



ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE PEDIATRÍA

Oseltamivir para el tratamiento de la gripe en niños y adolescentes



Alfredo Tagarro^{a,b,*,1}, Marta Cruz-Cañete^{c,1}, Enrique Otheo^d,
Cristian Launes^{e,f}, José Antonio Couceiro^g, Carlos Pérez^h y Santiago Alfayateⁱ,
en nombre del Grupo de trabajo de Infecciones Respiratorias de la Sociedad Española
de Infectología Pediátrica (SEIP)²

^a Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Infanta Sofía, San Sebastián de los Reyes, Madrid, España

^b Grupo de Investigación Traslacional en Enfermedades Infecciosas Pediátricas, Fundación para la Investigación Biomédica del Hospital 12 de Octubre, Universidad Europea de Madrid, Madrid, España

^c Servicio de Pediatría, Hospital de Montilla, Agencia Sanitaria Hospital Alto Guadalquivir, Montilla, Córdoba, España

^d Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Ramón y Cajal. Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad de Alcalá, Madrid, España

^e Grupo de Investigación en Enfermedades Infecciosas Pediátricas, Hospital Sant Joan de Déu, Universitat de Barcelona, Barcelona, España

^f CIBER de Epidemiología y Salud Pública, Instituto Nacional de Salud Carlos III, Madrid, España

^g Servicio de Pediatría, Complejo Hospitalario de Pontevedra, Pontevedra, España

^h Servicio de Pediatría, Hospital Universitario de Cabueñes, Gijón, Asturias, España

ⁱ Unidad de Enfermedades Infecciosas, Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, El Palmar, Murcia, España

Recibido el 10 de diciembre de 2018; aceptado el 8 de enero de 2019

Disponible en Internet el 21 de febrero de 2019

PALABRAS CLAVE

Gripe;
Antivirales;
Oseltamivir;
Zanamivir

Resumen

Introducción: La gripe es una enfermedad generalmente benigna, pero en ocasiones puede ocasionar complicaciones graves. Existe controversia sobre los beneficios del tratamiento con antivirales.

Objetivos: Proporcionar unas recomendaciones sobre el tratamiento con oseltamivir en pacientes pediátricos con gripe, basadas en los mejores datos disponibles y válidas en nuestro medio.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: alfredotagarro@gmail.com (A. Tagarro).

¹ Estos autores han contribuido de forma igualitaria.

² Los miembros del Grupo de Trabajo de Infecciones Respiratorias de la SEIP que han participado en la revisión del manuscrito se presentan en el [Anexo 1](#).

Métodos: El Grupo de Infecciones Respiratorias de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica llevó a cabo una revisión de la bibliografía. Los hallazgos se analizaron mediante la metodología GRADE, y se elaboraron unas recomendaciones.

Resultados: No se recomienda el uso sistemático de pruebas diagnósticas para la gripe en el ámbito ambulatorio y en urgencias hospitalarias en pacientes inmunocompetentes con un cuadro clínico compatible. No se recomienda el uso de antivirales a la gran mayoría de los pacientes sanos y asmáticos con gripe o sospecha de gripe estacional, si el objetivo es prevenir eventos graves. No se recomienda el uso de oseltamivir de forma sistemática en pacientes hospitalizados con gripe. Se recomienda tratar con oseltamivir a los pacientes con gripe y neumonía o enfermedad grave o a los pacientes críticos, especialmente durante las primeras 48 h de enfermedad. Se recomienda el tratamiento de los pacientes con factores de riesgo, teniendo en cuenta su enfermedad de base. La vacunación antigripal, junto a las medidas básicas de evitación, continúan siendo la principal herramienta en la prevención de la gripe.

Conclusión: En algunas situaciones hay datos suficientes para emitir recomendaciones claras. En otras situaciones los datos son incompletos y solo permiten hacer recomendaciones débiles. © 2019 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Influenza;
Antivirals;
Oseltamivir;
Zanamivir

Oseltamivir for the treatment of influenza in children and adolescents

Abstract

Introduction: Influenza is a generally a benign disease, but occasionally it can cause serious complications. There is controversy about the benefits of antiviral treatment.

Objectives: To provide some recommendations on the treatment with oseltamivir in paediatric patients with influenza, based on the best data available and valid in our environment.

Methods: The Respiratory Infections Group of the Spanish Society of Paediatric Infectious Diseases carried out a review of the literature. The findings were analysed using the GRADE methodology, and recommendations were made.

Results: The systematic use of diagnostic tests for influenza in the outpatient setting, or in the emergency room, in immunocompetent patients with a compatible clinical picture is not recommended. If the aim is to prevent serious events, the use of antivirals is not recommended for the vast majority of healthy and asthmatic patients with influenza or suspected seasonal flu. The systematic use of oseltamivir in patients admitted to hospital with influenza is not recommended. Oseltamivir treatment is recommended in any patients with influenza and pneumonia or severe illness, and critically ill patients, especially during the first 48 hours of illness. The treatment of patients with risk factors is recommended, considering their underlying disease. Influenza vaccination, together with basic isolation measures, continue to be the main tool in the prevention of influenza.

