

Características clínicas y actuaciones en los niños ingresados por gripe en cuatro períodos epidémicos gripales (2002-2006)

I. Ros Aranal^a, B. Navarra Vicente^a, M.J. Lavilla Fernández^b, F. De Juan Martín^a, M. Bouthelier Moreno^a, M. Omeñaca Teres^b y L. Ciria Calavia^a

Servicios de ^aPediatría (Sección de Infecciosos) y ^bMicrobiología. Hospital Infantil Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España.

Introducción

La gripe es un proceso muy frecuente en la infancia que afecta al 30-40 % de los niños.

Objetivos

Entre los niños ingresados por virus de la gripe, determinar las causas más frecuentes de hospitalización, los síntomas principales y el diagnóstico clínico al alta relacionados con la edad y el tipo de virus de la gripe, así como valorar el uso de métodos diagnósticos y terapéuticos.

Material y métodos

Estudio descriptivo retrospectivo obtenido mediante la revisión de historias clínicas de niños hospitalizados con diagnóstico de gripe en el Hospital Infantil Miguel Servet de Zaragoza durante cuatro períodos epidémicos anuales (2002-2006).

Resultados

Se observaron 178 casos de gripe, de los que 132 correspondieron al virus de la gripe A y 46 al B.

El principal motivo de ingreso en el hospital fue fiebre sin foco, sobre todo en menores de 6 meses, seguido por convulsión febril y dificultad respiratoria. La sintomatología predominante fue fiebre, tos y rinitis, y vómitos en mayores de 3 años, especialmente en los casos de gripe B.

Los diagnósticos principales al alta fueron infección respiratoria de vías altas, faringoamigdalitis y otitis. El diagnóstico de bronquitis/bronquiolitis fue más frecuente en los pacientes menores de 2 años.

Se realizó radiografía de tórax en el 80 %, con condensación neumónica en el 10,5 % y se administró antibioterapia en el 59 % de los pacientes, principalmente amoxicilina-ácido clavulánico.

Conclusiones

Existe una gran variación en las causas de ingreso y presentación clínica de la gripe, en algunos casos determinada por la edad y el tipo de virus gripal.

Palabras clave:

Gripe. Cultivo. Infección respiratoria. Hospitalización. Manifestaciones clínicas.

CLINICAL CHARACTERISTICS AND MANAGEMENT OF CHILDREN HOSPITALIZED FOR INFLUENZA IN FOUR EPIDEMIC SEASONS (2002-2006)

Introduction

Influenza is frequent during childhood, affecting approximately 30-40 % of children.

Objectives

To identify the most frequent causes of hospitalization in children admitted to hospital for influenza, as well as the main symptoms and clinical diagnoses at discharge, and to relate these factors with the type of influenza virus and patients' age. A further aim was to evaluate the use of the diagnostic and therapeutic methods.

Material and methods

We performed a retrospective descriptive study through a review of the medical records of children admitted to the Miguel Servet Children's Hospital in Zaragoza (Spain) for influenza in four epidemic seasons (2002-2006).

Results

A total of 178 influenza cases were found, 132 due to influenza A and 46 due to influenza B.

Hospital admission was mainly due to fever without focus, especially in infants aged less than 6 months, followed by convulsions and shortness of breath. The main symptoms were fever, cough, rhinitis, and vomiting. The latter was especially frequent in children older than 3 years and in patients with influenza B virus.

The main discharge diagnoses were upper respiratory tract infection, pharyngitis-tonsillitis, and otitis. Diagnosis

Correspondencia: Dr. I. Ros Arnal.
Rubén Darío, 9, entlo. 3. 50012 Zaragoza. España.
Correo electrónico: iros@salud.aragon.es

Recibido en
Aceptado para su publicación en

of bronchitis was more frequent in children aged less than 2 years old.

Chest X-ray was performed in 80% of the patients and lung consolidation was found in 10.5%. Antibiotic therapy was administered in 59% of the patients, mainly amoxicillin-clavulanic acid.

Conclusions

The causes of admission for influenza and clinical presentation of this infection vary widely, sometimes depending on age and the type of influenza virus.

