

Original

Complicaciones neurológicas asociadas a infección por virus Influenza

M.P. DE CASTRO VECINO¹, A.N. FERNÁNDEZ RODRÍGUEZ², I. VALDÉS MONTEJO¹, L.N. GUEVARA CAVIEDES³, S. LÓPEZ INIESTA⁴, C. RODRÍGUEZ FERNÁNDEZ⁵

¹Médico residente de Pediatría, ²Endocrinóloga infantil, ⁴Oncohematóloga infantil, ⁵Neuróloga infantil. Complejo Asistencial Universitario de León. ³Digestivo infantil. Hospital de Terrasa.

RESUMEN

Objetivos. Revisar las complicaciones neurológicas por virus Influenza y las características clínico-epidemiológicas.

Material y métodos. Estudio descriptivo, observacional, retrospectivo mediante revisión de historias clínicas de niños ingresados con complicaciones neurológicas por virus Influenza entre enero de 2013 y febrero de 2019.

Resultados. Se incluyeron 14 pacientes (11 varones), el 85,7% con infección por Influenza A. La mediana de edad fue 2 años (3 meses-11 años). Tenían antecedentes neurológicos 3 (convulsiones febriles). El 64,3% asociaba fiebre, con una duración media de $2,15 \pm 2,3$ días. Los síntomas neurológicos se presentaron el primer día de fiebre en 7 pacientes. La clínica neurológica fue: convulsión (11/14): 8 febriles y 3 afebriles, encefalopatía (1), cefalea (1) y meningismo (1). En cuanto a las convulsiones febriles, la mediana de edad fue de 3 años. Cuatro tenían más de 6 años. En el 75% la convulsión febril se produjo el primer día de fiebre y en 5 recurrieron en 24 horas. Se aisló Influenza A en el 82% de pacientes con convulsiones. Recibieron tratamiento con oseltamivir 6 pacientes. Ninguno ha presentado secuelas.

Conclusiones. En nuestra muestra, el virus más frecuente fue el virus Influenza A, produciendo este la mayoría de las complicaciones a nivel neurológico, especialmente en varones en edad escolar. La complicación más frecuente fue la convulsión, la mayoría convulsiones febriles, aunque hasta

en un 28% se presentó a una edad atípica. Al igual que en otras series, el virus Influenza se puede asociar a complicaciones graves como rombencefalitis. En la mayoría de los pacientes los exámenes complementarios fueron normales.

Palabras clave: Antivirales; Complicaciones neurológicas; Convulsión; Encefalopatía; Gripe; Influenza A; Rombencefalitis; Oseltamivir.

ABSTRACT

Objectives. To review neurological complications due to influenza virus and clinical-epidemiological characteristics.

Material and methods. Descriptive, observational, retrospective study by reviewing clinical records of children admitted with neurological complications due to influenza virus between January 2013-February 2019.

Results. Fourteen patients were included (11 males), 85.7% with infection by Influenza A. Median age was 2 years (3 months-11 years). They had neurological history 3 (febrile seizures). The 64.3% associated fever, with a mean duration of 2.15 ± 2.3 days. Neurological symptoms occurred on the first day of fever in 7 patients. The neurological clinic was: seizure (11/14): 8 febrile and 3 afebrile, encephalopathy (1), headache (1) and meningism (1). As for febrile seizures, the median age was 3 years. Four were older than 6 years old. In 75% the febrile seizure occurred on the first day of fever

Correspondencia: Dra. M^a del Pilar De Castro Vecino. Entrepantalla E. Edificio Virgen Blanca. Complejo Asistencial Universitario de León. Altos de Nava, s/n. 24008 León.
Correo electrónico: pilar.dcastro@gmail.com

© 2021 Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León
Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Reconocimiento-No Comercial de Creative Commons (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/2.5/es/>), la cual permite su uso, distribución y reproducción por cualquier medio para fines no comerciales, siempre que se cite el trabajo original.

and in 5 they recurred within 24 hours. Influenza A was isolated in 82% of patients with seizures. Six patients were treated with oseltamivir. None of them presented sequelae.

