

ORIGINAL

## Hospitalizaciones infantiles asociadas a infección por virus de la gripe en 6 ciudades de España (2014-2016)

Javier Arístegui Fernández<sup>a,b,\*</sup>, Eduardo González Pérez-Yarza<sup>b,c,d</sup>,  
María José Mellado Peña<sup>e</sup>, Carlos Rodrigo Gonzalo de Liria<sup>f,g</sup>,  
Teresa Hernández Sampelayo<sup>h</sup>, Juan José García García<sup>i</sup>, Jesús Ruiz Contreras<sup>j</sup>,  
David Moreno Pérez<sup>k</sup>, Elisa Garrote Llanos<sup>a,b</sup>, José Tomás Ramos Amador<sup>l</sup>,  
Carlos Gustavo Cilla Eguiluz<sup>d,m</sup> y María Méndez Hernández<sup>g,n</sup>,  
en representación del grupo de estudio HOSPIGRIP<sup>◇</sup>

<sup>a</sup> Sección de Infectología Pediátrica, Hospital Universitario Basurto, Bilbao, Vizcaya, España

<sup>b</sup> Departamento de Pediatría, Universidad del País Vasco, UPV/EHU, Bilbao, Vizcaya, España

<sup>c</sup> Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Donostia, San Sebastián, Guipúzcoa, España

<sup>d</sup> Centro de Investigación Biomédica en Red, Enfermedades Respiratorias (CIBERES), San Sebastián, Guipúzcoa, España

<sup>e</sup> Servicio de Pediatría Hospitalaria, Enfermedades Infecciosas y Tropicales, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

<sup>f</sup> Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España

<sup>g</sup> Facultad de Medicina, Unidad Docente Germans Trias i Pujol, Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, España

<sup>h</sup> Servicio de Pediatría, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

<sup>i</sup> Servicio de Pediatría, Hospital Sant Joan de Déu, Universitat de Barcelona, Barcelona, España

<sup>j</sup> Servicio de Pediatría, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

<sup>k</sup> Servicio de Pediatría, Hospital Regional Universitario de Málaga, Málaga, España

<sup>l</sup> Departamento de Salud Pública y Materno-infantil, Universidad Complutense, Hospital Clínico San Carlos, Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

<sup>m</sup> Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Donostia, San Sebastián, Guipúzcoa, España

<sup>n</sup> Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España

Recibido el 25 de mayo de 2018; aceptado el 22 de junio de 2018

Disponible en Internet el 25 de julio de 2018

### PALABRAS CLAVE

Virus de la gripe;  
Hospitalizaciones;  
Niños

### Resumen

**Introducción:** La información existente sobre el impacto de la gripe en la población infantil española es escasa. El presente trabajo pretende aumentar este conocimiento estudiando aspectos clave como la incidencia de hospitalización, clínica, comorbilidades y el estado vacunal en los niños hospitalizados.

**Métodos:** Estudio retrospectivo, observacional, por revisión de historias clínicas, en menores de 15 años hospitalizados por gripe adquirida en la comunidad, confirmada microbiológicamente,

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [javier.aristegui@ehu.eus](mailto:javier.aristegui@ehu.eus) (J. Arístegui Fernández).

◇ En el anexo 1 se relacionan los nombres de todos los autores del artículo.

<https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2018.06.012>

1695-4033/© 2018 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

durante 2 temporadas gripales (2014-2015 y 2015-2016). El estudio se realizó en 10 hospitales de 6 ciudades, que atienden aproximadamente al 12% de la población infantil española.

**Resultados:** Fueron hospitalizados 907 niños con diagnóstico principal de gripe (447 < 2 años), con una tasa media anual de incidencia de hospitalización de 0,51 casos/1.000 niños (IC del 95% 0,48-0,55). El 45% presentó enfermedades subyacentes consideradas factores de riesgo para gripe grave, y la mayor parte de ellos (74%) no habían sido vacunados. El porcentaje con enfermedades subyacentes aumentó con la edad, desde el 26% en menores de 6 meses al 74% en mayores de 10 años. El 10% de los casos (n = 92) precisaron cuidados intensivos pediátricos por fallo respiratorio agudo.

**Conclusión:** La gripe es causa importante de hospitalización en la población infantil española. Los menores de 6 meses de edad y los niños con enfermedades subyacentes constituyen una parte mayoritaria (> 50%) de los casos. Una gran parte de las formas graves de gripe en población infantil podrían ser evitadas si se cumplieran las indicaciones actuales de vacunación.

© 2018 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## KEYWORDS

Influenza virus;  
Hospital admissions;  
Children

## Child hospital admissions associated with influenza virus infection in 6 Spanish cities (2014-2016)

### Abstract

**Introduction:** There are only a limited number of studies on the impact of influenza in the Spanish child population. The present work intends to increase this knowledge by studying some key aspects, such as the incidence of hospital admissions, clinic variables, comorbidities, and the vaccination status in the hospitalised children.

**Methods:** A retrospective, observational study was conducted by reviewing the medical records of children under 15 years and hospitalised due to community acquired influenza confirmed microbiologically, during 2 flu seasons (2014-2015 and 2015-2016). The study was carried out in 10 hospitals of 6 cities, which represent approximately 12% of the Spanish child population.

**Results:** A total of 907 children were admitted to hospital with main diagnosis of influenza infection (447 < 2 years), estimating an average annual rate of hospitalisation incidence of 0.51 cases / 1,000 children (95% CI; 0.48-0.55). Just under half (45%) of the cases had an underlying disease considered a risk factor for severe influenza, and most (74%) had not been vaccinated. The percentage of children with underlying diseases increased with age, from 26% in children < 6 months to 74% in children > 10 years. Admission to the PICU was required in 10% (92) of the cases, mainly due to acute respiratory failure.