Key words:

Influenza. Culture. Respiratory infection. Hospitalization. Clinical manifestations.

INTRODUCCIÓN

La infección por el virus de la gripe en la infancia es un proceso muy frecuente durante los brotes epidémicos, y afecta aproximadamente hasta al 30% de la población infantil. Los niños tienen un papel muy importante en la diseminación del virus, ya que son la principal vía de contagio en el ambiente familiar¹⁻³.

La gripe tradicionalmente se ha considerado una patología poco importante en la infancia. Sin embargo, es una de las causas más frecuentes de enfermedad respiratoria en niños y su espectro clínico es muy amplio. Se puede manifestar también como fiebre sin foco aparente, diarrea, convulsiones febriles y, en ocasiones, síntomas que sugieren afectación cardíaca, cerebral, hepática o muscular⁴.

Nuestro objetivo ha sido determinar diferentes aspectos epidemiológicos, clínicos, diagnósticos y terapéuticos entre los niños hospitalizados por gripe, así como síntomas predominantes, motivo de hospitalización, coinfecciones, complicaciones, juicio clínico al alta, uso de pruebas complementarias y utilización de antibioterapia. Se ha analizado un período de varios años porque el impacto del virus de la gripe puede variar anualmente dependiendo de varios factores, entre los que se incluyen prevalencia de infección, tipo de virus gripal circulante, virulencia de la cepa y niveles de anticuerpos protectores entre la población^{5,6}.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio descriptivo retrospectivo efectuado mediante la revisión de historias clínicas de los niños de 0-15 años de edad hospitalizados en el Hospital Infantil Miguel Servet de Zaragoza que presentaron infección por virus gripales. El estudio abarcó cuatro períodos epidémicos consecutivos, desde septiembre de 2002 hasta mayo de 2006.

En todos los pacientes se siguió el protocolo de investigación de virus respiratorios del hospital, que incluye virus de la gripe, parainfluenza, adenovirus, virus respiratorio sincitial (VRS) y rinovirus en aspirado nasofaríngeo (ANF). Los ANF fueron enviados al laboratorio de virolo-

gía del hospital en medio de transporte de virus (MTV), y fueron procesados en el mismo día o al día siguiente, en cuyo caso se conservaron en nevera a 4-8 °C. Las muestras fueron estudiadas, independientemente de la sospecha clínica, mediante inmunofluorescencia directa como técnica rápida y por cultivo convencional en tubo en las líneas celulares MDCK, MRC5, Vero y Hep2.

El cultivo convencional en tubo para investigación de gripe se realizó en la línea celular MDCK, incubándose durante 14 días en estufa a 35 °C en atmósfera al 5% de CO₂. Los cultivos se revisaron tres veces por semana para observar el posible crecimiento del virus (efecto citopático). Los cultivos crecidos se confirmaron y tipificaron con anticuerpos monoclonales específicos mediante técnica de inmunofluorescencia directa (Chemicon International Temecula, California, Estados Unidos) para virus de la gripe A y B.

Se recogieron los siguientes datos de los pacientes: edad, sexo, año de hospitalización, fecha de recogida del aspirado, tipo de virus gripal, coexistencia de otro virus o bacteria en aspirado o en otro cultivo, motivo principal de ingreso, manifestaciones clínicas, enfermedades de base, diagnóstico clínico al alta, realización de radiografía de tórax, administración de antibioterapia y tipo de antibiótico utilizado.

Se excluyeron los casos nosocomiales observados (aquellos en los que las manifestaciones clínicas aparecieron más de 72 h después del ingreso) y en los que no se pudo realizar la recogida completa de datos. No se excluyó a los pacientes con infecciones asociadas por otros gérmenes, y se especificó en los resultados. Se realizó análisis estadístico de los datos mediante el programa estadístico G-Stat 2.0, obteniendo el estadístico de chi al cuadrado para el contraste de hipótesis entre variables cualitativas y de t de Student para el contraste de hipótesis entre variables cualitativas (dicotómicas) y cuantitativas, tomando como significativa una $p < 0,05$.

