



Editorial

## ¿Qué sabemos acerca de la gripe pandémica A (H1N1) y su tratamiento en los niños?

M<sup>a</sup> Paz González Rodríguez. Pediatra. Centro de Salud Barrio del Pilar. Área 5. Madrid.

Correo electrónico: paz.gonzalez@ctv.es

Pilar Aizpurua Galdeano. Pediatra. Área Básica de Salud- 7 La Salut. Badalona (España).

Correo electrónico: 19353pag@gmail.com

José Luis Aparicio Sánchez. Servicio de Pediatría. Hospital General de Lanzarote. Lanzarote (España).

Correo electrónico: japaricio1970@gmail.com

Términos clave en inglés: influenza, human:drug therapy; antiviral agents: therapeutic use; neuraminidase: antagonists & inhibitors; oseltamivir: therapeutic use; zanamivir: therapeutic use; child, preschool; infant

Términos clave en español: gripe humana: terapia farmacológica; agentes antivirales: uso terapéutico; neuraminidasa: antagonistas e inhibidores; oseltamivir: uso terapéutico; zanamivir: uso terapéutico; niño; preescolar; lactante

Fecha de recepción: 16 de septiembre de 2009.

Fecha de aceptación: 17 de septiembre de 2009.

Fecha de publicación: 17 de septiembre de 2009

Evid Pediatr. 2009; 5: 58

doi: vol5/2009\_numero\_3/2009\_vol5\_numero3.2.htm

### Cómo citar este artículo

González Rodríguez MP, Aizpurua Galdeano P, Aparicio Sánchez JL. ¿Qué sabemos acerca de la gripe pandémica A (H1N1) y su tratamiento en los niños? Evid Pediatr. 2009; 5: 58.

Para recibir Evidencias en Pediatría en su correo electrónico debe darse de alta en nuestro boletín por medio del ETOC en <http://www.aepap.org/EvidPediatr/etoc.htm>

Este artículo está disponible en: [http://www.aepap.org/EvidPediatr/numeros/vol5/2009\\_numero\\_3/2009\\_vol5\\_numero3.2.htm](http://www.aepap.org/EvidPediatr/numeros/vol5/2009_numero_3/2009_vol5_numero3.2.htm)

EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA es la revista oficial del Grupo de Pediatría Basada en la Evidencia de la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria. © 2005-09. Todos los derechos reservados. ISSN : 1885-7388

## ¿Qué sabemos acerca de la gripe pandémica A (H1N1) y su tratamiento en los niños?

M<sup>a</sup> Paz González Rodríguez. Pediatra. Centro de Salud Barrio del Pilar. Área 5. Madrid.

Correo electrónico: paz.gonzalez@ctv.es

Pilar Aizpurua Galdeano. Pediatra. Área Básica de Salud- 7 La Salut. Badalona (España).

Correo electrónico: 19353pag@gmail.com

José Luis Aparicio Sánchez. Servicio de Pediatría. Hospital General de Lanzarote. Lanzarote (España).

Correo electrónico: japaricio1970@gmail.com

Tras el comienzo de los primeros casos de gripe pandémica A (H1N1) en marzo de 2009<sup>1,2</sup> y la posterior declaración de pandemia por la OMS el 11 de junio<sup>3</sup>, se han producido una gran cantidad de publicaciones acerca de la misma. De tal manera que ahora en septiembre, tras seis meses del diagnóstico de los primeros casos, ya disponemos de una amplia información acerca de esta enfermedad.

A día de hoy sabemos que, a pesar de la alarma social despertada, se trata de una enfermedad que cursa con síntomas similares a los de la gripe estacional, leves en casi todos los casos y que la mayoría de los afectados se recuperan completamente en el periodo de una semana, a menudo sin requerir ningún tipo de tratamiento médico<sup>4</sup>. La gripe pandémica afecta principalmente a personas jóvenes, con una mediana de edad de 19 años. La mayoría de casos (77%) se presentan en niños y jóvenes de 10-29 años y un 2%, en niños menores de cinco años<sup>5</sup>. Aunque los datos iniciales sugerían una elevada mortalidad, con los datos disponibles en la actualidad parece que la mortalidad es similar o inferior a la de la gripe estacional<sup>6</sup>.

