



Presentación clínica y tratamiento de los niños hospitalizados por gripe durante cinco temporadas

Marciano Sánchez Bayle^a, Enrique Villalobos Pinto^a, M.^a Araceli Manso Cuevas^b,
Laura Palomino Pérez^b, Ester de Juan Bitría^b

Publicado en Internet:
10-septiembre-2018

Enrique Villalobos Pinto:
evillalobospinto@gmail.com

^aHospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid. España • ^bMIR-Pediatría. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid. España.

Resumen

Objetivo: estudiar las características clínicas y demográficas, así como el uso de oseltamivir, de los niños hospitalizados por gripe en un hospital pediátrico terciario.

Pacientes y métodos: estudio descriptivo observacional de niños entre 0 y 18 años ingresados en las temporadas de diciembre a mayo de 2012 a 2017 con diagnóstico confirmado microbiológicamente de gripe.

Resultados: se han estudiado 166 pacientes. El porcentaje de ingresos sobre el total de ingresados en las mismas fechas osciló entre el 2,03 y el 9,69%. El mayor número de ingresos fueron en la penúltima temporada de estudio ($p < 0,0001$). Los niños diagnosticados de gripe A presentaron una edad menor que los que lo fueron de gripe B (2,45 frente a 3,88 años, $p < 0,0001$), no encontrándose diferencias significativas en cuanto al sexo, los días de estancia media, la necesidad de antibioterapia o de broncodilatadores. Recibieron tratamiento con oseltamivir un total de 96 niños (57,83%), 75 de ellos en la temporada 2015-2016. No se encontraron diferencias en las características de los niños que lo recibieron frente a los que no. La estancia media global fue 0,89 días mayor en aquellos niños que recibieron el antiviral, diferencia casi significativa en el total de la muestra ($p = 0,052$), durante la temporada 2015-2016 la duración fue 1,8 días mayor ($p = 0,039$). No se encontraron diferencias significativas en cuanto al porcentaje de pacientes con neumonía ni de los que precisaron ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos entre los tratados respecto a los no tratados.

Conclusiones: el porcentaje de niños ingresados por gripe es importante, habiéndose incrementado en la última temporada. Los niños diagnosticados con gripe A tienen una edad significativamente menor que los que presentaron gripe B. En nuestro caso no se encontraron ventajas en el tratamiento con oseltamivir.

Palabras clave:

- Oseltamivir
- Virus de la influenza A
- Virus de la influenza B

Clinical presentation and treatment of children hospitalised due to influenza from the 2012 to the 2016 season

Abstract

Objective: to analyse the demographic and clinical characteristics and the use of oseltamivir in children admitted with influenza to a tertiary care children's hospital.

Patients and methods: we conducted a descriptive observational study of all patients aged 0 to 18 years admitted in every December-to-May epidemic season between 2012 and 2016 with a microbiological diagnosis of influenza.

Results: we reviewed the cases of 166 patients. The percentage of influenza admissions out of the total admissions during the seasons under study between 2.03% and 9.69%. The highest number of admissions occurred in the second to last season under study ($p < .0001$). Children with infection by influenza A were younger compared to those with influenza B (2.45 vs. 3.88 years, $p < .0001$), and we found no significant differences between serotypes in the sex distribution, mean length of stay or need for antibiotherapy or bronchodilators. A total of 96 children (57.83%) received oseltamivir, 75 of them in the 2015-2016 season. We found no differences in the characteristics of children treated with oseltamivir compared to those that were not. The mean length of stay was 0.89 days overall and was greater in children treated with the antiviral drug, with p -values that neared the threshold for significance in the entire sample ($p = .052$); the length of stay was 1.8 days longer in the 2015-2016 season ($p = .039$). We did not find significant differences between patients that received oseltamivir and patients that did not in the percentage that developed pneumonia or the percentage that required admission to the paediatric intensive care unit.

Conclusions: the percentage of children admitted with influenza virus was substantial and increased in the last season. Children with an influenza A diagnosis were younger compared to children with influenza B. Our study did not find advantages in the use of oseltamivir.

Key words:

- Influenza A virus
- Influenza B virus
- Oseltamivir

Cómo citar este artículo: Sánchez Bayle M, Villalobos Pinto E, Manso Cuevas MA, Palomino Pérez L, de Juan Bitría E. Presentación clínica y tratamiento de los niños hospitalizados por gripe durante cinco temporadas. Rev Pediatr Aten Primaria. 2018;20:e61-e67.

INTRODUCCIÓN

La infección por virus influenza o gripe está ampliamente distribuida en nuestro entorno en la población pediátrica, habitualmente con una sintomatología banal, aunque también incluye un amplio rango de complicaciones de gravedad variable en niños sanos e inmunocompetentes. La gripe se distribuye de forma epidémica mayoritariamente en los meses de invierno, de tal manera que supone una importante carga asistencial que es manejada en su mayoría de forma ambulatoria, a pesar de ello constituye, junto al virus respiratorio sincitial (VRS), la principal causa de ingreso durante esta época.

En los últimos años se está constatando un aumento en el uso de los inhibidores de la neuraminidasa para el tratamiento de la gripe, siendo alguna de sus indicaciones el manejo de niños hospitalizados, niños con patología crónica de base, inmunodeprimidos o pacientes con cuadros graves o complicados.

En la actualidad hay escasas evidencias acerca del efecto clínico del oseltamivir y pocos estudios disponibles realizados en la edad pediátrica. Además, existen resultados contradictorios en los diferentes estudios. Esto puede estar influido por los modestos resultados clínicos de estos antivirales y la falta de criterios unificados de diagnóstico, ingreso y tratamiento de la gripe.

Por todo esto y debido al importante impacto de esta patología, tanto su repercusión económica como social, el objetivo de este estudio es revisar las características de los niños hospitalizados por gripe en los últimos años y el rendimiento del tratamiento con oseltamivir en estos pacientes.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio descriptivo retrospectivo mediante la revisión de todos los casos ingresados con el diagnóstico de infección por virus influenza en el Hospital Infantil Universitario Niño Jesús (Madrid, España) en las temporadas de diciembre a mayo de 2012-2013 a 2016-2017.