Conclusion: In some situations, there are sufficient data to issue clear recommendations. In other situations, the data are incomplete, and only allows weak recommendations.

© 2019 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La gripe es una enfermedad respiratoria aguda causada por el virus de la gripe, del que hay 2 subtipos predominantes en humanos: el A y el B. Afecta cada año al 10-20% de la población, de la que el 20-40% son niños y adolescentes. La carga viral en estos es más alta que en adultos, por lo que pueden excretar virus durante más tiempo, aproximadamente entre 3-5 días antes del comienzo de los síntomas hasta 10-14 días después de iniciados. Su contagiosidad es elevada a través de gotas diseminadas por la tos y los estornudos. Los niños son los principales vectores de transmisión

de la enfermedad. El diagnóstico suele ser clínico, y puede ser fácil o difícil en función de las circunstancias (periodo epidémico, síntomas y edad del paciente). Los síntomas no son específicos, pueden ser causados por otros virus y pueden variar en función de la edad del paciente. Los descritos clásicamente son: fiebre, tos, obstrucción nasal, rinorrea, odinofagia, mialgias, cefalea y ocasionalmente sintomatología gastrointestinal. En lactantes, sobre todo en menores de 6 meses, puede ser indistinguible de un cuadro de sepsis con fiebre, irritabilidad y rechazo del alimento.

Su curso es habitualmente benigno y las manifestaciones graves más frecuentes son otitis media, bronquiolitis y otros

cuadros de dificultad respiratoria y sibilancias, y neumonía. Ocurre con patrones epidémicos habitualmente en invierno.

El tratamiento se basa en medidas de apoyo y confort y el uso de antivirales, entre los que destacan los inhibidores de la neuraminidasa, en determinadas circunstancias.

La Organización Mundial de la Salud (OMS), la Academia Americana de Pediatría (AAP), los *Centers for Disease Control* (CDC) y numerosos organismos de salud pública recomiendan el uso de los inhibidores de la neuraminidasa para tratar y prevenir la gripe estacional y pandémica, sobre todo desde la pandemia de 2009, en pacientes con factores o situaciones de riesgo¹⁻³.

La ficha técnica del oseltamivir recoge que está indicado «en adultos y en niños, incluidos los recién nacidos a término que presentan los síntomas característicos de la gripe, cuando el virus de la gripe está circulando en la población. Se ha demostrado la eficacia cuando el tratamiento se inicia en los primeros dos días de la aparición de los síntomas. También en la prevención post-exposición en personas de 1 año o mayores tras el contacto con un caso de gripe diagnosticado clínicamente, cuando el virus de la gripe está circulando en la población».

Sin embargo, existe gran controversia respecto a su utilidad en la práctica clínica diaria.

Nuestro objetivo es facilitar al clínico unas recomendaciones basadas en los mejores datos disponibles mediante una revisión sistemática de la bibliografía, analizada por metodología GRADE, que sea válida en nuestro medio y dirigida a la población menor de 18 años.

Metodología

En este artículo se resumen las recomendaciones. En el material suplementario online se describen las respuestas razonadas y referenciadas a las preguntas de interés, según la metodología *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE)^{4,5}.

Para la elaboración de estas recomendaciones se decidió utilizar la metodología GRADE por ser uno de los métodos más rigurosos a la hora de realizar recomendaciones sobre toma de decisiones basadas en la evidencia.

Se definió un subgrupo de trabajo a partir del Grupo de Trabajo (GT) de Infecciones Respiratorias de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP). Se designó un coordinador del documento, quien designó el panel de expertos que redactaría el documento.

En primer lugar, el panel definió las variables de importancia a través de preguntas. Se realizó una tormenta de ideas para elaborar las posibles preguntas y las variables más importantes. Se formularon preguntas a partir de estas variables siguiendo la metodología PICO (*Population-Intervention-Comparison-Outcome*). Se realizó una encuesta entre todos los miembros del GT. Catorce de los 15 miembros del GT puntuaron la relevancia de las variables de 1 a 9. Las variables que superaron el 6 se definieron como «muy importantes (puntuación de 6)» o «claves (puntuación de 7 a 9)» y pasaron a la evaluación por parte del panel. Todas las preguntas planteadas menos una cuestión superaron el umbral de 6 puntos.

Ocho de los miembros del panel realizaron una revisión de la literatura en Cochrane, Embase y Pubmed de

artículos publicados en los últimos 5 años y enfocada a las variables de interés, centrándose fundamentalmente en los estudios de alta calidad. Se buscaron específicamente estudios publicados con posterioridad a la publicación de los metaanálisis. La calidad de los estudios se evaluó en función del diseño (metaanálisis y ensayos clínicos, alta; observacionales, baja), y se matizó según factores que aumentarían o disminuirían la calidad de los estudios. Se graduó en «alta», «moderada», «baja» y «muy baja» en función de las limitaciones e inconsistencias, y de si la evidencia era directa o indirecta.

