

Original

Impacto de la gripe durante el periodo epidémico en un hospital de tercer nivel

M.C. CASTRO REY¹, L. FRAILE GARCÍA¹, M.N. SÁNCHEZ SIERRA¹, S. GONZÁLEZ URIBELARREA¹,
F.J. VILLAGÓMEZ HIDALGO¹, P. JUSTO VAQUERO¹, S. ROJO RELLO², J. CARRANZA FERRER¹

¹Servicio de Pediatría, ²Servicio de Microbiología. Hospital Clínico Universitario de Valladolid (HCUV).

RESUMEN

Introducción. La gripe es una infección del tracto respiratorio producida por virus de la familia orthomyxoviridae, cuyos géneros más importantes son el Influenza virus A y el Influenza virus B, que afecta a una gran parte de la población pediátrica en los meses de invierno. En niños sanos, su curso suele ser benigno y de corta duración, aunque existen numerosas complicaciones que pueden llegar a evidenciarse. Los test rápidos diagnósticos disponibles tienen una baja sensibilidad, por lo que su uso es poco rentable. El único tratamiento que existe es el oseltamivir, con ciertas limitaciones en su aplicación.

Población y métodos. Estudio descriptivo retrospectivo de los pacientes diagnosticados en Urgencias Pediátricas de infecciones por el virus de la gripe mediante estudios microbiológicos en muestras respiratorias en el periodo comprendido entre octubre de 2017 y mayo de 2018. El objetivo principal del estudio consiste en describir las características clínicas y epidemiológicas del brote anual de gripe en los pacientes atendidos en el Servicio de Urgencias Pediátricas del Hospital Clínico Universitario de Valladolid, así como realizar un análisis acerca del manejo de los mismos y los posibles cambios de mejora.

Resultados. Serie de 149 casos. La edad media fue de 47 meses. Se observó un brote inicial de Gripe B, posteriormente igualándose con Gripe A. Las coinfecciones con otros microorganismos se documentaron en el 37,58% de los

pacientes. Desarrollaron complicaciones relacionadas con la infección el 24,8%. Nueve pacientes precisaron ingreso hospitalario, con una media de 6,4 días de estancia. Todos los casos evolucionaron satisfactoriamente.

Conclusiones. La gripe es una infección con un gran impacto sanitario en la población en general. En edad pediátrica produce cuadros de fiebre prolongada, pudiendo ocasionar la realización de pruebas diagnósticas innecesarias. La existencia de un test diagnóstico rápido y sensible, *point of care*, disponible en Urgencias podría, sin duda, minimizar el empleo de pruebas diagnósticas innecesarias.

Palabras clave: Gripe; Oseltamivir; Prevención; Pruebas microbiológicas; Vacunación.

ABSTRACT

Introduction. The flu is a respiratory track infection caused by a virus of the family orthomyxoviridae, whose most important types are Influenza A virus and Influenza B virus, which affect a large part of the pediatric population in the winter months. Its course is generally benign and of short duration in healthy children, although numerous complications exist that can become evident. The available rapid diagnostic tests have low sensitivity, so that their use is not very profitable. The only treatment that exists is oseltamivir with some limitations regarding its application.

Correspondencia: Margarita del Carmen Castro Rey. Servicio de Pediatría. Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Av. Ramón y Cajal, 4. 47002 Valladolid.
Correo electrónico: margaritacastrorey@hotmail.com

© 2019 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.

Population and methods. A retrospective descriptive study of the patients diagnosed in Pediatric Emergency Department of infections due to the flu virus by microbiological studies in respiratory samples in the period between October 2017 to May 2018. The principal objective of the study consists of describing the clinical and epidemiological characteristics of the annual outbreak of flu in patients seen in the Pediatric Emergency Department of the Hospital Clínico Universitario de Valladolid, and of conducting an analysis on their management and the possible changes of improvement.