**Conclusion:** Influenza continues to be an important cause of hospitalisation in the Spanish child population. Children < 6 months of age and children with underlying diseases make up the majority (> 50%) of the cases. Many of the severe forms of childhood influenza that occur today could be avoided if current vaccination guidelines were met.

© 2018 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introducción

Las infecciones respiratorias de origen viral son los procesos infecciosos más frecuentes en lactantes y en niño<sup>1</sup>. Presentan un espectro clínico muy diverso, desde cuadros leves como el resfriado común, a otros más graves, que con frecuencia requieren estudio y manejo hospitalario, como las infecciones por el virus respiratorio sincitial y el virus de la gripe. Este último, en población pediátrica supone una importante carga asistencial y un gran consumo de recursos para el sistema sanitario, tanto a nivel de atención primaria como en el ámbito hospitalario<sup>2-4</sup>. En el contexto internacional, se han referido tasas anuales de hospitalización

muy diversas, dependiendo del país en que se haya efectuado el estudio, las edades de la población analizada y la metodología utilizada. La mayor parte de las hospitalizaciones corresponde habitualmente a niños sanos<sup>5</sup>, pero es bien conocida la existencia de factores de riesgo, como la edad temprana (menores de 6-12 meses), ciertos grupos étnicos y enfermedades crónicas subyacentes<sup>6</sup>.

Se han realizado pocos estudios que abarquen más de una estación epidémica gripal y con una base poblacional. Además, en España no se dispone de datos globales del impacto de la infección por el virus de la gripe en las hospitalizaciones de la población infantil, aunque existe evidencia parcial basada en series con tamaño muestral pequeño o

locales<sup>1,5,7-10</sup>. El objetivo principal de este trabajo ha sido conocer las tasas de hospitalización de la infección por el virus de la gripe en menores de 15 años en España, a partir de datos generados en 10 hospitales de tercer nivel. Los objetivos secundarios fueron conocer, en los niños hospitalizados, la necesidad de apoyo por parte de las Unidades de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP), la frecuencia de comorbilidades y el antecedente de vacunación antigripal.

## Métodos

Estudio epidemiológico, multicéntrico, retrospectivo, observacional, por revisión de historias clínicas, de niños menores de 15 años, hospitalizados por infección por el virus de la gripe durante 2 temporadas epidémicas consecutivas (15 de septiembre del 2014 a 15 de abril del 2015 y 15 de septiembre del 2015 a 15 de abril del 2016). El estudio se desarrolló en 4 áreas distantes en la geografía española y se incluyeron 10 hospitales universitarios (HU): País Vasco (HU Basurto y HU Donostia), Madrid (HU 12 de Octubre, HU Clínico San Carlos, HGU Gregorio Marañón, HU La Paz), Cataluña (HU Germans Trias i Pujol, HU Sant Joan de Déu, HU Vall d'Hebron) y Andalucía (HRU de Málaga). Se registró la población de referencia de dichos hospitales, así como el número de ingresos hospitalarios efectuados (con exclusión de los ingresos quirúrgicos y neonatales), durante los 2 períodos del estudio.

Se incluyó en el estudio a los menores de 15 años, hospitalizados durante más de 24 h, con diagnóstico clínico principal de infección por el virus de la gripe, confirmada microbiológicamente. Se excluyó a los niños en los que el cuadro clínico comenzó 48 h o más tras el ingreso, por ser considerada la infección de posible origen nosocomial.

Los listados de pacientes fueron obtenidos a partir de los servicios de Documentación Clínica, servicios de Medicina Preventiva y Epidemiología o de los servicios de Microbiología de los respectivos hospitales. Se revisaron las historias clínicas con códigos de diagnóstico al alta de la Clasificación Internacional de Enfermedades (9.<sup>a</sup> y 10.<sup>a</sup> revisión) ICD9 (487.0-487.8) o ICD10 (J09-J18) como diagnóstico principal (posición primera) en las bases de datos de los hospitales participantes, recogiendo una serie de variables demográficas y clínicas. Las variables se introdujeron en una base de datos online, anonimizada y diseñada al efecto, y común a todos los hospitales participantes, que incluyó datos demográficos, epidemiológicos, clínicos y terapéuticos.

Las muestras de secreciones de vía aérea superior habían sido procesadas para la investigación de los virus de la gripe A y B mediante pruebas comerciales inmunocromatográficas para la detección rápida de antígenos de virus gripales, PCR *multiplex* en tiempo real (precedida de retrotranscripción de ARN) o cultivo viral en las líneas celulares MDCK, A-549 y LLC-MK2 empleando la técnica del Shell-vial.

El análisis estadístico fue efectuado por una empresa externa, sin intervención alguna por parte de los investigadores empleando el programa R<sup>11</sup>. Para calcular la incidencia de hospitalización se empleó como denominador la población de referencia de los 10 hospitales participantes en el estudio, que sumaba 878.808 menores de 15 años (12,5% de la población española de esa edad). Como el desglose por grupo de edad de la población atendida no se conoció en

todos los hospitales, para estimar la incidencia de hospitalización por grupo de edad (menores de 6 meses, 2 años, menores de 5 años), se empleó como denominador la población de referencia ajustada con base en la estructura de la población española en 2017<sup>12</sup>.

El protocolo del estudio fue aprobado por los Comités Éticos de todos los hospitales participantes y comunicado a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. El estudio se llevó a cabo siguiendo las recomendaciones éticas internacionales para investigación y realización de estudios clínicos en humanos recogidas en la Declaración de Helsinki, normas de Buena Práctica Clínica y recomendaciones de la Agencia Española del Medicamento en materia de estudios clínicos. Todos los registros han sido confidenciales y tratados según la Orden SAS/3470/2009 y la Ley de Protección de Datos de Carácter Personal.

