

- No se espera que la vacuna frente a la gripe estacional proteja frente a la gripe pandémica (Grado de recomendación: C; Nivel de evidencia 3b).
- El inicio de la vacunación pandémica se establecerá en todas las personas > 6 meses que padezcan enfermedades crónicas, así como en las embarazadas y los trabajadores sanitarios (Grado de recomendación: D; Nivel de evidencia 5).

Bibliografía

1. World Health Organization. Characteristics of the emergent influenza A (H1N1) viruses and recommendations for vaccine development. [consultado 21 ago 2009] Disponible en <http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/H1N1Vaccinerecommendation26May2009.pdf>.
2. Ortiz de Lejarazu R, Eiros JM. ¿Hacia una vacunación sistemática de la gripe? *Med Clin (Barc)*. 2003;120:340–341.
3. Organización Mundial de la Salud. Las etapas de La fabricación de la vacuna contra la gripe pandémica y su duración. Gripe pandémica (H1N1) 2009 (Nota informativa núm. 7). [consultado 21 ago 2009] Disponible en http://www.who.int/csr/disease/swineflu/notes/h1n1_vaccine_20090806/es/index.html.
4. European Centre for Disease Prevention and Control. Use of specific pandemic influenza vaccines during the H1N1 influenza pandemic. [consultado 28 ago 2009] Disponible en http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/0908_GUI_Pandemic_Influenza_Vaccines_during_the_H1N1_2009_Pandemic.pdf.
5. World Health Organization. Tables on the Clinical trials of pandemic influenza prototype vaccines. [consultado 28 ago 2009] Disponible en http://www.who.int/vaccine_research/diseases/influenza/flu_trials_tables/en/print.html.
6. Marks JS, Halpin TJ. Guillain-Barré syndrome in recipients of A/New Jersey Influenza Vaccine. *JAMA*. 1980;243:2490–2494.
7. Safranek TJ, Lawrence DN, Kurland LT, Culver DH, Wiederholt WC, Hayner NS, et al. Reassessment of the association between Guillain-Barré syndrome and receipt of swine influenza vaccine in 1976–1977: results of a two-state study. *Expert Neurology Group. Am J Epidemiol*. 1991;133:940–951.
8. Centers for Disease Control and Prevention. CDC Novel H1N1 Vaccination Planning Q&A. [consultado 21 ago 2009] Disponible en <http://www.cdc.gov/h1n1flu/vaccination/statelocal/qa.htm>.
9. Organización Mundial de la Salud. Vacunas contra la nueva gripe por A(H1N1). [consultado 21 ago 2009] Disponible en http://www.who.int/csr/disease/swineflu/frequently_asked_questions/vaccine_preparedness/es/index.html.
10. Ministerio de Sanidad y Política Social. Información importante sobre la gripe A (H1N1) [consultado 21 ago 2009] Disponible en <http://www.msc.es/servCiudadanos/alertas/preguntasFrecuentes.htm#enlaceac>.
11. Clark TW, Pareek M, Hoschler K, Dillon H, Nicholson KG, Groth N, et al. Trials of influenza A(H1N1) 2009 monovalent MF59-adjuvanted vaccine- Preliminary Report. *N Engl J Med*. 2009;361 [Epub ahead of print].
12. Greenberg ME, Laj MH, Hartel GF, Wichems CH, Gittleson C, Bennet J, et al. Response after one dose of a monovalent influenza A(H1N1) 2009 Vaccine. Preliminary Report. *N Engl J Med*. 2009;361 Sep 10 [Epub ahead of print].
13. Hancock K, Veguilla V, Lu X, Zhong W, Butler EN, Sun H, et al. Cross-reactive antibody responses to the 2009 pandemic H1N1 influenza virus. *N Engl Med*. 2009;361 Sep 10 [Epub ahead of print].
14. Organización Mundial de la Salud. Recomendaciones de la OMS con respecto a las vacunas contra la gripe por A (H1N1). Gripe pandémica (H1N1) 2009 (Nota informativa núm. 2). [consultado 21 ago 2009] Disponible en http://www.who.int/csr/disease/swineflu/notes/h1n1_vaccine_20090713/es/.
15. Centers for Disease Control and Prevention Use of influenza A (H1N1) 2009 monovalent vaccine. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2009. *MMWR Recomm Rep*. 2009;58(R-10):1–8.
16. Acuerdo del pleno del Consejo Interterritorial de Salud 22 de octubre [consultado 27 oct 2009] Disponible en <http://www.msc.es/gabinetePrensa/notaPrensa/desarrolloNotaPrensa.jsp?id=1668>.
17. Nicoll A et al. The scientific basis for offering seasonal influenza immunisation to risk groups in Europe. *Eurosurveillance*. 2008 Oct 23; 13(43). pii:19018 [consultado 28 ago 2009] Disponible en <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19018>.
18. Jefferson T, Di Pietrantonj C, Debalini MG, Rivetti A, Demicheli V. Relation of study quality, concordance, take home message, funding, and impact in studies of influenza vaccines: systematic review. *BMJ*. 2009;338:b354.
19. Jefferson T, Rivetti A, Harnden A, Di Pietrantonj C, Demicheli V. Vaccines for preventing influenza in healthy children. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2008:CD004879.