Conclusions. In our sample, the most frequent virus was the Influenza A virus, producing most of the neurological complications, especially in school-age males. The most frequent complication was the seizure, mostly febrile seizures; although up to 28% presented at an atypical age. As in other series, the Influenza virus can be associated to serious complications such as rhombencephalitis. In most of the patients, the complementary exams were normal.

Key words: Antivirals; Neurological complications; Seizure; Encephalopathy; Influenza; Influenza A; Rhombencephalitis; Oseltamivir.

INTRODUCCIÓN

La gripe o infección por virus Influenza se caracteriza por su alta contagiosidad y su presentación en forma de epidemias anuales y pandemias ocasionales. Los niños constituyen la principal fuente de propagación del virus en la comunidad⁽¹⁾. Generalmente se trata de una infección autolimitada que cursa de forma banal, pero en ocasiones pueden aparecer complicaciones. Estas suelen ser leves, la mayoría del tracto respiratorio asociadas a sobreinfección bacteriana (otitis media aguda, sinusitis, neumonía)^(2,3), pero también pueden afectar a otros órganos y sistemas, entre los que se incluye el sistema nervioso central (SNC)^(4,5). En algunos estudios se ha observado una tasa de complicaciones a nivel neurológico en torno a 1-4/100.000 personas-año⁽⁶⁾, aunque resulta difícil establecer una cifra exacta, ya que a menudo están infradiagnosticadas. La afectación neurológica varía desde convulsiones febriles hasta encefalopatía severa o encefalitis con estado epiléptico, pudiendo desencadenar secuelas neurológicas o incluso la muerte⁽⁴⁾. La forma de presentación más frecuente suelen ser las convulsiones, generalmente en forma de crisis febriles o exacerbaciones en pacientes epilépticos. Aunque más infrecuentes, se han descrito otras complicaciones neurológicas como los ictus, déficits neurológicos focales, síndrome de Guillain-Barré, encefalomiелitis aguda diseminada o mielitis transversa⁽⁶⁾.

El objetivo de esta revisión es describir las características epidemiológicas de todos los pacientes ingresados por gripe con complicaciones neurológicas en nuestro centro durante los periodos epidémicos comprendidos entre los años 2013 al 2019.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se llevó a cabo un estudio descriptivo, observacional y retrospectivo realizado mediante la revisión de las historias clínicas de los pacientes ingresados en la planta de Pediatría de un hospital de tercer nivel, con el diagnóstico de infección por virus Influenza/gripe entre el 01/01/2013 y el 28/02/2019. Dentro de estos se incluyeron en el estudio aquellos pacientes que habían presentado síntomas a nivel del SNC. Las variables clínico-epidemiológicas analizadas fueron: edad, sexo, antecedentes personales patológicos (neurológicos y no neurológicos), sintomatología clínica (fiebre, síntomas respiratorios, complicaciones en otros órganos y sistemas) y cronología de la aparición de los síntomas neurológicos con respecto al inicio de la fiebre. Se incluyeron también las pruebas complementarias realizadas (analítica sanguínea, serologías, PCR virus respiratorios en aspirado nasofaríngeo, punción lumbar, EEG y pruebas de imagen), tratamiento, evolución y presencia de secuelas durante el seguimiento posterior. Para el análisis estadístico se empleó el programa SPSS versión 22.0.

RESULTADOS

Entre el 1 de enero de 2013 y el 28 de febrero de 2019 ingresaron en Pediatría 112 niños con el diagnóstico de gripe o infección por virus Influenza, con una mediana de edad de 1 año. Entre los pacientes hospitalizados 14 presentaron complicaciones neurológicas (11,6%), 11 varones y 3 mujeres. La mediana de edad de este grupo fue de 3 años (RQ 6,25).

