Nuevas infecciones emergentes: importancia en la salud de los niños

Jean M. van Seventer^a Amanda DeLoureiro^b Davidson H. Hamer^{c, d}

Departamentos de ^aSalud Ambiental y ^bSalud Internacional, Facultad de Salud Pública de la Universidad de Boston, ^cCentro de Salud y Desarrollo Globales, Facultades de Salud Pública y Medicina de la Universidad de Boston, y ^dFacultad de Ciencia y Política Nutricionales Friedman de la Universidad Tufts, Boston, Mass., EE.UU.

Palabras clave

Gripe aviaria · Enfermedades infecciosas · Gripe porcina

Resumen

Una interacción compleja entre factores ambientales y humanos, incluyendo factores ecológicos, genéticos, políticos y socioeconómicos, es responsable de la emergencia y la resurgencia de enfermedades infecciosas. Estos factores poseen a menudo un efecto claro sobre los niños y, en consecuencia, las infecciones emergentes pueden ejercer impactos únicos sobre las poblaciones más jóvenes en términos de salud física y mental, así como de bienestar social. Los niños son los miembros más vulnerables de nuestra sociedad. Con el objeto de protegerles mejor frente al impacto de las enfermedades infecciosas emergentes, es imperativo comprender cómo factores que determinan la emergencia de enfermedades y las enfermedades emergentes de por sí pueden afectar al niño. Esto nos permitirá centrarnos en las medidas más apropiadas para no sólo prevenir la infección de poblaciones pediátricas sino también prepararnos para el tratamiento y el cuidado de los niños cuando emerge una enfermedad infecciosa. La gripe es un prototipo de enfermedad infecciosa emergente/resurgente. La gripe epidémica emerge de nuevo cada año en periodos entre las pandemias gri-pales. Tanto la gripe epidémica como la gripe pandémica pueden ejercer impactos considerables sobre el bienestar

de los niños. Durante más de una década hemos previsto la mutación de la gripe aviaria (H5N1) en un virus que puede ser transmitido eficientemente entre humanos. Esto ha dado lugar a esfuerzos considerables para prepararnos frente a una pandemia gripal virulenta. Aunque el potencial pandémico de la gripe aviaria no ha sido tomado (todavía) en consideración, los esfuerzos realizados para prepararnos frente a una pandemia generalizada no han sido en vano. La emergencia imprevista y la rápida propagación de la gripe porcina [gripe A(H1N1)] han dado lugar a una pandemia mundial que ha producido ya efectos considerables sobre niños y adultos. Las escuelas, los hospitales de día, el transporte moderno y los viajes internacionales han facilitado la propagación de esta nueva cepa gripal. La gripe porcina ejemplifica perfectamente cómo interactúan factores ambientales y humanos para dar lugar a la emergencia de una enfermedad infecciosa con impactos únicos sobre los niños.

Copyright © 2010 Nestec Ltd., Vevey/S. Karger AG, Basel

Introducción

Las enfermedades infecciosas emergentes fueron identificadas cada vez más durante el siglo XX. El número de nuevos eventos de enfermedades emergentes aumentó constantemente desde 1940 hasta 1990 y, seguidamente, se redujo ligeramente durante la última década, incluso

después de controlar el esfuerzo de información (es decir, mejores métodos diagnósticos y mejora de la vigilancia) [1]. Estas enfermedades imponen una carga muy importante a los sistemas de salud pública y economía global [2, 3]. Si bien la aparición de patógenos víricos, como el virus Ébola y la gripe aviaria, ha sido destacada prominentemente en la prensa profana y las publicaciones científicas, un análisis minucioso de los eventos de enfermedades infecciosas emergentes reveló que las bacterias y las rickettsias representaban más de la mitad de los eventos [1]. Una interacción compleja entre factores ambientales, ecológicos, genéticos, políticos y socioeconómicos es responsable de la emergencia y la resurgencia de enfermedades infecciosas.

Perspectiva general de los factores que influyen sobre la emergencia

La emergencia de una enfermedad infecciosa no sólo requiere un agente patógeno y un hospedador idóneo sino también condiciones ambientales y humanas apropiadas. En esta revisión, comentaremos el impacto que ejercen los factores ambientales y humanos sobre la transmisión y la propagación de enfermedades infecciosas emergentes y resurgentes, y nos centraremos en cómo estas enfermedades afectan a los niños. En el momento de estudiar las enfermedades emergentes es importante tener en cuenta que las infecciones emergentes verdaderamente nuevas son raras y que la mayoría de las enfermedades emergentes son en realidad enfermedades que aparecen de nuevo como consecuencia de la existencia de factores ambientales y humanos que favorecen la expresión de enfermedades.

Factores ambientales

Proyectos hídricos

Las actividades humanas que resultan en cambios en el uso del agua representan un factor clave que puede impactar sobre la emergencia de enfermedades infecciosas. El riego, que implica la construcción de presas o se utiliza para la producción urbana de cultivos, puede aportar agua a regiones con precipitaciones previamente escasas o donde el agua estancada es relativamente precaria, y fomentar la aparición de enfermedades proporcionando caldos de cultivo para vectores de insectos. Los proyectos hídricos son particularmente pertinentes para el surgimiento de enfermedades transmitidas por vectores, como el paludismo, la esquistosomiasis, el dengue y la chicun-

gunia. Por ejemplo, la construcción de la presa hidroeléctrica de Gilgel-Gibe en Etiopía dio lugar a una mayor prevalencia de paludismo en los niños que vivían cerca de la presa, en comparación con aquellos que vivían más alejados [4]. Análogamente, los proyectos urbanos de riego en África Occidental se han asociado a tasas más elevadas de transmisión palúdica [5]. Los principales proyectos de control hídrico, como la presa de Erinle River en Nigeria y la presa Three Gorges en China, han dado lugar, o se prevé que den lugar, a la resurgencia de esquistosomiasis, que a menudo afecta principalmente a niños pequeños [6, 7].

Fluctuaciones climáticas

Las condiciones climáticas, incluyendo la temperatura y la precipitación, pueden también impactar sobre la emergencia de enfermedades infecciosas. Sucesos extremos, como los terremotos, los tsunamis o las erupciones volcánicas pueden cambiar el clima de tal manera que permitan la aparición de una enfermedad nueva o la resurgencia de forma más virulenta de una enfermedad previamente identificada [8–10]. Por ejemplo, una grave consecuencia del tsunami que se produjo en enero de 2005 en Aceh (Sumatra), Indonesia, fue una epidemia de tétanos entre los supervivientes heridos [11]. Análogamente, la contaminación de las fuentes de agua potable tras el terremoto de 2005 en Cachemira resultó en una enfermedad diarreica aguda por rotavirus en lactantes y niños pequeños [12]. Eventos estacionales o cíclicos como El Niño pueden influir también sobre la emergencia de enfermedades [13]. También se dispone cada vez más de datos de que si continúa la tendencia hacia un incremento constante de la temperatura media de la superficie terrestre, aumentará la prevalencia de numerosas enfermedades, como la esquistosomiasis, la leishmaniasis, la enfermedad de Lyme, el dengue y la encefalitis transmitida por garrapatas [14].

Los cambios en la epidemiología de las enfermedades infecciosas que se han asociado a El Niño proporcionan ejemplos excelentes de la interacción entre el cambio climático y la emergencia de enfermedades. La Oscilación Meridional de El Niño (ENSO) es un sistema climático inestable del océano que aparece en el océano Pacífico cada 5 años en promedio (intervalo: 2 a 7 años) y produce cambios climáticos a corto plazo que duran hasta 4 a 5 años [16]. El ciclo de calentamiento (El Niño) y enfriamiento (La Niña) de las temperaturas de la superficie del mar en el Pacífico tropical oriental resulta de cambios en la circulación del océano (consistente en la sustitución del agua fría, rica en nutrientes, de la Corriente de Hum-

boldt, por el agua cálida del océano Pacífico ecuatorial, que fluye hacia el este y es pobre en nutrientes). Las tasas de personas afectadas por desastres naturales son 13 a 20 veces superiores durante el primer año de El Niño y el año siguiente que durante el año anterior al comienzo de El Niño [17]. Las asociaciones entre desastres naturales y la ENSO son más intensas en Asia meridional, Asia oriental y África Subsahariana, respectivamente. Los desastres naturales y los cambios en los patrones de las precipitaciones que resultan de la ENSO han sido documentados como desencadenantes de brotes patológicos en numerosas partes del mundo. Por ejemplo, se ha observado que la gripe es un problema más común durante los eventos de la ENSO [18]. Las fluctuaciones climáticas asociadas a El Niño han sido relacionadas con epidemias de un cierto número de enfermedades transmitidas por roedores y transmitidas por vectores, entre las que destacan las siguientes: hantavirus, paludismo, dengue, fiebre del Valle de Rift, poliartritis epidémica causada por el virus del río Ross, y encefalitis debida al flavivirus del Valle de Murray [13, 17, 19–21].

Cambios en el uso del suelo

La urbanización, la deforestación, la reforestación y el desplazamiento a regiones previamente vírgenes pueden causar que los humanos se aproximen a vectores o agentes patógenos. Por ejemplo, en un estudio realizado en Taiwán se descubrió que un nivel más elevado de urbanización se asociaba a una mayor incidencia de dengue [22]. La emergencia de la enfermedad de Lyme en las últimas décadas ilustra el impacto de la reforestación sobre la proximidad de vectores a humanos. El ciervo, que puede ser portador de garrapatas transmisoras de enfermedades, vive a lo largo de bosques y llanuras, en una ubicación similar a los proyectos de construcción de viviendas para humanos en las últimas décadas [23]. En consecuencia, los niños que juegan en zonas boscosas próximas a sus viviendas suburbanas presentan un mayor riesgo de exposición a *Borrellia burgdorferi*, el agente causal de la enfermedad de Lyme. Análogamente, la encefalitis transmitida por garrapatas resurgió en Rusia cuando los habitantes de las ciudades empezaron a utilizar casas sencillas de fin de semana en la campiña (dachas), que se aproximaban a las garrapatas de los bosques [15].

Factores ecológicos

Las vías de migración de las aves pueden resultar en la introducción de una enfermedad infecciosa en una zona previamente indemne. Un ejemplo reciente de este fenómeno fue la propagación del virus del Nilo Occidental por

medio de aves migratorias en todos los Estados Unidos continentales en el curso de unos pocos años, suceso facilitado por la presencia de vectores de mosquitos competentes en la totalidad de EE.UU. [24, 25]. La competencia intraespecies por el alimento puede contribuir también a la emergencia de enfermedades infecciosas al poner las especies de vectores de enfermedades en contacto más estrecho con los humanos y, de este modo, incrementar el riesgo de infecciones humanas. Ésta parece haber sido la base de la epidemia por hantavirus Sin Nombre de 1993, que apareció en la región Four Corners de Estados Unidos en el momento de una explosión demográfica del reservorio local del hantavirus, el ratón ciervo, tras un incremento, relacionado con El Niño, de la provisión alimentaria de este roedor [13, 26].

Si bien se ha demostrado que el uso generalizado de antibióticos ejerce una presión selectiva sobre microorganismos, especialmente bacterias y micobacterias, para desarrollar resistencia antimicrobiana (ver más adelante), parece que han aparecido algunas formas de evolución microbiana a través de la adaptación genética microbiana a nuevos ambientes. Por ejemplo, durante los últimos 50 años ha aparecido *Escherichia coli* O157:H7, una causa importante de la diarrea sanguinolenta transmitida por alimentos y el síndrome urémico hemolítico. Esta especie de *E. coli* ha adquirido genes toxígenos de *Shigella*, que han intensificado su patogenicidad [21, 27]. *E. coli* O157:H7 ha sido cada vez más reconocido como la causa de brotes asociados a numerosos alimentos y bebidas diferentes, así como su estrecho contacto con animales de granja domesticados, y ha sometido a niños pequeños a un riesgo elevado de aparición de insuficiencia renal aguda causada por el síndrome urémico hemolítico [28].

