

# UC San Diego

## UC San Diego Previously Published Works

### Title

Seasonal Influenza in Adults and Children—Diagnosis, Treatment, Chemoprophylaxis, and Institutional Outbreak Management: Clinical Practice Guidelines of the Infectious Diseases Society of America

### Permalink

<https://escholarship.org/uc/item/2v8333tw>

### Journal

Clinical Infectious Diseases, 48(8)

### ISSN

1058-4838

### Authors

Harper, Scott A  
Bradley, John S  
Englund, Janet A  
et al.

### Publication Date

2009-04-01

### DOI

10.1086/598513

Peer reviewed

# Influenza estacional en adultos y niños—Diagnóstico, tratamiento, quimioprofilaxis y control de brotes institucionales: Guías de práctica clínica de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de Estados Unidos de América

Scott A. Harper,<sup>1</sup> John S. Bradley,<sup>2,3</sup> Janet A. Englund,<sup>4</sup> Thomas M. File,<sup>6</sup> Stefan Gravenstein,<sup>7,8</sup> Frederick G. Hayden,<sup>9</sup> Allison J. McGeer,<sup>14</sup> Kathleen M. Neuzil,<sup>4,5</sup> Andrew T. Pavia,<sup>10</sup> Michael L. Tapper,<sup>11,12</sup> Timothy M. Uyeki,<sup>1</sup> y Richard K. Zimmerman<sup>13</sup>

<sup>1</sup>Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, Atlanta, Georgia; <sup>2</sup>Rady Children's Hospital y <sup>3</sup>Universidad de California en San Diego, Facultad de Medicina, San Diego; <sup>4</sup>Universidad de Washington, Facultad de Medicina, y <sup>5</sup>PATH, Seattle, Washington; <sup>6</sup>Summa Health System, Akron, Ohio; <sup>7</sup>Alpert Medical School, Brown University y <sup>8</sup>Quality Partners of Rhode Island, Providence, Rhode Island; <sup>9</sup>Universidad de Virginia, Facultad de Medicina, Charlottesville, Virginia; <sup>10</sup>Facultad de Medicina, Universidad de Utah, Salt Lake City, Utah; <sup>11</sup>Lenox Hill Hospital y <sup>12</sup>Facultad de Medicina, Universidad de New York, New York; <sup>13</sup>Universidad de Pittsburgh Facultad de Medicina, Pittsburgh, Pennsylvania; y <sup>14</sup>Universidad de Toronto, Ontario, Canada. Es importante advertir que, en las guías, no es posible tener en cuenta siempre las variaciones individuales que se presenten entre pacientes. Las guías no intentan reemplazar el criterio del médico respecto de pacientes en particular o cuadros clínicos especiales. La Sociedad de Enfermedades Infecciosas de Estados Unidos de América considera que la adhesión a estas guías es voluntaria y que la determinación final sobre su aplicación corresponde al médico conforme a la situación individual de cada paciente. Los hallazgos y las conclusiones de este informe pertenecen a los autores y no representan, necesariamente, la postura oficial de los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades.

**The IDSA wishes to express its gratitude to Dr. Luis Ostrosky-Zeichner for his careful review of this translation.**

Un Grupo de Expertos de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de los Estados Unidos de América elaboró las guías para el tratamiento de personas infectadas por el virus de la influenza. Estas guías basadas en datos y pruebas científicas comprenden el diagnóstico, el tratamiento y la quimioprofilaxis con medicamentos antivirales, además de temas relacionados con el control de brotes de influenza estacional (interpandémicas) en ámbitos institucionales. Están destinadas a los médicos de todas las especialidades a cargo de la atención directa de pacientes porque los médicos generales que atienden una gran variedad de casos son los que se enfrentan con la influenza, frecuente en el ámbito comunitario durante la temporada de influenza.

## RESUMEN EJECUTIVO

### Perspectiva histórica

Cada año, la influenza causa morbilidad y mortalidad significativas en Estados Unidos [1,2]. La mayoría de las

personas infectadas por el virus de la influenza son asintomáticas o presentan síntomas respiratorios febriles agudos, autolimitados y sin complicaciones. Sin embargo, un cuadro clínico grave y complicaciones secundarias a la infección, como hospitalización y muerte, pueden observarse en ancianos, personas muy jóvenes, personas con enfermedades subyacentes (como cardiopatías y neumopatías, diabetes e inmunodepresión) y en personas previamente sanas. Es posible que el tratamiento inicial con antivirales reduzca la gravedad y la duración de los síntomas, las hospitalizaciones y complicaciones (otitis media, bronquitis, neumonía), así como el uso de servicios ambulatorios y de antibióticos, el alcance y la du-

Manuscrito original recibido el 18 de febrero, 2009; aceptado el 18 de febrero de 2009; publicado electrónicamente el 12 de marzo de 2009.

Reimpresiones o correspondencia: Dr. Scott A. Harper, 125 Worth St., Box 22-A, New York, NY 10013 (svh9@cdc.gov).

**Clinical Infectious Diseases** 2009;48:T36–T67

© 2009 by de Infectious Disease Society of America. Todos los derechos reservados.

1058-4838/2009/4808-0001\$15.00

DOI: 10.1086/604670

ración del período infeccioso y, posiblemente también la mortalidad en algunas poblaciones. La vacunación es el mejor método de prevención de la influenza, pero también los antivirales pueden emplearse como medio primario o secundario de prevenir la transmisión de la influenza en ciertos ámbitos.

El Comité Consultivo en Prácticas de Vacunación de los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC, por su sigla en inglés) y la Academia de Pediatría de Estados Unidos de América brindan recomendaciones sobre el uso apropiado de vacunas trivalentes inactivadas y de virus vivo atenuado, así como la información sobre diagnóstico, y tratamiento y quimiopprofilaxis con antivirales [3–5]. El sitio web sobre influenza de los CDC (<http://www.cdc.gov/flu>) también resume la información actualizada sobre recomendaciones actuales para la evaluación diagnóstica y el empleo de antivirales. Con el fin de guiar la toma de decisiones sobre estos temas, el comité de influenza de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de Estados Unidos de América (IDSA, por su sigla en inglés) brinda un conjunto de recomendaciones basadas en datos y pruebas científicas y antecedentes sobre la influenza basados en varias fuentes, entre ellas los CDC, la Academia de Pediatría, el Colegio de Médicos, la Academia de Médicos de Familia, la Sociedad de Enfermedades Infecciosas Pediátricas, la Sociedad para la Epidemiología en Atención de Salud de EE. UU., los médicos en ejercicio y la IDSA. En el proceso de desarrollo de las guías actuales se ponderó sistemáticamente la calidad de los datos y el grado de recomendación (tabla 1) [6]. Estas guías no aplican para la influenza aviana o pandémica sino sólo para la influenza estacional (interpandémica). La Organización Mundial de la Salud publicó la guía de práctica clínica para infecciones humanas esporádicas provocadas por el virus aviar de tipo A (H5N1) [7,8].

## CUESTIONES DIAGNÓSTICAS

¿En quién se debe considerar el diagnóstico de influenza?

1. Durante la temporada de influenza (definida como los períodos en los cuales los virus de influenza circulan en la comunidad), el diagnóstico es posible en los siguientes casos, independientemente del estado de vacunación:

- a. Personas inmunocompetentes e inmunodeprimidas (tanto adultos como niños), incluido el personal de atención de salud, que presentan fiebre e inicio agudo de signos y síntomas respiratorios (A-II).
- b. Personas que presentan fiebre y exacerbación aguda de neumopatía crónica subyacente (A-II).
- c. Lactantes y niños pequeños que presentan fiebre sin otros signos ni síntomas (A-II).
- d. Ancianos en quienes se observan síntomas respiratorios nuevos o empeoramiento de los ya existentes, como exacerbación de insuficiencia cardíaca congestiva o cambios en el estado mental, independientemente de que presenten fiebre (A-II).
- e. Personas que presentan cuadro clínico grave con fiebre o hipotermia (A-II).
- f. Niños hospitalizados sin fiebre ni síntomas respiratorios agudos, que luego presentaron fiebre o enfermedad respiratoria febril después del ingreso al hospital (A-II).
- g. Adultos hospitalizados sin fiebre ni síntomas respiratorios agudos, que luego presentaron fiebre o enfermedad respiratoria febril después del ingreso al hospital (A-II).

2. En cualquier momento del año, el diagnóstico de influenza es posible en personas inmunocompetentes e inmunodeprimidas que presentan síntomas respiratorios febriles agudos con nexo epidemiológico con un brote de influenza (p.ej., personal de atención de salud, residentes, o visitantes de la institución que experimenta el brote de influenza, integrantes de una casa y contactos cercanos de las personas con influenza presunta; viajeros que vuelven de países donde es posible que circulen virus de influenza; participantes en reuniones masivas internacionales; y pasajeros de cruceros) (A-II).

**Tabla 1. Sistema de clasificación de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas y del Servicio de Salud Pública de Estados Unidos de América para las recomendaciones en las guías de prácticas clínicas.**

Categoría, grado	Definición
Fortaleza de la recomendación	
A	Evidencia científica buenas que avalan una recomendación a favor o en contra de su aplicación
B	Evidencia científica moderado que avalan una recomendación a favor o en contra de su aplicación
C	Evidencia científica insuficiente para avalar una recomendación
Calidad de las pruebas científicas	
I	Pruebas científicas provenientes de $\geq 1$ ensayo controlado y debidamente aleatorizado
II	Pruebas científicas provenientes de $\geq 1$ ensayo clínico de buen diseño y sin aleatorización; de estudios analíticos de casos controlados y cohortes (preferentemente de $>1$ centro); de series temporales múltiples; o de resultados alarmantes de experimentos no controlados
III	Datos provenientes de opiniones de autoridades respetadas, sobre la base de experiencia clínica, estudios descriptivos o informes de comités de expertos

**NOTA.** Adaptado de Canadian Task Force on the Periodic Health Examination [6].

## ¿Qué casos de diagnóstico presunto de influenza es preciso evaluar?

3. Si el resultado tendrá alguna influencia en la práctica clínica (decisiones o inicio de tratamiento antiviral, impacto en otros estudios diagnósticos, decisiones sobre tratamiento con antibióticos y prácticas de control de la infección), en consideración de la sensibilidad y especificidad del análisis utilizado y la información sobre circulación local del virus de influenza, es preciso tener en cuenta las siguientes personas para la detección de influenza (tabla 2)

### En la temporada de influenza

- a. Pacientes inmunocompetentes ambulatorios de cualquier edad con riesgo alto de complicaciones de la influenza (p. ej., hospitalización o muerte) (tabla 3) que presentan síntomas respiratorios febriles agudos, dentro de los 5 días posteriores al inicio de la enfermedad, cuando el virus tiene presencia activa (A-II).
- b. Pacientes inmunodeprimidos ambulatorios de cualquier edad que presentan síntomas respiratorios febriles agudos, independientemente del tiempo transcurrido desde el inicio de la enfermedad, porque en las personas inmunodeprimidas el virus puede tener presencia activa durante semanas o meses (A-II).
- c. Personas hospitalizadas de cualquier edad (inmunocompetentes o inmunodeprimidas) con fiebre y síntomas respiratorios, incluidos los pacientes con diagnóstico de neumonía extrahospitalaria, independientemente del tiempo transcurrido desde el inicio de la enfermedad (A-II).

pitalaria, independientemente del tiempo transcurrido desde el inicio de la enfermedad (A-II).

d. Ancianos y lactantes que presentan signos de septicemia o fiebre de origen desconocido, independientemente del tiempo transcurrido desde el inicio de la enfermedad (A-III).

e. Niños con síntomas respiratorios y fiebre que se presentan para una evaluación médica, independientemente del tiempo transcurrido desde el inicio de la enfermedad (A-II).

f. Personas de cualquier edad que presentan síntomas respiratorios y fiebre después del ingreso al hospital, independientemente del tiempo transcurrido desde el inicio de la enfermedad (A-II).

g. Personas inmunocompetentes con síntomas respiratorios febriles agudos que no tienen riesgo alto de complicaciones secundarias a infección por influenza en quienes se realiza la evaluación para obtener datos locales de vigilancia (A-III).

### En cualquier momento del año

h. Personal de salud, residentes o visitantes en una institución que experimenten un brote de influenza, que presenten síntomas respiratorios febriles dentro de los 5 días posteriores al inicio de la enfermedad (A-II)

i. Personas con nexo epidemiológico con un brote de influenza (p. ej., integrantes de una casa y contactos cercanos de personas con signos de influenza, viajeros que vuelven de países donde es posible que circulen virus de influenza, participantes de reuniones masivas internacionales y pasajeros de cruceros), que se presentan dentro de los 5 días posteriores al inicio de la enfermedad (A-II).

**Tabla 2. Personas que es necesario evaluar para detectar influenza**

---

En la temporada de influenza, es preciso evaluar las siguientes personas si el resultado afectará la práctica clínica

Pacientes inmunocompetentes ambulatorios de cualquier edad con riesgo alto de complicaciones de influenza (p.ej., hospitalización o muerte) que presentan síntomas respiratorios febriles agudos, dentro de los 5 días posteriores al inicio de la enfermedad, cuando el virus suele tener presencia activa

Pacientes inmunodeprimidos ambulatorios de cualquier edad que presentan síntomas respiratorios febriles, independientemente del tiempo transcurrido desde el inicio de la enfermedad, porque en las personas inmunodeprimidas el virus tiene presencia activa durante semanas o meses

Personas hospitalizadas de cualquier edad (inmunocompetentes o inmunodeprimidas) con fiebre y síntomas respiratorios, incluidos los pacientes con diagnóstico de neumonía extrahospitalaria, independientemente del tiempo transcurrido desde el inicio de la enfermedad

Ancianos y lactantes que presentan signos de septicemia o fiebre de origen desconocido, independientemente del tiempo transcurrido desde el inicio de la enfermedad

Niños con síntomas respiratorios y fiebre que se presentan para una evaluación médica, independientemente del tiempo transcurrido desde el inicio de la enfermedad

Personas de cualquier edad que presentan síntomas respiratorios y fiebre después del ingreso al hospital, independientemente del tiempo transcurrido desde el inicio de la enfermedad

Personas inmunocompetentes con síntomas respiratorios febriles agudos que no tienen riesgo alto de complicaciones secundarias a la influenza en quienes se realiza la evaluación para obtener datos locales de vigilancia

En cualquier momento del año, es preciso evaluar las siguientes personas

Personal de atención de salud, residentes o visitantes en una institución que experimente un brote de influenza, que presenten síntomas respiratorios febriles dentro de los 5 días posteriores al inicio de la enfermedad

Personas con nexo epidemiológico con un brote de influenza (p. ej., integrantes de una casa y contactos cercanos de personas con signos de influenza, viajeros que vuelven de países donde es posible que circulen virus de influenza, participantes de reuniones masivas internacionales y pasajeros de cruceros), que se presentan dentro de los 5 días posteriores al inicio de la enfermedad

---

**Tabla 3. Personas con riesgo alto de complicaciones de influenza a quienes es posible tratar con antivirales.**

---

Niños de 12–24 meses no vacunados
Personas con asma u otras neumopatías crónicas, como fibrosis quística en niños o enfermedad pulmonar obstructiva crónica en adultos
Personas con cardiopatías con compromiso hemodinámico
Personas con trastornos inmunodepresivos o que están recibiendo tratamiento inmunodepresor
Personas infectadas con VIH
Personas con anemia deprimida y otras hemoglobinopatías
Personas con enfermedades que requieren tratamientos prolongados con aspirina, como la artritis reumatoidea o el síndrome de Kawasaki
Personas con insuficiencia renal crónica
Personas con cáncer
Personas con enfermedad metabólica crónica, como la diabetes mellitus
Personas con trastornos neuromusculares, trastornos convulsivos o disfunción cognitiva que puedan afectar el manejo de las secreciones respiratorias
Adultos >65 años
Residentes de hogares de ancianos y otras instituciones de cuidados prolongados

---

**NOTA.** Si bien no se cuenta con datos suficientes para definir con precisión la magnitud del aumento de riesgo de influenza en estos grupos distintos de pacientes, los datos existentes sugieren que el riesgo mayor de mortalidad y morbilidad grave (p. ej., hospitalización) aparece en los pacientes con inmunodepresión grave (p. ej., pacientes de trasplante de células hematopoyéticas) y residentes ancianos (edad, >85 años) de hogares; los niños menores de 24 meses también presentan índices altos de hospitalización pero menores índices de mortalidad que los otros dos grupos. Los datos provienen de [3, 5].

#### **¿Qué muestras deben tomarse para las pruebas diagnósticas en casos de personas con sospecha de influenza?**

4. En personas inmunocompetentes, las muestras de vías respiratorias deben obtenerse lo más cerca posible del inicio de la enfermedad, preferentemente dentro de los 5 días posteriores a la aparición de los primeros síntomas. La obtención de muestras >5 días después del inicio de la enfermedad puede dar resultados falsos negativos debido a una reducción sustancial de la presencia activa del virus, en especial en niños mayores y adultos. Es frecuente que en los lactantes y niños pequeños el período infeccioso de los virus se extienda  $\geq 1$  semana. En estos casos, las muestras óptimas son las nasales obtenidas por aspiración o con hisopos. En niños mayores y adultos, se prefieren las muestras nasofaríngeas obtenidas por aspiración o con hisopos. Las muestras bucofaríngeas (p. ej., obtenidas de la garganta con hisopo) y las muestras de esputo pueden dar como resultado una menor detección de virus de influenza humana pero aún pueden producir resultados positivos (A-II).

5. En las personas inmunodeprimidas de cualquier edad, infectadas con virus de influenza, el período infeccioso puede durar semanas o meses, incluso sin fiebre ni síntomas respiratorios. Por consiguiente, la obtención de muestras de las vías respiratorias altas y bajas (p. ej., con lavado bronquioalveolar) dentro de los 5 días posteriores al inicio de la enfermedad puede aún resultar útil en la detección de la influenza en estas personas (A-II).

6. En el caso de pacientes con asistencia respiratoria mecánica, es preciso obtener las muestras de vías respiratorias altas y bajas dentro de los 5 días posteriores al inicio de la enfermedad, aunque es probable que los resultados de las pruebas den positivo incluso

después de este período. Las muestras de vías respiratorias bajas se obtienen por aspiración y lavados endotraqueales, y por lavado bronquioalveolar (A-II).

7. Es indispensable que las muestras de las vías respiratorias se analicen lo más pronto posible después de la obtención y se refrigieren (sin congelar) hasta el momento del análisis (A-II).

8. Los médicos deben consultar las instrucciones para las muestras clínicas recomendadas para cada prueba específica de influenza (A-II).

9. Las muestras de suero de fase aguda no deben obtenerse con fines diagnósticos. Las muestras de suero de fases aguda y convalescente son necesarias para la determinación de los valores de los anticuerpos (por inhibición de la hemaglutinina, ELISA, o fijación del complemento, disponibles solo a través de laboratorios de referencia), pero los resultados no pueden obtenerse oportunamente y no afectarán la práctica clínica (A-II).

#### **¿Qué pruebas diagnósticas se indican para las personas con influenza presunta?**

10. Las pruebas que dan resultados en forma oportuna que pueden afectar la práctica clínica (decisiones sobre el inicio del tratamiento antiviral, impacto en otras pruebas diagnósticas, decisiones sobre tratamiento con antibióticos y prácticas de control de infecciones) son recomendables como guía para la atención del paciente. Los resultados de las pruebas deben tener en cuenta la probabilidad a priori de la infección por influenza según los signos y síntomas del paciente, la sensibilidad y especificidad de la prueba empleada y la información sobre la circulación de influenza en la comunidad. Una descripción detallada de los

**Tabla 4. Métodos de detección de la influenza**

Prueba	Tiempo para los resultados	Comentarios
RT-PCR (PCR método convencional basado en gel, RT-PCR en tiempo real y PCR Multiplex)	2 h	Sensibilidad alta y especificidad muy alta; muy recomendable
Inmunofluorescencia <sup>a</sup>		Sensibilidad moderadamente alta y especificidad alta; recomendable
Tinción fluorescente directa de anticuerpos	2–4 h	Detecta y distingue entre influenza A y B y entre A/B y otros virus respiratorios
Tinción fluorescente indirecta de anticuerpos	2–4 h	Detecta y distingue entre influenza A y B y entre AB y otros virus respiratorios
Pruebas diagnósticas rápidas para detección de influenza <sup>b</sup>		Sensibilidad leve a moderada y especificidad alta; recomendable; es preciso reconocer las limitaciones de la prueba al interpretar los resultados
Detección de antígenos (EIA)	10–20 m	Según la prueba EIA utilizada, detecta solo la influenza A, detecta y distingue entre la influenza A y B, o detecta pero no distingue entre la influenza A y B
Prueba de detección de neuraminidasas	20–30 m	Detecta pero no distingue entre influenza A y B
Cultivo viral		Sensibilidad moderadamente alta y la especificidad más alta; esta prueba es importante para confirmar los resultados de estudios de tamizaje y para seguimiento de salud pública, pero no resulta útil para la práctica clínica oportuna
Cultivo en “shell vial”	48–72 h	...
Aislamiento en cultivo celular	3–10 días	...
Pruebas serológicas (inhibición de la hemaglutinina, ELISA, fijación del complemento y neutralización) <sup>c</sup>		Solo disponibles en laboratorios de referencia; no son útiles para el tratamiento clínico oportuno; recomendable solo para diagnóstico retrospectivo, seguimiento o investigación

<sup>a</sup> Requiere microscopio fluorescente.

<sup>b</sup> Incluye pruebas moderadamente complejas y exceptuadas por las Enmiendas del Mejoramiento del Laboratorio Clínico (CLIA, por su sigla en inglés).

<sup>c</sup> Requiere muestras emparejadas de suero de fase aguda y convaleciente.

métodos de detección de influenza también está disponible en el sitio web sobre influenza estacional de los CDC (<http://www.cdc.gov/flu/professionals/diagnosis/labprocedures.htm>).

Por orden de prioridad, se recomiendan las siguientes pruebas diagnósticas si están disponibles

a. **RT-PCR (reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa).** En la actualidad, ésta es la modalidad de prueba más sensible y específica para la influenza, con resultados disponibles en 4 a 6 h después de la entrega de la muestra. La RT-PCR muestra mayor sensibilidad que el cultivo viral, puede servir como prueba confirmatoria y resulta útil por diferenciar con rapidez entre tipos y subtipos de influenza. La RT-PCR es, además, el estudio de elección en el caso de muestras de personas con antecedentes de exposición a animales con posible influenza (p. ej., influenza A [H5N1] en aves de corral en Eurasia o África o influenza porcina en cualquier parte del mundo, incluida Norteamérica) (A-II).

b. **Inmunofluorescencia.** La tinción fluorescente directa o indirecta de anticuerpos para la detección de antígenos de influenza se emplea como estudio de tamizaje. La inmunofluorescencia muestra una sensibilidad y especificidad levemente menores que el aislado viral en cultivo celular, pero los resultados están disponibles horas después de la entrega de la muestra. El desempeño de estas pruebas depende en gran medida de la pericia del la-

boratorio y de la calidad de la muestra obtenida (es decir, las muestras deben contener células epiteliales respiratorias) (A-II).

c. **Pruebas diagnósticas rápidas comerciales.** Las pruebas de detección de antígenos disponibles en la actualidad proveen resultados en 10 a 30 minutos, pero muestran una disminución de la sensibilidad (70% a 90% en niños y <40% a 60% en adultos), en comparación con la RT-PCR y con el cultivo viral (tabla 4). El desempeño de estas pruebas depende en gran medida de la edad del paciente, la duración de la enfermedad, el tipo de muestra, e inclusive, el tipo viral. Dada la menor sensibilidad de las pruebas rápidas comerciales y la inmunofluorescencia, es preciso considerar la posibilidad de hacer estudios de seguimiento con RT-PCR o el cultivo viral para confirmar los resultados negativos (A-II).