El estudio microbiológico consistió en la detección de los antígenos del virus influenza A y B en el aspirado nasofaríngeo a través de test rápidos antigénicos y, en algunos casos, la posterior determinación por reacción en cadena de la polimerasa (PCR). La técnica de detección de antígenos víricos permite un diagnóstico en minutos u horas con una sensibilidad del 53% y una especificidad del 94%. Esto te permite una toma rápida de decisiones. La RT-PCR permite el diagnóstico en 1-8 horas, con una sensibilidad y especificidad cercanas al 99%¹.

Las variables recogidas de estos pacientes fueron: edad, sexo, serotipo de virus influenza, motivo de ingreso, realización de pruebas complementarias (como analítica sanguínea o radiografía de tórax), complicaciones asociadas (como neumonía u otitis media aguda), ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP), tiempo de estancia y necesidad de instaurar tratamiento antibiótico o con broncodilatadores.

Se ha realizado un análisis estadístico descriptivo y comparativo con el programa SPSS® versión 15.0 para estudiar diferencias entre subgrupos. La comparación de las variables cualitativas se llevó a cabo con las pruebas de χ^2 . La comparación de las variables cuantitativas se realizó con la prueba U de Mann-Whitney, al no tener una distribución paramétrica (determinado por el test de Kolmogorov-Smirnov). Se consideraron significativos valores de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio un total de 166 pacientes fueron hospitalizados debido a una infección por virus influenza confirmada virológicamente mediante test rápido o PCR. La mayor parte de estos (119/149) estaban causados por virus influenza A (71,68%), 46 casos se debían a virus influenza B (27,71%) y un caso a la coinfección por ambos serotipos.

El número de niños hospitalizados por virus influenza varió entre las distintas temporadas: en la temporada 2012/2013 hubo un total de 23 ingresos,

suponiendo el 2,69% del total de ingresos en los meses estudiados de esa temporada y el 4,43% de los ingresos respiratorios; en la temporada 2013/2014 hubo 20, que supuso el 2,71% del total de ingresos y el 3,85% de los respiratorios; en la temporada 2014/2015 hubo 17, el 2,03% del total y el 2,43% de los respiratorios; en la temporada 2015/2016 hubo 89, que ascendió al 9,69% del total de ingresos y al 11,22% de los respiratorios, lo que además supone el 53,61% del total de ingresos por gripe de nuestro estudio, siendo significativamente mayor que en el resto de temporadas ($p < 0,0001$). Finalmente, en la temporada 2016-17 ingresaron 17 niños (el 3,71% de los respiratorios y el 2,83% del total de los ingresos).

Los niños infectados con virus influenza serotipo A presentan una edad media inferior que aquellos con virus influenza B (2,45 años frente a 3,88 años, $p = 0,003$). No se han encontrado diferencias significativas entre los distintos serotipos de virus influenza en cuanto al sexo, los días de estancia media, la necesidad de antibioterapia o de broncodilatadores (Tabla 1). En la comparación de estas variables hemos excluido al paciente con la coinfección por ambos serotipos de virus influenza.

Los casos se correspondieron a 86 niños (51,8%) y 79 niñas, sin encontrar diferencias según el sexo entre los distintos serotipos de virus influenza. La edad media de los niños hospitalizados fue de 2,86 años (desviación estándar [DE]: 3,05). Hubo 59 niños menores de 12 meses, que se corresponde al 35,54% del total.

Se realizó radiografía de tórax durante el ingreso a 90 niños (54,54%), que fue diagnóstica de neumonía en 48 de ellos (53,33%), correspondiendo al 28,91% del total de pacientes con gripe. A 130 niños se les realizó una analítica sanguínea con hemograma (78,31%) y de ellos 82 recibieron antibiótico (63,07%). Un total de 91 niños recibieron antibiótico en algún momento (55,15%), 48 de ellos por diagnóstico de neumonía y cinco por otitis. En 62 casos (37,34 %) se asociaron broncodilatadores. Un total de 11 casos precisaron ingreso en la UCIP (6,62%), siendo más frecuente en menores de 12 meses (11,86% en menores de 12 meses frente a 3,84% en mayores de esa edad, diferencia casi significativa: $p = 0,054$).

Los pacientes diagnosticados de neumonía tuvieron una estancia media algo mayor que el resto (0,7 días más, $p = 0,016$) al igual que aquellos que

Tabla 1. Comparación de variables según tipo de gripe

		Virus influenza A	Virus influenza B	Valor de <i>p</i>
Total		119	46	
Temporada	2012-2013	14	8	
	2013-2014	19	1	
	2014-2015	14	3	
	2015-2016	57	32	
	2016-2017	15	2	
Sexo	Niños	66	20	NS
	Niñas	53	26	
Edad		2,45 DE 2,74	3,88 DE 3,70	0,0003
Días de estancia		5,63 DE 3,08	6,36 DE 4,08	NS
Neumonía		39 32,77%	9 19,56%	
Oseltamivir		68 57,14%	29 63,04%	

DE: desviación estándar; NS: no significativo.

ingresaron en la UCIP (cuatro días más, $p < 0,0001$), sin diferencias significativas en cuanto a la edad.

Durante la estancia hospitalaria recibieron tratamiento con oseltamivir un total de 96 casos (57,83%). La edad media es menor en el grupo de niños que recibieron oseltamivir, sin diferencias significativas. En las temporadas 2012-2013 y 2013-2014 ningún niño fue tratado con oseltamivir, mientras que lo recibieron diez de los 17 casos de la temporada 2014-2015 (58,8%), 75 de los 89 casos de la temporada 2015-2016 (84,3%) y 12 de los 17 en 2016-17 (70,58%). No se han encontrado diferencias en la presencia de neumonía entre los niños que recibieron oseltamivir frente a los que no (32,29% frente al 24,63%, respectivamente), tampoco en los ingresos en UCIP (8,33%, frente a 4,34%). En 79 de los 96 casos que recibieron oseltamivir (82,29%) se realizó analítica sanguínea, en 53 (55,20%) radiografía, diagnosticándose neumonía en 31 de ellos (32,29%). Sin embargo, hasta 61 de los 96 pacientes tratados con oseltamivir recibieron

antibiótico (63,54%). Los principales datos están recogidos en la **Tabla 2**.

