

GRIFE

Introducción

La Influenza o Gripe, es una enfermedad del tracto respiratorio que afecta a personas de todas las edades y condición social. Es una infección de gran importancia desde el punto de vista sanitario por su elevada morbi-mortalidad ya que es causa de múltiples visitas médicas, de neumonías y otras sobreinfecciones bacterianas, de hospitalizaciones y de muertes, cada año en el mundo.-La Gripe afecta anualmente al 10-20% de la población de los EE.UU. Produce en este país unas 110.000 hospitalizaciones y causa entre 10.000 y 40.000 muertes, de las cuales el 90% son personas mayores y ancianos. Se calcula que los costos médicos de la Gripe son de alrededor de 3.000 millones de dólares, al año, en EE.UU.

Aunque la Gripe se da sobre todo en niños pequeños y adultos jóvenes, el mayor número de hospitalizaciones se da en menores de 1 año y en mayores de 65 años.

La historia ha demostrado que las pandemias de gripe son reales y

conllevan riesgos potenciales devastadores. Durante las epidemias de Gripe, el 10-40% de los niños sanos se infectan y el 1% son hospitalizados. Muchas veces el diagnóstico de Gripe en el niño pequeño se confunde con la infección por Virus Respiratorio Sincitial (VRS). Por otra parte los niños pequeños son los que a menudo llevan la Gripe a casa y la contagian a las personas mayores con las que conviven.

El control de la Gripe, es extremadamente importante, debido a las altas tasas de infección, la carga económica que supone, y la mortalidad significativa que se produce en los grupos de riesgo.

¿Es la Gripe una enfermedad viral?

Sí, la Gripe está causada por un virus que se aisló en 1933. Se trata de un virus RNA que pertenece a la familia de los Ortomyxovirus.

Hay tres tipos de virus de la Gripe: A, B y C. El virus A da lugar a formas epidémicas y en ocasiones pandémicas. El virus B ori-

gina las formas esporádicas y pequeñas epidemias. El virus C tiene menor importancia epidemiológica y suele dar lugar a infecciones inaparentes.

¿Cuál es la estructura y constitución del virus de la Gripe?

El virus de la Gripe tiene la estructura que se muestra en la **figura 1**. Como podemos ver tiene un diámetro de 80-120 nm y presenta tres tipos de antígenos:

- la *nucleoproteína* (antígeno S) tipo específica y estable, idéntica en todas las cepas del mismo tipo, pero diferentes entre los virus A, B y C;
- la *hemaglutinina* (antígeno H), de la que existen tres variantes: H1; H2 y H3, subtipo-específica;
- la *neuraminidasa* (antígeno N), subtipo específico

El antígeno S, permite diferenciar los virus de la Gripe en A, B y C. Por una parte los antígenos N y

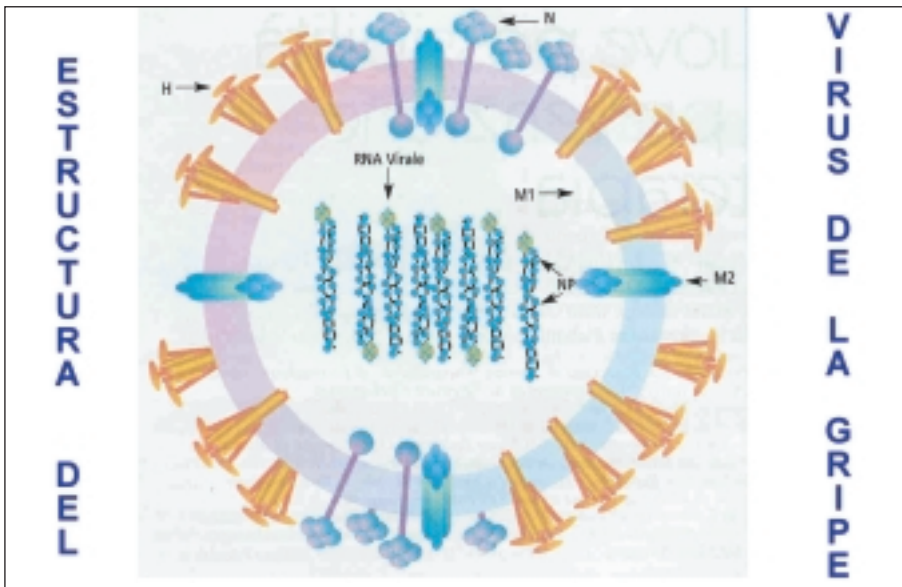


Figura 1. El virus de la Gripe contiene 8 segmentos de RNA que codifican 10 proteínas virales. Los segmentos de RNA, acoplados con la nucleoproteína (NP) y una polimerasa RNA dependiente, constituyen el core del virus, que está rodeado de un estrato proteico (proteínas M1 y M2). En la parte externa se encuentran las 2 proteínas virales: hemaglutinina (H) y neuraminidasa (N).

H permiten la subdivisión en subtipos y cepas en los virus A y B, no existiendo subdivisión en los virus C.

Las H y N son glicoproteínas de superficie que forman proyección desde la doble capa fosfolipídica que cubre el núcleo viral y son la clave del mecanismo de infección del virus. La estructura antigénica de estas glicoproteínas, provoca una respuesta del sistema inmunitario del huésped con la producción de anticuerpos específicos, en respuesta a una infección o vacunación.

La H es necesaria para que el virus ataque a la célula huésped. La N está involucrada en la penetración y en la liberación de virus en la célula infectada.

