

REVISTA DE REVISTAS

Diagnóstico y tratamiento de influenza en niños
Influenza diagnosis and treatment in children: a review of studies on clinically useful tests and antiviral treatment for influenza. Uyeki T. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 164-77.

Revisión de la evidencia publicada desde 1966 a 2002, a través de Medline y PubMed de estudios en inglés sobre tests de laboratorio de rendimiento rápido para diagnóstico que incluyó IFD e IFI y otros tests rápidos, y tratamientos antivirales iniciados dentro de 48 horas de enfermedad en niños.

Resultados. En comparación al cultivo viral: tres estudios mostraron que para IFD la media de sensibilidad (S) fue 62% y especificidad (E) de 98%. Otros tres trabajos con IFI mostraron una media de S de 73,9% y E de 97%. La comparación de cultivo con IFI sólo para influenza A en otros tres estudios, entregó una media de S de 50% y E de 95%. Por tanto, IFD e IFI pueden producir falsos negativos por su baja sensibilidad, pero presentan alta especificidad siendo de utilidad en períodos de brotes de la enfermedad.

Respecto de tests rápidos, existen 5 tests que detectan antígeno viral y uno que detecta neuraminidasa. Se identificó 28 estudios y sólo uno comparó a 4 de estos tests con cultivo viral entregando una S de 72 a 95% y E de 76 a 84%. La comparación por separado de estos ensayos con cultivo viral mostró: cinco estudios de ZtastFlu® con S de 68,8% y E 83%, diez estudios con Directigen Flu A® con S de 87,2% y E 98,1%, tres ensayos con Directigen Flu A+B® con valores semejantes, siete ensayos con FLU OIA® con S media de 71,8% y E de 82%. Entonces tenemos que en el ámbito clínico, estos tests rápidos parecen ser razonablemente exactos pero pueden aparecer falsos negativos en época de brote y falsos positivos en época de baja incidencia de influenza, pudiendo además resultar impracticables a cada niño

sospechoso durante el pico epidemiológico.

Al evaluar terapias antivirales aprobadas para niños, hubo 10 estudios de tratamiento que incluyen a niños y adultos, y 4 exclusivamente a niños. No hubo estudios controlados que compararan eficacia de los diferentes antivirales, ni estudios controlados randomizados con amantadina. De siete evaluaciones con amantadina, dos mostraron menor duración de la fiebre que el placebo pero sin significación estadística, tres estudios no mostraron eficacia y en otros dos hubo mayor cefalea en el grupo placebo.

Un estudio doble ciego, randomizado de oseltamivir *versus placebo* en niños, mostró reducción de la duración media de enfermedad en 1,5 días ($p < 0,0001$), y reducción en riesgo de otitis media en 40%. La incidencia de resistencia en este trabajo para oseltamivir fue de 5,5%. Para zanamivir, también se encontró un estudio doble ciego, randomizado en niños de 5 a 12 años, en donde este antiviral inhalatorio redujo la media de sintomatología en 1,25 días ($p < 0,001$), no hubo evidencia de resistencia. En otros ensayos controlados, que enrolaron adultos y adolescentes no fue posible evaluar datos por separado por edad.

Comentario: además de las implicancias ya referidas a los tests diagnósticos, y la relativa dificultad de la certeza clínica en el diagnóstico de influenza, en época de brote evidenciada por la vigilancia epidemiológica, cualquiera de estas pruebas debiera facilitar claramente la toma de decisiones clínicas. Con limitados datos respecto de los tratamientos, oseltamivir y zanamivir tienen mayor beneficio clínico, pero desconocemos aún el impacto en la emergencia de resistencia, eficacia en pacientes menores de un año, inmunocomprometidos o con severas complicaciones por influenza.

Luis Delpiano M.

Respuesta inmune de niños a vacunación anual anti influenza intranasal

Effect of yearly vaccinations with live, attenuated, cold-adapted, trivalent, intranasal influenza vaccines on antibody responses in children. Bernstein D., Yan L., Treanor J. et al. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 28-34.

Se presenta la evaluación de la respuesta de anticuerpos a la administración repetida por cuatro años de vacuna intranasal contra influenza trivalente, adaptada al frío. Se aplicó una única dosis anual de 0,5 ml, con cepas recomendadas por la FDA en su oportunidad. Desde 1996, se enroló niños sanos de 15 a 71

meses de edad en un diseño controlado, randomizado y doble ciego (136 vacunados y 67 controles), con randomización en los dos primeros años, para luego prescindir de ella en los últimos dos y vacunar además a los del grupo placebo. El primer año, 120 niños recibieron dos dosis separadas por 14 días. Se realizó estudio serológico los años 1, 2 y 3 con medición de anticuerpos a hemaglutinina y convertidas a títulos de media geométrica.