La fiebre se presentó en el 71,4% (10/14), con una duración media respecto al inicio de la clínica neurológica de 17 horas. La cifra máxima de temperatura axilar que se registró fue de 39,5°C. Los síntomas neurológicos se presentaron en 7 pacientes durante el primer día de la fiebre. Del total de pacientes, 6 asociaban clínica catarral con cefalea los días previos y dos presentaron clínica gastrointestinal (uno de ellos con descompensación diabética).

La complicación neurológica más frecuente fue la convulsión (11/14), de las cuales 8 fueron febriles y 3 afebriles. Tres pacientes tenían antecedentes de convulsiones febriles. Entre los pacientes con convulsiones febriles, el 75% fueron varones; cinco pacientes no cumplían criterios de convulsión febril simple, 1 paciente era menor de 6 meses y 4 pacientes mayores de 6 años. La mayoría de las convulsiones fueron generalizadas, siendo en 2 pacientes focales. En un paciente de 8 años se presentó en forma de estatus epiléptico febril, con hipertensión generalizada y desviación de la mirada hacia

TABLA I. RESUMEN CLÍNICA, PRUEBAS COMPLEMENTARIAS Y SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES INCLUIDOS EN EL ESTUDIO.

Paciente	Clínica	PCR exudado nasofaríngeo	Pruebas complementarias	Resultados	Seguimiento
1	Crisis febril	Influenza B	EEG	Brotos paroxísticos de potenciales delta en región parietotemporal bihemisférica	Sí
2	Cefalea, ataxia	Influenza A	PL, RNMC	Bandas oligoclonales. Rombencefalitis	Sí
3	Crisis febril	Influenza A	EEG	Normal	No
4	Crisis febril	Influenza B	EEG	Normal	No
5	Crisis afebril	Influenza A			Sí
6	Cefalea + signos meníngeos	Influenza A	PL	Normal	No
7	Crisis febril	Influenza A + VRS	EEG		Sí
8	Crisis febril	Influenza A	PL, EEG		Sí
9	Crisis afebril	Influenza A	Eco cerebral, EEG		Sí
10	Crisis afebril	Influenza A	EEG	Lentificación de la actividad cerebral	Sí
11	Crisis febril	Influenza A	PL, RNMC, ECO cerebral, TAC, EEG	Angioma venoso en asta occipital derecha	Sí
12	Crisis febril	Influenza A			Sí
13	Estatus epiléptico febril	Influenza A	PL, RNMC, EEG	Túberes corticales y subcorticales	Sí
14	Encefalitis	Influenza A	PL, RNMC, TAC, EEG	Lentificación de la actividad cerebral	Sí

EEG: electroencefalograma; PL: punción lumbar; RNMC: resonancia magnética cerebral; TAC: tomografía axial computarizada.

la derecha de 90 minutos de duración, que cedió tras la administración de fármacos de 2º nivel (ácido valproico 20 mg/kg) con periodo postcrítico posterior. Este paciente estaba en seguimiento por Neuropediatría por crisis febriles desde los 2 años, con pruebas normales hasta el momento. En el 75% de los pacientes la crisis febril se produjo el primer día de la fiebre y en 6 pacientes recurrió en las primeras 24 horas (75%).

Otras complicaciones neurológicas fueron cefalea y ataxia, signos meníngeos y alteración del nivel de la conciencia, presentadas de manera aislada en los pacientes 2, 6 y 14 (Tabla I). En el paciente que debutó con cefalea y ataxia se confirmó el diagnóstico de rombencefalitis. Se hizo analítica de sangre en todos los pacientes excepto uno. En tres niños se observó discreta elevación de reactantes de fase aguda, con aumento de proteína C reactiva (PCR) (por encima de 10 mg/L), y aumento de procalcitonina (PCT) por encima de 0,5 ng/dl en dos pacientes. Se realizó punción lumbar a 6 pacientes, siendo normal en todas ellas, salvo en el paciente

TABLA II. RESULTADOS DE LABORATORIO.