La estancia media fue ligeramente mayor en el total de niños tratados con oseltamivir que en aquellos que no lo recibieron (0,89 días), con una diferencia casi significativa ($p = 0,052$). Tampoco se ven diferencias en cuanto a la edad media de niños que fueron tratados con oseltamivir. La duración media del ingreso en los niños tratados con oseltamivir durante la temporada 2015/2016 fue 1,8 días mayor que la de aquellos que no lo recibieron ($p = 0,039$).

DISCUSIÓN

La percepción de la gripe, tanto de la población general como de los pediatras, es que es una enfermedad banal en niños, sin repercusiones importantes. Esto se explica en parte por el escaso número de estudios pediátricos sobre la clínica y las complicaciones de esta entidad. Sin embargo,

Tabla 2. Comparación de las variables estudiadas en función de si recibieron tratamiento con oseltamivir

			Oseltamivir		Valor de p
			Sí	No	
Total			96	69	
Temporada	2012-2013	23	0 0%	23 100%	
	2013-2014	20	0 0%	20 100%	
	2014-2015	17	10 59%	7 41%	
	2015-2016	89	75 84%	14 16%	
	2016-2017	17	12 70,58%	5 29,41%	
Sexo	Niños	86	44 51,11%	42	NS
	Niñas	79	46 58,22%	33	
Edad			2,62 DE 3,01	3,2 DE 3,19	NS
Días de estancia			6,19 DE 3,57	5,30 DE 3,07	0,052
Neumonía		48	31 32,29%	17 24,63%	NS
Ingreso en UCIP		48	7 7,29%	3 4,34%	NS

DE: desviación estándar; NS: no significativo; UCIP: Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos.

se sabe que las infecciones respiratorias causan una gran morbilidad en niños, que es mayor en los de menor edad. Y la gripe no solo implica la infección de las vías respiratorias, sino que asocia muchas de las complicaciones respiratorias más comunes en la infancia, como puede ser la otitis media aguda o la neumonía.

En nuestro centro hemos estudiado un total de 166 pacientes hospitalizados con diagnóstico de gripe entre las temporadas de diciembre a mayo y de 2012-2013 a 2016-2017. La mayoría de los ingresos se dan en los meses fríos, aunque pueden ocurrir casos esporádicos fuera de onda epidémica². Por este motivo nuestro periodo de estudio se ha reducido a las temporadas de epidemia. Durante el tiempo de estudio se observa un claro predominio de la infección por virus influenza A sobre el B, viéndose un aumento progresivo de este último a lo largo de estos años. Esto coincide con los estudios epidemiológicos de la gripe³. La temporada 2015-2016 abarca el mayor número de ingresos del estudio, además supone un porcentaje significativamente mayor del número de ingresos hospitalarios de esa temporada: el 9,69% del total y el 11,22% de los respiratorios, cifra que se corresponde con otras revisiones^{4,5}. Uno de los motivos del aumento de ingresos puede ser la mayor detección por el avance de las técnicas diagnósticas y por la realización de estas a todo paciente con patología respiratoria que ingresa, según las recomendaciones de los Centers for Disease Control and Prevention (CDC)⁶. También se ha estudiado que en esta época epidémica ha habido un aumento de la duración global respecto años anteriores, pero con un menor pico de casos, manteniéndose de este modo la tasa de incidencia acumulada de ingresos por gripe. La tasa de complicaciones y la estancia media es mayor en los pacientes infectados por virus influenza A, aunque las diferencias no han sido significativas.

Tal y como muestran otros estudios, el sexo no influye en la probabilidad de ingreso por gripe, mientras que sí lo hace la edad. En nuestro estudio hemos observado un mayor número de ingresos en escolares (2-10 años), ya que es un grupo importante de

transmisión del virus influenza por la rápida expansión vírica en colegios y guarderías. Los niños presentan las tasas máximas de ataque, hasta un 40% en preescolares y un 30% en niños de edad escolar, con extensión secundaria a los padres y hermanos. Los hallazgos obtenidos en nuestra muestra se corresponden a los datos de otras publicaciones^{4,5,7}.

En niños menores de tres años, en especial en menores de 12 meses, el aumento del número de ingresos también puede deberse a la coinfección con el VRS, lo que no se ha observado en nuestro estudio^{4,5}. Se ha descrito que en este grupo de edad son más frecuentes las complicaciones, motivo por el cual son objeto de tratamiento con los nuevos antivirales. En nuestra muestra un 35,34% del total de ingresos eran pacientes menores de 12 meses, presentando un porcentaje de ingreso en UCIP significativamente mayor que en mayores de esta edad ($p = 0,03$).

Las complicaciones respiratorias de la infección por virus influenza son relativamente frecuentes y son las que determinan en muchos casos el ingreso o su prolongación. En la literatura médica se describen por orden de frecuencia: bronquitis aguda (hasta en un 30% de población total con gripe), neumonía y exacerbación del asma. En nuestra serie la neumonía se presentó como complicación en un 28,91% de los casos de gripe, que se corresponde a un porcentaje similar en otras revisiones previas⁷⁻⁹. Esto ha supuesto un aumento significativo de la estancia media hospitalaria en 0,7 días en los niños que asociaron neumonía a la infección por gripe ($p = 0,016$). Otras complicaciones han sido la otitis media aguda (3,01% en nuestra muestra, frente al 10 al 30% en otros estudios, dependiendo de las series) y sinusitis aguda (18% de la población pediátrica global con infección por virus influenza).