### Hospitalización en niños con gripe estacional y pandémica

Si bien la información sobre la evolución de los niños hospitalizados y diagnosticados de gripe pandémica es escasa, hay numerosas publicaciones acerca de la gripe estacional a lo largo de diferentes periodos. En un análisis de las características clínicas de los niños ingresados por gripe durante cuatro períodos epidémicos gripales, el hallazgo constante fue la fiebre. En cuanto a los motivos de ingreso, en los menores de seis meses los más frecuentes fueron la fiebre sin foco y la dificultad respiratoria<sup>7</sup>. En un estudio durante el periodo 2000-2004, los grupos de mayor riesgo de hospitalización lo formaban los lactantes sanos y menores de 24 meses<sup>8</sup>. En otra publicación con pacientes ingresados menores de dos años, al comparar la gripe con la infección por VRS, los niños con infección por virus influenza tenían más edad, y tuvieron con mayor frecuencia fiebre más elevada e infiltrados radiológicos<sup>9</sup>.

En cuanto a la gripe pandémica A (H1N1), dos publica-

ciones recientes describen la evolución de niños hospitalizados. En una serie de 78 niños encuentran que los síntomas principales son fiebre, tos y rinorrea; la mediana de ingreso fue 24 horas y seis niños requirieron ingreso en cuidados intensivos, todos con enfermedades previas<sup>10</sup>. En una serie de casos de una unidad de cuidados intensivos, al comparar los casos de la gripe estacional y la pandémica, encuentran que, en ambas, la mayoría de los ingresos corresponden a niños con enfermedades crónicas, presentando una mayor incidencia de shock los casos de gripe pandémica<sup>11</sup>.

### Tratamiento y prevención de la gripe pandémica A (H1N1)

Las recomendaciones respecto al tratamiento y prevención se han extrapolado de las utilizadas en la gripe estacional. Clásicamente se han afrontado las epidemias anuales de gripe haciendo énfasis en las campañas de vacunación antigripal, que se consideran la actividad de salud pública más eficaz para el control de la misma<sup>12</sup>. El tratamiento ha incluido la utilización de antitérmicos, medidas generales, utilización de antibióticos solo si se sospecha infección bacteriana, y tratar las complicaciones en caso de que apareciesen.

Los antivirales, hasta ahora de uso muy restringido, han aparecido con gran fuerza como el único tratamiento específico frente a la gripe pandémica, mientras se espera a la producción de una vacuna segura y eficaz. Pero, ¿qué conocemos realmente del tratamiento de la gripe con antivirales en los niños?

### ¿Qué opciones terapéuticas existen frente al virus de la gripe pandémica?

El virus de la gripe pandémica A (H1N1) es resistente a los adamantanos (amantadina y rimantadina) pero sensible a los inhibidores de la neuraminidasa (IN): oseltamivir (O) y zanamivir (Z)<sup>13</sup>. Según sus fichas técnicas, O está indicado para el tratamiento y profilaxis de la gripe en niños mayores de un año y Z, al ser un tratamiento inhalado de polvo seco, para niños mayores de cinco años. El Ministerio de Sanidad y Política Social (MSPS), al igual que otros organismos internacionales<sup>14,15</sup>, ha aceptado también el uso de O de emergencia para la profilaxis y el

tratamiento de la gripe pandémica en niños menores de un año ya que considera que su beneficio puede superar los riesgos<sup>16</sup>.

En el tratamiento de la gripe pandémica A (H1N1) diversos organismos establecen la utilización de antivirales<sup>17</sup>. La OMS reconoce que no hay datos de la eficacia de los mismos en el tratamiento de esta gripe<sup>18</sup>, pero basándose en la experiencia de la gripe estacional y de la gripe aviar H5N1, considera que el tratamiento precoz con IN podría disminuir la gravedad y la duración de la enfermedad.

Hasta la fecha no se han publicado ensayos clínicos aleatorizados (ECA) sobre su utilidad en la gripe pandémica, por lo que los datos que comentamos proceden de estudios realizados sobre gripe estacional.

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

En agosto de 2009<sup>19</sup> se publicó una revisión sistemática (RS), que amplía otra realizada por la Colaboración Cochrane en 2007<sup>20</sup> y que aporta información de calidad sobre la profilaxis y el tratamiento de la gripe estacional en niños. En cuanto a la profilaxis, la RS incluye únicamente tres ECA sobre profilaxis postexposición en niños convivientes con un caso índice. El criterio de inclusión en los tres fue que un conviviente tuviera un síndrome gripal cuando había la confirmación de la transmisión del virus de la gripe en su área de residencia.