RESULTADOS

Desde mayo de 2002 hasta septiembre de 2006 se encontraron 178 aislamientos positivos de virus de la gripe en aspirados nasofaríngeos de niños hospitalizados; 132 correspondieron al tipo A y 46, al tipo B. El número de casos osciló entre un máximo de 54 en la temporada epidémica 2003-2004 y un mínimo de 35 en la temporada 2005-2006 (fig. 1). En los cuatro períodos epidémicos estudiados se aislaron los dos tipos de virus gripal (A y B), si bien en el período 2003-2004 sólo hubo dos casos de virus de tipo B.

La distribución por edades fue variable, y el mayor grupo correspondió al de pacientes menores de 6 meses (22,4%) (tabla 1).

Comparando las edades en función del tipo de virus de la gripe, se encontró que los pacientes que presentaron gripe A tenían una media de edad de 1,7 años frente a los

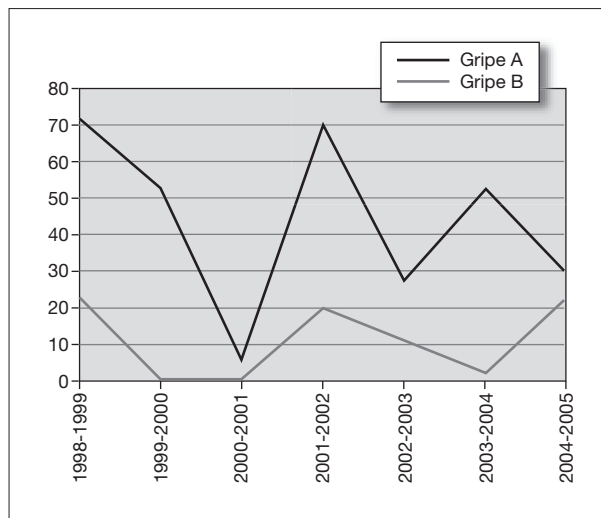


Figura 1. Distribución por años de los casos ingresados por gripe A y B durante las epidemias gripales de 1998-1999 a 2004-2005.

TABLA 1. Distribución etaria de los ingresos por gripe, por año y tipo de virus

Edad	Gripe A	Gripe B	Total de casos	Porcentaje
< 6 meses	33	7	40	22,4
6-12 meses	22	9	31	17
12-23 meses	30	6	36	20
24-36 meses	26	6	32	18
36-59 meses	10	7	17	10
> 60 meses	11	11	22	12

pacientes con gripe B, cuya edad media era de 2,9 años, diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$).

En nuestra serie, la mayoría de los pacientes fueron varones, el 58,6% frente al 41,4% de mujeres. No se encontraron diferencias en cuanto a la edad ni al tipo de virus predominante en ambos sexos.

Cinco de los pacientes hospitalizados por gripe presentaron patología de base (dos cromosomopatías, una cardiopatía grave, un paciente oncológico y un caso VIH). Dos de ellos precisaron ingreso en la unidad de cuidados intensivos y el paciente con patología oncológica falleció.

En cuanto a la presencia de infecciones mixtas, 20 casos (11,5%) presentaron otros aislamientos en diversos cultivos biológicos: la infección más frecuentemente asociada fue rotavirus (2,3% de los casos), seguida de *Salmonella* (1,7% de pacientes). Otras infecciones asociadas fueron varicela y VRS (1,1%), seguidas de *Mycoplasma pneumoniae*, adenovirus o parainfluenza en menor proporción.

Se ha estudiado el motivo principal por el que se ingresó a los pacientes, antes de establecer el diagnóstico etiológico de gripe, y fueron los siguientes: síndrome fe-

bril, 55 (30,9%); convulsión febril, 40 (22,5%); distrés respiratorio, 36 (20,3%); diarrea, 11 (6,2%); rechazo de tomas, 6 (3,4%); vómitos, 6 (3,4%); sospecha de sepsis, 5 (2,8%); miositis aguda, 3 (1,7%), y otros motivos, 16 (9%), que incluyen dolor torácico, esplenomegalia, decaimiento, cefalea y angustia familiar.