Las preguntas formuladas y escogidas fueron finalmente respondidas en base a la revisión de la literatura que llevó a cabo el panel. Se emitieron recomendaciones (fuerte/débil, a favor/en contra). Se solicitaron aclaraciones a algunos autores de ensayos clínicos. Las recomendaciones se graduaron en función del grado de confianza del panel en que el beneficio superase al riesgo (efectos colaterales, resistencias), o viceversa.

Al menos el 75% del panel debió estar de acuerdo en la recomendación para que esta se enunciara como tal. Todo el GT tuvo la opción de comentar el documento y sugerir correcciones.

Se redactaron unas recomendaciones finales teniendo en cuenta la calidad de la información, el riesgo de sesgo, el balance riesgo/beneficio y los aspectos económicos. Cuando no existía evidencia, o era muy débil, se utilizó la opinión de expertos. Todos los miembros del GT se manifestaron finalmente de acuerdo en las recomendaciones. Las recomendaciones finales se pueden encontrar en el resumen de recomendaciones de la [tabla 1](#).

En estas recomendaciones no se han incorporado aún las preferencias de los pacientes. El hecho de que la gripe sea una enfermedad aguda influye en que no haya asociaciones de pacientes específicas de esta enfermedad. De momento no se ha aclarado cómo deben influir las preferencias de los pacientes y sus familias en las recomendaciones.

Recomendaciones

Sobre diagnóstico

¿Cómo debe hacerse el diagnóstico de gripe?

El diagnóstico de gripe es habitualmente clínico, pero es difícil en la edad pediátrica, especialmente en los lactantes y niños pequeños. Estudios de calidad moderada-alta le otorgan una sensibilidad y un valor predictivo positivo muy bajos. La fiebre es el síntoma más frecuente, presente en el 95% de los casos, y es el único predictor de gripe constante en todos los estudios. En los lactantes menores de 6 meses con frecuencia la gripe presenta un cuadro clínico sugestivo de sepsis. La utilidad de la presencia de tos o dolor de garganta, utilizadas habitualmente en las definiciones de «enfermedad similar a la gripe», no se demostró en muchos de los estudios^{6,7}.

¿A quiénes deben de realizarse pruebas diagnósticas de la gripe?

A. Periodos de alta circulación de virus. ¿Se deben realizar pruebas diagnósticas de la gripe en el ámbito extrahospitalario?

Tabla 1 Resumen de recomendaciones**SOBRE EL DIAGNÓSTICO****¿A quiénes deben de realizarse test diagnósticos de la gripe?****A. Periodos de alta circulación de virus****¿Se deben realizar test diagnósticos de la gripe en el ámbito extrahospitalario y en urgencias hospitalarias?**

1. No se recomienda el uso sistemático de pruebas diagnósticas para la gripe en el ámbito ambulatorio y en urgencias hospitalarias en pacientes inmunocompetentes con un cuadro clínico compatible. (Evidencia de calidad moderada-alta. Recomendación fuerte en contra.)

2. Se puede considerar el uso de pruebas diagnósticas rápidas para la gripe en pacientes seleccionados con factores de riesgo y en lactantes con fiebre sin foco en los que la confirmación diagnóstica pueda alterar la gestión del paciente (p.ej., iniciar tratamiento específico, evitar ingresos, prescripción de antibióticos, pruebas complementarias, etc.). (Evidencia de calidad moderada-baja. Recomendación débil a favor.)

¿Se deben realizar tests diagnósticos de la gripe en el ámbito hospitalario?**HOSPITALIZACIÓN**

1. Se recomienda el uso de pruebas diagnósticas para la confirmación del diagnóstico de gripe para iniciar tratamiento en los pacientes en los que se considere indicado y para facilitar el aislamiento, especialmente en las cohortes de los pacientes de alto riesgo. (Evidencia de calidad baja. Recomendación débil a favor.)

¿Se deben realizar tests diagnósticos en la población de riesgo?

1. Se recomienda el uso de pruebas de diagnóstico para la confirmación de la infección por virus de la gripe en pacientes de riesgo. (Evidencia de calidad moderada. Recomendación fuerte a favor.)

B. Periodos de baja circulación del virus

1. No se recomienda el uso de pruebas diagnósticas para la gripe en épocas en los que la circulación del virus en la población es baja en ninguno de los grupos arriba valorados. (Evidencia de calidad alta. Recomendación fuerte en contra.)

¿Cuáles son los tests diagnósticos de elección en pediatría?

1. Los test antigénicos de inmunofluorescencia automatizados y los test rápidos de amplificación o detección de ácidos nucleicos son los métodos de elección para el diagnóstico de laboratorio de gripe en pacientes pediátricos que lo precisen. (Evidencia de calidad alta. Recomendación fuerte a favor.)

