

# Impacto de la infección por virus influenza en niños: Costos, morbilidad y mortalidad asociada

Dra. Leonor Jofré M.<sup>(1)</sup>, Dr. Luis Vega-Briceño<sup>(2)</sup>

1. *Pediatra Infectóloga. Laboratorio de Microbiología Clínica, Instituto de Salud Pública.*

2. *Pediatra Broncopulmonar. Hospital Padre Hurtado.*

*Departamento de Pediatría. Pontificia Universidad Católica de Chile.*

## Resumen

La infección por virus influenza en niños tiene un alto impacto en términos de costos, morbilidad y mortalidad asociada. Las tasas más altas de infección se concentran en los niños menores de 2 años, especialmente en aquellos menores de 6 meses. Esta infección genera un importante número de consultas ambulatorias y es causa de frecuente de hospitalización en los menores 5 años durante cada temporada. Se reconoce, que los niños con factores de riesgo exhiben una mayor frecuencia de hospitalización y complicaciones respiratorias; mas aún, diversas publicaciones han sugerido que los niños son los principales transmisores de la enfermedad a otros grupos vulnerables. La infección por influenza traduce un ausentismo escolar y ausentismo laboral de sus padres o cuidadores, con importantes costos económicos.

**Palabras Claves:** Influenza, mortalidad, hospitalización, costos, factores de riesgo, niños.

## INTRODUCCIÓN

La infección por virus influenza es una enfermedad emergente, que produce epidemias a nivel mundial que se traducen en un elevado impacto en términos de morbilidad y mortalidad<sup>(1,2)</sup>. Cerca del 30% de los niños y el 5% de los adultos, desarrollan anualmente síntomas gripales; siendo los niños menores de 2 años quienes exhiben las tasas más altas de hospitalización y complicaciones respiratorias<sup>(3)</sup>. Si bien la diseminación de esta infección en la comunidad varía año a año, se reconoce la existencia de factores específicos que determinan el comportamiento durante cada estación: la inmunidad existente, el tipo de cepa circulante, la intensidad de la exposición y la eficacia de la vacuna administrada; lo que determina por ejemplo, que hasta el 50% de los niños pueden desarrollar síntomas de influenza en periodos de pandemia<sup>(4)</sup>.

Diversos estudios clínicos y epidemiológicos han sugerido el importante rol que juegan los niños en la transmisión y diseminación de la enfermedad, siendo considerados por algunos investigadores como los "vectores" de esta enfermedad, o por otros, como los grupos centinelas en una comunidad. El creciente número de consultas por cuadros respiratorios en este grupo, es un reflejo indirecto de lo que ocurrirá en el resto de la población<sup>(5,6)</sup>.

Los adultos mayores de 65 años que tienen contacto con niños, especialmente menores de 5 años, tienen una mayor probabilidad de desarrollar la enfermedad. Curiosamente, la mayor tasa de ataque de influenza en niños se concentra en los lactantes y pre-escolares<sup>(7)</sup>.

Las manifestaciones clínicas de influenza varían según la edad del niño. Así, por ejemplo, los lactantes presentan características clínicas similares a las exhibidas por otros virus respiratorios, por lo que el diagnóstico clínico tiene una baja sensibilidad y por ello se requiere del empleo de técnicas de laboratorio para conocer la etiología<sup>(8)</sup>. La presente revisión tiene por objetivo desarrollar aspectos epidemiológicos en torno a infección y morbilidad, mortalidad y costos asociados con la circulación de este virus (Tabla 1).

## IMPACTO EN MORBILIDAD

La infección por virus influenza es más frecuente en pacientes pediátricos que en adultos, por la falta de experiencia o "memoria" inmunológica de infecciones previas<sup>(7)</sup>. Heikkinen reportó un estudio clínico de seguimiento a un año, el cual involucró a niños recién nacidos, demostrando que hasta un tercio de ellos sufriría de influenza antes de su primer cumpleaños<sup>(9)</sup>.