El virus A se subclasifica en base a 3 subtipos H (H_1 , H_2 , H_3) y 2 subtipos N (N_1 , N_2). Los anticuerpos específicos contra estos distintos antígenos son lo que determinan la inmunidad frente a cada uno de los subtipos. Los anticuerpos anti-H neutralizan la infectividad del virus. Los anticuerpos anti-N, modifican la gravedad de la gripe.

El virus B también contiene H y N, pero no hay subtipos ya que estas glicoproteínas cambian más lentamente que las del virus A.

¿Son frecuentes las mutaciones en el virus de la Gripe?

Efectivamente, la capacidad de mutación de las glicoproteínas es la responsable de la variabilidad antigénica de los virus gripales, especialmente en el caso de las cepas gripales tipo A.

En estos virus se producen dos tipos de mutaciones o cambios antigénicos denominadas “*drift*” o *cambios antigénicos menores* (también llamados “*deriva antigénica*”) y “*shift*” o *cambios antigénicos mayores*.

Las mutaciones “*drift*” o menores ocurren en los virus A y B y estos cambios son más lentos en el B que en el A. Las mutaciones “*drift*” son mutaciones puntuales en las secuencias de nucleótidos que codifican los genes H y N, durante el ciclo de replicación viral. Es decir, se producen nuevas cepas en el ámbito del mismo subtipo. Ocurren cada 2-5 años. Cada nueva cepa causa epidemias más o menos grandes en las que más del 20% de la población puede resultar afectada, ya que el patrimonio de anticuerpos preexistentes es relativamente válido. Las cepas con mutaciones menores (*drift*) tienen los mismos subtipos H y N, pero tienen glicoproteínas diferentes en la superficie, lo cual hace que una persona pueda infectarse más de una vez y esto explica que las vacunas

deban adaptarse a las mutaciones menores que se producen.

Las mutaciones “*shift*” o cambios antigénicos mayores, solo se producen en el virus A y dan lugar a distintos subtipos H y N, originando un “número virus gripal” frente al cual la población no está protegida. Se producen cada 11 años. Esto ocurre cuando virus de la gripe de los pájaros o del cerdo interactúan con las cepas humanas o desarrollan la capacidad de infectar directamente a los humanos. Si estos virus con mutaciones mayores (*shift*) se transmiten de persona a persona, se producen las pandemias que afectan a millones de individuos, como ya ha ocurrido a lo largo de la historia, ya que el patrimonio de anticuerpos precedente resulta totalmente ineficaz.

¿Cómo se individualizan o denominan los virus de la Gripe?

Los virus de la Gripe se denominan según su tipo, su origen geográfico, su número de cepa, año de aislamiento y subtipos H y N.

Por ejemplo el: A/New Caledonia/20/99 (H₁N₁) se trata de un virus de la Gripe A, cuyo origen fue Nueva Caledonia, su número de cepa era 20, de aisló en 1999 y era del subtipo H₁N₁.

¿Cuál es el ciclo del virus en el interior de la célula huésped?

El virus gripal se implanta y replica en las células epiteliales de las vías aéreas superiores así como en otras del tracto respiratorio (células alveolares, glándulas mucosas) y en los macrófagos, siguiendo un ciclo como se recoge en la **figura 2**.

¿Cómo se transmite el virus de la Gripe?

El virus de la Gripe se disemina a través de partículas de aerosoles, pero también de forma directa a través de secreciones respiratorias. Un individuo infectado puede diseminar la infección a múltiples personas. El periodo de incubación de la Gripe es de 1-4 días, seguidos de una rápida aparición de los síntomas y una persona tiene capacidad de infectar desde un día antes hasta cinco días después del comienzo de estos últimos. Los niños y las personas inmunodeprimidas diseminan el virus de la Gripe durante más largos periodos de tiempo, (por ejemplo: los niños pueden ser contagiosos más de 6 días antes del inicio de la infección, lo que incrementa fuertemente la transmisibilidad de la misma).

Los virus gripales tienen una extraordinaria capacidad de difusión.

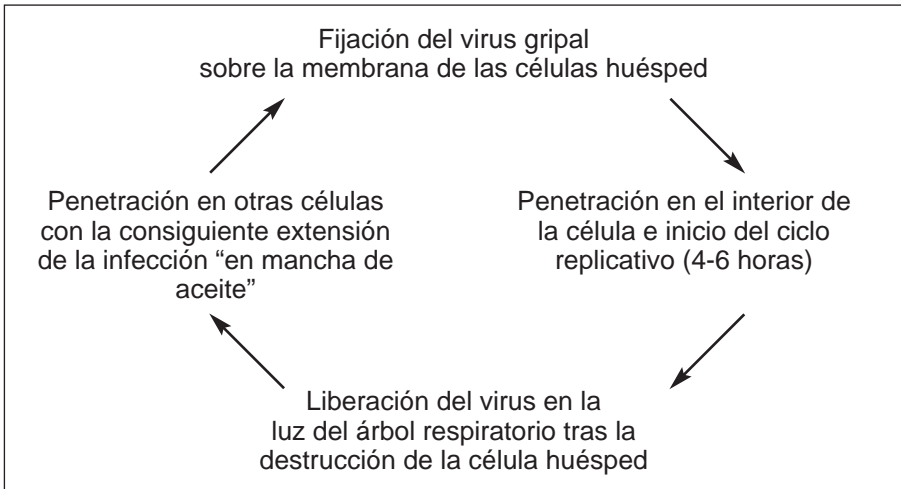


Figura 2. Ciclo del virus gripal en el interior de la célula huésped.