El uso de antivirales para la gripe está en discusión. Durante la pandemia del 2009 hubo un aumento generalizado en el uso de ese medicamento, aunque posteriormente se ha ido reduciendo. Todavía no están claros los mecanismos de acción del fármaco, así como de su disponibilidad, por este motivo es difícil

determinar el grupo de pacientes que más se beneficiaría de este¹⁰. La literatura médica describe que es más eficaz en las primeras horas, cuando la carga viral todavía no está en su pico más alto. Presenta mayor beneficio cuanto antes se administre (<48 horas). Una vez que han pasado más de 48 horas del comienzo de la clínica, puede encontrarse beneficio en pacientes hospitalizados, cuadros graves y complicados o pacientes con mayor riesgo de complicaciones.

En Pediatría, el antivirico de elección es el oseltamivir, inhibidor de la neuraminidasa. En la temporada 2015/2016 en nuestro centro se han seguido las recomendaciones de los CDC descritas en 2011, cuyas indicaciones para el tratamiento con oseltamivir incluyen: pacientes inmunodeprimidos, en tratamiento crónico con ácido acetil salicílico, neumópatas, cardiópatas, con patología crónica grave de base y aquellos que requieran ingreso⁶. Aun así, cada caso se ha de evaluar. El porcentaje de tratamiento fue nulo en las dos primeras temporadas del estudio y ha ascendido al 85% en esta última. El principal motivo de este importante incremento ha sido la implementación de las nuevas guías diagnóstico-terapéuticas seguidas durante la última temporada.

En otros estudios se ha referido que el oseltamivir reduce duración de la fiebre y otros síntomas en 24 horas, así como el riesgo de complicaciones^{1,11,12}. Otros estudios difieren con esto, obteniendo resultados significativos en la no disminución del riesgo de otitis media aguda y sinusitis, tanto en niños como en adultos¹⁰. En algunos estudios destacan que la reducción del tiempo de estancia en el hospital se ve disminuida únicamente en pacientes asmáticos y no en el resto¹⁰. Como ya se ha comentado, el efecto es mayor cuanto más precozmente se administre, de modo que en algunos estudios este efecto solo se ha estudiado diagnosticando y administrando el fármaco en las primeras 48 horas¹³. Por otro lado, se han señalado numerosos efectos adversos del fármaco (vómitos, cefaleas, mareos, efectos renales adversos, etc.) y que no disminuye las complicaciones de la gripe y se ha propugnado su no utilización salvo en situaciones excepcionales³.

El diagnóstico de gripe, en la mayoría de los casos que acuden a Urgencias, no siempre se realiza en las primeras 48 horas (ya que previamente se intenta el manejo ambulatorio o en domicilio con antitérmicos) y el tiempo en que se realiza test rápido de gripe en pacientes también es variable. Esto dificulta el tratamiento precoz de la infección, y podría reducir la potencial eficacia de los antivirales. En nuestra serie se trataron con oseltamivir el 57,83% del total de los casos. Se observó una duración mayor de la estancia media de hospitalización (0,89 días) en los niños tratados con oseltamivir y esta fue mayor en la temporada 2015/2016, con una cifra de hasta 1,8 días más respecto a los no tratados; 29 de los niños tratados con oseltamivir tuvieron neumonía y 16 no, aunque algunos de ellos ya la presentaban antes del ingreso. De los 11 casos que requirieron ingreso en la UCIP, ocho recibían tratamiento con oseltamivir y tres no. Como se ha comentado previamente, estos resultados parecen discrepar de algunos de los estudios publicados, en los que el oseltamivir disminuye el tiempo de estancia media y las complicaciones.

En nuestro estudio no se ha registrado el momento de inicio del oseltamivir, excepto en la última temporada (2016-2017) en la que solo cinco de los 12 casos tratados (41,66%) lo fueron antes de las 48 horas del inicio de los síntomas. Se deben realizar estudios posteriores que evalúen la eficacia del oseltamivir en pacientes con diagnóstico diferido (>48 horas de sintomatología) pero que cumplen otras condiciones, como precisar ingreso o presentar patología crónica de base. Esto es interesante de cara a evitar el uso de un fármaco caro, no financiado y de dudosa eficacia.

Al ser un estudio descriptivo y solo de pacientes ingresados, no hemos podido comparar la eficacia del fármaco en aquellos de características parecidas que no precisaran ingreso. Además, el hecho de ingresar implica que sea una población más frágil y susceptible de complicaciones o que ya las presentaran. El tamaño muestral es otra de las principales limitaciones. Se precisan por lo tanto estudios posteriores más amplios.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no presentar conflictos de intereses en relación con la preparación y publicación de este artículo.

ABREVIATURAS

CDC: Centers for Disease Control and Prevention • **DE:** desviación estándar • **PCR:** (reacción en cadena de la polimerasa) • **UCIP:** Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos • **VRS:** virus respiratorio sincitial.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lafond KE, Nair H, Rasooly MH, Valente F, Booy R, et al. Global role and burden of influenza in pediatric respiratory hospitalizations, 1982-2012: a systematic analysis. *PLoS Med.* 2016;13:e1001977.
2. Jefferson T, Jones MA, Doshi P, Del Mar CB, Hama R, Thompson MJ, et al. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults and children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(4):CD008965.
3. Cruz-Cañete M, Moreno-Pérez D, Jurado-Ortiz A, García-Martín FJ, López-Siles J, Olalla-Martín L. El virus de la gripe en Pediatría. Un motivo de hospitalización. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2007;25:177-83.
4. Weil-Olivier C. Gripe estacional infantil. *FMC Pediatr.* 2015;50:1-19.
5. Dawood FS, Chaves SS, Pérez A. Complications and associated bacterial coinfections among children hospitalized with seasonal or pandemic influenza, United States, 2003-2010. *J Infect Dis.* 2014;209:686-94.
6. Arístegui Fernández J. Gripe en Pediatría. *Pediatr Integral.* 2015;19:694-701.
7. Ros Aranal I, Navarra Vicente B. Características clínicas y actuaciones en los niños ingresados por gripe en cuatro periodos epidémicos gripales (2002-2006). *An Pediatr (Barc).* 2008;68:24-9.
8. Arostegi Kareaga N, Montes M, Pérez-Yarza EG, Sardón O, Vicente D, Cilla G. Características clínicas de los niños hospitalizados por infección por virus Influenza. *An Pediatr (Barc).* 2005;62:5-12.
9. Vilà de Muga M, Torre Monmany N, Asensio Carretero S, Travería Casanovas FJ, Martínez Mejías A, Coll Sibina MT, et al. Características clínicas de la gripe A H1N1 2009: estudio multicéntrico. *An Pediatr (Barc).* 2011;75:6-12.
10. Buñuel Álvarez JC, González de Dios J. Evidencias de la pandemia por virus influenza A (H1N1). *An Pediatr (Barc).* 2009;71:379-82.
11. Heinonen S, Silvennoinen H, Lehtinen P, Vainionpää R, Vahlberg T, Ziegler T, et al. Early oseltamivir treatment of influenza in children 1-3 years of age: a randomized controlled trial. *Clin Infect Dis.* 2010;51:887-94.
12. Informe de Vigilancia de la Gripe en España. Temporada 2015-2016 (desde la semana 40/2015 hasta la semana 20/2016). Sistema de Vigilancia de la Gripe en España. En: Instituto de Salud Carlos III [en línea] [consultado el 25/07/2018]. Disponible en www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/gripe.shtml
13. Centers for Disease Control and Prevention. Antiviral agents for the treatment and chemoprophylaxis of influenza recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR.* 2011;60:7-9.
14. Rude D. Myths in emergency medicine: still prescribing oseltamivir? *Emerg Med News.* 2017;39:41.