Results. Based on a series of 149 cases, with mean age 47 months. An initial outbreak of Type B Flu, which subsequently became equal to type A Flu, was observed. Coinfections with other microorganisms were documented in 37.58% of the patients. 24.8% developed complications related with the infection. Nine patients required hospital admission, with a mean stay of 6.4 days. All the cases evolved satisfactorily.

Conclusions. The flu is an infection having an important health care impact in the population in general. In the pediatric age, it produces pictures of prolonged fever, and can lead to unnecessary tests. The existence of a rapid and simple test, point of care, available in the Emergency Department, could, undoubtedly, minimize the use of unnecessary diagnostic tests.

Key words: Flu; Oseltamivir; Prevention; Microbiology tests; Vaccination.

INTRODUCCIÓN

La infección por el virus de la gripe es una de las principales causas de ingreso hospitalario en los meses de otoño-invierno, en los servicios de Pediatría a nivel nacional. De curso generalmente benigno y autolimitado, se puede observar cómo hasta un 30% de los niños desarrollan complicaciones derivadas de la enfermedad⁽¹⁻²⁾.

Los Servicios de Urgencias Pediátricas atienden cada año un elevado número de pacientes con síntomas de gripe, lo que pone de manifiesto el importante impacto socioeconómico que la propia enfermedad conlleva. Resulta vital conocer bien las características clínicas de la enfermedad, disponer de test diagnósticos rápidos y consensuar un adecuado manejo y tratamiento de esta patología⁽³⁾. Es esencial ofrecer una correcta información a los familiares acerca de qué medidas tomar para prevenir el contagio de la infección, y cómo poder detectar las complicaciones en caso de que estas aparezcan⁽⁴⁾.

El objetivo de esta publicación es, por un lado, describir las características clínicas y epidemiológicas del brote anual

de gripe, comprendido entre octubre de 2017 y abril de 2018, en el Servicio de Urgencias Pediátricas del Hospital Clínico Universitario de Valladolid; y, por otro lado, conocer cómo ha sido el manejo de estos pacientes y como podrían plantearse estrategias de mejora de cara al próximo año.

El Servicio de Urgencias Pediátricas del Hospital Clínico Universitario de Valladolid atiende al año aproximadamente unas 21.500 visitas, con una media de 80 pacientes diarios en los meses de otoño-invierno.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se llevó a cabo un estudio descriptivo retrospectivo de todos los casos de gripe, con confirmación microbiológica mediante recogida de muestras de tracto respiratorio superior (lavado nasofaríngeo en los menores de 2 años o bien frotis faringoamigdalario en los mayores de 2 años), detectados en el Servicio de Urgencias de Pediatría. Se definió como criterio de inclusión todos los pacientes menores de 14 años, valorados en el Servicio de Urgencias Pediátricas, cuya recogida de muestra para estudio microbiológico fue añadida en el libro de registro de pruebas complementarias disponible en este servicio. Los criterios principales para realizar esta determinación fueron: la presencia de un cuadro clínico compatible con gripe en el menor de 3 años, un número elevado de horas de fiebre independientemente de la edad del paciente, una afectación aparente del estado general y la sospecha de una infección bacteriana concomitante. No existieron criterios de exclusión.

Se realizó una búsqueda de todos los informes de atención sanitaria en el Servicio de Urgencias Pediátricas, el día de la recogida de la muestra para estudio, de donde se extrajeron los datos. Posteriormente se realizaron llamadas telefónicas a todos los familiares de los pacientes registrados para preguntarles acerca del estado de vacunación frente a la gripe del menor afecto.

