasopharyngeal secretion samples were taken from each; one for a rapid influenza diagnostic test in the emergency department, and the second for laboratory analysis using real-time polymerase chain reaction and viral culture.

Results: A total of 501 children were recruited, of whom 91 were hospitalized. Influenza diagnosis was confirmed in 131 children (26.1%); 120 of 410 (29.3%) treated as outpatients and 11 of 91 (12.1%) hospitalized children. A total of 370 of 501 children (73.9%) had no laboratory test positive for influenza. The proportion of subjects with other respiratory viruses was 145/501 (28.9%) cases and co-infection with the influenza virus plus another respiratory virus was detected in 7/501 (1.4%) cases. Influenza virus types were: A (H1N1 and H3N2) 53.2% (67/126); B (Victoria and Yamagata) 46.0% (58/126); A+B 0.8% (1/126). The median direct medical costs associated with each case of laboratory-confirmed influenza was €177.00 (N = 131). No significant differences were observed between the medical costs associated with influenza A and B.

Conclusion: Almost half of the cases were influenza virus B type. The administration of a vaccine containing influenza A and B types to children below 15 years of age might reduce the overall burden of the illness.

© 2016 Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of Asociación Española de Pediatría.

Introducción

La gripe es una enfermedad respiratoria aguda provocada por el virus de la gripe, asociada a un amplio abanico de manifestaciones clínicas que abarca desde procesos autolimitados de las vías respiratorias altas hasta repercusiones sistémicas y complicaciones potencialmente mortales^{1,2}. La gripe suele presentarse en epidemias estacionales anuales, aunque en ocasiones puede ser pandémica. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que la incidencia global de la gripe es de 3 a 5 millones de casos anuales, que causan aproximadamente 300.000 muertes cada temporada, de las que más de 40.000 ocurren en la Unión Europea^{1,3}. Los lactantes, los niños con enfermedades subyacentes y los adultos mayores de 65 años son los grupos más susceptibles a las formas graves de la enfermedad²⁻⁴. No obstante, la mayor morbilidad se observa en la edad pediátrica, y los niños son los principales transmisores de la infección. La gripe infantil también comporta costes económicos y sociales considerables⁴⁻⁶.

Los tipos de virus de la gripe que afectan más comúnmente a los seres humanos son el A y el B. Las epidemias anuales suelen deberse a variantes menores de ambos grupos⁷, de manera que casi todos los niños se infectan en los primeros años de vida y desarrollan inmunidad

exclusivamente a esa cepa concreta del virus. El virus influenza A puede infectar a diversas especies de animales y, por consiguiente, en ocasiones causa pandemias y preocupa más a las autoridades sanitarias que el virus influenza B, que solo afecta a los seres humanos^{2,8,9}. Como el virus de la gripe A muestra una variación considerable, se clasifica en subtipos con base en sus antígenos de membrana hemaglutinina (HA) y neuraminidasa (NA). Divergencias antigénicas y genéticas han llevado a la distinción de 2 linajes del virus de la gripe B: Victoria y Yamagata, que llevan cocirculando por todo el mundo desde los años ochenta^{8,10}. Es difícil predecir qué linaje va a prevalecer en la siguiente temporada de la gripe¹¹.

La vacunación contra la gripe es un método eficaz para prevenir la infección y sus complicaciones⁴. Aunque es difícil calcular la incidencia real de la enfermedad por la naturaleza inespecífica de su clínica¹², resulta esencial obtener datos precisos sobre la carga de la enfermedad y los costes médicos asociados a la gripe para desarrollar la estrategia de vacunación más apropiada. En España, los datos disponibles son escasos, de ahí que el presente estudio se diseñara para cuantificar el número de visitas a servicios de urgencias y de hospitalizaciones, así como los costes médicos directos atribuibles a casos de gripe confirmada por laboratorio en niños menores de 15 años que

Cómo citar este artículo: Ortiz-Lana N, et al. Estudio prospectivo para estimar la carga de hospitalización y visitas a urgencias de la gripe en población pediátrica en Bilbao (2010-2011). An Pediatr (Barc). 2017. <http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2016.10.016>

acudieron al hospital con infecciones respiratorias agudas (IRA) o fiebre aislada durante la temporada de gripe.

Pacientes y métodos

Diseño y población de estudio

Estudio prospectivo (NCT01592799) realizado en el Hospital Universitario de Basurto (Bilbao, España), centro de nivel terciario con un servicio de urgencias generales, entre noviembre de 2010 y mayo de 2011 (con posterioridad a la pandemia de gripe de 2009), conforme a los principios de buena práctica clínica, la Declaración de Helsinki y los estándares locales. El protocolo de estudio fue aprobado por el Comité Ético institucional, y se obtuvo el consentimiento informado de los padres o tutores legales de los niños menores de 12 años y de los niños de mayor edad antes de su inclusión en el estudio.