doi: 10.1016/j.anpedi.2009.11.008

Tratamiento con medicamentos antivirales

¿Qué tratamientos farmacológicos se han mostrado eficaces para combatir la gripe pandémica A (H1N1)?

El virus de la gripe pandémica A (H1N1) es resistente a los adamantanos (amantadina y rimantadina)^{1,2}. En caso de estar indicado el tratamiento con antivirales se usarán los inhibidores de la neuraminidasa (IN): oseltamivir (O) y zanamivir (Z). Se ha estudiado su efecto en la gripe estacional, no habiéndose publicado hasta la fecha ningún ensayo clínico sobre su utilidad en la gripe pandémica.

- a) O (Tamiflu[®]). Se administra por vía oral y está indicado para la profilaxis estacional, profilaxis postexposición y el tratamiento de la gripe en niños mayores de un año³. El Ministerio de Anidad y Política Social (MSPS), al igual que otros países, ha aceptado el uso de emergencia de O para la profilaxis y el tratamiento de la gripe pandémica en niños menores de un año⁴⁻⁶ ya que se considera que su beneficio puede superar los riesgos.
- b) Z (Relenza[®]). Se administra por vía inhalada mediante dispositivo Diskhaler, como polvo seco. Está indicado para la profilaxis estacional, profilaxis postexposición y el tratamiento de la gripe en niños mayores de cinco años⁷.

Utilización de antivirales para la prevención (tabla 1)

Se pueden utilizar tras estar en contacto (quimioprofilaxis postexposición) o cuando hay virus circulante (quimioprofilaxis estacional)¹.

Tabla 1 Antivirales para la profilaxis postexposición de la gripe A/H1N1

Oseltamivir (Tamiflu®)		
Niños ≥ 12 meses	< 15 kg	30 mg (dosis única diaria) durante 10 días
	16–23 kg	45 mg (dosis única diaria) durante 10 días
	24–40 kg	60 mg (dosis única diaria) durante 10 días
	> 40 kg	75 mg (dosis única diaria) durante 10 días
Niños < 3 meses	No recomendado excepto en situación crítica por falta de datos	
Niños 3–5 meses	20 mg (dosis única diaria) durante 10 días	
Niños 6–11 meses	25 mg (dosis única diaria) durante 10 días	
Zanamivir (Relenza®)		
Niños > 5 años	2 inhalaciones de 5 mg (10 mg en total) una vez al día durante 10 días	
Dosis recomendadas por la guía IDSA (IDSA guidelines for seasonal influenza). IDSA: Infectious Diseases Society of America.		

Tabla 2 Antivirales para el tratamiento de la gripe A/H1N1

Oseltamivir (Tamiflu®)		
Niños ≥ 12 meses	< 15 kg	30 mg, dos dosis al día, durante 5 días
	16–23 kg	45 mg, dos dosis al día, durante 5 días
	24–40 kg	60 mg, dos dosis al día, durante 5 días
	> 40 kg	75 mg, dos dosis al día, durante 5 días
Niños < 3 meses*	12 mg, dos dosis al día, durante 5 días	
Niños 3–5 meses*	20 mg, dos dosis al día, durante 5 días	
Niños 6–11 meses*	25 mg, dos dosis al día, durante 5 días	
Zanamivir (Relenza®)		
Niños > 5 años	2 inhalaciones de 5 mg (10 mg en total), dos dosis al día, durante 5 días	
Dosis recomendadas por el MSC. Nota informativa de AEMPS (08/05/2009). *Cantidades aproximadas. En menores de un año, se administrará según el peso del niño, tal y como se describe en la nota informativa de la AEMPS (08/05/2009).		