Clinical presentation and treatment of children hospitalised due to influenza from the 2012 to the 2016 season

Marciano Sánchez Bayle^a, Enrique Villalobos Pinto^a, M.^a Araceli Manso Cuevas^b,
Laura Palomino Pérez^b, Ester de Juan Bitria^b

^aHospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid. Spain • ^bResident physician-Paediatrics. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid. Spain.

Published online:
10-september-2018

Enrique Villalobos Pinto:
evillalobospinto@gmail.com

Abstract

Objective: to analyse the demographic and clinical characteristics and the use of oseltamivir in children admitted with influenza to a tertiary care children's hospital.

Patients and methods: we conducted a descriptive observational study of all patients aged 0 to 18 years admitted in every December-to-May epidemic season between 2012 and 2016 with a microbiological diagnosis of influenza.

Results: we reviewed the cases of 166 patients. The percentage of influenza admissions out of the total admissions during the seasons under study between 2.03% and 9.69%. The highest number of admissions occurred in the second to last season under study ($p < .0001$). Children with infection by influenza A were younger compared to those with influenza B (2.45 vs. 3.88 years, $p < .0001$), and we found no significant differences between serotypes in the sex distribution, mean length of stay or need for antibiotherapy or bronchodilators. A total of 96 children (57.83%) received oseltamivir, 75 of them in the 2015-2016 season. We found no differences in the characteristics of children treated with oseltamivir compared to those that were not. The mean length of stay was 0.89 days overall and was greater in children treated with the antiviral drug, with p -values that neared the threshold for significance in the entire sample ($p = .052$); the length of stay was 1.8 days longer in the 2015-2016 season ($p = .039$). We did not find significant differences between patients that received oseltamivir and patients that did not in the percentage that developed pneumonia or the percentage that required admission to the paediatric intensive care unit.

Conclusions: the percentage of children admitted with influenza virus was substantial and increased in the last season. Children with an influenza A diagnosis were younger compared to children with influenza B. Our study did not find advantages in the use of oseltamivir.

Key words:

- Influenza A virus
- Influenza B virus
- Oseltamivir

Presentación clínica y tratamiento de los niños hospitalizados por gripe durante cinco temporadas

Resumen

Objetivo: estudiar las características clínicas y demográficas, así como el uso de oseltamivir, de los niños hospitalizados por gripe en un hospital pediátrico terciario.

Pacientes y métodos: estudio descriptivo observacional de niños entre 0 y 18 años ingresados en las temporadas de diciembre a mayo de 2012 a 2017 con diagnóstico confirmado microbiológicamente de gripe.

Resultados: se han estudiado 166 pacientes. El porcentaje de ingresos sobre el total de ingresados en las mismas fechas osciló entre el 2,03 y el 9,69%. El mayor número de ingresos fueron en la penúltima temporada de estudio ($p < 0,0001$). Los niños diagnosticados de gripe A presentaron una edad menor que los que lo fueron de gripe B (2,45 frente a 3,88 años, $p < 0,0001$), no encontrándose diferencias significativas en cuanto al sexo, los días de estancia media, la necesidad de antibiooterapia o de broncodilatadores. Recibieron tratamiento con oseltamivir un total de 96 niños (57,83%), 75 de ellos en la temporada 2015-2016. No se encontraron diferencias en las características de los niños que lo recibieron frente a los que no. La estancia media global fue 0,89 días mayor en aquellos niños que recibieron el antiviral, diferencia casi significativa en el total de la muestra ($p = 0,052$), durante la temporada 2015-2016 la duración fue 1,8 días mayor ($p = 0,039$). No se encontraron diferencias significativas en cuanto al porcentaje de pacientes con neumonía ni de los que precisaron ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos entre los tratados respecto a los no tratados.

Conclusiones: el porcentaje de niños ingresados por gripe es importante, habiéndose incrementado en la última temporada. Los niños diagnosticados con gripe A tienen una edad significativamente menor que los que presentaron gripe B. En nuestro caso no se encontraron ventajas en el tratamiento con oseltamivir.

Palabras clave:

- Oseltamivir
- Virus de la influenza A
- Virus de la influenza B

How to cite this article: Sánchez Bayle M, Villalobos Pinto E, Manso Cuevas M, Palomino Pérez L, de Juan Bitria E. Clinical presentation and treatment of children hospitalised due to influenza from the 2012 to the 2016 season. Rev Pediatr Aten Primaria. 2018;20:e61-e67.