## Resultados

Se incluyeron 984 casos con infección por el virus de la gripe, de los cuales 77 (8,5%) fueron excluidos por considerarse nosocomiales. Por lo tanto, 907 casos constituyeron la cohorte final del estudio, de los cuales 389 (42,9%) ocurrieron en la primera temporada y 518 (57,1%) en la segunda. Del total, 815 casos (89,9%) fueron ingresados en plantas de hospitalización pediátrica y otros 92 casos (10,1%) ingresaron en algún momento en las UCIP. La tasa media anual estimada de incidencia de hospitalización a causa de infección por el virus de la gripe para las 2 temporadas del estudio por 1.000 niños de la población de referencia fue de 0,51 (IC del 95% 0,48-0,55), oscilando entre 0,31 (IC del 95% 0,25-0,40) en Andalucía (HRU de Málaga); 0,36 (IC del 95% 0,31-0,43) en los hospitales de Cataluña; 0,46 (IC del 95% 0,35-0,62) en los del País Vasco y 0,83 (IC del 95% 0,73-0,94) en los de Madrid (tabla 1). Globalmente, la infección por el virus de la gripe fue responsable del 1,60% (IC del 95% 1,51-1,71) de los ingresos pediátricos ocurridos durante el estudio (media de los 2 períodos), excluidos los ingresos quirúrgicos y neonatales.

La distribución por sexo fue de 508 (56%) varones y 399 (44%) mujeres y la edad media de 3,2 años (mediana 2 años), siendo el 49,3% menores de 2 años y el 77,6% menores de 5 (tabla 2). La incidencia media anual de hospitalización disminuyó con la edad, estimándose una tasa de 3,48/1.000 (IC del 95% 2,82-4,26) para niños menores de 6 meses de edad y siendo de 2,14 (IC del 95% 1,88-2,44), 1,31 (IC del 95% 1,18-1,45) y 0,17 (IC del 95% 0,14-0,20) para menores de 24 meses, menores de 60 meses y niños de 5 a menores de 15 años, respectivamente. Las hospitalizaciones ocurrieron más frecuentemente en los meses de enero a marzo (90%) (fig. 1).

La mayor parte de los niños fueron hospitalizados por sintomatología respiratoria (episodio de sibilancias, bronquiolitis, neumonía/bronconeumonía) en 492 casos (54,2%) y por fiebre sin foco en 256 (28,2%). Se efectuó un diagnóstico de sospecha de sepsis en 27 casos (3,3%) y de encefalitis en 10 pacientes (1,1%) (tabla 3). Del total de casos, 409 (45,1%) presentaron alguna comorbilidad o condición patológica crónica, siendo única en 288 casos y múltiple en 121. El asma (moderada o grave) y las enfermedades relacionadas en 140 casos (15,4%) fueron las comorbilidades

**Tabla 1** Tasas de hospitalización por infección por virus de la gripe por 1.000 niños de población atendida. Distribución por área geográfica

Área geográfica	Población (n) <sup>a</sup>	Hospitalizaciones por gripe (n) <sup>b</sup>	Tasa/1.000 niños (IC del 95%) <sup>c</sup>	Porcentaje relativo <sup>d</sup>
Madrid	281.380	464	0,83 (0,73-0,94)	51,2
CAPV	97.685	90	0,46 (0,35-0,62)	9,9
Barcelona	400.311	290	0,36 (0,31-0,43)	32,0
Málaga	99.432	63	0,31 (0,25-0,40)	6,9
Total	878.808	907	0,51 (0,48-0,55)	100

CAPV: Comunidad Autónoma del País Vasco; IC del 95%: intervalo de confianza del 95% (límite inferior-límite superior).

<sup>a</sup> Población de referencia de los hospitales (menores de 15 años): Madrid (hospitales universitarios Gregorio Marañón, San Carlos, La Paz y 12 de Octubre); País Vasco (hospitales universitarios Donostia [San Sebastián] y Basurto [Bilbao]); Barcelona (hospitales universitarios San Joan de Déu, German Triás i Pujol, Vall d'Hebron); Málaga (hospital universitario Carlos Haya).

<sup>b</sup> Número de casos totales en las 2 temporadas.

<sup>c</sup> Tasa media anual de las 2 temporadas.

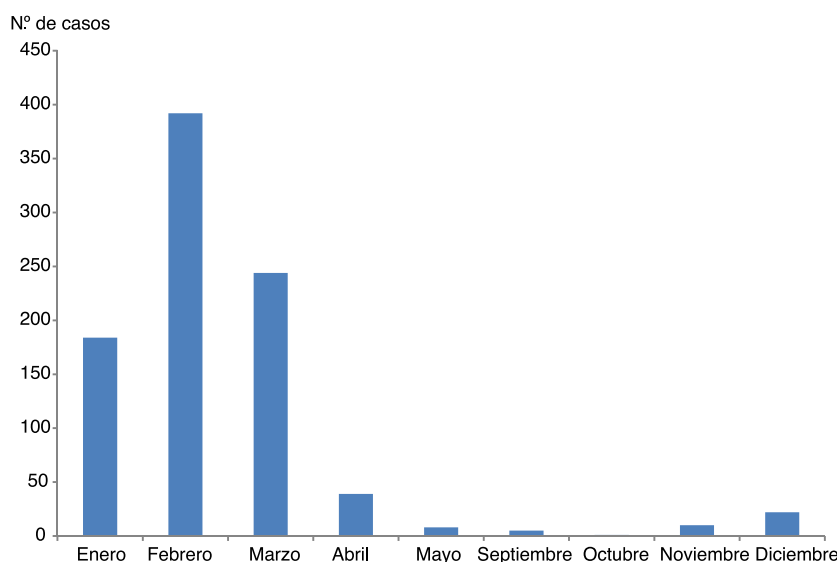
<sup>d</sup> Porcentaje de los casos diagnosticados en cada área, sobre el total de casos del estudio.