Leucocitos (/mm ³) mediana (RQ)	10.500 (5.700)
PCR (mg/dl) (mediana; mín.-máx.)	6,9; 1-40,2
PCT (ng/dl)	0,27; 0,14-1,7
LCR (n= 6)	
• Leucocitosis (% máx.)	43
• Proteínas (mg/dl) (mediana; mín.-máx.)	10,5; 9-36
• Glucosa (mg/dl) (mediana; mín.-máx.)	88; 56-115

RQ: rango intercuartílico, PCR: proteína C reactiva, PCT: procalcitonina, LCR: líquido cefalorraquídeo.

que presentó clínica de rombencefalitis, en el que se observó discreta celularidad con predominio de mononucleares y bandas oligoclonales con resultado de patrón compatible con inflamación sistémica. Los resultados de laboratorio se muestran en la Tabla II.

En cuanto a las pruebas de imagen, se le realizó tomografía axial computarizada (TAC) a 2 pacientes (ambos con resultado normal) y resonancia magnética (RMN) cerebral a 4, con hallazgos patológicos en 3 de ellos. En el paciente con clínica de cefalea y ataxia se encontraron hallazgos compatibles con rombencefalitis (aumento de intensidad en T2 a nivel de la protuberancia con extensión hacia pedúnculos cerebelosos medios). En otro paciente con clínica de convulsión febril se evidenció un angioma venoso como hallazgo incidental, que no se evidenció en RNM de control en el seguimiento. El último caso con RMN cerebral patológica se trataba del paciente que se presentó con clínica de estatus epiléptico, y como hallazgo en la prueba de imagen se evidenció la presencia de túberos corticales y subcorticales. Se realizó EEG a 10/14 niños, evidenciándose alteraciones en 3 de ellos. Dos presentaban lentificación de la actividad cerebral y uno brotes paroxísticos de potenciales delta en región parietotemporal bihemisférica y generalizados que aumentaban con hiperventilación. Los pacientes con alteraciones electroencefalográficas tenían antecedentes de convulsiones febriles previas o habían presentado más de una crisis durante este episodio.

La confirmación etiológica se realizó mediante determinación de PCR en muestras de exudado nasofaríngeo. En el 85,7% de los casos se trató del serotipo de virus Influenza A, siendo el resto Influenza B. En uno de los casos se constató coinfección con virus respiratorio sincitial (VRS).

En relación al tratamiento, tres pacientes recibieron antibiótico por coinfecciones bacterianas por presentar dos de ellos otitis media aguda (OMA) y uno sospecha de sepsis con cultivos negativos y uno aciclovir hasta descartar encefalitis por virus Herpes. Dos pacientes precisaron tratamiento antiepiléptico con levetiracetam de mantenimiento, uno por crisis febriles de repetición y el otro paciente tras debut como estatus epiléptico, que se les pudo retirar en el seguimiento. El 40% (6/14) recibió tratamiento antiviral con oseltamivir.

En 11/14 pacientes se realizó seguimiento en consultas de Neurología Pediátrica. El paciente con diagnóstico de túberos corticales y subcorticales no presentó nuevas convulsiones, está pendiente de estudio genético de CET (TSC1 y 2). Al paciente con rombencefalitis se le realizó RNM de control con resolución de la afectación del tronco del encéfalo. En el momento del alta hospitalaria ningún paciente tenía secuelas neurológicas.

DISCUSIÓN

Desde la pandemia de gripe H1N1 de 2009 se ha observado un aumento de la incidencia de complicaciones neuro-

lógicas más graves en los niños⁽²⁾. En nuestro medio, durante el periodo epidémico comprendido entre enero de 2013 y febrero de 2019, el 12,5% de pacientes ingresados por gripe tuvieron complicaciones neurológicas.