¿Cuándo y cómo debe hacerse la recogida de la muestra?

1. Se recomienda recoger muestra nasofaríngea (aspirado/lavado) en las primeras 72 h de enfermedad, para detectar presencia del virus. (Evidencia de calidad alta. Recomendación fuerte a favor.)

2. En casos de enfermedad grave con asistencia respiratoria mecánica invasiva y pruebas negativas obtenidas previamente de muestras de vías respiratorias superiores se debe realizar una prueba de gripe mediante RT-PCR u otras pruebas moleculares en muestras de aspirado endotraqueal o lavado broncoalveolar. (Evidencia de calidad moderada. Recomendación fuerte a favor.)

SOBRE LOS OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO

1. El tratamiento con oseltamivir permite en la población general, excepto en pacientes asmáticos, reducir la duración del proceso y prevenir la OMA en pacientes menores de 5 años si se inicia antes de 48 h y preferiblemente 24 h desde el comienzo de los síntomas. (Evidencia de calidad alta. Recomendación fuerte a favor.)

2. No existen datos de suficiente calidad y/o potencia para evaluar la reducción de la mortalidad, hospitalización y duración de la misma, prevención de complicaciones pulmonares ni ingreso en las unidades de cuidados intensivos.

SOBRE EL TRATAMIENTO**¿A quién debe ofrecerse tratamiento?****¿Se debe ofrecer tratamiento antiviral a la población general?**

1. No se recomienda el uso de antivirales a la gran mayoría de los pacientes sanos y asmáticos con gripe o sospecha de gripe estacional si el objetivo es prevenir eventos graves como hospitalización o neumonía. (Evidencia de calidad alta. Recomendación fuerte en contra.)

2. Se recomienda el tratamiento con oseltamivir a una minoría de pacientes seleccionados con diagnóstico confirmado de gripe estacional en las primeras 24 h de iniciado el cuadro, cuando el beneficio esperado sea únicamente la reducción de síntomas, de otitis media aguda, y se explique a los padres el balance beneficio/riesgo obtenido con el tratamiento. (Evidencia de calidad alta. Recomendación fuerte a favor.)

¿Se debe ofrecer tratamiento a todos los pacientes hospitalizados sin factores de riesgo?

1. No se recomienda el uso de oseltamivir de forma sistemática en pacientes hospitalizados con gripe. (Calidad de evidencia alta. Recomendación débil en contra.)

2. Se recomienda tratar con oseltamivir a los pacientes con gripe y neumonía o enfermedad grave o en pacientes críticos, especialmente durante las primeras 48 h de enfermedad. (Calidad de la evidencia baja. Recomendación débil a favor.)

¿Debe ofrecerse tratamiento antiviral a la población con factores de riesgo (inmunodeprimidos, enfermedad pulmonar crónica diferente al asma, cardiopatías hemodinámicamente significativas, patología neurológica grave, nefropatías y hepatopatías crónicas)?

1. Se recomienda el tratamiento de los pacientes con factores de riesgo, teniendo en cuenta su enfermedad de base, en gripes confirmadas microbiológicamente y solo excepcionalmente ante sospecha clínica fuerte e imposibilidad de realización de test diagnósticos. (Calidad de la evidencia baja. Recomendación débil a favor.)

¿Se debe administrar quimioprofilaxis para prevenir la gripe? ¿Qué pacientes son susceptibles de quimioprofilaxis para prevenir la gripe?

1. Considerar profilaxis en niños con factores de riesgo para gripe complicada, especialmente en no vacunados y/o inmunodeprimidos, en los que la protección vacunal puede ser inferior, y sobre todo en temporadas de baja efectividad vacunal. (Calidad de la evidencia baja. Recomendación débil a favor. Opinión de expertos.)

2. La vacunación antigripal, junto a las medidas básicas de evitación, continúan siendo la principal herramienta en la prevención de la gripe. (Calidad de la evidencia alta. Recomendación fuerte a favor.)

1. No se recomienda el uso sistemático de pruebas diagnósticas para la gripe en el ámbito ambulatorio en pacientes inmunocompetentes con un cuadro clínico compatible. (Evidencia de calidad moderada-alta. Recomendación fuerte en contra^{8,9}.)
2. Se puede considerar el uso de pruebas diagnósticas rápidas para la gripe en pacientes seleccionados con factores de riesgo y en lactantes con fiebre sin foco en los que la confirmación diagnóstica pueda alterar la gestión del paciente (p.ej., evitar ingresos, prescripción de antibióticos, pruebas complementarias). (Evidencia de calidad moderada-baja. Recomendación débil a favor^{8,9}.)

¿Se deben realizar pruebas diagnósticas de la gripe en el ámbito hospitalario?