11. El aislamiento viral (en cultivo de células estándar y cultivo en “shell vial”) no es un estudio de tamizaje, pero en los períodos de baja actividad de influenza (final de primavera, verano y principios de otoño), es preciso efectuarlo en muestras de vías respiratorias tomadas de personas con signos de influenza que se presentan a la atención médica dentro de los 5 días posteriores al inicio de la enfermedad, en especial si se sabe que esas personas tienen nexos epidemiológico con un brote de influenza. En la temporada de influenza, el cultivo viral debe efectuarse con muestras respiratorias obtenidas de un subgrupo de personas con el

fin de realizar la vigilancia virológica de rutina y para confirmar algunos resultados negativos de las pruebas de detección rápida de antígenos y de inmunofluorescencia, en particular en el ámbito de los brotes institucionales (A-II).

12. Las pruebas serológicas no suelen ser recomendables para detectar infección por virus de influenza humana para el tratamiento de los cuadros agudos. Los datos provenientes de pruebas serológicas de influenza para una única muestra de suero no dan lugar a interpretaciones confiables. Las muestras pareadas de suero de fase aguda y convaleciente son necesarias para la determinación de los valores de los anticuerpos (por inhibición de la hemaglutinina, ELISA, o fijación del complemento, disponibles a través de los laboratorios de referencia), pero no es posible obtener los resultados en forma oportuna y éstos no influyen en la práctica clínica. Las muestras de suero pareadas resultan útiles solo para el diagnóstico retrospectivo y la investigación (A-II).

### ¿Cómo se interpretan los resultados de las pruebas diagnósticas?

13. Con fin de interpretar los resultados de las pruebas de la manera apropiada, es preciso que los médicos consideren y comprendan las limitaciones de las pruebas de influenza, en especial los estudios de tamizaje, como la inmunofluorescencia y las pruebas rápidas disponibles, y también el nivel de actividad de influenza entre la población que se está evaluando (tabla 5). Los médicos deben tener en cuenta, además, que un resultado positivo no excluye una coinfección bacteriana ni la evaluación para determinar la necesidad potencial de antibióticos (A-II).

- Es muy probable que un resultado positivo de una prueba de tamizaje sea auténticamente positivo en los períodos de máxima actividad de influenza en la población analizada.
- Es muy probable que un resultado positivo de una prueba de tamizaje sea un falso positivo en los períodos de baja actividad de influenza en la población analizada, incluso a principios y a fines de la temporada de influenza. Debe considerarse realizar una prueba confirmatoria como la PCR (reacción en cadena de la polimerasa) o un cultivo viral.
- Es muy probable que un resultado negativo de una prueba de tamizaje sea un verdadero negativo en los períodos de baja actividad de influenza en la población analizada.
- Es muy probable que un resultado negativo de una prueba de tamizaje sea falso negativo en los períodos de máxima actividad de influenza en la población analizada. Debe considerarse realizar una prueba confirmatoria como la PCR o un cultivo viral.

## TRATAMIENTO CON ANTIVIRALES

### ¿A quién es conveniente administrar antivirales?

14. Se recomienda el tratamiento tanto para adultos como

**Tabla 5. Interpretación de los resultados de pruebas de detección rápida de antígenos de influenza para muestras obtenidas de pacientes con enfermedad pseudoinfluenza.**

Actividad de influenza	Valor predictivo positivo <sup>a, b</sup>	Valor predictivo negativo <sup>b, c</sup>
Muy baja (verano)	Muy bajo	Muy alto
Baja (principios o fines de estación)	Bajo a moderado	Alto
Alta (brotes en la comunidad)	Alto	Bajo a moderado
Actividad máxima	Muy alto	Bajo

<sup>a</sup> Proporción de personas que presentan influenza con resultados positivos de la prueba.

<sup>b</sup> Influida por la sensibilidad y especificidad de la prueba de tamizaje, y la prevalencia de la influenza (actividad de influenza en la comunidad) en la población analizada; asume una mediana de sensibilidad de 70%–75% y una mediana de especificidad de 90%–95%, en comparación con el cultivo viral o la RT-PCR. La sensibilidad en los niños (70%–90%) es mucho mayor que en los adultos (<40% to 60%).

<sup>c</sup> Proporción de personas que no presentan influenza con resultados negativos de la prueba.

para niños infectados por el virus de la influenza que cumplan con los siguientes criterios:

- Personas con infección viral confirmada por laboratorio o muy sospechosa, con riesgo alto de presentar complicaciones (tabla 3), dentro de las 48 h posteriores al inicio de los síntomas. Los beneficios se han evaluado mejor, sobre todo, en adultos que de otra manera serían sanos, que presentan influenza sin complicaciones, cuyo tratamiento se inició dentro de las 48 h posteriores a la aparición de los primeros síntomas, aunque en los ensayos haya participado también un menor número de personas con enfermedades que aumentan el riesgo de complicaciones de la influenza. Se cuenta con menos datos que permitan elaborar recomendaciones respecto del tratamiento de personas con >48 h del inicio de los síntomas. El tratamiento es recomendable, independientemente del estado de vacunación para la influenza y de la gravedad de la enfermedad (A-II).
- Personas que requieren hospitalización con diagnóstico de influenza confirmado en laboratorio o con signos sumamente sospechosos de influenza, sin tener en cuenta la enfermedad subyacente o el estado de la vacunación anti-influenza, si es posible comenzar el tratamiento dentro de las 48 h posteriores a la aparición de los síntomas (A-II). Sin embargo, es probable que el tratamiento también beneficie a las personas que requieren hospitalización a causa de una influenza confirmada con resultado positivo de laboratorio de una muestra obtenida >48 h después del inicio de la enfermedad.

15. El tratamiento es posible tanto para adultos como para niños infectados por el virus de la influenza que cumplan con los siguientes criterios:

- Pacientes ambulatorios con riesgo alto de complicaciones (tabla 3), cuya enfermedad no está mejorando, y con resultado

positivo de influenza de prueba diagnóstica de una muestra obtenida después de >48 h de la aparición de los síntomas (C-III).  
b. Pacientes ambulatorios con infección viral de influenza altamente sospechosa o confirmada por laboratorio, sin un aumento del riesgo de complicaciones, y cuyos primeros síntomas aparecieron dentro de las 48 h de presentarse a la atención médica, y quienes desean reducir la duración de la enfermedad y bajar aún más su riesgo relativamente bajo de complicaciones (A-I) o quienes están en contacto cercano con personas que presentan un riesgo alto de complicaciones secundarias a infección viral de influenza (tabla 3). Aquellos que, >48 horas después de la aparición de los primeros síntomas, se presentaron a la atención médica con enfermedad persistente, moderada a grave, también pueden beneficiarse con el tratamiento, pero no se ha evaluado la seguridad y la eficacia en esta población en estudios prospectivos (B-III).

### ¿Qué antiviral es el indicado para el tratamiento?

16. Los virus influenza y su sensibilidad a los medicamentos antivirales disponibles evolucionan con rapidez. Es preciso que los médicos se mantengan familiarizados con las características epidemiológicas locales de circulación de la influenza en sus comunidades durante la temporada de influenza. Pueden encontrar información frecuentemente actualizada sobre la resistencia a los antivirales y las recomendaciones sobre su uso en el sitio web sobre la influenza de los CDC (<http://www.cdc.gov/flu>). De acuerdo con las pautas de sensibilidad a los antivirales actualizadas en marzo de 2009, es indispensable tratar la infección causada por el virus de la influenza A estacional (H1N1) con zanamivir o un adamantano (de preferencia, rimantadina, debido a su perfil de efectos adversos más favorable); no debe tratarse la influenza A estacional (H1N1) con oseltamivir. La infección por el virus influenza A (H3N2) debería tratarse con oseltamivir o zanamivir; no se debe administrar adamantanos para esta influenza. Si no se dispone de información sobre el subtipo, la influenza A debería tratarse con zanamivir o una combinación de oseltamivir y rimantadina. La infección por virus influenza B debería tratarse solo con oseltamivir o zanamivir. En la tabla 6, se provee información detallada sobre la pauta posológica para los antivirales en grupos etarios apropiados de población (A-II).

## QUIMIOPROFILAXIS CON ANTIVIRALES

### ¿En qué casos se implementa la quimioprofilaxis antiviral para prevenir la influenza?

17. La vacuna anti-influenza es la herramienta principal para prevenir la influenza y la quimioprofilaxis antiviral no sustituye a la vacuna. Cuando los virus influenza circulan en la comunidad, es posible considerar la quimioprofilaxis para las personas con un riesgo alto durante las 2 semanas posteriores a la vacunación

antes de que la vacuna inactivada desarrolle una respuesta inmunitaria adecuada (6 semanas para los niños sin vacunas previas y quienes necesitan 2 dosis de vacuna) (A-I).

18. Es preciso considerar la quimioprofilaxis antiviral para los adultos y los niños de  $\geq 1$  año, que tienen un riesgo alto de presentar complicaciones de la influenza, para quienes la vacuna está contraindicada, no está disponible o se espera que tenga una eficacia baja (p. ej., personas muy inmunodeprimidas) (B-II). Entre las contraindicaciones a la vacuna, se encuentran la hipersensibilidad anafiláctica a los huevos u otros componentes de la vacuna, el estado febril moderado a grave y, como precaución, antecedentes de haber presentado el síndrome de Guillain-Barré dentro de las 6 semanas posteriores a una vacunación anti-influenza previa [5].

19. La quimioprofilaxis antiviral (junto con la administración sin demora de la vacuna inactivada) debería considerarse para adultos y niños de  $\geq 1$  año que tienen un riesgo alto de presentar complicaciones asociadas a la influenza (tabla 3) y no han recibido aún la vacuna cuando ya se ha detectado actividad de influenza en la comunidad. Es conveniente administrar la vacuna anti-influenza siempre que sea posible, y continuar con la vacunación para personas recomendadas hasta que la influenza ya no circule en la comunidad (B-II).

20. La quimioprofilaxis antiviral puede implementarse para adultos no vacunados, incluidos los trabajadores de la salud, y niños de  $\geq 1$  que estén en contacto cercano con personas en riesgo alto de presentar complicaciones de la influenza en los períodos de actividad de influenza. La vacuna deberá administrarse siempre que sea posible; 2 semanas después de la administración, la quimioprofilaxis puede suspenderse (6 semanas para los niños que no recibieron vacunas previas y quienes necesitan 2 dosis de vacuna) (B-III).

21. La quimioprofilaxis antiviral está recomendada para todos los residentes (vacunados o no vacunados) en instituciones, como hogares de ancianos y centros de cuidados prolongados, que están experimentando brotes de influenza (A-I).

22. Es preciso dar la más alta prioridad a la administración de quimioprofilaxis antiviral a las personas con el mayor riesgo de complicaciones asociadas a la influenza. Este riesgo no es idéntico en todas las personas de alto riesgo, y es probable que la quimioprofilaxis antiviral tenga el mejor efecto entre aquellos con el mayor riesgo de complicaciones de influenza y muerte, como los receptores de trasplantes de células madre hematopoyéticas (B-III).

23. La quimioprofilaxis antiviral debe tenerse en cuenta para las personas con riesgo alto de presentar complicaciones asociadas a la influenza si la vacuna anti-influenza no está disponible debido a un problema de escasez. Si la vacuna está disponible, es preciso administrarla a estas personas (A-I).

24. Es posible considerar la quimioterapia antiviral para personas con riesgo alto (tabla 3) en situaciones en las cuales está

**Tabla 6. Dosis recomendadas para la medicación de antivirales para la influenza**

Agente, grupo	Tratamiento	Quimioprofilaxis
Inhibidores de las neuraminidasas		
Oseltamivir		
Adultos	Cápsula de 75 mg dos veces al día durante 5 días	Cápsula de 75 mg una vez al día <sup>a</sup>
Niños (edad, ≥12 meses), peso		
≤15 kg	60 mg por día divididos en 2 dosis	30 mg una vez al día
15–23 kg	90 mg por día divididos en 2 dosis	45 mg una vez al día
24–40 kg	120 mg por día divididos en 2 dosis	60 mg una vez al día
>40 kg	150 mg por día divididos en 2 dosis	75 mg una vez al día
Zanamivir		
Adultos	Dos inhalaciones de 5 mg (total de 10 mg) dos veces al día	Dos inhalaciones de 5 mg (total de 10 mg) una vez al día
Niños	Dos inhalaciones de 5 mg (total de 10 mg) dos veces al día (edad, ≥7 años)	Dos inhalaciones de 5 mg (total de 10 mg) una vez al día (edad, ≥5 años)
Adamantanos <sup>b</sup>		
Rimantadina <sup>c</sup>		
Adultos	200 mg por día, ya sea como única dosis diaria o divididos en 2 dosis	200 mg por día, ya sea como única dosis diaria o divididos en 2 dosis
Niños, edad		
1–9 años	6,6 mg/kg por día (máximo, 150 mg por día) divididos en 2 dosis	5 mg/kg por día, una vez al día, sin exceder los 150 mg
≥10 años	200 mg por día, ya sea como única dosis diaria o divididos en 2 dosis	200 mg por día, ya sea como única dosis diaria o divididos en 2 dosis
Amantadina		
Adultos	200 mg por día, ya sea como única dosis diaria o divididos en 2 dosis	200 mg por día, ya sea como única dosis diaria o divididos en 2 dosis
Niños, edad		
1–9 años	5–8 mg/kg por día divididos en 2 dosis o como una dosis diaria única (máximo, 150 mg por día)	5–8 mg/kg por día divididos en 2 dosis o como una dosis diaria única (máximo, 150 mg por día)
9–12 años	200 mg por día divididos en 2 dosis	200 mg por día divididos en 2 dosis

<sup>a</sup> Consulte la duración del tratamiento en las secciones Quimioprofilaxis con antivirales y Control de brotes en ámbitos institucionales.

<sup>b</sup> Según los datos de vigilancia de la influenza actualizados en marzo de 2009, los adamantanos solo deben emplearse en situaciones en las que se presume que hay infección por el virus influenza A estacional (H1N1) o exposición al mismo. Los adamantanos no deben emplearse en casos de infección por el virus influenza A (H3N2) o B, o casos de exposición a estos virus. Consulte las secciones Tratamiento con antivirales y Quimioprofilaxis con antivirales.

<sup>c</sup> La rimantandina no está aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU. para el tratamiento pediátrico, pero se publicaron datos sobre seguridad y eficacia en la población pediátrica [9].

documentada la eficacia clínica baja de la vacuna antiviral debido a que los antígenos de las cepas de la vacuna son distintos a los de las cepas virales circulantes, razón por la cual se anticipa un aumento importante de fracasos de la vacuna, según lo determinen las autoridades sanitarias federales, estatales y locales (C-II).

#### ¿Cuándo es necesario comenzar la quimioprofilaxis antiviral?

25. En personas con alto riesgo de complicaciones que no están debidamente protegidas a causa de respuestas inmunitarias bajas (p. ej., en personas con una inmunodepresión significativa), falta de vacunas anti-influenza o ineficacia de la vacuna (p. ej., cuando sus antígenos son distintos a los de las cepas circulantes), es preciso comenzar la quimioprofilaxis antiviral con la aparición

de una actividad de influenza continua en la comunidad, según lo determinen las autoridades sanitarias locales (B-II).

26. La administración de quimioprofilaxis antiviral a las personas indicadas dentro de sus casas debería iniciarse cuando un miembro de la familia presenta influenza presunta o confirmada y otro miembro tiene un riesgo alto de padecer complicaciones secundarias a la infección, como lactantes de <6 meses (tabla 3). En este ámbito, es necesario que todos los integrantes de la familia no infectados reciban quimioprofilaxis antiviral. Lo ideal es que, en un ámbito de este tipo, todos los familiares elegibles se vacunen, lo que hace innecesaria la quimioprofilaxis (A-I).

27. Es necesario iniciar quimioprofilaxis antiviral y otras medidas de control en instituciones, como hospitales o centros de cuidados prolongados (p. ej., hogares de ancianos), cuando se detecta un brote de influenza o cuando hay una presunción alta

de influenza pero aún no se ha determinado la etiología del brote (A-II).

#### **¿Cuanto tiempo debería continuarse la quimioprofilaxis?**

28. Si se administra una vacuna anti-influenza inactivada, en general es posible suspender la quimioprofilaxis antiviral 2 semanas después de la vacunación para las personas que se encuentran en ámbitos no institucionales. Los niños <9 años que reciben una vacuna anti-influenza inactivada por primera vez requieren 2 dosis de vacuna, con la segunda dosis aplicada por lo menos 4 semanas después de la primera. La respuesta inmunitaria alcanza su punto máximo 2 semanas después de la segunda dosis. Esto haría necesario un mínimo de 6 semanas de quimioprofilaxis (es decir, quimioprofilaxis al menos 4 semanas después de la primera dosis de la vacuna y otras 2 semanas de quimioprofilaxis después de la segunda dosis), según la extensión del intervalo entre la administración de las dos dosis de vacuna (B-II).

29. Cuando se administran antivirales en una casa después del diagnóstico de influenza a un integrante de la familia, la quimioprofilaxis debería continuarse durante 10 días (A-I).

30. En personas con riesgo alto de padecer complicaciones asociadas a la influenza que tienen contraindicada la vacuna anti-influenza, o se espera que ésta tenga poca eficacia (p. ej., personas con inmunodepresión significativa), la quimioprofilaxis debería continuarse durante el tiempo en que circulen los virus de influenza en la comunidad durante la temporada de influenza (B-III).

#### **¿Qué antivirales son los indicados para la quimioprofilaxis?**

31. Los virus influenza y su sensibilidad a los medicamentos antivirales disponibles evolucionan con rapidez. Es preciso que los médicos se mantengan familiarizados con las características epidemiológicas locales de circulación de la influenza en sus comunidades durante de la temporada de influenza. Puede encontrarse información frecuentemente actualizada sobre resistencia a los antivirales y recomendaciones sobre su uso en el sitio web sobre influenza de los CDC (<http://www.cdc.gov/flu>). De acuerdo con las pautas de sensibilidad a los antivirales actualizadas en marzo de 2009, es indispensable tratar la infección causada por el virus de la influenza A (H1N1) con zanamivir o un adamantano (de preferencia, rimantadina, debido a su perfil de efectos adversos más favorable); no debe tratarse la influenza A (H1N1) con oseltamivir. Para la quimioprofilaxis de la influenza A (H3N2), se aconseja utilizar oseltamivir o zanamivir; no deben utilizarse los adamantanos en la quimioprofilaxis del virus A (H3N2). Si no se dispone de información sobre el subtipo, lo indicado es tratar la influenza A con zanamivir o una combinación de oseltamivir y rimantandina. Para la quimioprofilaxis de la influenza B, solo se indica oseltamivir o zanamivir. En la

tabla 6, se provee información detallada sobre las pautas posológicas antivirales en grupos etarios apropiados de población (A-I).

## **CONTROL DE BROTES EN ÁMBITOS INSTITUCIONALES**

#### **¿Cuándo es posible sospechar de un brote de influenza en una institución?**

32. En la temporada de influenza, cuando en  $\geq 2$  residentes institucionales se observen signos y síntomas de enfermedad seudoinfluenza con un intervalo menor de 72 h entre cada uno, deben realizarse pruebas para detectar la influenza. Cuando los virus de la influenza circulan en la comunidad, basta un resultado positivo de laboratorio junto con otra enfermedad compatible en la unidad para indicar que se está ante un brote de influenza (A-II).

#### **¿Qué papel desempeña la evaluación de residentes institucionales con síntomas de influenza una vez confirmado el diagnóstico de influenza a $\geq 1$ residente?**

33. Una vez identificado un caso de influenza confirmada por laboratorio entre los residentes de una institución, es probable que la infección por influenza también sea la causa de otros casos subsiguientes de cuadro clínico seudoinfluenza relacionados temporalmente, a pesar de la posibilidad de que haya brotes mezclados provocados por otros patógenos respiratorios. Si bien no siempre se pueden obtener muestras de todos los residentes enfermos para detectar la influenza en el contexto de un brote, es conveniente realizar pruebas para detectar el virus influenza y otros patógenos respiratorios en personas que presentan síntomas compatibles >72 h después de la implementación de la quimioprofilaxis antiviral o personas que presentan síntomas compatibles que residen en unidades no afectadas previamente. Si los resultados de las pruebas de influenza son positivos a pesar del tratamiento antiviral, es preciso considerar la posibilidad de que se trate de un virus resistente a los fármacos, la propagación de la influenza a sectores del establecimiento no afectados previamente o numerosas introducciones del virus de influenza de la comunidad a los residentes del establecimiento (B-III).

#### **¿Qué residentes deben recibir medicamentos antivirales durante un brote?**

34. Todos los residentes con infección por el virus influenza confirmada por laboratorio deben recibir tratamiento con un medicamento antiviral apropiado. Después de detectar 1 caso de influenza confirmado por laboratorio en un residente institucional, es conveniente tratar con antivirales a todas las personas del establecimiento que presentan una enfermedad seudoin-

gripe u otros signos o síntomas de gripe (p. ej., alteración aislada de estado mental en un anciano) (A-III).

### ¿Qué residentes deben recibir quimioprofilaxis antiviral durante un brote?

35. Durante brotes confirmados de gripe en centros de cuidados prolongados, es preciso brindar quimioprofilaxis antiviral a todos los residentes, independientemente del estado de la vacunación. Lo ideal es que se implemente la quimioprofilaxis en todos los pisos y salas del establecimiento, ya que los casos de irrupción viral suelen ocurrir cuando no se administran los antivirales a todos los residentes del establecimiento sino solo a aquellas personas que se encuentran en la unidad o sala afectada (A-I).

### ¿Qué personal de atención de salud debe recibir quimioprofilaxis antiviral durante un brote?

36. Es conveniente administrar medicamentos antivirales como quimioprofilaxis a todos los empleados institucionales que no pueden recibir la vacuna anti-gripe o tienen alguna contraindicación o se espera que la vacuna no les resulte eficaz (p. ej., debido a que sus antígenos son distintos a los de las cepas en circulación, razón por la cual se anticipa un aumento importante de fracasos de la vacuna) (B-III). Entre las contraindicaciones a la vacuna, se encuentran la hipersensibilidad anafiláctica a los huevos u otros componentes de la vacuna, el estado febril moderado a grave y, como precaución, antecedentes de haber presentado el síndrome de Guillain-Barré dentro de las 6 semanas posteriores a una vacunación anti-gripe previa [5].

### ¿Qué duración debe tener la quimioprofilaxis antiviral en los residentes y el personal durante un brote?

37. En el contexto de un brote institucional, la quimioprofilaxis antiviral debe continuarse durante 14 días o durante los 7 días posteriores a la aparición de los síntomas en la última persona infectada, el período que resulte más prolongado (A-II).

## INTRODUCCIÓN

La causa de la gripe es la infección por 1 de 3 tipos de virus RNA circulantes: los virus gripe A, B o C [10]. La infección por el virus C causa una enfermedad respiratoria generalmente más leve que la que causan los virus A y B [11], y el diagnóstico, el tratamiento y la prevención no son, en general, necesarios. El enfoque principal de estas guías son las cuestiones clínicas en relación con la infección por los virus A y B de la gripe estacional.