La quimioprofilaxis postexposición se administra en las primeras 48 h y durante 10 días, tras un contacto cercano con un caso confirmado o con sospecha clínica.

En la quimioprofilaxis previa a la exposición, se administran los antivirales durante el periodo previsto de exposición y se continúan hasta 10 días después. Según la ficha técnica el O se puede administrar durante seis semanas y el Z durante 28 días.

Utilización de antivirales en el tratamiento (tabla 2)

Se recomienda en el caso de gripe confirmada o sospecha clínica, antes de 48 h del inicio de los síntomas. Se puede usar O en todas las edades o Z en mayores de cinco años, durante cinco días.

Los efectos adversos del O aparecen en 5–10% de pacientes y consisten en general en náuseas, vómitos y cefaleas. También se han descrito comportamientos extraños en niños que lo recibían (alucinaciones, delirio, comportamiento anormal)^{8–10}. Con Z son poco frecuentes y consisten en broncoespasmo y síntomas alérgicos.

La presentación y posología se describen en las tablas 1 y 2^{11,12}.

En cuanto a la utilización en el embarazo y lactancia, no parece asociarse con efectos secundarios en el feto¹³. La utilización en las embarazadas se debe individualizar ya que son un grupo de riesgo al igual que en la gripe estacional. En caso de utilizarlos, la Agencia Europea del Medicamento (EMA) recomienda Z durante el embarazo, ya que al ser una medicación inhalada alcanza menores concentraciones en sangre. Para las madres lactantes se recomienda O, aunque si está tomando Z, no es preciso cambiarlo⁵.

¿Previenen los antivirales la enfermedad si se administran de forma profiláctica?

En agosto de 2009¹⁴ se publicó una revisión sistemática (RS), que actualiza otra realizada por la Colaboración Cochrane en 2007¹⁵ con información de calidad sobre la profilaxis y el tratamiento de la gripe estacional en niños. En cuanto a la profilaxis, la RS incluye tres ensayos clínicos aleatorios (ECA) sobre profilaxis postexposición en niños convivientes con un caso índice. En un estudio se excluyeron los niños con inmunodeficiencias, en otro los asmáticos y en el tercero los niños con inmunodeficiencias y los que tenían enfermedades renales, hepáticas y cardíacas con repercusión clínica.

El tratamiento profiláctico de 10 días de duración con Z u O se asoció con una disminución del 8% del riesgo de

desarrollar una gripe confirmada en los convivientes de un caso índice que presentaba síndrome gripal (no confirmado). Es decir, para prevenir un caso de gripe en un niño conviviente es necesario tratar a 13 niños (NNT: 13; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 9–20). Esta eficacia podría mejorar en el caso de la gripe pandémica en la que, en teoría, la tasa de ataque entre los convivientes sería mayor¹⁶.

En un informe de National Institute for Clinical Excellence (NICE)¹⁷ acerca de la prevención, la utilización de IN en ambas situaciones, pre y postexposición, tiene una evidencia limitada.

¿Acortan los antivirales la duración de la enfermedad?

La RS¹⁴ incluye cuatro ECA sobre tratamiento de la gripe estacional en niños: dos con O y dos con Z. Tres ensayos se realizaron con niños sanos y uno con niños asmáticos.

Tres de los cuatro estudios utilizaron criterios clínicos para la selección de pacientes, las pruebas de confirmación se realizaron con posterioridad y se efectuó un análisis *post hoc*. El cuarto utilizó una prueba de detección rápida para la selección de pacientes.

El tratamiento se inició antes de las 48 h del comienzo de los síntomas (fiebre >37,8 °C, coriza, tos) en tres de ellos y antes de 36 h en el cuarto. Edad de los pacientes: un estudio de O de 1 a 12 años. Un estudio de O y dos de Z de 5–12 años.

Los efectos del tratamiento considerados son:

- Sobre el tiempo de resolución de los síntomas, de la enfermedad y vuelta a la actividad normal, el tratamiento con O y Z disminuyó la mediana de la duración de los síntomas entre 0,5–1,5 días. Dos de los estudios informaron sobre la evolución natural sin tratamiento de la enfermedad. La resolución de la enfermedad se producía en el 75% de los niños a los 8,7 días (90% a los 14,2 días) mientras que la mejoría de todos los síntomas se producía en el 75% de los pacientes a los 7,3 días (90% a los 13 días).
- Sobre la disminución de la tos y la fiebre: dos estudios valoraban la duración de la fiebre; un estudio de O mostró una reducción de un día y un estudio de Z mostró una reducción de medio día en la mediana de duración de la fiebre.