Los motivos de ingreso variaron según la edad de los pacientes, y se encontraron algunas diferencias estadísticamente significativas. En el grupo de niños menores de 6 meses predominó el ingreso por fiebre; entre los 6 y los 12 meses las causas más frecuentes fueron síndrome febril y distrés respiratorio; entre los 12 y los 36 meses, convulsiones febriles asociadas, y a partir de los 36 meses de nuevo la fiebre ocupó el primer lugar. Un 48,4% de los niños entre 24 y 36 meses fueron hospitalizados a causa de una convulsión febril, frente al 19,6% de los menores de 24 meses y el 7,8% de los mayores de 36 ($p < 0,05$). El ingreso hospitalario por síndrome febril también mostró diferencias significativas en el grupo de edad de 0 a 6 meses en relación con el resto de edades ($p < 0,05$), lo que supone el 44,7% en este grupo etario. No existieron diferencias en el resto de las causas de ingreso en relación con la edad.

Al estudiar los motivos de ingreso según el tipo de virus (fig. 2), la causa más frecuente de hospitalización por gripe A se debió al síndrome febril, seguido por convulsión febril y existencia de distrés respiratorio. Sin embargo, la hospitalización por gripe B se debió principalmente a distrés respiratorio, síndrome febril y menos frecuentemente, a diarrea. Entre los pacientes con gripe A el 27% presentaron convulsiones febriles, frente al 11% de los pacientes con gripe B, lo que supone una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$). El resto de los motivos de ingreso según el tipo de virus no demostraron diferencias significativas.

Se han analizado los síntomas que presentaron los pacientes durante la hospitalización, y se encontró que el 85% tenía fiebre; el 60%, rinitis; el 53%, tos; el 25%, vómitos, y el 17%, diarreas. En la exploración física se hallaron sibilancias en el 17% de los pacientes.

Analizando los síntomas principales en función de la edad, se encontró que el 44,7% de los pacientes mayores de 3 años presentaron vómitos, frente al 18% de los menores de esa edad ($p < 0,05$). El 28% de pacientes menores de 2 años presentó sibilancias, frente al 7,3% de los mayores de esta edad, sin ser esta diferencia significativa. En cuanto a los síntomas predominantes según el tipo de virus, en los niños con gripe B se observaron más casos de vómitos (37,7%) que en los de gripe A (20,9%) ($p < 0,05$).

Se ha estudiado el diagnóstico sindrómico al alta del hospital en los niños afectados de gripe acompañando al diagnóstico etiológico de gripe. Los diagnósticos principales fueron: infección respiratoria de vías altas (30,6%), faringoamigdalitis aguda (FAA) y otitis media aguda (OMA) (27%), bronquitis/bronquiolitis aguda (16,9%),

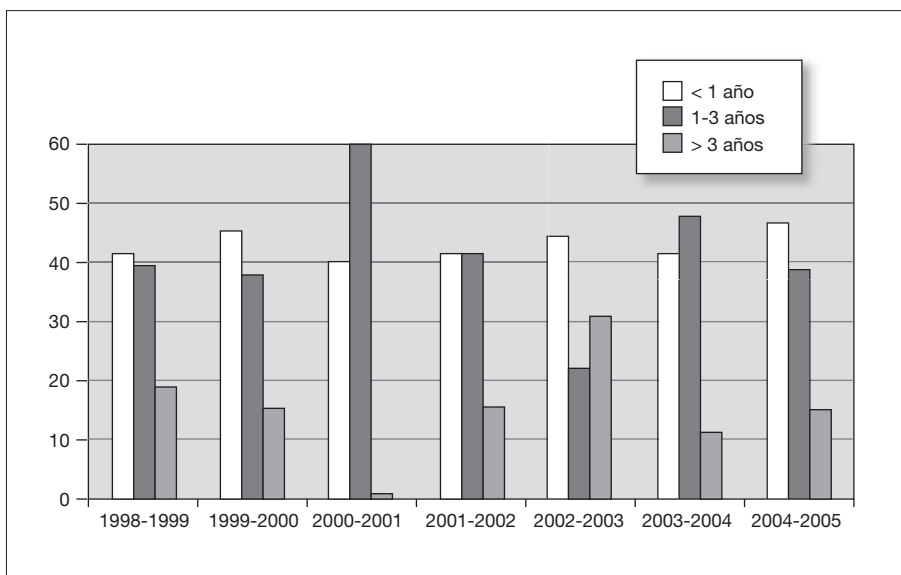


Figura 2. Distribución anual por grupos de edad.