INTRODUCTION

Infection by influenza viruses (influenza, or the flu) is common in the Spanish paediatric population and usually has a mild presentation, although it is also associated with a wide range of complications of variable severity in previously healthy and immunocompetent children. Most cases of the flu cluster in outbreaks during the winter months, producing a significant health care burden that is managed mainly at the outpatient level, although the flu, along with infection by respiratory syncytial virus (RSV), is the main reason for hospital admission this time of year.

In recent years, there has been an increase in the use of neuraminidase inhibitors for treatment of influenza. Patients in which their use is indicated include hospitalised patients, children with underlying chronic disease, immunosuppressed patients or patients with severe or complicated disease.

At present, there is little evidence on the clinical effect of oseltamivir, and few of the studies have been conducted in the paediatric population. Furthermore, the findings of published studies are inconsistent. This may be partly due to the modest clinical effects of these antivirals and a lack of homogeneous criteria for the diagnosis, treatment and need for hospital admission in influenza.

Due to all of the above and the significant impact of this disease, both social and economic, our aim was to review the characteristics of children hospitalised due to influenza in recent years and the effectiveness of treatment with oseltamivir in these patients.

MATERIALS AND METHODS

We conducted a retrospective study in which we reviewed all the cases of hospitalization due to influenza virus infection in the Hospital Infantil Universitario Niño Jesús (Madrid, Spain) during the flu seasons (December-May) from 2012-2013 to 2016-2017.

The microbiological evaluation consisted in rapid antigen tests for detection of influenza virus A and B

antigens in nasopharyngeal aspirate samples and, in some cases, subsequent testing by polymerase chain reaction (PCR). The rapid viral antigen detection method can produce a diagnosis within minutes or hours with a sensitivity of 53% and a specificity of 94%, which in turn allows rapid clinical decision making. Reverse transcription PCR allows diagnosis within 1 to 8 hours, with a sensitivity and specificity near 99%.¹

We collected data for the following variables in these patients: age, sex, influenza virus serotype, reason for admission, additional diagnostic tests (such as blood tests or chest X-ray), associated complications (such as pneumonia or acute otitis media), admission to paediatric intensive care unit (PICU), length of stay and need for treatment with antibiotics or bronchodilators.

We performed a descriptive and comparative statistical analysis with the software SPSS® version 15.0 to analyse differences between groups. We compared qualitative variables by means of the χ^2 test, and quantitative variables by means of the Mann-Whitney U test, as they did not follow a normal distribution (normality tested by means of Kolmogorov-Smirnov test). We defined statistical significance as a *p*-value of less than 0.05.

RESULTS

During the period under study, a total of 166 children were admitted to hospital due to influenza virus infection confirmed by either rapid antigen testing or PCR. Most cases (119/149) were caused by influenza A virus (71.68%), 46 by influenza B virus (27.71%) and 1 corresponded to a coinfection by both serotypes.

The number of children admitted due to influenza varied between seasons: in the 2012-2013 season there were 23 admissions, amounting to 2.69% of the total admissions and 4.43% of admissions due to respiratory disease in the months of the epidemic season; in the 2013-2014 season, there were 20 admissions, amounting to 2.71% of the total admissions and 3.85% of the admissions due

to respiratory disease; in 2014-2015 there were 17 admissions, which were 2.03% of the total and 2.43% of respiratory disease admissions; and in 2015-2016 there were 89 admissions, amounting to 9.69% of the total and 11.22% of respiratory disease admissions, and also to 53.61% of the total of influenza-related admissions found in our study, which was a significantly higher proportion compared to the other seasons ($p < .0001$). Lastly, in the 2016-17 season, 17 children were admitted with influenza (3.71% of respiratory disease admissions and 2.83% of total admissions).

Children with infection by influenza A virus were younger compared to children infected by influenza B virus (mean age, 2.45 years vs 3.88 years; $p = .003$). We did not find statistically significant differences between the influenza A and the influenza B cases in the sex distribution, mean length of stay, need of antibiotics or need of bronchodilators (Table 1). When we compared data for these variables, we excluded the case of coinfection by both influenza virus serotypes.

The cases occurred in 86 boys (51.8%) and 79 girls, and we found no differences in the sex distribution based on the causative serotype. The mean age of

the children admitted for influenza was 2.86 years (standard deviation [SD]: 3.05). There were 59 children aged less than 12 months, which corresponded to 35.54% of the total.

A chest X-ray was performed during the hospital stay in 90 children (54.54%), revealing pneumonia in 48 of them (53.33%), who amounted to 28.91% of the total patients with influenza. A blood sample was collected and a complete blood count performed in 130 children (78.31%), of who 82 (63.07%) were treated with antibiotic drugs. A total of 91 children (55.15%) received antibiotherapy at some point, 48 for treatment of pneumonia and 5 for treatment of otitis. Bronchodilators were also given to 62 patients (37.34 %). A total of 11 patients (6.62%) required admission to the PICU, which was more frequent in patients aged less than 12 months (11.86% in infants aged less than 12 months compared to 3.84% of older children, a statistically significant difference: $p = .054$).

The length of stay was slightly longer in patients with pneumonia (0.7 days longer; $p = .016$) and in patients admitted to the PICU (4 days longer; $p < .0001$). We found no statistically significant differences in length of stay based on age.

Table 1. Comparison of variables by influenza type

		Influenza A virus	Influenza B virus	P
Total		119	46	
Season	2012-2013	14	8	
	2013-2014	19	1	
	2014-2015	14	3	
	2015-2016	57	32	
	2016-2017	15	2	
Sex	Male	66	20	NS
	Female	53	26	
Age		2.45 SD 2.74	3.88 SD 3.70	.0003
Length of stay (days)		5.63 SD 3.08	6.36 SD 4.08	NS
Pneumonia		39 32.77%	9 19.56%	
Oseltamivir		68 57.14%	29 63.04%	

NS: not significant; SD: standard deviation.