En uno de los tres estudios 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.

Encuentran que el tratamiento profiláctico durante 10 días 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 sintomática confirmada en un niño conviviente es necesario tratar a 13 niños (NNT: 13; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 9-20).

### **¿Acortan los antivirales la duración de la enfermedad?**

La RS citada previamente 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.

Al analizar el tiempo de resolución de los síntomas, de la enfermedad y vuelta a la actividad normal, el tratamiento con O o 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 curación 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).

En cuanto a la duración de la fiebre, dos estudios valoraban la duración de la misma. Se produjo una reducción de un día de la mediana de duración de la fiebre en un estudio con O, y de día y medio en un estudio de Z.

### **¿Disminuyen los antivirales las complicaciones?**

En cuanto al efecto en los niños con asma, en un estudio se encontró que el tratamiento con O no redujo el número de crisis asmáticas en niños con gripe confirmada, aunque se identificó una pequeña mejoría en el FEV1 entre el primero y sexto día, en comparación con el grupo control. La utilización de Z en un estudio en niños con patología pulmonar crónica no redujo el número de crisis asmáticas.

En la utilización de antibióticos, disminuyó su uso un 10% en niños con gripe confirmada y tratados con O, mientras que con la utilización de Z no se encontró este efecto.

En cuanto al efecto en la prevención de 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 en 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.

En relación a la hospitalización, en la actualidad 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.

### **¿Disminuyen los antivirales la mortalidad?**

Existe información insuficiente, tanto en niños como en adultos, a partir de ECA sobre pacientes sanos o de riesgo<sup>21</sup> para contestar esta pregunta. En un informe de la OMS, se cita un estudio observacional en el que se estudió la evolución de 512 pacientes con gripe: de los 185 niños menores de 15 años estudiados, ninguno recibió antivirales y ninguno falleció<sup>22</sup>.

Tras revisar los resultados de estos estudios, no deja de ser sorprendente la recomendación de la OMS en un informe el 21 de agosto de 2009, en el que incluye entre los grupos de riesgo a quienes se debe administrar tratamiento antiviral a todos los niños menores de cinco años, tanto en la gripe pandémica A (H1N1) como en la gripe estacional<sup>23</sup>.

De todo lo expuesto se puede concluir que aunque el tratamiento con antivirales disminuye la duración de la

enfermedad entre 0,5 y 1,5 días, no ha demostrado disminuir la mortalidad, hospitalizaciones o complicaciones, por lo que su utilización en niños de forma generalizada no sería recomendable.

En cuanto a la eficacia de su utilización para el tratamiento de la gripe estacional en los grupos de riesgo y la administración más allá de las primeras 48 horas de comienzo de la enfermedad, existen pocos estudios, siendo estos observacionales, con resultados heterogéneos, y recomendaciones basadas en opiniones de expertos<sup>24</sup>. En nuestro país, 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)", recomienda administrar tratamiento antiviral a los casos que requieran hospitalización o a los que tengan un riesgo más elevado de sufrir complicaciones por gripe<sup>13</sup>.

Un aspecto importante a tener en cuenta en la utilización de medicamentos antivirales, es el desarrollo de resistencias. Recientemente, la cepa más frecuente en la temporada 2008-2009 que es una variante del H1N1 conocida como A/Brisbane, ha desarrollado resistencias al O. El nuevo virus pandémico A/H1N1, de momento, es sensible a O y Z. Sin embargo, ya han aparecido resistencias a O: las primeras que se han conocido se han producido en Dinamarca, Japón (en personas que estaban tomando el medicamento como profilaxis) y Hong Kong. Éste último caso es más preocupante porque apareció en una mujer que no había tomado el medicamento<sup>25</sup>.

El 6 de agosto el Center for Diseases and Control (CDC) ha detectado dos cepas resistentes a O en dos pacientes inmunocomprometidos de Seattle (Washington) que estaban tomando la medicación<sup>26</sup>. Se ha descrito la mutación del virus H275Y asociada con resistencia al O, permaneciendo sensible al Z, en dos niñas adolescentes que compartían dormitorio, que lo habían tomado como quimioprofilaxis secundaria tras el comienzo de un brote en un campamento. Este es la primera descripción de resistencia al O en la pandemia A (H1N1) con una relación epidemiológica<sup>27</sup>.