¿Disminuyen los antivirales las complicaciones?

- Sobre la gravedad del asma: un estudio de O se realizó con niños asmáticos. El tratamiento con O no redujo el número de crisis asmáticas en niños con gripe confirmada, aunque identificó una pequeña mejoría en el FEV1 entre el primero y sexto día, en comparación con el grupo control. Un estudio de Z en niños con patología pulmonar crónica no redujo el número de crisis asmáticas.
- Sobre el uso de antibióticos: un estudio con O demostró una disminución del 10% en niños con gripe confirmada, mientras que un estudio con Z no lo disminuyó.
- Sobre la otitis media: dos estudios, uno con O y otro con Z no demostraron diferencias en la incidencia de otitis media (niños de 5 a 12 años). Un tercer estudio sobre

niños de 1 a 12 años no encontró diferencia en los niños de 6 o más años, pero sí una disminución del 31% al 15% en los niños <6 años.

- Sobre la necesidad de hospitalización: no existe información suficiente, ni en niños ni en adultos, obtenida a partir de ECA sobre pacientes sanos o de riesgo, para poder responder a esta pregunta. El informe de la OMS²³ cita varios estudios observacionales en relación a las complicaciones que quedan sin respuesta a partir de las RS. Debemos recordar que estos estudios no están recogidos en las RS porque se consideran de poco valor en relación con los ECA para responder a preguntas sobre tratamiento, por su mayor probabilidad de incurrir en sesgos.

En una RS reciente la utilización de IN en adultos tanto sanos como de riesgo redujo la duración de los síntomas, sin embargo es escasa la información disponible acerca del efecto del tratamiento en la incidencia de complicaciones¹⁸.

¿Disminuyen los antivirales la mortalidad?

Existe información insuficiente, tanto en niños como en adultos, a partir de ECA sobre pacientes sanos o de riesgo^{14,18}. El informe de la OMS²³ cita un estudio observacional en el que se estudió la evolución de 512 pacientes con gripe. De los 185 niños (<15 años) estudiados, ninguno recibió antivirales y ninguno falleció¹⁹.

¿Cuál es la incidencia de resistencias a estos fármacos?

Las primeras resistencias se han descrito en Dinamarca, Japón (en personas que estaban tomando el medicamento como profilaxis) y Hong Kong. Éste último caso en una mujer que no había tomado el medicamento²⁰.

El 6 de agosto los CDC han detectado dos cepas resistentes a O en dos pacientes inmunocomprometidos de Seattle (Washington) que estaban tomando la medicación²¹.

¿Se han de administrar antivirales a todos los pacientes o sólo a los incluidos en grupos de riesgo?

a) Recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud

En un informe con fecha del 21 de mayo de 2009²², la OMS recomendó tratamiento con IN en la gripe pandémica, para prevenir la evolución a enfermedad grave y muerte en los pacientes con enfermedades crónicas, embarazadas y en pacientes con infecciones respiratorias de vías bajas o neumonías.

A primeros de agosto se publican dos RS que revisan las evidencias acerca de la utilidad de los IN tanto en niños¹⁴ como en adulto¹⁸, en los que concluyen que los IN acortan la duración de la enfermedad (algo más en los grupos de riesgo) sin que exista evidencia de que prevenga las complicaciones, ni disminuya la mortalidad.

El 20 de agosto, la OMS publica las nuevas directrices²³ para el tratamiento farmacológico de la gripe pandémica y por otros virus gripales. En cuanto a la utilización de antivíricos en los niños declara que la publicación de las RS descritas ha suscitado algunas dudas. A pesar de ello, en los grupos de elevado riesgo de complicaciones, incluyendo los niños menores de cinco años y los neonatos, la OMS recomienda el tratamiento con IN desde el inicio de los síntomas gripales y como profilaxis postexposición.

b) Recomendaciones para la profilaxis y el tratamiento del Ministerio de Sanidad y Política Social