En la temporada de gripe, los virus circulan por todas

partes en la población. Cada año, entre 5% y 20% de la población se infecta con los virus de gripe, y en los Estados Unidos ocurren un promedio anual estimado de 36.000 muertes y >200.000 hospitalizaciones atribuibles a la gripe [1, 2]. Además, es significativo el impacto de los pacientes con gripe en los servicios ambulatorios [12, 13]. Si bien la mayoría de las personas padecen un síndrome respiratorio febril autolimitado agudo, determinados grupos tienen un aumento del riesgo de agravamiento o muerte secundario a una gripe. Estos grupos incluyen ancianos, personas muy jóvenes y personas con enfermedades subyacentes, como en los casos de enfermedades cardiopulmonares, diabetes, inmunodepresión y embarazo [5].

Las guías de prácticas clínicas son variables tanto en el diagnóstico como en el tratamiento de la gripe [14–16]. Es probable que el uso apropiado de estudios diagnósticos, con la administración oportuna de medicamentos antivirales, mejore los resultados clínicos de la infección por virus gripe, reduzca las pruebas diagnósticas innecesarias, disminuya la duración de la atención médica requerida, y reduzca tanto el uso apropiado (por complicaciones bacterianas presuntivas) como el uso inapropiado de los agentes antibacterianos [17–23]. Esta guía trata el empleo de los estudios diagnósticos de gripe, como la RT-PCR, las pruebas de inmunofluorescencia, las pruebas diagnósticas rápidas disponibles en el comercio y el cultivo de células de tejido viral. También trata el empleo de medicamentos antivirales, tanto para tratamiento como quimioprofilaxis, y el uso de pruebas diagnósticas y medicamentos antivirales en el contexto de un brote institucional.

## GUÍAS DE PRÁCTICAS CLÍNICAS

Estas guías se desarrollaron en forma sistemática para asistir a médicos y a pacientes en la toma de decisiones sobre la atención de salud apropiada en circunstancias clínicas específicas [6]. Los atributos de las buenas directrices son, entre otros, validez, confiabilidad, reproducibilidad, aplicabilidad clínica, flexibilidad clínica, claridad, proceso multidisciplinario, revisión de pruebas y documentación [6].

## MÉTODOS

**Composición del grupo.** El Comité de Guías de Prácticas Clínicas y Estándares de IDSA convocó expertos en diagnóstico, tratamiento, quimioprofilaxis y control de brotes institucionales de gripe estacional, e incluyó a representantes de las siguientes organizaciones colaboradoras: la Academia de Médicos Familiares de Estados Unidos de América, la Academia de Pediatría de Estados Unidos de América, el Colegio de Médicos de Estados Unidos de América, los CDC, la Sociedad de Enfermedades Infecciosas Pediátricas y la Sociedad para la Epidemiología en Atención de salud de Estados Unidos de América. Al final del texto se enumeran los integrantes del grupo.

**Revisión y análisis de la literatura.** Se efectuaron búsquedas

de la literatura pertinente en idioma inglés del período 1966–2008 en la base de datos Medline. Se utilizaron los siguientes términos de búsqueda: “influenza” o “influenza AND virus” (influenza y virus), “influenza AND infection,” (influenza e infección), “influenza AND treatment” (influenza y tratamiento), “influenza AND prophylaxis” (influenza y profilaxis), “influenza AND chemoprophylaxis” (influenza y quimioprofilaxis) e “influenza AND outbreak” (influenza y brote). Las búsquedas se concentraron en estudios con seres humanos.

**Consideraciones generales del proceso.** Al evaluar la evidencia científica con respecto al diagnóstico, tratamiento, quimioprofilaxis y control del brote institucional de influenza estacional, el grupo siguió el proceso que se utilizó en el desarrollo de otras guías de la IDSA. Este proceso incluyó una ponderación sistemática de la calidad de la evidencia científica y el grado de recomendación (tabla 1) [6].

**Desarrollo del consenso sobre la base de la evidencia científica.** El Grupo se reunió en 11 ocasiones por teleconferencia y en forma presencial para completar el trabajo de las guías. El propósito de las reuniones era debatir las cuestiones que se trataban, hacer escritos y debatir las recomendaciones. Todos los integrantes del grupo participaron en la preparación y revisión de las guías provisionales. Se recibió la respuesta proveniente de las revisiones de revisores externos. También se solicitó a todas las organizaciones colaboradoras que proporcionaran respuesta y refrendaran las guías. Las siguientes organizaciones refrendaron las guías: la Academia de Médicos Familiares de Estados Unidos de América, la Academia de Pediatría de Estados Unidos de América, los CDC, la Sociedad de Enfermedades Infecciosas Pediátricas y la Sociedad para la Epidemiología en Atención de salud de Estados Unidos de América. Antes de su difusión, las guías fueron revisadas y aprobadas por el Comité de Guías de Prácticas Clínicas y Estándares de IDSA y los directivos de IDSA.

**Las guías y los conflictos de interés.** Todos los integrantes del Grupo de Expertos cumplieron con la política de la IDSA sobre conflictos de interés, que exige la revelación de información sobre cualquier interés financiero o de otro tipo que pudiera interpretarse como un conflicto real, potencial o aparente. Se entregó a los integrantes del Grupo de Expertos la declaración sobre información de conflictos de interés y se les solicitó que identificaran vínculos con compañías que estén desarrollando productos y que pudieran verse afectadas por la difusión de las guías. La información solicitada comprende empleo, consultoría, propiedad de acciones, honorarios, financiación de investigación, testimonio pericial y integración de comités de consultores de las compañías. El Grupo tomó decisiones en cada caso individual respecto de la limitación de la función de una persona como consecuencia de un conflicto. En la sección Reconocimientos se enumeran los conflictos potenciales.

**Fechas de revisión.** En intervalos anuales, la Presidencia del Grupo de Expertos, el asesor de coordinación del Comité de

Guías de Prácticas Clínicas y Estándares de IDSA, y la Presidencia de este comité determinarán la necesidad de revisar las guías conforme al análisis de la literatura actual.

De ser necesario, se convocará nuevamente al Grupo completo para debatir cambios posibles. Cuando corresponda, el Grupo de Expertos recomendará la revisión de las guías al Comité de Guías de Prácticas Clínicas y Estándares de la IDSA y el Directorio de la IDSA para su revisión y aprobación.

## RESULTADOS DE BÚSQUEDAS DE LITERATURA

En adultos y adolescentes previamente sanos, es probable que un diagnóstico clínico de influenza tenga una exactitud razonable (sensibilidad, >70%) durante los periodos de circulación del virus de la influenza en la comunidad. Sin embargo, el empleo de pruebas diagnósticas en laboratorio mejora la sensibilidad y la especificidad, en especial, en niños y en personas hospitalizadas, porque muchos otros patógenos respiratorios pueden presentar sintomatología similar. Al obtener resultados de pruebas diagnósticas, se facilita el tratamiento antiviral oportuno en pacientes infectados de la institución y se consigue información oportuna por la cual se previene la transmisión mediante la implementación de quimioprofilaxis con antivirales y otras medidas de control.

Los medicamentos antivirales a partir de 2 clases de fármacos poseen actividad contra los virus de la influenza: los adamantanos (amantadina y rimantadina), que son activos solo contra los virus de influenza A, y los inhibidores de la neuraminidasa (oseltamivir y zanamivir), activos contra los virus de influenza A y B. Conforme a los datos de vigilancia virológica adquiridos en las últimas temporadas de influenza, una proporción importante del virus de influenza A (H3N2) es resistente a los adamantanos (pero sensible a los dos inhibidores de la neuraminidasa), y una proporción significativa del virus A (H1N1) es resistente al oseltamivir (pero sensible al zanamivir y los adamantanos). Al continuar la vigilancia mundial actual de patrones emergentes de resistencia a los antivirales, cobra fundamental importancia el control de las características de la circulación local del virus A junto con las autoridades sanitarias locales y los CDC (<http://www.cdc.gov/flu>).

En determinadas circunstancias, es preciso que tanto los adultos como los niños reciban medicamentos antivirales si están infectados con un virus influenza. Todas las personas hospitalizadas con infección por este virus deben tratarse con antivirales. De ser posible, deben administrarse dentro de las 48 h después de la aparición de los primeros síntomas en todos los casos de adultos y niños infectados que presenten un riesgo alto de complicaciones secundarias a la infección (tabla 3). Puede considerarse la administración de antivirales > 48 h después de la aparición de los primeros síntomas en determinadas circunstancias en pacientes hospitalizados. La administración de antivirales puede considerarse en pacientes ambulatorios diagnosticados 48

h después de la aparición de los primeros síntomas si hay riesgo alto de complicaciones secundarias a la infección o si no se observa mejoría en sus síntomas. También es posible administrar antivirales dentro de las 48 h de la aparición de los primeros síntomas en el caso de pacientes infectados y que no tienen riesgo alto de complicaciones secundarias a la infección pero que desean reducir la duración de la enfermedad y reducir aún más su riesgo relativamente bajo de complicaciones. Los pacientes ambulatorios que se presentaron a la atención médica con >48 h de aparecidos los primeros síntomas y con enfermedad persistente moderada a grave también pueden beneficiarse con la administración de antivirales, pero no hay estudios prospectivos sobre la seguridad y la eficacia en esta población. No obstante, es conveniente que los médicos consideren la posibilidad de coinfecciones bacterianas y la necesidad de antibióticos en pacientes infectados por influenza.

La vacuna continúa siendo la herramienta principal en la prevención de la influenza. Dados los altos índices de resistencia a los adamantanos en los virus influenza A (H3N2) que circulan en la actualidad y los altos índices de resistencia al oseltamivir en los virus A (H1N1) que circulan en la actualidad, al implementar la quimioprofilaxis antiviral deben tenerse en cuenta los patrones locales de circulación de virus por tipos y subtipos, si están disponibles. Las personas que deben recibir quimioprofilaxis antiviral para la influenza incluyen los siguientes grupos, si no pueden recibir la vacuna anti-influenza: adultos y niños de  $\geq 1$  año con riesgo alto de complicaciones secundarias a la infección (tabla 3), contactos cercanos de personas de alto riesgo, empleados en instituciones con brote de influenza y todos los residentes, vacunados o no vacunados, de instituciones con brote de influenza. El riesgo no es igual para todas las personas con riesgo alto de presentar complicaciones, por lo que es preciso considerar la administración de quimioprofilaxis a aquellos con el riesgo mayor (p. ej., receptores de trasplantes de células madre hematopoyéticas). Por último, es preciso considerar la quimioprofilaxis antiviral en determinadas personas durante la temporada de influenza si los virus de la vacuna no son bien compatibles con los virus circulantes o si no hay disponibilidad de vacuna porque hay escasez.

Para las personas de  $\geq 9$  años que reciben quimioprofilaxis, cuando se administra una vacuna inactivada, la duración del régimen terapéutico debe ser de 2 semanas. Los niños <9 años que reciben por primera vez una vacuna anti-influenza inactivada requieren 2 dosis de la misma; la segunda dosis se aplica por lo menos 4 semanas después de la primera. La respuesta inmunitaria alcanza su punto máximo 2 semanas después de la aplicación de la segunda dosis. Esto haría necesario un mínimo de 6 semanas de quimioprofilaxis (es decir, por lo menos 4 semanas después de la primera dosis de la vacuna y otras 2 semanas después de la segunda dosis), según la extensión del intervalo entre la administración de las dos dosis de vacuna. No es conveniente utili-

zar la vacuna de virus vivos atenuados para personas que reciben medicamentos antivirales debido a la posible disminución de la eficacia de la vacuna. Los medicamentos antivirales para la influenza deben suspenderse 48 h antes de la administración de la vacuna de virus vivos atenuados y, de ser posible, no deben administrarse antivirales durante las 2 semanas posteriores a la aplicación de la vacuna de virus vivos atenuados. En las personas que reciben esta vacuna, se ha observado una protección rápida contra la infección por influenza [24–26]. Si se administra quimioprofilaxis a los contactos de una casa donde viven personas infectadas por influenza, es preciso continuar con los medicamentos anti-influenza durante 10 días. En los brotes de influenza en instituciones, la quimioprofilaxis debe implementarse durante 14 días o durante los 7 días posteriores a la aparición de los primeros síntomas de la última persona infectada, el período que resulte más prolongado.

Los brotes de influenza en ámbitos institucionales aumentan la incidencia de transmisión viral, morbilidad y mortalidad. Las pruebas diagnósticas de influenza deben realizarse en todo establecimiento en el cual  $\geq 2$  residentes presenten nuevos síntomas respiratorios dentro de un período de 72 h durante la temporada de influenza. En los períodos cuando los virus influenza circulan en la comunidad, un único caso de influenza, confirmado por prueba de laboratorio, en el caso de  $\geq 2$  personas que presentan enfermedad seudoinfluenza provoca la implementación de medidas de control del brote de influenza en todo el establecimiento.

## **RECOMENDACIONES PARA EL DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO, QUIMIOPROFILAXIS Y CONTROL DE BROTE INSTITUCIONAL DE INFLUENZA**

### **CUESTIONES DIAGNÓSTICAS**

#### **¿En quién se debe considerar el diagnóstico de influenza?**

##### **Recomendaciones**

1. Durante la temporada de influenza (definida como los períodos en los que los virus de influenza circulan en la comunidad), es preciso considerar el diagnóstico de influenza en los siguientes casos, independientemente del estado de la vacunación:

- Personas inmunocompetentes e inmunodeprimidas (tanto adultos como niños), incluido el personal de atención de salud, con fiebre y aparición aguda de signos y síntomas respiratorios (A-II).
- Personas con fiebre y exacerbación de neumopatía crónica subyacente (A-II).
- Lactantes y niños pequeños con fiebre y ningún otro síntoma (A-II).
- Ancianos en quienes se observan síntomas respiratorios nuevos o empeoramiento de los ya existentes, como exacerbación

de insuficiencia cardíaca congestiva o alteración del estado mental, independientemente de que presenten fiebre (A-II).

e. Personas que presentan cuadro clínico grave con fiebre o hipotermia (A-II).

f. Niños hospitalizados sin fiebre y con síntomas respiratorios agudos, que luego presentan fiebre o enfermedad respiratoria febril después del ingreso al hospital (A-II).

g. Adultos hospitalizados sin fiebre ni síntomas respiratorios agudos, que luego presentan enfermedad respiratoria febril después del ingreso al hospital (A-II).

2. En cualquier momento del año, es preciso considerar el diagnóstico de influenza en personas inmunocompetentes e inmunodeprimidas que presentan síntomas respiratorios y febriles agudos que tienen nexos epidemiológicos con un brote de influenza (p. ej., personal de atención de salud, residentes o visitantes de la institución que experimenta el brote de influenza), integrantes de una familia y contactos cercanos de las personas con influenza presunta; viajeros que vuelven de países donde es posible que circulen virus de influenza; participantes en reuniones masivas internacionales; y pasajeros de cruceros) (A-II)

**Resumen de evidencia científica.** Durante los períodos de actividad de influenza son frecuentes las epidemias comunitarias. El inicio abrupto de fiebre con tos tiene un gran valor predictivo para la influenza sin complicaciones en pacientes adultos ambulatorios, con una sensibilidad de >70% durante la temporada de influenza [27–29]. La influenza está asociada a diversos signos y síntomas que pueden variar según la edad, la enfermedad crónica subyacente, las complicaciones y el estado inmunitario del huésped. Los lactantes pueden presentar fiebre y septicemia presunta [30, 31]. Es probable que se presente diarrea en hasta 28% de los lactantes y niños pequeños infectados [32–34]. Si bien la combinación de síntomas de las vías respiratorias altas con síntomas sistémicos constituye la presentación más frecuente, pueden aparecer manifestaciones graves no pulmonares (p. ej., miocarditis [35, 36], rabiomielosis [37–39], encefalitis [40–44], choque hipovolémico con hipertermia o hipotermia [45–50]), y coinfección bacteriana invasiva (por *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, grupo de estreptococos A, y otros) [35, 51–53]. La neumonía bacteriana secundaria causada por *S. aureus* resistente a la metilicina es cada vez más prevalente y un hallazgo frecuente en los últimos casos de muertes asociadas a influenza pediátrica [45, 52, 54, 55]. Es frecuente la exacerbación de una enfermedad crónica (p. ej., enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma e insuficiencia cardíaca congestiva) [36, 56–59]. La influenza en los ancianos no siempre presenta fiebre [60–64]. Las personas con el mayor riesgo de padecer complicaciones y necesitar hospitalización asociadas con la influenza son los lactantes pequeños, ancianos, inmunodeprimidos, y las personas con determinadas enfermedades crónicas subyacentes, como cardiopatías, neumopatías o enfermedades neurológicas [1, 5, 65–76]. Los ancianos tienen las tasas más altas de mortalidad atri-

buible a la influenza [2]. La eficacia de la vacuna anti-influenza varía según la edad, el estado inmunitario del huésped y la compatibilidad entre las cepas virales circulantes y las de la vacuna [77]. Dado que la vacuna anti-influenza no tiene una eficacia de 100%, las personas vacunadas y no vacunadas pueden presentar síntomas de influenza causados por los virus de la influenza u otros patógenos cocirculantes sin relación con la influenza (p. ej., rinovirus, adenovirus, virus sincitial respiratorio, virus parainfluenza, bocavirus, coronavirus del síndrome respiratorio agudo no grave, metaneumovirus humano, *Bordetella pertussis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, y causas bacterianas de la neumonía adquirida en la comunidad). La influenza intrahospitalaria es posible en personas en las que aparece fiebre  $\geq 48$  h después del ingreso en el hospital durante la temporada de influenza [78–83]. En los meses de verano, debe considerarse el diagnóstico de influenza para los viajeros internacionales enfermos o sus contactos enfermos [84–89], ya que los virus de la influenza circulan todo el año en los trópicos y también circularían en el hemisferio opuesto en esa época. Además, los viajeros que vuelven de países afectados por la influenza aviar que presentan síntomas respiratorios febriles, además de antecedentes de exposición a aves enfermas, moribundas o muertas en ese país, deben acudir de inmediato al departamento de sanidad local para detectar una posible influenza aviar. Puede obtenerse información sobre influenza aviar frecuentemente actualizada en el sitio web sobre influenza aviar de los CDC (<http://www.cdc.gov/flu/avian/index.htm>) y el sitio web sobre influenza aviar de la Organización Mundial de la Salud ([http://www.who.int/csr/disease/avian\\_influenza/en/](http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/en/)). Es probable también que las personas contraigan la influenza porcina. En la mayoría de estos casos hay antecedentes de proximidad con cerdos. La influenza porcina es endémica en manadas de cerdos en Norteamérica y en todo el mundo.

#### ¿Qué casos de diagnóstico presunto de influenza es preciso evaluar?

##### Recomendaciones

3. Si el resultado influirá en la práctica clínica (decisiones sobre inicio de tratamiento antiviral, impacto en otros estudios diagnósticos, decisiones sobre tratamiento con antibióticos y prácticas de control de la infección), dada la sensibilidad y la especificidad del análisis utilizado y la información sobre circulación local del virus de influenza, es preciso tener en cuenta las siguientes personas para determinar la influenza (tabla 2)

##### En la temporada de influenza

a. Pacientes ambulatorios inmunocompetentes, de cualquier edad, con alto riesgo de complicaciones de influenza (p. ej., hospitalización o muerte) (tabla 3) que presentan síntomas respiratorios febriles agudos, dentro de los 5 días posteriores al inicio de la enfermedad, cuando el virus suele tener presencia activa (A-II).

- b. Pacientes inmunodeprimidos ambulatorios, de cualquier edad, que presentan síntomas respiratorios febriles agudos, independientemente del tiempo transcurrido desde el inicio de la enfermedad, porque el período infeccioso de las personas inmunodeprimidas puede durar semanas o meses (A-II).
- c. Personas hospitalizadas de cualquier edad (inmunocompetentes o inmunodeprimidas) con fiebre y síntomas respiratorios, incluidos los pacientes con diagnóstico de neumonía extrahospitalaria, independientemente del tiempo transcurrido desde el inicio de la enfermedad (A-II).
- d. Ancianos y lactantes que presentan signos de septicemia o fiebre de origen desconocido, independientemente del tiempo transcurrido desde el inicio de la enfermedad (A-III).
- e. Niños con síntomas respiratorios y fiebre que se presentan para una evaluación médica, independientemente del tiempo transcurrido desde el inicio de la enfermedad (A-II).
- f. Personas de cualquier edad que presentan síntomas respiratorios y fiebre después del ingreso al hospital, independientemente del tiempo transcurrido desde el inicio de la enfermedad (A-II).
- g. Las personas inmunocompetentes con síntomas respiratorios febriles agudos que no tienen riesgo alto de complicaciones secundarias a infección por influenza pueden evaluarse para obtener datos locales de vigilancia (A-III).

**En cualquier momento del año**

- h. Personal de atención de salud, residentes o visitantes de una institución que experimente un brote de influenza, que presenten síntomas respiratorios febriles dentro de los 5 días posteriores al inicio de la enfermedad (A-II).
- i. Personas que tienen nexo epidemiológico con un brote de influenza (p. ej., integrantes de una casa y contactos cercanos de personas con signos de influenza, viajeros que vuelven de países donde es posible que circulen virus de influenza, participantes de reuniones masivas internacionales y pasajeros de cruceros), que se presentan dentro de los 5 días posteriores al inicio de la enfermedad (A-II).

**Resumen de evidencia científica.** La evaluación es indispensable si los resultados pudieran influir en la práctica clínica o en los procedimientos de control de la infección. Sin embargo, al interpretar los resultados, los médicos deben tener en cuenta la sensibilidad de la prueba diagnóstica empleada, el cuadro clínico del paciente y la información disponible sobre la circulación del virus de la influenza en la región. En la mayoría de las personas se detectará la presencia activa del virus de la influenza durante los 5 días posteriores al inicio de la enfermedad [65, 79]. El período infeccioso de los lactantes pequeños puede durar hasta 10 días [90, 91]. El período infeccioso de las personas inmunocomprometidas puede ser de semanas a meses después de haberse infectado [92, 93]. La identificación de la infección por virus de la influenza en pacientes recién ingresados o en pacientes con influenza intrahospitalaria facilita la implementación de las

medidas de control de la infección para prevenir y controlar la transmisión de influenza en los hospitales [78–83, 94]. Es posible que la detección de la infección por virus de la influenza reduzca el empleo indebido de antibióticos, facilite el tratamiento antiviral, y disminuya las consultas en las salas de emergencia, el empleo de otras pruebas de laboratorio y los costos de la atención médica [17, 19, 20, 22, 23]. Sin embargo, la presencia de coinfección bacteriana y la necesidad de antibióticos deben tenerse en cuenta tanto para pacientes con resultado positivo de influenza como aquellos con resultado negativo. También pueden contraer influenza las personas que han viajado a regiones donde hay brotes de influenza [84–89], incluidos los brotes de influenza aviar o porcina, tal como ya se comentó.