Las epidemias suelen alcanzar su acmé a los 15 días de aparecer los primeros casos y puede llegar a afectar al 40% de la población. Los niños en edad escolar son los primeros en enfermar.

La Gripe suele observarse en los meses fríos, de Octubre a Marzo.

¿Cuáles han sido las pandemias de Gripe más importantes?

A lo largo del siglo XX hubo epidemias de Gripe, que asolaron el planeta y alguna de ellas tuvo una extraordinaria repercusión.

Por ejemplo la mal llamada “Gripe Española” ya que no tuvo su origen en España, de 1918, produ-

jo más de 20 millones de muertos en todo el mundo, por lo que fue más mortífera que la I Guerra Mundial. En EE.UU. esta epidemia produjo más de 500.000 muertes sobre todo en adultos jóvenes y no existe todavía una explicación a este hecho.

Otras pandemias importantes de Gripe por virus A (H_2N_2) se produjeron en 1957 (Gripe Asiática); en 1968 (Gripe de Hong Kong) por el subtipo H_3N_2 y la Gripe rusa de 1977 por el subtipo H_1N_1 . Esta última fue una pandemia benigna y afectó sobre todo a personas que nacieron después de los años 50.

En la **tabla I** se recogen las principales epidemias de Gripe desde 1889.

Tabla I. VIRUS GRIPALES

Prevalencia de los principales subtipos y cepas causantes de Epidemias desde 1889 a 2000.

SUBTIPO	TIPO A	Periodo de prevalencia
H2N2 (A2)		1889
Hsw1N1 (A0)	Gripe española (?)	1918
H1N1 (A0)	A/PR/8/34	1933-46
H2N1 (A1)	A/F/M/1/47	1947-57
	A Japón/305/57	
H2N2 (A2)	Gripe asiática	1957-68
H3N2 (A2)	Gripe Hong Kong	1968-72
H3N2 (A2)	A/Port Chalmers/1/73	1973-75
H3N2 (A2)	A/Victoria/3/75	1975-78
Hsw1N1	A/New Jersey/8/76	1976
H3N2	A/Texas/1/77	1977-78
H1N1	A/URSS/90/77	1977-78
H3N2	A/Bangkok 1/79	1979-81
H1N1	A/Brasil/11/78	1979-82
H3N2	A/Bélgica/2/81	1981-83
H3N2	A/Filipinas/2/82	1982-85
H3N2	A/Chile/1/83	1983-85
H3N2	A/Christchurch/4/85	1985-87
	A/Taiwan/1/86	
H1N1	A/Singapur/6/86	1986-96
H3N2	A/Sichuan/2/87	1987-88
H3N2	A/Shangai/11/87	1989-90
H3N2	A/Inglaterra/427/88	1989-90
H3N2	A/Pekín/353/89	1991-92
H3N2	A/Pekín/32/92	1993-94
H3N2	A/Johanesburgo/33/94	1995-96
H3N2	A/Wukan/359/95	1996-97
H1N1	A/Bayern/7/95	1996-97
	TIPO B	
B	B/Victoria/102/85	1985-86
B	B/Quingdao/102/91	1993-95
B	B/Pekín/187/93	1995-97
	TIPO C	
C	C/Taylor/1223/47	1947

¿Hay niños y adolescentes de alto riesgo para la Gripe?

Ya hemos comentado como por su epidemiología, la Gripe es una enfermedad de gran interés en Pediatría, sobre todo en los niños muy pequeños, menores de 1 año, los cuales en las epidemias de Gripe generan tantas hospitalizaciones como los adultos con factores de riesgo. La severidad de los síntomas clínicos, es por lo general, mayor que la observada en ancianos. La fiebre suele ser más alta, y otros síntomas como, los gastrointestinales, otitis media y miositis, son más frecuentes. Los niños también se identifican como uno de los principales vectores de la transmisión de la Gripe en la comunidad. Se ha demostrado que los niños en edad escolar, son la vía principal de introducción de la Gripe en el seno familiar, ya que los ratios de infección gripal son de 2 a 4 veces mayores en niños en edad escolar que en adultos. Los niños, liberan una mayor cantidad de virus gripal durante más tiempo que los pacientes de otros grupos de edad, contribuyendo, en mayor medida, a la diseminación de la Gripe. Además existen pacientes infanto-juveniles que son de alto riesgo y que por lo tanto deben ser vacunados anualmente, tales como:

- niños y adolescentes con enfermedad cardíaca o pulmonar crónica, incluida el asma

- niños y adolescentes con enfermedad metabólica crónica, enfermedad renal, hemoglobinopatías o inmunodepresión incluidas infección VIH y cáncer
- niños y adolescentes en tratamiento prolongado con Aspirina
- niños por debajo de 2 años
- adolescentes gestantes que estarán en el 2º ó 3º trimestres de gestación durante la estación epidémica

Asimismo la vacunación antigripal se deberá administrar a los adultos en las siguientes situaciones:

- mayores de 55 años
- mujeres que estén en el 2º o 3º trimestres de embarazo durante la estación gripal
- trabajadores sanitarios y personas que pueden transmitir la enfermedad a otras de alto riesgo tales como trabajadores de Instituciones geriátricas, cuidadores y familiares de enfermos crónicos, de personas mayores, etc.