Se seleccionó a niños de menos de 15 años de edad que acudieron al servicio de urgencias con una IRA durante una temporada de gripe (definida como el periodo transcurrido entre el primer y el último caso de gripe confirmada por laboratorio), independientemente de que fueran o no admitidos al hospital. La IRA se definió como la presencia de al menos uno de los siguientes síntomas: dolor de garganta (en niños ≥ 3 años), rinorrea, tos y/o dificultad respiratoria, y/o fiebre aislada (temperatura oral $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$; axilar $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$; rectal $\geq 38^{\circ}\text{C}$, timpánica ajustada para temperatura oral $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ o timpánica ajustada para temperatura rectal $\geq 38^{\circ}\text{C}$)¹³.

Se obtuvieron 2 muestras clínicas (frotis faríngeo y/o nasofaríngeo) de cada paciente y se revisaron sus historias clínicas (incluyendo vacunaciones previas, medicación concomitante, síntomas asociados a IRA o fiebre y hallazgos del examen físico). Los datos fueron recogidos directamente por cada pediatra en el formulario de datos clínicos del estudio. En pacientes hospitalizados, la información sobre la evolución clínica de la enfermedad y el tratamiento recibido se completó al alta.

Aproximadamente al mes de la visita inicial al hospital, se contactó telefónicamente con las familias para llevar a cabo una entrevista de seguimiento. Se obtuvo información concerniente a la evolución clínica de la enfermedad, la necesidad de asistencia médica adicional, el uso de medicamentos sin receta tras el alta hospitalaria; el número de días de ausencia escolar y el número de contactos domiciliarios que habían desarrollado síntomas gripales posteriormente.

Utilizando la información de la base de datos administrativa del hospital, se calcularon los costes médicos asociados a síndromes gripales, incluyendo los costes del manejo médico en el servicio de urgencias, de hospitalización, y de los recursos empleados en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad y sus complicaciones.

Procedimientos de laboratorio

Para identificar los casos de gripe de manera precoz se realizó inmediatamente un test *diagnóstico rápido* (*Xpect Flu A&B*, Remel, Lenexa, Kansas, EE. UU.) en una de las muestras de secreciones nasofaríngeas obtenidas en el servicio de urgencias. Con independencia del resultado, se almacenaron

las muestras restantes a 4°C para su transporte al laboratorio del Instituto Valenciano de Microbiología en medio con solución salina de Hanks balanceada (buffer HEPES 1M, gelatina al 0,5%, bicarbonato de sodio al 7,5%, y antibióticos [penicilina, estreptomycin y anfotericina B]) para analítica confirmatoria mediante cultivo viral y reacción de cadena de la polimerasa en tiempo real (RT-PCR). Para esta última determinación, se extrajo el ARN total mediante el *Maxwell 16 Viral Total Nucleic Acid Purification Kit* (Promega, Madison, Wisconsin, EE. UU.), que se amplificó mediante RT-PCR múltiple con cebadores sentido y antisentido y sondas de etiquetado doble FAM-BHQ-1 o HEX-BHQ-1 para identificar los virus de la gripe de tipo A¹⁴ y de tipo B¹⁵, respectivamente.

Análisis estadístico

El tamaño muestral estimado requería la inclusión de 500 sujetos atendidos en el servicio de urgencias con clínica de IRA y/o fiebre aislada con base en una proporción esperada de infección por virus de la gripe confirmada por laboratorio del 5 al 20% de los sujetos. El hospital registra los costes médicos de cada tratamiento y servicio asistencial recibido por los pacientes. Los costes médicos directos de los casos pediátricos de gripe confirmada por laboratorio se calcularon con base en los datos administrativos del hospital, tomando en consideración: diagnóstico, manejo médico y tratamiento antigripal, visitas al servicio de urgencias, costes de hospitalización, costes específicos de estancia en planta y costes de unidad de cuidados intensivos (UCI). Los intervalos de confianza (IC) del 95% se calcularon con el software *Proc-StatXact* (Cytel, Cambridge, Massachusetts, EE. UU.). Las pruebas empleadas para comparar los grupos con resultados positivos y negativos para el virus de la gripe fueron el test de Mann-Whitney para variables ordinales y continuas y el test exacto de Fisher para variables categóricas.

Se llevaron a cabo análisis adicionales para evaluar el coste médico directo, los síntomas y la necesidad posterior de servicios de salud asociados a la gripe de tipos A o B.

Resultados

Se seleccionó a 501 niños entre noviembre de 2010 y abril de 2011. Como había suficientes datos para evaluar todos los casos, se incluyó a todos los sujetos en el análisis final. Aunque 410 de los niños solo recibieron atención en el servicio de urgencias, 91 tuvieron que ser hospitalizados. El diagnóstico de gripe fue confirmado por laboratorio (mediante test diagnóstico rápido, cultivo o RT-PCR, todos los cuales se realizaron en cada sujeto) en el 26,1% de los niños (131/501; IC del 95%: 22,4-30,2), es decir 29,3% de los niños que solamente acudieron al servicio de urgencias (120/410; IC del 95%: 24,9-33,9) y 12,1% de los niños que fueron hospitalizados (11/91; IC del 95%: 6,2-20,6). La edad mediana de los niños con gripe confirmada por laboratorio fue de 36,0 meses (rango: 0-179 meses) y el 54,2% fueron varones (tabla 1).