**¿Qué muestras se toman para las pruebas de influenza en casos de diagnóstico presunto de influenza?**

**Recomendaciones**

- 4. En personas inmunocompetentes, las muestras de las vías respiratorias deben obtenerse lo más cerca posible del inicio de la enfermedad, preferentemente dentro de los 5 días posteriores al mismo. La obtención de muestras >5 días después del inicio de la enfermedad puede dar resultados falsos negativos debido a una reducción sustancial de la presencia activa viral, en especial en niños mayores y adultos. Es frecuente que en los lactantes y niños pequeños la presencia activa de los virus de influenza se extienda  $\geq 1$  semana. En lactantes y niños pequeños, las muestras óptimas son las nasales obtenidas por aspiración o con hisopos. En niños mayores y adultos, se prefieren las muestras nasofaríngeas obtenidas por aspiración o con hisopos. Las muestras bucofaríngeas (p. ej., obtenidas de la garganta con hisopo) y las muestras de esputo tienen menor capacidad de detectar los virus humanos de influenza, pero aún pueden producir resultados positivos (A-II).
- 5. Las personas inmunodeprimidas, de cualquier edad, infectadas con virus de influenza, pueden tener presencia activa de los virus durante semanas o meses, incluso sin presentar fiebre ni síntomas respiratorios. Por consiguiente, la obtención de muestras de las vías respiratorias altas y bajas (p. ej., con lavado bronquioalveolar) dentro de los 5 días posteriores al inicio de la enfermedad puede aún resultar útil en la detección de la influenza en estas personas (A-II).
- 6. En el caso de pacientes con asistencia respiratoria mecánica, es preciso obtener las muestras de las vías respiratorias altas y bajas dentro de los 5 días posteriores al inicio de la enfermedad, aunque es probable que los resultados de las pruebas den positivo incluso después de este período. Las muestras de las vías respiratorias bajas comprenden los aspirados y lavados endotraqueales y el líquido del lavado bronquioalveolar (A-II).
- 7. Es indispensable que las muestras de las vías respiratorias se analicen lo más pronto posible después de la obtención y se

refrigeren (pero sin congelar) hasta el momento del análisis (A-II).

8. Los médicos deben consultar las instrucciones de la prueba de las muestras clínicas recomendadas para el estudio específico de cada influenza (A-II).

9. Las muestras séricas de fase aguda no deben obtenerse con fines diagnósticos. Las muestras de suero de fase aguda y convaleciente son necesarias para la determinación de los valores de los anticuerpos (por inhibición de la hemaglutinina, ELISA, o fijación del complemento, disponibles solamente a través de los laboratorios de referencia), pero no es posible obtener los resultados en forma oportuna y no influirán en la práctica clínica (A-II).

**Resumen de evidencia científica.** Con el fin de aumentar al máximo la detección de virus humanos de la influenza, es conveniente tomar las muestras de las vías respiratorias de personas enfermas en el momento más cercano posible al inicio de la enfermedad. Si bien las muestras nasofaríngeas tomadas con hisopo o por aspiración son las óptimas, las muestras nasales tomadas por medio de hisopos, aspiración o lavado, sobre todo de niños pequeños, son casi tan buenas como las nasofaríngeas para la detección de los virus de la influenza [95–99]. Las muestras de la garganta son menos eficaces para detectar estos virus [100], pero aparentemente son superiores a las muestras nasales para la detección de infecciones esporádicas del virus A (H5N1) de la influenza aviar en seres humanos [8]. Es probable que el tipo de muestra importe más para las pruebas rápidas y la tinción de anticuerpos por fluorescencia directa; tal vez la mayor sensibilidad de la PCR mejore la capacidad de detección [97]. Las muestras de esputo inducido se analizaron por PCR pero no hay comparaciones con otras muestras respiratorias para la detección del virus de la influenza [101]. También es posible detectar el virus influenza en esputo mediante el aislamiento viral [102], y las muestras de vías respiratorias bajas obtenidas de personas inmunodeprimidas pueden dar positivo para el virus de la influenza aun cuando las muestras de sitios más altos en las vías respiratorias no produzcan resultados positivos. No se ha validado ningún ensayo serológico para diagnosticar la influenza con el empleo de muestras de suero de la fase aguda.

### ¿Qué pruebas diagnósticas se indican para las personas con influenza presunta?

#### Recomendaciones

10. Como guía para la atención del paciente se recomiendan las pruebas que producen resultados en forma oportuna como para influir en la práctica clínica (decisiones sobre el inicio del tratamiento antiviral, impacto en otros estudios diagnósticos, decisiones sobre tratamientos con antibióticos y prácticas de control de infecciones). Los resultados de las pruebas deben tener en cuenta la probabilidad a priori de la infección de influenza

sobre la base de los signos y síntomas del paciente, la sensibilidad y especificidad de la prueba empleada y la información sobre la circulación de influenza en la comunidad. Una descripción detallada de los métodos diagnósticos de la influenza también está disponible en el sitio web sobre influenza estacional de los CDC (<http://www.cdc.gov/flu/professionals/diagnosis/labprocedures.htm>).

Por orden de prioridad, si están disponibles, se recomiendan las siguientes pruebas diagnósticas

a. **RT-PCR.** En la actualidad ésta es la modalidad de prueba más sensible y específica, con resultados disponibles en 4 a 6 h después de la entrega de la muestra. La RT-PCR muestra mayor sensibilidad que el cultivo viral, puede emplearse como prueba confirmatoria y resulta útil porque diferencia con rapidez entre tipos y subtipos de influenza. La RT-PCR es, además, el estudio de elección para muestras de personas con antecedentes de exposición a animales con posible enfermedad de influenza (p. ej., influenza A [H5N1] en aves de corral en Eurasia o África o influenza porcina en cualquier parte del mundo, incluida Norteamérica) (A-II).

b. **Inmunofluorescencia.** La tinción fluorescente directa o indirecta de anticuerpos para la detección de antígenos de influenza se emplea como estudio de tamizaje. La inmunofluorescencia muestra una sensibilidad y especificidad levemente menores que el aislado viral en cultivo celular, pero los resultados están disponibles horas después de la entrega de la muestra. El desempeño de estos estudios depende en gran medida de la pericia del laboratorio y la calidad de la muestra obtenida (es decir, las muestras deben contener células epiteliales respiratorias) (A-II).

c. **Pruebas diagnósticas rápidas comerciales.** Las pruebas de detección de antígenos disponibles en la actualidad proveen resultados en 10 a 30 minutos, pero muestran una disminución de la sensibilidad (70% a 90% en niños y <40% a 60% en adultos), en comparación con la RT-PCR y con el cultivo viral (tabla 4). El desempeño de estas pruebas depende en gran medida de la edad del paciente, duración de la enfermedad, tipo de muestra y, quizás, del tipo viral. Dada la menor sensibilidad de las pruebas rápidas comerciales y la inmunofluorescencia, es preciso considerar los estudios de seguimiento con RT-PCR o el cultivo viral para confirmar los resultados negativos (A-II).

11. El aislamiento viral (en cultivo de células estándar y cultivo en “shell vial”) no es un estudio de tamizaje, pero en los períodos de baja actividad de influenza (final de primavera, verano y principios de otoño), es preciso efectuarlo en muestras de vías respiratorias tomadas de personas con signos de influenza que se presentan a la atención médica dentro de los 5 días posteriores al inicio de la enfermedad, en especial si se sabe que esas personas tienen un nexo epidemiológico con un brote de influenza. En la temporada de influenza, el cultivo viral debe efectuarse con muestras respiratorias obtenidas de un subgrupo de personas con el fin de realizar la vigilancia virológica de rutina y para confirmar

algunos resultados negativos de las pruebas de inmunofluorescencia y rápidas de antígenos, en particular en el ámbito de los brotes institucionales (A-II).

12. Las pruebas serológicas no suelen ser recomendables para detectar infección por virus humanos de la influenza para el tratamiento del cuadro clínico agudo. Los datos provenientes de pruebas serológicas de influenza para una única muestra de suero no dan lugar a interpretaciones confiables. Las muestras de suero de fase aguda y convaleciente son necesarias para la determinación de los valores de los anticuerpos (por inhibición de la hemaglutinina, ELISA, o fijación del complemento, disponibles solamente a través de los laboratorios de referencia), pero no es posible obtener los resultados en forma oportuna y no afectarán la práctica clínica. Las muestras de suero emparejadas resultan útiles solo para el diagnóstico retrospectivo y la investigación (A-II).

**Resumen de evidencia científica.** Para influir en la práctica clínica, se recomiendan las pruebas diagnósticas de la influenza que proporcionan resultados exactos y oportunos. La RT-PCR es extremadamente sensible y muy exacta para detectar los virus A y B de la influenza en muestras clínicas de las vías respiratorias y pueden producir resultados en unas horas, pero es probable que los resultados oportunos no estén disponibles en muchos medios clínicos. En algunos de ellos, las pruebas de RT-PCR Multiplex detectan una gama de patógenos virales respiratorios.

Las pruebas rápidas de antígenos tienen menor precisión para detectar los virus de la influenza, en comparación con la RT-PCR o el cultivo viral; en consecuencia, los resultados negativos, en particular, pueden resultar difíciles de interpretar [103–109], aunque estas pruebas puedan dar resultados en minutos a unas horas. La inmunofluorescencia, que suele estar disponible en los laboratorios hospitalarios, tiene una sensibilidad moderadamente alta y una especificidad alta, en comparación con los cultivos virales, pero requiere una buena técnica de extracción de muestras, un microscopio fluorescente y un científico de laboratorio clínico entrenado [99]. La tinción por inmunofluorescencia de secreciones respiratorias centrifugadas puede proporcionar una sensibilidad más alta que la técnica estándar de fluorescencia directa e indirecta de anticuerpos o las pruebas diagnósticas rápidas [110]. Las pruebas por inmunofluorescencia de detección múltiple de antígenos en muestras virales respiratorias, disponibles en algunos medios, también detectan los virus parainfluenza 1–3, el virus sincitial respiratorio, el adenovirus y el metaneumovirus humano. Las pruebas diagnósticas rápidas de influenza, disponibles en el comercio, de gran difusión, de uso fácil, pueden utilizarse como pruebas de diagnóstico inmediato, junto a la cama del paciente, con las que se obtienen resultados en 10–30 minutos. Sin embargo, no todas las muestras clínicas son adecuadas para las pruebas rápidas, y deben respetarse el prospecto y las instrucciones del fabricante. Además, si bien las pruebas rápidas tienen especificidades razonables, su sensibilidad

varía de baja a moderada, en comparación con la RT-PCR o el cultivo viral [99, 106, 107, 111, 112].

Ni las pruebas rápidas de antígenos ni la inmunofluorescencia determinan el subtipo A del virus de la influenza. Más importante es que deben tenerse en cuenta las limitaciones para interpretar los resultados (véase ¿Cómo se interpretan los resultados de las pruebas diagnósticas? más abajo). Tradicionalmente, el cultivo viral (incluido el cultivo en “shell vial”) ha sido considerado como el “estándar de oro” de la detección de la infección por virus humanos de la influenza. Si bien el cultivo viral no produce resultados oportunos, es esencial como fuente de datos virológicos sobre las características de las cepas, como la comparación de antígenos con las cepas de la vacuna anti-influenza y la sensibilidad antiviral, que son importantes para los médicos y la salud pública. Es probable que los resultados no resulten útiles para las decisiones que se toman en la práctica clínica pero podrían ayudar a identificar la infección por virus de la influenza cuando otras pruebas de tamizaje producen resultados falsos negativos y como confirmación de un subgrupo de resultados negativos de pruebas rápidas, en particular en el contexto de un brote institucional. La caracterización y los análisis detallados de virus de influenza aislados durante la actividad fuera de la temporada son especialmente importantes a los fines de la vigilancia en salud pública (para controlar el cambio antigénico, la selección de la cepa de la vacuna anti-influenza, la eficacia de la vacuna y la aparición de cepas de influenza nuevas) y, además, permite diagnosticar otros virus que puedan tener especial importancia en las poblaciones inmunodeprimidas. Es probable que la evaluación de la sensibilidad antiviral cobre una importancia creciente con el tiempo, pero en este momento, esta evaluación solo está disponible en un número limitado de laboratorios de referencia. En la actualidad, los resultados de las pruebas de sensibilidad antiviral no suelen estar disponibles en forma oportuna para contribuir en la práctica clínica.

### **¿Cómo se interpretan los resultados de las pruebas diagnósticas?**

#### **Recomendaciones**

13. A fin de interpretar los resultados de las pruebas de la manera apropiada, es preciso que los médicos consideren y comprendan las limitaciones de las pruebas, en especial los estudios de tamizaje como la inmunofluorescencia y las pruebas rápidas disponibles en el comercio, y también el nivel de actividad de influenza entre la población que se está evaluando (tabla 5). Los médicos deben tener en cuenta, además, que un resultado positivo no excluye una coinfección bacteriana ni la evaluación para determinar la necesidad potencial de antibióticos (A-II).

- Lo más probable es que un resultado positivo de una prueba de tamizaje sea auténticamente positivo en los períodos de máxima actividad de influenza en la población analizada.
- Es muy probable que un resultado positivo de una prueba

de tamizaje sea un falso positivo en los períodos de baja actividad de influenza en la población analizada, incluso a principios y a fines de la temporada de influenza. Se necesita una prueba confirmatoria como la PCR o el cultivo viral.

c. Es muy probable que un resultado negativo de una prueba de tamizaje sea auténticamente negativo en los períodos de baja actividad de influenza en la población analizada.

d. Es muy probable que un resultado negativo de una prueba de tamizaje sea falso negativo en los períodos de máxima actividad de influenza en la población analizada. Se necesita una prueba confirmatoria, como la PCR o el cultivo viral.

**Resumen de evidencia científica.** En los resultados de las pruebas influyen el nivel de actividad de influenza en la población que se analiza (es decir, la prevalencia), las características de una prueba en comparación con un estándar de oro, la probabilidad previa a la prueba, si la persona presenta signos o síntomas de influenza, si el virus de la influenza se reproduce activamente en la persona, la obtención y el transporte correctos de las muestras y los procedimientos diagnósticos correctos [99]. La interpretación de los resultados de las pruebas depende de los valores predictivos de una prueba (es decir, los valores predictivos positivos y negativos). Estos valores predictivos positivos y negativos están influidos básicamente por la prevalencia de los virus de la influenza en la población evaluada y en la sensibilidad y especificidad de la prueba para detectar la infección por los virus frente al estándar de oro [99, 105]. La sensibilidad y la especificidad de una prueba diagnóstica son parámetros fijos, mientras que la prevalencia de los virus influenza circulantes cambia con el tiempo en toda comunidad (tabla 5). Las pruebas de tamizaje disponibles permiten los resultados falsos positivos y falsos negativos, según las características de la prueba, la calidad de la muestra extraída, el nivel de actividad de influenza en la población y demás factores [99]. Por ejemplo, si bien es improbable que las personas que reciben vacunas de virus influenza vivos atenuados requieran una detección de la influenza inmediata después de la administración de la vacuna, las personas que reciben vacunas de virus vivos atenuados pueden portar cepas de virus de la vacuna en las vías respiratorias altas hasta 7 días después de la vacuna intranasal y durante este período pueden dar resultados positivos [113, 114].

## TRATAMIENTO CON ANTIVIRALES

### ¿A quién es conveniente administrar antivirales?

#### Recomendaciones

14. Se recomienda el tratamiento tanto para adultos como para niños infectados por el virus de la influenza que cumplen con los siguientes criterios:

a. Personas con infección viral confirmada por laboratorio o altamente sospechosa, con riesgo alto de presentar complicaciones (tabla 3), dentro de las 48 h posteriores al inicio de los

síntomas. Los beneficios se han evaluado mejor, sobre todo, en adultos que de otra manera son sanos, con influenza sin complicaciones, cuyo tratamiento se inició dentro de las 48 h posteriores al inicio de los síntomas, aunque en los ensayos haya participado también un menor número de personas con enfermedades que aumentan el riesgo de complicaciones de la influenza. Se cuenta con menos datos que permitan elaborar recomendaciones respecto del tratamiento de personas >48 h después del inicio de los síntomas. El tratamiento es recomendable, independientemente del estado de vacunación para la influenza y de la gravedad de la enfermedad (A-II).

b. Personas que requieren hospitalización por influenza confirmada por laboratorio o con signos sumamente sospechosos de influenza, sin tener en cuenta la enfermedad subyacente o estado de la vacunación para la influenza, si es posible comenzar el tratamiento dentro de las 48 h posteriores a la aparición de los síntomas (A-II). Sin embargo, es probable que el tratamiento también beneficie a las personas que requieren hospitalización a causa de una influenza confirmada con resultado positivo de laboratorio de una muestra obtenida con más de 48 h después del inicio de la enfermedad.

15. El tratamiento es posible tanto para adultos como para niños infectados por el virus de la influenza que cumplen con los siguientes criterios:

a. Pacientes ambulatorios con riesgo alto de complicaciones (tabla 3), cuya enfermedad no está mejorando, y con resultado positivo de prueba diagnóstica de influenza a partir de una muestra obtenida >48 h después de la aparición de los primeros síntomas (C-III).

b. Pacientes ambulatorios con infección viral altamente sospechosa o confirmada por laboratorio, sin un aumento del riesgo de complicaciones, y cuyos primeros síntomas aparecieron <48 h antes de presentarse a la atención, y quienes desean reducir la duración de la enfermedad y bajar aún más su riesgo relativamente bajo de complicaciones (A-I) o quienes tienen contacto cercano con personas que presentan un riesgo alto de complicaciones secundarias a infección viral (tabla 3). Aquellos que, >48 horas después de la aparición de los primeros síntomas, se presentaron a la atención médica con enfermedad persistente, moderada a grave, también pueden beneficiarse con el tratamiento, pero no se han evaluado la seguridad y la eficacia en esta población con estudios prospectivos (B-III).

### ¿Qué antiviral es el indicado para el tratamiento?

#### Recomendación

16. Los virus influenza y su sensibilidad a los medicamentos antivirales disponibles evolucionan con rapidez. Es preciso que los médicos se mantengan familiarizados con las características locales de circulación de la influenza en sus comunidades durante la temporada de influenza. Puede encontrarse información fre-

cuentemente actualizada sobre resistencia a los antivirales y las recomendaciones sobre su uso en el sitio web sobre la influenza de los CDC (<http://www.cdc.gov/flu>). De acuerdo con las pautas de sensibilidad antiviral actualizadas en marzo de 2009, la infección por el virus de influenza A estacional (H1N1) debe tratarse con zanamivir o un adamantano (de preferencia, rimantadina, debido a su perfil de efectos adversos más favorable); no debe tratarse la influenza A estacional (H1N1) con oseltamivir. La infección por el virus influenza A (H3N2) debería tratarse con oseltamivir o zanamivir; no se debe administrar adamantanos para esta influenza. Si no se dispone de información sobre el subtipo, la influenza A debería tratarse con zanamivir o una combinación de oseltamivir y rimantadina. La infección por virus influenza B debería tratarse solo con oseltamivir o zanamivir. En la tabla 6, se provee información detallada sobre la pauta posológica antiviral en grupos etarios apropiados de población (A-III).

#### ***Antivirales disponibles para el tratamiento de la influenza.***

Históricamente, los adamantanos (amantidina y rimantadina) eran inhibidores de la mayoría de los virus de la influenza A pero no de la B. Sin embargo, desde 2006 se ha informado sobre altos niveles de resistencia generalizada a la amantidina y a la rimantadina entre los virus de influenza A (H3N2) y resistencia limitada entre los virus A estacional (H1N1) [115–117].

Los inhibidores de la neuraminidasa (oseltamivir y zanamivir) actúan tanto contra los virus de influenza A como B. Se ha informado sobre una reducción ocasional de la eficacia de oseltamivir en el tratamiento de la influenza B [118, 119]. Si bien antes de 2007 el índice de resistencia a los inhibidores de las neuraminidasas era bajo en general [120, 121], en el período 2007–2008, en muchos países se informó de la aparición de la resistencia al oseltamivir entre las cepas de virus de influenza A estacional (H1N1) [122–131]. Tanto el zanamivir como los adamantanos son activos contra los virus de influenza A estacional (H1N1) resistentes al oseltamivir. Se prefiere la rimantadina a la amantidina debido a su perfil de efectos adversos más favorable. En laboratorios de todo el mundo se está llevando a cabo la vigilancia continua de la resistencia a los antivirales. Es necesario que los médicos que tratan pacientes con influenza tengan conocimiento de los datos de salud pública, cuando se encuentran disponibles, sobre los tipos y subtipos de influenza que circulan en su región. Puede encontrarse información frecuentemente actualizada sobre resistencia a los antivirales y las recomendaciones sobre su uso en el sitio web sobre influenza de los CDC (<http://www.cdc.gov/flu>).

Los dos inhibidores de las neuraminidasas que cuentan con licencia actual están aprobados para su uso en adultos y niños. El oseltamivir está aprobado para el tratamiento de la influenza en lactantes y niños de >1 año tanto en comprimidos como en suspensión, y el zanamivir está aprobado para el tratamiento de la influenza en niños de ≥7 años en la misma formulación como

polvo inhalante que se utiliza en los adultos. El oseltamivir no está aprobado para el tratamiento de niños de <1 año por la falta de datos sobre seguridad y eficacia, y también debido a las inquietudes de la toxicidad en el SNC en ratas recién nacidas. Sin embargo, los datos retrospectivos limitados sobre la inocuidad y la eficacia del oseltamivir en este grupo etario joven no han demostrado toxicidades específicas por edad atribuibles al fármaco hasta la fecha [132, 133]. En otro estudio sin publicar, el Grupo Colaborador de Estudio de Antivirales de los Institutos Nacionales de Salud efectuó una revisión retrospectiva de la seguridad del oseltamivir en infantes de <1 año en 15 instituciones de atención pediátrica. Se identificó a ciento ochenta lactantes de <1 año que recibieron tratamiento antiviral para la influenza ya sea con oseltamivir o un adamantano. Sesenta y cuatro por ciento recibió oseltamivir; un tercio (62 lactantes) tenía <6 meses de edad. Comparados los eventos neurológicos entre los lactantes tratados con oseltamivir y con adamantano durante un mes después de finalizado el tratamiento, no se observaron diferencias importantes desde el punto de vista estadístico o clínico entre los dos grupos [134]. En la actualidad, se está llevando a cabo una evaluación prospectiva tanto de la seguridad como de la eficacia del oseltamivir en este grupo etario.

Los virus de influenza A y B son sensibles a la ribavirina *in vitro*. Si bien los datos en seres humanos son limitados, la ribavirina en aerosol se ha utilizado para el tratamiento de la influenza y puede administrarse a los pacientes gravemente enfermos que no pueden recibir medicamentos por vía oral o dispositivos tipo “diskhaler” [135–139]. La ribavirina oral también demostró eficacia en cuadros clínicos sin complicaciones, aunque la mayor dosificación es importante [140]. La ribavirina intravenosa, a pesar de estar en etapa de investigación, también puede tener utilidad clínica en casos de enfermedad grave, especialmente en combinación con otros agentes antivirales [141–143].

***Evidencia científica de los beneficios del tratamiento con inhibidores de las neuraminidasas en adultos.*** En un metanálisis de ensayos controlados, aleatorizados, el tratamiento inicial de la influenza sin complicaciones en adultos sanos con inhibidores de las neuraminidasas redujo tanto las complicaciones (OR en el análisis por intención de tratar, 0,43) como los valores víricos de muestra nasal a las 24 h [144]. En un análisis conjunto de ensayos controlados, aleatorizados en adultos y adolescentes, ya sea previamente sanos o con alto riesgo de presentar complicaciones, el oseltamivir demostró reducir en forma significativa el índice de hospitalizaciones generales dentro de los 30 días de 1,7% a 0,7% (reducción relativa, 59%) en general [145]. Un análisis retrospectivo de reclamaciones encontró una disminución significativa de hospitalizaciones (1,3% frente a 0,9%) cuando se empleó oseltamivir para tratar enfermedades seudoinfluenza [146]. Una revisión retrospectiva de estadísticas identificó una reducción en la duración de la estadía en el hospital

entre los ancianos hospitalizados con influenza tratada dentro de las 48 h después de iniciados los síntomas [147].