**Tabla 2** Pacientes hospitalizados por infección por virus de la gripe adquirida en la comunidad. Distribución y estimación de la incidencia de hospitalización por grupos de edad

Edad	Frecuencia	Porcentaje (IC del 95%)	Población estudio <sup>a</sup>	Incidencia media anual (IC del 95%)
< 6 meses	178	19,6 (17,2-22,3)	25.711	3,48 (2,82-4,26)
6-24 meses	269	29,7 (26,8-32,7)	78.840	1,71 (1,45-2,03)
> 24 meses a < 60 meses	257	28,3 (25,5-31,4)	165.249	0,78 (0,65-0,92)
5 años < 10 años	135	14,9 (12,7-17,4)	308.437	0,22 (0,17-0,28)
10-< 15 años	68	7,5 (6,0-9,4)	300.570	0,11 (0,08-0,16)
< 24 meses	447	49,3 (46,0-52,5)	104.551	2,14 (1,88-2,44)
< 60 meses	704	77,6 (74,8-80,2)	269.800	1,31 (1,18-1,45)
Total	907	100	878.808	0,51 (0,48-0,55)

IC del 95%: intervalo de confianza del 95% (límite inferior-límite superior).

<sup>a</sup> Estimación de la distribución por edad de la población de referencia de este estudio con base en la estructura de la población española (INE 2017) (casos/1.000 niños).

**Figura 1** Distribución mensual (n.º de casos) de las hospitalizaciones asociadas a infección por virus de la gripe adquirida en la comunidad (epidemias 2014-2015 y 2015-2016).

**Tabla 3** Motivo de ingreso de 907 niños hospitalizados por infección por virus de la gripe de origen comunitario

	Frecuencia	Porcentaje (IC del 95%)
Fiebre y disnea	295	32,5 (29,6-35,6)
Fiebre sin foco	256	28,2 (25,4-31,2)
Fiebre y vómitos/diarrea	93	10,3 (8,4-12,4)
Neumonía/bronconeumonía	109	12,0 (10,1-14,3)
Enfermedad respiratoria aguda	125	13,8 (11,7-16,2)
Bronquitis sibilante	51	5,6 (4,3-7,3)
Bronquiolitis	44	4,8 (3,6-6,5)
Bronquitis	39	4,3 (3,2-5,8)
Laringitis/traqueítis	28	3,1 (2,1-4,4)
Sospecha de sepsis	27	3,0 (2,0-4,3)
Convulsión	65	7,2 (5,7-9,0)
Encefalitis	10	1,1 (0,6-2,0)
Miscelánea	14	1,5 (0,9-2,6)

IC del 95%: intervalo de confianza del 95% (límite inferior-límite superior).

Motivos principales de ingreso. Hay casos con más de un diagnóstico al ingreso.

más frecuentes, seguidas de inmunosupresión en 88 casos (9,7%), prematuridad en 84 (9,3%) y cardiopatías congénitas en 81 (8,9%). Otras comorbilidades también frecuentes fueron la encefalopatía crónica, presente en 61 casos (6,7%), enfermedades neuromusculares en 29 (3,2%), cromosomopatía en 21 (2,3%), malformación digestiva superior en 21 (2,3%) y displasia broncopulmonar en 20 (2,2%), respectivamente. De 716 pacientes, 36 (5%) presentaban un sobrepeso con percentil < 95. El peso medio de los hospitalizados fue  $14,7 \pm 11,34$  kg (rango 2,5-98), siendo el percentil medio de 37 ( $\pm 30$ ).

En 301 pacientes mayores de 6 meses de edad (41,3%) se pudo recoger el antecedente de vacunación frente a la gripe. De los 143 niños del grupo que tenían una o más enfermedades crónicas con indicación de vacunación

(enfermedad respiratoria crónica 44,3%, inmunosupresión 24,5%, enfermedad neuromuscular 19,8%, prematuridad < 37 semanas de edad gestacional 18,9%, enfermedad cardiovascular y cardiopatías congénitas 12,6%), solo 37 (25,9%) habían sido vacunados (en la [tabla 4](#) se refieren las principales comorbilidades que presentaron los 106 niños que no habían sido vacunados). Por otra parte, 145 niños habían recibido antibioterapia previamente al ingreso y 18 tratamiento antiviral, 8 de los cuales tenían antecedentes patológicos: inmunosupresión (n=5), prematuridad (n=3), displasia broncopulmonar (n=1), bronquiolitis obliterante (n=1) y asma grave (n=1).

En 626 pacientes la infección fue causada por el virus de la gripe A (68,0%), predominante en ambas temporadas, y en 278 por virus de la gripe B (30,7%), desconociéndose el

**Tabla 4** Principales comorbilidades en mayores de 6 meses no vacunados frente a virus de la gripe (n = 106)

Patologías	Frecuencia	Porcentaje (IC del 95%)
Asma moderada/grave	40	37,7 (29,1-47,3)
Inmunosupresión	26	24,5 (17,3-33,5)
Prematuridad	20	18,9 (12,6-27,3)
Encefalopatía	16	15,1 (9,5-23,1)
Cardiovascular	13	12,2 (7,3-19,9)

Otros: displasia broncopulmonar (4), anemia falciforme (3), fibrosis quística (2), malformación digestiva superior (2), diabetes mellitus tipo I (1) y cromosomopatía (1).