¿Cuáles son las manifestaciones clínicas de la Gripe?

La Gripe puede tener manifestaciones clínicas de muy variada naturaleza. Sin embargo, la forma clásica

ca cursa con fiebre elevada (38-40°C), de comienzo agudo, escalofríos, tos, rinorrea, dolor de garganta, malestar, mialgias, cefalea, anorexia, etc.

En los niños la Gripe también puede manifestarse con crup, bronquiolitis, conjuntivitis, enfermedad febril inespecífica. En los niños pequeños y lactantes puede cursar con un síndrome simil-sepsis o con un cuadro gastrointestinal en forma de náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, etc.

En el adulto las manifestaciones clínicas son similares aunque algunos síntomas y signos predominan en determinadas edades (**tabla II**).

La Gripe suele tratarse de una enfermedad autolimitada, de varios días de duración aunque se pueden prolongar durante semanas la tos y la sensación de malestar. En los sujetos inmunodeprimidos la evolución es más prolongada.

¿Cuáles son las principales complicaciones de la Gripe en la edad pediátrica?

La Gripe suele predisponer a Otitis media aguda (OMA) en más del 20% de los niños menores de 6 años y estas OMA son bacterianas en 2/3 de los casos. Por esto toda

OMA asociada a Gripe, debe ser tratada con antibióticos. Otras complicaciones de la Gripe son: exacerbación del asma, de la fibrosis quística, de las neumopatías crónicas. Asimismo puede complicarse la gripe con una bronquiolitis, neumonía por el virus de la Gripe o por sobreinfección bacteriana; con miositis (sobre todo por virus B); con miocarditis, mielitis transversa, encefalitis, síndrome de Guillain-Barré, convulsiones febriles y con síndrome de Reye en los niños que reciben Aspirina. A pesar de estas complicaciones, en muchos países, solamente se vacunan anualmente la mitad o menos de los pacientes de alto riesgo.

Debemos sospechar una complicación en caso de persistencia del síndrome febril. Las más habituales de todas las anteriormente referidas son las neumonías bacterianas secundarias a la infección viral que se produce como consecuencia de la afectación de los mecanismos de defensa del aparato mucociliar y de las lesiones necróticas de la mucosa respiratoria que facilitan la colonización bacteriana, especialmente en las personas de edad avanzada y en los que presentan factores de riesgo. Estas neumonías bacterianas que complican la Gripe suelen deberse a *S. aureus*, *H. influenzae b* y *S. pneumoniae*.

Tabla II. FRECUENCIA DE LOS SINTOMAS Y SIGNOS DE LA GRIPE EN NIÑOS Y ADULTOS.

SIGNOS Y SINTOMAS	NIÑOS %	ADULTOS %
Comienzo súbito	66*	46
Manifestaciones sistémicas		
Fiebre elevada	93	71
Cefalea	81	72
Anorexia	69*	37
Malestar	68	67
Astenia	37	64•
Mialgia	33	62•
Síntomas respiratorios		
Tos	86	90
Rinorrea	67	82
Odinofagia	62	62
Obstrucción nasal	54	52
Rinitis	38	67•
Afonía	22	37
Tos productiva	19	41•
Otros síntomas		
Dolor abdominal	31*	0
Vómitos	26*	7
Náusea	23*	4
Diarrea	2	0
Temperatura axilar máxima		
≤ 37,7° C	11	13
37,8 – 38,8° C	29	58•
≥ 39,9° C	60*	29
Hiperemia conjuntival	61	56
Hiperemia faríngea	60	68
Hiperemia y edema de mucosa nasal	50	64
Rinorrea	38	20
Adenopatía cervical	38*	8
Estertores y/o roncus	2	0
Exudado faríngeo	1	0

(*) significativamente más frecuente en niños
(•) significativamente más frecuente en adultos

Tomada de Azzari C et al (2000).

Estas sobreinfecciones bacterianas son las responsables de la mortalidad que acompañó a determinadas epidemias, como la mal llamada “Gripe española”, que en la época pre-antibiótica produjo 20 millones de muertes en todo el mundo.

¿Cuáles son los criterios diagnósticos de Gripe?

El diagnóstico de Gripe se basa en la clínica y en las pruebas de laboratorio. La prueba fundamental es el aislamiento y cultivo viral previa aspiración nasofaríngea, tampón faríngeo o expectorado. Sin embargo se trata de un método costoso, que requiere un laboratorio bien equipado y una espera de varios días.

Existen *test diagnósticos rápidos*, aunque su negatividad no excluyen el diagnóstico de Gripe (**tabla III**); *cultivos virales* que necesitan días; *PCR* (reacción en cadena de polimerasa) que se aplica en investigación y en laboratorios de salud pública y *serología*, que requiere dos muestras y que siempre se trata de un diagnóstico retrospectivo.

¿Cuál es el tratamiento de la Gripe?