Durante un brote estacional, el virus influenza representa uno de los principales virus causantes de infección respiratoria aguda, siendo ésta, la causa más importante de infección respiratoria baja en pacientes hospitalizados y en atención ambulatoria. Este virus es responsable del 40% de los cuadros febriles en niños mayores de 6 meses y menores de 14 años<sup>(10)</sup>, pudiendo afectar hasta al 50% de los niños que asisten a jardines infantiles<sup>(11)</sup>.

Un reporte demostró que la infección atribuida a virus influenza ocasionó 142 casos/1.000 en menores de 3 años, 175 casos/1.000 en niños entre 3-6 años y 142 casos/1.000 en mayores de 7 años<sup>(12)</sup>. Otro estudio encontró que el 13,5% de las consultas ambulatorias fueron generadas por

Correspondencia: Dra. Leonor Jofré M. Pediatra Infectóloga. Laboratorio de Microbiología Clínica, Instituto de Salud Pública.  
Email: leonorjofre@gmail.com

**Tabla 1.- Impacto de la infección por virus influenza en morbilidad y mortalidad**

| Impacto de la infección  |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Los niños son los principales diseminadores de influenza en una comunidad.</li> <li>• La infección ocasiona ausentismo laboral de los padres y ausentismo escolar.</li> <li>• Ocasiona gastos importantes en consultas ambulatorias y hospitalización.</li> <li>• Por cada caso de influenza se indica entre 3 a 9 tratamientos antimicrobianos en exceso.</li> <li>• Mayor mortalidad en pacientes con factores de riesgo e influenza.</li> </ul>                                      |
| Morbilidad   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Responsable del 40% de los cuadros febriles en niños &gt;6 meses - 14 años.</li> <li>• Afecta al 50% de los asistentes a jardines infantiles.</li> <li>• Ocasiona 13,5% de las consultas ambulatorias.</li> <li>• Un 2,3% de los atendidos en la consulta se deriva al servicio de urgencia.</li> <li>• Complicaciones de influenza estacional: OMA 39,7%, neumonía 2,4-17% y sinusitis 3,5%.</li> </ul>  |
| Hospitalización  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• 5% de los niños con influenza se hospitalizan.</li> <li>• 11-18% de hospitalizaciones por influenza en nuestro medio.</li> <li>• Los lactantes tienen tasas elevadas de hospitalizaciones, equivalentes a la de adultos mayores y de pacientes con factores de riesgo.</li> <li>• Los paciente con patologías neromusculares o neurológicas se hospitalizan 6 veces más.</li> <li>• Un 23% de los pacientes asmáticos se puede hospitalizar por influenza en época de brote.</li> </ul> |

una infección atribuida a influenza<sup>(7)</sup>; mas aún, por cada 1000 niños con influenza demostrado se realizaron entre 6 a 15 consultas ambulatorias a diversos servicios de salud<sup>(12)</sup>.

La tasa de consultas ambulatorias de lactantes con edades entre 6-23 meses por 100 años-persona es 14,5 (IC: 95%; rango 13,9- 15,5), con un exceso de tasa de 1,8 comparado a un período de no brote<sup>(13)</sup>. Maletic y colaboradores demostraron que el 2,3% de los niños con influenza requirieron ser derivados a un servicio de urgencia<sup>(12)</sup>. En dos estudios se reportó que las complicaciones más frecuentes asociadas a influenza fueron: otitis media aguda (OMA) en 39,7% de los casos, neumonía en 2,4 -17% y sinusitis en 3,5% de los casos<sup>(9,14)</sup>.

## HOSPITALIZACIÓN

La circulación estacional de este virus, puede ocasionar entre 11-18% de las hospitalizaciones pediátricas por cuadros

respiratorios en nuestro país (dependiendo de la magnitud del brote), como ocurrió los años 1999 y 2004 que fueron de gran intensidad en nuestro medio<sup>(15,16)</sup>. De manera interesante, los lactantes presentaron una elevada tasa de hospitalización, que fue similar a la observada en adultos mayores y a la de pacientes con factores de riesgo de mayor gravedad<sup>(17)</sup>. Las tasas de hospitalización varían entre 0,6 a 2,7 por 10.000 niños menores de 5 años<sup>(6)</sup>. Tsolia y colaboradores reportaron que el 5% de los niños que consultaron a los servicios de urgencia por influenza se hospitalizaron<sup>(10)</sup>.