Factores humanos

Factores conductuales

Los malos hábitos sanitarios, incluyendo el consumo de tabaco, el uso de drogas ilícitas, el abuso de alcohol y la actividad sexual promiscua, son factores de riesgo significativos de la emergencia de ciertas enfermedades infecciosas. Los factores sociales y económicos que alentan el contacto heterosexual con numerosas personas facilitaban la propagación del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en determinadas regiones de África durante las décadas de los 80 y los 90 [29]. Análisis más recientes de las redes sexuales han demostrado que las relaciones concomitantes múltiples facilitan la propagación del VIH en muchas partes del África Subsahariana [30].

El uso de drogas inyectables es un factor de riesgo importante de la emergencia de enfermedades infecciosas transmitidas por la sangre, como hepatitis B o C y VIH. Por ejemplo, en un estudio canadiense se observó que la inyección de cocaína era un factor de riesgo fundamental para la infección por el VIH-1 [31]. Análogamente, se descubrió que la infección por *Leishmania infantum* aparece en usuarios de drogas inyectables en España como consecuencia del desarrollo inusitado de un ciclo antroponómico de este parásito protozoario en humanos [32]. También se ha hallado que los hábitos alimentarios de alto riesgo aumentan el riesgo de adquisición de ciertos agentes infectivos. El consumo de pescado crudo o poco guisado en forma de ceviche, sushi o pescado poco frito se asocian en Chile a la infección por el parásito *Pseudoterranova decipiens* [33]. Análogamente, en España se ha detectado un número creciente de casos de anisakiasis como consecuencia del consumo de anchoas crudas y pescado poco cocido [34].

Determinadas actividades recreativas pueden incrementar el riesgo de exposición de un individuo a ciertas enfermedades infecciosas. Es sabido que la transmisión de enfermedades durante la exposición recreativa al agua contaminada aparece cuando, por ejemplo, dos guarderías infantiles de Missouri experimentaron brotes de criptosporidiosis después de que los niños nadaron en aguas contaminadas [35]. Análogamente, individuos de las islas japonesas de Yaeyama se infectaron por leptospirosis en el momento de participar en deportes acuáticos como el canotaje y el kayaking [36]. Las actividades aventureras de alto riesgo han resultado también en brotes de leptospirosis en participantes en las carreras Eco Challenge en Borneo, y esquistosomiasis en ráfters de aguas blancas en Etiopía [37, 38].

Guarderías infantiles

Cambios en las pautas laborales pueden también contribuir al surgimiento de enfermedades. En particular, las familias con ingresos dobles y los hogares monoparentales son mucho más comunes y han incrementado considerablemente el uso de guarderías infantiles durante el día. En estos ámbitos de guarderías infantiles aparecen frecuentemente brotes de infecciones respiratorias agudas y enfermedades diarreicas. El servicio de cuidados diurnos es un factor de riesgo conocido de infecciones por el virus sincitial respiratorio y el virus gripal [39–41]. En una revisión de brotes entéricos en guarderías infantiles se identificó al *E. coli* O157:H7 como el agente patógeno más corriente, causante de enfermedades graves que exigían hospitalización [42].

Factores culturales

Las normas culturales, tales como los procedimientos seguidos en los entierros o el consumo de alimentos, pueden también influir sobre la emergencia de enfermedades infecciosas. Durante un brote de la fiebre hemorrágica por Ébola en Uganda, muchos de los miembros de la población que enfermaron se habían expuesto al virus durante los rituales funerarios tradicionales de lavar el cadáver antes de sepultarlo [43]. Con objeto de frenar la epidemia se impusieron métodos de entierro más seguros y no se permitió que los individuos participaran en rutinas culturales tradicionales. El hacinamiento extremo combinado con desnutrición y tratamiento incompleto de la tuberculosis pulmonar (Tb) son factores que han contribuido a las elevadas tasas de Tb resistente a múltiples fármacos en prisiones de la antigua Unión Soviética; al respecto se ha descrito que la tasa de encarcelamientos es un determinante importante de los aumentos de la Tb y la Tb resistente a múltiples fármacos en Europa y Asia Central [44–46]. Se ha descubierto que el contacto con los presos es un factor importante para la introducción de Tb en las poblaciones [47, 48].

Demografía

Los cambios en los patrones demográficos, con la elevación de las poblaciones de individuos ancianos, están dando lugar a incrementos de la prevalencia y la gravedad de neumonía, bacteriemia y otras enfermedades infecciosas graves, que son un riesgo vital, dado que aumenta la propensión a la enfermedad debido a la inmunosenescencia [49]. El deterioro gradual de la función inmunitaria en el ámbito de instituciones de asistencia en enfermedades crónicas, como residencias de ancianos, se ha asociado a brotes de infecciones por norovirus, gripales y estreptocócicas del grupo A invasivo [50, 51].

Numerosas naciones en vías de desarrollo siguen albergando grandes familias y, en consecuencia, una proporción considerable de la población es muy joven. Esto puede también impactar sobre la emergencia de enfermedades infecciosas, dado que los lactantes y los niños son especialmente propensos a numerosas enfermedades muy transmisibles, en términos tanto de adquisición como de virulencia, debido a su naturalidad inmunológica [52, 53].

Viajes y transportes

Los viajes hasta y desde destinos exóticos han contribuido a la rápida propagación de enfermedades. Por ejemplo, un hombre danés no vacunado que viajó hasta Nepal e India contrajo el sarampión, y en el momento de su regreso a Dinamarca contagió la enfermedad a otros

cuatro individuos [176]. Los viajeros también han sido involucrados en la propagación de virus respiratorios (por ejemplo, síndrome respiratorio agudo grave o SRAG) y el virus de la chicungunia [54, 55].

La inmigración puede ejercer también un impacto sobre la emergencia de enfermedades, dado que los inmigrantes pueden albergar patógenos que den lugar a la transmisión local de enfermedades en una zona previamente indemne. Uno de los ejemplos al respecto se produjo en Barcelona, España, donde durante el periodo comprendido entre 1999 y 2000 hubo casos importados de Tb de la República Dominicana e India, que causaron dos brotes [56]. Los trabajadores ambulantes pueden ejercer un impacto similar sobre la emergencia de enfermedades, dado que los individuos pueden desplazarse lejos del trabajo y, en consecuencia, llevar la enfermedad a regiones previamente indemnes. Los viajes locales en el África Subsahariana en combinación con las tasas reducidas de vacunación frente a la poliomielitis han resultado en la resurgencia de poliomielitis en numerosos países durante la última década [57].

Las adopciones internacionales pueden impactar de forma análoga sobre la emergencia de enfermedades, particularmente si los niños están afectados con una enfermedad que no existe en el país al cual están emigrando. Se demuestra el potencial de propagación de enfermedades infecciosas por niños adoptados internacionalmente mediante el caso de sarampión vinculado a la importación en un estudiante de un colegio de EE.UU. no inmunizado, que tuvo contacto con 1 de 10 adoptados infectados de sarampión que llegaron procedente del mismo orfanato de China [58].

Históricamente, la guerra también ha ejercido un impacto sobre la emergencia de enfermedades. Se ha afirmado que la infame gripe española de 1918 a 1919 apareció globalmente como consecuencia del movimiento de tropas durante la Primera Guerra Mundial, dado que se inició en el frente de batalla y, en consecuencia, se propagó globalmente a medida que los soldados regresaban a sus casas [59].

El comercio internacional puede también impactar sobre la emergencia de enfermedades, tal como fue reseñado en Estados Unidos en 2003, cuando se observó que un brote de viruela del mono se asociaba a la importación de roedores desde África occidental [60]. Los roedores propagaron la enfermedad a las marmotas de las praderas que, a su vez, actuaron como vector para transmitir el virus a humanos. Este brote afectó considerablemente a niños como consecuencia de su contacto con mascotas no vedosas y exóticas.

Tecnología

El perfeccionamiento de la tecnología médica ha permitido que individuos gravemente enfermos sean capaces de sobrevivir. Muchos de ellos presentan un riesgo considerable de contraer un conjunto de enfermedades infecciosas emergentes inusitadas. Entre ellos destacan personas con VIH, trasplantes de órganos sólidos o médula ósea, terapia inmunosupresora y personas que reciben quimioterapia para el tratamiento del cáncer. Por lo menos en parte, debido a su asociación con la inmunosupresión y la exposición a antibióticos, *Clostridium difficile* es la causa fundamental de la diarrea nosocomial y la causa principal de mortalidad nosocomial en muchos países industrializados [61, 62]. En los últimos años ha aparecido una cepa hipervirulenta, epidémica, variante del gen toxínico de *C. difficile*, el ribotipo 027, como patógeno grave, debido en parte a su mayor resistencia a las fluoroquinolonas [61, 62]. La consecuencia de la epidemia de SIDA durante las 3 últimas décadas ha sido la emergencia o la resurgencia de diversos patógenos previamente no identificados o extremadamente raros, como las micobacterias atípicas, *Penicillium marneffe* y *Encephalitozoon intestinalis*, entre otros [63–65].

Otras mejoras recientes de la tecnología pueden también impactar sobre la emergencia de enfermedades infecciosas. Por ejemplo, el aire acondicionado y el uso de cedazo en los contramarcos de ventanas y puertas pueden limitar la capacidad de los vectores de insectos para penetrar en las viviendas domésticas. En un estudio destinado a comparar casos de dengue en las poblaciones fronterizas de Brownsville, Tex., EE.UU. y Matamoros, México, los investigadores llegaron a la conclusión de que la ausencia de aire acondicionado en el domicilio era un factor de riesgo de la infección de dengue.

Los sistemas de cañerías y aire acondicionado pueden también dar lugar a la emergencia de enfermedades. Por ejemplo, las torres de enfriamiento han sido asociadas a brotes de *Legionella pneumophila*. En uno de los brotes aparecidos en España, *L. pneumophila* procedente de torres de enfriamiento infectó a individuos a una distancia de 3.400 metros de la fuente.

Factores económicos

Las consideraciones económicas son también muy pertinentes cuando se discute la emergencia de enfermedades infecciosas. En numerosos individuos, los ingresos bajos se correlacionan con el acceso precario a los alimentos, o a la disponibilidad de los mismos, en términos tanto de macronutrientes como de micronutrientes. La subnutrición resultante en adultos y en niños se asocia a un

mayor riesgo de adquisición de enfermedades infecciosas, así como a una mayor gravedad de las mismas. Por ejemplo, la criptosporidiosis, una enfermedad que ha aparecido en el curso de las 2 últimas décadas, es más grave, prolongada y difícil de tratar en adultos y en niños desnutridos o inmunodeprimidos [66].

Las economías precarias, a menudo agravadas por las guerras civiles o la corrupción, pueden resultar en la ruptura de la infraestructura de salud pública. Los sistemas sanitarios con poco personal, que reciben poco apoyo o pocos recursos del gobierno, no serán capaces de prevenir adecuadamente los brotes de enfermedades infecciosas a través de la educación o la provisión de medidas preventivas. Las inmunizaciones básicas, incluyendo las vacunas frente al sarampión, las paperas, la rubéola, la poliomielitis, la hepatitis B, la fiebre amarilla y los meningococos, no siempre están disponibles en regiones con medidas de salud pública deficientes. Las medidas de vigilancia ineficaces constituyen también una preocupación creciente en zonas con economías precarias, debido a que los gobiernos están poco dispuestos a proporcionar apoyo financiero a estos programas.