Al igual que en otras series, la mayoría fueron varones con una mediana de edad de 3 años^(1,6).

Se ha observado que aquellos pacientes con antecedentes neurológicos y con patología neuromuscular presentan un mayor riesgo de complicaciones neurológicas secundarias a la infección por virus Influenza^(2,5). Las complicaciones neurológicas pueden presentarse al principio de la infección o al final de la misma⁽⁷⁾. En nuestro estudio, el 21% de pacientes tenía antecedente neurológico previo, principalmente convulsiones febriles.

Al igual que en otras series, nos encontramos con que la manifestación neurológica más frecuente asociada a infección por virus Influenza son las crisis febriles⁽⁸⁾. Según algunos estudios, estas se producen en aproximadamente uno de cada cinco lactantes y niños pequeños hospitalizados con gripe⁽⁹⁾. Hay estudios que indican que el virus de la gripe causa convulsiones directamente⁽¹⁰⁾. En nuestro estudio, el 78,5% de pacientes presentó convulsiones, dentro de las cuales se pudo constatar fiebre en la mayoría de ellas, presentándose en las primeras 24 horas de la fiebre; esto concuerda con la mayoría de los datos disponibles que informan de un intervalo inferior a 48 horas entre la aparición de la fiebre y el desarrollo de los eventos neurológicos⁽¹¹⁾. Aunque entre los 6 meses y los 5 años la incidencia de convulsiones febriles es mayor, cabe destacar que en nuestro estudio observamos convulsiones febriles en edad atípica hasta en un 28%. Además suele ser frecuente la recurrencia de las crisis dentro del mismo episodio febril⁽⁹⁾. En nuestra serie, casi en la mitad de los casos, recurrieron en las primeras 24 horas del inicio de la fiebre. Respecto a la semiología, aunque las crisis parciales se pueden relacionar con esta infección, en nuestra revisión la mayoría de los pacientes presentaron convulsiones generalizadas⁽¹²⁾.

El virus Influenza A se puede asociar a otras complicaciones graves, aunque más infrecuentes, como rombencefalitis, estatus epiléptico, mielitis transversa y síndrome de Guillain-Barré^(8,13). En estudios recientes realizados sobre población pediátrica hospitalizada en Japón y Estados Unidos se ha observado un incremento de la encefalopatía causada por el virus Influenza^(3,14), incluso se ha informado de que los niños tienen una mayor incidencia de encefalitis relacionada con la gripe que los adultos⁽¹⁵⁾. Kasai y cols. identificaron 217 casos de encefalitis/encefalopatía asociada a la gripe diagnosticados clínicamente, siendo la gran mayoría de los casos niños menores de 5 años⁽¹⁵⁾.

Las pruebas de neuroimagen pueden ayudar a confirmar el diagnóstico, evaluar la gravedad del estado clínico y orientar las decisiones relativas al tratamiento. En nuestro estudio, al igual que lo descrito en otras revisiones^(14,15), en la mayoría de los pacientes fueron normales. Los hallazgos analíticos que nos encontramos en los pacientes con infección por el virus Influenza, al igual que otras infecciones virales, son valores de PCR y PCT discretamente elevados y resultados en líquido cefalorraquídeo (LCR) normales o discreta pleocitosis⁽¹⁶⁾.

Respecto al agente etiológico, el serotipo más frecuente que se confirmó fue el virus Influenza A, siendo este el serotipo más prevalente que se ha relacionado en otros estudios con complicaciones neurológicas asociadas a la gripe, tanto en España como en Estados Unidos⁽³⁾.

La gripe constituye una de las principales infecciones respiratorias agudas que predomina en la edad pediátrica, siendo muchas veces indistinguible de otros agentes virales desde el punto de vista clínico, por lo que no es infrecuente detectar en estos pacientes coinfecciones con otros virus respiratorios⁽¹⁷⁾ como el VRS, ya que ambos circulan epidémicamente en el mismo periodo de tiempo⁽¹⁸⁾. Las cifras de coinfecciones VRS e Influenza varían entre las distintas series⁽¹⁹⁾. En nuestro caso solo un paciente presentó dicha coinfección.