Como hemos adelantado la Gripe suele ser una enfermedad autolimitada y el tratamiento es sintomático con aporte de líquidos, reposo y a fin de aliviar los síntomas constitucionales (fiebre, mialgias, cefalea,

Tabla III. GRIPE. Test diagnósticos rápidos

Test y Productor	Método	Gripe detectada
Directigen Flu A (Becton Dickinson)	Enzimo inmunoensayo	A
Directigen Flu A+B (Becton Dickinson)	Enzimo inmunoensayo	A o B (*)
Flu OIA (Biostar)	Inmunológico óptico	A y B
Quick Vue (Quidd)	Inmunoensayo con AC monoclonales	A y B
ZstatFlu (Zyme Tx)	Colorimetría Neuroaminidasa	A y B

(*) Directigen Flu A+B es la única prueba disponible que puede diferenciar la Gripe A de la Gripe B.

dolor de garganta, etc.) con Acetaminofeno. Se debe evitar la administración de Aspirina, por su posible relación con el síndrome de Reye, aunque este cuadro también se ha visto cuando se han administrado otros antipiréticos. El uso de antibióticos, debería restringirse a las infecciones bacterianas secundarias o a la profilaxis en personas de alto riesgo, como son, los pacientes con Fibrosis Quística.

¿Cuándo está indicada la terapia antiviral en la Gripe?

La terapia antiviral en la Gripe, está indicada en las siguientes situaciones:

- niños y adolescentes no embarazadas con riesgo elevado de complicaciones
- niños y adolescentes con Gripe grave
- pacientes con situaciones familiares, sociales o escolares especiales, tales como exámenes importantes, viajes o competiciones atléticas
- pacientes que estén en contacto con personas de alto riesgo cuyo tratamiento puede reducir el riesgo de transmisión.

En caso de indicarse tratamiento debe iniciarse en las primeras 48 horas de la aparición de los síntomas de la enfermedad.

El tratamiento debe durar 5 días o hasta 24-48 horas, después de la resolución de los síntomas. En los pacientes inmunodeprimidos el tratamiento debe prolongarse.

¿Qué antivirales se utilizan en el tratamiento de la Gripe?

En la actualidad disponemos de 4 drogas antigripales:

- Amantidina
- Rimantadina
- Oseltamivir
- Zanamivir

Si se administran en las primeras 48 horas de la enfermedad disminuyen la fiebre y la intensidad de los síntomas, reducen la duración de la enfermedad, la posibilidad de transmisión y el riesgo de complicaciones bacterianas.

La *Amantidina* y la *Rimantadina* son los *antigripales clásicos* y solo son eficaces contra el virus A. Actúan bloqueando la proteína M2, que es necesaria para la iniciación de la replicación viral. Ambas drogas se dan por vía oral.

Los *nuevos antigripales* son *Zanamivir* y *Oseltamivir* los cuales son activos frente a los virus A y B y actúan inhibiendo la neuraminidasa.

¿Cómo debe hacerse la elección de los antigripales?

La elección de un antigripal debe basarse en:

- el tipo de virus A ó B, que produce la Gripe

- el costo del tratamiento
- los posibles efectos secundarios
- el perfil de seguridad

En la **tabla IV** se recogen las indicaciones de los distintos antigripales, su presentación, indicaciones y dosificación.

Tabla IV. TERAPIA ANTIVIRAL FRENTE A LA GRIPE					
Tipo de Gripe	Preparado	Fórmula	Edad aprobada por la FDA	Dosificación por la FDA	Comentarios
A	Amantidine (Symmetrel)	Tabletas (100 mg) Jarabe (50 mg/5 mL)	> 1 año para tratamiento o profilaxis	1-9 años: 5 mg/kg/día (en 2 dosis), sin superar 150 mg/día > 10 años: 100 mg/2 veces al día	Reducir dosis en pacientes con insuficiencia renal En niños ≥ 10 años, con peso < 40 kg., la dosis debería ser de 5 mg/kg/día
A	Rimantidina (Flumadine)	Tabletas (100 mg) Jarabe (50 mg/5 mL) Jarabe (50 mg/5 mL)	≥ 13 años: tratamiento ≥ 1 año: profilaxis	1-9 años: 5 mg/kg/día (en 2 dosis), sin superar 150 mg/día ≥ 10 años: 100 mg (2 veces al día)	Considerar uso de Rimantidina para el tratamiento en niños < 13 años. Reducir dosis en paciente con aclaramiento de creatinina en ≤ 10 mL/m o en caso de insuficiencia hepática grave. En niños ≥ 10 años con peso < 40 kg, la dosis debería ser de 5 mg/kg/día
A y B	Oseltamavir (Tamiflu)	Cápsulas (75 mg) Solución (12 mg/mL)	≥ 1 año: tratamiento ≥ 13 años: profilaxis	Tratamiento: ≤ 15 kg.: 30mg x 2/día 15-23 kg.: 45 mg x 2/día 24-40 kg.: 60 mg x 2/día > 40 kg.: 75 mg x 2/día Profilaxis (≥ 13 años) 75 mg x 1 al día	Reducir la dosis en pacientes con aclaramiento de creatinina < 30 mL/m
A y B	Zanamivir (Relenza)	Inhalador (5 mg) ampollas en polvo	≥ 7 años para tratamiento	≥ 7 años: 10 mg (2 ampollas), 2 veces al día	

¿Qué posibles efectos secundarios tienen los antigripales?

Los viejos preparados Amantidina y Rimantidina bloquean la proteína M2 y de esta forma impiden la iniciación de la replicación viral.

La Amantidina al actuar sobre las catecolaminas tiene efectos secundarios de tipo neurológico tales como insomnio, ansiedad y depresión en el 10-15% de los pacientes especialmente en los que tienen insuficiencia renal. Incluso si se consiguen altas concentraciones en suero pueden producirse alucinaciones y convulsiones.

Rimantidina produce efectos secundarios neurológicos solo en el 2% de los pacientes.