Resistencia antimicrobiana

La resistencia a los medicamentos puede dar como resultado la adquisición de genes de resistencia a los antibióticos a partir de otros microorganismos, de la infección por plásmidos o de una mutación. El uso inapropiado de agentes antimicrobianos se ha asociado a la emergencia de resistencia a los antibióticos para una amplia gama de patógenos infectivos diferentes, desde *Staphylococcus aureus* hasta *Pseudomonas aeruginosa*, pasando por *Salmonella enterica* serovar Typhi. Un ejemplo flagrante ha sido el abuso de antibióticos para el tratamiento de infecciones de las vías respiratorias altas en niños, muchas de las cuales eran probablemente de etiología vírica, con el resultado del desarrollo de *Streptococcus pneumoniae* resistente a la penicilina y resistente a los macrólidos [67, 68]. Análogamente, la presión selectiva ejercida por el uso de antibióticos de amplio espectro en ámbitos de asistencia sanitaria ha resultado en *Klebsiella pneumoniae* y *P. aeruginosa* resistentes a múltiples fármacos, que son resistentes a casi cualquier antibiótico disponible en países ricos en recursos. Lamentablemente, problemas similares están plagando actualmente las economías en vías de desarrollo, tal como se ha demostrado en un estudio reciente de infecciones bacterianas neonatales graves en Filipinas [69].

El procesamiento de los alimentos y los procedimientos de crianza de animales han ejercido un impacto sobre

la emergencia de enfermedades infecciosas. El abuso de antibióticos en animales de crianza ha dado lugar a bacterias resistentes a los antibióticos, particularmente *Salmonella* resistente a múltiples fármacos y *Campylobacter* resistente a la fluoroquinolona [70, 71]. Éstas pueden propagarse a los humanos y causar infecciones que son a menudo difíciles de tratar. Lamentablemente, existen en la actualidad innumerables ejemplos de la propagación de microorganismos resistentes a los antibióticos desde el ganado o las aves de corral hasta los humanos [72]. Por ejemplo, la propagación de aislados de salmonella resistentes a la ceftriaxona desde el ganado hasta los humanos está lejos, por lo tanto, de ser un fenómeno raro en EE.UU., si bien un caso de una infección por *Salmonella typhimurium* en un niño de 12 años resistente a nada menos que 13 antibióticos, incluyendo la ceftriaxona, debe ser visto con extrema preocupación [73].

La emergencia y la propagación de bacterias resistentes a los antibióticos desde la granja hasta la mesa de la cocina demuestran con precisión la compleja interacción entre diferentes factores responsables de la emergencia o la resurgencia de enfermedades infecciosas. El uso erróneo de antibióticos como agentes promotores del crecimiento, en combinación con la distribución generalizada de productos alimentarios procesados, contaminados por microorganismos, como *Salmonella nontyphoid* resistente a los antibióticos, ha resultado en brotes de salmonelosis de expresión múltiple [74].

Resumen

Una interacción compleja entre factores de riesgo ambientales, sociales e individuales es responsable de la emergencia y la resurgencia de enfermedades. Los niños presentan un riesgo considerable con respecto a la adquisición de patógenos emergentes y, después de contraer la infección, a una morbilidad y mortalidad graves. Si bien existen ejemplos notables del impacto negativo de las enfermedades emergentes sobre los niños, la reciente pandemia de gripe H1N1 (gripe porcina) demuestra cómo la interacción entre muchos de esos factores ha dado lugar a la propagación mundial de una nueva variante gripal. La segunda parte de esta revisión proporcionará una perspectiva general de la gripe con un enfoque del impacto sobre la salud infantil, seguido de un breve resumen de la morbilidad y la mortalidad pediátricas causadas por el H5N1 aviario y la nueva gripe porcina A(H1N1).

Gripe

Los virus gripales, que pertenecen a los agentes etiológicos más corrientes de las infecciones respiratorias humanas, figuran también entre los patógenos respiratorios más importantes debido a su potencial para causar una morbilidad y una mortalidad elevadas. Los niños presentan las tasas de ataque máximas y desempeñan un papel primordial en la introducción y la diseminación de la enfermedad, tanto en las viviendas como en las poblaciones [53, 75–83]. Si bien los ancianos sufren la mortalidad más elevada a causa de la gripe, la morbilidad en los niños, particularmente los de <5 años de edad, es considerable [81, 82, 84, 85]. En comparación con adultos de edades comprendidas entre 18 y 54 años, los pacientes pediátricos infectados de gripe presentan el mayor riesgo con respecto a las visitas a los servicios ambulatorios y de urgencias, hospitalización, complicaciones y muerte [85, 86].

El término de gripe estacional (epidémica, interpandémica) se refiere a brotes del virus gripal que reaparecen anualmente de una forma ligeramente modificada, frente a la cual la población posee cierta inmunidad residual. Una estación gripal característica conlleva de 250.000 a 500.000 muertes en todo el mundo y en Estados Unidos, aproximadamente 200.000 hospitalizaciones y 36.000 muertes [87, 88]. El término gripe pandémica se refiere a un brote gripal global causado por la emergencia de una nueva cepa del virus, antigénicamente novedosa, que se transmite rápidamente debido a la ausencia casi completa o total de inmunidad preexistente. La peor pandemia gripal en la historia registrada, la gripe española de 1918, aniquiló a un número de hasta 50 millones de personas en todo el mundo [86, 89].

Biología del virus gripal

Los virus gripales pertenecen a la familia de los ortomixovirus, que se componen de 3 tipos de virus principales, A, B y C. Los virus gripales A y B se asocian a epidemias estacionales, mientras que los virus gripales C son endémicos y suelen conllevar escasas consecuencias para los humanos. Los virus gripales de tipo A son, con mucho, los patógenos gripales humanos más importantes, dado que se asocian más frecuentemente a enfermedades graves y son responsables tanto de las epidemias generalizadas como de las pandemias periódicas, incluyendo la presente pandemia por A(H1N1) (porcina) de 2009.

Los virus gripales se definen por la composición antigénica de 2 glucoproteínas superficiales, la hemaglutinina (HA) y la neuraminidasa (NA) [90, 91]. Existen 16 proteínas HA y 9 proteínas NA, conocidas por combinarse y

dar lugar a los diversos subtipos de gripe A (por ejemplo, H5N1 y H1N1). La HA y la NA facilitan el acoplamiento a, y la liberación de, los virus de las células epiteliales respiratorias, respectivamente, y son importantes no sólo con respecto a la patogénesis de la enfermedad sino también a la generación de respuestas inmunitarias protectoras [92]. Ambas glucoproteínas son componentes esenciales de las vacunas frente a la gripe.

Los virus gripales A pueden ser extremadamente nocivos para los humanos, debido a su capacidad para evolucionar rápidamente a especies de virus muy virulentos e inmunológicamente novedosos que, si son lo suficientemente recientes, pueden desencadenar una pandemia global. El genoma del virus gripal A se compone de 8 segmentos ARN, de sentido negativo y monocatenario. Dos son las características principales del genoma vírico que explican la rápida evolución de estos virus: (1) Una falta de enzimas ARN cotejadas, que resulta en una tasa constantemente elevada de error de copia (mutación) durante la replicación vírica; (2) una segmentación del genoma ARN vírico que permite un intercambio de la mezcla fenotípica de segmentos de ARN entre especies humanas y animales, siempre que más de un solo tipo de virus gripal infecte a una célula individual. El término ‘desviación antigénica’ se refiere a pequeños cambios mutacionales acumulados en las secuencias de HA y NA, que son responsables de las epidemias gripales anuales en poblaciones parcialmente inmunes. El ‘desplazamiento antigénico’ aparece menos frecuentemente y se refiere a un cambio brusco y más espectacular en el virus gripal A debido a un fenómeno de mezcla fenotípica entre subtipos de HA o a eventos mutacionales múltiples, que resultan en un virus novedoso con potencial pandémico en una población humana global no contaminada inmunológicamente.

Manifestaciones clínicas y complicaciones de la gripe en niños

Las manifestaciones clínicas de la infección por el virus gripal A son muy variables y la gravedad de la patología depende del nivel de memoria inmunitaria preexistente para tipos de virus antigénicamente relacionados. Tras un periodo de incubación de 1 a 4 días, la gripe se presenta clásicamente con el inicio agudo de fiebre elevada, cefalea, tos, mialgia y faringitis [82, 86, 90, 91]. También pueden aparecer síntomas gastrointestinales, que son más corrientes en niños que en adultos. Entre las complicaciones graves de la gripe destacan la bronquitis hemorrágica, la neumonía, la sepsis, las convulsiones febriles y la muerte [82, 86, 93]. En términos clínicos, la gripe varía en niños de diferentes grupos de edad [82].

Mientras que el curso de la enfermedad es a menudo similar entre niños mayores y adultos, la fiebre elevada en ausencia de síntomas generales puede ser la única manifestación en niños muy pequeños y lactantes. Las infecciones gripales en niños, particularmente niños pequeños, pasan frecuentemente inadvertidas por los médicos terapeutas [79, 82, 90, 91, 94]. Por ejemplo, los niños pequeños con gripe podrían presentar síntomas iniciales que imitan la sepsis bacteriana con fiebre elevada [90, 91].

La otitis media aguda es la complicación gripal más corriente en niños y se reporta que aparece en hasta del 50 al 60% de los casos [79, 91, 95]. Debido a su asociación con patología febril, neumonía bacteriana y otitis media, la gripe se relaciona con el uso considerable y a menudo inapropiado de antibióticos en niños de todas las edades [53, 96, 97]. Las complicaciones más graves de la gripe en niños son las pulmonares, entre las que destacan la bronquiolitis, la neumonía vírica primaria y bacteriana secundaria, la sepsis y complicaciones neurológicas [79, 81, 90, 93, 98, 99–102].

La neumonía bacteriana secundaria en niños incrementa enormemente el riesgo de muerte y está causada frecuentemente por *S. aureus*, si bien la neumonía neumocócica grave ha sido asociada también a una infección precedente por el virus gripal A H1N1 [83, 103]. La gripe puede interactuar específica y sinérgicamente con *S. aureus* para incrementar el riesgo de infecciones concomitantes por *S. aureus* gripal [104]. Por otra parte, un reciente estudio retrospectivo de muestras de pacientes y datos de la grave pandemia gripal de 1918 deja entrever que la inmensa mayoría de las muertes fueron debidas a una infección bacteriana secundaria causada por especies bacterianas corrientes de las vías respiratorias superiores, con respecto a las cuales se planteó la hipótesis de que su patogenicidad era potenciada por el virus gripal [105]. Durante los últimos 5 años se ha observado un aumento significativo de la incidencia de neumonía bacteriana asociada a la gripe, tanto en niños como en adultos, causada por *S. aureus* resistente a meticilina [93, 104, 106]. Aunque la mortalidad pediátrica asociada a la gripe es baja, durante las tres estaciones gripales de 2004 a 2007 se registró un incremento 5 veces mayor (6 a 34%) de infecciones concomitantes por *S. aureus* en niños infectados de gripe, al respecto de lo cual en el 64% de los casos participaba el *S. aureus* resistente a meticilina [107].

Las convulsiones febriles son las complicaciones neurológicas más corrientes de la gripe pediátrica y los niños de edades comprendidas entre 2 y 4 años presentan el riesgo máximo [81, 90, 99, 101, 102]. La incidencia de convulsiones febriles en niños hospitalizados por gripe fluc-

túa entre el 6 y el 20% [90, 99, 102]. Aunque mucho menos corriente, la encefalopatía aguda es también una complicación grave de los niños infectados de gripe [100, 101].