Las variables estudiadas en cada paciente fueron las siguientes: edad en meses, sexo (% de varones y % de mujeres), horas de fiebre en la primera visita a Urgencias, temperatura máxima registrada en el momento de la primera visita, sintomatología del cuadro en base a si lo presentan o no (% de síntomas respiratorios, digestivos, odinofagia, cefalea, malestar y mialgias), número de consultas médicas previas a la recogida del test, número total de consultas tras la confirmación microbiológica de gripe, subtipo de gripe detectado (% de gripe A variedad H1N1, % de gripe A variedad H3, % de gripe A variedad H1+H3, % de gripe B y % de gripe AB), otros microorganismos hallados como coinfección

(% de los diferentes microorganismos detectados), otras pruebas complementarias realizadas (% de analíticas sanguíneas y % de radiografías de tórax), patología de base del paciente (% sí o % no), correcto estado del calendario vacunal (% sí o % no), vacunación adicional frente a la gripe (% sí o % no), tratamiento recibido para el cuadro (% tratamiento sintomático, % tratamiento antibiótico, % tratamiento antiviral) la presencia o no de complicaciones observadas (% de otitis media aguda, % de complicaciones respiratorias, % de complicaciones neurológicas, % de pacientes con miopatía y un % de complicaciones desconocidas) y número de pacientes que precisaron ingreso hospitalario.

Se realizó un análisis estadístico con el paquete informático Office 365, Microsoft Excel 2016, que nos permitió relacionar las variables a estudio. En todas las fases del trabajo se ha mantenido confidencialidad acerca de la información clínica de los pacientes, siendo aprobado y valorado previamente por parte del Comité Ético para la Investigación de nuestro hospital.

RESULTADOS

Durante el periodo comprendido entre octubre de 2017 y abril de 2018 se registraron en nuestro Servicio de Urgencias Pediátricas 223 muestras de vía aérea superior, recogidas mediante lavado nasofaríngeo en los menores de 2 años y mediante frotis faringoamigdalares en los mayores de 2 años, para estudio microbiológico (técnica de reacción en cadena de la polimerasa [PCR] para virus respiratorios). De todas ellas, 149 fueron positivas para virus de la gripe, lo que supone un 66,8% de las muestras procesadas en dicho periodo.

De los 149 casos estudiados, 81 fueron varones (54,36%). La mediana de edad de los pacientes fue de 47 meses [IQR 24-72]. El 16,11% (un total de 24 pacientes) padecía alguna patología crónica de base. Con una mediana de 24 horas de fiebre [IQR 13-120] y una mediana de temperatura máxima en la primera consulta de 39,1°C [IQR 38,7-39,7]. Las características principales de los participantes se exponen detalladas en la tabla I.

De la sintomatología observada destacó la presencia de síntomas respiratorios en un 84,56% de los pacientes (126 casos), seguido de sintomatología digestiva (náuseas, vómitos, abdominalgia, diarrea...) en un 53,02% (79 pacientes), malestar generalizado en un 32,22% (48 pacientes) y odinofagia en un 29,53% (44 pacientes). Otros síntomas fueron menos frecuentes, tales como, cefalea (16,11%), mialgias (12,1%) y lesiones cutáneas (1,3%).

TABLA I. CARACTERÍSTICAS DE LA SERIE: VARIABLES CUALITATIVAS.

	Número	(%)
Sexo masculino	81	54,36
Patología crónica	24	16,11
Sin calendario vacunal al día	5	3,35
Vacunación gripe	6	4,02

El número de pacientes que había consultado previamente a la realización de la prueba microbiológica en el Servicio de Urgencias fue de un total de 47 (31,54%), con una mediana de número consultas en relación con el mismo cuadro clínico de 1 consultas [IQR 1-2], siendo el principal criterio para determinar la recogida de la muestra microbiológica todas aquellas situaciones en las que una positividad de la misma nos aportase información relevante que condicionase modificase el manejo del paciente. No se realizó test rápido de confirmación de gripe en la mayoría de los casos, debido al acceso diario a técnicas moleculares (PCR) para virus de la gripe y otros virus respiratorios en época epidémica, cuya sensibilidad y especificidad son mayores. Reconsultaron tras el diagnóstico confirmado de infección por el virus de la gripe 27 pacientes (18,12%) en relación con el mismo proceso clínico.