A total of 96 patients (57.83%) received oseltamivir during their hospital stay. The mean age of patients that received oseltamivir was lower compared to those that did not, although the difference was not statistically significant. In the 2012-2013 and 2013-2014 seasons, none of the children received oseltamivir, compared to 10 out of the 17 patients in the 2014-2015 season (58.8%), 75 of the 89 patients in the 2015-2016 season (84.3%) and 12 of the 17 patients in the 2016-2017 season (70.58%). We did not find statistically significant differences in the children that received oseltamivir compared to those that did not in the incidence of pneumonia (32.29% versus 24.63%, respectively) or admission to the PICU (8.33% versus 4.34%). A blood test was performed in 79 of the 96 patients treated with oseltamivir (82.29%), while 53 underwent a chest X-ray (55.20%), leading to diagnosis of pneumonia in 31 (32.29%). However, as many as 61 of the 96 patients that received oseltamivir also received anti-

biotics (63.54%). The main findings are summarised in **Table 2**.

The mean length of stay was slightly longer in the patients that received oseltamivir compared to those that did not (0.89 days), with a *p*-value near the threshold for statistical significance (*p* = .052). We also found no significant difference in the mean age of the patients treated with oseltamivir. The mean length of stay of children treated with oseltamivir in the 2015-2016 season was 1.8 days longer compared to children not treated with it (*p* = .039).

DISCUSSION

The general population and paediatricians perceive influenza in children as a mild illness without important repercussions. This may be partly explained by the dearth of paediatric studies on the clinical presentation and complications of this disease.

Table 2. Comparison of study variables based on whether patients were or not treated with oseltamivir

			Oseltamivir		P
			Yes	No	
Total			96	69	
Season	2012-2013	23	0 0%	23 100%	
	2013-2014	20	0 0%	20 100%	
	2014-2015	17	10 59%	7 41%	
	2015-2016	89	75 84%	14 16%	
	2016-2017	17	12 70.58%	5 29.41%	
Sex	Male	86	44 51.11%	42	NS
	Female	79	46 58.22%	33	
Age			2.62 SD 3.01	3.2 SD 3.19	NS
Length of stay (days)			6.19 SD 3.57	5.30 SD 3.07	0.052
Pneumonia		48	31 32.29%	17 24.63%	NS
PICU admission		48	7 7.29%	3 4.34%	NS

NS: not significant; PICU: paediatric intensive care unit; SD: standard deviation.

However, it is known that respiratory infections cause significant morbidity in children, particularly in the younger subset. And influenza not only involves infection of the respiratory tract, but is also associated with many of the most common respiratory complications in childhood, such as acute otitis media or pneumonia.

We studied a total of 166 patients admitted to our hospital with influenza in the 2012-2013 through 2016-2017 epidemic seasons (December-May). Most admissions took place in the cold-weather months, although sporadic cases may occur outside the epidemic season.² For this reason, we restricted the period under study to the epidemic seasons. In these periods, we found a clear predominance of serotype A over serotype B, with a progressive increase in the prevalence of the latter in recent years. This was consistent with epidemiological studies on influenza.³ The incidence was highest in the 2015-2016 season, when the proportion of hospital admissions was also the highest in our study: 9.69% of total admissions and 11.22% of admissions due to respiratory illness, percentages that were consistent with other published reviews.^{4,5} One of the reasons for this increase in admissions may be the increased detection of the virus due to technological advances and the performance of these tests in all patients admitted with respiratory illness, in adherence with the recommendation of the Centers for Disease Control and Prevention (CDC).⁶ We also found that in this epidemic season, there was an overall increase in length of stay compared to other seasons, but with a lower incidence peak, so that the cumulative incidence of admissions for influenza remained stable. The proportion of patients with complications and the mean length of stay were also greater in patients with infection by influenza A virus, although these differences were not statistically significant.

Previous studies have shown that sex is not associated with the probability of admission due to influenza, whereas age is. In our study, we found a higher number of admissions in children of an age to attend child care or school (2-10 years), a group

with a significant role in influenza transmission due to the quick spread of the virus in schools and child care centres. Attack rates are highest in children, reaching up to 40% in pre-schoolers and 30% in school-aged children, with potential secondary infection of parents and siblings. The findings of our study were consistent with those of the previous literature.^{4,5,7}

The higher number of admissions in children aged less than 3 years, especially in infants aged less than 12 months, may also be due to coinfection by RSV, although we did not find evidence of this in our study.^{4,5} The literature describes a higher incidence of complications in this age group, which is why these patients may be treated with these novel antiviral agents. In our sample, 35.34% of admissions occurred in patients aged less than 12 months, and the proportion of patients admitted to the PICU was also significantly greater in this age group compared to older children ($p = .03$).

Respiratory complications of influenza are relatively frequent and are often the reason for admission or a prolonged length of stay. The complications commonly described in the medical literature, in order of decreasing frequency, are acute bronchitis (in up to 30% of the total cases of influenza), pneumonia and asthma exacerbations. In our series, pneumonia was a complication found in 28.91% of cases of influenza, which was similar to the proportions described in previously published reviews.⁷⁻⁹ The presence of pneumonia in children with influenza was associated with a significant increase in the mean length of stay of 0.7 days ($p = 0,016$). Other complications in our sample were acute otitis media (3.01% in our sample, compared to 10%-30% in other studies, varying between series) and acute sinusitis (18% of the overall paediatric population with infection by influenza virus). The use of antivirals for treatment of influenza is currently being debated. During the 2009 pandemic, there was a generalised increase in their use, although it has since been decreasing gradually. The mechanisms of action of these drugs are still unclear, as is their availability, so it is difficult to determine which subset of patients would most

benefit from this treatment.¹⁰ The medical literature reports that it is more effective in the first hours from onset, when the viral load has yet to peak. It is more beneficial the earlier it is administered (< 48 hours). If more than 48 hours have elapsed since onset, it may still be beneficial in patients that have been hospitalised, with severe or complicated disease or at higher risk of complications.

In paediatrics, the first-line antiviral agent is oseltamivir, a neuraminidase inhibitor. In the 2015-2016 season, treatment in our hospital adhered to the 2011 recommendations of the CDC, according to which oseltamivir was indicated in patients with immunosuppressed status, undergoing chronic treatment with acetylsalicylic acid, with lung disease, heart disease or severe chronic disease, or requiring hospital admission.⁶ Nevertheless, the decision to use oseltamivir must be made on a case-to-case basis. The proportion of patients that received oseltamivir in the first two seasons under study had been zero, and it climbed to 85% by this last season. The main reason for this substantial increase was the implementation of the new guidelines for diagnosis and management, which were introduced in our hospital in the last season.