Dentro de los 131 casos de gripe confirmada por laboratorio, los test indicaron que 126 estaban infectados por virus de la gripe de tipo A o B: 67 (53,2%) dieron positivo al tipo A, 58 (46,0%) al tipo B y uno (0,8%) resultó positivo a ambos

Cómo citar este artículo: Ortiz-Lana N, et al. Estudio prospectivo para estimar la carga de hospitalización y visitas a urgencias de la gripe en población pediátrica en Bilbao (2010-2011). *An Pediatr (Barc)*. 2017. <http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2016.10.016>

Tabla 1 Características demográficas de niños con gripe confirmada por laboratorio (N=131)

Características	Parámetros o categorías	Gripe confirmada por laboratorio N ^a = 131		Gripe A n ^b = 67		Gripe B n ^c = 58	
		Valor ^c o n ^d	% ^e	Valor o n	%	Valor o n	%
Edad (en meses)	Mediana	36,0	-	25,0	-	66,5	-
	Rango	0-179	-	0-153	-	1-179	-
Grupo de edad, en meses	0-5	17	13,0	14	20,9	3	5,2
	6-23	26	19,8	19	28,4	5	8,6
	24-59	44	33,6	26	38,8	17	29,3
	60++	44	33,6	8	11,9	33	56,9
Sexo	Femenino	60	45,8	31	46,3	26	44,8
	Masculino	71	54,2	36	53,7	32	55,2
Historia de vacunación antigripal	Temporada de gripe 2007-2008	0	-	0	-	0	-
	Temporada de gripe 2008-2009	1	0,8	0	-	1	1,7
	Temporada de gripe 2009-2010	0	-	0	-	0	-
	Temporada de gripe 2010-2011	0	-	0	-	0	-

No se tuvieron en cuenta los niños con un test rápido positivo para los tipos A y B.

^a Número de niños con al menos un test de laboratorio positivo.

^b Número de niños con el tipo indicado de virus de la gripe.

^c Valor del parámetro considerado.

^d Número de niños en la categoría indicada.

^e Porcentaje de niños en la categoría indicada.

tipos. Los resultados de la RT-PCR cuantitativa para la gripe de tipo A mostraron que alrededor del 87% tenían el subtipo H1N1 y el 13% el subtipo H3N2. Del total de 501 niños, 370 (73,9%) no tuvieron resultados positivos para virus de la gripe. Por lo general, los niños con resultados positivos para el tipo B fueron de mayor edad que aquellos infectados por el tipo A (tabla 1). En los niños con resultados positivos para el tipo B, las proporciones de los linajes Victoria y Yamagata fueron del 96,6% (56/58) y del 3,4% (2/58), respectivamente.

La tos fue el síntoma más frecuente en niños con gripe confirmada por laboratorio (79,4%: 104/131), seguida de congestión nasal (67,9%: 89/131) y rinorrea (53,4%: 70/131). No encontramos diferencias significativas en la frecuencia de estos síntomas entre los niños diagnosticados con distintos tipos de virus (fig. 1). Sin embargo, hubo un número significativamente menor de casos con cefalea en niños con gripe A que en niños con gripe B (10,4%: 7/67 y 34,5%: 20/58; $p=0,0019$).

De los 131 casos de gripe confirmada por laboratorio, 107 (81,7%) necesitaron ser reevaluados en el servicio de urgencias tras el alta, y 2 (1,5%) tuvieron que ser ingresados (tabla 2). Casi todos los pacientes hicieron visitas de seguimiento, independientemente de los resultados de la analítica: el 81,7% de los sujetos con resultados positivos para gripe y el 87,0% de los sujetos con resultados negativos ($p=0,1477$). Entre los casos de gripe, las proporciones de pacientes con gripe A (86,6%) y con gripe B (74,1%) que hicieron visitas de seguimiento fueron similares ($p=0,1104$). En el momento del último contacto, casi todos los niños (93,1%: 122/131) se habían repuesto, mientras que el 6,9% (9/131) seguían recuperándose.