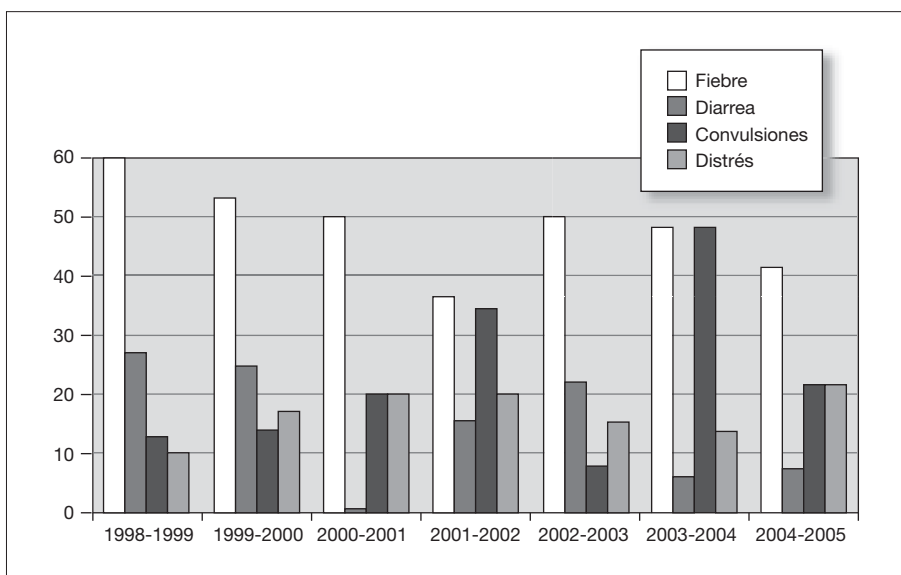


Figura 3. Manifestaciones clínicas más frecuentes.

neumonía (10,5%), gastroenteritis aguda (7,6%), miositis aguda (1,7%) y otros (6%) de menor frecuencia, entre los que se encuentran vómitos, sospecha de sepsis, deshidratación leve, etc. (fig. 3).

Según el tipo de virus gripal, entre los casos de gripe A predominaron los cuadros de FAA y OMA (31,5%), que fueron más frecuentes que entre los pacientes con el tipo B ($p < 0,05$). No existieron diferencias importantes entre los diagnósticos de pacientes con gripe B.

En relación con la distribución de los diagnósticos clínicos según la edad, se encontró que la presencia de FFA y OMA en el grupo de 24 a 36 meses (51,6%) fue más frecuente que en el resto de las edades ($p < 0,05$).

Asimismo, el 25,7% de los pacientes menores de 2 años fueron diagnosticados de bronquitis/bronquiolitis

aguda, frente al 4,4% de los pacientes de más edad ($p < 0,05$). La bronquitis aguda fue más frecuente en el grupo de edad menor de 1 año (26,5%). No se pudieron encontrar diferencias en la distribución de otros diagnósticos al alta por edades ni en relación con las distintas temporadas epidémicas.

Se realizó radiografía de tórax en el 79,8% de los pacientes. Existía condensación parenquimatosa en el 10,5%, sin que se asociara significativamente con el tipo de virus gripal o la edad de los pacientes.