Other studies have reported that oseltamivir reduces the duration of fever and other symptoms within 24 hours, as well as the risk of complications.^{1,11,12} Yet others have reported data that disagreed, with statistically significant results showing no decrease in the risk of acute otitis media or sinusitis in children or adults.¹⁰ Some authors have reported a decrease in length of stay in asthmatic patients, but not in the rest.¹⁰ As we mentioned above, the effect of oseltamivir is stronger the earlier it is administered, so some studies have only studied its effect in cases diagnosed and treated with it within 48 hours from onset.¹³ On the other hand, numerous adverse effects have been described in association with this drug (vomiting, headache, dizziness, renal side effects, etc), and it has also been reported that its use does not reduce the incidence of flu-related complications, leading to the recommendation that it not be used save in exceptional cases.³

In most patients that visit the emergency room, influenza is not diagnosed within 48 hours from onset (as management at the outpatient level or at home with antipyretic agents has been usually attempted beforehand), and the timing of rapid antigen detection testing also varies between patients. These are barriers to early treatment of infection and may reduce the potential effectiveness of antiviral medication. In our case series, 57.83% of all patients received oseltamivir. We found a longer mean length of stay (by 0.89 days) in children treated with oseltamivir, a difference that was greatest in the 2015-2016 season, when the length of stay was 1.8 days longer in children that received it compared to children that did not; 29 of those treated with oseltamivir had pneumonia and 16 did not, although some of these patients already had pneumonia at admission. Of the 11 patients that required admission to the PICU, 8 were being treated with oseltamivir and 3 were not. As we mentioned above, these results are inconsistent with those of some of the previously published studies, in which use of oseltamivir is associated with decreases in length of stay and the incidence of complications.

In our study, we did not register the timing of oseltamivir initiation, except for the last season (2016-2017), in which treatment started within 48 hours from onset of symptoms in only 5 of the 12 treated cases (41.66%). Future studies should assess the efficacy of oseltamivir in patients with delayed diagnosis (> 48 hours after onset) that fulfil other criteria, such as requiring hospital admission or presence of underlying chronic disease. This would be relevant in terms of avoiding the use of an expensive drug that is not publicly funded and of questionable effectiveness.

Since this was a descriptive study on hospitalised patients only, we could not compare the efficacy of the drug in patients of similar characteristics that did not require admission. Furthermore, the need for hospital admission suggests that this is a subset of the population that is more vulnerable and likely to develop complications, or perhaps that there may have already been complications at the

time of admission. The small sample size is another limitation. Therefore, future studies of a larger scope are still needed.

CONFLICTS OF INTEREST

The authors have no conflicts of interest to declare in relation to the preparation and publication of this article.

REFERENCES

1. LLafond KE, Nair H, Rasooly MH, Valente F, Booy R, *et al.* Global role and burden of influenza in pediatric respiratory hospitalizations, 1982-2012: a systematic analysis. *PLoS Med.* 2016;13:e1001977.
2. Jefferson T, Jones MA, Doshi P, Del Mar CB, Hama R, Thompson MJ, *et al.* Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults and children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(4):CD008965.
3. Cruz-Cañete M, Moreno-Pérez D, Jurado-Ortiz A, García-Martín FJ, López-Siles J, Olalla-Martín L. El virus de la gripe en Pediatría. Un motivo de hospitalización. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2007;25:177-83.
4. Weil-Olivier C. Gripe estacional infantil. *FMC Pediatr.* 2015;50:1-19.
5. Dawood FS, Chaves SS, Pérez A. Complications and associated bacterial coinfections among children hospitalized with seasonal or pandemic influenza, United States, 2003-2010. *J Infect Dis.* 2014;209:686-94.
6. Arístegui Fernández J. Gripe en Pediatría. *Pediatr Integral.* 2015;19:694-701.
7. Ros Aranal I, Navarra Vicente B. Características clínicas y actuaciones en los niños ingresados por gripe en cuatro periodos epidémicos gripales (2002-2006). *An Pediatr (Barc).* 2008;68(1):24-9.
8. Arostegi Kareaga N, Montes M, Pérez-Yarza EG, Sardón O, Vicente D, Cilla G. Características clínicas de los niños hospitalizados por infección por virus Influenza. *An Pediatr (Barc).* 2005;62:5-12.
9. Vilà de Muga M, Torre Monmany N, Asensio Carretero S, Travería Casanovas FJ, Martínez Mejías A, Coll Sibina MT, *et al.* Características clínicas de la gripe A H1N1 2009: estudio multicéntrico. *An Pediatr (Barc).* 2011;75:6-12.
10. Buñuel Álvarez JC, González de Dios J. Evidencias de la pandemia por virus influenza A (H1N1). *An Pediatr (Barc).* 2009;71:379-82.
11. Heinonen S, Silvennoinen H, Lehtinen P, Vainionpää R, Vahlberg T, Ziegler T, *et al.* Early oseltamivir treatment of influenza in children 1-3 years of age: a randomized controlled trial. *Clin Infect Dis.* 2010;51:887-94.
12. Informe de Vigilancia de la Gripe en España. Temporada 2015-2016 (from week 40/2015 to week 20/2016). Sistema de Vigilancia de la Gripe en España. In: Instituto de Salud Carlos III [online] [accessed 25/07/2018]. Available at www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/gripe.shtml
13. Centers for Disease Control and Prevention. Antiviral agents for the treatment and chemoprophylaxis of influenza recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR.* 2011;60:7-9.
14. Rude D. Myths in emergency medicine: still prescribing oseltamivir? *Emerg Med News.* 2017;39:41.

ABBREVIATIONS

CDC: Centers for Disease Control and Prevention • **PCR:** polymerase chain reaction • **PICU:** Paediatric intensive care unit • **RSV:** respiratory syncytial virus • **SD:** standard deviation.