Respecto a los géneros causantes de la enfermedad, el 43,62% (n= 65) correspondió al Influenza virus B, el 49,66% (n= 74) al Influenza virus A, siendo la variedad H1 la más frecuente (50%) seguida de la variedad H3 (47,3%) y por último la variedad H1 + H3, observada en el 2,7%. Se constató coinfección por Influenza virus B e Influenza virus A en 10 pacientes (6,71%). De todos los pacientes estudiados, tan solo el 62,42% (un total de 93 pacientes) no presentaron coinfecciones por otros microorganismos, las cuales se recogen en la figura 1.

En 36 pacientes (24,2%) se llevaron a cabo pruebas complementarias. En 4 pacientes se encontraron consolidaciones en la radiografía de tórax. Los resultados obtenidos en la analítica sanguínea están reflejados en la tabla II.

De todos los pacientes con indicación específica de vacunación frente a la infección (fibróticos quísticos, cardiopatas, inmunodeprimidos, niños con otitis media aguda de repetición, prematuros, epilépticos farmacorresistentes...), que suponían un total de 24 pacientes (16,11%), tan solo 6 de ellos (un 25%) fueron vacunados de la gripe ese mismo año. En cuanto a la evidencia de la inmunización activa incluida en el calendario vacunal del paciente pediátrico, el 96,64% del total de los pacientes refirió tener el calendario vacunal al

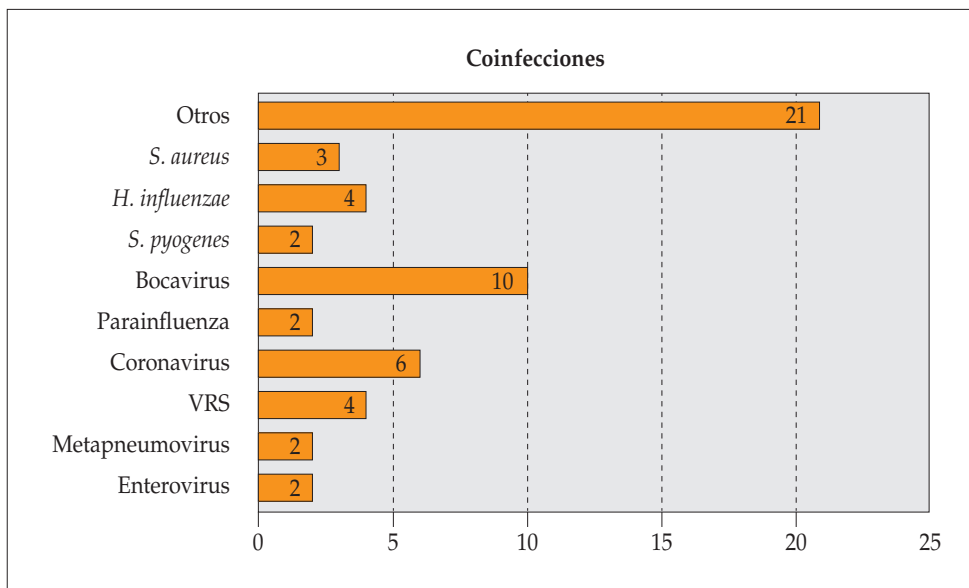


Figura 1. Coinfecciones detectadas en muestras respiratorias.

TABLA II. RESULTADOS ANALÍTICOS EVIDENCIADOS.

	Número	%
Analítica sanguínea	30	20,13
Leucocitos > 10.000/mm ³	9	30
Fórmula leucocitaria		
• Neutrofilia	8	26,66
• Neutropenia	1	3,33
• Linfocitosis	11	36,67
• No alteración	8	26,66
• Muestra hemolizada	2	6,67
Proteína C reactiva		
• < 20 mg/L	19	63,33
• 20-50 mg/L	7	23,33
• 50-100 mg/L	1	3,33
• > 100 mg/L	3	10

día en el momento de la valoración en Urgencias. Del 3,35% restante, 2 pacientes tenían pendiente su actualización tras procesos infecciosos en el momento de su administración, y otros 3 eran partidarios de la no vacunación en el menor.