Carga de la re-emergente epidemia de la gripe en los niños

Durante las epidemias anuales, la agrupación de niños propensos en las escuelas proporciona una situación ideal para la transmisión gripal [108]. Las tasas de ataques gripales son máximas en niños de edades preescolar y escolar, fluctuando a menudo entre el 15 y el 42%; la asistencia a las guarderías es un factor de riesgo importante de infección [77–79, 81, 85]. Los niños en edad escolar presentan habitualmente una prevalencia de infección máxima en la fase temprana de una epidemia, que se sigue de casos en lactantes y adultos. Las tasas de infección gripal pueden ser bastante elevadas en los lactantes y la enfermedad se ha comunicado en 1/3 de los lactantes seguidos desde el nacimiento hasta la edad de 1 año [76, 97]. Los lactantes y los niños pequeños no vacunados tienen un mayor riesgo de infección por virus gripal debido a su falta de exposición previa a virus generadores de memoria inmunitaria [53].

Aunque la mayoría de los episodios de gripe en niños son de resolución espontánea, los niños de todas las edades pueden sufrir consecuencias graves que requieren hospitalización, cuidados intensivos y, en algunos casos, respiración asistida. Las tasas de enfermedades graves y mortalidad relacionadas con la gripe son máximas en niños de edades de <2 años y niños con procesos médicos preexistentes [79, 90, 91, 93, 98, 109]. Las mujeres gestantes y, por lo tanto, los fetos de las que son portadoras presentan también un riesgo elevado [82, 93, 110–112]. Las enfermedades cardíacas y las enfermedades neurológicas/neuromusculares son factores específicos que incrementan el riesgo de complicaciones gripales en niños [53, 98, 113, 114].

Se han confirmado tasas excesivas de visitas de pacientes ambulatorios y hospitalizaciones pediátricas, que se asocian a epidemias gripales estacionales o son el resultado de infecciones por virus gripal confirmadas por laboratorio [79, 82, 84, 91, 94, 96, 98, 115–118]. Aunque estas tasas excesivas son máximas en niños con procesos médicos subyacentes, también aumentan considerablemente en niños sanos. En niños sanos o de alto riesgo, las tasas de visitas de pacientes ambulatorios y hospitalizaciones relacionadas con la gripe aumentan a medida de que la edad decrece [82, 84, 91, 93, 96, 98, 115, 118].

Neuzil y cols. [79, 96] reportaron que cada año, del 8 al 15% de niños sanos menores de 5 años requieren aten-

ción médica por enfermedades asociadas a la gripe. En uno de los estudios, la gripe representaba el 35% del exceso de visitas ambulatorias durante el invierno de niños de edades comprendidas entre 1 y 3 años [96]. En estudios realizados en EE.UU. y Francia se comunicó que durante la estación gripal, la gripe confirmada por laboratorio era responsable del 28,8% de todas las visitas al servicio de urgencias de niños menores de 5 años, y del 33% de las visitas al servicio de urgencias de niños entre 0 y 11 meses, respectivamente [94, 119].

Es más probable en niños que en adultos la aparición de una enfermedad gripal estacional grave que requiere hospitalización [90, 91]. En una comparación entre niños de <14 años de edad y pacientes de edades comprendidas entre 15 y 64 años, se halló que los niños presentaban una probabilidad de 3 a 5 veces mayor de ser hospitalizados por procesos relacionados con la gripe durante una epidemia [84]. Los niños de <2 años de edad presentaron tasas de hospitalización relacionadas con la gripe similares a grupos de adultos de alto riesgo, incluyendo ancianos [77, 85, 91, 96, 115, 116, 120]. Las infecciones agudas de las vías respiratorias bajas (bronquitis y neumonía) son los motivos más frecuentes de la hospitalización pediátrica; la sospecha de sepsis y exacerbaciones asmáticas desempeñan también un papel [84, 121]. En estudios sobre la incidencia de hospitalización en niños con gripe confirmada por laboratorio, del 77 al 80% de los pacientes tenían <5 años de edad y el 25 al 27%, <6 meses de edad [98, 102].

La mortalidad asociada a la gripe es relativamente infrecuente en niños [81, 90, 91]. No obstante, las tasas de mortalidad pediátrica pueden variar. Por ejemplo, durante la estación de 2003 a 2004, la mortalidad asociada a la gripe fue 3 veces superior a la registrada en las dos estaciones siguientes [122]. La mayoría de las muertes se produjo en niños de <5 años de edad y las tasas de mortalidad fueron máximas en niños de <6 meses de edad. Cabe destacar por su interés que, aunque los niños de alto riesgo presentan una probabilidad máxima de sucumbir a las complicaciones gripales, la mayoría de las muertes pediátricas parecen acontecer en niños previamente sanos de todos los grupos de edad [122, 123].

Vacunación contra la gripe

En varios estudios se destaca la importancia potencial de la inmunización masiva de niños en edad escolar para la prevención de la infección gripal propagada en poblaciones [124–127]. En particular, se ha demostrado que la inmunización de niños en edad escolar es más eficiente que la vacunación directa de ancianos y personas de alto

riesgo con miras a minimizar la carga de gripe en dicha población [127].

Una apreciación creciente de la carga excesiva y grave de gripe en los niños ha dado lugar a una evolución gradual de las recomendaciones de la vacuna frente a la gripe. En la última década, el Comité Asesor sobre Procedimientos de Inmunización (ACIP) ha cambiado de opinión, desde la abstención de la recomendación de la vacunación frente a la gripe en niños sanos hasta el asesoramiento de una cobertura de todos los niños sanos de edades comprendidas entre 6 meses y 18 años [90, 128, 129]. Por otra parte, la vacunación de los contactos del hogar de los niños también se recomienda en función de su importancia como estrategia preventiva significativa [85, 122, 129]. Este es particularmente el caso para los contactos de niños de <6 meses de edad, para quienes no se dispone todavía de una vacuna y que presentan las mayores tasas de morbilidad y mortalidad causadas por la gripe. También se ha buscado la protección de los lactantes asegurándose que las mujeres en el tercer trimestre del embarazo sean vacunadas, dado que este procedimiento conllevaría el potencial de proporcionar a los recién nacidos una protección humoral significativa frente a una enfermedad grave [82].

Desafortunadamente, a pesar de estas recomendaciones actualizadas, la vacunación de los niños sigue siendo ‘inaceptablemente baja’ [52, 123]. Esto se manifiesta desagradablemente por el hecho de que sólo el 6% de los niños que sucumbieron a la mortalidad relacionada con la gripe en las estaciones gripales de 2004 a 2007 habían sido completamente vacunados [107]. Es evidente que los niños constituyen una población vulnerable cuando se trata de recibir una inmunización frente a la gripe o una inmunización para cualquier otra enfermedad evitable mediante vacuna, dado que no sólo dependen de sectores de salud pública para recomendar y distribuir la vacuna, sino también de tutores para buscarla y médicos para recomendarla. Algunos de los motivos de la inmunización deficiente frente a la gripe incluyen la falta de creencia por parte del público general de que la gripe causa una enfermedad significativa y la incomodidad de la vacunación anual contra la gripe [85]. Además, un estudio de familias de niños con procesos médicos crónicos, asistidos en servicios de subespecialidades pediátricas, reveló que de los padres de niños que no fueron vacunados (el 52% de los niños), el 61% creían que la vacuna podía causar de por sí la gripe, el 54% mencionaron otros temores relacionados con la seguridad y el 30% pensaron que no funcionaba [130].

Impacto de una pandemia gripal emergente sobre los niños

Los registros y los informes históricos indican que los lactantes, los niños pequeños y los adolescentes son subpoblaciones afectadas singularmente por pandemias gripales [86]. De hecho, durante la primera pandemia registrada, en 1510, se comunicó que la mortalidad era baja y se limitaba a niños pequeños [131]. En general, los niños muy pequeños y los lactantes son más propensos a la infección por virus gripales pandémicos. Esto es debido, en parte, al hecho de que representan una población inmunológicamente no contaminada en comparación con individuos mayores que podían haberse expuesto a un virus de reactividad cruzada en términos antigénicos [52]. La ‘pandemia restringida a la edad juvenil’ de la gripe ‘Rusa’ H1N1 de 1977 ejemplifica este fenómeno [132–134]. La morbilidad causada por el H1N1 de 1977 quedó limitada casi completamente a individuos de <25 años de edad. Se especula que la resistencia de personas mayores era debida a la inmunidad que habían desarrollado en el momento de la exposición previa a subtipos de H1N1 relacionados antigénicamente, que circularon entre 1946 y 1957 [132–134].

Durante el siglo XX, tres virus gripales causaron grandes pandemias. La más letal de las tres, la ‘Gripe Española’ de 1918 causada por el virus H1N1, produjo la muerte de por lo menos 50 millones de personas, mientras que los virus H2N2 ‘Asiático’ de 1957 y H3N2 ‘Hong Kong’ de 1968 causaron 2 millones y 1 millón de muertes asociadas, respectivamente [131]. Estas pandemias aparecieron como consecuencia de la adaptación de un nuevo subtipo HA aviario o porcino a los humanos, con el resultado de un desplazamiento antigénico. Se creyó que el virus H1N1 de 1918 derivaba de un virus gripal aviario o, posiblemente, porcino, que acumulaba mutaciones que le permitían replicarse eficientemente dentro de los humanos y transmitirse entre ellos [92, 131, 134–136]. En contraste, los virus H2N2 y H3N2, responsables de las pandemias de 1957 y 1968, respectivamente, aparecieron como resultado de la mezcla fenotípica entre segmentos génicos humanos y aviarios. Cabe destacar, por su interés, que si bien la morbilidad y la mortalidad fueron elevadas en lactantes y niños pequeños en las tres pandemias, durante la pandemia de 1918 los niños de edades comprendidas entre 4 y 13 años presentaron las mayores tasas de ataques, pero las tasas más bajas de mortalidad específicas de edades en comparación con personas mayores y más jóvenes [52, 105, 135]. Aunque el motivo de este fenómeno no es evidente, refleja datos de tasas de mortalidad similares

para otras enfermedades infecciosas, incluyendo paperas, sarampión, varicela y, posiblemente, síndrome respiratorio agudo grave [52, 137, 138], y puede estar relacionado con la manera en que los niños equilibran las respuestas inmunitarias protectoras frente a un patógeno infeccioso, en comparación con las respuestas que resultan en inflamación y patología tisular excesivas de mediación inmunitaria [52].

Se produce una pandemia gripal cuando aparece un nuevo virus, (1) al cual la población no está inmunológicamente contaminada; (2) que puede replicarse y causar la enfermedad en humanos; (3) que es fácilmente transmisible entre humanos. Hasta recientemente, el virus aviario H5N1 era el principal virus gripal de preocupación pandémica, dado que cumplía con los dos primeros de estos requisitos. No obstante, esta primavera apareció en México un nuevo virus gripal A de origen porcino, A(H1N1), que en el curso de unos pocos meses había alcanzado ya un estatus pandémico internacional [92]. La pandemia del virus gripal A(H1N1), y la vislumbrada amenaza pandémica del virus aviario H5N1 atrajeron la atención sobre la necesidad de prepararse para una pandemia gripal seria asociada a una morbilidad y mortalidad elevadas, así como sobre los desafíos sin igual que podrían tener que abordarse en el cuidado de las poblaciones más jóvenes [123, 139–145]. En la sección siguiente, comentaremos la carga potencial de una pandemia gripal virulenta sobre el bienestar de los lactantes y los niños y también abordaremos cuestiones que pueden conllevar un reto particular en los entornos pobres en recursos de los países en vías de desarrollo. Donde proceda, recurriremos a experiencias recientes con el virus gripal aviario H5N1, muy patógeno, y el nuevo virus gripal A(H1N1), para ilustrar lo que se está haciendo al respecto.