Tanto Amantidina como Rimantidina pueden dar lugar a manifestaciones gastrointestinales. Ambos preparados desarrollan resistencias rápidamente en el 25-35% de los pacientes tratados.

Los nuevos antigripales Zanamivir y Oseltamivir inhiben la neuraminidasa y son eficaces frente a los virus A y B de la Gripe. Zanamivir tiene pocos efectos secundarios, aunque puede dar lugar a broncoespasmo y reducción del flujo pulmonar en pacientes con neumopatía de base. Oseltamivir puede producir náuseas y vómitos en el 10-20% de los pacientes que lo usan.

Aunque Zanamivir y Oseltamivir también pueden desarrollar resistencias lo hacen con menor frecuencia que los antigripales clásicos.

¿Qué son las vacunas inactivadas contra la Gripe?

En la actualidad hay tres tipos de vacunas inactivadas contra la Gripe (**figura 3**).

El primer tipo contiene virus enteros inactivados que son muy inmunogénicas pero al ser enteras altamente reactogénicas, lo que limita su aplicación y por eso ya no se comercializan en España. El segundo tipo son las vacunas de virus inactivado fragmentado (split), que son menos rectogénicas que las de virus enteros. El tercer tipo corresponde a las vacunas formadas por subunidades y están compuestas por los antígenos de superficie, del virus de la Gripe, purificados H y N que varían en función de las cepas recomendadas cada temporada por la OMS. Estas vacunas son mucho menos rectogénicas que las anteriores, aunque también son menos inmunogénicas.

¿Qué mejoras se han conseguido en las vacunas antigripales?

Los intentos de incrementar la inmunidad, aumentando la canti-

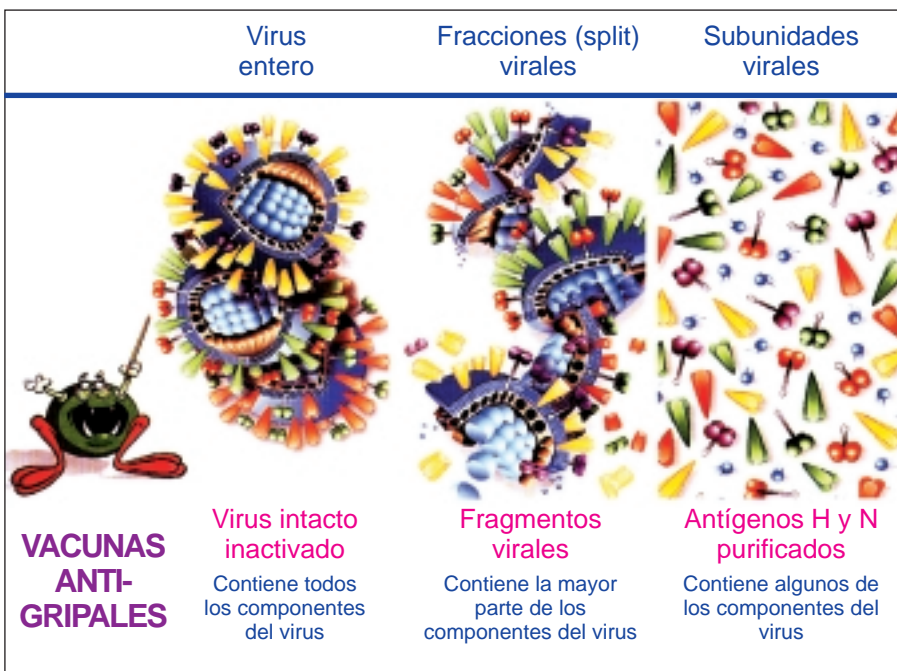


Figura 3.

dad de antígeno por dosis, no siempre producen una mejoría en la respuesta de los anticuerpos. Con el fin de disminuir la reactividad y de mejorar la inmunogenicidad de las vacunas se han llevado a cabo distintas modificaciones.

Recientemente se ha producido una vacuna antigripal, ya comercializada en España, que está compuesta por los antígenos de superficie inactivados (H y N) a los que se ha añadido como adyuvante MF59 con lo que esta vacuna de subunidades ha mejorado su inmunogeni-

dad aunque sigue siendo reactivogénica.

Por otra parte se ha desarrollado una vacuna compuesta por antígenos de superficie inactivados con virosomas, que actúan como adyuvantes y sistemas de liberación de antígenos (transportadores) mejorando la inmunogenicidad y evitando la reactividad de los adyuvantes tradicionales como el MF59. Estos virosomas, constituyen una nueva generación de adyuvantes, cuyas características permiten una óptima presentación de los antígenos.

nos simulando la vía natural de infección del virus de la Gripe, induciendo una respuesta inmunitaria tanto humoral como celular.

Otros avances en las vacunas antigripales corresponden a las formas de administración intranasal que están desarrollando distintos grupos de trabajo, con virus atenuados “adaptados al frío”, que tienen grandes perspectivas de futuro ya que: inducen inmunidad a nivel de la mucosa nasal y respiratoria alta; es especialmente eficaz en niños pequeños; su administración intranasal es muy cómoda, evita pinchazos y aumenta su cumplimiento y tienen leves y escasos efectos secundarios.

¿Cómo se administra la vacuna antigripal inactivada?

Los virus de la Gripe crecen en huevos de pollo y posteriormente vienen purificados e inactivados. La producción de estos virus es consecuencia de un largo proceso. Estas vacunas suelen contener 3 cepas de virus (habitualmente 2 de tipo A y 1 de tipo B) y su composición se modifica de acuerdo a las mutaciones observadas y que se prevén para el próximo invierno.