El subcomité de vigilancia en su Plan Nacional de Preparación y Respuesta ante una pandemia de gripe del 28 de julio de 2009, en el documento: “Actuaciones ante la detección de casos de infección por nuevo virus de la gripe A (H1N1)”, hace las siguientes recomendaciones respecto a la profilaxis y tratamiento con antivirales²:

- “Aunque al comienzo de la pandemia se recomendó el uso de antivirales profilácticos como medida de contención, en la situación actual “debe limitarse la profilaxis con antivirales y reservar estos fármacos para el tratamiento de los pacientes”.
- “En general, únicamente se administrará tratamiento con antivirales a los casos que requieran hospitalización o a los que tengan un riesgo más elevado de sufrir complicaciones por gripe”.
- “En cualquier caso, la administración de antivirales es un acto terapéutico individual que debe ir asociado al correspondiente juicio clínico y valoración del riesgo”.

En la Comisión de Salud Pública el 6 de agosto de 2009² se definieron los grupos de riesgo de complicaciones por gripe.

Respecto a los niños, la definición de grupo de riesgo no es igual para todos los organismos con guías de actuación frente a la pandemia (OMS, CDC, ECDC, ...) lo que demuestra la gran incertidumbre que existe al respecto de la gravedad, pronóstico, factores de riesgo, y necesidad y eficacia del tratamiento con IN.

Conclusiones

- Los IN están autorizados en el tratamiento y prevención de las infecciones por virus de la gripe. En la actual pandemia gripal, el virus de la gripe A (H1N1) es sensible a los IN.
- Los IN en niños y adolescentes acortan la duración de la enfermedad entre 0,5 y 1,5 días. No hay evidencia en el momento actual de que prevenga las complicaciones, la hospitalización o muerte, tanto en la gripe estacional como pandémica. La profilaxis postexposición reduce el riesgo de infección en un 8% (NNT: 13).
- Durante el otoño, tras el comienzo de la escolarización, los niños pequeños experimentan numerosos procesos febriles que cursan con síntomas respiratorios de forma similar a la gripe. A diferencia de un adulto o un niño mayor en los que la clínica puede ser más definida, no se

podrá diferenciar en base a la clínica si se trata de una infección por gripe pandémica o por otros virus.

- En estudios realizados de aislamientos en niños con síntomas gripales, tan solo en el 30–39% se aisló el virus de la gripe²⁴. Recientemente en Argentina, el 80% de los virus aislados en menores de cinco años correspondían al VRS. En los mayores de esta edad esta situación cambiaba, detectando un mayor aislamiento de virus gripales²⁵.
- Un problema que se plantea especialmente en los niños pequeños con episodios febriles de repetición es que, al tratarse de un diagnóstico clínico (sobre todo a nivel ambulatorio) podría conllevar a que, en la práctica, se administrasen antivirales ante un proceso no gripal, y en cambio, en otro proceso que sí fuera gripe no se administrasen.
- Con los conocimientos actuales la utilización de antivirales debe restringirse a los casos graves y a los pacientes de los grupos de riesgo del MSPS y siempre haciendo una valoración individual de a quiénes y cuándo.
- Considerando las dudas sobre la relación coste-beneficio (o la relevancia clínica de su efecto) del tratamiento con IN, su prescripción generalizada en población de riesgo puede aumentar de forma importante su uso, a diferencia de una indicación restringida a casos graves. Por ello debe valorarse de forma individualizada en cada caso la verosimilitud del diagnóstico (a ser posible en casos confirmados), el nivel de riesgo de la enfermedad de base y el grado de afectación del paciente.

Cuadro resumen

Evidencias (en la gripe estacional):

- En niños con gripe estacional, la administración de IN al comienzo de la enfermedad acorta la duración de los síntomas entre 0,5 y 1,5 días (nivel de evidencia 1a)
- En niños asmáticos con gripe estacional la utilización de O no fue eficaz en la prevención de las crisis asmáticas (nivel de evidencia 1a).
- En niños con gripe estacional, la administración de IN podría tener algún efecto en la disminución de la prescripción de antibióticos (nivel de evidencia 1b).
- En niños con gripe estacional, no hay información suficiente acerca de que la administración de IN reduzca el riesgo de hospitalización (nivel de evidencia 4)
- En niños con gripe estacional, no hay información suficiente acerca de que la administración de IN reduzca la mortalidad
- La profilaxis postexposición con IN tiene una eficacia limitada en la prevención de la gripe estacional en niños (NNT=13) (nivel de evidencia 1a)

Recomendaciones (en la gripe pandémica):

- No se recomienda el uso general de IN en pacientes con gripe pandémica. (Grado de recomendación D; nivel de evidencia 5).
- En niños pertenecientes a grupos de riesgo de complicaciones de la gripe, de forma individualizada, podrían

recomendarse los IN para la profilaxis postexposición comenzando en las primeras 48 h tras el contacto (Grado de recomendación D; nivel de evidencia 5).