En relación con las coinfecciones bacterianas, el *S. pneumoniae* es la coinfección bacteriana más frecuente; sin embargo, tanto el *S. aureus* como otras coinfecciones bacterianas son también bastante comunes⁽²⁰⁾.

El tratamiento se basa en medidas de apoyo y el uso de antivirales (oseltamivir) de forma precoz en niños con gripe confirmada o sospechada, que son hospitalizados con un proceso respiratorio grave, complicado o progresivo, sobre todo si presentan factores de riesgo⁽²¹⁾. En nuestra serie, el 35% de los pacientes recibieron tratamiento con oseltamivir, siguiendo dichos criterios.

Entre las variables analizadas no se recogió el antecedente de vacunación antigripal; no obstante, la mayoría de los pacientes analizados en nuestra serie no habían recibido vacuna antigripal al no estar incluidos dentro de los grupos de riesgo según las recomendaciones actuales^(12,20).

A pesar del aumento de incidencia de complicaciones neurológicas relacionadas con infección por virus Influenza durante los últimos años, la evolución ha sido favorable en todos los niños de nuestra serie, incluyendo aquellos con complicaciones más graves.

Nuestro estudio presenta varias limitaciones. En primer lugar, se trata de un estudio de un solo centro y la recogida de datos fue retrospectiva. Analizamos un número pequeño

de niños; además, no se realizaron investigaciones de laboratorio y radiológicas en todos los pacientes.

CONCLUSIÓN

Hasta un 12% de los niños hospitalizados por gripe en nuestro medio presentan complicaciones neurológicas. En la mayoría de los casos se trata de niños sanos, aunque en una cuarta parte de los mismos existen antecedentes neurológicos previos. En nuestra serie se ha objetivado un aumento en la frecuencia de casos a edades atípicas y una alta tasa de recurrencia en las primeras 24 horas. Aunque con menos frecuencia, la infección por virus Influenza se asocia a otros problemas neurológicos potencialmente más graves y de peor pronóstico como la rombencefalitis, síndrome de Guillain-Barré... Las pruebas complementarias muestran resultados normales o inespecíficos en la mayoría de los casos. El serotipo más frecuentemente relacionado con complicaciones neurológicas en niños es el virus Influenza A.

La vacunación antigripal constituye una herramienta de prevención esencial en pacientes pertenecientes a grupos de riesgo aunque la recomendación debería ser más extensa ya que la mayoría de los niños con complicaciones secundarias a la infección no presentan antecedentes personales relevantes. El tratamiento con antivirales se debe recomendar a los pacientes hospitalizados con gripe y enfermedad grave en las primeras 24-48 horas de la enfermedad, con el objetivo de disminuir el riesgo de complicaciones secundarias al virus, por lo que habría que tenerlo en consideración ante los niños que cumplan las indicaciones de su administración. La evolución en la gran mayoría de los pacientes es favorable, aunque es preciso un seguimiento neurológico especialmente en aquellos casos más graves.

BIBLIOGRAFÍA

1. Van Esso Arbolave DL, Estabanell Buxó A, Fernández García I, Pérez Cifuentes M, Besora Anglerill R, Casanovas Gordó JM, et al. Aspectos clínico-epidemiológicos de la infección por virus de la gripe A en menores de 7 años en atención primaria. *An Pediatr (Barc)*. 2006; 65: 211-8.
2. Newland JG, Laurich VM, Rosenquist AW, Heydon K, Licht DJ, Keren R, et al. Neurologic complications in children hospitalized with influenza: Characteristics, incidence, and risk factors. *J Pediatr*. 2007; 150: 306-10.
3. De la Flor J, Aguirrezabalaga R, Ayala S, Bernárdez G, Cabrera C, Coronel C, et al. Gripe. *Pediatr Integral*. 2018; XXII: 236-43