La vacuna inactivada se administra por vía intramuscular y sus dosis

varían con la edad. En los niños menores de 12 años se debe dar la forma “split” (de virus fraccionados), o la vacuna de, subunidades o subviriones ya que la vacuna del virus entero es más reactogénica en niños pequeños.

También se puede dar la nueva vacuna de subunidades adyuvada con virosomas, válida para todas las edades a partir de los 6 meses. Esta vacuna tiene buena inmunogenicidad y muestra una baja reactogenicidad local.

En la **tabla V** se recogen las recomendaciones de la vacuna antigripal inactivada en niños y en la **tabla VI** las dosis de vacuna antigripal inactivada que deben administrarse, dependiendo de la edad.

¿Qué efectos secundarios tiene la vacuna antigripal inactivada?

Estas vacunas suelen tener pocos efectos secundarios, salvo una moderada inflamación en el lugar de la inyección que aparece en el 25% de los casos.

Manifestaciones sistémicas del tipo de fiebre, mialgias, malestar, etc. pueden verse en niños vacunados por primera vez. Estos síntomas pueden observarse 6-12 horas después de la vacunación y suelen durar 1-2 días. Conviene recordar que no

**Tabla V. RECOMENDACIONES DE LA VACUNA ANTIGRI PAL
INACTIVADA EN NIÑOS**

Población	A quién vacunar	Cuándo empezar a vacunar
Individuos con riesgo elevado de infección o de enfermedad grave o complicaciones	Niños (≥ 6 meses) y adolescentes con enfermedad cardíaca o pulmonar crónica, incluida asma	Octubre
	Niños (≥ 6 meses) y adolescentes con enfermedad metabólica crónica, renal, hemoglobinopatía, inmunodepresión (incluyendo infección VIH, SIDA y cáncer)	Octubre
	Niños (≥ 6 meses) y adolescentes que reciben Aspirina de forma prolongada	Octubre
	Lactantes entre 6-23 meses de edad	Octubre
	Adolescentes embarazadas que estarán en su 2 ^o -3 ^{er} trimestre de gestación en época epidémica	Octubre
Individuos que pueden Transmitir la Gripe a Personas de riesgo	Contactos familiares y cuidadores de niños desde el R.N. a los 23 meses	Octubre
	Contactos familiares y cuidadores de personas de alto riesgo	Octubre
	Cuidadores de salud y empleados de residencias	Octubre
Otros	Niños de 6 meses a 8 años que reciben la vacuna antigripal por primera vez	Octubre (2 ^o dosis, un mes más tarde)
	Residentes de Centros de Asistencia Sanitaria	Octubre
	Cualquier persona que quiera evitar la Gripe	Noviembre

Tabla VI. VACUNA ANTIGRI PAL. DOSIS SEGÚN EDAD

Dosis recomendadas en distintas edades			
Edad	Producto	dosis	nº dosis
6 - 35 meses	split o subunidad	0,25 ml	1 o 2
3 - 8 años	split o subunidad	0,5 ml	1 o 2
9 - 12 años	split o subunidad	0,5 ml	1
≥ 13 años	entero o split o subunidad	0,5 ml	1

En niños < 9 años que reciben la vacuna por primera vez se aconsejan 2 dosis.

se trata de una “gripe atenuada”, ya que la vacuna inactivada no contiene virus y por lo tanto no puede dar lugar a Gripe.

Rara vez las vacunas antigripales inactivadas dan lugar a urticaria, angioedema, asma y anafilaxia.

Por otra parte debemos señalar que las actuales vacunas antigripales no producen un riesgo elevado de síndrome de Guillain-Barré. Estos si ocurría anteriormente cuando se utilizaba la vacuna suina. Las actuales vacunas antigripales no tienen este riesgo y se produce 1 caso de síndrome de Guillain-Barré por cada millón de vacunas en mayores de 45 años.

¿Cuál es la eficacia de la vacuna antigripal inactivada?

El pico de protección se alcanza a las dos semanas de la vacunación y dura 4-6 meses. Se obtienen niveles de anticuerpos protectores en el 60-90% de los vacunados. La eficacia vacunal alcanza entre el 30-80% dependiendo de: la edad del paciente; de su capacidad para producir anticuerpos y del tipo y cepa utilizada en la vacuna. La vacuna es ineficaz en niños menores de 6 meses y es menos inmunogénica en las personas mayores.

La vacuna antigripal disminuye la incidencia de infecciones respiratorias altas, sobre todo de OMA, las pérdidas de escolaridad y laborales y toda la patología y complicaciones que se derivan de padecer la Gripe por lo que también tiene un evidente interés socio-económico, por la importante disminución de la carga económica que puede suponer.

¿Cuáles son las ventajas de las vacunas antigripales atenuadas con virus vivos?

Las vacunas vivas atenuadas, adaptadas al frío, se pueden administrar por spray por vía nasal. Estas vacunas fabricadas con cepas adaptadas al frío permiten la replicación viral en las vías respiratorias altas e inducen respuesta inmunitaria humoral y celular a nivel de mucosas. Sin embargo, al igual que todas las vacunas vivas atenuadas, es esencial obtener una atenuación estable que prevenga la reversión de la virulencia del virus.