Un estudio multicéntrico, bien diseñado, realizado por Poehling y colaboradores encontró un promedio de 0,9 hospitalizaciones por 1000 niños con influenza en menores de 5 años; en ese mismo estudio la tasa de infección fue mayor en los menores de 6 meses, 4,5 por 1000 niños, existiendo una disminución progresiva con el incremento de la edad<sup>(17)</sup>. Moore y colaboradores demostraron que el 50% de los pacientes hospitalizados por influenza fueron menores de 5 años; mas aún, incluso el 80% fueron menores de 2 años<sup>(18)</sup>.

Los pacientes que requieren hospitalización, en su mayoría presentan factores de riesgo asociados; sin embargo, un porcentaje -no despreciable- de los hospitalizados son pacientes sanos<sup>(15,18)</sup>. A pesar de las altas tasas de hospitalización, los niños menores de 6 meses tienen menos días de hospitalización, complicaciones y costos asociados. De acuerdo al estudio de Ampofo y colaboradores, los niños mayores de 2 años, tienen mayor riesgo de neumonía bacteriana, mayor número de días en Unidades de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP) y conexión a ventilación mecánica, representando el 55% del total de costos hospitalarios y mayor número de días hospitalizados comparado con los niños sanos. Los niños no vacunados son con frecuencia hospitalizados<sup>(19)</sup>.

La tasa de hospitalización en pacientes portadores de condiciones crónicas con influenza aumenta 4 a 21 veces<sup>(20)</sup>, con una tasa reportada de 44,6 por 10.000 meses-personas (IC: 95%; intervalo 17-19)<sup>(9)</sup>. El 49% de los niños hospitalizados puede tener factores de riesgo y la incidencia de complicaciones es mayor comparada con sus respectivos controles (29% vs. 22%). Los pacientes con patologías cardíacas, neurológicas y neuromusculares tienen un factor independiente de hospitalización prolongada<sup>(21,22)</sup>. Los niños sanos hospitalizados están en promedio 3 días y un 2-6% de ellos ingresa a UCIP<sup>(23)</sup>.

Dos estudios revelaron que el 23% de los pacientes asmáticos con influenza requirieron la menos de una hospitalización. Las tasas de hospitalización atribuibles a influenza son mayores en niños con asma que la población sana entre 6 a 23 meses: 316 casos vs. 152 por 1000 niños y en niños de 24 a 56 meses: 188 vs. 112<sup>(24-26)</sup>. Por otra parte, los pacientes con enfermedades neurológicas o neuromusculares e influenza tienen un mayor riesgo de desarrollar insuficiencia respiratoria. El estudio realizado por Keren y colaboradores, demostró que estos sujetos tenían una probabilidad de falla respiratoria del 12%, con un OR: 6.0 (IC: 95%; intervalo 1.5-15,1)<sup>(27)</sup>. Finalmente, en los niños con cáncer, la infección por virus influenza ocasiona un mayor número de días de hospitalización, mayor gravedad por progresión a neumonía

en 35-80% de los casos, bacteriemia asociadas en 15% y un retraso de los tratamientos quimioterápicos<sup>(28-29)</sup>.

### MORTALIDAD ASOCIADA

El virus Influenza ocasiona entre 0,48-0,77 excesos de muertes atribuible por causas respiratorias y cardíacas, por 100.000 niños menores de 15 años en E.U.A. Se estima que anualmente hay 92 muertes atribuidas a este virus en menores de 5 años. La mortalidad es más elevada en menores de 2 años, especialmente menores de 6 meses con una tasa de 0,88 por 100.000. Las complicaciones son también más frecuentes a esta edad<sup>(26,30)</sup>.