#### **Comentarios finales:**

Las epidemias gripales coexisten con otros virus. Los niños tienen numerosos procesos febriles con síntomas respiratorios, especialmente los más pequeños y durante los meses fríos, que están producidos por numerosos agentes etiológicos. En estudios microbiológicos realizados en niños con síntomas gripales, tan solo en el 30-39% se aisló el virus de la gripe<sup>28</sup>. 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, detectándose un mayor aislamiento de virus gripales<sup>29</sup>.

El diagnóstico de gripe pandémica A (H1N1) no puede efectuarse con seguridad a partir de la sintomatología clínica, pudiendo únicamente establecerse mediante cultivo viral o técnicas de PCR<sup>30</sup>, ya que las pruebas de diagnóstico rápido son poco sensibles para el diagnóstico de infección gripal y no permiten distinguir entre subtipos virales (gripe A estacional o pandémica). En una situación de pandemia sería inviable realizar estudios microbiológicos de confirmación a todos, por lo que quedarían restringidos a los pacientes de riesgo o hospitalizados.

Hoy por hoy la utilización de IN a todos los niños ante un cuadro febril no se ajusta a la información científica disponible. En cuanto a la utilización de antivirales en los niños considerados de riesgo ante el comienzo de cualquier cuadro que curse con fiebre y síntomas respiratorios podría conllevar la administración de antivirales en numerosas ocasiones al mismo niño para tratar otras infecciones que no son gripe. No obstante, en caso de aparición de complicación e ingreso, se podría considerar una pauta adecuada realizar el diagnóstico etiológico de certeza e iniciar tratamiento antivírico, aunque carecemos de estudios que demuestren la eficacia de esta medida.

En este contexto 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. No debemos olvidar nuestra obligación de utilizar prudentemente los recursos, analizando la eficacia y el coste-beneficio de los mismos, para poder tomar la decisión mejor para nuestros pacientes y para la sociedad en general

Sin lugar a duda se abren incertidumbres acerca de cual será la evolución de esta pandemia, en cuanto a magnitud, posibilidad de mutación, combinación con otros virus y desarrollo de resistencias. Por ello es necesario que los sistemas de vigilancia epidemiológica globalizados aporten información fiable basada en conocimientos científicos, que sean de ayuda a la hora de la toma de decisiones.

#### **Bibliografía:**

- 1.- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Swine Influenza A(H1N1) infections- California and Texas, April 2009. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2009;58:(16):435-7. [consultado 13 ago 2009]. Disponible en <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5816a7.htm>
- 2.- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Outbreak of swine-origin influenza A(H1N1) virus infection-Mexico,