4. Arístegui Fernández J. Gripe en Pediatría. *Pediatr Integral*. 2015; XIX: 694-701.
5. Ekstrand JJ. Neurologic complications of influenza. *Semin Pediatr Neurol*. 2012; 19: 96-100.
6. Hjalmarsson A, Blomqvist P, Brytting M, Linde A, Sköldenberg B. Encephalitis after influenza in Sweden 1987-1998: a rare complication of a common infection. *Eur Neurol*. 2009; 61: 289-94.
7. Paksu MS, Aslan K, Kendirli T, Akyildiz BN, Yener N, Yildizdas RD, et al. Neuroinfluenza: evaluation of seasonal influenza associated severe neurological complications in children (a multicenter study). *Childs Nerv Syst*. 2018; 34: 335-47.
8. Toovey S. Influenza-associated central nervous system dysfunction: a literature review. *Travel Med Infect Dis*. 2008; 6: 114-24.
9. Surana P, Tang S, McDougall M, Tong CYW, Menson E, Lim M. Neurological complications of pandemic influenza A H1N1 2009 infection: European case series and review. *Eur J Pediatr*. 2011; 170: 1007-15.
10. Chiu SS, Tse CY, Lau YL, Peiris M. Influenza A infection is an important cause of febrile seizures. *Pediatrics*. 2001; 108: E63.
11. Mastrolia MV, Rubino C, Resti M, Trapani S, Galli L. Characteristics and outcome of influenza-associated encephalopathy/encephalitis among children in a tertiary pediatric hospital in Italy, 2017-2019. *BMC Infect Dis*. 2019; 19: 1012.
12. Quach C, Piché-Walker L, Platt R, Moore D. Risk factors associated with severe influenza infections in childhood: implication for vaccine strategy. *Pediatrics*. 2003; 112(3 Pt 1): e197-201.
13. Okabe N, Yamashita K, Taniguchi K, Inouye S. Influenza surveillance system of Japan and acute encephalitis and encephalopathy in the influenza season. *Pediatr Integral*. 2000; 42: 187-91.
14. Kasai T, Togashi T, Morishima T. Encephalopathy associated with influenza epidemics. *Lancet*. 2000; 355: 1558-9.
15. Kwong KL, Lam SY, Que TL, Wong SN. Influenza A and febrile seizures in childhood. *Pediatr Neurol*. 2006; 35: 395-9.
16. Ingram PR, Inglis T, Moxon D, Speers D. Procalcitonin and C-reactive protein in severe 2009 H1N1 influenza infection. *Intensive Care Med*. 2010; 36: 528-32.
17. Klein EY, Monteforte B, Gupta A, Jiang W, May L, Hsieh Y-H, et al. The frequency of influenza and bacterial coinfection: a systematic review and meta-analysis. *Influenza Other Respir Viruses*. 2016; 10: 394-403.
18. Prerna A, Lim JYX, Tan NWH, Isa MS, Oh HM-L, Yassin N, et al. Neurology of the H1N1 pandemic in Singapore: a nationwide case series of children and adults. *J Neurovirol*. 2015; 21: 491-9.
19. Reina J, López C, Morales C, Busquets M. Análisis de las coinfecciones detectadas entre los virus gripales A y B y otros virus respiratorios, 2012-2013. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2014; 32: 693-5.
20. Tagarro A, Cruz-Cañete M, Otheo E, Launes C, Couceiro JA, Pérez C, et al. Oseltamivir para el tratamiento de la gripe en niños y adolescentes. *An Pediatr (Barc)*. 2019; 90: 317.e1-e8.
21. Malosh RE, Martin ET, Heikkinen T, Brooks WA, Whitley RJ, Monto AS. Efficacy and safety of oseltamivir in children: systematic review and individual patient data meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Infect Dis*. 2018; 66: 1492-500.