La mediana global de los costes médicos directos totales asociados con cada caso de gripe confirmada por laboratorio fue 177,00 € (rango: 19,00-4.288,00 €). No se observaron

diferencias significativas entre los costes médicos asociados con la gripe A (179,56 €; rango: 19,00-4.087,68) y con la gripe B (164,92 €; rango: 145,83-4.288,00) (tabla 3). El rango de los costes se asocia al rango del tratamiento recibido; la mayoría de los pacientes habían hecho una visita al servicio de urgencias (mediana 142,71 €) y todos los pacientes recibieron medicamentos con o sin receta (mediana 8,53 €). Alrededor del 60% de los pacientes incurrió en costes relacionados con el diagnóstico (mediana 28,00 €), aproximadamente el 10% de los pacientes incurrió en costes considerables por la estancia en planta (mediana 1.646,73 €) y un paciente incurrió en costes considerables por la estancia en la UCI (mediana 1.535,19 €).

La mayoría de los niños con gripe confirmada por laboratorio (71,8%: 94/131) faltaron al colegio o a la guardería. La ausencia media fue de 6,6 días (rango: 1-15). La ausencia escolar se registró en el 62,7% (42/67) de los niños con gripe A y en el 81,0% (47/58) de los niños con gripe B. La proporción de contactos domiciliarios con síntomas de tipo gripal, IRA y/o fiebre durante el período de estudio fue significativamente mayor en el grupo de niños con gripe confirmada por laboratorio (25,8%; IC del 95%: 21,2-31,1) que en el resto de los niños (17,5%; IC del 95%: 15,0-20,2; $p=0,0032$). La proporción de contactos domiciliarios que desarrollaron síndrome gripal fue mayor en los niños con gripe A que en los niños con gripe B (31,7%; IC del 95%: 25,0-39,3 versus 20,0%; IC del 95%: 14,3-27,1).

Entre los otros patógenos respiratorios que fueron aislados en el 28,9% de los casos (145/501), el detectado con mayor frecuencia fue el virus respiratorio sincitial (VRS), presente en 52 (10,4%) de los aislados (VRS A: 37; VRS B: 12; A+B: 3), seguido por rinovirus en 40 (8,0%) aislados y adenovirus en 30 (6,0%) aislados. Las edades medianas de los niños infectados con estos patógenos fueron 6,0 meses (VRS; rango: 0-178 meses), 15,5 meses (rinovirus,

Cómo citar este artículo: Ortiz-Lana N, et al. Estudio prospectivo para estimar la carga de hospitalización y visitas a urgencias de la gripe en población pediátrica en Bilbao (2010-2011). An Pediatr (Barc). 2017. <http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2016.10.016>

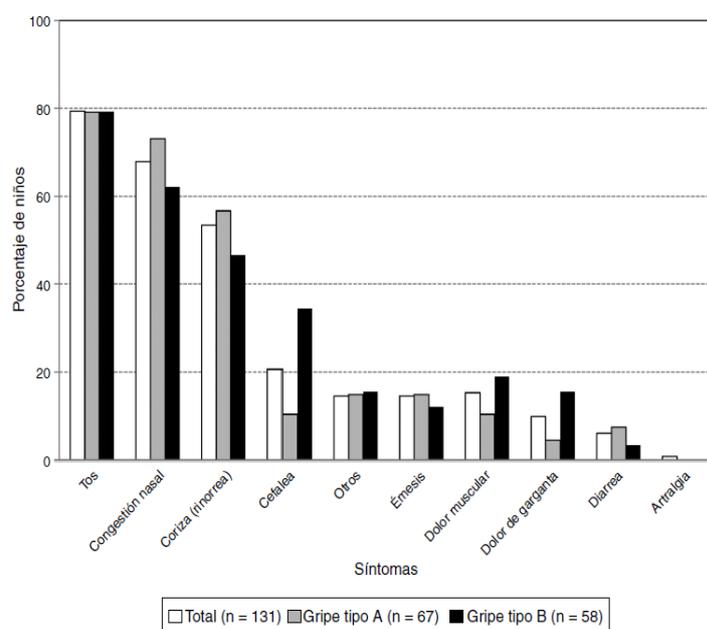


Figura 1 Manifestaciones clínicas en niños con gripe confirmada por laboratorio (N=131).

Tabla 2 Ingresos y visitas a urgencias posteriores en casos de gripe confirmada por laboratorio (N=131)

Características	Parámetros o categorías	Gripe confirmada por laboratorio N ^a = 131		Gripe A n ^b = 67		Gripe B n ^b = 58	
		Valor ^c o n ^d	% ^e	Valor o n	%	Valor o n	%
Visita a urgencias posterior	Sí	107	81,7	58	86,6	43	74,1
	No	24	18,3	9	13,4	15	25,9
Número de visitas a urgencias posteriores	1	48	44,9	17	29,3	27	62,8
	2	38	35,5	24	41,4	13	30,2
	3	13	12,1	9	15,5	3	7,0
	4	4	3,7	4	6,9	0	0
	5	2	1,9	2	3,4	0	0
	6	1	0,9	1	1,7	0	0
	8	1	0,9	1	1,7	0	0
Número de visitas a urgencias posteriores (numérico)	n	107	-	58	-	43	-
	Mediana	2,0	-	2,0	-	1,0	-
	Rango	1-8	-	1-8	-	1-3	-
Ingreso posterior	Sí	2	1,5	1	1,5	1	1,7
	No	129	98,5	66	98,5	57	98,3
Días de estancia posteriores	2	2	100	1	100	1	100
Días de estancia posteriores (numérico)	n	2	-	1	-	1	-
	Mediana	2,0	-	2,0	-	2,0	-
	Rango	2-2	-	2-2	-	2-2	-

No se tuvieron en cuenta los niños con un test rápido positivo para los tipos A y B.