**Tabla 5** Identificación de virus de la gripe por temporada de estudio

Virus	Temporada 1 n (%)	Temporada 2 n (%)	Total
Gripe A	282 (72,5) <sup>a</sup>	344 (66,4,1) <sup>a</sup>	626
Gripe B	104 (25,4)	174 (33,6)	278
Tipo indeterminado	3 (0,5)	0 (0,0)	3
Total	389	518	907

<sup>a</sup> En la primera temporada fueron subtipificados 90 virus (31,9%), siendo 57 del subtipo H3N2 (63,3%) y 33 del subtipo H1N1 pandémico 2009 (36,7%). En la segunda temporada fueron subtipificados 100 virus (29,1%), siendo 11 del subtipo H3N2 (11%) y 89 del subtipo H1N1 pandémico 2009 (89%).

**Tabla 6** Relación entre edad de los niños hospitalizados, hospitalizados en UCIP y presencia de enfermedad crónica

Grupo de edad	Hospitalizados n	Enfermedad crónica n (%)	Ingreso en UCIP n (%)	Enfermedad crónica n (%)
< 6 meses	178	47 (26,4)	23 (12,9)	15 (65,2)
6-< 24 meses	269	105 (39,0)	29 (11,8)	15 (51,7)
2-< 5 años	257	132 (51,4)	25 (9,7)	15 (60,0)
5-< 10 años	135	75 (55,5)	5 (3,7)	4 (80,0)
≥ 10 años	68	50 (73,5)	10 (14,7)	5 (50,0)
Total	907	409 (45,1)	92 (10,1)	54 (58,7)

tipo causal en 3 casos (tabla 5). En 634 niños se realizaron cultivos para bacterias, a partir de muestra estéril (hemocultivo, líquido cefalorraquídeo, etc.), aislándose patógenos en 15 casos (2,4%): *Streptococcus pneumoniae* en 9 casos, *Streptococcus pyogenes* en 4 y *Staphylococcus aureus* en 2.

Noventa y dos niños (10,1%) requirieron hospitalización en UCIP, siendo las indicaciones principales: fallo respiratorio agudo o apneas en 73 (79,3%); convulsiones en 9 (9,8%); insuficiencia cardíaca en 6 casos (6,5%), y deterioro del nivel de consciencia en 4 (4,3%). De los pacientes hospitalizados en la UCIP, el 59% presentaba alguna enfermedad crónica y estos pacientes necesitaron más frecuentemente el apoyo de la UCIP ( $p = 0,008$ , OR = 1,84 [IC del 95% 1,19-2,85]). Entre los hospitalizados, la proporción de niños con enfermedades preexistentes aumentó con la edad, siendo del 26,4% en los menores de 6 meses de edad y del 73,5% en los mayores de 10 años (chi al cuadrado = 45,7;  $p < 0,001$ ) (tabla 6). El porcentaje de niños con gripe que necesitó el apoyo de la UCIP en los distintos grupos de edad se situó entre el 9,7 y el 14,7%, con excepción de los niños de 5-< 10 años (3,7%) (chi al cuadrado = 7,26;  $p = 0,007$ ).

La estancia media de hospitalización fue de 6,76 días, generando un total de 7.010 días de estancia, distribuidos en 6.129 días en los servicios generales de Pediatría y 881 días en UCIP. Durante la hospitalización, 524 niños fueron tratados con oseltamivir (57,8%) y 488 con antibióticos (53,8%). Además, 311 recibieron broncodilatadores (34,3%), 225 corticoides (24,8%) y oxigenoterapia 412 (45,4%). No hubo ningún fallecimiento entre los niños incluidos en el estudio, ni se produjeron secuelas al alta relacionadas con la infección por el virus de la gripe.

## Discusión

El presente estudio se ha realizado en 10 hospitales de nivel asistencial terciario, en 6 ciudades de 4 zonas geográficas diferentes y alejadas entre sí, que en conjunto prestan asistencia a una población de casi 900.000 menores de 15 años, representando algo más del 10% de la población española de esa edad. Por todo ello consideramos que los resultados son superponibles a los esperables en la población infantil española.

Globalmente, la incidencia media anual de hospitalización a causa de gripe adquirida en la comunidad en las temporadas 2014-2015 y 2015-2016 (0,51/1.000 menores de 15 años [IC del 95% 0,48-0,55]) resultó elevada, estando en línea con lo obtenido en estudios longitudinales efectuados en países desarrollados en niños de 0 a 15/17 años de edad de 0,70/1.000 en EE. UU. (Filadelfia, 2000-2004)<sup>13</sup>;