En el caso de una pandemia gripal grave, es probable que los niños se encuentren entre los primeros miembros de la población que contraigan la infección y que presenten la tasa de infección máxima debido a factores de riesgo, que comprenden su situación inmunológicamente no contaminada y el agrupamiento en las escuelas y las guarderías infantiles. Se ha estimado que los niños podían constituir hasta el 40% de los casos de gripe en Estados Unidos durante una pandemia, y que los lactantes y los niños pequeños experimentarán tasas muy elevadas de morbilidad grave y mortalidad, tasas superiores a las experimentadas durante los periodos interpandémicos [143, 144, 146]. En estudios epidemiológicos de infecciones por los virus gripales humanos H5N1 y A(H1N1) se respaldan estas sugerencias, dado que indican tasas desproporcionadamente elevadas de infección en niños y la

carga máxima de complicaciones y mortalidad en ellos [112–114, 147–156].

Virus gripal aviario H5N1

Las infecciones en humanos por el virus H5N1 aparecieron por vez primera en Hong Kong en 1997 como consecuencia aparente de un rebosamiento a partir de una enfermedad epizootica en aves de corral [131, 149]. Las tasas de mortalidad asociadas al H5N1 son uniformemente de >50%, con aparición más común de casos de muerte en niños previamente sanos tras un curso rápidamente fulminante de síndrome disneico agudo [147–150, 156]. Se ha estimado que si H5N1 mutase de tal forma que adquiriese la capacidad de ser transmitido eficientemente entre humanos manteniendo al mismo tiempo su presente nivel de virulencia, la mortalidad dentro de la pandemia consecuente sería del orden de millones [141, 157]. En numerosos estudios se ha demostrado una distribución por edades de las infecciones por H5N1, sesgada hacia los niños y los adultos jóvenes, con aparición de muy pocos casos en adultos mayores y ancianos [114, 148–150]. Aunque se ha dado a entender que la infección en niños se asocia a su papel tradicional de cuidar de las aves de corral en países donde el H5N1 aviario es endémico en dichas aves [144, 150], también se ha propuesto un modelo de inmunidad geográficamente generalizada al virus gripal aviario A(H5N1) en personas nacidas antes de 1969 para explicar la constancia de las distribuciones por edades en el seno de diversas sociedades y culturas [114].

Virus gripal de origen porcino A(H1N1)

El nuevo virus gripal A(H1N1), que apareció en México durante la primavera de 2009, parece haber evolucionado por mezcla fenotípica de 2 cepas de gripe A porcina, una cepa de EE.UU. que deriva del virus H1N1 humano de 1918 y una cepa euroasiática [92, 158]. En el momento en que fue identificado en México, en abril de 2009, usuarios de viajes aéreos internacionales habían propagado ya el virus por todo el mundo, de manera que a pesar de los esfuerzos realizados para confinarlo en su lugar de origen la Organización Mundial de la Salud notificó que el 25 de mayo de 2009 el virus había infectado a un total de 12.515 personas distribuidas en 43 países [159, 160]. El primer caso de infección gripal por el virus A(H1N1) en Estados Unidos se identificó el 15 de abril de 2009, y el 5 de mayo se habían registrado 642 casos confirmados, con una mayoría de pacientes (60%) de ≤ 18 años de edad [151]. Se observó una distribución por edades similar en los casos mexicanos notificados entre el 1 de marzo y el 29 de mayo de 2009, al respecto de lo cual el 42% de los casos apareció

en niños menores de 15 años [152]. Los brotes del virus gripal A(H1N1) relacionados con las escuelas se notificaron más bien tempranamente en la cronología epidémica de numerosos países, incluyendo Estados Unidos, Australia, Reino Unido y Japón; se utilizó el cierre de las escuelas como estrategia principal para mitigar la propagación de la enfermedad [161–164]. El análisis de datos disponibles de pacientes de Estados Unidos y Europa reveló dos poblaciones principales inicialmente infectadas por el virus gripal A(H1N1): adultos jóvenes que se expusieron mientras viajaban y distribuyeron subsiguientemente el virus en todo el mundo y niños en edad escolar, que desempeñaron un papel clave en la amplificación del virus [113, 151]. La distribución por edades de los casos notificados a comienzos de junio en Europa refleja claramente la composición de estas dos poblaciones, con una mediana de edad de 25 años para los casos importados frente a 13 años para los no importados [113]. Estos datos destacan la abrumadora vulnerabilidad de los niños a la infección por un virus gripal pandémico de aparición reciente.

Aunque la morbilidad y la mortalidad asociadas a la infección por el virus gripal A(H1N1) siguen siendo bajas, la propensión de los niños al virus, incluso en su forma presente, es evidente. Se han descrito complicaciones neurológicas, incluyendo convulsiones y estado mental alterado, en niños infectados de edades comprendidas entre 7 y 17 años [112]. Igual que en la gripe epidémica, una proporción significativa de niños presentaron síntomas gastrointestinales asociados a la gripe causada por el virus A(H1N1), un evento que podría retrasar el diagnóstico clínico de la infección [113, 161, 162]. Los Centros para el Control de Enfermedades comunicaron a finales de julio de 2009 que, hasta la fecha, en la estación gripal de 2008–2009 se habían producido un total de 97 fallecimientos pediátricos asociados a la gripe, que incluían un segundo pico inusitado de muertes que se produjeron después de la terminación de la estación epidémica habitual [153]. La inmensa mayoría de muertes dentro del segundo pico fueron atribuibles a la infección por el virus A(H1N1). Cabe también destacar que las mujeres gestantes infectadas por el virus gripal A(H1N1) parecen presentar un mayor riesgo de complicaciones graves, incluyendo muerte, muerte fetal y aborto [154, 165].

En un estudio reciente en 2.155 casos de neumonía grave asociada a la gripe, confirmada por laboratorio, que apareció en México entre el 24 de marzo y el 29 de abril de 2009, se demostró un desplazamiento notable en la distribución de las edades con respecto a la morbilidad (71%) y la mortalidad (87%) en personas de edades com-

prendidas entre 5 y 59 años [155]. Resultó particularmente llamativo el incremento 5 veces superior como mínimo de las muertes por neumonía grave en niños de los grupos de edad de 5 a 9 años, 10 a 14 años y 15 a 19 años [155]. Se creyó que la gran proporción de estos casos era debida a la infección por el virus A(H1N1) [155]. Se plantea la hipótesis de que el desplazamiento en la distribución por edades está relacionado con la protección relativa de personas expuestas a las cepas H1N1 durante la infancia, antes de la pandemia de 1957, lo que da a entender que está fundamentado centrar los esfuerzos de prevención en las poblaciones más jóvenes [155].

Problemas potenciales en el abordaje de una pandemia gripal causada por el virus A(H1N1) virulento

En el momento de redactar este artículo, la morbilidad y la mortalidad debidas al virus gripal A(H1N1) han permanecido relativamente bajas, similares a las de periodos interpandémicos. No obstante, hay una gran preocupación de que estas tasas pudieran aumentar drásticamente si el virus experimentase una mutación virulenta. Afrontar una pandemia gripal virulenta grave conlleva muchos problemas, incluyendo las dificultades potencialmente extremas en el cuidado de niños tanto enfermos como sanos [123, 139–141, 143–145, 166]. Satisfacer las necesidades de los pacientes pediátricos durante los periodos de epidemia local máxima sobrecargaría intensamente los recursos materiales y médicos humanos en países industrializados y constituiría simplemente un plus abrumador para los recursos humanos, materiales y financieros, ya tremendamente exigidos y limitados, en países en vías de desarrollo [123, 139, 143–146, 166]. Clínicas y hospitales tendrían que incrementar la capacidad de atender a las demandas de servicios pediátricos, incluyendo, por ejemplo, camas pediátricas de hospital, camas de unidades de cuidados intensivos dotadas de personal y respiradores apropiados para uso en niños pequeños y lactantes. El cumplimiento con las necesidades de los niños infectados de gripe exigiría también un incremento enorme de la demanda de profesionales de asistencia sanitaria, específicamente calificados en el manejo de niños muy pequeños. Se ha estimado que en Estados Unidos, durante los periodos de epidemia local máxima, hasta el 20% del personal médico pediátrico no estaría disponible para trabajar como consecuencia de su propia enfermedad o la de un miembro de su familia [144]. En suma, en el curso de una pandemia gripal grave sería extremadamente complicado y difícil satisfacer la capacidad de atender a las demandas que se exigirían a las clínicas y hospitales para

cuidar de pacientes pediátricos infectados, dificultades que se verían enormemente amplificadas por cualesquiera morbilidades y mortalidades significativas asociadas a la gripe que apareciesen en poblaciones adultas.

Durante una pandemia gripal, numerosos niños enfermos podrían no ser hospitalizados, pero necesitarían cuidados médicos suministrados por los padres y tutores en el ámbito de sus hogares. Por otra parte, los niños sanos dependerían de cuidadores adultos para recibir tratamiento preventivo en forma de vacunas y ciclos profilácticos de fármacos antivíricos [123]. Nuevamente, el cumplimiento con estas necesidades críticas de los niños sería difícil en el mejor de los casos y podría ser extremadamente problemático en circunstancias en las que los padres y los tutores estuviesen demasiado enfermos para cuidar de los niños [123].

También existen problemas asociados al empleo de vacunas y fármacos antivíricos en niños, entre los cuales destacan cuestiones de dosificación apropiada, efectos secundarios y cumplimiento, algunos de los cuales pueden ilustrarse por el uso del agente antivírico inhibidor de la NA, oseltamivir (Tamiflu) durante la presente pandemia gripal por el virus A(H1N1) [139, 162, 167, 168]. Hasta épocas recientes, el oseltamivir era el único medicamento aprobado para el tratamiento y la prevención de la gripe en adultos y niños de edades de ≥ 1 año. No obstante, con la emergencia del virus gripal A(H1N1), la Food and Drug Administration emitió una autorización para uso de urgencia, aprobando el empleo del oseltamivir para el tratamiento de lactantes de < 1 año y para la quimioprofilaxis en lactantes de ≥ 3 meses de edad [169]. No obstante, son evidentes los problemas significativos en relación con el cumplimiento y los efectos secundarios del fármaco. En un estudio de escuelas londinenses con casos confirmados de virus gripal A(H1N1), se observó que de los estudiantes a quienes se les había ofrecido un ciclo profiláctico de oseltamivir, sólo el 89% ingirió algo; de esta proporción, sólo el 48% de los estudiantes de escuelas primarias y el 76% de estudiantes de escuelas secundarias completaron un ciclo integral [167]. Además, más del 53% de los estudiantes reportaron efectos secundarios del oseltamivir, predominantemente efectos gastrointestinales (40%). Estos datos contrastan con los de un estudio en estudiantes japoneses infectados por el virus gripal A(H1N1), en quienes se describió que el tratamiento con oseltamivir había sido bien tolerado y desprovisto de efectos secundarios [162]. Debe destacarse también que antes de abril de 2009 no existían datos sobre la eficacia de ningún agente antivírico para el tratamiento y la prevención de la infección por el virus gripal A(H1N1) en humanos,

ni se disponía tampoco de vacunas. Es probable que la dosificación apropiada de las vacunas y los agentes antivíricos frente a la gripe causada por A(H1N1) difiera entre adultos y niños [123, 139, 168].

El cierre de escuelas es una estrategia importante y potencial para mitigar la transmisión durante una pandemia gripal y, tal como se ha indicado previamente, el empleo de esta estrategia ha tenido ya lugar en un intento de moderar la propagación del virus gripal A(H1N1) [161–164]. El cierre de las escuelas y las guarderías infantiles durante amplios periodos de tiempo podría conllevar a una crisis seria para los niños de formas diferentes, dado que estas instituciones no sólo proporcionan educación, sino también una red social de apoyo para los niños en la cual crecer, aprender y desarrollarse durante un periodo vulnerable de sus vidas [95, 123, 170]. Además, para muchos niños, particularmente aquéllos con bases socioeconómicas precarias, la interrupción escolar puede significar la interrupción de su fuente nutricional principal, suministrada a través de los programas de comidas de las escuelas [123]. Los efectos psicológicos causados no sólo por la desorganización de la rutina diaria de los niños, sino también por la enfermedad y la muerte de amigos y miembros familiares, se añadirían a la carga de una pandemia gripal en niños [123].