Recibieron antibioterapia 105 de los pacientes (59%). Los fármacos más utilizados fueron: amoxicilina-ácido clavulánico, el 40%; amoxicilina, el 34,3%; otros fármacos, el 25,7% (el más frecuente de ellos, cefotaxima intravenosa). El número de casos que recibieron antibioterapia por año

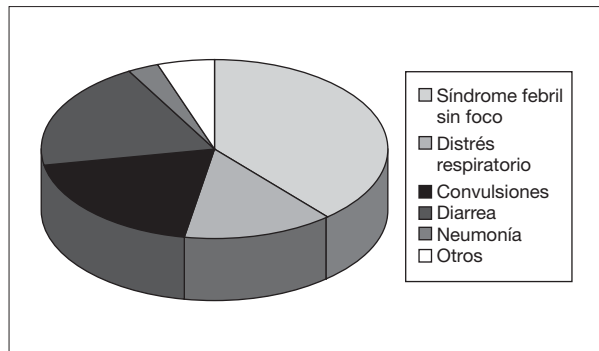


Figura 4. Motivo de ingreso.

fue: 2002-2003: 21 casos (55,3%); 2003-2004: 36 (66,7%); 2004-2005: 34 (63 %); 2005-2006: 14 (40 %). La edad de los pacientes no tuvo relación significativa con la administración de antibioterapia.

DISCUSIÓN

Hasta hace pocos años ha existido la percepción tanto de la población general como entre los pediatras de que la gripe es una enfermedad benigna en niños. Esto es debido principalmente a la ausencia de estudios sobre las características clínicas de la gripe y a la escasez de estudios epidemiológicos. El estudio de la incidencia de esta enfermedad en la infancia es dificultoso, principalmente por la falta de realización de tests diagnósticos específicos ante la sospecha de gripe y la necesidad de tener que estimar la incidencia en función del aumento de hospitalizaciones por distrés respiratorio en los meses considerados propicios para brotes epidémicos. En los diferentes estudios realizados se aprecia un número mayor de hospitalización por enfermedad respiratoria aguda en niños durante las epidemias de gripe, que se calcula que es desde 280 por 10.000 en menores de 1 año hasta alrededor de 10 por 10.000 en mayores de 10 años¹.

La prevalencia de hospitalización, valorada según el aumento de la media de hospitalización durante los períodos epidémicos atribuibles a la gripe en niños sin factores de riesgo es de 3,9 por 10.000⁷ a 5 por 10.000 personas/mes³ y de 30 por 10.000 en pacientes con riesgo cardiorrespiratorio.

En el estudio realizado, la distribución anual del virus de la gripe, a lo largo de los 4 años, ha variado entre 38 y 54 casos. A lo largo de todo el período comprendido en el estudio ha existido un predominio de la gripe tipo A sobre la B, si bien las diferencias sólo han sido significativas en el año con más incidencia de hospitalización, durante el período 2003-2004.

Analizando los casos en función de la edad, existió una mayor incidencia de casos en lactantes, principalmente en los menores de 6 meses (22,4%), de 6-12 meses (17%) y de 13 a 35 meses de edad (38%). De 3 a 15 años únicamente supusieron el 22% del total de ingresos. Estos

resultados concuerdan con otras revisiones, en las que se ha demostrado que es en estas edades cuando se produce una mayor tasa de hospitalización por virus de la gripe⁴.

Ha existido un abanico de causas que ocasionaron la hospitalización. La principal es la fiebre sin foco a la exploración, con predominio en los menores de 6 meses, que se explica por el mayor riesgo de sepsis y bacteriemia en este grupo etario, lo que motiva más ingresos en el hospital (fig. 4).

Las convulsiones febriles fueron también un motivo importante de ingreso, principalmente en los niños de 2 a 3 años infectados por gripe A y predominantemente en el período 2003-2004, lo que podría deberse a un mayor neurotropismo del virus causante del brote epidémico en ese año⁸. En otros trabajos el distrés respiratorio representó el principal motivo de ingreso en el hospital mientras que en nuestra serie únicamente motivó la quinta parte de las hospitalizaciones⁹.

Existe gran variabilidad clínica¹⁰ en las manifestaciones derivadas de la infección por gripe. Las más habituales son la fiebre y la afectación de vías respiratorias superiores¹¹. Resulta llamativa la alta prevalencia de diarrea y vómitos en nuestra serie, que es significativamente mayor en los mayores de 3 años; este dato ya ha sido reseñado en estudios previos¹². La coexistencia con otras infecciones podrían justificar esta clínica, entre las que predomina la coinfección por rotavirus.