Resultados. Hubo altos títulos séricos durante los cuatro años para virus influenza A (H3N2), con detección de anticuerpos en 99% de los vacunados y 83% de ellos con títulos $> 1/32$. Para virus influenza B, hubo respuesta similar y mantención durante los

cuatro años. Para virus influenza A (*H1N1*), después de los cuatro años la media geométrica para el subgrupo seronegativo al inicio del ensayo permaneció bajo y sólo se detectó anticuerpos en 66,7%. En todos los casos, hubo mayor respuesta el primer año en niños seropositivos previo a la vacunación, presumiblemente por contacto anterior con el virus. Al comparar niños con cuatro vacunaciones con aquellos que sólo recibieron inmunización en la última etapa del estudio, se encontró más anticuerpos detectables para cada una de las tres cepas en los que recibieron las cuatro dosis ($p < 0,005$). Sin embargo, la media geométrica post vacunación en aquellos vacunados en forma consecutiva, fue menor para cada una de las tres cepas comparados con los que se vacunaron por primera vez ($p < 0,05$ para *H3N2* y B). Lo anterior se confirmó por un modelo de análisis por regresión, encontrando que para esta vacunación secuencial, hubo sólo un pequeño y modesto aumento en los títulos de anticuerpos después de la primera inmunización.

Comentario. Buscando nuevas opciones para implementar los programas de vacunación anuales masivos y con menor dolor o reacciones adversas, se nos presenta esta alternativa que espera licenciarse

a futuro para su uso en niños. Y a la luz de esta experiencia, tenemos a favor la comprobación de la existencia de respuesta (reproducción e inducción de anticuerpos) luego de su inoculación en la mucosa nasal, y una respuesta con alto nivel de anticuerpos para *H3N2* y B incluidos en la vacuna. Permanece sin aclararse los menores títulos para *H1N1*, pudiendo atribuirse a la baja inmunogenicidad de la cepa o la ausencia de ella en la comunidad durante los períodos de estudio, careciendo entonces de un *booster* natural. No existe aún explicación para la menor respuesta después de la vacunación secuencial comparada con una primera vez, hallazgo ya notificado para la vacunación habitual, pero igual reconociendo valores de protección adecuados. No se menciona evaluación de tolerancia o efectos adversos.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Beyer W E, De Bruijin I A, Palache A M et al. Protection against influenza after annually repeated vaccination: a meta-analysis of serologic and field studies. *Arch Intern Med* 1999; 159: 182-8.

Luis Delpiano M.

Metapneumovirus humano en bronquiolitis por virus respiratorio sincicial

Human metapneumovirus in severe respiratory syncytial virus bronchiolitis. Greensill J, Mc Namara P, Dove W, Flanagan B, Smyth R, Hart A. *Emerg Infect Dis* 2003; 9 (3): 372-5.

La bronquiolitis es una importante causa de morbimortalidad en los niños. En junio de 2002, Osterhaus et al reportaron el descubrimiento de un nuevo virus respiratorio al que se denominó metapneumovirus humano (hMPV). Este nuevo agente infeccioso pertenece a la Familia *Paramyxoviridae*, Subfamilia *Pneumovirinae* y se encuentra estrechamente relacionado a VRS y a pneumovirus aviario serotipo C. Los autores obtuvieron 28 aislamientos del virus, todos durante el invierno. Trece de ellos provenían de niños bajo 12 meses de edad que presentaban cuadros clínicos similares a los de infección por VRS. Posteriormente, se ha detectado hMPV en niños en Australia y Canadá.

Este trabajo forma parte de un estudio acerca de la inmunopatogénesis de la bronquiolitis severa y fue realizado en 30 niños en ventilación mecánica, con diagnóstico de bronquiolitis por VRS (determinada por detección de antígeno en aspirados nasofaríngeos), durante los años 2000 y 2001. Las muestras

fueron obtenidas por lavado broncoalveolar (LBA) no broncoscópico y congeladas a -80°C . Para la detección de hMPV se utilizó RT-PCR de los genes M (matrix), N (núcleoproteína) y F (fusión). Además se realizó análisis filogenético de las muestras.

Resultados. El gen M y al menos uno de los otros genes estudiados (N o F), fueron detectados en el LBA de 21 de los 30 niños (70%). El análisis filogenético de cuatro muestras reveló similitud con los otros metapneumovirus reportados. La RT-PCR para VRS fue positiva en 80% de las muestras de LBA comparado con 100% de identificación en el aspirado nasofaríngeo. Se realizó genotipificación de 23/24 de los VRS (18 NP4, 4 NP-2 y 1 NP3), encontrándose coinfección con hMPV en todos ellos. Los controles en este estudio correspondieron a 10 niños ventilados con diagnósticos diferentes a bronquiolitis, en los cuales no se detectó VRS ni hMPV.

Comentario. Este estudio describe un nuevo agente infeccioso viral, mostrándonos una vez más, cómo la Infectología moderna nos enfrenta permanentemente a nuevos desafíos diagnósticos y terapéuticos que, lejos de permitirnos descansar sobre el conocimiento ya adquirido, nos enseñan a aceptar el cambio y la novedad como las únicas constantes en nuestro quehacer.

Juanita Zamorano R.