Uno de los reportes más interesantes, en términos epidemiológicos, probablemente es la experiencia publicada por Reicher y colaboradores; por razones gubernamentales en Japón, durante casi 25 años y de manera continua, se vacunó a casi el 85% de todos los niños en edad escolar, medida que permitió prevenir entre 37.000 y 49.000 muertes por año (preferentemente adultos mayores); esto fue equivalente a evitar una muerte por cada 420 niños vacunados. Este programa del gobierno japonés por razones no muy precisas, fue descontinuado el año 1994, argumentando que existía una falta de estudios controlados que determinaran la seguridad de esta medida de salud pública<sup>(31)</sup>.

La mortalidad en niños con factores de riesgo es de 30%; sin embargo, en niños sanos puede alcanzar hasta casi un 50%<sup>(24)</sup>. La mortalidad se asocia a complicaciones similares a las de un paciente sano: bronquiolitis, laringotraqueobronquitis, neumonía y encefalopatía aguda<sup>(32,33)</sup>. Un estudio recientemente publicado mostró un promedio de edad de los niños fallecidos de 3 años, los que cursaron con hipertermia o hipotermia, síntomas respiratorios en 86%, síntomas digestivos en 46%, con un promedio de días de evolución de 5 días. El 29% falleció los 3 primeros días y 8% en un día. El 59% de los pacientes de esta serie falleció en el hospital, 31% en la casa o mientras era derivado a un centro de salud y 10% en el servicio de urgencia. Se encontró coinfecciones bacterianas en 24% de los casos reportados. La infección por H3N2 se asoció a una mayor mortalidad<sup>(24)</sup>.

### AUSENTISMO ESCOLAR Y LABORAL DE LOS PADRES

El ausentismo escolar es una buena manera -en términos epidemiológicos- de medir la diseminación de influenza en niños. Esta se correlaciona con la curva epidémica de la infección, pudiendo hasta 37% de los niños ausentarse en épocas de brote<sup>(4,7)</sup>. Un estudio reportó que el 75,1% de pacientes con influenza perdió más de 1 día de clases: por cada 100 niños menores de 3 años se perdieron 247 días, 262 días entre 3-6 años y 216 en mayores de 7 años. Dicho de otra manera, esto equivale a un ausentismo de 61% en los menores de 3 años, 53,9% entre 3-6 años y 26,3% en mayores de 7 años. Si se considera un día laboral perdido las cifras son: 80,8%, 73,4% y 33,9% respectivamente<sup>(10)</sup>.

En un estudio de seguimiento prospectivo de escolares -

en época de brote- los resultados mostraron que influenza ocasionó 20 días de enfermedad, 63 días de ausencia escolar, 20 días de ausentismo laboral de los padres y 22 casos secundarios en familiares o contactos de estos niños, por cada 100 niños seguidos<sup>(34)</sup>. Otro estudio realizado en pacientes con diagnóstico de influenza confirmado por laboratorio, encontró que por cada niño con infección se pierden 1,34 días de trabajo y 0,36 días de reposo de los padres que tenían influenza. La tasa de ataque secundario de influenza fue de 17% en pacientes con infección demostrada y mayor que en pacientes sin influenza<sup>(8)</sup>.

En Israel durante un brote de influenza, se cerraron los colegios por motivos administrativos, con lo cual se evidenció que con esta medida disminuyó en 42% el diagnóstico de enfermedades respiratorias, 28% las consultas médicas, 28% las atenciones de urgencia y 35% las compras en medicamentos, lo que demuestra la importancia de esta población en la diseminación de la enfermedad<sup>(34)</sup>. En otro estudio prospectivo realizado en niños que consultan por un cuadro respiratorio, los contactos de niños con influenza tienen más consultas médicas, usan más antipiréticos y pierden días de trabajo y de asistencia a clases que los contactos negativos. Esta diferencia es más importante en madres y hermanos<sup>(35)</sup>. El hecho de inmunizar a los niños disminuye en 3 a 5 veces las infecciones respiratorias en ancianos contactos de estos niños comparado a un grupo control (0,07 vs. 0.24%;  $p < 0.01$ )<sup>(36)</sup>.