La evolución natural de la gripe es hacia cuadros respiratorios, y aunque los motivos de ingreso más frecuentes no fueron los respiratorios, el diagnóstico al alta del hospital fue en el 85% de diferentes tipos de afectación de la vía respiratoria, sobre todo de infección respiratoria de vías altas. En el grupo de 24 a 36 meses predominó el diagnóstico de FFA y OMA y en los menores de dos años el de bronquitis/bronquiolitis.

El aislamiento del virus de la gripe se realizó por cultivo de virus en aspirado nasofaríngeo. Mediante esta técnica podemos efectuar un diagnóstico etiológico definitivo, si bien al necesitar varios días para el crecimiento del germen no es útil a la hora de tomar una decisión diagnóstica y terapéutica inicial.

Por esta razón sería aconsejable disponer de los tests rápidos de detección del virus de la gripe por inmunoenzimología, que realizan un diagnóstico etiológico rápido en 15 a 30 min, sin necesidad de un laboratorio especializado. En época epidémica presentan una sensibilidad entre el 67 y el 71% para el virus de la gripe A, aunque menor para virus gripe B (30%) y una especificidad superior al 90% para la gripe A en temporada epidémica¹³, si bien el valor predictivo es bajo fuera de dicha época (< 70%)^{14,15}. Por ello, estos tests deben ser empleados exclusivamente en períodos epidémicos, siempre con el uso simultáneo de técnicas confirmatorias (reacción en cadena de la polimerasa [PCR], cultivo) y no deben ser empleados para monitorizar la circulación viral.

El uso adecuado de dicho test probablemente permitiría reducir el uso de antibióticos, que en nuestra serie ha llegado a ser del 59 %, y disminuiría las hospitalizaciones, principalmente en el paciente menor de 36 meses.

La realización de radiografía de tórax en este estudio ha dependido del criterio personal de cada clínico, y a lo largo del ingreso se efectuó en un alto porcentaje de nuestros pacientes (80 %). Hasta el 10,5 % del total mostró signos de condensación, lo que resulta claramente inferior a algunas series, donde esta cifra se eleva hasta el 65 % de los casos¹⁶. De hecho, debemos recordar que la infección por gripe puede condicionar la aparición de sobreinfecciones por otros gérmenes, entre ellos *Streptococcus pneumoniae*¹⁷.

La elevada morbilidad de la gripe hizo que el Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) recomendara a partir del período gripal 2004-2005 la vacunación sistemática de todos los niños de Estados Unidos entre los 6 y los 23 meses de edad^{5,18}. Sin embargo, la vacunación no se puede realizar en los niños menores de 6 meses, y existen estudios que cuestionan la eficacia de la vacuna en niños menores de 2 años de edad^{19,20}.

En las recomendaciones anuales de la Asociación Española de Pediatría para la vacunación de la gripe en niños en España, en la temporada 2006-2007²¹ se aconsejó la vacunación en niños de riesgo, es decir, aquellos que presentan neumopatías crónicas, incluido el asma, enfermedades cardiovasculares graves, neuromusculares con compromiso respiratorio y situaciones de inmunosupresión, y los niños que reciben de forma continuada tratamiento con ácido acetilsalicílico, así como adultos que puedan constituir un riesgo para los niños que conviven con ellos.