Urgencias

1. No se recomienda el uso sistemático de pruebas diagnósticas para la gripe en urgencias hospitalarias para los pacientes inmunocompetentes con un cuadro clínico compatible y que van a ser gestionados ambulatoriamente. (Evidencia de calidad moderada-alta. Recomendación fuerte en contra^{8,10}.)
2. Se puede considerar el uso de pruebas diagnósticas para la gripe en pacientes seleccionados con factores de riesgo y en lactantes con fiebre sin foco, en los que la confirmación diagnóstica pueda alterar la gestión del paciente (p.ej., iniciar tratamiento específico, evitar la prescripción de antibióticos, pruebas complementarias, evitar ingresos, etc.). (Evidencia de calidad moderada-baja. Recomendación débil a favor¹⁰.)

Hospitalización

1. Se recomienda el uso de pruebas diagnósticas para la confirmación del diagnóstico de gripe: para iniciar tratamiento en los pacientes en los que se considere indicado y para facilitar el aislamiento, especialmente en las cohortes de los pacientes de alto riesgo, como en la unidad de cuidados intensivos pediátricos o en unidades que atiendan a pacientes inmunocomprometidos. (Evidencia de calidad baja. Recomendación débil a favor^{8,11,12}.)

¿Se deben realizar pruebas diagnósticas en la población de riesgo?

1. Se recomienda el uso de pruebas de diagnóstico para la confirmación de la infección por virus de la gripe en pacientes de riesgo. (Evidencia de calidad moderada. Recomendación fuerte a favor¹³.)

B. Periodos de baja circulación del virus.

1. No se recomienda el uso de pruebas diagnósticas para la gripe en épocas en los que la circulación del virus en la población es baja en ninguno de los grupos arriba valorados. (Evidencia de calidad alta. Recomendación fuerte en contra¹³.)

¿Cuáles son las pruebas diagnósticas de elección en pediatría?

1. Aunque hay evidencias de calidad alta de que las pruebas antigénicas de diagnóstico rápido tradicionales tienen una sensibilidad y una especificidad aceptables,

sobre todo durante el periodo epidémico, también hay evidencia de calidad alta de que los nuevos métodos antigénicos de inmunofluorescencia automatizados y las pruebas rápidas de amplificación o detección de ácidos nucleicos tienen mucha mayor sensibilidad, por lo que se recomiendan como método de elección para el diagnóstico de laboratorio de gripe en pacientes pediátricos que lo precisen. (Evidencia de calidad alta. Recomendación fuerte a favor¹⁴.)

¿Cuándo y cómo debe hacerse la recogida de la muestra?

1. Se recomienda recoger muestra nasofaríngea (aspirado/lavado) para detectar la presencia del virus por su mayor sensibilidad cuando se compara con muestras separadas nasales u orofaríngeas. (Evidencia de calidad alta. Recomendación fuerte a favor¹⁵.)
2. Sería deseable recoger la muestra lo más precozmente posible, puesto que el máximo rendimiento de la determinación se consigue cuando la muestra se obtiene en las primeras 72 h del inicio de la sintomatología, aunque en lactantes, niños pequeños e inmunocomprometidos la duración de la diseminación viral puede superar una semana. (Evidencia de calidad alta. Recomendación fuerte a favor^{15,16}.)
3. Una alternativa aceptable a la toma de muestra nasofaríngea (aspirado o lavado) es la recogida combinada de muestra nasal y orofaríngea en un único contenedor, ya que es menos molesta y presenta una sensibilidad aceptable para la detección molecular del virus (Evidencia de calidad moderada-baja. Recomendación débil a favor^{15,16}.)
4. En casos de enfermedad grave con asistencia respiratoria mecánica invasiva y pruebas negativas obtenidas previamente de muestras de vías respiratorias superiores, se debe realizar una prueba de gripe mediante RT-PCR u otras pruebas moleculares en muestras de aspirado endotraqueal o lavado broncoalveolar. (Evidencia de calidad moderada. Recomendación fuerte a favor^{15,16}.)

Sobre objetivos del tratamiento

¿Cuál es el objetivo que se persigue con el tratamiento?

¿Se debe utilizar oseltamivir con los siguientes objetivos?

Reducir la duración de los síntomas

1. En el ámbito hospitalario no existen estudios de calidad para evaluar este punto.
2. A nivel ambulatorio existen estudios de calidad moderada-alta que demuestran que el tratamiento con oseltamivir en las primeras 48 h, y preferiblemente dentro de las primeras 24 h, reduce el periodo sintomático entre 1-2 días, por lo que podría recomendarse tratar a esos pacientes, si el objetivo fuera reducir el tiempo de duración de los síntomas. (Evidencia de calidad alta. Recomendación fuerte a favor¹⁷.)
3. Existe evidencia de calidad alta de que los pacientes asmáticos no se benefician del tratamiento ambulatorio con oseltamivir, por lo que no se recomienda tratar a este grupo si el objetivo fuera reducir el tiempo de duración

de los síntomas. (Evidencia de calidad alta. Recomendación fuerte en contra¹⁸.)