^a Número de niños con al menos un test de laboratorio positivo.

^b Número de niños con el tipo indicado de virus de la gripe.

^c Valor del parámetro considerado.

^d Número de niños en la categoría indicada.

^e Porcentaje de niños en la categoría indicada.

Cómo citar este artículo: Ortiz-Lana N, et al. Estudio prospectivo para estimar la carga de hospitalización y visitas a urgencias de la gripe en población pediátrica en Bilbao (2010-2011). An Pediatr (Barc). 2017. <http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2016.10.016>

Tabla 3 Costes médicos totales medianos (en euros) asociados con casos de gripe confirmada por laboratorio (N = 131)

Características	Parámetros	Gripe confirmada por laboratorio N ^a = 131 Valor ^c	Gripe A n ^b = 67 Valor	Gripe B n ^b = 58 Valor
Laboratorio	n ^d	51	29	20
	Mediana (€)	37,20	41,38	28,20
	Rango	6,00-214,02	14,20-214,02	6,00-143,30
Radiología	n	44	22	19
	Mediana (€)	13,99	13,99	13,99
	Rango	13,99-57,72	13,99-57,72	13,99-13,99
Otras pruebas diagnósticas	n	4	2	1
	Mediana (€)	72,01	144,02	57,72
	Rango	13,99-201,74	86,30-201,74	57,72-57,72
Total diagnóstico	n	76	41	31
	Mediana (€)	28,00	28,00	27,58
	Rango	6,00-374,38	13,99-374,38	6,00-181,31
Medicación recetada (administrada en hospital)	n	87	55	27
	Mediana (€)	3,12	3,12	3,12
	Rango	1,94-90,30	1,94-90,30	1,94-19,52
Medicación recetada	n	129	66	58
	Mediana (€)	5,06	9,64	5,06
	Rango	1,94-119,99	1,94-119,99	1,94-29,57
Medicación no recetada	n	9	4	4
	Mediana (€)	4,62	8,69	4,58
	Rango	2,47-42,42	2,47-42,42	3,12-4,62
Total tratamientos	n	131	67	58
	Mediana (€)	8,53	12,76	8,18
	Rango	3,12-131,21	3,14-131,21	3,12-32,69
Cargos específicos por estancia en planta ^e	n	14	7	4
	Mediana (€)	1.646,73	1.646,73	2.470,10
	Rango	142,71-3.842,37	1.097,84-3.293,46	1.097,82-3.842,37
UCI	n	1	0	0
	Mediana (€)	1.535,19	0,00	0,00
	Rango	1.535,19-1.535,19	-	-
Total de costes hospitalarios	n	14	7	4
	Mediana (€)	1.646,73	1.646,73	2.470,10
	Rango	142,71-3.842,37	1.097,84-3.293,46	1.097,82-3.842,37
Visita a urgencias	n	129	66	57
	Mediana (€)	142,71	142,71	142,71
	Rango	142,70-428,13	142,70-428,13	142,70-285,42
Otros	n	9	6	3
	Mediana (€)	94,69	142,40	94,69
	Rango	94,69-189,38	94,69-189,38	94,69-189,38
Total global	n	131	67	58
	Mediana (€)	177,00	179,56	164,92
	Rango	19,00-4.288,00	19,00-4.087,68	145,83-4.288,00

No se tuvieron en cuenta los niños con un test rápido positivo para los tipos A y B.

UCI: unidad de cuidados intensivos.

^a Número de niños con al menos un test de laboratorio positivo.

^b Número de niños con el tipo indicado de virus de la gripe.

^c Valor del parámetro considerado.

^d Número de niños en la categoría indicada.

^e Calculado como cargo diario multiplicado por número de días.

rango: 0-164 meses) y 25,0 meses (adenovirus, rango: 2-146 meses). Nueve sujetos con gripe confirmada por laboratorio (6,9%: 9/131) presentaban coinfección con otros virus. Cuatro patógenos (adenovirus, bocavirus, coronavirus y VRS A) se aislaron en combinación con el virus de la gripe

tipo A, y 3 (un coronavirus y 2 VRS B) en combinación con el virus de la gripe de tipo B. Las manifestaciones clínicas más frecuentes en niños infectados con estos patógenos fueron tos, congestión nasal y rinorrea. La mayor incidencia de complicaciones correspondió a los sujetos con infección por

Cómo citar este artículo: Ortiz-Lana N, et al. Estudio prospectivo para estimar la carga de hospitalización y visitas a urgencias de la gripe en población pediátrica en Bilbao (2010-2011). *An Pediatr (Barc)*. 2017. <http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2016.10.016>

VRS (71,2%: 37/52), en los que la bronquiolitis fue la complicación más importante (64,9%: 24/37). La tasa de ingreso también fue mayor en estos pacientes (54,0%: 20/37).