Respecto a las medidas terapéuticas, el 73,83% recibió tratamiento sintomático con antitérmicos, medidas físicas y de confort. Treinta y ocho pacientes recibieron tratamiento antibiótico, de los cuales 15 (un 39,47%) lo habían iniciado previamente por indicación de otro sanitario previo a la atención en Urgencias (su pediatra, médico de guardia en

el centro de atención continuada, etc.). Tan solo un paciente recibió tratamiento antiviral con aciclovir intravenoso ante la sospecha clínica de meningo-encefalitis asociada, hasta el resultado de los cultivos liquorales. No se administró tratamiento con oseltamivir en ningún paciente.

Se diagnosticaron complicaciones asociadas a la infección por el virus de la gripe en el momento de la valoración en el Servicio de Urgencias en un 24,83% de los pacientes (un total de 37 pacientes). Las más frecuentes fueron la otitis media aguda, en 13 pacientes, y la neumonía asociada en otros 13 pacientes. Otras fueron las crisis epilépticas febriles (en 5 pacientes), la miositis (en 2 pacientes), la urticaria aguda (en 2 pacientes) y la presencia de síndrome hemolítico urémico (en 1 paciente).

Nueve pacientes precisaron ingreso la planta de hospitalización del Servicio de Pediatría por una estancia superior a las 24 horas. Los principales motivos de ingreso fueron: la afectación grave del estado general, la duración prolongada de los días de fiebre y alguna de las complicaciones citadas anteriormente. La mediana de días de ingreso fue de 5 días. Un caso precisó ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP) tras desarrollar un síndrome hemolítico urémico, con una estancia de 21 días de ingreso. No hubo éxitos.

DISCUSIÓN

La gripe es una infección muy frecuente en edad pediátrica, pudiendo afectar hasta un 50-60% de los niños en época

epidémica. A pesar de la gran información que existe acerca de esta patología, continúa siendo una enfermedad frecuentemente infradiagnósticada, debido a su habitual confusión con otras viriasis⁽⁵⁾. El virus de la gripe, que pertenece a la familia de los *Orthomyxoviridae*, es un virus de ARN cuya replicación produce cambios antigénicos de manera constante. Este hecho dificulta nuestra inmunización, ya que cada año el subtipo circulante varía, y como consecuencia se han sucedido distintas pandemias por este microorganismo a lo largo de la historia de la humanidad⁽⁶⁾. Su principal mecanismo de transmisión es a través de la inhalación de gotas respiratorias que contienen el virus, aunque también puede transmitirse a través de fómites, siendo esta vía menos común. Los niños constituyen, dentro del ser humano, el principal transmisor de la enfermedad, por lo que es necesario intensificar en ellos las medidas de diagnóstico precoz y prevención. El impacto socioeconómico que produce cada año es enorme, no solo a nivel sanitario, sino también de absentismo escolar, así como del uso de tratamientos antibióticos innecesarios⁽⁷⁾.

En nuestro estudio ponemos de manifiesto la repercusión y la carga asistencial que la gripe ha supuesto en el Servicio de Urgencias Pediátricas en los meses de otoño-invierno, siendo valorados en este periodo un total de 8.505 pacientes con un cuadro compatible con un síndrome gripal. Aunque la clínica de presentación es amplia e indistinguible de otras viriasis, disponer de test rápidos y fiables que permitan el diagnóstico precoz evitaría la realización de pruebas complementarias y la prescripción de tratamientos innecesarios. Es necesario individualizar la realización de dichas pruebas, reservándolas para aquellos casos en los que un resultado positivo modifique nuestra manera de actuación. Por ello, de todos los pacientes con sintomatología compatible con un cuadro gripal valorados en el periodo a estudio (un total de 8.505), solo tuvieron indicación de recogida de la muestra microbiológica 149 pacientes (1,75%).