Reducir la mortalidad

1. Aunque hay información de calidad moderada-alta de que el tratamiento antiviral no disminuye la mortalidad en los pacientes hospitalizados, la escasa frecuencia del resultado de muerte en niños hace difícil la realización de una recomendación. Los datos, no obstante, apuntan a una recomendación débil a favor de la utilización del tratamiento antiviral precoz en pacientes hospitalizados con gripe y neumonía y/o insuficiencia respiratoria o pacientes hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos. (Evidencia de calidad moderada. Recomendación débil a favor^{19,20}.)

Disminuir los ingresos en la unidad de cuidados intensivos pediátricos

1. La calidad de la evidencia es baja para evaluar este ítem. Pero dado que requerir cuidados intensivos o ventilación mecánica se considera un desenlace de interés clave, puede existir una justificación para el uso de oseltamivir con este propósito en determinadas poblaciones de riesgo de forma precoz. (Evidencia de calidad baja. Recomendación débil a favor^{19,21}.)

Reducir la tasa de hospitalización

1. La baja calidad de la evidencia generada nos hace emitir una recomendación débil en contra del uso de oseltamivir de forma sistemática en pacientes pediátricos con gripe con el objetivo de disminuir hospitalizaciones. (Evidencia de calidad baja. Recomendación débil en contra¹⁸.)

Reducir la duración de la hospitalización

1. No existen estudios de calidad para valorar este evento. Los escasos datos disponibles aconsejan emitir una Recomendación débil en contra del uso del oseltamivir en el niño hospitalizado con el objetivo de buscar un acortamiento del tiempo de hospitalización. (Evidencia de calidad baja. Recomendación débil en contra²².)

Reducir o prevenir las complicaciones pulmonares

1. No existen datos suficientes para valorar este evento. La evidencia es contradictoria y de baja calidad para poder emitir una recomendación.

Reducir o prevenir las complicaciones extrapulmonares

1. Existe evidencia de calidad moderada-alta de que el tratamiento con oseltamivir en gripes confirmadas microbiológicamente previene la otitis media aguda, sobre todo en menores de 5 años, si se inicia la terapia en las primeras 12-24 h del inicio de la clínica. (Evidencia de calidad alta. Recomendación fuerte a favor^{23,24}.)
2. No existe evidencia de calidad suficiente para recomendar el tratamiento con oseltamivir para prevenir otitis

media aguda de manera general en el resto de los casos. (Evidencia de calidad baja. Recomendación débil en contra^{20,21}.)

3. No hay datos para evaluar el uso del oseltamivir en la prevención o tratamiento de otras complicaciones extrapulmonares (miositis, miocarditis, complicaciones neurológicas, etc.).

Sobre el tratamiento con oseltamivir

¿A quién debe ofrecerse tratamiento?

¿Se debe ofrecer tratamiento antiviral a la población general?

1. No se recomienda el uso de antivirales a la gran mayoría de los pacientes sanos y asmáticos con gripe o sospecha de gripe si el objetivo es prevenir eventos graves como hospitalización o neumonía. (Evidencia de calidad alta. Recomendación fuerte en contra^{18,23,24}.)
2. Existe información de calidad suficiente para recomendar el tratamiento con oseltamivir a una minoría de pacientes seleccionados, con diagnóstico confirmado de gripe en las primeras 24 h de iniciado el cuadro, cuando el beneficio esperado sea únicamente la reducción de síntomas, de otitis media aguda, y se explique a los padres el balance beneficio/riesgo obtenido con el tratamiento. (Evidencia de calidad alta. Recomendación fuerte a favor^{18,23,24}.)

¿Se debe ofrecer tratamiento a todos los pacientes hospitalizados sin factores de riesgo?

1. No se recomienda el uso de antivirales a la gran mayoría de los pacientes ingresados para prevenir las variables de mayor interés (mortalidad, complicaciones, estancia hospitalaria). La recomendación se deriva de estudios de calidad alta que, modulada por el escaso número de pacientes con desenlaces de gravedad, nos lleva a una recomendación débil. (Evidencia de calidad alta. Recomendación débil en contra^{18,23,24}.)
2. Se recomienda tratar con oseltamivir a los pacientes con gripe y neumonía o enfermedad grave o en pacientes críticos, especialmente si se inicia las primeras 48 h de enfermedad. (Calidad de la evidencia baja. Recomendación débil a favor^{15-17,20,21}.)

¿Debe ofrecerse tratamiento antiviral a la población con factores de riesgo (inmunodeprimidos, enfermedad pulmonar crónica diferente al asma, cardiopatías hemodinámicamente significativas, patología neurológica grave, nefropatías y hepatopatías crónicas)?