Discusión

Cada año, la mayor incidencia de la gripe se da en la población pediátrica. De hecho, se han publicado incidencias globales de hasta 49,4 casos por cada 1.000 menores de 15 años¹⁶. En nuestro hospital universitario, la gripe se confirmó por laboratorio en el 26,1% de los niños menores de 15 años que presentaron síntomas compatibles con infecciones de tipo gripal. Esto es consistente con Matias et al. (2011), que describieron que el 32,3% de los niños que presentaban IRA o fiebre aislada tuvieron resultados positivos para gripe¹³.

En la población pediátrica, la gripe da lugar a un número elevado de visitas a servicios de urgencias, ingresos hospitalarios y ausencias escolares, y representa una considerable carga económica anual. Así, en nuestro estudio en un centro hospitalario el coste médico total mediano asociado con la gripe fue de 177€ por caso. Una estrategia vacunal apropiada podría reducir dicha carga.

Como ya se había observado en España¹³, los niños en nuestro estudio con resultados positivos para gripe B eran de mayor edad que los niños con resultados positivos para gripe A (edad mediana: 66,5 meses versus 25,0 meses, respectivamente). Estos resultados son similares a los obtenidos en un estudio realizado en Finlandia entre 1980 y 1999, en el que las edades medias correspondientes fueron 4,2 años (gripe B) y 2,0 años (gripe A; $p < 0,001$)¹⁷.

Entre los años 2001 y 2011, la proporción de cepas del tipo B entre todos los virus circulantes en Europa osciló entre el 1,0 y el 59,8% en cada temporada de gripe¹⁰. No obstante, según el informe más reciente del Centro Europeo para la Prevención y el Control de las Enfermedades, el virus de la gripe de tipo B predominó en España en 2013, y afectó al 18,6% de la población total española con una incidencia de 14,5 casos por cada 100.000 habitantes¹⁸. En el presente estudio, la proporción de niños con gripe confirmada por laboratorio infectados con el tipo B fue del 46,0%. Este resultado es similar al observado por Matias et al. en un estudio con diseño parecido, en el que el virus de la gripe de tipo B se detectó en el 47,7% de los casos de gripe confirmados por laboratorio en España ($N = 477$)¹³. La proporción de casos correspondiente a cada uno de los tipos varía cada temporada y en función de la localización geográfica.

La vacunación es un método efectivo para prevenir la infección por el virus de la gripe y sus repercusiones, como por ejemplo sus complicaciones y su carga económica. En la temporada 2010-2011, la OMS recomendó la inclusión de las siguientes cepas en la vacuna trivalente para el hemisferio norte: 2 virus de la gripe de tipo A (cepa análoga a A/California/7/2009 [H1N1]; y cepa análoga a A/Perth/16/2009 [H3N2]) y un virus de la gripe tipo B de linaje Victoria (cepa análoga a B/Brisbane/60/2008)¹⁹. En nuestro estudio, la mayoría de los casos de tipo B confirmados por laboratorio correspondieron a la cepa del linaje Victoria. Por lo tanto, el linaje del tipo B recomendado para la vacuna correspondió al tipo B circulante durante la temporada de gripe 2010-2011. No obstante, cualquiera de los 2 linajes del tipo B (Victoria o Yamagata) puede predominar

en cada temporada^{7,11}, y aunque en nuestro estudio la proporción de cepas de linaje Yamagata (3,4%) fue muy baja, se ha observado una gran variabilidad entre temporadas. Por ejemplo, en la temporada 2006-2007 el 5,5% de las cepas de tipo B eran de linaje Yamagata, mientras que en la 2007-2008 el porcentaje ascendió al 40%²⁰. Cabe destacar que la OMS recomendó el uso de vacunas tetravalentes (es decir, con cepas del tipo A y de ambos linajes del tipo B) para la temporada 2012-2013 en el hemisferio norte²¹.

Este estudio tiene limitaciones que podrían afectar a la interpretación de sus resultados. En primer lugar, todos los niños se reclutaron a través de un servicio de urgencias hospitalario, en donde los casos atendidos tienden a ser más graves y tratados mediante un número mayor de pruebas diagnósticas que los casos manejados en atención primaria. Por otro lado, la disponibilidad de test diagnósticos rápidos implica una reducción en la proporción de niños que presentan fiebre aislada y que acaban siendo ingresados, en comparación con cuando los test no están disponibles. Es posible que los síntomas registrados durante las entrevistas de seguimiento realizadas por teléfono fueran infradeclarados. Por último, el estudio se realizó durante una única temporada de gripe y, por lo tanto, sus hallazgos pueden infravalorar o sobrevalorar la carga de enfermedad de la gripe en otras temporadas. Además, como las proporciones de los virus de la gripe de tipo A y B y de los distintos linajes pueden variar, sería de interés explorar la situación durante varias temporadas.