Según los ensayos aleatorizados en los que participaban solo personas tratadas dentro de las 48 h después de iniciados los síntomas, los inhibidores de las neuraminidasas reducen la duración de los síntomas de influenza sin complicaciones en ~1 día entre los pacientes ambulatorios. El tratamiento también reduce el tiempo de alivio de los síntomas de influenza (reducción del riesgo para análisis por intención de tratamiento; 1,2) y tiempo para volver a la actividad normal (reducción del riesgo para análisis por intención de tratamiento; 1,23) [148]. En un metanálisis, el uso de medicamentos paliativos y antibióticos no fue reducido a los pacientes en tratamiento [148]. Por el contrario, los análisis conjuntos de ensayos comparativos, aleatorizados, de zanamivir y oseltamivir realizados por distintos investigadores encontraron que las reducciones absolutas significativas en el uso de antibióticos eran del 5% para cada uno (18% frente a 13% [149]; 10% frente a 5% para la incidencia de complicaciones asociadas a la influenza en las vías respiratorias bajas que inducen el uso de antibióticos [145]). Otro análisis conjunto de zanamivir encontró una reducción significativa de 9% (es decir, 25% frente a 16%) en el índice de complicaciones que requieren el uso de antibióticos en personas de alto riesgo [150]. Un análisis retrospectivo encontró una disminución significativa en el uso de antibióticos de 2.4% (19.4% frente a 17%) asociado al uso de oseltamivir [146]. Otros estudios observacionales han indicado que el tratamiento con oseltamivir está asociado con reducciones en las hospitalizaciones y en las complicaciones en las vías respiratorias bajas en poblaciones seleccionadas de alto riesgo con influenza, incluyendo los residentes de hogares de ancianos, pacientes con leucemia y receptores de trasplantes de células madre hematopoyéticas [151–154]. Análisis retrospectivos que utilizan grandes bases de datos de compañías de seguros de personas con diagnósticos clínicos de influenza han informado de reducciones en las hospitalizaciones entre pacientes ambulatorios de  $\geq 1$  año con enfermedad pseudoinfluenza tratados con oseltamivir (26%; 95% CI, 10%–39%) [146], menos hospitalizaciones entre personas previamente sanas de  $\geq 13$  años tratadas por  $\leq 1$  día (22%; 95% CI, 9%–33%) [155], y menos hospitalizaciones generales entre diabéticos de  $\geq 18$  años tratados por  $\leq 1$  día (30%; 95% CI, 6%–48%) [156].

Los estudios de personas de alto riesgo son más limitados en tamaño. En el mencionado análisis conjunto de ensayos comparativos, aleatorizados de oseltamivir, el tratamiento con oseltamivir se asoció a una reducción significativa del índice de hospitalización por influenza de 3,2% a 1,6% (reducción relativa, 50%) en personas de alto riesgo. En un análisis conjunto de personas de alto riesgo, el uso de zanamivir se asoció a un retorno temprano a las actividades de 3 días y un 9% de reducción del uso de antibióticos [150]. En un metanálisis de estudios de personas de alto riesgo, se descubrió que el zanamivir (no así el

oseltamivir) reducía el tiempo de alivio de los síntomas [157]. Un estudio observacional demostró una mejoría en los desenlaces en pacientes con leucemia que reciben tratamiento para la influenza [152].

Es importante advertir que todos los ensayos aleatorizados efectuados hasta la fecha incluyeron solo a los pacientes tratados dentro de las 48 h posteriores a la aparición de los primeros síntomas. En la mayoría de las personas, la influenza es una enfermedad autolimitada. En pacientes ambulatorios adultos que de lo contrario estarían sanos, los valores víricos ya están decreciendo a las 48 h después del inicio de la enfermedad [158–160]. Tal como se esperaba, en estos pacientes, el beneficio de los antivirales es mayor cuando se administran en forma temprana [161, 162]. En un estudio prospectivo, sin enmascaramiento, del tratamiento de oseltamivir iniciado dentro de las 48 h posteriores a la aparición de los primeros síntomas, el tratamiento comenzado dentro de las 6 h de iniciados los síntomas redujo la duración de éstos en 3.1 días, en comparación con el inicio del tratamiento  $>36$  h después de la aparición de la enfermedad [161]. Es así que en adultos que, de lo contrario, estarían sanos, cuya enfermedad no es grave, es probable que el tratamiento administrado  $>48$  h de iniciada la enfermedad sea de poco beneficio.

En la actualidad se cuenta con pocos datos para evaluar si se benefician con el tratamiento los pacientes graves con influenza, incluidos aquellos que necesitan hospitalización por influenza o sus complicaciones,  $>48$  h después de iniciados los síntomas. No se ha finalizado ningún ensayo clínico prospectivo, debidamente controlado, en el que participen pacientes graves con influenza o aquellos en quienes se comprobó un período infeccioso de influenza  $>48$  h después de iniciados los síntomas. Un estudio de cohortes de adultos hospitalizados con influenza informó que el tratamiento con oseltamivir, incluido el tratamiento de personas  $>48$  h después de iniciada la enfermedad, provocó una reducción significativa de la mortalidad dentro de los 15 días posteriores al inicio de la enfermedad [163]. Cabe destacar que casi 90% de los pacientes tratados con oseltamivir tenían resultados positivos en pruebas rápidas de antígenos. El tratamiento con oseltamivir, incluso cuando se demora, se ha asociado con una mejoría de la supervivencia en pacientes con influenza A (H5N1), muchos de los cuales se presentaron con neumonía viral [8]. El costo y el perfil de seguridad del oseltamivir son suficientemente favorables, de manera que muchos expertos recomiendan que los pacientes que deban ser hospitalizados por influenza reciban tratamiento con antivirales de rutina [163].

**Evidencia científica de los beneficios del tratamiento con inhibidores de las neuraminidasas en niños.** Se investigó el oseltamivir en niños eran sanos, de edad entre 1 y 12 años con influenza sin complicaciones en un estudio aleatorizado, prospectivo, controlado por placebo y con enmascaramiento doble, en el cual los criterios de ingreso especificaban que los niños

participantes debían presentar síntomas de influenza durante  $\leq 48$  h [164]. Un ciclo de tratamiento de 5 días con oseltamivir, comparado con placebo, se asoció a una disminución mediana del tiempo hasta la resolución de la enfermedad clínica general de 36 h. Una disminución significativa de la presencia activa del virus también se observó en niños tratados, con resolución casi completa del período infeccioso comprobada dentro de los 4 días para los niños tratados, en comparación con 6 días del grupo de referencia. Las complicaciones de la influenza también se redujeron en niños tratados con oseltamivir; la incidencia de otitis media diagnosticada por el médico se redujo en 44%, en comparación con la incidencia entre los receptores de placebo.

En estudios de niños de 6–12 años con asma que recibieron oseltamivir o placebo por influenza sin complicaciones, se observó una mejoría significativa en la función pulmonar el día 6 después del tratamiento, aunque no se documentó ninguna diferencia en la mediana del tiempo hasta la resolución de la enfermedad [165].

En una revisión retrospectiva del uso de los servicios de atención médica por parte de niños con diagnóstico clínico de influenza, se informó que los niños de 1–12 años a quienes se recetó oseltamivir dentro de las 24 h posteriores al diagnóstico experimentaron una reducción de 52% en el índice de consultas médicas subsiguientes por neumonía diagnosticada clínicamente, en comparación con niños no tratados (riesgo relativo, 0.483; 95% CI, 0.326–0.717). Además, también se observaron reducciones significativas en el uso de antibióticos y en consultas en servicios ambulatorios y de urgencia [166].

En un estudio prospectivo aleatorizado, con enmascaramiento doble, de zanamivir inhalado administrado dos veces al día durante 5 días a niños de 4–12 años, se redujeron los síntomas en 1.25 días en niños con influenza que recibieron zanamivir, en comparación con los receptores de placebo [167]. En 3 ensayos de sujetos de  $\geq 12$  años, el tratamiento con zanamivir disminuyó la duración de los síntomas en 1–2.5 días en sujetos con resultados positivos para influenza [168–170]. En un estudio prospectivo multicéntrico de sujetos cuyos tratamientos se iniciaron dentro de las 30 h de la aparición de los síntomas, la resolución de los síntomas más importantes se produjo 3 días antes en el grupo en tratamiento que en el grupo de referencia [162]. Un ensayo sin enmascaramiento ni aleatorización, de zanamivir con oseltamivir, no encontró diferencias de tiempo hasta la reducción del período febril en pacientes ambulatorios pediátricos con influenza A estacional (H1N1), A (H3N2) o B [171]. En niños hospitalizados, el tratamiento con oseltamivir o con zanamivir disminuyó la duración de la fiebre significativamente, en comparación con el placebo, en los casos de niños infectados con los virus A (H3N2) y B circulantes, con una disminución que demostró ser equivalente para los dos antivirales. Si bien en este estudio, ni el uso de oseltamivir ni el de zanamivir redujeron la duración de la presencia activa de los cultivos para los virus A

(H3N2) circulantes, el zanamivir disminuyó la duración de la presencia activa de los virus B, en comparación con ningún tratamiento [91].

Un ensayo comparó el zanamivir con el oseltamivir y no encontró diferencia entre los 2 con respecto al tiempo de reducción del período febril en pacientes ambulatorios pediátricos con virus de influenza A (H1N1), A (H3N2) o B [171].

**Resistencia a los antivirales.** Desde 2006 se viene informando sobre altos niveles de resistencia generalizada a la amantidina y a la rimantadina entre los virus de influenza A (H3N2) y resistencia limitada entre los virus A estacional (H1N1) [115–117]. Es conveniente administrar solo los inhibidores de las neuraminidasas para el tratamiento o la quimioprofilaxis para la infección por virus de influenza A (H3N2). La resistencia a los inhibidores de las neuraminidasas se origina por mutaciones de un solo paso, y se ha informado sobre el aislamiento de virus resistentes al oseltamivir durante y después del tratamiento, especialmente en niños [164, 172, 173]. En huéspedes inmunodeprimidos, la aparición de variantes resistentes está asociada con la falta de respuesta virológica y la enfermedad progresiva [174, 175]. La detección de virus de influenza A o B resistentes al oseltamivir entre las cepas aisladas que circulan en la comunidad no había sido frecuente antes, incluso en países como Japón, donde hay altos niveles de uso de oseltamivir [121, 176]. Sin embargo, desde el período 2007–2008, en muchos países se informó sobre cepas del virus de influenza A estacional (H1N1) resistentes al oseltamivir asociadas con una mutación específica H274Y en el gen de las neuraminidasas [122–131]. La circulación de estas variantes resistentes no estaba asociada con el uso de oseltamivir, y las infecciones asociadas mostraban características clínicas y desenlaces similares a aquellos de las infecciones causadas por los virus de influenza A estacional (H1N1) sensibles al oseltamivir. Sin embargo, se informó de la replicación viral progresiva y el desenlace mortal, a pesar de recibir oseltamivir, en pacientes infectados con el virus A estacional (H1N1) resistentes [177]. Estas cepas retuvieron la sensibilidad al zanamivir y los adamantanos. Puede encontrarse información frecuentemente actualizada sobre resistencia a los antivirales y recomendaciones sobre su uso en el sitio web sobre influenza de los CDC (<http://www.cdc.gov/flu>).

**Eventos adversos.** Un metanálisis del tratamiento antiviral de la influenza en adultos llegó a la conclusión de que los inhibidores de las neuraminidasas no estaban asociados con ningún efecto adverso importante [148]. Las náuseas y los vómitos constituyen los eventos adversos más frecuentes asociados con el tratamiento con oseltamivir y se informaron en 9%–10% de adultos que reciben tratamiento [178]. En los niños, los efectos adversos luego de la administración de oseltamivir también son principalmente gastrointestinales, con 14% de niños tratados con oseltamivir que refieren vómitos, en comparación con 8% de niños con influenza tratados con placebo [164]. En Japón, los eventos ad-

versos neuropsiquiátricos informados tenían una frecuencia de ~1 en 100,000 prescripciones de oseltamivir, principalmente en adolescentes [179]. No queda claro si estos eventos estaban asociados al oseltamivir, la influenza o alguna combinación que pudiera incluir una predisposición genética a estos eventos adversos. Un estudio japonés más reciente, aún no publicado, que evaluó el uso de oseltamivir en 10.000 personas de <18 años, no encontró indicios de eventos neuropsiquiátricos en esta población [180]. Estos eventos se han informado en forma ocasional en adultos que toman oseltamivir [181]. En los Estados Unidos, tanto el oseltamivir como el zanamivir contienen advertencias sobre posibles eventos adversos neuropsiquiátricos [178, 182].

No se informó que hayan ocurrido eventos adversos en >1% de receptores de zanamivir [162, 183, 184]. Sin embargo, el zanamivir es un polvo que se inhala por vía oral y hay informes de casos de broncoespasmos relacionados con el tratamiento con zanamivir [185]. Las inquietudes respecto del broncoespasmo y una disminución del funcionamiento pulmonar después de la inhalación de zanamivir en niños y adultos con enfermedad respiratoria subyacente, como asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica, indujeron a advertir que no se administre zanamivir a estas personas [182]. Un ensayo prospectivo, aleatorizado, de pacientes con influenza que tenían asma leve a moderada o enfermedad pulmonar obstructiva crónica no encontró diferencias en los eventos adversos ni en las determinaciones espirométricas entre los receptores de zanamivir y placebo; mientras que los receptores de zanamivir mostraron una reducción del tiempo hasta el alivio de la enfermedad y mejoría más rápida en las tasas de más alto flujo expiratorio [186].

Adultos y niños con influenza pueden presentar complicaciones potencialmente graves a causa de una coinfección bacteriana. Es preciso prestar especial atención a la posibilidad de complicaciones asociadas a la influenza en poblaciones vulnerables que, por lo general, residen en ámbitos institucionales. Las personas con alto riesgo de este tipo de complicaciones (tabla 3) deben someterse a evaluaciones completas para detectar neumonía bacteriana secundaria, causa frecuente de muerte en esta población. También se debe tener conocimiento del aumento significativo de coinfecciones por *S. aureus* (principalmente, coinfecciones por *S. aureus* resistente a la meticilina) entre los niños con influenza grave o mortal en los Estados Unidos [45, 52, 54, 55]. El tratamiento antiviral puede resultar inadecuado para tratar los pacientes graves con complicaciones asociadas a la influenza, por lo que es preciso que se administre el tratamiento apropiado con antibióticos, con la guía de los resultados de pruebas microbiológicas y las recomendaciones basadas en las pruebas científicas, si hay indicios o fuerte sospecha de infección bacteriana grave en pacientes hospitalizados [187]. Cuando los pacientes están en tratamiento por influenza, los médicos deben estar alertas a la posibilidad de que la persistencia de síntomas

o el deterioro reflejen una infección bacteriana y asesorar debidamente a sus pacientes.

## QUIMIOPROFILAXIS CON ANTIVIRALES

### ¿En qué casos se implementa la quimioprofilaxis antiviral para prevenir la influenza?

#### Recomendaciones

17. La vacuna anti-influenza es la herramienta principal para prevenir la influenza y la quimioprofilaxis antiviral no sustituye a la vacuna. Cuando los virus influenza circulan en la comunidad, es posible considerar la quimioprofilaxis para las personas que presentan un riesgo alto durante las 2 semanas posteriores a la vacunación, antes de que la vacuna inactivada desarrolle una respuesta inmunitaria adecuada (6 semanas para los niños sin vacunas previas y que necesitan 2 dosis de vacuna) (A-I).

18. Es preciso considerar la quimioprofilaxis antiviral para los adultos y los niños de  $\geq 1$  año, con un riesgo alto de presentar complicaciones de la influenza, para quienes la vacuna está contraindicada, no está disponible o se espera que tenga una efectividad baja (p. ej., personas muy inmunodeprimidas) (B-II). Entre las contraindicaciones a la vacuna se encuentran la hipersensibilidad anafiláctica a los huevos u otros componentes de la vacuna, estado febril moderado a grave y, como precaución, antecedentes de haber presentado el síndrome de Guillain-Barré dentro de las 6 semanas posteriores a una vacunación anti-influenza previa [5].

19. La quimioprofilaxis antiviral (junto con la administración sin demora de la vacuna inactivada) debe considerarse para adultos y niños de  $\geq 1$  año que tienen un riesgo alto de presentar complicaciones de la influenza (tabla 3) y que no hayan recibido aún la vacuna cuando ya se ha detectado actividad de influenza en la comunidad. Es conveniente administrar la vacuna anti-influenza siempre que sea posible, y continuar con la vacunación para personas recomendadas hasta que la influenza ya no circule en la comunidad (B-II).

20. La quimioprofilaxis antiviral puede considerarse en adultos no vacunados, incluidos los trabajadores de la salud, y los niños de  $\geq 1$  año que están en contacto cercano con personas con riesgo alto de presentar complicaciones de la influenza durante los períodos de actividad de influenza. Es conveniente administrar la vacuna siempre que sea posible; 2 semanas después de la administración, la quimioprofilaxis puede suspenderse (6 semanas para los niños que no recibieron vacunas previas y que necesitan 2 dosis de vacuna) (B-III).

21. La quimioprofilaxis está recomendada para todos los residentes (vacunados o no vacunados) en instituciones, como hogares de ancianos y centros de cuidados prolongados, que están experimentando brotes de influenza (A-I).

22. Es preciso dar prioridad a la implementación de la quimioprofilaxis antiviral en las personas con el mayor riesgo de

complicaciones asociadas a la influenza. Este riesgo no es idéntico entre todas las personas de alto riesgo, y es probable que la quimioprofilaxis antiviral tenga el mejor efecto entre aquellos con el mayor riesgo de complicaciones y muerte por la influenza, como los receptores de trasplantes de células madre hematopoyéticas (B-III).

23. La quimioprofilaxis antiviral debería considerarse para las personas con riesgo alto de presentar complicaciones asociadas a la influenza si la vacuna anti-influenza no está disponible debido a un problema de escasez. Si la vacuna está disponible, debería administrarse a estas personas (A-I).

24. Es posible administrar la quimioterapia antiviral a personas con riesgo alto (tabla 3) en situaciones en las cuales está documentada la eficacia clínica baja de la vacuna antiviral debido a que los antígenos de las cepas de la vacuna son distintos a los de las cepas virales circulantes, de manera que se anticipa un aumento sustancial de fracasos de la vacuna, según lo determinen las autoridades de salud pública federales, estatales y locales (C-II).

### **¿Cuándo es necesario comenzar la quimioprofilaxis antiviral?**

#### **Recomendaciones**

25. En personas con alto riesgo de complicaciones que no están debidamente protegidas a causa de respuestas inmunitarias bajas (p. ej., en personas con una inmunodepresión significativa), la falta de vacunas anti-influenza o la falta de efectividad de la vacuna (p. ej., cuando circulan cepas con distintos antígenos), la quimioprofilaxis antiviral debería comenzarse con el inicio de una actividad de influenza continua en la comunidad, según lo determinen las autoridades sanitarias locales (B-II).

26. La administración de quimioprofilaxis antiviral a las personas adecuadas dentro de las casas debería iniciarse cuando un miembro de la familia presenta influenza presunta o confirmada y otro miembro tiene un riesgo alto de padecer complicaciones secundarias a la infección, incluyendo a los lactantes de < 6 meses (tabla 3). En este ámbito, es preciso que todos los integrantes de la familia no infectados reciban quimioprofilaxis antiviral. Lo ideal es que, en un ámbito de este tipo, todos los familiares en estas condiciones se vacunen, lo que hace innecesaria la quimioprofilaxis (A-I).

27. Es necesario iniciar quimioprofilaxis antiviral y otras medidas de control en instituciones, como hospitales o establecimientos de cuidados prolongados (p. ej., hogares de ancianos), cuando se detecta un brote de influenza o cuando hay una presunción alta de influenza pero aún no se ha determinado la etiología del brote (A-II).

### **¿Cuanto tiempo debería continuarse la quimioprofilaxis?**

#### **Recomendaciones**

28. Si se administra una vacuna anti-influenza inactivada, en general es posible suspender la quimioprofilaxis antiviral 2 semanas después de la vacunación para las personas que se encuentran en ámbitos no institucionales. Los niños de < 9 años que reciben una vacuna anti-influenza inactivada por primera vez requieren 2 dosis de vacuna, con la segunda dosis aplicada por lo menos 4 semanas después de la primera. La respuesta inmunitaria alcanza su punto máximo 2 semanas después de la segunda dosis. Esto haría necesario un mínimo de 6 semanas de quimioprofilaxis (es decir, por lo menos 4 semanas después de la primera dosis de la vacuna y otras 2 semanas después de la segunda dosis), según la extensión del intervalo entre la administración de las dos dosis de vacuna (B-II).

29. Cuando se administran antivirales en una casa después del diagnóstico de influenza a un integrante de la familia, la quimioprofilaxis debería continuarse durante 10 días (A-I).

30. En personas con riesgo alto de padecer complicaciones asociadas a la influenza que tienen contraindicada la vacuna anti-influenza, o se espera que ésta tenga poca eficacia (p. ej., personas con inmunodepresión significativa), la quimioprofilaxis debería continuarse durante el tiempo en que circulen los virus influenza en la comunidad en la temporada de influenza (B-III).

### **¿Qué antivirales son los indicados para la quimioprofilaxis?**

#### **Recomendación**

31. Los virus influenza y su sensibilidad a los medicamentos antivirales disponibles evolucionan con rapidez. Es preciso que los médicos se mantengan familiarizados con las características locales de circulación de la influenza en sus comunidades durante la temporada de influenza. Puede encontrarse información frecuentemente actualizada sobre resistencia a los antivirales y recomendaciones sobre su uso en el sitio web sobre influenza de los CDC (<http://www.cdc.gov/flu>). De acuerdo con las pautas de sensibilidad a los antivirales actualizadas en marzo de 2009, es indispensable tratar la infección causada por el virus de la influenza A estacional (H1N1) con zanamivir o una adamantina (de preferencia, rimantadina, debido a su perfil de efectos adversos más favorable); no es conveniente tratar la influenza A estacional (H1N1) con oseltamivir. Para la quimioprofilaxis de la influenza A (H3N2), debería utilizarse oseltamivir o zanamivir; no deben administrarse los adamantanos en la quimioprofilaxis del virus A (H3N2). Si no se dispone de información sobre el subtipo, la quimioprofilaxis para la influenza A debería realizarse con zanamivir o una combinación de oseltamivir y rimantadina. En la quimioprofilaxis para la influenza B, solo debe administrarse el oseltamivir o el zanamivir. En la tabla 6, se provee información detallada sobre la pauta posológica antiviral en grupos etarios apropiados (A-I).