Aunque los países industrializados afrontarían problemas significativos en relación con el cuidado de sus niños en caso de una pandemia gripal grave, no existen dudas de que la carga abrumadora de la pandemia recaería, con efectos catastróficos, sobre el mundo en vías de desarrollo y que los niños de estas zonas serían enormemente vulnerables a los riesgos de morbilidad y mortalidad asociadas a la gripe [140, 145, 146, 171]. Basándose en las pruebas empíricas recogidas de datos de registros vitales de la pandemia de 1918, se ha estimado que, si actualmente apareciera una pandemia de virulencia similar, se produciría una variación de 30 veces en la mortalidad asociada a la gripe, que podría explicarse en gran medida por las diferencias en los ingresos per cápita [146]. Por otra parte, de una estimación de 62 millones de fallecimientos, el 28% se produciría en niños menores de 15 años y el 96% ocurriría en los países en vías de desarrollo. En proporción, el África Subsahariana experimentaría probablemente más casos de muerte que cualquier otra localización global [146].

Además, los factores capaces de causar complicaciones en una situación de gripe pandémica en los países en vías de desarrollo consistirían en la prevalencia crónicamente elevada de otras enfermedades infecciosas, entre las que destacan VIH, paludismo, Tb, enfermedades respirato-

rias y diarreicas infantiles y desnutrición, que pueden incrementar la propensión de los niños a la infección gripal y sus graves complicaciones asociadas [82, 140, 145, 146, 157, 172]. Por ejemplo, datos de pandemias gripales pasadas permiten suponer que el paludismo endémico es un factor de riesgo de mortalidad durante las pandemias [157]. Además, los niños inmunodeficientes, VIH positivos, presentan un mayor riesgo de hospitalización por infecciones de las vías respiratorias bajas y muerte asociada a la gripe [146, 157, 173, 174]. Otra consecuencia grave de una pandemia gripal para niños en países en vías de desarrollo sería la reorientación de los recursos de asistencia sanitaria y salud pública, con la consecuencia de deteriorar seriamente los programas de asistencia sanitaria existentes y exacerbar los problemas de salud pública preexistentes, que afectan directa o indirectamente a los niños. Entre los programas y las cuestiones que quedarían menoscabados por una desviación de las prioridades hacia una pandemia gripal, destacan los orientados a enfermedades evitables con vacunas, así como el VIH, paludismo, Tb, neumonía y enfermedades diarreicas infantiles [145].

Los problemas que afrontarían los países en vías de desarrollo en caso de una pandemia gripal grave pueden ilustrarse por las dificultades con las que se enfrentan los países africanos subsaharianos en la prevención de la propagación del virus H5N1 aviario en las aves de corral. El H5N1 aviario apareció por vez primera en este continente en un brote que se produjo en las aves de corral de Nigeria en enero de 2006 [140]. La identificación inmediata del potencial devastador del virus resultó en un desvío grave y dramático de las prioridades de salud pública en un intento por contener el brote. A pesar de los esfuerzos concertados de gobiernos nacionales e internacionales y organizaciones sanitarias, el H5N1 aviario se propagó velozmente a otros países subsaharianos y causó consecuencias económicas y nutricionales graves, que resultaron particularmente evidentes en zonas rurales y semiurbanas de Nigeria [140]. Cabe destacar, por su importancia, que la propagación del virus aviario H5N1 en esta región demostró tanto las dificultades que se presentaban a los sistemas de asistencia sanitaria ya castigados de África para responder a una crisis pandémica gripal como el peaje que una crisis de este tipo impone al manejo de los problemas de salud pública existentes [140]. Ya se han suscitado preocupaciones referentes al peaje de un desplazamiento de prioridades alejado de los problemas de asistencia sanitaria existentes en los países en vías de desarrollo, debido a la pandemia gripal por el virus A(H1N1) [175].

Conclusiones

La gripe ha sido una de las enfermedades infecciosas resurgentes prototípicas en el siglo XX, y ahora en el siglo XXI. Durante varios años hemos estado previniendo sobre el potencial mutante de la gripe aviaria (H5N1), con la consecuencia de una mayor propagación de una persona a otra. El resultado ha sido la realización de esfuerzos considerables para prepararnos frente a una pandemia gripal. Si bien la gripe aviaria no ha aparecido (todavía) plenamente como una amenaza generalizada para los humanos, todos los esfuerzos para prepararnos frente a una

pandemia generalizada no han sido en vano. El surgimiento súbito y la rápida propagación de la gripe porcina [virus gripal A(H1N1)] ha resultado en una pandemia mundial que ha producido ya efectos considerables sobre niños y adultos. Los ámbitos en los que las personas entran en estrecho contacto, como las escuelas y las guarderías, así como el transporte moderno y los viajes internacionales, han facilitado la propagación de esta nueva cepa gripal. Por lo tanto, la gripe porcina es un ejemplo excelente de cómo factores ambientales y humanos interactúan para dar lugar al surgimiento o resurgimiento de enfermedades infecciosas.

Bibliografía

- 1 Jones KE, Patel NG, Levy MA, et al: Global trends in emerging infectious diseases. *Nature* 2008;451:990–993.
- 2 Morens DM, Folkers GK, Fauci AS: Emerging infections: a perpetual challenge. *Lancet Infect Dis* 2008;8:710–719.
- 3 Binder S, Levitt AM, Sacks JJ, Hughes JM: Emerging infectious diseases: public health issues for the 21st century. *Science* 1999;284:1311–1313.
- 4 Yewhalaw D, Legesse W, Van Bortel W, et al: Malaria and water resource development: the case of Gilgel-Gibe hydroelectric dam in Ethiopia. *Malar J* 2009;8:21.
- 5 Matthys B, Vounatsou P, Raso G, et al: Urban farming and malaria risk factors in a medium-sized town in Cote d'Ivoire. *Am J Trop Med Hyg* 2006;75:1223–1231.
- 6 Li YS, Raso G, Zhao ZY, et al: Large water management projects and schistosomiasis control, Dongting Lake region, China. *Emerg Infect Dis* 2007;13:973–979.
- 7 Oladejo SO, Ofoezie IE: Unabated schistosomiasis transmission in Erinle River Dam, Osun State, Nigeria: evidence of neglect of environmental effects of development projects. *Trop Med Int Health* 2006;11:843–850.
- 8 Watson JT, Gayer M, Connolly MA: Epidemics after natural disasters. *Emerg Infect Dis* 2007;13:1–5.
- 9 Ivers LC, Ryan ET: Infectious diseases of severe weather-related and flood-related natural disasters. *Curr Opin Infect Dis* 2006;19:408–414.
- 10 Ligon BL: Infectious diseases that pose specific challenges after natural disasters: a review. *Semin Pediatr Infect Dis* 2006;17:36–45.
- 11 Jeremijenko A, McLaws ML, Kosasih H: A tsunami related tetanus epidemic in Aceh, Indonesia. *Asia Pac J Public Health* 2007;19:40–44.
- 12 Karmakar S, Rathore AS, Kadri SM, et al: Post-earthquake outbreak of rotavirus gastroenteritis in Kashmir (India): an epidemiological analysis. *Public Health* 2008;122:981–989.
- 13 Hjelle B, Glass GE: Outbreak of hantavirus infection in the Four Corners region of the United States in the wake of the 1997–1998 El Niño-southern oscillation. *J Infect Dis* 2000;181:1569–1573.
- 14 Costello A, Abbas M, Allen A, et al: Managing the health effects of climate change: Lancet and University College London Institute for Global Health Commission. *Lancet* 2009;373:1693–1733.
- 15 Morens DM, Folkers GK, Fauci AS: The challenge of emerging and re-emerging infectious diseases. *Nature* 2004;430:242–249.
- 16 Ropelewski CF, Halpert MS: Global and regional scale precipitation patterns associated with the El Niño Southern Oscillation. *Mon Wea Rev* 1987;115:1606–1626.
- 17 Bouma MJ, Dye C: Cycles of malaria associated with El Niño in Venezuela. *JAMA* 1997;278:1772–1774.
- 18 Viboud C, Pakdaman K, Boelle PY, et al: Association of influenza epidemics with global climate variability. *Eur J Epidemiol* 2004;19:1055–1059.
- 19 Bouma MJ, van der Kaay HJ: The El Niño Southern Oscillation and the historic malaria epidemics on the Indian subcontinent and Sri Lanka: an early warning system for future epidemics? *Trop Med Int Health* 1996;1:86–96.
- 20 Hales S, de Wet N, Maingonald J, Woodward A: Potential effect of population and climate changes on global distribution of dengue fever: an empirical model. *Lancet* 2002;360:830–834.
- 21 Nicholls N: El Niño-southern oscillation and vector-borne disease. *Lancet* 1993;342:1284–1285.
- 22 Wu PC, Lay JG, Guo HR, et al: Higher temperature and urbanization affect the spatial patterns of dengue fever transmission in subtropical Taiwan. *Sci Total Environ* 2009;407:2224–2233.
- 23 Spielman A: The emergence of Lyme disease and human babesiosis in a changing environment. *Ann NY Acad Sci* 1994;740:146–156.
- 24 West Nile virus activity – United States, 2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2008;57:720–723.
- 25 Gubler DJ: The continuing spread of West Nile virus in the western hemisphere. *Clin Infect Dis* 2007;45:1039–1046.
- 26 Stone R: The mouse-pinon nut connection. *Science* 1993;262:833.
- 27 Whittam TS, Wolfe ML, Wachsmuth IK, et al: Clonal relationships among *Escherichia coli* strains that cause hemorrhagic colitis and infantile diarrhea. *Infect Immun* 1993;61:1619–1629.
- 28 Griffin PM, Tauxe RV: The epidemiology of infections caused by *Escherichia coli* O157:H7, other enterohemorrhagic *E. coli*, and the associated hemolytic uremic syndrome. *Epidemiol Rev* 1991;13:60–98.
- 29 Ezzell C: Care for a dying continent. *Sci Am* 2000;282:96–105.
- 30 Halperin DT, Epstein H: Concurrent sexual partnerships help to explain Africa's high HIV prevalence: implications for prevention. *Lancet* 2004;364:4–6.
- 31 Tyndall MW, Currie S, Spittal S, et al: Intensive injection cocaine use as the primary risk factor in the Vancouver HIV-1 epidemic. *AIDS* 2003;17:887–893.
- 32 Alvar J, Jimenez M: Could infected drug-users be potential *Leishmania infantum* reservoirs? *AIDS* 1994;8:854.