Resumiendo, la gripe resulta en una carga de enfermedad y costes médicos asociados considerables en la población pediátrica todos los años. Los casos de gripe causados por cepas de tipo A y por cepas de tipo B parecen ocasionar una carga similar en términos de costes incurridos en servicios de urgencias e ingresos hospitalarios, que podría aminorarse con una estrategia vacunal apropiada. Las proporciones de los virus de la gripe de tipo A y de tipo B en la temporada 2010-2011 fueron similares, y en nuestro estudio se detectaron los 2 linajes del tipo B (Victoria y Yamagata) en los casos de gripe confirmada por laboratorio, aunque con un porcentaje bajo del linaje Yamagata. En la temporada de gripe correspondiente a este estudio, el ajuste entre las cepas vacunales y las cepas circulantes fue adecuado, ya que la vacuna protegía de cepas del tipo A y de cepas del tipo B de linaje Victoria. Sin embargo, en temporadas en las que hay un desajuste entre cepas vacunales y circulantes es probable que la vacuna ofrezca una protección menor. Teniendo en cuenta la carga de enfermedad de la gripe observada en este estudio, la administración a niños menores de 15 años de vacunas que contengan cepas del tipo A y de los linajes del tipo B podría contribuir a reducir la carga global de enfermedad. Dada la dificultad de predecir qué cepas virales van a estar involucradas en temporadas de gripe futuras, el uso de vacunas tetravalentes, que protegen de cepas de tipo B de ambos linajes además de proteger de cepas de tipo A, proporcionaría la protección más amplia posible.

Financiación

GlaxoSmithKline Biologicals promovió y financió la realización del estudio (NCT01592799), el análisis de datos, y la elaboración y publicación del manuscrito.

Cómo citar este artículo: Ortiz-Lana N, et al. Estudio prospectivo para estimar la carga de hospitalización y visitas a urgencias de la gripe en población pediátrica en Bilbao (2010-2011). *An Pediatr (Barc)*. 2017. <http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2016.10.016>

Autoría/colaboradores

Todos los autores de este artículo de investigación han participado directamente en el diseño, implementación o análisis, e interpretación del estudio, y han revisado y aprobado la versión final remitida para publicación. Todos los autores tuvieron acceso irrestricto a los datos y asumen la responsabilidad de la integridad y la precisión del análisis. Todos los autores contribuyeron en igual medida al desarrollo del manuscrito.

Conflicto de intereses

García-Martínez J.A., McCoig C., García-Corbeira P., Devadiga R. y Tafalla M. son empleados del grupo empresarial GSK. McCoig C., García-Corbeira P. y Tafalla M. han recibido acciones del grupo empresarial GSK como parte de su remuneración laboral. Aristegui J. ha recibido honorarios del grupo empresarial GSK como investigador en el estudio, como consultor en un Advisory Board de vacunas pediátricas y para cubrir gastos de transporte, alojamiento y participación como ponente en eventos científicos. Garrote E. y Rementería J. declaran pagos a sus instituciones respectivas para la realización de estudios por el grupo empresarial GSK. Ortiz-Lana N. declara no tener conflicto de intereses.

Agradecimiento

Queremos expresar nuestro agradecimiento a los participantes del estudio, a todos los investigadores, enfermeras y al resto del equipo por su diversa contribución al estudio. A Harshith Bhat (GSK) por su contribución a la escritura del manuscrito, a Jérémie Dedessus le Moutier (Business & Decision Life Sciences en representación de GSK) por la coordinación del manuscrito y el asesoramiento técnico durante su elaboración, a Roeland Van Kerckhoven (Keyrus Biopharma en representación de GSK) y a Grégory Leroux (Business & Decision Life Sciences en representación de GSK) por la coordinación del manuscrito, a Preethi Govindarajan (GSK) por la ayuda en el formateo y a Julia Donnelly (manager de publicación freelance en representación de GSK) por la edición del texto.