**Resumen de evidencia científica.** Tanto los inhibidores de las neuraminidasas (zanamivir y oseltamivir) como los adamantanos

(amantadina y rimantadina) han sido evaluados extensamente y demostraron eficacia en la prevención de la infección por influenza y de la enfermedad cuando se utilizan para la profilaxis en ámbitos familiares, en ancianos en ámbitos comunitarios y en ancianos en instituciones de cuidados prolongados [188, 189]. La eficacia se demostró tanto en la profilaxis para toda la temporada de influenza como en la profilaxis posterior a la exposición. Sin embargo, la utilidad de la amantidina y la rimantidina está limitada por la gran prevalencia de la resistencia a estos agentes entre las cepas circulantes de influenza A—especialmente los virus H3N2 y, con menor frecuencia, los H1N1 estacionales [116, 117]—así como la falta intrínseca de actividad contra la influenza B. Además, cuando se utilizaron la amantidina y la rimantadina para tratar casos iniciales en familias, no se observó eficacia profiláctica debido a la rápida aparición y transmisión del virus resistente [190]. Es posible utilizar los adamantanos como profilaxis solo si se presume infección por virus A estacional (H1N1) resistentes al oseltamivir. Cuando se administró zanamivir durante 10–14 días a adultos y niños sanos después de exposición en la casa, fue 79%–81% eficaz en la prevención de influenza confirmada en laboratorio, independientemente del tratamiento concurrente administrado a los enfermos de los casos iniciales [191, 192]. La eficacia de la profilaxis posterior a la exposición con el oseltamivir fue 68%–89% entre los integrantes de la casa expuestos a la influenza [193, 194].

Hasta el momento, no se ha observado el desarrollo de resistencia a los inhibidores de las neuraminidasas en personas inmunocompetentes en profilaxis con oseltamivir [192, 193]. Es posible que la resistencia se desarrolle durante el tratamiento con cualquier medicamento antiviral para la influenza y será necesario tener en cuenta las tendencias futuras en resistencia. La irrupción de infección por influenza entre personas que están recibiendo profilaxis con oseltamivir durante >72 h debe ser motivo de debate en los departamentos de salud pública locales para considerar la posibilidad de resistencia a los inhibidores de las neuraminidasas. Hasta el momento, la mayoría de las cepas aisladas del virus A estacional (H1N1) resistentes al oseltamivir han permanecido totalmente sensibles al zanamivir y los adamantanos [129]. La elección de un fármaco antiviral debe estar determinada por el grupo etéreo, los datos locales de resistencia a los antivirales y la forma más apropiada de administración ya sea por vía oral (oseltamivir) o por inhalación (zanamivir). Puede encontrarse información frecuentemente actualizada sobre resistencia a los antivirales y recomendaciones sobre su uso en el sitio web sobre influenza de los CDC (<http://www.cdc.gov/flu>).

Varios estudios han demostrado la eficacia de la quimioprofilaxis antiviral en el ámbito de hogares de ancianos, ya sea por la duración de la temporada de influenza o para controlar brotes [94, 195]. Un grupo de investigación administró oseltamivir a ancianos en establecimientos de cuidados prolongados mientras

duró la temporada de influenza y demostró una eficacia de 92% y una reducción de las complicaciones [196]. Otros investigadores informaron que implementaron la profilaxis para todos los residentes en 8 hogares de ancianos en Ontario, Canadá [151]; se controlaron rápidamente los brotes en todos los establecimientos. Otro estudio informó una experiencia similar en brotes entre residentes de hogares de ancianos con índice alto de vacunación en Michigan [197]. Un ensayo comparativo encontró una protección significativamente mayor entre residentes de asilos con el zanamivir inhalado que con la rimantadina oral, en parte debido al surgimiento de resistencia a los adamantanos [198]. La influenza se asocia con tasas altas de mortalidad entre los receptores de trasplantes de células madre hematopoyéticas [199]. En esta población, no se informó de ensayos prospectivos de quimioprofilaxis, pero un estudio retrospectivo de control de casos demostró que la quimioprofilaxis con oseltamivir estaba asociada con un control rápido de un brote entre receptores de trasplantes de células madre hematopoyéticas [200].

Todas las personas en riesgo alto de presentar complicaciones asociadas a la influenza, así como sus contactos cercanos, deben recibir una vacuna anti-influenza al año. Si en la comunidad están circulando los virus de influenza, es posible implementar la quimioprofilaxis durante las 2 semanas posterior a la vacunación antes del desarrollo de una respuesta inmunitaria adecuada (por lo menos 6 semanas para los niños sin vacuna previa y que necesitan 2 dosis de vacuna, con 4 semanas de separación, teniendo en cuenta 2 semanas después de la administración de la segunda dosis para obtener la respuesta inmunitaria adecuada. Las personas en quimioprofilaxis antiviral solo pueden recibir vacuna anti-influenza inactivada, porque los medicamentos antivirales pueden reducir la eficacia de la vacuna de virus vivos atenuados. Los valores de los anticuerpos contra la influenza suben hasta niveles protectores, por lo general, y la eficacia contra la infección confirmada puede demostrarse dentro de las 2 semanas después de la vacunación. En la población de ancianos, se ha demostrado una menor capacidad inmunógena y eficacia de las vacunas anti-influenza [201, 202]. Entre las personas infectadas por VIH, las vacunas anti-influenza parecen ser inmunógenas y eficaces, según lo determinado en ensayos limitados. Sin embargo, la menor capacidad inmunógena y eficacia han quedado demostradas entre personas con recuentos de células CD4 de <200 células/ml [203–205]. Otras personas en quienes la vacuna anti-influenza puede tener una eficacia baja son aquellas con inmunodeficiencias causadas por fármacos para prevenir el rechazo de trasplantes y la personas con inmunodeficiencia congénita grave (p. ej., hipogammaglobulinemia, síndrome de inmunodeficiencia combinada grave, síndrome de DiGeorge e inmunodeficiencia variable común).

## CONTROL DE BROTES EN ÁMBITOS INSTITUCIONALES

### ¿Cuándo se debe sospechar de un brote de influenza en una institución?

#### Recomendación

32. En la temporada de influenza, cuando  $\geq 2$  residentes institucionales manifiestan signos y síntomas de una enfermedad seudoinfluenza con un intervalo menor de 72 h entre cada uno, deben realizarse pruebas para detectar la influenza. Cuando los virus de influenza circulan en la comunidad, hasta un resultado positivo de laboratorio junto con otra enfermedad compatible en la unidad indica que se está ante un brote de influenza (A-II).

**Resumen de evidencia científica.** Las instituciones son establecimientos que atienden personas que presentan un aumento del riesgo de padecer complicaciones asociadas a la influenza, y en donde se facilita la transmisión de los virus de influenza entre estas personas. Estas instituciones son, entre otras, hospitales, establecimientos de cuidados prolongados para adultos y niños, prisiones y otros ámbitos colectivos similares. Los integrantes del personal en estas instituciones deben mantener la vigilancia de casos de enfermedades respiratorias durante todo el año y estar en contacto directo con los departamentos de salud locales y estatales respecto de las fechas y las pautas locales de circulación de los virus de influenza y otros patógenos respiratorios, como el virus sincitial respiratorio y el virus parainfluenza [206–208].

Si se tiene en cuenta la alta frecuencia de ataque asociada a los brotes de influenza en ámbitos institucionales [209], en la temporada de influenza, es prudente considerar un único caso de enfermedad confirmada en laboratorio ante  $\geq 2$  casos de enfermedad seudoinfluenza que ocurran con un intervalo menor de 72 h entre cada uno como un brote en la institución, lo que da lugar a la implementación de medidas de control, como la vacunación y la administración de antivirales [94, 195, 210–213]. Dada la menor sensibilidad de las pruebas diagnósticas rápidas, sus resultados negativos deben inducir otras evaluaciones con las técnicas de RT-PCR o cultivo viral para confirmar que el brote no se debe a la influenza. En caso de brotes de enfermedades seudoinfluenza, cuando se sabe que circulan virus influenza en la comunidad, es preciso emplear un umbral bajo (2 casos de enfermedad seudoinfluenza dentro de las 72 h entre cada uno) para implementar medidas de control del brote en todo el establecimiento mientras se espera la confirmación del diagnóstico por el laboratorio. En los períodos en que no hay circulación de virus influenza en la comunidad, es menos probable que los casos de enfermedad seudoinfluenza correspondan a infección por virus de la influenza, y el empleo de la vacuna y la quimioprofilaxis antivirales pueden demorarse hasta tanto se obtenga un diagnóstico definitivo de laboratorio. Sin embargo, en estos contex-

tos, es preciso implementar otras medidas de control de infección, como el aislamiento y agrupación de residentes enfermos, restricción de personal y visitantes enfermos, tamizaje de integrantes del personal, y vigilancia activa en busca de nuevos casos, que pueden contribuir a controlar el brote mientras se espera confirmación de la etiología [5, 213, 214].

### ¿Qué papel desempeña la evaluación de residentes institucionales con síntomas de influenza una vez confirmado el diagnóstico de influenza en $\geq 1$ residente?

#### Recomendación

33. Después de que en una institución se ha identificado un único caso de influenza confirmada por laboratorio entre los residentes, es probable que la infección por influenza también sea la causa de otros casos posteriores relacionados temporalmente, aunque pueden darse brotes mezclados provocados por otros patógenos respiratorios. Si bien no siempre es posible obtener muestras de todos los residentes enfermos para detectar la influenza en el contexto de un brote, es conveniente realizar pruebas para detectar el virus influenza y otros patógenos respiratorios en personas que presentan síntomas compatibles  $>72$  h después de la implementación de la quimioprofilaxis antiviral o personas que presentan síntomas compatibles que residen en unidades no afectadas previamente. Si los resultados de las pruebas de influenza son positivos a pesar del tratamiento antiviral, es preciso considerar la posibilidad de que se trate de un virus resistente al fármaco, la propagación de la influenza a sectores del establecimiento no afectados previamente donde el uso de antivirales no haya sido implementado o numerosas introducciones del virus de la comunidad a los residentes del establecimiento (B-III).

**Resumen de evidencia científica.** Se cuenta con pocos datos para determinar si la realización de pruebas diagnósticas a cada residente que presenta enfermedad seudoinfluenza en el contexto de un brote de influenza produce un control más oportuno del brote. Sin embargo, una vez que se confirma que, en una institución, un caso de enfermedad seudoinfluenza es una influenza, también es probable que los casos siguientes identificados como enfermedad seudoinfluenza constituyan una influenza, si bien esto no siempre es así (p. ej., la influenza y otras enfermedades respiratorias pueden circular en forma simultánea en el mismo establecimiento y, en ocasiones, la coinfección es posible) [215]. Dada la probabilidad alta de que esos pacientes estén infectados por el virus de la influenza [64], según la disponibilidad de pruebas en un determinado establecimiento, es probable que no resulte práctico evaluar a cada paciente que presenta enfermedad seudoinfluenza en el contexto de un brote de influenza. Los ancianos pueden presentar síntomas atípicos de influenza; por lo que es importante evaluar a los residentes que presentan sín-

tomas respiratorias o nueva alteración del estado mental sin fiebre para confirmar la influenza. Con frecuencia, los residentes institucionales tienen un riesgo alto de presentar complicaciones asociadas a la influenza. Ante una presunción alta de infección por virus influenza, es prudente tomar medidas terapéuticas antivirales e implementar el control de la infección mientras se esperan los resultados de las pruebas diagnósticas de la influenza.

### ¿Qué residentes deben recibir medicamentos antivirales durante un brote?

#### Recomendación

34. Todos los residentes con influenza confirmada por laboratorio deben recibir tratamiento con un medicamento antiviral apropiado. Después de detectar 1 caso de influenza confirmado por laboratorio en un residente institucional, es conveniente considerar el tratamiento con antivirales de todas las personas del establecimiento que luego presentan síntomas de influenza u otros signos o síntomas que concuerdan con la influenza (p. ej., alteración aislada del estado mental en un anciano residente) (A-III). Consulte la información sobre regímenes terapéuticos en Tratamiento con antivirales y en la tabla 6.

**Resumen de evidencia científica.** Se cuenta con pocos datos para sugerir que el tratamiento de personas con diagnóstico confirmado de influenza durante un brote institucional, sin implementación de quimioprofilaxis antiviral y vacuna antiviral en todo el establecimiento, produzca un control más rápido del brote. Sin embargo, es probable que esas personas estén en riesgo de presentar complicaciones de la infección por virus influenza [5, 216], por lo que deben recibir los medicamentos antivirales apropiados, como se trató en la sección Tratamiento con antivirales. En un estudio retrospectivo [151], el tratamiento inicial (dentro de los 2 días de los primeros síntomas) estuvo asociado a mayores reducciones del riesgo de complicaciones que el tratamiento tardío.

### ¿Qué residentes deben recibir quimioprofilaxis antiviral durante un brote?

#### Recomendación

35. Durante brotes confirmados de influenza en centros de cuidados prolongados, es preciso brindar quimioprofilaxis antiviral a todos los residentes, independientemente del estado de la vacunación. Lo ideal es que se implemente la quimioprofilaxis en todos los pisos y salas del establecimiento, ya que los casos de irrupción viral suelen ocurrir cuando no se administran los antivirales a todos los residentes del establecimiento sino solo a aquellas personas que se encuentran en la unidad o sala afectada (A-I).

**Resumen de evidencia científica.** Existe escaso desacuerdo con respecto a la conveniencia de que los residentes de instituciones

reciban quimioprofilaxis antiviral para la influenza en el contexto de un brote de influenza institucional. Las pruebas científicas que surgen de datos observacionales [151, 195, 197, 198, 217–221] provenientes de ensayos aleatorizados [219, 222] y las recomendaciones de especialistas en influenza y sociedades médicas [5, 94, 188, 206, 211, 223, 224] respalda el empleo de antivirales para la influenza en los residentes de este ámbito. La implementación de la quimioprofilaxis también demuestra tener beneficios económicos para el establecimiento afectado [225]. Sin embargo, con frecuencia se administran los antivirales como quimioprofilaxis solo a los residentes que ocupan habitaciones en un piso o sala afectado. Esta práctica suele provocar la continuación del brote, con aparición de casos en otros pisos o salas del establecimiento después de la implementación de medidas de control en la unidad original. En vista de esta experiencia, de ser posible, debe implementarse la quimioprofilaxis para todos los residentes de la institución durante un brote, independientemente de si recibieron o no la vacuna previa [5, 214, 218].

### ¿Qué personal de atención de salud debe recibir quimioprofilaxis antiviral durante un brote?

Consulte la información sobre regímenes terapéuticos en Tratamiento con antivirales.

#### Recomendación

36. Es conveniente administrar medicamentos antivirales como quimioprofilaxis a todos los empleados institucionales que no pueden recibir la vacuna anti-influenza o tienen alguna contraindicación o se espera que la vacuna no les resulte eficaz (p. ej., debido a que sus antígenos son distintos de los de las cepas en circulación, razón por la cual se anticipa un aumento importante de fracasos de la vacuna) (B-III). Entre las contraindicaciones a la vacuna se encuentran la hipersensibilidad anafiláctica al huevo u otros componentes de la vacuna, el estado febril moderado a grave y, como precaución, antecedentes de haber presentado el síndrome de Guillain-Barré dentro de las 6 semanas posteriores a una vacunación anti-influenza previa [5].

**Resumen de evidencia científica.** Si bien está comprobado que la vacunación de los proveedores de atención de la salud reduce la mortalidad en los pacientes [226, 227], ningún estudio ha evaluado el impacto entre los residentes de la administración de quimioprofilaxis antiviral a los trabajadores en atención de salud. Es necesario realizar todo esfuerzo posible para asegurar la vacunación de todo el personal para cada temporada. El personal no vacunado puede provocar la introducción del virus de la influenza de la comunidad al establecimiento, y el personal que también se contagia sirve de fuente de transmisión institucional [228]. Es por estas razones que es imprescindible que el personal institucional no vacunado reciba quimioprofilaxis antiviral durante los brotes de influenza. En las temporadas en las que los virus circulantes no son bien compatibles con los virus de las

vacunas, también es posible administrar quimioprofilaxis antiviral al personal vacunado. En los casos de personal vacunado, inmunodeprimido, debe considerarse la quimioprofilaxis antiviral porque es probable que la eficacia de la vacuna haya disminuido en forma significativa [205]. Si un empleado recibe la vacuna anti-influenza durante un brote institucional, debe recibir quimioprofilaxis antiviral durante los 14 días posteriores a la vacunación, hasta que se hayan desarrollado los anticuerpos protectores. Lo ideal es que la quimioprofilaxis se administre al personal no vacunado de todo el establecimiento, ya que nuevos casos de infección son probables si los antivirales solo se administran a las personas que trabajan en la unidad o sala afectada. El uso correcto de la quimioprofilaxis antiviral en el personal se ve facilitado con el reconocimiento rápido de los brotes, en combinación con la información sobre la circulación de cepas con antígenos diferentes que la vacuna actual probablemente no pueda inhibir.

### **¿Qué duración debe tener la quimioprofilaxis antiviral en los residentes y el personal durante un brote?**

#### **Recomendación**

37. En el contexto de un brote institucional, la quimioprofilaxis antiviral debe continuarse durante 14 días o durante los 7 días posteriores a la aparición de los síntomas en la última persona infectada, el período que resulte más prolongado (A-II).

**Resumen de evidencia científica.** Los CDC, numerosos organismos de salud pública estatales y locales y expertos en control de la influenza recomiendan que se implemente la quimioprofilaxis antiviral en un brote institucional de influenza durante no menos de 14 días y que, si la vigilancia indica que continúan apareciendo nuevos casos, la quimioprofilaxis debe continuarse hasta 7 días después del último caso identificado [5, 94, 214, 229].

Un ensayo aleatorizado que comparó 2 protocolos de quimioprofilaxis antiviral que se aplicaron durante brotes de influenza A en hogares de ancianos concluyó que la administración de antivirales a residentes durante un mínimo de 14 días (y por 7 días después del último caso de influenza confirmado) fue suficiente para prevenir el recrudescimiento del brote [229].

### **LIMITACIONES DE LA LITERATURA Y DE ESTUDIOS ACTUALES Y FUTUROS**

Con la preparación de estas guías, la intención del Grupo de Expertos fue destacar las áreas en las cuales la literatura provee información factual limitada. Gran parte de esto se pone de relieve en el resumen de pruebas científicas. Sin embargo, queremos destacar varias necesidades esenciales de investigación. Se necesitan otros estudios para demostrar el papel que las pruebas diagnósticas desempeñan para mejorar el tratamiento de adultos con síntomas de influenza, tanto en el ámbito ambulatorio como

en el hospitalario. Un resultado clave es la capacidad de reducir el uso indebido de antibióticos y el surgimiento de resistencia a ellos. Los datos sobre eficacia o duración óptima del tratamiento con inhibidores de las neuraminidasas entre pacientes hospitalizados y entre niños de <1 año son limitados. El reciente surgimiento de cepas virulentas circulantes de virus A estacional (H1N1) con alto nivel de resistencia al oseltamivir necesita un seguimiento estrecho. La prevalencia de la resistencia y la disponibilidad de agentes alternativos influirán en estas recomendaciones en el futuro.

### **DETERMINACIÓN DE DESEMPEÑO**

Los indicadores de desempeño son herramientas que ayudan a los usuarios a medir tanto el alcance como los efectos de la implementación de guías. Estas herramientas o medidas pueden ser indicadores del proceso en sí, de los resultados, o de ambos. Se esperan desviaciones de las recomendaciones en una proporción de casos, y el cumplimiento de ellas en 80%–95% de casos es apropiado por lo general, según el indicador.

Cuatro medidas se han seleccionado para las guías de práctica clínica para la influenza:

1. La evaluación para detectar la influenza debe realizarse en todas las personas ingresadas en el hospital con síntomas respiratorios febriles agudos durante los períodos de actividad de influenza en la comunidad.
2. Los antivirales deben administrarse a todas las personas que requieran hospitalización por influenza confirmada en laboratorio.
3. Todo el personal de atención de salud debe recibir la vacuna anti-influenza anual, salvo en caso de contraindicaciones médicas para hacerlo. Entre las contraindicaciones a la vacuna se encuentran la hipersensibilidad anafiláctica al huevo u otros componentes de la vacuna, el estado febril moderado a grave y, como precaución, antecedentes de haber presentado el síndrome de Guillain-Barré dentro de las 6 semanas posteriores a una vacunación anti-influenza previa. Si el personal de atención de salud rehúsa la vacunación, deben firmar formularios de negación reconociendo que comprenden el riesgo que representan para los pacientes hospitalizados.
4. Las instituciones de atención de salud (como hospitales, establecimientos de cuidados prolongados y otras instituciones que albergan personas potencialmente en riesgo alto de complicaciones secundarias a infección por influenza) deben ofrecer la vacuna a sus empleados y hacer un seguimiento de su estado de vacunación.

### **MIEMBROS DEL GRUPO DE EXPERTOS PARA LAS GUÍAS SOBRE INFLUENZA DE IDSA**

Scott A. Harper (Presidente; CDC; Nueva York, NY; y Atlanta, GA), John S. Bradley (Rady Children's Hospital y Universidad

de California en San Diego, Facultad de Medicina, y Hospital de Niños y Centro de Salud), Janet A. Englund (Universidad de Washington, Facultad de Medicina y Seattle Children's Hospital; Seattle), Thomas M. File (Summa Health System y Northeastern Ohio Universities Colleges of Medicine & Pharmacy; Akron), Stefan Gravenstein (Alpert Medical School de la Universidad Brown y Quality Partners of Rhode Island; Providence, RI), Frederick G. Hayden (Universidad de Virginia, Facultad de Medicina; Charlottesville), Allison J. McGeer (Universidad de Toronto y Mt. Sinai Hospital; Toronto, Ontario, Canada), Kathleen M. Neuzil (Universidad de Washington, Facultad de Medicina y Programa para la Tecnología Apropriadada en Salud; Seattle), Andrew T. Pavia (Universidad de Utah, Facultad de Medicina y Primary Children's Hospital; Salt Lake City), Michael L. Tapper (Lenox Hill Hospital; New York), Timothy M. Uyeki (CDC; Atlanta, GA), y Richard K. Zimmerman (Universidad de Pittsburgh, Facultad de Medicina; Pittsburgh, PA).

## Reconocimientos

El Grupo de Expertos desea expresar su gratitud a Kathryn Edwards, William P. Gleazen, Isaac Weisfuse, Marci Layton, Annie Fine, Carolyn Bridges, Joe Bresee, Anthony Fiore, Beth Niviv y Jennifer Padberg por sus serias revisiones del manuscrito preliminar.

**Respaldo financiero.** La IDSA.

**Conflictos potenciales de interés.** J.A.E. ha recibido beca/subsidio para estudios de Sanofi Pasteur and MedImmune, se desempeña como oradora para Sanofi Pasteur, y como consultora para Sanofi Pasteur, Roche, Novartis y GlaxoSmithKline. T.M.F. ha recibido beca/subsidio para estudios de Cerexa, Ortho-McNeil y Pfizer; se ha desempeñado como consultora para Advanced Life Sciences, Forrest, Ortho-McNeil, Merck, Nabriva, Oscient, Pfizer, Schering Plough y Wyeth; y se desempeña como oradora para Merck, Ortho-McNeil, Oscient, Pfizer, Schering Plough y Wyeth. K.M.N. integra el Consejo Asesor en Vacunación de Adultos del American College of Physicians. M.L.T. se ha desempeñado como orador en el Encuentro de Educación Médica Continua patrocinado por Roche y Gilead. S.G. tiene contratos de consultoría con Juvaris, GlaxoSmithKline, Sanofi Pasteur y Merck y es oradora de GlaxoSmithKline. A.T.P. se ha desempeñado como consultor de NexBio y GlaxoSmithKline. A.J.M. ha recibido beca/subsidio para estudios de Roche y GlaxoSmithKline y se ha desempeñado como orador y consultor para Sanofi Pasteur, Gilead Biosciences y Biocryst Pharmaceuticals. R.K.Z. se desempeña como consultor para MedImmune. Todos los autores restantes: sin conflictos.