0,67/1.000 en Alemania (Kiel, 1996-2001)<sup>14</sup>; 0,36/1.000 en un estudio que se prolongó 16 años en Finlandia (Turku, 1988-2004)<sup>15</sup>; 0,22-0,24/1.000 en otro largo estudio efectuado en Suecia (Estocolmo, 1998-2014)<sup>16</sup> o la estimada en un estudio de ámbito nacional en Canadá (2003-2014), de 0,15/1.000<sup>17</sup>. Casi la mitad de los pacientes hospitalizados en el presente estudio fueron menores de 2 años. De hecho, la incidencia de hospitalización disminuyó drásticamente con la edad, siendo en los menores de 6 meses 2 veces mayor que en los de 6-24 meses de edad, y 4, 20 y 32 veces mayor que en los niños de 2-<5, 5-< 10 y 10-< 15 años de edad, respectivamente, lo que coincide con resultados previos publicados<sup>5,13,17-19</sup>. Es conocido que en lactantes y niños pequeños la fiebre sin foco y los cuadros similares a sepsis constituyen modos de presentación frecuentes de la gripe, lo que determina su hospitalización, principalmente para descartar infección bacteriana<sup>5,20-22</sup>. La incidencia en menores de 6 meses (3,48/1.000 [IC del 95% 2,82-4,26]) estuvo próxima a la registrada en Finlandia (2,76/1.000 [IC del 95% 2,20-3,36]) (1988-2004)<sup>15</sup>, Suecia (1,44/1.000 [IC del 95% 0,69-3,31]) (1998-2014)<sup>16</sup> o EE.UU. en el período prepandémico (2000-2009), con cifras anuales entre 1,6 y 9,1/1.000 (estudios efectuados en 3 ciudades)<sup>19,23,24</sup>.

En los menores de 5 años, los datos obtenidos en este estudio (1,31/1.000 [IC del 95% 1,18-1,45]) fueron ligeramente superiores a los referidos en otros efectuados en países europeos como España<sup>7</sup>, Alemania y Finlandia (0,9-1,23/1.000)<sup>14,15</sup>, o en EE. UU., 0,9/1.000 y 0,58/1.000 en 2000-2004 y 2004-2009, respectivamente<sup>19,23</sup>. A pesar de las diferencias observadas, los estudios consultados ponen de manifiesto una carga de gripe importante en el ámbito pediátrico para los distintos sistemas sanitarios.

Una constante en todas las series ha sido la identificación, entre los hospitalizados a causa de la gripe, de niños con enfermedades crónicas subyacentes consideradas factores de riesgo para gripe grave o complicada, representando una parte importante de los casos, entre el 25 y el 49%<sup>8,13,21,25,26</sup>, el 45% en el presente estudio. Las comorbilidades detectadas fueron las esperables<sup>8,13,27</sup>, destacando asma y enfermedades respiratorias crónicas, seguidas de inmunodepresión, enfermedades neurológicas o neuromusculares, enfermedades cardíacas congénitas y prematuridad.

También estimamos de interés señalar que 77 casos fueron excluidos por considerarse que la infección por el virus de la gripe se adquirió nosocomialmente, dato que refuerza la necesidad de vacunación anual de todo el personal sanitario, para reducir estos eventos.

Un aspecto poco estudiado es la necesidad de apoyo por parte de la UCIP entre los niños hospitalizados a causa de la gripe. En este estudio, el 10% de los hospitalizados precisaron este apoyo, principalmente por fallo respiratorio, una proporción intermedia comparada con las encontradas en estudios efectuados en otros países (5%-19%)<sup>8,13,15,16,21,23</sup>, lo que indica que el curso de la enfermedad puede ser grave. En España, durante la pandemia del 2009 y la primera epidemia posterior a la misma, Hernández-Bou et al.<sup>28</sup> y Launes et al.<sup>26</sup> encontraron porcentajes de hospitalización en UCIP del 17,5% (n=54) y del 14% (n=20) en pacientes menores de 14 años y niños de 6 meses a 18 años de edad, respectivamente. Como en nuestro estudio, también se ha documentado en la literatura que la necesidad de apoyo de la UCIP es mayor en niños con enfermedades crónicas subyacentes, consideradas como factores de riesgo para gripe grave o complicada<sup>8,13,21</sup>. De hecho, el 59% de los hospitalizados en UCIP en el presente trabajo presentaron enfermedades crónicas subyacentes, un porcentaje que fue del 77% en un reciente estudio realizado en 24 UCIP de Alemania (2010-2013)<sup>27</sup>.

A pesar del importante impacto de la gripe en la población infantil en términos de hospitalización, llama la atención que entre los 301 pacientes mayores de 6 meses de edad en los que se conoció el antecedente de vacunación (la vacuna puede ser administrada a partir esa edad) un porcentaje importante de casos (35,2%, n=106) correspondió a niños con condiciones de riesgo para padecer una gripe grave, que no estaban vacunados y en quienes la vacuna estaba indicada. Este resultado, que refuerza otros obtenidos anteriormente en España<sup>8,10,26</sup>, indica que una parte importante del impacto de la gripe en la población infantil española podría ser reducido si se cumplieran las indicaciones actuales de vacunación. Los niños menores de 6 meses de edad representaron otro porcentaje importante de los hospitalizados (20%), lo que refuerza la necesidad de indicar universalmente la vacunación en el embarazo, la cual puede evitar una parte de estas infecciones<sup>29</sup> y ha sido específicamente recomendado por la Organización Mundial de la Salud desde el año 2012, como también recomendar a los padres la adopción de medidas adicionales para evitar la infección en el lactante, tales como vacunar a los convivientes y evitar la exposición del lactante a personas con infección respiratoria o febril<sup>21</sup>.

Este estudio presenta algunas limitaciones y, por tanto, sus resultados deben ser valorados con prudencia. En primer lugar, es retrospectivo, por lo que no contempla las diferencias existentes en la práctica clínica (p. ej., situaciones en las que se hospitaliza), ni diagnóstica (ej. uso de las pruebas virológicas) de los diferentes hospitales. En segundo lugar, la población de los hospitales del estudio podría no ser representativa de la población española, al proceder del ámbito predominantemente urbano y de 6 ciudades determinadas. Por otra parte, las epidemias de gripe pueden variar considerablemente en intensidad en diferentes años, lugares y grupos etarios, etc.<sup>8,19</sup>. En este sentido, este trabajo se realizó durante 2 temporadas gripales (2014-2015 y 2015-2016) de incidencia baja-moderada de gripe<sup>30</sup> y solo durante los meses habituales de epidemia, por lo que podrían haberse perdido algunos casos ocurridos fuera de estos períodos, por lo que los resultados de incidencia deben ser valorados como mínimos.