1. No hay información científica de suficiente calidad para emitir una recomendación, pero dadas las características de esta población, se recomienda el tratamiento de los pacientes con factores de riesgo, teniendo en cuenta su enfermedad de base, en gripes confirmadas microbiológicamente y solo excepcionalmente ante sospecha clínica fuerte e imposibilidad de realización de test diagnósticos. (Calidad de la evidencia baja. Recomendación débil a favor^{23,24}.)

2. Es importante la educación sanitaria en estos pacientes por su especial vulnerabilidad, para que consulten precozmente ante la aparición de síntomas gripales y, en caso de confirmarse infección por virus de la gripe y de estar indicado, poder iniciar tratamiento antes de las 48 h de evolución. (Opinión de expertos.)

¿Se debe administrar quimioprofilaxis para prevenir la gripe? ¿Qué pacientes son susceptibles de quimioprofilaxis para prevenir la gripe?

1. La vacunación antigripal, junto a las medidas básicas de evitación, continúan siendo la principal herramienta en la prevención de la gripe. (Calidad de la evidencia alta. Recomendación fuerte a favor.) Es prioritaria la concienciación del personal sanitario y de la población respecto a la vacunación^{2,25}.
2. Aunque la calidad de la evidencia es baja, se debe considerar profilaxis en niños con factores de riesgo para gripe complicada, especialmente en no vacunados y/o inmunodeprimidos, en los que la protección vacunal puede ser inferior, y sobre todo en temporadas de baja efectividad vacunal (Calidad de la evidencia baja. Recomendación débil a favor. Opinión de expertos^{2,25}.)

Conclusión

Se han proporcionado recomendaciones para el tratamiento de la gripe con oseltamivir. Las recomendaciones se han basado en los mejores datos disponibles y se han matizado mediante la metodología GRADE, para adaptarlas a las realidades clínicas. En algunas situaciones hay datos suficientes para emitir recomendaciones claras. En otras situaciones los datos son incompletos y solo permiten hacer recomendaciones débiles. Se necesitan más estudios en niños para determinar con claridad el beneficio de los antivirales en la gripe.

Financiación

Este manuscrito no ha recibido ningún tipo de financiación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Anexo 1

Miembros del Grupo de Trabajo de Infecciones Respiratorias de la SEIP que han participado en la revisión del manuscrito:

Cristina Calvo. Servicio de Pediatría y Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario La Paz, Madrid. Fundación IdiPaz, Madrid. Red de Investigación Traslacional en Infectología Pediátrica (RITIP). TEDDY Network (*European Network of Excellence for Pediatric Clinical Research*), Italia

Carlos Rodrigo-Gonzalo de Liria. Grupo de Investigación en Enfermedades Infecciosas Pediátricas, Hospital Sant Joan de Déu, Universitat de Barcelona. CIBER de Epidemiología y Salud Pública, Instituto Nacional de Salud Carlos III, Madrid.

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2019.01.009>.

Bibliografía

1. Committee on Infectious Diseases. Recommendations for prevention and control of influenza in children, 2017-2018. *Pediatrics*. 2017;140:e20172550, <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2017-2550>.
2. European Centre for Disease Prevention and Control. Expert Opinion on Neuraminidase Inhibitors for the Prevention and Treatment of Influenza — Review of Recent Systematic Reviews and Meta-analyses. Stockholm: ECDC; 2017, <http://dx.doi.org/10.2900/01723>.
3. Centers for Disease Control and Prevention. Influenza Antiviral Medications: Summary for Clinicians [consultado 20 Oct 2017]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/flu/professionals/antivirals/summary-clinicians.htm>.
4. Schünemann HJ, Oxman AD, Brozek J, Glasziou P, Jaeschke R, Vist GE, et al., GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. *BMJ*. 2008;336:1106-10, <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.a139>.
5. Guyatt GH, Oxman AD, Schünemann HJ, Tugwell P, Knottnerus A. GRADE guidelines: A new series of articles in the *Journal of Clinical Epidemiology*. *J Clin Epidemiol*. 2011;64:380-2, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.09.011>.
6. Casalegno J-S, Eibach D, Valette M, Enouf V, Daviaud I, Behillil S, et al. Performance of influenza case definitions for influenza community surveillance: based on the French influenza surveillance network GROG, 2009-2014. *Eurosurveillance*. 2017;22(14.), <http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2017.22.14.30504>.
7. Fitzner J, Qasmieh S, Mounts AW, Alexander B, Besselaar T, Briand S, et al. Revision of clinical case definitions: Influenza-like illness and severe acute respiratory infection. *Bull World Health Organ*. 2018;96:122-8, <http://dx.doi.org/10.2471/BLT.17.194514>.
8. Cohen R, Thollot F, Lécuyer A, Koskas M, Touitou R, Boucherat M, et al. Impact of the rapid diagnosis downtown in the assumption of responsibility of the children in period of influenza. *Arch Pediatr*. 2007;14:926-31, <http://dx.doi.org/10.1016/j.arcped.2007.02.087>.
9. De la Rocque F, Lécuyer A, Wollner C, d'Athis P, Pecking M, Thollot F, et al. Impact of influenza rapid diagnostic tests (IRDT) on the diagnosis of influenza and on the management of influenza in children in ambulatory pediatric setting. *Arch Pediatr*. 2009;16:288-93, <http://dx.doi.org/10.1016/j.arcped.2008.12.007>.
10. Doan Q, Enarson P, Kisooson N, Klassen TP, Johnson DW. Rapid viral diagnosis for acute febrile respiratory illness in children in the Emergency Department. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014, <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD006452.pub4>. CD006452.
11. Pierron S, Haas H, Berlioz M, Ollier L, Albertini M. Impact of rapid influenza test during influenza epidemic in all febrile children less than 6 years old in a pediatric emergency department. *Arch Pediatr*. 2008;15:1283-8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.arcped.2008.04.035>.
12. Avril E, Lacroix S, Vrignaud B, Moreau-Klein A, Coste-Burel M, Launay E, et al. Variability in the diagnostic performance of a bedside rapid diagnostic influenza test over