## References

1. Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, et al. Influenza-associated hospitalizations in the United States. *JAMA* **2004**;292:1333–40.
2. Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, et al. Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States. *JAMA* **2003**;289:179–86.
3. Antiviral therapy and prophylaxis for influenza in children. *Pediatrics* **2007**;119:852–60.
4. Bocchini JA Jr, Bradley JS, Brady MT, et al.; American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. Prevention of influenza: recommendations for influenza immunization of children, 2008–2009. *Pediatrics* **2008**;122:1135–41.
5. Fiore AE, Shay DK, Broder K, et al. Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2008. *MMWR Recomm Rep* **2008**;57(RR-7):1–60.
6. Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. The periodic health examination. *CMAJ* **1979**;121:1193–254.
7. World Health Organization. Clinical management of human infection with avian influenza A (H5N1) virus. 15 August **2007**. Available at: [http://www.who.int/csr/disease/avian\\_influenza/guidelines/clinical\\_manage07/en/index.html](http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/guidelines/clinical_manage07/en/index.html). Accessed 4 March 2009.
8. Abdel-Ghafar AN, Chotpitayasunondh T, Gao Z, et al. Update on avian influenza A (H5N1) virus infection in humans. *N Engl J Med* **2008**;358:261–73.
9. Hall CB, Dolin R, Gala CL, et al. Children with influenza A infection: treatment with rimantadine. *Pediatrics* **1987**;80:275–82.
10. Palese P, Shaw M. Orthomyxoviridae: the viruses and their replication. In: Knipe DM, Howley PM, eds. *Fields virology*. 5th ed. Vol. 2. Lippincott Williams & Wilkins, **2007**:1647–90.
11. Matsuzaki Y, Katsushima N, Nagai Y, et al. Clinical features of influenza C virus infection in children. *J Infect Dis* **2006**;193:1229–35.
12. Lee PY, Matchar DB, Clements DA, Huber J, Hamilton JD, Peterson ED. Economic analysis of influenza vaccination and antiviral treatment for healthy working adults. *Ann Intern Med* **2002**;137:225–31.
13. Sullivan KM, Monto AS, Longini IM Jr. Estimates of the US health impact of influenza. *Am J Public Health* **1993**;83:1712–6.
14. Evans CT, Lavela SL, Smith B, Miskevics S, Weaver FM, Goldstein B. Influenza diagnosis and treatment in veterans with spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* **2006**;87:291–3.
15. Linder JA, Bates DW, Platt R. Antivirals and antibiotics for influenza in the United States, 1995–2002. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* **2005**;14:531–6.
16. Rothberg MB, Bonner AB, Rajab MH, Kim HS, Stechenberg BW, Rose DN. Effects of local variation, specialty, and beliefs on antiviral prescribing for influenza. *Clin Infect Dis* **2006**;42:95–9.
17. Abanses JC, Dowd MD, Simon SD, Sharma V. Impact of rapid influenza testing at triage on management of febrile infants and young children. *Pediatr Emerg Care* **2006**;22:145–9.
18. Blitz SG, Cram P, Chernew ME, Monto AS, Fendrick AM. Diagnostic testing or empirical neuraminidase inhibitor therapy for patients with influenza-like illness: what a difference a day makes. *Am J Manag Care* **2002**;8:221–7.
19. Bonner AB, Monroe KW, Talley LI, Klasner AE, Kimberlin DW. Impact of the rapid diagnosis of influenza on physician decision-making and patient management in the pediatric emergency department: results of a randomized, prospective, controlled trial. *Pediatrics* **2003**;112:363–7.
20. D'Heilly SJ, Janoff EN, Nichol P, Nichol KL. Rapid diagnosis of influenza infection in older adults: influence on clinical care in a routine clinical setting. *J Clin Virol* **2008**;42:124–8.
21. Falsey AR, Murata Y, Walsh EE. Impact of rapid diagnosis on management of adults hospitalized with influenza. *Arch Intern Med* **2007**;167:354–60.
22. Poehling KA, Zhu Y, Tang YW, Edwards K. Accuracy and impact of a point-of-care rapid influenza test in young children with respiratory illnesses. *Arch Pediatr Adolesc Med* **2006**;160:713–8.
23. Sharma V, Dowd MD, Slaughter AJ, Simon SD. Effect of rapid diagnosis of influenza virus type A on the emergency department management of febrile infants and toddlers. *Arch Pediatr Adolesc Med* **2002**;156:41–3.
24. Halloran ME, Piedra PA, Longini IM Jr, et al. Efficacy of trivalent, cold-adapted, influenza virus vaccine against influenza A (Fujian), a drift variant, during 2003–2004. *Vaccine* **2007**;25:4038–45.
25. Piedra PA, Gaglani MJ, Kozinetz CA, et al. Trivalent live attenuated intranasal influenza vaccine administered during the 2003–2004 influenza type A (H3N2) outbreak provided immediate, direct, and indirect protection in children. *Pediatrics* **2007**;120:e553–64.
26. Whitaker-Dowling P, Maassab HF, Youngner JS. Dominant-negative mutants as antiviral agents: simultaneous infection with the cold-adapted live-virus vaccine for influenza A protects ferrets from disease produced by wild-type influenza A. *J Infect Dis* **1991**;164:1200–2.
27. Boivin G, Hardy I, Tellier G, Maziade J. Predicting influenza infections during epidemics with use of a clinical case definition. *Clin Infect Dis* **2000**;31:1166–9.

28. Call SA, Vollenweider MA, Hornung CA, Simel DL, McKinney WP. Does this patient have influenza? *JAMA* **2005**;293:987–97.
29. Monto AS, Gravenstein S, Elliott M, Colopy M, Schweinle J. Clinical signs and symptoms predicting influenza infection. *Arch Intern Med* **2000**;160:3243–7.
30. Quach C, Piche-Walker L, Platt R, Moore D. Risk factors associated with severe influenza infections in childhood: implication for vaccine strategy. *Pediatrics* **2003**;112:e197–201.
31. Rojo JC, Ruiz-Contreras J, Fernandez MB, Marin MA, Folgueira L. Influenza-related hospitalizations in children younger than three years of age. *Pediatr Infect Dis J* **2006**;25:596–601.
32. Wang YH, Huang YC, Chang LY, et al. Clinical characteristics of children with influenza A virus infection requiring hospitalization. *J Microbiol Immunol Infect* **2003**;36:111–6.
33. Wootton SH, Scheifele DW, Mak A, Petric M, Skowronski DM. Detection of human influenza virus in the stool of children. *Pediatr Infect Dis J* **2006**;25:1194–5.
34. Meury S, Zeller S, Heininger U. Comparison of clinical characteristics of influenza and respiratory syncytial virus infection in hospitalised children and adolescents. *Eur J Pediatr* **2004**;163:359–63.
35. Guarner J, Paddock CD, Shieh WJ, et al. Histopathologic and immunohistochemical features of fatal influenza virus infection in children during the 2003–2004 season. *Clin Infect Dis* **2006**;43:132–40.
36. Mamas MA, Fraser D, Neyses L. Cardiovascular manifestations associated with influenza virus infection. *Int J Cardiol* **2008**;130:304–9.
37. Abe M, Higuchi T, Okada K, Kaizu K, Matsumoto K. Clinical study of influenza-associated rhabdomyolysis with acute renal failure. *Clin Nephrol* **2006**;66:166–70.
38. Annerstedt M, Herlitz H, Molne J, Oldfors A, Westberg G. Rhabdomyolysis and acute renal failure associated with influenza virus type A. *Scand J Urol Nephrol* **1999**;33:260–4.
39. Naderi AS, Palmer BF. Rhabdomyolysis and acute renal failure associated with influenza virus type B infection. *Am J Med Sci* **2006**;332:88–9.
40. Maricich SM, Neul JL, Lotze TE, et al. Neurologic complications associated with influenza A in children during the 2003–2004 influenza season in Houston, Texas. *Pediatrics* **2004**;114:e626–33.
41. Morishima T, Togashi T, Yokota S, et al. Encephalitis and encephalopathy associated with an influenza epidemic in Japan. *Clin Infect Dis* **2002**;35:512–7.
42. Nagao T, Morishima T, Kimura H, et al. Prognostic factors in influenza-associated encephalopathy. *Pediatr Infect Dis J* **2008**;27:384–9.
43. Newland JG, Laurich VM, Rosenquist AW, et al. Neurologic complications in children hospitalized with influenza: characteristics, incidence, and risk factors. *J Pediatr* **2007**;150:306–10.
44. Steininger C, Popow-Kraupp T, Laferl H, et al. Acute encephalopathy associated with influenza A virus infection. *Clin Infect Dis* **2003**;36:567–74.
45. Bhat N, Wright JG, Broder KR, et al. Influenza-associated deaths among children in the United States, 2003–2004. *N Engl J Med* **2005**;353:2559–67.
46. Chang LY, Lee PI, Lin YJ, Chiu HH, Huang LM, Lee CY. Influenza B virus infection associated with shock in a two-month-old infant. *J Formos Med Assoc* **1996**;95:703–5.
47. Conway EE Jr, Haber RS, Gumprecht J, Singer LP. Toxic shock syndrome following influenza A in a child. *Crit Care Med* **1991**;19:123–5.
48. MacDonald KL, Osterholm MT, Hedberg CW, et al. Toxic shock syndrome: a newly recognized complication of influenza and influenzalike illness. *JAMA* **1987**;257:1053–8.
49. Sharkey R, Mulloy E, O'Neill G, Walker F, O'Neill S. Toxic shock syndrome following influenza A infection. *Intensive Care Med* **1999**;25:335–6.
50. Tolan RW Jr. Toxic shock syndrome complicating influenza A in a child: case report and review. *Clin Infect Dis* **1993**;17:43–5.
51. Brundage JF. Interactions between influenza and bacterial respiratory pathogens: implications for pandemic preparedness. *Lancet Infect Dis* **2006**;6:303–12.
52. Hageman JC, Uyeki TM, Francis JS, et al. Severe community-acquired pneumonia due to *Staphylococcus aureus*, 2003–04 influenza season. *Emerg Infect Dis* **2006**;12:894–9.
53. Peltola VT, McCullers JA. Respiratory viruses predisposing to bacterial infections: role of neuraminidase. *Pediatr Infect Dis J* **2004**;23(Suppl 1):S87–97.
54. Centers for Disease Control and Prevention. Severe methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* community-acquired pneumonia associated with influenza—Louisiana and Georgia, December 2006–January 2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* **2007**;56:325–9.
55. Finelli L, Fiore A, Dhara R, et al. Influenza-associated pediatric mortality in the United States: increase of *Staphylococcus aureus* coinfection. *Pediatrics* **2008**;122:805–11.
56. Davis MM, Taubert K, Benin AL, et al. Influenza vaccination as secondary prevention for cardiovascular disease: a science advisory from the American Heart Association/American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol* **2006**;48:1498–502.
57. Mamas MA, Nair S, Fraser D. Cardiac tamponade and heart failure as a presentation of influenza. *Exp Clin Cardiol* **2007**;12:214–6.
58. Miller EK, Griffin MR, Edwards KM, et al. Influenza burden for children with asthma. *Pediatrics* **2008**;121:1–8.
59. Varkey JB, Varkey B. Viral infections in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med* **2008**;14:89–94.
60. Babcock HM, Merz LR, Fraser VJ. Is influenza an influenza-like illness? Clinical presentation of influenza in hospitalized patients. *Infect Control Hosp Epidemiol* **2006**;27:266–70.
61. Govaert TM, Dinant GJ, Aretz K, Knottnerus JA. The predictive value of influenza symptomatology in elderly people. *Fam Pract* **1998**;15:16–22.
62. Monmany J, Rabella N, Margall N, Domingo P, Gich I, Vazquez G. Unmasking influenza virus infection in patients attended to in the emergency department. *Infection* **2004**;32:89–97.
63. Nicholson KG, Kent J, Hammersley V, Cancio E. Acute viral infections of upper respiratory tract in elderly people living in the community: comparative, prospective, population based study of disease burden. *BMJ* **1997**;315:1060–4.
64. Walsh EE, Cox C, Falsey AR. Clinical features of influenza A virus infection in older hospitalized persons. *J Am Geriatr Soc* **2002**;50:1498–503.
65. Carrat F, Leruez-Ville M, Tonnellier M, et al. A virologic survey of patients admitted to a critical care unit for acute cardiorespiratory failure. *Intensive Care Med* **2006**;32:156–9.
66. Izurieta HS, Thompson WW, Kramarz P, et al. Influenza and the rates of hospitalization for respiratory disease among infants and young children. *N Engl J Med* **2000**;342:232–9.
67. Keren R, Zaoutis TE, Bridges CB, et al. Neurological and neuromuscular disease as a risk factor for respiratory failure in children hospitalized with influenza infection. *JAMA* **2005**;294:2188–94.
68. Louie JK, Schechter R, Honarmand S, et al. Severe pediatric influenza in California, 2003–2005: implications for immunization recommendations. *Pediatrics* **2006**;117:e610–8.
69. Mullooly JP, Bridges CB, Thompson WW, et al. Influenza- and RSV-associated hospitalizations among adults. *Vaccine* **2007**;25:846–55.
70. Neuzil KM, Mellen BG, Wright PF, Mitchel EF Jr, Griffin MR. The effect of influenza on hospitalizations, outpatient visits, and courses of antibiotics in children. *N Engl J Med* **2000**;342:225–31.
71. Neuzil KM, Reed GW, Mitchel EF Jr, Griffin MR. Influenza-associated morbidity and mortality in young and middle-aged women. *JAMA* **1999**;281:901–7.
72. Neuzil KM, Reed GW, Mitchel EF, Simonsen L, Griffin MR. Impact of influenza on acute cardiopulmonary hospitalizations in pregnant women. *Am J Epidemiol* **1998**;148:1094–102.
73. Neuzil KM, Wright PF, Mitchel EF Jr, Griffin MR. The burden of influenza illness in children with asthma and other chronic medical conditions. *J Pediatr* **2000**;137:856–64.
74. Neuzil KM, Zhu Y, Griffin MR, et al. Burden of interpandemic in-

- fluenza in children younger than 5 years: a 25-year prospective study. *J Infect Dis* **2002**; 185:147–52.
75. O'Brien MA, Uyeki TM, Shay DK, et al. Incidence of outpatient visits and hospitalizations related to influenza in infants and young children. *Pediatrics* **2004**; 113:585–93.
  76. Schrag SJ, Shay DK, Gershman K, et al. Multistate surveillance for laboratory-confirmed, influenza-associated hospitalizations in children: 2003–2004. *Pediatr Infect Dis J* **2006**; 25:395–400.
  77. Nichol KL, Treanor JJ. Vaccines for seasonal and pandemic influenza. *J Infect Dis* **2006**; 194(Suppl 2):S111–8.
  78. Horcajada JP, Pumarola T, Martinez JA, et al. A nosocomial outbreak of influenza during a period without influenza epidemic activity. *Eur Respir J* **2003**; 21:303–7.
  79. Leekha S, Zitterkopf NL, Espy MJ, Smith TF, Thompson RL, Sampathkumar P. Duration of influenza A virus shedding in hospitalized patients and implications for infection control. *Infect Control Hosp Epidemiol* **2007**; 28:1071–6.
  80. Sagrera X, Ginovart G, Raspall F, et al. Outbreaks of influenza A virus infection in neonatal intensive care units. *Pediatr Infect Dis J* **2002**; 21:196–200.
  81. Salgado CD, Farr BM, Hall KK, Hayden FG. Influenza in the acute hospital setting. *Lancet Infect Dis* **2002**; 2:145–55.
  82. Sartor C, Zandotti C, Romain F, et al. Disruption of services in an internal medicine unit due to a nosocomial influenza outbreak. *Infect Control Hosp Epidemiol* **2002**; 23:615–9.
  83. Slinger R, Dennis P. Nosocomial influenza at a Canadian pediatric hospital from 1995 to 1999: opportunities for prevention. *Infect Control Hosp Epidemiol* **2002**; 23:627–9.
  84. Camps M, Vilella A, Marcos MA, et al. Incidence of respiratory viruses among travelers with a febrile syndrome returning from tropical and subtropical areas. *J Med Virol* **2008**; 80:711–5.
  85. Luna LK, Panning M, Grywna K, Pfeifferle S, Drosten C. Spectrum of viruses and atypical bacteria in intercontinental air travelers with symptoms of acute respiratory infection. *J Infect Dis* **2007**; 195:675–9.
  86. Miller JM, Tam TW, Maloney S, et al. Cruise ships: high-risk passengers and the global spread of new influenza viruses. *Clin Infect Dis* **2000**; 31:433–8.
  87. Mutsch M, Tavernini M, Marx A, et al. Influenza virus infection in travelers to tropical and subtropical countries. *Clin Infect Dis* **2005**; 40:1282–7.
  88. Ortiz JR, Wallis TR, Katz MA, et al. No evidence of avian influenza A (H5N1) among returning US travelers. *Emerg Infect Dis* **2007**; 13:294–7.
  89. Uyeki TM, Zane SB, Bodnar UR, et al. Large summertime influenza A outbreak among tourists in Alaska and the Yukon Territory. *Clin Infect Dis* **2003**; 36:1095–102.
  90. Frank AL, Taber LH, Wells CR, Wells JM, Glezen WP, Paredes A. Patterns of shedding of myxoviruses and paramyxoviruses in children. *J Infect Dis* **1981**; 144:433–41.
  91. Sato M, Hosoya M, Kato K, Suzuki H. Viral shedding in children with influenza virus infections treated with neuraminidase inhibitors. *Pediatr Infect Dis J* **2005**; 24:931–2.
  92. Klimov AI, Rocha E, Hayden FG, Shult PA, Roumillat LF, Cox NJ. Prolonged shedding of amantadine-resistant influenza A viruses by immunodeficient patients: detection by polymerase chain reaction–restriction analysis. *J Infect Dis* **1995**; 172:1352–5.
  93. Weinstock DM, Gubareva LV, Zuccotti G. Prolonged shedding of multidrug-resistant influenza A virus in an immunocompromised patient. *N Engl J Med* **2003**; 348:867–8.
  94. Hota S, McGeer A. Antivirals and the control of influenza outbreaks. *Clin Infect Dis* **2007**; 45:1362–8.
  95. Frayha H, Castriciano S, Mahony J, Chernesky M. Nasopharyngeal swabs and nasopharyngeal aspirates equally effective for the diagnosis of viral respiratory disease in hospitalized children. *J Clin Microbiol* **1989**; 27:1387–9.
  96. Heikkinen T, Marttila J, Salmi AA, Ruuskanen O. Nasal swab versus nasopharyngeal aspirate for isolation of respiratory viruses. *J Clin Microbiol* **2002**; 40:4337–9.
  97. Lambert SB, Whiley DM, O'Neill NT, et al. Comparing nose-throat swabs and nasopharyngeal aspirates collected from children with symptoms for respiratory virus identification using real-time polymerase chain reaction. *Pediatrics* **2008**; 122:e615–20.
  98. Sung RY, Chan PK, Choi KC, et al. Comparative study of nasopharyngeal aspirate and nasal swab specimens for diagnosis of acute viral respiratory infection. *J Clin Microbiol* **2008**; 46:3073–6.
  99. Uyeki TM. Influenza diagnosis and treatment in children: a review of studies on clinically useful tests and antiviral treatment for influenza. *Pediatr Infect Dis J* **2003**; 22:164–77.
  100. 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.
  101. Simpson JL, Moric I, Wark PA, Johnston SL, Gibson PG. Use of induced sputum for the diagnosis of influenza and infections in asthma: a comparison of diagnostic techniques. *J Clin Virol* **2003**; 26:339–46.
  102. Kimball AM, Foy HM, Cooney MK, Allan ID, Matlock M, Plorde JJ. Isolation of respiratory syncytial and influenza viruses from the sputum of patients hospitalized with pneumonia. *J Infect Dis* **1983**; 147:181–4.
  103. Agoritsas K, Mack K, Bonsu BK, Goodman D, Salamon D, Marcon MJ. Evaluation of the Quidel QuickVue test for detection of influenza A and B viruses in the pediatric emergency medicine setting by use of three specimen collection methods. *J Clin Microbiol* **2006**; 44:2638–41.
  104. Dale SE, Mayer C, Mayer MC, Menegus MA. Analytical and clinical sensitivity of the 3M rapid detection influenza A+B assay. *J Clin Microbiol* **2008**; 46:3804–7.
  105. Grijalva CG, Poehling KA, Edwards KM, et al. Accuracy and interpretation of rapid influenza tests in children. *Pediatrics* **2007**; 119:e6–11.
  106. Hurt AC, Alexander R, Hibbert J, Deed N, Barr IG. Performance of six influenza rapid tests in detecting human influenza in clinical specimens. *J Clin Virol* **2007**; 39:132–5.
  107. Rashid H, Shafi S, Haworth E, et al. Value of rapid testing for influenza among Hajj pilgrims. *Travel Med Infect Dis* **2007**; 5:310–3.
  108. Uyeki TM, Prasad PP, Vukotich C, et al. Low rapid influenza diagnostic test sensitivity. *Clin Infect Dis* (in press).
  109. McGeer AJ. Diagnostic testing or empirical therapy for patients hospitalized with suspected influenza: what to do? *Clin Infect Dis* **2009**; 48(Suppl 1):S14–9.
  110. Landry ML, Cohen S, Ferguson D. Real-time PCR compared to Binax NOW and cytospin-immunofluorescence for detection of influenza in hospitalized patients. *J Clin Virol* **2008**; 43:148–51.
  111. Cruz AT, Cazacu AC, Greer JM, Demmler GJ. Rapid assays for the diagnosis of influenza A and B viruses in patients evaluated at a large tertiary care children's hospital during two consecutive winter seasons. *J Clin Virol* **2008**; 41:143–7.
  112. Rahman M, Kieke BA, Vandermause MF, Mitchell PD, Greenlee RT, Belongia EA. Performance of Directigen flu A+B enzyme immunoassay and direct fluorescent assay for detection of influenza infection during the 2004–2005 season. *Diagn Microbiol Infect Dis* **2007**; 58:413–8.
  113. Ali T, Scott N, Kallas W, et al. Detection of influenza antigen with rapid antibody-based tests after intranasal influenza vaccination (FluMist). *Clin Infect Dis* **2004**; 38:760–2.
  114. Vesikari T, Karvonen A, Korhonen T, et al. A randomized, double-blind study of the safety, transmissibility and phenotypic and genotypic stability of cold-adapted influenza virus vaccine, SLH. *Pediatr Infect Dis J* **2006**; 25:590–5.
  115. Bright RA, Medina MJ, Xu X, et al. Incidence of adamantane resistance among influenza A (H3N2) viruses isolated worldwide from 1994 to 2005: a cause for concern. *Lancet* **2005**; 366:1175–81.
  116. Bright RA, Shay DK, Shu B, Cox NJ, Klimov AI. Adamantane resis-