En conclusión, la gripe en la infancia representa un problema importante de salud pública. La elevada incidencia en la edad infantil y las manifestaciones clínicas a las que da lugar son responsables en muchas ocasiones de ingreso hospitalario y consumo innecesario de recursos diagnóstico-terapéuticos, sobre todo en determinados grupos de edad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Chiu SS, Lau YL, Chan KH, Wong WH, Peiris JS. Influenza-related hospitalizations among children in Hong Kong. *N Engl J Med*. 2002;347:2097-103.
2. Glezen WP, Taber LH, Frank AL, Gruber WC, Piedra PA. Influenza virus infections in infants. *Pediatr Infect Dis J*. 1997; 16:1065-8.
3. O'Brien MA, Uyeki TM, Shay DK, Thompson WW, Kleinman K, McAdam A, et al. Incidence of outpatient visits and hospitalizations related to influenza in infants and young children. *Pediatrics*. 2004;113:585-93.
4. Muñoz FM. The impact of influenza in children. *Semin Pediatr Infect Dis*. 2002;13:72-8.
5. Prevention and control of influenza: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 1999;48:1-28.
6. Izurieta HS, Thompson WW, Kramarz R, Shay DK, Davis RL, DeStefano F, et al. Influenza and the rates of hospitalization for respiratory disease among infants and young children. *N Engl J Med*. 2000;342:232-9.
7. Mullooly JP, Barker WH. Impact of type A influenza on children: A retrospective study. *Am J Public Health*. 1982;72: 1008-16.
8. Millichap JG, Millichap JJ. Role of viral infections in the etiology of febrile seizures. *Pediatr Neurol*. 2006;35:165-72.
9. Rojo JC, Ruiz-Contreras J, Fernandez MB, Marin MA, Folgueira L. Influenza-related hospitalizations in children younger than three years of age. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25:596-601.
10. Aristegi N, Montes M, Pérez-Yarza EG, Sardon O, Vicente D, Cilla G. Clinical characteristics of children hospitalized for influenza virus infection. *An Pediatr (Barc)*. 2005;62:5-12.
11. Olsen PM, Hornsleth A, Krasilnikoff PA. Varying clinical pictures among young children with influenza virus type A infections. *Ugeskr Laeger*. 1992;154:560-3.
12. Price DA, Postlethwaite RJ, Longson M. Influenzavirus A2 infections presenting with febrile convulsions and gastrointestinal symptoms in young children. *Clin Pediatr*. 1976;15:361-7.
13. Poehling KA, Zhu Y, Tang YW, Edwards K. Accuracy and impact of a point-of-care rapid influenza test in young children with respiratory illnesses. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2006;160: 713-8.
14. Bonner AB, Monroe KW, Talley LI, Klasner AE, Kimberlin DW. Impact of the rapid diagnosis of influenza on physician decision-making and patient management in the pediatric emergency department: Results of a randomized, prospective, controlled trial. *Pediatrics*. 2003;112:363-7.
15. Grijalva CG, Poehling KA, Edwards KM, Weinberg GA, Staat MA, Iwane MK, et al. Accuracy and interpretation of rapid influenza tests in children. *Pediatrics*. 2007;119:6-11.
16. Laundry M, Ajayi-Obe E, Hawrami K, Aitken C, Breuer J, Booy R. Influenza A community-acquired pneumonia in East London infants and young children. *Pediatr Infect Dis J*. 2003;22: 223-7.
17. Pons-Catalano C, Vallet C, Lorrot M, Soulier M, Moulin F, Marc E, et al. Community acquired pneumonia and influenza in children. *Arch Pediatr*. 2003;10:1056-60.
18. McMahon AW, Iskander J, Haber P, Chang S, Woo EJ, Braun MM, et al. Adverse events after inactivated influenza vaccination among children less than 2 years of age: Analysis of reports from the vaccine adverse event reporting system, 1990-2003. *Pediatrics*. 2005;115:453-60.
19. Smith S, Demicheli V, Di Pietrantonj C, Harnden AR, Jefferson T, Matheson NJ, et al. Vaccines for preventing influenza in healthy children. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 Jan 25: CD004879.
20. Fujieda M, Maeda A, Kondo K, Kaji M, Hirota Y. Inactivated influenza vaccine effectiveness in children under 6 years of age during the 2002-2003 season. *Vaccine*. 2006;24:957-63.
21. Pineda A, Bernaola E, Martínón-Torres F, Baca M, De Juan F, Gómez JA, et al. Recomendaciones del Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría: Vacunación Antigripal Campaña 2006-2007. [Monografía en Internet]. Madrid: Asociación Española de Pediatría; 2007 [acceso 25 de septiembre de 2007]. Disponible en: www.vacunasae.org/pdf/2006/recomendaciones_gripe_2006_2007_aep.pdf