- En niños pertenecientes a grupos de riesgo de complicaciones de la gripe, podrían utilizarse los IN para el tratamiento, valorando individualmente en cada caso la verosimilitud del diagnóstico (a ser posible casos confirmados), la enfermedad de base y el grado de afectación del paciente, comenzando el tratamiento en las primeras 48 h del inicio de la sintomatología (Grado de recomendación D; nivel de evidencia 5).
- En los menores de un año se puede utilizar el O para el tratamiento y profilaxis postexposición de la gripe pandémica (Grado de recomendación C; nivel de evidencia 4).
- Durante el embarazo y la lactancia se pueden utilizar los IN para el tratamiento y prevención de la gripe pandémica (Grado de recomendación C; nivel de evidencia 4).

Bibliografía

1. Centers for Diseases Control and Prevention. Antiviral medication dosing recommendations for treatment or chemoprophylaxis of novel influenza A (H1N1) infection. [consultado 2 sep 2009]. Disponible en <http://www.cdc.gov/h1n1flu/recommendations.htm#table1>
2. Ministerio de Sanidad y Política Social. Actuaciones ante la detección de casos de infección por nuevo virus de la gripe A (H1N1). Subcomité Vigilancia. Plan Nacional de Preparación y Respuesta ante una pandemia de gripe. 28 de julio de 2009 [consultado 26 ago 2009]. Disponible en http://www.msc.es/profesionales/saludPublica/gripeA/docs/ActuacionesanteDeteccionCasos_AH1N1_090728.pdf
3. Agencia Europea del Medicamento. Oseltamivir, ficha técnica para profesionales sanitarios [consultado 2 sep 2009]. Disponible en <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/tamiflu/emea-combined-h402es.pdf>
4. Centers for Disease Control and Prevention. Emergency use authorization of Tamiflu (oseltamivir). 4 de agosto 2009 [consultado 26 ago 2009]. Disponible en <http://www.cdc.gov/h1n1flu/eua/tamiflu.htm>
5. Department of health. Pandemic influenza. Recommendations on the use of antiviral medicines for pregnant women, women who are breastfeeding and children under the age of one year. 5 June 2009 [consultado 20 ago 2009]. Disponible en http://www.dh.gov.uk/prod_consum_dh/groups/dh_digitalassets/documents/digitalasset/dh_100360.pdf
6. Ministerio de Sanidad y Política Social. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Nota informativa para profesionales sanitarios 08/05/2009. Uso de oseltamivir y zanamivir en niños de cualquier edad, en mujeres gestantes y mujeres en periodo de lactancia y en personas con problemas de deglución [consultado 19 ago 2009]. Disponible en http://www.agedmed.es/actividad/documentos/notasPrensa/notaOseltamivir-Zanamivir_2.htm y en <http://www.pap.es/documentos/Articulos/PDF/1050.pdf>
7. Ministerio de Sanidad y Política Social. Zanamivir, ficha técnica para profesionales sanitarios [consultado 2 de sep 2009]. Disponible en <https://sinaem4.agedmed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=62712&formato=pdf&formulario=FICHAS>
8. Yorifuji T, Suzuki E, and Tsudab T. Oseltamivir and Abnormal Behaviors. True or Not? *Epidemiology*. 2009; 20:619–21. [consultado 20 ago 2009]. Disponible en http://journals.lww.com/epidem/Abstract/2009/07000/Oseltamivir_and_Abnormal_Behaviors_True_or_Not_23.aspx
9. Wallensten A, Oliver I, Lewis D, Harrison S. Compliance and side effects of prophylactic oseltamivir treatment in a school of south west England. *Euro Surveill*. 2009;14(30) [consultado 25 ago 2009]. Disponible en <http://www.eurosurveillance.org/images/dynamic/EE/V14N30/art19285.pdf>
10. Kitching A, Roche A, Balasegaram S, Heathcock R, Maguire H. Oseltamivir adherence and side effects among children in three London Schools affected by influenza A(H1N1)v, may 2009- an internet-based cross-sectional survey. *Euro Surveill*. 2009;14(30) [consultado 25 ago 2009]. Disponible en <http://www.eurosurveillance.org/images/dynamic/EE/V14N30/art19287.pdf>