### USO DE ANTIMICROBIANOS

Ya que se reconoce la dificultad en estimar la verdadera incidencia de la infección por este virus en niños, y de distinguirla de la producida por otros microorganismos, existen una tendencia a subestimar su presencia y circulación; confundiendo de manera frecuente con infecciones bacterianas lo que conlleva un uso innecesario de antibióticos<sup>(37,38)</sup>.

Maletic y colaboradores reportó que durante un brote de influenza se indica entre 3 a 9 tratamientos antimicrobianos, siendo el exceso de tratamientos antibióticos en menores de 15 años estimado en 10-30%<sup>(12)</sup>. Por otra parte, en los menores de 3 años se indican 42% de tratamientos en exceso. Ploin y colaboradores reportó que el 42% de los pacientes recibió 1 a 3 tratamientos antimicrobianos y el 34% de ellos, no tenía una clara justificación<sup>(39)</sup>. En enfermedades respiratorias febriles en época de brote se indica un 37% de tratamientos<sup>(9)</sup>. La causa más frecuente de indicación de antimicrobianos es OMA<sup>(9,10)</sup>.

### COSTOS

Los costos asociados a una infección por influenza son de gran magnitud<sup>(40)</sup>. En E.U.A los costos directos anuales estimados de la infección por influenza alcanzan los US\$ 1-3 billones de dólares y los costos indirectos estimados alcanzan los US\$ 10-15 billones; en Francia, se estima en 2.1 billones de euros y en Alemania en 2 billones de euros<sup>(4)</sup>. Un estudio realizado en E.U.A. estimó que 20.000 hospitalizaciones

registradas, en menores de 18 años, el costo promedio de la hospitalización fue de US\$ 55 millones de dólares<sup>(37)</sup>. Estudios previos demostraron que una infección atribuida a influenza en niños tiene un costo de US\$ 3000 a US\$ 4000 por paciente<sup>(41)</sup>. Los costos de atención ambulatoria de un paciente con influenza son 2-3 veces mayor que los de otros virus respiratorios<sup>(30)</sup>.

Los costos de días de hospitalización en un hospital de derivación son diferentes de acuerdo a la edad y a la presencia o no de factores de riesgo asociados, variando entre U\$ 3.055, 3.902 y 9.035 si se trata de menores de 6 meses, entre 6-24 meses y mayores de 24 meses, respectivamente. En niños con factores de riesgo conocidos, los costos oscilan entre U\$ 9.134 y U\$ 35.337<sup>(42)</sup>. Los costos de una infección demostrada por laboratorio varían entre US\$ 7.000 en niños atendidos en sala, a US\$ 40.000 dólares en pacientes que requieren de UCIP. Los pacientes con cardiopatías, enfermedades metabólicas, neuromusculares, neurológicas, con edad entre 18-21 años, exhiben frecuentemente, un mayor costo de hospitalización<sup>(35)</sup>. El número de días laborales perdidos por los padres tiene un costo aproximado de US\$ 300<sup>(9)</sup>.

## CONCLUSIONES

La evidencia clínica y epidemiológica publicada sugiere que los niños tienen un rol importante en la comunidad como los principales diseminadores de esta enfermedad tanto en niños como en adultos. La presencia de factores de riesgo incrementa el riesgo de hospitalización, desarrollo de complicaciones respiratorias y muerte; con un impacto en costos y ausentismo escolar y laboral. Los niños sanos -especialmente menores de 2 años- también representan un grupo de riesgo, por lo que muchos esfuerzos en salud pública han sido dirigidos a controlar o prevenir la enfermedad en este segmento. Con la introducción de la vacunación universal en lactantes entre 6 meses y 24 meses en varios países incluido el nuestro, deberá evaluarse el impacto de esta medida en términos de costo, morbilidad y mortalidad asociada.