Es una vacuna tan eficaz como la inactivada y es altamente inmunogénica ya a partir de los 15 meses de edad y produce anticuerpos a nivel de la mucosa respiratoria. Por otra parte al administrarse por vía nasal evita la vía parenteral, lo que siempre es un alivio dado el número de

inyecciones a los que hay que someter a los niños para cumplir con el calendario vacunal.

Como efectos secundarios la vacuna antigripal en spray nasal, pueden dar lugar a febrícula, rinorrea y congestión nasal en los siete días que siguen a su administración.

¿Cuándo están recomendadas las vacunas antigripales?

Hay que reconocer que todavía la vacuna antigripal tiene una escasa difusión, incluso entre las personas de riesgo.

En la **tabla VII** se recogen las recomendaciones de la vacuna antigripal inactivada en niños.

¿Qué interés tiene vacunar contra la Gripe a niños sanos?

Creemos que la vacunación antigripal se incluirá en los próximos años en los calendarios vacunales de los países desarrollados, en los niños sanos. Con esta política se disminuirá la morbilidad por Gripe, disminuirá la incidencia de OMA en niños, disminuirán las hospitalizaciones por Gripe, disminuirá la incidencia de Gripe en adultos (padres) y ancianos (abuelos) familiares de los niños y se perderán menos jornadas de trabajo y de escolaridad. No olvidemos que el riesgo de hospitalización para lactantes y niños sanos infectados por Gripe, es comparable al de los adultos mayores y es más elevada en los niños menores de 1 año.

Tabla VII. INDICACIONES DE LA VACUNA ANTIGRIPAL EN NIÑOS

1. Sujetos en edad pediátrica que deben ser vacunados anualmente porque están afectados de:

- a) Fibrosis quística, Asma y otros trastornos respiratorios crónicos
- b) Trastornos cardiocirculatorios
- c) Anemia de células falciformes y otras hemoglobinopatías
- d) Paciente en tratamiento con inmunodepresores

2. Sujetos en edad pediátrica con riesgo de complicaciones debidas a la Gripe, porque están afectados de:

- a) Infección VIH
- b) Diabetes mellitus
- c) Patología renal o metabólica crónica
- d) Pacientes en tratamiento prolongado con Aspirina (AII, etc.)

3. Personas que pueden entrar en contacto con sujetos de alto riesgo:

- a) Personal sanitario en contacto con pacientes pediátricos
- b) Convivientes con niños de alto riesgo incluidos los hermanos
- c) Niños que viven con pacientes adultos de alto riesgo

¿Cuándo está indicada la quimioprofilaxis con antivirales en la Gripe?

La mejor profilaxis contra la Gripe es la vacunación y solo se utilizará quimioprofilaxis con Amantidina, Rimantadina o Oseltamivir, cuando no esté indicada la vacunación (**tabla IV**).

Dado que la quimioprofilaxis no interfiere con la vacunación, se puede utilizar conjuntamente en las epidemias o brotes de Gripe.

La quimioprofilaxis con Adamantinas (Amantadina y Rimantadina) previene contra la infección por virus A en el 50% de los casos y contra la enfermedad gripal clínica en el 70-90%.

La quimioprofilaxis con Oseltamivir, inhibidor de la neuraminidasa, tiene una eficacia similar.

El desarrollo de resistencias con la administración de Amantidina, no influye en una enfermedad gripal más grave ni en un mayor número de complicaciones.

¿Existen mitos sobre la Gripe?

Evidentemente, como en muchas otras enfermedades y situaciones clínicas, sobre la gripe existen una serie de mitos que deberían estar superados por la sociedad e incluso por los sanitarios. Por ejemplo:

- *hay quien cree que los niños no padecen Gripe: esto es un grave error ya que la Gripe produce un elevado número de hospitalizaciones e incluso muertes en niños, sobre todo en los menores de un año.*
- *solo las personas mayores deberían vacunarse contra la Gripe: tampoco esto es cierto ya que la vacuna antigripal está especialmente indicada en enfermedades cardiopulmonares incluida el asma, cáncer, diabetes, infección VIH/SIDA, que tienen riesgo de presentar complicaciones con la Gripe. También estaría indicada en todas las situaciones que se recogen en la **tabla VIII**.*
- *se puede padecer Gripe como consecuencia de la vacuna: es otro error ya que la vacuna inactivada no contiene virus vivos y por lo tanto no puede producir Gripe.*
- *los antibióticos permiten que la Gripe se cure antes: al ser la Gripe una enfermedad viral, la administración de antibióticos es, en principio, innecesaria. Sí debemos recurrir a ellos si se producen infecciones bacterianas secundarias. La Gripe deberá ser tratada con antivirales cuando se den las circunstancias en las cuales están indicadas.*

Tabla VIII. PERSONAS EN LAS QUE ESTA INDICADA LA VACUNA ANTIGRIPIAL

- Personas con más de 64 años
- Sujetos en edad pediátrica o adultos afectados de bronconeumopatías crónicas (comprendidos pacientes con asma), enfermedades crónicas renales y cardiovasculares, enfermedades hematopoyéticas, diabetes mellitus y otras enfermedades metabólicas, síndromes de malabsorción intestinal, fibrosis quística e inmunodeficiencias (incluida la infección VIH).
- Personas que trabajen en servicios públicos de atención colectiva
- Personal asistencial y contactos familiares de sujetos de alto riesgo
- Niños afectados de Fiebre Reumática o de otras patologías que requieran tratamientos prolongados con salicilatos (riesgo de Síndrome de Reye)