- four epidemic seasons in a pediatric emergency department. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2016;85:334–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2016.03.015>.
13. Pollara CP, Piccinelli G, Rossi G, Cattaneo C, Perandin F, Corbellini S, et al. Nosocomial outbreak of the pandemic Influenza A (H1N1) 2009 in critical hematologic patients during seasonal influenza 2010-2011: Detection of oseltamivir resistant variant viruses. *BMC Infect Dis*. 2013;13:127, <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2334-13-127>.
 14. Merckx J, Wali R, Schiller I, Caya C, Gore GC, Chartrand C, et al. Diagnostic accuracy of novel and traditional rapid tests for influenza infection compared with reverse transcriptase polymerase chain reaction: A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2017;167:394, <http://dx.doi.org/10.7326/M17-0848>.
 15. Robinson JL, Lee BE, Kothapalli S, Craig WR, Fox JD. Use of throat swab or saliva specimens for detection of respiratory viruses in children. *Clin Infect Dis*. 2008;46:e61–4, <http://dx.doi.org/10.1086/529386>.
 16. Frazee BW, Rodríguez-Hoces de la Guardia A, Alter H, Chen CG, Fuentes EL, Holzer AK, et al. Accuracy and discomfort of different types of intranasal specimen collection methods for molecular influenza testing in emergency department patients. *Ann Emerg Med*. 2018;71:509–170, <http://dx.doi.org/10.1016/j.annemergmed.2017.09.010>.
 17. Heinonen S, Silvennoinen H, Lehtinen P, Vainionpää R, Vahlberg T, Ziegler T, et al. Early oseltamivir treatment of influenza in children 1-3 years of age: A randomized controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2010;51:887–94, <http://dx.doi.org/10.1086/656408>.
 18. Jefferson T, Jones MA, Doshi P, del Mar CB, Hama R, Thompson MJ, et al. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in adults and children. *Cochrane Acute Respiratory Infections Group*, ed. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 April, <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD008965.pub4>.
 19. Muthuri SG, Venkatesan S, Myles PR, Leonardi-Bee J, al Khuwair TS, al Mamun A, et al. Effectiveness of neuraminidase inhibitors in reducing mortality in patients admitted to hospital with influenza A H1N1pdm09 virus infection: a meta-analysis of individual participant data. *Lancet Respir Med*. 2014;2:395–404, [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(14\)70041-4](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(14)70041-4).
 20. Louie JK, Yang S, Samuel MC, Uyeki TM, Schechter R. Neuraminidase inhibitors for critically ill children with influenza. *Pediatrics*. 2013;132:e1539–45, <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2013-2149>.
 21. Muthuri SG, Venkatesan S, Myles PR, Leonardi-Bee J, Lim WS, al Mamun A, et al. Impact of neuraminidase inhibitors on influenza A(H1N1)pdm09-related pneumonia: an individual participant data meta-analysis. *Influenza Other Respir Viruses*. 2016;10:192–204, <http://dx.doi.org/10.1111/irv.12363>.
 22. Bueno M, Calvo C, Méndez-Echevarría A, de José MI, Santos M, Carrasco J, et al. Oseltamivir treatment for influenza in hospitalized children without underlying diseases. *Pediatr Infect Dis*. 2013;32:1066–9, <http://dx.doi.org/10.1097/INF.0b013e31829e4bc>.
 23. 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, <http://dx.doi.org/10.1093/cid/cix1040>.
 24. Wang K, Shun-Shin M, Gill P, Perera R, Harnden A. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;1, <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD002744.pub3>. CD002744.
 25. Michiels B, van Puyenbroeck K, Verhoeven V, Vermeire E, Coenen S. The value of neuraminidase inhibitors for the prevention and treatment of seasonal influenza: A systematic review of systematic reviews. *PLoS ONE*. 2013;8, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0060348>, e60348.