## REFERENCIAS

- Nicholson K, Wood J, Zambon M. Influenza. *Lancet* 2003; 362: 1733-45.
- Neuzil KM, Mellen BG, Wright PF, Mitchel EF, Griffin MR. The effect of influenza on hospitalizations, outpatient visits, and courses of antibiotics in children. *N Engl J Med* 2000; 342: 225-31.
- Kempe A, Daley M, Barrow J, Allred N, Hester N, Beaty BL, et al. Implementation of universal influenza immunization recommendations for healthy young children: Results of a randomized, controlled trial with registry-based recall. *Pediatrics* 2005; 115: 146-54.
- Stephenson I, Zambon M. The epidemiology of influenza. *Occup Med* 2002; 52: 241-7.
- Teo SS, Nguyen-Van Tam JS, Booy R. Influenza burden of illness, diagnosis, treatment and prevention: what is the evidence in children and where are the gaps? *Arch Dis Child* 2005; 90:532-6.
- Li S, Leader S. Economic burden and absenteeism fro influenza- like illness in health households with children (5-17 years) in the US. *Respir Med* 2007; 101: 1244-50.
- Muñoz FM. The impact of influenza in children. *Seminars Pediatr Infect Dis* 2002; 13: 72-8.
- Heikkinen T. Influenza in children. *Acta Paediatr* 2006; 95: 778-84.
- Heikkinen T, Silvennoinen H, Peltola V, Ziegler T, Vainionpää R, Vuorinen T et al. Burden of influenza in children in the community. *J Infect Dis* 2004; 190: 1369-73.
- Tsolia MN, Logotheti I, Papadopoulos NG, Mavrikou M, Spyridis NP, Drossatou P et al. Impact of influenza infection in healthy children examined as outpatients and their families. *Vaccine* 2006; 24: 5970-6.
- Rennels MB, Meissner C and Committee on Infectious Diseases. Reduction of the influenza burden in children. *Pediatrics* 2002; 110: e80.
- Maletic K, Mellen BG, Wright PF, Mitchel EF, Griffin MR. The effect of influenza on hospitalizations outpatients visits and courses of antibiotics in children. *N Engl J Med* 2000; 324: 235-51.
- O'Brien MA, Uyeki TM, Shay DK, Thompson WW, Kleinman K, McAdam A. et al. Incidence of outpatients visits and hospitalizations related to influenza in infants and young children. *Pediatrics* 2004; 113: 585-93.
- Lahti E, Peltola V, Virkki R, Ruuskanen O. Influenza pneumonia. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25: 160-4.
- Vega- Briceno LE, Potin M, Bertrand P, Sánchez I. Infección respiratoria por virus influenza en niños ¿Qué aprendimos el año 2004? *Rev Méd Chile* 2005; 133: 911-8.
- Delpiano L, Guillen B, Casado MC. Comportamiento clínico- epidemiológico de la influenza en niños hospitalizados. *Rev Chil Infectol* 2003; 20: 159-65.
- Poehling KA, Edwards KM, Weinberg GA, Szilagyi P, Staat MA et al. The underrecognized burden of influenza in young children. *N Engl J Med* 2006; 355: 31-40.
- Moore DL, Vaudry W, Scheifele DW, Halperin SA, Péry P, Ford-Jones E et al. Surveillance for influenza admissions among children hospitalized in Canadian immunization monitoring program active centers, 2003-2004. *Pediatrics* 2006; 118: e610-9.
- Ampofo K, Gesteland PH, Bender J, Mills M, Daly J, Samore M. et al. Epidemiology complications and cost of hospitalizations in children with laboratory confirmed influenza infection. *Pediatrics* 2006; 118: 2409-17.
- Arostegui Karaega N, Montes M, Pérez- Yárza EG, Sardón O, Vicente D, Cilla G. Características clínicas de niños hospitalizados por infección por virus influenza. *An Pediatr (Barc)* 2005; 62: 5-12.
- Coffin SE, Zaoutis TE, Wheeler 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.
- Stark ZL, Buttery JP, Antolovich GC. The impact of influenza on children with disabilities. *J Paediatr Child Health* 2004; 40: 332-3.
- Thompson WW, Shay DK, Weinrub E, Bramme L, Bridges C, Cox NJ et al. Influenza associated hospitalizations in the United States. *JAMA* 2004; 292: 1333-40.