Actualmente existen técnicas microbiológicas disponibles en los Centros de Salud y en algunos hospitales donde el Servicio de Microbiología presenta una menor disponibilidad, que permiten detectar el virus de la gripe en menos de 15 minutos por inmunocromatografía. El principal problema de estos test subyace en su baja sensibilidad, la cual oscila entre un 60-70% en caso del virus Influenza A y un 50-80% para el virus Influenza B, debido a que se trata de un prueba operador-dependiente y la realización de una inadecuada recogida de la muestra puede variar el resultado. Se han creado nuevos test diagnóstico rápido (TDR) que se basan en técnicas de identificación molecular mediante la amplificación de ácidos nucleicos, a través de un sistema enzimático que permite identificar en una muestra recogida

mediante frotis nasal la presencia de material genético del virus de la gripe, y cuya sensibilidad y especificidad son cercanas a las de las técnicas de reacción de la cadena de la polimerasa o PCR^(8,9).

El tratamiento de la infección por el virus de la gripe es principalmente sintomático, con analgésicos y antitérmicos que reduzcan los síntomas. Debe evitarse el uso de ácido acetil salicílico, ya que puede desencadenar el síndrome de Reye, un cuadro de encefalopatía aguda, daño hepático y manifestaciones sistémicas que puede ocasionar la muerte del paciente en un corto periodo de tiempo. Otros tratamientos han comenzado a utilizarse en edad pediátrica, como son los inhibidores de la neuraminidasa, destacando entre ellos el oseltamivir^(10,11). Su administración en las primeras 48-72 horas del inicio del cuadro clínico reduce de manera significativa los síntomas, así como en pacientes con riesgo asociado, disminuye las posibles complicaciones derivadas de la infección. El uso del oseltamivir está validado en mayores de 1 mes de vida, se administra por vía oral a una dosis de 4 mg/kg/día repartida en dos tomas, durante 5 días. Aunque la experiencia en nuestro centro es todavía limitada⁽¹²⁾.

En cuanto a la prevención de la enfermedad, es necesario recalcar la importancia de la vacunación previa al inicio de la época epidémica. En nuestro estudio hemos comprobado que son muy pocos los pacientes que lo hacen. La composición de la vacuna varía de manera anual, en función de los subtipos circulantes a nivel mundial. Se han desarrollado nuevas vacunas inactivadas tetravalentes que permiten administrarse desde los 6 meses de vida. Este año 2018-2019, la vacuna proporcionada por la Consejería de Sanidad de Castilla y León es la Vaxigrip Tetra®, la cual contiene dos cepas A (una cepa derivada de A/Michigan/45/2015 H1N1 pdm09 y una cepa derivada de A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016 H3N2) y dos cepas B (una cepa B/Colorado/06/2017 y una cepa B/Phuket/3073/2013). Está indicada la vacunación de aquellos pacientes pertenecientes a grupos de riesgo, tales como cardiopatas, nefrópatas, inmunodeprimidos, diabéticos, institucionalizados, asmáticos, personal sanitario, embarazadas o aquellos en contacto con personas de riesgo como los ancianos. La vacunación está contraindicada en aquellos pacientes con hipersensibilidad a los principios activos de la misma o a algunos de los excipientes, como son el huevo, la neomicina, el formaldehído y el octoxinol-9 (13-14-15).

CONCLUSIONES

La gripe en edad pediátrica constituye uno de los principales motivos de consulta en los Servicios de Urgencias

Pediátricas en los meses de otoño-invierno, sobre todo como consecuencia del elevado número de manifestaciones sistémicas que produce. Existen múltiples complicaciones asociadas a dicha patología que deben ser tenidas en cuenta a la hora de evaluar a estos pacientes. Así pues, en un alto porcentaje de pacientes existen coinfecciones por otros microorganismos en el momento del diagnóstico de la enfermedad. El diseño de test diagnósticos rápidos que nos permitan su confirmación está evolucionando de forma cada vez más satisfactoria. Es necesario concienciar a las familias de los pacientes que la principal manera de evitar la enfermedad es la prevención, que debe realizarse mediante campañas de vacunación que abarquen a toda la población infantil de riesgo y a todos aquellos trabajadores sanitarios en contacto con los mismos. En cuanto a las ideas de mejora del manejo de la infección de cara a un nuevo brote epidémico, se establece principalmente la unificación y ampliación de criterios clínicos para determinar qué pacientes son subsidiarios de realización de una prueba microbiológica que nos confirme la infección por gripe, la realización de un estudio comparativo entre el número de pacientes con resultado positivo en los test de diagnóstico rápido realizado en el Servicio de Urgencias frente a los positivos confirmados mediante técnicas moleculares (PCR) y el uso del tratamiento con inhibidores de la neuraminidasa como el oseltamivir en aquellos pacientes que cumplan criterios.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores de esta publicación declaran no tener ningún conflicto de intereses a la hora de su publicación.