11. Harper SA, Bradley JS, Englund JA, File TM, Gravenstein S, Hayden FG et al. Seasonal influenza in adults and children. Diagnosis, treatment, chemoprophylaxis, and institutional outbreak management: clinical practice guideline of the infectious diseases society of America. IDSA guidelines. *Clinical Infectious Diseases*. 2009;48:103–32. [consultado 20 ago 2009]. Disponible en <http://www.journals.uchicago.edu/doi/pdf/10.1086/598513>
12. Ministerio de Sanidad y Política Social. Actuaciones ante la detección de casos de infección por nuevo virus de la gripe A (H1N1) [consultado 31 ago 2009]. Disponible en http://www.msc.es/profesionales/saludPublica/gripeA/docs/ActuacionesanteDeteccionCasos_AH1N1_090728.pdf
13. Tanaka T, Nakajima K, Murashima A, Garcia-bournissen F., Koren G, Ito S. Safety of neuraminidase inhibitors against novel influenza A (H1N1) in pregnant and breastfeeding women. *CMAJ*. 2009;181:55–58.
14. Shun-Shin M, Thompson M, Heneghan C, Perera R, Harnden A, Mant D. Neuraminidase inhibitors for treatment and prophylaxis of influenza in children: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2009;339:b3172.
15. Matheson N.J, Harnden A, Perera R, et al. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(1):D002744.
16. World Health Organization. Assessing the severity of an influenza pandemic (11 mayo 2009). Global Alert Response (GAR) [consultado 20 ago 2009]. Disponible en: http://www.who.int/csr/disease/swineflu/assess/disease_swineflu_assess_20090511/en/index.html
17. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Oseltamivir, amantadine (review) and zanamivir for the prophylaxis of influenza. NICE technology appraisal guidance 158. September 2008 [consultado 26 ago 2009]. Disponible en <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/TA158Guidance.pdf>
18. Burch J, Corbett M, Stock C.H, Nicholson K, Elliot AJ, Duffy S, et al. Prescription of anti-influenza drugs for healthy adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2009;9: 537–45.
19. McGeer A, Green KA, Plevneshi A, Shigayeva A, Siddiqi N, Raboud J, et al. Toronto Invasive Bacterial Diseases Network. Antiviral therapy and outcomes of influenza requiring hospitalisation in Ontario, Canada. *Clin Infect Dis*. 2007;45:1568–75.
20. World Health Organization. Drug Resistance Expected in H1N1 Pandemic [consultado 5 sep 2009]. Disponible en http://www.natap.org/2009/newsUpdates/070909_04.htm
21. Centers for Diseases Control and Prevention Oseltamivir-Resistant Novel Influenza A (H1N1) Virus Infection in Two Immunosuppressed Patients – Seattle, Washington, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2009;58:893–6.
22. World Health Organization. Clinical management of human infection with new influenza A (H1N1) virus: initial guidance. Mayo 2009 [consultado 20 ago 2009]. Disponible en <http://>

- www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/clinical_managementH1N1_21_May_2009.pdf.
23. World Health Organization. WHO Guidelines for Pharmacological management of pandemic (H1N1) 2009 influenza and other influenza viruses. 20 agosto 2009. (H1N9 2009. Nota informativa num.8) [consultado 14 ago 2009]. Disponible en http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/h1n1_guidelines_pharmaceutical_mngt.pdf.
 24. Zambon M, Hays J, Webster A, Newman R, Keene O. Diagnosis of influenza in the community: relationship of clinical diagnosis to confirmed virological, serologic, or molecular detection of influenza. *Arch Intern Med.* 2001;161: 2116–22. [consultado 5 sep 2009]. Disponible en <http://archinte.ama-assn.org/cgi/reprint/161/17/2116>.
 25. Ministerio de Salud de Argentina. Informe de situación. Influenza pandémica (H1N1) 5-08-2009 [consultado 28 ago 2009]. Disponible en http://www.msal.gov.ar/archivos/INFORME%20INFLUENZA%20PANDÉMICA%20_H1N1_%2005-08-2009.pdf.
- doi: 10.1016/j.anpedi.2009.11.009