- Bhat N, Wright JG, Brodrer KR, Murray EL, Greenberg ME, Glover MJ et al. Influenza associated deaths among children in the United States, 2002- 2004. *N Engl J Med* 2005; 353: 2559-67.
- Izurieta HS, Thompson WW, Kramara P, Shay DK, Davis RL, DeStefano F et al. Influenza and the rates of hospitalization for respiratory disease among infants and young children. *N Engl J Med* 2000; 342: 232-9.
- Miller EK, Griffin MR, Edwards KM, Weinberg GA, Szilagyi PG, Sstat MA et al. Influenza burden of children with asthma. *Pediatrics* 2008; 121: 1-8.
- Keren R, Zaoutis TE, Bridges CB, Herrera G, Watson BM, Wheeler AB et al. Neurological and neuromuscular disease as a risk for respiratory failure in children hospitalized with influenza infection. *JAMA* 2005; 294: 2188-94.
- Tasian SK, Pauk JR, Martin ET, Englund JA. Influenza associated morbidity in children with cancer. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 50: 983-7.
- Chemaly RF, Torres HA, Aguilera EA, Mattiuzzi G, Cabamillas M, Kantarjian H et al. Neuraminidase inhibitors improve outcome of patients with leukemia and influenza: an observational study. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 964-7.
- Iskander M, Booy R, Lambert S. The burden of influenza in children. *Curr Opin Infect Dis* 2007; 20: 259-63.
- Reichert TA, Sugaya N, Fedson DS, Glezen WP, Simonsen L, Tashiro M. The Japanese experience with vaccinating schoolchildren against influenza *N Engl J Med* 2001; 344: 889-96.
- Iwane MK, Edwards KM, Szilagyi PG, Walker FJ, Griffin MR, Weinberg GA et al. Population-based surveillance for hospitalizations associated with respiratory syncytial virus, influenza virus and parainfluenza viruses among young children. *Pediatrics* 2004; 113: 1758-64.
- Morishima T, Tagashi T, Yokota S, Okuno Y, Miyasaki C, Tashito M et al. Encephalitis and encephalopathy associated with an influenza epidemic in Japan: *Clin Infect Dis* 2002; 35: 512-7.
- Heymann A, Chodick G, Reichman B, Kokia E, Laufer J. Influence of school closure on the incidence of viral respiratory diseases among children and on health care utilization. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 675-7.
- Neuzil KM, Hollbein C, Zhu Y. Illness among schoolchildren during influenza season. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002; 156: 986-91.
- Ghendon YZ, Kaira AN, Elshine GA. The effect of mass immunization in children on the morbidity of the unvaccinated elderly. *Epidemiol Infect* 2006; 134: 71-8.
- Esposito S, Gasparini R, Bosis S, Marchisio P, Tagliabue C, Tosi S et al. Clinical and socioeconomic impact of influenza and respiratory syncytial virus infection on healthy children and their households. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11: 925-36.
- Aymard M, Valette M, Luciani J. Burden of influenza in children: preliminary data from a pilot survey network on community diseases. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22 (Suppl 10): S211-14.
- Ploin D, Gillet Y, Morfin F, Fouilhoux A, Billaud G, Liberas S et al. Influenza burden in febrile infants and young children in a pediatric emergency department. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26: 142-7.
- Molinari NA, Ortega-Sanchez IR, Messonnier ML, Thompson WW, Wortley PM, Weintraub E et al. The annual impact of seasonal influenza in the US: measuring disease burden and costs. *Vaccine* 2007; 25: 5086-96.
- Keren R, Zaoutis TE, Saddleire S, Lun XQ, Coffin S. Direct medical costs of influenza related hospitalizations in children. *Pediatrics* 2006; 118: e 1321-7.
- Hall JL, Katz BZ. Cost of influenza hospitalization at a tertiary care children's hospital and its impact on the cost benefit analysis of the recommendation for universal influenza immunization in children age 6 to 23 months. *J Pediatr* 2005; 147: 807-11.