- 33 Mercado R, Torres P, Munoz V, Apt W: Human infection by *Pseudoterranova decipiens* (Nematoda, Anisakidae) in Chile: report of seven cases. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2001; 96:653–655.
- 34 Lopez-Serrano MC, Gomez AA, Daschner A, et al: Gastroallergic anisakiasis: findings in 22 patients. *J Gastroenterol Hepatol* 2000; 15:503–506.
- 35 Turabelidze G, Lin M, Weiser T, Zhu BP: Communitywide outbreak of cryptosporidiosis in rural Missouri associated with attendance at child care centers. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2007;161:878–883.
- 36 Narita M, Fujitani S, Haake DA, Paterson DL: Leptospirosis after recreational exposure to water in the Yaeyama islands. *Japan Am J Trop Med Hyg* 2005;73:652–656.
- 37 Schwartz E, Kozarsky P, Wilson M, Cetron M: Schistosome infection among river rafters on Omo River, Ethiopia. *J Travel Med* 2005;12:3–8.
- 38 Sejvar J, Bancroft E, Winthrop K, et al: Leptospirosis in 'Eco-Challenge' athletes, Malaysian Borneo, 2000. *Emerg Infect Dis* 2003; 9:702–707.
- 39 Simoes EA: RSV disease in the pediatric population: epidemiology, seasonal variability, and long-term outcomes. *Manag Care* 2008; 17:3–6.
- 40 Rossi GA, Medici MC, Arcangeletti MC, et al: Risk factors for severe RSV-induced lower respiratory tract infection over four consecutive epidemics. *Eur J Pediatr* 2007;166: 1267–1272.
- 41 Principi N, Esposito S: Pediatric influenza prevention and control. *Emerg Infect Dis* 2004;10:574–580.
- 42 Lee MB, Greig JD: A review of enteric outbreaks in child care centers: effective infection control recommendations. *J Environ Health* 2008;71:24–32, 46.
- 43 Lamunu M, Lutwama JJ, Kamugisha J, et al: Containing a haemorrhagic fever epidemic: the Ebola experience in Uganda (October 2000–January 2001). *Int J Infect Dis* 2004;8: 27–37.
- 44 Stuckler D, Basu S, McKee M, King L: Mass incarceration can explain population increases in TB and multidrug-resistant TB in European and central Asian countries. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008;105:13280–13285.
- 45 Pfyffer GE, Strassle A, van Gorkum T, et al: Multidrug-resistant tuberculosis in prison inmates, Azerbaijan. *Emerg Infect Dis* 2001; 7:855–861.
- 46 Portaels F, Rigouts L, Bastian I: Addressing multidrug-resistant tuberculosis in penitentiary hospitals and in the general population of the former Soviet Union. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999;3:582–588.
- 47 Tuberculosis outbreaks in prison housing units for HIV-infected inmates – California, 1995–1996. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1999;48:79–82.
- 48 Neely F, Maguire H, Le Brun F, et al: High rate of transmission among contacts in large London outbreak of isoniazid mono-resistant tuberculosis. *J Public Health (Oxf)* 2009, Epub ahead of print.
- 49 Fulop T, Pawelec G, Castle S, Loeb M: Immunosenescence and vaccination in nursing home residents. *Clin Infect Dis* 2009;48: 443–448.
- 50 Nursing home outbreaks of invasive group A streptococcal infections – Illinois, Kansas, North Carolina, and Texas. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1990;39:577–579.
- 51 Grima A, Gatt A, Zahra G, Gambin A: Outbreak of norovirus infection in a nursing home for the elderly in Malta, November–December 2008. *Euro Surveill* 2009;14: pii:19103.
- 52 Ahmed R, Oldstone MB, Palese P: Protective immunity and susceptibility to infectious diseases: lessons from the 1918 influenza pandemic. *Nat Immunol* 2007;8:1188–1193.
- 53 Munoz FM: The impact of influenza in children. *Semin Pediatr Infect Dis* 2002;13:72–78.
- 54 Update: Outbreak of severe acute respiratory syndrome – worldwide, 2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2003;52:241–246, 248.
- 55 Rezza G, Nicoletti L, Angelini R, et al: Infection with chikungunya virus in Italy: an outbreak in a temperate region. *Lancet* 2007; 370:1840–1846.
- 56 Valles X, Sanchez F, Panella H, et al: Imported tuberculosis: an emerging disease in industrialised countries. *Med Clin (Barc)* 2002;118:376–378.
- 57 Outbreak of polio in adults – Namibia, 2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2006;55: 1198–1201.
- 58 Update: measles among children adopted from China. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2004;53:459.
- 59 Oxford JS, Sefton A, Jackson R, et al: World War I may have allowed the emergence of 'Spanish' influenza. *Lancet Infect Dis* 2002; 2:111–114.
- 60 Reed KD, Melski JW, Graham MB, et al: The detection of monkeypox in humans in the Western Hemisphere. *N Engl J Med* 2004; 350:342–350.
- 61 McDonald LC, Killgore GE, Thompson A, et al: An epidemic, toxin gene-variant strain of *Clostridium difficile*. *N Engl J Med* 2005;353: 2433–2441.
- 62 Noblett SE, Welfare M, Seymour K: The role of surgery in *Clostridium difficile* colitis. *BMJ* 2009;338:b1563.
- 63 Currier JS, Havlir DV: Complications of HIV disease and antiretroviral therapy. *Top HIV Med* 2009;17:57–67.
- 64 Moylett EH, Shearer WT: HIV: clinical manifestations. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110:3–16.
- 65 Cooper CR Jr, McGinnis MR: Pathology of *Penicillium marneffei*. An emerging acquired immunodeficiency syndrome-related pathogen. *Arch Pathol Lab Med* 1997;121: 798–804.
- 66 Sallon S, Deckelbaum RJ, Schmid II, et al: Cryptosporidium, malnutrition, and chronic diarrhea in children. *Am J Dis Child* 1988; 142:312–315.
- 67 Goossens H, Ferech M, Vander SR, Elseviers M: Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet* 2005;365:579–587.
- 68 McCaig LF, Besser RE, Hughes JM: Antimicrobial drug prescription in ambulatory care settings, United States, 1992–2000. *Emerg Infect Dis* 2003;9:432–437.
- 69 Litzow JM, Gill CJ, Mantaring JB, et al: High frequency of multidrug-resistant Gram-negative rods in 2 neonatal intensive care units in the Philippines. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009;30:543–549.
- 70 Kassenborg HD, Smith KE, Vugia DJ, et al: Fluoroquinolone-resistant *Campylobacter* infections: eating poultry outside of the home and foreign travel are risk factors. *Clin Infect Dis* 2004;38(suppl 3):S279–S284.
- 71 Molbak K, Baggesen DL, Aarestrup FM, et al: An outbreak of multidrug-resistant, quinolone-resistant *Salmonella enterica* serotype typhimurium DT104. *N Engl J Med* 1999; 341:1420–1425.
- 72 Hamer DH, Gill CJ: From the farm to the kitchen table: the negative impact of antimicrobial use in animals on humans. *Nutr Rev* 2002;60:261–264.
- 73 Fey PD, Safranek TJ, Rupp ME, et al: Ceftriaxone-resistant salmonella infection acquired by a child from cattle. *N Engl J Med* 2000;342:1242–1249.
- 74 Hennessy TW, Hedberg CW, Slutsker L, et al: A national outbreak of *Salmonella enteritidis* infections from ice cream. The Investigation Team. *N Engl J Med* 1996;334:1281–1286.
- 75 Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, et al: Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States. *JAMA* 2003;289:179–186.
- 76 Glezen WP, Taber LH, Frank AL, et al: Influenza virus infections in infants. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:1065–1068.
- 77 Glezen WP, Couch RB: Interpandemic influenza in the Houston area, 1974–76. *N Engl J Med* 1978;298:587–592.
- 78 Hurwitz ES, Haber M, Chang A, et al: Studies of the 1996–1997 inactivated influenza vaccine among children attending day care: immunologic response, protection against infection, and clinical effectiveness. *J Infect Dis* 2000;182:1218–1221.
- 79 Neuzil KM, Zhu Y, Griffin MR, et al: Burden of interpandemic influenza in children younger than 5 years: a 25-year prospective study. *J Infect Dis* 2002;185:147–152.
- 80 Glezen WP, Decker M, Joseph SW, Mercready RG Jr: Acute respiratory disease associated with influenza epidemics in Houston, 1981–1983. *J Infect Dis* 1987;155:1119–1126.

- 81 Heikkinen T: Influenza in children. *Acta Paediatr* 2006;95:778–784.
- 82 Munoz FM: Influenza virus infection in infancy and early childhood. *Paediatr Respir Rev* 2003;4:99–104.
- 83 O'Brien KL, Walters MI, Sellman J, et al: Severe pneumococcal pneumonia in previously healthy children: the role of preceding influenza infection. *Clin Infect Dis* 2000;30:784–789.
- 84 Mullooly JP, Barker WH: Impact of type A influenza on children: a retrospective study. *Am J Public Health* 1982;72:1008–1016.
- 85 Glezen WP: Modifying clinical practices to manage influenza in children effectively. *Pediatr Infect Dis J* 2008;27:738–743.
- 86 Taubenberger JK, Morens DM: The pathology of influenza virus infections. *Annu Rev Pathol* 2008;3:499–522.
- 87 Fauci AS: Emerging and re-emerging infectious diseases: influenza as a prototype of the host-pathogen balancing act. *Cell* 2006;124:665–670.
- 88 Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, et al: Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States. *JAMA* 2003;289:179–186.
- 89 Johnson NP, Mueller J: Updating the accounts: global mortality of the 1918–1920 'Spanish' influenza pandemic. *Bull Hist Med* 2002;76:105–115.
- 90 Fiore AE, Shay DK, Broder K, et al: Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2008. *MMWR Recomm Rep* 2008;57:1–60.
- 91 Neuzil KM, Wright PF, Mitchel EF Jr, Griffin MR: The burden of influenza illness in children with asthma and other chronic medical conditions. *J Pediatr* 2000;137:856–864.
- 92 Morens DM, Taubenberger JK, Fauci AS: The persistent legacy of the 1918 influenza virus. *N Engl J Med* 2009;361:225–229.
- 93 Rothberg MB, Haessler SD, Brown RB: Complications of viral influenza. *Am J Med* 2008;121:258–264.
- 94 Poehling KA, Edwards KM, Weinberg GA, et al: The underrecognized burden of influenza in young children. *N Engl J Med* 2006;355:31–40.
- 95 Heikkinen T, Silvennoinen H, Peltola V, et al: Burden of influenza in children in the community. *J Infect Dis* 2004;190:1369–1373.
- 96 Neuzil KM, Mellen BG, Wright PF, et al: The effect of influenza on hospitalizations, outpatient visits, and courses of antibiotics in children. *N Engl J Med* 2000;342:225–231.
- 97 Ploin D, Gillet Y, Morfin F, et al: Influenza burden in febrile infants and young children in a pediatric emergency department. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26:142–147.
- 98 Coffin SE, Zaoutis TE, Rosenquist AB, et al: Incidence, complications, and risk factors for prolonged stay in children hospitalized with community-acquired influenza. *Pediatrics* 2007;119:740–748.
- 99 Chiu SS, Tse CY, Lau YL, Peiris M: Influenza A infection is an important cause of febrile seizures. *Pediatrics* 2001;108:E63.
- 100 Togashi T, Matsuzono Y, Narita M, Morishima T: Influenza-associated acute encephalopathy in Japanese children in 1994–2002. *Virus Res* 2004;103:75–78.
- 101 Newland JG, Laurich VM, Rosenquist AW, et al: Neurologic complications in children hospitalized with influenza: characteristics, incidence, and risk factors. *J Pediatr* 2007;150:306–310.
- 102 Schrag SJ, Shay DK, Gershman K, et al: Multistate surveillance for laboratory-confirmed, influenza-associated hospitalizations in children: 2003–2004. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:395–400.
- 103 Schwarzmann SW, Adler JL, Sullivan RJ Jr, Marine WM: Bacterial pneumonia during the Hong Kong influenza epidemic of 1968–1969. *Arch Intern Med* 1971;127:1037–1041.
- 104 Hageman JC, Uyeki TM, Francis JS, et al: Severe community-acquired pneumonia due to *Staphylococcus aureus*, 2003–04 influenza season. *Emerg Infect Dis* 2006;12:894–899.
- 105 Morens DM, Taubenberger JK, Fauci AS: Predominant role of bacterial pneumonia as a cause of death in pandemic influenza: implications for pandemic influenza preparedness. *J Infect Dis* 2008;198:962–970.
- 106 Severe methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* community-acquired pneumonia associated with influenza – Louisiana and Georgia, December 2006–January 2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2007;56:325–329.
- 107 Finelli L, Fiore A, Dhara R, et al: Influenza-associated pediatric mortality in the United States: increase of *Staphylococcus aureus* coinfection. *Pediatrics* 2008;122:805–811.
- 108 Morens DM, Folkers GK, Fauci AS: Emerging infections: a perpetual challenge. *Lancet Infect Dis* 2008;8:710–719.
- 109 Glezen WP, Greenberg SB, Atmar RL, et al: Impact of respiratory virus infections on persons with chronic underlying conditions. *JAMA* 2000;283:499–505.
- 110 Hartert TV, Neuzil KM, Shintani AK, et al: Maternal morbidity and perinatal outcomes among pregnant women with respiratory hospitalizations during influenza season. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:1705–1712.
- 111 Cox S, Posner SF, McPheeters M, et al: Hospitalizations with respiratory illness among pregnant women during influenza season. *Obstet Gynecol* 2006;107:1315–1322.
- 112 Neurologic complications associated with novel influenza A(H1N1) virus infection in children – Dallas, Texas, May 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009;58:773–778.
- 113 Preliminary analysis of influenza A(H1N1)v individual and aggregated case reports from EU and EFTA countries. *Euro Surveill* 2009;14:19238.
- 114 Smallman-Raynor M, Cliff AD: Avian influenza A (H5N1) age distribution in humans. *Emerg Infect Dis* 2007;13:510–512.
- 115 Izurieta HS, Thompson WW, Kramarz P, et al: Influenza and the rates of hospitalization for respiratory disease among infants and young children. *N Engl J Med* 2000;342:232–239.
- 116 O'Brien MA, Uyeki TM, Shay DK, et al: Incidence of outpatient visits and hospitalizations related to influenza in infants and young children. *Pediatrics* 2004;113:585–593.
- 117 Louie JK, Schechter R, Honarmand S, et al: Severe pediatric influenza in California, 2003–2005: implications for immunization recommendations. *Pediatrics* 2006;117:e610–e618.
- 118 Glezen WP, Decker M, Perrotta DM: Survey of underlying conditions of persons hospitalized with acute respiratory disease during influenza epidemics in Houston, 1978–1981. *Am Rev Respir Dis* 1987;136:550–555.
- 119 Ploin D, Liberas S, Thouvenot D, et al: Influenza burden in children newborn to eleven months of age in a pediatric emergency department during the peak of an influenza epidemic. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:S218–S222.
- 120 Simonsen L, Fukuda K, Schonberger LB, Cox NJ: The impact of influenza epidemics on hospitalizations. *J Infect Dis* 2000;181:831–837.
- 121 Quach C, Piche-Walker L, Platt R, Moore D: Risk factors associated with severe influenza infections in childhood: implication for vaccine strategy. *Pediatrics* 2003;112:e197–e201.
- 122 Bhat N, Wright JG, Broder KR, et al: Influenza-associated deaths among children in the United States, 2003–2004. *N Engl J Med* 2005;353:2559–2567.
- 123 American Academy of Pediatrics: Pandemic influenza: warning, children at-risk. Trust for America's Health, AAP, 2007.
- 124 Ghendon YZ, Kaira AN, Elshina GA: The effect of mass influenza immunization in children on the morbidity of the unvaccinated elderly. *Epidemiol Infect* 2006;134:71–78.
- 125 Reichert TA, Sugaya N, Fedson DS, et al: The Japanese experience with vaccinating schoolchildren against influenza. *N Engl J Med* 2001;344:889–896.
- 126 Monto AS, Davenport FM, Napier JA, Francis T Jr: Modification of an outbreak of influenza in Tecumseh, Michigan by vaccination of schoolchildren. *J Infect Dis* 1970;122:16–25.
- 127 Glezen WP: Universal influenza vaccination and live attenuated influenza vaccination of children. *Pediatr Infect Dis J* 2008;27:S104–S109.