En conclusión, en España, la gripe sigue siendo la causa de un importante número de hospitalizaciones en población infantil cada año, un porcentaje destacable de casos (más del 50%) se produce en menores de 6 meses y en niños con enfermedades subyacentes para los que están claramente definidas las indicaciones de administración de la vacuna antigripal (a través de las embarazadas en el caso de los menores de 6 meses)<sup>31,32</sup>, y en quienes es evidentemente necesario intensificar las acciones encaminadas a aumentar la cobertura de vacunación.

## Financiación

Estudio financiado por el Instituto de Investigación Sanitaria Biodonostia (San Sebastián, España), en calidad de promotor de dicho proyecto. Código de protocolo: HOSPIGRIP16.

## Conflicto de intereses

Declaran no tener conflicto de intereses: EGPY, GCE, JAF, EGLL, THSP, MJMP, JTRA, JRC, MMH, JJGG, CRGL, DMP.

## Agradecimientos

Los autores del manuscrito expresan su agradecimiento:

A J. Arrizabalaga, director de IIS Biodonostia (promotor del estudio HOSPIGRIP), y a L. Codesido en las tareas de gestión del proyecto de investigación HOSPIGRIP.

A J. Arístegui, director científico, y a E.G. Pérez-Yarza, coordinador nacional, del estudio HOSPIGRIP.

A los investigadores del grupo de estudio HOSPIGRIP.

A L.M. Molinero (Alce Ingeniería, Madrid, España) por el soporte informático y análisis estadístico.

## Anexo 1. Autores del grupo de estudio HOSPIGRIP:

Hospitales e investigadores: HU Basurto, Bilbao (J. Arístegui, E. Garrote, A. Larrauri); HU Donostia, San Sebastián (E.G. Pérez-Yarza, G. Cilla, M. Unsain); HU 12 de Octubre, Madrid (J. Ruiz Contreras, E. García-Ochoa, J.C. Gordillo); HGU Gregorio Marañón, Madrid (T. Hernández Sampelayo, R. Rodríguez, F. González); HU La Paz, Madrid (M.J. Mellado, C. Calvo, A. Méndez, J. Bustamante, D. Salas, C. Lacasta); HU San Carlos, Madrid (J.T. Ramos, M. Illán); HU Germans Trias i Pujol, Badalona (M. Mendez, M. Barjuan); HU Sant Joan de Deu, Barcelona (J.J. García, S. Urraca, M. Caballero, C. Launes); HU Vall d'Hebrón, Barcelona (C. Rodrigo, A. Fàbregas, R. Esmel, A. Antón). HRU de Málaga, Málaga (D. Moreno, A.I. Valdivielso, P. Piñero, B. Carazo).

## Bibliografía

1. Navarro-Marí JM, Palacios del Valle E, Pérez-Ruiz M, De la Rosa M. The impact of influenza viruses on hospitalizations in infants younger than 2 years old during epidemics of respiratory syncytial virus infection. *Clin Microbiol Infect.* 2003;9:959-63.