- tance among influenza A viruses isolated early during the 2005–2006 influenza season in the United States. *JAMA* **2006**; 295:891–4.
117. Deyde VM, Xu X, Bright RA, et al. Surveillance of resistance to adamantanes among influenza A(H3N2) and A(H1N1) viruses isolated worldwide. *J Infect Dis* **2007**; 196:249–57.
  118. Kawai N, Ikematsu H, Iwaki N, et al. A comparison of the effectiveness of zanamivir and oseltamivir for the treatment of influenza A and B. *J Infect* **2008**; 56:51–7.
  119. Sato M, Saito R, Sato I, et al. Effectiveness of oseltamivir treatment among children with influenza A or B virus infections during four successive winters in Niigata City, CZH, Japan. *Tohoku J Exp Med* **2008**; 214:113–20.
  120. Monto AS, McKimm-Breschkin JL, Macken C, et al. Detection of influenza viruses resistant to neuraminidase inhibitors in global surveillance during the first 3 years of their use. *Antimicrob Agents Chemother* **2006**; 50:2395–402.
  121. Neuraminidase Inhibitor Susceptibility Network. Monitoring of neuraminidase inhibitor resistance among clinical influenza virus isolates in Japan during the 2003–2006 influenza seasons. *Wkly Epidemiol Rec* **2007**; 82:149–50.
  122. Centers for Disease Control and Prevention. CDC issues interim recommendations for the use of influenza antiviral medications in the setting of oseltamivir resistance among circulating influenza A (H1N1) viruses, 2008–09 influenza season. **2008**. Available at: <http://www2a.cdc.gov/HAN/ArchiveSys/ViewMsgV.asp?AlertNum=00279>. Accessed 28 January 2009.
  123. Hauge SH, Dudman SG, Borgen K, Lackenby A, Hungnes O. Oseltamivir-resistant influenza viruses A (H1N1), Norway, 2007–08. *Emerg Infect Dis* **2009**; 15:155–62.
  124. Hayden F. Developing new antiviral agents for influenza treatment: what does the future hold? *Clin Infect Dis* **2009**; 48(Suppl 1):S3–13.
  125. Besselaar TG, Dhamari N, Buys A, et al. Widespread oseltamivir resistance in influenza A viruses (H1N1), South Africa. *Emerg Infect Dis* **2008**; 14:1809–10.
  126. Centers for Disease Control and Prevention. Update: influenza activity—United States, September 30, 2007–February 9, 2008. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* **2008**; 57:179–83.
  127. Ciancio B, Fernandez de la Hoz K, Kreidl P, et al. Oseltamivir resistance in human seasonal influenza viruses (A/H1N1) in EU and EFTA countries: an update. *Euro Surveill* **2008**; 13:8032.
  128. Lackenby A, Hungnes O, Dudman SG, et al. Emergence of resistance to oseltamivir among influenza A(H1N1) viruses in Europe. *Euro Surveill* **2008**; 13:8026.
  129. Lackenby A, Thompson CI, Democratis J. The potential impact of neuraminidase inhibitor resistant influenza. *Curr Opin Infect Dis* **2008**; 21:626–38.
  130. Nicoll A, Ciancio B, Kramarz P. Observed oseltamivir resistance in seasonal influenza viruses in Europe interpretation and potential implications. *Euro Surveill* **2008**; 13:8025.
  131. Sheu TG, Deyde VM, Okomo-Adhiambo M, et al. Surveillance for neuraminidase inhibitor resistance among human influenza A and B viruses circulating worldwide from 2004 to 2008. *Antimicrob Agents Chemother* **2008**; 52:3284–92.
  132. Okamoto S, Kamiya I, Kishida K, Shimakawa T, Fukui T, Morimoto T. Experience with oseltamivir for infants younger than 1 year old in Japan. *Pediatr Infect Dis J* **2005**; 24:575–6.
  133. Tamura D, Miura T, Kikuchi Y. Oseltamivir phosphate in infants under 1 year of age with influenza infection. *Pediatr Int* **2005**; 47:484.
  134. Shalabi M, Abughali N, Abzug M, et al., for the NIAID Collaborative Antiviral Study Group (CASG). Safety of oseltamivir vs. adamantane or rimantadine in children under 1 year of age. In: Program and abstracts of the 45th Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America (San Diego). Alexandria, VA: Infectious Diseases Society of America, **2007**.
  135. Gilbert BE, Wilson SZ, Knight V, et al. Ribavirin small-particle aerosol treatment of infections caused by influenza virus strains A/Victoria/7/83 (H1N1) and B/Texas/1/84. *Antimicrob Agents Chemother* **1985**; 27:309–13.
  136. Knight V, McClung HW, Wilson SZ, et al. Ribavirin small-particle aerosol treatment of influenza. *Lancet* **1981**; 2:945–9.
  137. McClung HW, Knight V, Gilbert BE, Wilson SZ, Quarles JM, Divine GW. Ribavirin aerosol treatment of influenza B virus infection. *JAMA* **1983**; 249:2671–4.
  138. Wilson SZ, Gilbert BE, Quarles JM, et al. Treatment of influenza A (H1N1) virus infection with ribavirin aerosol. *Antimicrob Agents Chemother* **1984**; 26:200–3.
  139. Rodriguez WJ, Hall CB, Welliver R, et al. Efficacy and safety of aerosolized ribavirin in young children hospitalized with influenza: a double-blind, multicenter, placebo-controlled trial. *J Pediatr* **1994**; 125:129–35.
  140. Stein DS, Creticos CM, Jackson GG, et al. Oral ribavirin treatment of influenza A and B. *Antimicrob Agents Chemother* **1987**; 31:1285–7.
  141. Hayden FG, Sable CA, Connor JD, Lane J. Intravenous ribavirin by constant infusion for serious influenza and parainfluenzavirus infection. *Antivir Ther* **1996**; 1:51–6.
  142. Ilyushina NA, Hay A, Yilmaz N, Boon AC, Webster RG, Govorkova EA. Oseltamivir-ribavirin combination therapy for highly pathogenic H5N1 influenza virus infection in mice. *Antimicrob Agents Chemother* **2008**; 52:3889–97.
  143. Madren LK, Shipman C, Hayden FG. In vitro inhibitory effects of combinations of anti-influenza agents. *Antivir Chem Chemother* **1995**; 6:109–13.
  144. Jefferson TO, Demicheli V, Di Pietrantonj C, Jones M, Rivetti D. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults. *Cochrane Database Syst Rev* **2006**; 3:CD001265.
  145. Kaiser L, Wat C, Mills T, Mahoney P, Ward P, Hayden F. Impact of oseltamivir treatment on influenza-related lower respiratory tract complications and hospitalizations. *Arch Intern Med* **2003**; 163:1667–72.
  146. Nordstrom BL, Sung I, Suter P, Szeke P. Risk of pneumonia and other complications of influenza-like illness in patients treated with oseltamivir. *Curr Med Res Opin* **2005**; 21:761–8.
  147. Lee N, Chan PK, Choi KW, et al. Factors associated with early hospital discharge of adult influenza patients. *Antivir Ther* **2007**; 12:501–8.
  148. Jefferson T, Demicheli V, Rivetti D, Jones M, Di Pietrantonj C, Rivetti A. Antivirals for influenza in healthy adults: systematic review. *Lancet* **2006**; 367:303–13.
  149. Monto AS, Webster A, Keene O. Randomized, placebo-controlled studies of inhaled zanamivir in the treatment of influenza A and B: pooled efficacy analysis. *J Antimicrob Chemother* **1999**; 44(Suppl B): 23–9.
  150. Lalezari J, Campion K, Keene O, Silagy C. Zanamivir for the treatment of influenza A and B infection in high-risk patients: a pooled analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* **2001**; 161:212–7.
  151. Bowles SK, Lee W, Simor AE, et al. Use of oseltamivir during influenza outbreaks in Ontario nursing homes, 1999–2000. *J Am Geriatr Soc* **2002**; 50:608–16.
  152. Chemaly RF, Torres HA, Aguilera EA, et al. Neuraminidase inhibitors improve outcome of patients with leukemia and influenza: an observational study. *Clin Infect Dis* **2007**; 44:964–7.
  153. Nichols WG. Combating infections in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Expert Rev Anti Infect Ther* **2003**; 1:57–73.
  154. Nichols WG. Management of infectious complications in the hematopoietic stem cell transplant recipient. *J Intensive Care Med* **2003**; 18:295–312.
  155. Blumentals WA, Schulman KL. Impact of oseltamivir on the incidence of secondary complications of influenza in adolescent and adult patients: results from a retrospective population-based study. *Curr Med Res Opin* **2007**; 23:2961–70.
  156. Orzeck EA, Shi N, Blumentals WA. Oseltamivir and the risk of influenza-related complications and hospitalizations in patients with diabetes. *Clin Ther* **2007**; 29:2246–55.
  157. Cooper NJ, Sutton AJ, Abrams KR, Wailoo A, Turner D, Nicholson

- KG. Effectiveness of neuraminidase inhibitors in treatment and prevention of influenza A and B: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ* **2003**;326:1235.
158. Carrat F, Vergu E, Ferguson NM, et al. Time lines of infection and disease in human influenza: a review of volunteer challenge studies. *Am J Epidemiol* **2008**;167:775–85.
  159. Hayden FG, Treanor JJ, Fritz RS, et al. Use of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in experimental human influenza: randomized controlled trials for prevention and treatment. *JAMA* **1999**;282:1240–6.
  160. Treanor JJ, Hayden FG, Vrooman PS, et al. Efficacy and safety of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in treating acute influenza: a randomized controlled trial. US Oral Neuraminidase Study Group. *JAMA* **2000**;283:1016–24.
  161. Aoki FY, Macleod MD, Paggiaro P, et al. Early administration of oral oseltamivir increases the benefits of influenza treatment. *J Antimicrob Chemother* **2003**;51:123–9.
  162. Hayden FG, Osterhaus AD, Treanor JJ, et al. Efficacy and safety of the neuraminidase inhibitor zanamivir in the treatment of influenza-zavirus infections. GG167 Influenza Study Group. *N Engl J Med* **1997**;337:874–80.
  163. McGeer A, Green KA, Plevneshi A, et al. Antiviral therapy and outcomes of influenza requiring hospitalization in Ontario, Canada. *Clin Infect Dis* **2007**;45:1568–75.
  164. Whitley RJ, Hayden FG, Reisinger KS, et al. Oral oseltamivir treatment of influenza in children. *Pediatr Infect Dis J* **2001**;20:127–33.
  165. Johnston SL, Ferrero F, Garcia ML, Dutkowski R. Oral oseltamivir improves pulmonary function and reduces exacerbation frequency for influenza-infected children with asthma. *Pediatr Infect Dis J* **2005**;24:225–32.
  166. Barr CE, Schulman K, Iacuzio D, Bradley JS. Effect of oseltamivir on the risk of pneumonia and use of health care services in children with clinically diagnosed influenza. *Curr Med Res Opin* **2007**;23:523–31.
  167. Hedrick JA, Barzilai A, Behre U, et al. Zanamivir for treatment of symptomatic influenza A and B infection in children five to twelve years of age: a randomized controlled trial. *Pediatr Infect Dis J* **2000**;19:410–7.
  168. Randomised trial of efficacy and safety of inhaled zanamivir in treatment of influenza A and B virus infections. The MIST (Management of Influenza in the Southern Hemisphere Trialists) Study Group. *Lancet* **1998**;352:1877–81.
  169. Makela MJ, Pauksens K, Rostila T, et al. Clinical efficacy and safety of the orally inhaled neuraminidase inhibitor zanamivir in the treatment of influenza: a randomized, double-blind, placebo-controlled European study. *J Infect* **2000**;40:42–8.
  170. Monto AS, Fleming DM, Henry D, et al. Efficacy and safety of the neuraminidase inhibitor zanamivir in the treatment of influenza A and B virus infections. *J Infect Dis* **1999**;180:254–61.
  171. Sugaya N, Tamura D, Yamazaki M, et al. Comparison of the clinical effectiveness of oseltamivir and zanamivir against influenza virus infection in children. *Clin Infect Dis* **2008**;47:339–45.
  172. Kiso M, Mitamura K, Sakai-Tagawa Y, et al. Resistant influenza A viruses in children treated with oseltamivir: descriptive study. *Lancet* **2004**;364:759–65.
  173. Stephenson I, Democratis J, Lackenby A, et al. Neuraminidase inhibitor resistance after oseltamivir treatment of acute influenza A and B in children. *Clin Infect Dis* **2009** [Epub ahead of print].
  174. Baz M, Abed Y, McDonald J, Boivin G. Characterization of multidrug-resistant influenza A/H3N2 viruses shed during 1 year by an immunocompromised child. *Clin Infect Dis* **2006**;43:1555–61.
  175. Ison MG, Gubareva LV, Atmar RL, Treanor J, Hayden FG. Recovery of drug-resistant influenza virus from immunocompromised patients: a case series. *J Infect Dis* **2006**;193:760–4.
  176. Hatakeyama S, Sugaya N, Ito M, et al. Emergence of influenza B viruses with reduced sensitivity to neuraminidase inhibitors. *JAMA* **2007**;297:1435–42.
  177. van der Vries E, van den Berg B, Schutten M. Fatal oseltamivir-resistant influenza virus infection. *N Engl J Med* **2008**;359:1074–6.
  178. Roche. Oseltamivir [package insert]. Nutley, NJ: Roche, **2008**. Available at: <http://www.rocheusa.com/products/tamiflu/pi.pdf>.
  179. US Food and Drug Administration. FDA Pediatric Advisory Committee meeting on adverse event reports, focusing on neuropsychiatric and behavioral events, for Tamiflu (oseltamivir) [FDA transcript]. **2007**.
  180. Schnirring L. Japanese study finds no behavioral effects from Tamiflu. **2008**. Available at: <http://www.cidrap.umn.edu/cidrap/content/influenza/panflu/news/jul1108tamiflu-br.html>. Accessed 21 November 2008.
  181. McGeer AJ, Lee W, Loeb M, et al. Adverse effects of amantadine and oseltamivir used during respiratory outbreaks in a center for developmentally disabled adults. *Infect Control Hosp Epidemiol* **2004**;25:955–61.
  182. GSK. Zanamivir [package insert]. Philadelphia: GSK, **2008**. Available at: [http://us.gsk.com/products/assets/us\\_relenza.pdf](http://us.gsk.com/products/assets/us_relenza.pdf).
  183. Monto AS, Fleming DM, Henry D, et al. Efficacy and safety of the neuraminidase inhibitor zanamivir in the treatment of influenza A and B virus infections. *J Infect Dis* **1999**;180:254–61.
  184. Moscona A. Neuraminidase inhibitors for influenza. *N Engl J Med* **2005**;353:1363–73.
  185. Williamson JC, Pegram PS. Respiratory distress associated with zanamivir. *N Engl J Med* **2000**;342:661–2.
  186. Murphy KR, Elvindson A, Pauksens K, Stein WJ. Efficacy and safety of inhaled zanamivir for the treatment of influenza in patients with asthma or chronic obstructive pulmonary disease: a double-blind, randomised, placebo-controlled, multicentre study. *Clin Drug Investig* **2000**;20:337–49.
  187. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* **2007**;44(Suppl 2):S27–72.
  188. Hayden FG, Pavia AT. Antiviral management of seasonal and pandemic influenza. *J Infect Dis* **2006**;194(Suppl 2):S119–26.
  189. Oseltamivir, amantadine (review) and zanamivir for the prophylaxis of influenza. London: National Institute for Health and Clinical Excellence, **2008**.
  190. Hayden FG, Belshe RB, Clover RD, Hay AJ, Oakes MG, Soo W. Emergence and apparent transmission of rimantadine-resistant influenza A virus in families. *N Engl J Med* **1989**;321:1696–702.
  191. Hayden FG, Gubareva LV, Monto AS, et al. Inhaled zanamivir for the prevention of influenza in families. Zanamivir Family Study Group. *N Engl J Med* **2000**;343:1282–9.
  192. Monto AS, Pichichero ME, Blanckenberg SJ, et al. Zanamivir prophylaxis: an effective strategy for the prevention of influenza types A and B within households. *J Infect Dis* **2002**;186:1582–8.
  193. Hayden FG, Belshe R, Villanueva C, et al. Management of influenza in households: a prospective, randomized comparison of oseltamivir treatment with or without postexposure prophylaxis. *J Infect Dis* **2004**;189:440–9.
  194. Welliver R, Monto AS, Carewicz O, et al. Effectiveness of oseltamivir in preventing influenza in household contacts: a randomized controlled trial. *JAMA* **2001**;285:748–54.
  195. Rubin MS, Nivin B, Ackelsberg J. Effect of timing of amantadine chemoprophylaxis on severity of outbreaks of influenza A in adult long-term care facilities. *Clin Infect Dis* **2008**;47:47–52.
  196. Peters PH Jr, Gravenstein S, Norwood P, et al. Long-term use of oseltamivir for the prophylaxis of influenza in a vaccinated frail older population. *J Am Geriatr Soc* **2001**;49:1025–31.
  197. Monto AS, Rothhoff J, Teich E, et al. Detection and control of influenza outbreaks in well-vaccinated nursing home populations. *Clin Infect Dis* **2004**;39:459–64.
  198. Gravenstein S, Drinka P, Osterweil D, et al. Inhaled zanamivir versus rimantadine for the control of influenza in a highly vaccinated long-term care population. *J Am Med Dir Assoc* **2005**;6:359–66.

199. Chemaly RF, Ghosh S, Bodey GP, et al. Respiratory viral infections in adults with hematologic malignancies and human stem cell transplantation recipients: a retrospective study at a major cancer center. *Medicine (Baltimore)* **2006**; 85:278–87.
200. Vu D, Peck AJ, Nichols WG, et al. Safety and tolerability of oseltamivir prophylaxis in hematopoietic stem cell transplant recipients: a retrospective case-control study. *Clin Infect Dis* **2007**; 45:187–93.
201. Gross PA, Hermogenes AW, Sacks HS, Lau J, Levandowski RA. The efficacy of influenza vaccine in elderly persons: a meta-analysis and review of the literature. *Ann Intern Med* **1995**; 123:518–27.
202. Nichol KL, Margolis KL, Wouremna J, von Sternberg T. Effectiveness of influenza vaccine in the elderly. *Gerontology* **1996**; 42:274–9.
203. Tasker SA, Treanor JJ, Paxton WB, Wallace MR. Efficacy of influenza vaccination in HIV-infected persons: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* **1999**; 131:430–3.
204. Yamanaka H, Teruya K, Tanaka M, et al. Efficacy and immunologic responses to influenza vaccine in HIV-1-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* **2005**; 39:167–73.
205. Kroon FP, van Dissel JT, de Jong JC, Zwinderman K, van Furth R. Antibody response after influenza vaccination in HIV-infected individuals: a consecutive 3-year study. *Vaccine* **2000**; 18:3040–9.
206. Smith PW, Bennett G, Bradley S, et al. SHEA/APIC guideline: infection prevention and control in the long-term care facility, July 2008. *Infect Control Hosp Epidemiol* **2008**; 29:785–814.
207. Bradley SF. Prevention of influenza in long-term-care facilities. Long-Term-Care Committee of the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Infect Control Hosp Epidemiol* **1999**; 20:629–37.
208. Sneller VP, Izurieta H, Bridges CB, et al. Prevention and control of vaccine-preventable diseases in long-term care facilities. *J Am Med Dir Assoc* **2000**; S1–37.
209. Drinka PJ, Krause P, Nest L, Goodman BM, Gravenstein S. Risk of acquiring influenza A in a nursing home from a culture-positive roommate. *Infect Control Hosp Epidemiol* **2003**; 24:872–4.
210. Bridges CB, Kuehnert MJ, Hall CB. Transmission of influenza: implications for control in health care settings. *Clin Infect Dis* **2003**; 37:1094–101.
211. Gomolin IH, Leib HB, Arden NH, Sherman FT. Control of influenza outbreaks in the nursing home: guidelines for diagnosis and management. *J Am Geriatr Soc* **1995**; 43:71–4.
212. Siegel J, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L; the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. 2007 Guideline for isolation precautions: preventing transmission of infectious agents in healthcare settings. **2007**. Available at: <http://www.cdc.gov/ncidod/dhqp/pdf/guidelines/isolation2007.pdf>. Accessed 4 March 2009.
213. Zadeh MM, Buxton Bridges C, Thompson WW, Arden NH, Fukuda K. Influenza outbreak detection and control measures in nursing homes in the United States. *J Am Geriatr Soc* **2000**; 48:1310–5.
214. Bridges CB, Harper S. The full-court press for influenza prevention in elderly persons. *Clin Infect Dis* **2004**; 39:465–7.
215. Drinka PJ, Gravenstein S, Krause P, et al. Non-influenza respiratory viruses may overlap and obscure influenza activity. *J Am Geriatr Soc* **1999**; 47:1087–93.
216. Ellis SE, Coffey CS, Mitchel EF Jr, Dittus RS, Griffin MR. Influenza- and respiratory syncytial virus-associated morbidity and mortality in the nursing home population. *J Am Geriatr Soc* **2003**; 51:761–7.
217. Lee C, Loeb M, Phillips A, et al. Zanamivir use during transmission of amantadine-resistant influenza A in a nursing home. *Infect Control Hosp Epidemiol* **2000**; 21:700–4.
218. Parker R, Loewen N, Skowronski D. Experience with oseltamivir in the control of a nursing home influenza B outbreak. *Can Commun Dis Rep* **2001**; 27:37–40.
219. Schilling M, Povinelli L, Krause P, et al. Efficacy of zanamivir for chemoprophylaxis of nursing home influenza outbreaks. *Vaccine* **1998**; 16:1771–4.
220. van der Sande MA, Ruijs WL, Meijer A, Cools HJ, van der Plas SM. Use of oseltamivir in Dutch nursing homes during the 2004–2005 influenza season. *Vaccine* **2006**; 24:6664–9.
221. Cohen NJ, Morita JY, Plate DK, et al. Control of an outbreak due to an adamantane-resistant strain of influenza A (H3N2) in a chronic care facility. *Infection* **2008**; 36:458–62.
222. Monto AS, Ohmit SE, Hornbuckle K, Pearce CL. Safety and efficacy of long-term use of rimantadine for prophylaxis of type A influenza in nursing homes. *Antimicrob Agents Chemother* **1995**; 39:2224–8.
223. Ong AK, Hayden FG. John F. Enders lecture 2006: antivirals for influenza. *J Infect Dis* **2007**; 196:181–90.
224. Whitley RJ, Monto AS. Prevention and treatment of influenza in high-risk groups: children, pregnant women, immunocompromised hosts, and nursing home residents. *J Infect Dis* **2006**; 194(Suppl 2):S133–8.
225. Risebrough NA, Bowles SK, Simor AE, McGeer A, Oh PI. Economic evaluation of oseltamivir phosphate for postexposure prophylaxis of influenza in long-term care facilities. *J Am Geriatr Soc* **2005**; 53:444–51.
226. Carman WF, Elder AG, Wallace LA, et al. Effects of influenza vaccination of health-care workers on mortality of elderly people in long-term care: a randomised controlled trial. *Lancet* **2000**; 355:93–7.
227. Potter J, Stott DJ, Roberts MA, et al. Influenza vaccination of health care workers in long-term-care hospitals reduces the mortality of elderly patients. *J Infect Dis* **1997**; 175:1–6.
228. Pachucki CT, Pappas SA, Fuller GF, Krause SL, Lentino JR, Schaaff DM. Influenza A among hospital personnel and patients: implications for recognition, prevention, and control. *Arch Intern Med* **1989**; 149:77–80.
229. Drinka PJ, Gravenstein S, Schilling M, Krause P, Miller BA, Shult P. Duration of antiviral prophylaxis during nursing home outbreaks of influenza A: a comparison of 2 protocols. *Arch Intern Med* **1998**; 158:2155–9.