- March-April 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2009;58(Dispatch):1-3. [consultado 13 ago 2009]. Disponible en [www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm58d0430a2.htm](http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm58d0430a2.htm)
- 3.- Organización Mundial de la Salud. Declaración de la Directora General de la OMS a la prensa [publicado 11 jun 2009][consultado 12 ago 2009]. Disponible en [http://www.who.int/mediacentre/newsstatements/2009/h1n1\\_pandemic\\_phase6\\_20090611/es/index.html](http://www.who.int/mediacentre/newsstatements/2009/h1n1_pandemic_phase6_20090611/es/index.html)
- 4.- Organización Mundial de la Salud. Influenza A(H1N1): lessons learned and preparedness [publicado 2 jul 2009][consultado 12 ago 2009]. Disponible en [http://www.who.int/dg/speeches/2009/influenza\\_h1n1\\_lessons\\_20090702/en/index.html](http://www.who.int/dg/speeches/2009/influenza_h1n1_lessons_20090702/en/index.html)
- 5.- Gilsdorf A, Poggensee G, on behalf of the working group pandemic influenza A (H1N1). Influenza A (H1N1)v in Germany: the first 10.000 cases. *Euro Surveill.* 2009; 14 (34): pii = 19318. (consultado 6 sep 2009) Disponible en: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19318>
- 6.- Wilson N, Baker MG. The emerging influenza pandemic: estimating the case fatality ratio. *Euro Surveill.* 2009; 14 (26): pi = 19255. (consultado 15 sep 2009). Disponible en : <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19255>
7. Ros Aranal I, Navarra Vicente B, Lavilla Fernández MJ, De Juan Martín F, Bouthelier Moreno M, Omeñaca Teres M y col. Características clínicas y actuaciones en los niños ingresados por gripe en cuatro periodos epidémicos gripales (2002-2006). *An Pediatr.* 2008; 68: 24-9.
- 8.- Arostegi Kareaga N, Montes M, Pérez-Yarza EG, Sardón O, Vicente D, Cilla G. Características clínicas de los niños hospitalizados por infección por virus influenza. *An Pediatr.* 2005; 62: 5-12.
- 9.- Calvo Rey C, García García ML, Casas Flecha I, Martín del Valle F, Centeno Jiménez M, Pérez-Breña P. Infecciones por virus de la gripe en menores de dos años. *An Pediatr.* 2005;63:22-8.
- 10.- Hackett S, Hill L, Patel J, Ratnaraja N, Ifeyinwa A, Farooqui M et al. Clinical characteristics of paediatric H1N1 admissions in Birmingham, UK. *Lancet.* 2009; 374: 605.
- 11.- Lister P, Reynolds F, Parslow R, Chan A, Cooper M, Plunkett A et al. Swine-origin influenza virus H1N1, seasonal influenza virus, and critical illness in children. *Lancet.* 2009; 374: 605-7.
- 12.- National Center for Immunization and Respiratory Diseases, CDC; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Use of Influenza A (H1N1) 2009 monovalent vaccine. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2009. *MMWR Recomm Rep.* 2009;58(RR-10):1-8.
- 13.- 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](http://www.msc.es/profesionales/saludPublica/gripeA/docs/ActuacionesanteDeteccionCasos_AH1N1_090728.pdf)
- 14.- 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>
- 15.- 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](http://www.dh.gov.uk/prod_consum_dh/groups/dh_digitalassets/documents/digitalasset/dh_100360.pdf)
- 16.- 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.agemed.es/actividad/documentos/notasPrensa/nota-Oseltamivir-Zanamivir\\_2.htm](http://www.agemed.es/actividad/documentos/notasPrensa/nota-Oseltamivir-Zanamivir_2.htm) y en <http://www.pap.es/documentos/Articulos/PDF/1050.pdf>
- 17.- 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> (inglés). Disponible en <http://www.cdc.gov/h1n1flu/espanol/recomendaciones.htm> (español)
- 18.- Organización Mundial de la Salud. Clinical management of human infection with new influenza A (H1N1) virus: initial guidance. (publicado 21 may 2009) (consultado 14 sep 2009). Disponible en: [http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/clinical\\_managementH1N1\\_21\\_May\\_2009.pdf](http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/clinical_managementH1N1_21_May_2009.pdf)
- 19.- 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.
- 20.- Matheson NJ, Harnden A, Perera R, Sheik A, Symmonds-Abrahams M. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007; Issue 1. Art. No.: CD002744. Disponible en: <http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clsysrev/articles/CD002744/frame.html>
- 21.- Burch J, Corbett M, Stock Ch, 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.
- 22.- 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.
- 23.- World Health Organization. WHO Guidelines for Pharmaceutical management of pandemic (H1N1) 2009 influenza and other influenza viruses. 20 agosto 2009. (H1N9 2009. Nota informativa num.8) [consultado 14 sep 2009]. Disponible en [http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/h1n1\\_guidelines\\_pharmaceutical\\_mngt.pdf](http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/h1n1_guidelines_pharmaceutical_mngt.pdf)
- 24.- 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.
- 25.- World Health Organization. Drug Resistance Expected in H1N1 Pandemic [consultado 5 sep 2009]. Disponible en [http://www.natap.org/2009/newsUpdates/070909\\_04.htm](http://www.natap.org/2009/newsUpdates/070909_04.htm).
- 26.- 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(32):893-6. Disponible en <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm>

58d0814a1.htm

27.- Oseltamivir-resistant 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection in two summer campers receiving prophylaxis. North Carolina, 2009. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2009; 58: 969-72.

28.- 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.

29.- Ministerio de Salud de Argentina. Informe de situación. Influenza pandémica (H1N1) 5-08-2009 [consultado 14 sep 2009]. Disponible en: [http://www.msal.gov.ar/archivos/INFO\\_RME%20INFLUENZA%20PANDÉMICA%20\\_H1N1\\_%2005-08-2009.pdf](http://www.msal.gov.ar/archivos/INFO_RME%20INFLUENZA%20PANDÉMICA%20_H1N1_%2005-08-2009.pdf)

30.- Whiley DM, Bialasiewicz S, Bletchly C, Faux CE, Harrower B, Gould AR, et al. Detection of novel influenza A(H1N1) virus by real-time RT-PCR. J Clin Virol. 2009;45:203-4.