LIMITACIONES DE LA PUBLICACIÓN

Las principales limitaciones del estudio son: se trata de un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo, donde los pacientes seleccionados han sido en base a un registro realizado en el libro de muestras microbiológicas de nuestro Servicio de Urgencias, lo que ha podido dar lugar a la pérdida de pacientes; así como la recogida de la mayoría de los datos estudiados han sido extraídos de la historia clínica realizada en el momento de la atención sanitaria llevada a cabo en el Servicio de Urgencias Pediátricas, lo que ha podido dar lugar a sesgos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Long S, Prober C, Fischer M. Principles and practice of Pediatric Infectious Diseases. 5ª ed. Philadelphia: Elsevier; 2017.
2. Rath B, Conrad T, Myles P, Alchikh M, Ma X, Hoppe C, et al. Influenza and other respiratory viruses: standardizing disease severity in surveillance and clinical trials. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2017; 15: 545-68.
3. Clemente D, Domínguez G. Pruebas para la detección rápida del virus de la gripe. *Guía ABE.* 2008; 2: 1-3.
4. World Health Organization. WHO interim protocol: rapid operations to contain the initial emergence of pandemic influenza. WHO; 2007.
5. Taylor S, López P, Weckx L, Borja-Tabora C, Ulloa-Gutiérrez R, Lazcano-Ponce E et al. Respiratory viruses and influenza-like illness: Epidemiology and outcomes in children aged 6 months to 10 years in a multi-country population sample. *J Infect.* 2017; 74: 29-41.
6. Nolan T, Roy-Ghanta S, Montellano M, Weckx L, Ulloa Gutiérrez R, Lazcano-Ponce E, et al. Relative efficacy of AS03 adjuvanted pandemic H1N1 Influenza vaccine in children: results of a controlled, randomized efficacy trial. *J Infect Dis.* 2014; 210: 545-57.
7. Muberaka S, Lowen A C, Steel J. Transmission of influenza virus via aerosols and fomites in the guinea pig model. *J Infect Dis.* 2009; 199: 858-65.
8. Landry M L. Diagnostic tests for influenza infection. *Curr Opin Pediatr.* 2011; 23: 91-97.
9. Kondrich J, Rosenthal M. Influenza in children. *Curr Opin Pediatr.* 2017; 29: 297-302.
10. Jefferson T, Jones M A, Doshi P, Del Mar C B, Hama R, Thompson M J, et al. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults and children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; (4): CD008965.
11. Jefferson T, Jones M A, Doshi P, Spencer E A, Onalpoya I, Heneghan C J. Oseltamivir for influenza in adults and children: systematic review of clinical study reports and summary of regulatory comments. *BMJ.* 2014; 348: 2545.
12. Donaldson L. A pandemic on the horizon. *J R Soc Med* 2006; 99: 222-5.
13. Kelso J M, Greenhawt M J, Li J T. Update on influenza vaccination of egg allergic patients. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2013; 111: 301-2.
14. Tanner H, Boxall E, Osman H. Respiratory viral infections during the 2009-2010 winter season in central England, UK: incidence and patterns of multiple virus co-infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2012; 31: 3001-6.
15. Pincipi N, Esposito S. Severe influenza in children: incidence and risk factors. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2016; 14: 961-8.