Bibliografía

- World Health Organization. Influenza (Seasonal). Fact sheet N°211 [Internet]. 2014 Mar [consultado 2 Dic 2014]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/en/index.html>.
- Nair H, Brooks WA, Katz M, Roca A, Berkley JA, Madhi SA, et al. Global burden of respiratory infections due to seasonal influenza in young children: A systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2011;378:1917-30.
- Gasparini R, Amicizia D, Lai PL, Panatto D. Clinical and socioeconomic impact of seasonal and pandemic influenza in adults and the elderly. *Hum Vaccin Immunother*. 2012;8:21-8.
- Usonis V, Anca I, André F, Chlibek R, Ivaskeviciene I, Mangarov A, et al. Central European Vaccination Advisory Group (CEVAG) guidance statement on recommendations for influenza vaccination in children. *BMC Infect Dis*. 2010;10:168.
- Antonova EN, Rycroft CE, Ambrose CS, Heikkinen T, Principi N. Burden of paediatric influenza in Western Europe: A systematic review. *BMC Public Health*. 2012;12:968.
- Monto AS, Sullivan KM. Acute respiratory illness in the community. Frequency of illness and the agents involved. *Epidemiol Infect*. 1993;110:145-60.
- Beran J, Peeters M, Dewé W, Raupachová J, Hozbová L, Devaster JM. Immunogenicity and safety of quadrivalent versus trivalent inactivated influenza vaccine: A randomized, controlled trial in adults. *BMC Infect Dis*. 2013;13:224.
- Domachowske JB, Pankow-Culot H, Bautista M, Feng Y, Claeys C, Peeters M, et al. A randomized trial of candidate inactivated quadrivalent influenza vaccine versus trivalent influenza vaccines in children aged 3-17 years. *J Infect Dis*. 2013;207:1878-87.
- Gubbels S, Krause TG, Bragstad K, Perner A, Mølbak K, Glismann S. Burden and characteristics of influenza A and B in Danish intensive care units during the 2009/10 and 2010/11 influenza seasons. *Epidemiol Infect*. 2013;141:767-75.
- Deng YM, Iannello P, Caldwell N, Jelley L, Komadina N, Baas C, et al. The use of pyrosequencer-generated sequence-signatures to identify the influenza B-lineage and the subclade of the B/Yamataga-lineage viruses from currently circulating human influenza B viruses. *J Clin Virol*. 2013;58:94-9.
- Reed C, Meltzer MI, Finelli L, Fiore A. Public health impact of including two lineages of influenza B in a quadrivalent seasonal influenza vaccine. *Vaccine*. 2012;30:1993-8.
- Carrillo-Santistevan P, Ciancio BC, Nicoll A, Lopalco PL. The importance of influenza prevention for public health. *Hum Vaccin Immunother*. 2012;8:89-95.
- Matias G, Salamanca de la Cueva I, Camacho Conde P, Lirio Cruz MJ, Haguinet F, Sawchik Monegal J, et al. Burden of influenza-related hospitalisations and emergency room visits in children under 15 years of age in Spain. En: Póster presentado en el European Scientific Working Group on Influenza. 4th European Influenza Conference; ESWI Influenza Conference. 2011 Sep 11-14. Malta.
- He J, Bose ME, Beck ET, Fan J, Tiwari S, Metallo J, et al. Rapid multiplex reverse transcription-PCR typing of influenza A and B virus, and subtyping of influenza A virus into H1, 2, 3, 5, 7, 9, N1 (human), N1 (animal), N2, and N7, including typing of novel swine origin influenza A (H1N1) virus, during the 2009 outbreak in Milwaukee, Wisconsin. *J Clin Microbiol*. 2009;47:2772-8.
- Suwannakarn K, Payungporn S, Chieochansin T, Samransamruajit R, Amonsin A, Songserm T, et al. Typing (A/B) and subtyping (H1/H3/H5) of influenza A viruses by multiplex real-time RT-PCR assays. *J Virol Methods*. 2008;152:25-31.
- Castilla J, Arregui L, Baleztena J, Barricarte A, Brugos A, Carpintero M, et al. Incidencia de la gripe y efectividad de la vacuna antigripal en la temporada 2004-2005. *An Sist Sanit Navar*. 2006;29:97-106.
- Peltola V, Ziegler T, Ruuskanen O. Influenza A and B virus infections in children. *Clin Infect Dis*. 2003;36:299-305.
- European Centre for Disease Prevention and Control. Weekly influenza surveillance overview [Internet]. 26 Abr 2013 [consultado 2 Dic 2014]. Disponible en: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/influenza-weekly-surveillance-overview-26-apr-2013.pdf>.
- World Health Organization. Recommended viruses for influenza vaccines for use in the 2010-2011 northern hemisphere influenza season [Internet]. 18 Feb 2010 [consultado 2 Dic 2014]. Disponible en: http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/201002_Recommendation.pdf.

Cómo citar este artículo: Ortiz-Lana N, et al. Estudio prospectivo para estimar la carga de hospitalización y visitas a urgencias de la gripe en población pediátrica en Bilbao (2010-2011). *An Pediatr (Barc)*. 2017. <http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2016.10.016>

20. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Sistema de Vigilancia de la Gripe en España. Informes anuales [Internet] [consultado 14 Ene 2015]. Disponible en: <http://vgripe.isciii.es/gripe/inicio.do>.
21. World Health Organization. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2012–2013 northern hemisphere influenza season [Internet]. 2012 Feb [consultado 2 Dic 2014]. Disponible en: http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/201202_recommendation.pdf.