2. Antonova EN, Rycroft CE, Ambrose CS, Heikkinen T, Principi N. Burden of paediatric influenza in Western Europe: A systematic review. *BMC Public Health*. 2012;12:968.
3. Lafond KE, Nair H, Rasooly MH, Valente F, Booy R, Rahman M, et al., Global Respiratory Hospitalizations—Influenza Proportion Positive (GRIPP) Working Group. Global role and burden of influenza in pediatric respiratory hospitalizations, 1982-2012: A systematic analysis. *PLoS Med*. 2016;13:e1001977.
4. Ruf BR, Knuf M. The burden of seasonal and pandemic influenza in infants and children. *Eur J Pediatr*. 2014;173:265–76.
5. Arostegi-Kareaga N, Montes M, Pérez-Yarza EG, Sardón O, Vicente D, Cilla G. Clinical characteristics of children hospitalized for influenza virus infection. *An Pediatr (Barc)*. 2005;62:5–12.
6. Muñoz FM. Influenza virus infection in infancy and early childhood. *Paediatr Respir Rev*. 2003;4:99–104.
7. Montes M, Vicente D, Pérez-Yarza EG, Cilla G, Pérez-Trallero E. Influenza-related hospitalizations among children aged less than 5 years old in the Basque Country Spain: A 3-year study (July 2001-June 2004). *Vaccine*. 2005;23:4302–6.
8. Rojo JC, Ruiz-Contreras J, Fernández MB, Marín MA, Folgueira L. Influenza-related hospitalizations in children younger than 3 years of age. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25:596–601.
9. Oñate-Vergara E. Características clínicas y epidemiológicas de los niños hospitalizados por infección por virus influenza durante la pandemia del año 2009 en Gipuzkoa. Comparación con la época prepandémica y pospandémica (2004-2012) en Gipuzkoa [tesis doctoral]. Universidad del País Vasco (UPV/EHU). Donostia, julio del 2013.
10. Ortiz-Lana N, Garrote E, Arístegui J, Rementeria J, García-Martínez JA, McCoig C, et al. Estudio prospectivo para estimar la carga de hospitalización y visitas a urgencias de la gripe en población pediátrica en Bilbao (2010-2011). *An Pediatr (Barc)*. 2017;87:299–362.
11. R Core Team. R Foundation for Statistical Computing. A language and environment for statistical computing vienna, Austria 2017 [consultado 14 Abril 2018]. Disponible en: <https://www.R-project.org/>.
12. Instituto Nacional de Estadística. Datos demográficos. [consultado 14 Abril 2018]. Disponible en: [http://www.ine.es/dyns/INEbase/es/categoria.htm?c=Estadistica\\_P&cid=1254735572981](http://www.ine.es/dyns/INEbase/es/categoria.htm?c=Estadistica_P&cid=1254735572981).
13. Coffin SE, Zaoutis TE, Rosenquist AB, Heydon K, Herrera G, Bridges CB, et al. Incidence, complications, and risk factors for prolonged stay in children hospitalized with community-acquired influenza. *Pediatrics*. 2007;119:740–8.
14. Weigl JA, Puppe W, Schmitt HJ. The incidence of influenza-associated hospitalizations in children in Germany. *Epidemiol Infect*. 2002;129:525–33.
15. Silvennoinen H, Peltola V, Vinionpää R, Ruuskanen O, Heikkinen T. Incidence of influenza-related hospitalizations in different age groups of children in Finland: A 16-year study. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30:e24–8.
16. Bennet R, Hamrin J, Wirgart BZ, Östlund MR, Örtqvist Å, Eriksson M. Influenza epidemiology among hospitalized children in Stockholm Sweden 1998-2014. *Vaccine*. 2016;34:3298–302.
17. Schanzer DL, Saboui M, Lee L, Nwosu A, Bancej C. Burden of influenza, respiratory syncytial virus, and other respiratory viruses and the completeness of respiratory viral identification among respiratory inpatients, Canada, 2003-2014. *Influenza Other Respir Viruses*. 2018;12:113–21.
18. Iwane MK, Edwards KM, Szilagyi PG, Walker FJ, Griffin MR, Weinberg GA, et al. New vaccine surveillance network population-based surveillance for hospitalizations associated with respiratory syncytial virus, influenza virus, and parainfluenza viruses among young children. *Pediatrics*. 2004;113:1758–64.
19. Poehling KA, Edwards KM, Griffin MR, Szilagyi PG, Staat MA, Iwane MK, et al. The burden of influenza in young children, 2004-2009. *Pediatrics*. 2013;131:207–16.
20. Bender JM, Ampofo K, Gesteland P, Sheng X, Korgenski K, Raines B, et al. Influenza virus infection in infants less than 3 months of age. *Pediatr Infect Dis J*. 2010;29:6–9.
21. Chaves SS, Perez A, Farley MM, Miller L, Schaffner W, Lindgren ML, et al., Influenza Hospitalization Surveillance Network. The burden of influenza hospitalizations in infants from 2003 to 2012, United States. *Pediatr Infect Dis J*. 2014;33:912–9.
22. Dagan R, Hall CB. Influenza A virus infection imitating bacterial sepsis in early infancy. *Pediatr Infect Dis J*. 1984;3:218–21.
23. Phoehling KA, Edwards KM, Weinberg GA, Szilagyi P, Staat MA, Iwane MK, et al. New Vaccine Surveillance Network. The under recognized burden of influenza in young children. *N Engl J Med*. 2006;355:31–40.
24. Fell DB, Johnson J, Mor Z, Katz MA, Skidmore B, Neuzil KM, et al. Incidence of laboratory-confirmed influenza disease among infants under 6 months of age: A systematic review. *BMJ Open*. 2017;7:e016526.
25. Ampofo K, Gesteland PH, Bender J, Mills M, Daly J, Samore M, et al. Epidemiology, complications, and cost of hospitalization in children with laboratory-confirmed influenza infection. *Pediatrics*. 2006;118:2409–17.
26. Launes C, García-García JJ, Martínez-Planas A, Moraga F, Soldevila N, Astigarraga I, et al., CIBERESP Cases and Controls in Pandemic Influenza Working Group. Clinical features of influenza disease in admitted children during the first postpandemic season and risk factors for hospitalization: a multicentre Spanish experience. *Clin Microbiol Infect*. 2013;19:E157–62.
27. Streng A, Prifert C, Weissbrich B, Liese JG, Bavarian PICU Study Group on Influenza and Other Viral ARI. Continued high incidence of children with severe influenza A(H1N1)pdm09 admitted to paediatric intensive care units in Germany during the first 3 post-pandemic influenza seasons, 2010/11-2012/13. *BMC Infect Dis*. 2015;15:573.
28. Hernández-Bou S, Novell CB, Alins JG, García-García JJ, Infectious Diseases Working Group, Spanish Society of Pediatric Emergencies. Hospitalized children with influenza A H1N1 (2009) infection: A Spanish multicenter study. *Pediatr Emerg Care*. 2013;29:49–52.
29. Madhi SA, Cutland CL, Kuwanda L, Weinberg A, Hugo A, Jones S, et al., Maternal Flu Trial (Matflu) Team. Influenza vaccination of pregnant women and protection of their infants. *N Engl J Med*. 2014;371:918–31.
30. Instituto de Salud Carlos III. 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 [consultado 14 Abril 2018]. Disponible en: <http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/gripe.shtml>.
31. Committee on Infectious Diseases. Recommendations for prevention and control of influenza in children, 2017-2018. *Pediatrics*. 2017;140. pii: e20172550.
32. Comité Asesor de Vacunas de la AEP. Vacunación frente a la gripe estacional en la infancia y la adolescencia. Recomendaciones 2017-2018. AEP [Internet]. Octubre 2017 [consultado 14 Abril 2018]. Disponible en: <http://vacunasaep.org/sites/vacunasaep.org/files/recomendaciones.cav-aep.vacunacion.gripe.2017-18.pdf>.