- 128 Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 1999;48:1–28.
- 129 Prevention of influenza: recommendations for influenza immunization of children, 2008–2009. *Pediatrics* 2008;122:1135–1141.
- 130 Mirza A, Subedar A, Fowler SL, et al: Influenza vaccine: awareness and barriers to immunization in families of children with chronic medical conditions other than asthma. *South Med J* 2008;101:1101–1105.
- 131 Taubenberger JK, Morens DM: Pandemic influenza – including a risk assessment of H5N1. *Rev Sci Tech* 2009;28:187–202.
- 132 Mermel LA: Swine-origin influenza virus in young age groups. *Lancet* 2009;373:2108–2109.
- 133 Gregg MB, Hinman AR, Craven RB: The Russian flu. Its history and implications for this year's influenza season. *JAMA* 1978;240:2260–2263.
- 134 Kilbourne ED: Influenza pandemics of the 20th century. *Emerg Infect Dis* 2006;12:9–14.
- 135 Taubenberger JK, Morens DM: 1918 influenza: the mother of all pandemics. *Emerg Infect Dis* 2006;12:15–22.
- 136 Smith GJ, Bahl J, Vijaykrishna D, et al: Dating the emergence of pandemic influenza viruses. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009;106:11709–11712.
- 137 Stadler K, Masignani V, Eickmann M, et al: SARS – beginning to understand a new virus. *Nat Rev Microbiol* 2003;1:209–218.
- 138 Finlay BB, See RH, Brunham RC: Rapid response research to emerging infectious diseases: lessons from SARS. *Nat Rev Microbiol* 2004;2:602–607.
- 139 Woods CR, Abramson JS: The next influenza pandemic: will we be ready to care for our children? *J Pediatr* 2005;147:147–155.
- 140 Breiman RF, Nasidi A, Katz MA, et al: Preparedness for highly pathogenic avian influenza pandemic in Africa. *Emerg Infect Dis* 2007;13:1453–1458.
- 141 Fauci AS: Pandemic influenza threat and preparedness. *Emerg Infect Dis* 2006;12:73–77.
- 142 Morens DM, Taubenberger JK, Folkers GK, Fauci AS: An historical antecedent of modern guidelines for community pandemic influenza mitigation. *Public Health Rep* 2009;124:22–25.
- 143 Nguyen-Van-Tam JS, Hampson AW: The epidemiology and clinical impact of pandemic influenza. *Vaccine* 2003;21:1762–1768.
- 144 Nicoll A: Children, avian influenza H5N1 and preparing for the next pandemic. *Arch Dis Child* 2008;93:433–438.
- 145 Oshitani H, Kamigaki T, Suzuki A: Major issues and challenges of influenza pandemic preparedness in developing countries. *Emerg Infect Dis* 2008;14:875–880.
- 146 Murray CJ, Lopez AD, Chin N, et al: Estimation of potential global pandemic influenza mortality on the basis of vital registry data from the 1918–20 pandemic: a quantitative analysis. *Lancet* 2006;368:2211–2218.
- 147 World Health Organization: Cumulative number of confirmed human cases of avian influenza A/(H5N1) reported to WHO. Geneva, WHO, 2009.
- 148 Epidemiology of WHO-confirmed human cases of avian influenza A(H5N1) infection. *Wkly Epidemiol Rec* 2006;81:249–257.
- 149 Uyeki TM: Global epidemiology of human infections with highly pathogenic avian influenza A (H5N1) viruses. *Respirology* 2008;13(suppl 1):S2–S9.
- 150 Sedyaningih ER, Isfandari S, Setiawaty V, et al: Epidemiology of cases of H5N1 virus infection in Indonesia, July 2005–June 2006. *J Infect Dis* 2007;196:522–527.
- 151 Dawood FS, Jain S, Finelli L, Shaw MW, et al: Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. *N Engl J Med* 2009;360:2605–2615.
- 152 Update: novel influenza A (H1N1) virus infection – Mexico, March–May, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009;58:585–589.
- 153 Centers for Disease Control: CDC – Influenza (flu). Weekly report. Influenza Summary Update Week 29, 2008–2009.
- 154 Jamieson DJ, Honein MA, Rasmussen SA, et al: H1N1 2009 influenza virus infection during pregnancy in the USA. *Lancet* 2009;374:451–458.
- 155 Chowell G, Bertozzi SM, Colchero MA, et al: Severe respiratory disease concurrent with the circulation of H1N1 influenza. *N Engl J Med* 2009;361:674–679.
- 156 Kawachi S, Luong ST, Shigematsu M, et al: Risk parameters of fulminant acute respiratory distress syndrome and avian influenza (H5N1) infection in Vietnamese children. *J Infect Dis* 2009;200:510–515.
- 157 World Health Organization: Avian influenza: assessing the pandemic threat. Geneva, WHO, 2005.
- 158 Trifonov V, Khiabani H, Rabadan R: Geographic dependence, surveillance, origins of the 2009 influenza A (H1N1) virus. *N Engl J Med* 2009;361:115–119.
- 159 Khan K, Arino J, Hu W, et al: Spread of a novel influenza A (H1N1) virus via global airline transportation. *N Engl J Med* 2009;361:212–214.
- 160 World Health Organization. Influenza A(H1N1) – update 38. Geneva, WHO, 2009.
- 161 Swine-origin influenza A (H1N1) virus infections in a school – New York City, April 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009;58:470–472.
- 162 Human infection with new influenza A (H1N1) virus: clinical observations from a school-associated outbreak in Kobe, Japan, May 2009. *Wkly Epidemiol Rec* 2009;84:269–271.
- 163 Smith A, Coles S, Johnson S, et al: An outbreak of influenza A(H1N1)v in a boarding school in South East England, May–June 2009. *Euro Surveill* 2009;14:19263.
- 164 Sypsa V, Hatzakis A: School closure is currently the main strategy to mitigate influenza A(H1N1)v: a modeling study. *Euro Surveill* 2009;14:19240.
- 165 World Health Organization: Pandemic influenza in pregnant women. WHO pandemic (H1N1) 2009 briefing note 5. Geneva, WHO, 2009.
- 166 Martinello RA: Preparing for avian influenza. *Curr Opin Pediatr* 2007;19:64–70.
- 167 Kitching A, Roche A, Balasegaram S, et al: Oseltamivir adherence and side effects among children in three London schools affected by influenza A(H1N1)v, May 2. *Euro Surveill* 2009;14:19287.
- 168 Antiviral therapy and prophylaxis for influenza in children. *Pediatrics* 2007;119:852–860.
- 169 Update: infections with a swine-origin influenza A (H1N1) virus – United States and other countries, April 28, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009;58:431–433.
- 170 Principi N, Esposito S, Gasparini R, et al: Burden of influenza in healthy children and their households. *Arch Dis Child* 2004;89:1002–1007.
- 171 Meissner HC: Influenza vaccines: a pediatric perspective. *Curr Opin Pediatr* 2007;19:58–63.
- 172 Lin JC, Nichol KL: Excess mortality due to pneumonia or influenza during influenza seasons among persons with acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Intern Med* 2001;161:441–446.
- 173 Madhi SA, Schoub B, Simmank K, et al: Increased burden of respiratory viral associated severe lower respiratory tract infections in children infected with human immunodeficiency virus type-1. *J Pediatr* 2000;137:78–84.
- 174 Madhi SA, Ramasamy N, Bessellar TG, et al: Lower respiratory tract infections associated with influenza A and B viruses in an area with a high prevalence of pediatric human immunodeficiency type 1 infection. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:291–297.
- 175 Migliori GB, Sotgiu G, Lange C, Macgregor-Skinner G: Defining priorities: swine-origin H1N1 and the MDR-TB epidemic. *Lancet* 2009;373:2108.
- 176 Muscat M, Hartvig Christiansen A, Bottiger BE, et al: A cluster of measles cases in Denmark following importation, January and February 2008. *Euro Surveill* 2008;13(9):pii 8050.