



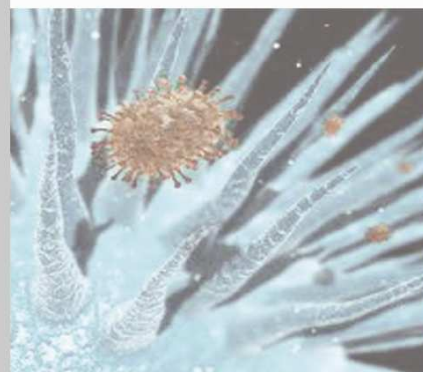
Ministerio de
Salud

Gobierno de Chile

Guía de Práctica Clínica

Diagnóstico y Manejo Clínico de casos de Influenza

Ministerio de Salud 2012



Ministerio de Salud. Guía para el Diagnóstico y Manejo Clínico de casos de Influenza. Minsal, 2012.
Todos los derechos reservados. Este material puede ser reproducido total o parcialmente para fines de
diseminación y capacitación.

ISBN:

Esta Guía está disponible en www.minsal.cl, Plan de Invierno: <http://ow.ly/93Tuu>

Dpto. Enfermedades Transmisibles <http://ow.ly/93TcM>

Versión 4.2

1ª Edición : Febrero 2012



INDICE

| | |
|--|----|
| En la Versión 4.2 de esta guía:..... | 4 |
| GRADACIÓN DE LA EVIDENCIA..... | 4 |
| RECOMENDACIONES CLAVES..... | 6 |
| ALGORITMO DE ATENCIÓN DE CASOS CLÍNICOS DE INFLUENZA..... | 7 |
| 1. INTRODUCCIÓN..... | 9 |
| Antecedentes..... | 10 |
| 2. ALCANCE..... | 11 |
| 3. DECLARACIÓN DE INTENCIÓN..... | 12 |
| 4. OBJETIVOS..... | 13 |
| 5. RECOMENDACIONES..... | 14 |
| 5.1 DIAGNÓSTICO:..... | 14 |
| 5.2 MANEJO CLINICO..... | 14 |
| I. Medidas Generales para Adultos Y Niños..... | 15 |
| II. Manejo en Adultos (15 Años o Más)..... | 15 |
| III. Manejo Clínico en Niños (menores de 15 años)..... | 17 |
| IV. INDICACIONES EN ADULTOS Y NIÑOS HOSPITALIZADOS..... | 19 |
| V. MANEJO DE CONTACTOS..... | 20 |
| 6. DESARROLLO DE LA GUÍA..... | 22 |
| 6.1 GRUPO DE TRABAJO..... | 22 |
| 6.2 DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS..... | 24 |
| 6.3 REVISIÓN DE LA LITERATURA..... | 24 |
| 6.4 VIGENCIA Y ACTUALIZACIÓN DE LA GUÍA..... | 24 |
| 7. AGRADECIMIENTOS..... | 25 |
| ANEXO 1. NOTIFICACIÓN DE CASOS..... | 26 |
| ANEXO 2. ANTIVIRALES DISPONIBLES PARA TRATAMIENTO Y QUIMIOPROFILAXIS DE INFLUENZA..... | 27 |
| 8. BIBLIOGRAFIA..... | 29 |

En la Versión 4.2 de esta guía:

- La versión 4.2 de esta guía se basa en la anterior versión de mayo del año 2011 (4.1). Se mantienen las recomendaciones incorporadas en esa versión en cuanto al uso de terapia antiviral para Influenza A(H1N1), estacional A(H3N2) e Influenza B, tratamiento antiviral para niños menores de 2 años, quimioprofilaxis en embarazadas e inmunodeprimidos contactos de casos, como también en personal de salud contactos sin vacunación anti-Influenza
- La versión actual presenta un nuevo formato, incorpora resumen con Recomendaciones claves e incluye la situación epidemiológica actualizada.

GRADACIÓN DE LA EVIDENCIA

Esta guía utiliza el sistema GRADE^{1 2 3 4}. Esta clasificación de las recomendaciones y la evidencia incluye el balance entre las consecuencias deseables y no deseables de las opciones alternativas. El sistema GRADE permite llevar, de manera más simple y precisa, las recomendaciones a la práctica diaria del proveedor de salud. A continuación se definen los 2 tipos de recomendaciones y sus implicancias y las 3 categorías de evidencia el sistema.

RECOMENDACIONES E IMPLICANCIAS

Fuertes

Beneficios superan riesgos y costos (o viceversa)

Aplicables a la mayoría de los pacientes sin reservas.

Débiles

Beneficios en estrecho equilibrio con riesgos y costos, o bien inciertos.

Cualquier alternativa puede ser igualmente razonable.

Decisión en cada caso individual según otros criterios (acceso, preferencias, costo).

CALIDAD DE LA EVIDENCIA

Alta

Ensayos clínicos aleatorizados sin fallas de diseño o evidencia muy fuerte de estudios observacionales.

Media

Ensayos clínicos aleatorizados con limitaciones importantes o evidencia consistente de estudios observacionales.

Baja

Estudios observacionales (cohortes, caso-control, series temporales, antes-después, o series de casos).



En general las recomendaciones fuertes surgen de evidencia de alta calidad metodológica reflejando de manera clara que los beneficios superan a los riesgos y costos. Indican que existe suficiente evidencia para aconsejar (o desaconsejar) el uso de la intervención diagnóstica o terapéutica en cuestión. Por otro lado las recomendaciones débiles provienen de evidencia de regular o baja calidad (estudios observacionales, series de casos, etc.) no reflejan la suficiente prueba de eficacia, indicando la necesidad de utilizar otros criterios para tomar decisiones como los costos, riesgos, disponibilidad, o preferencias de los pacientes.

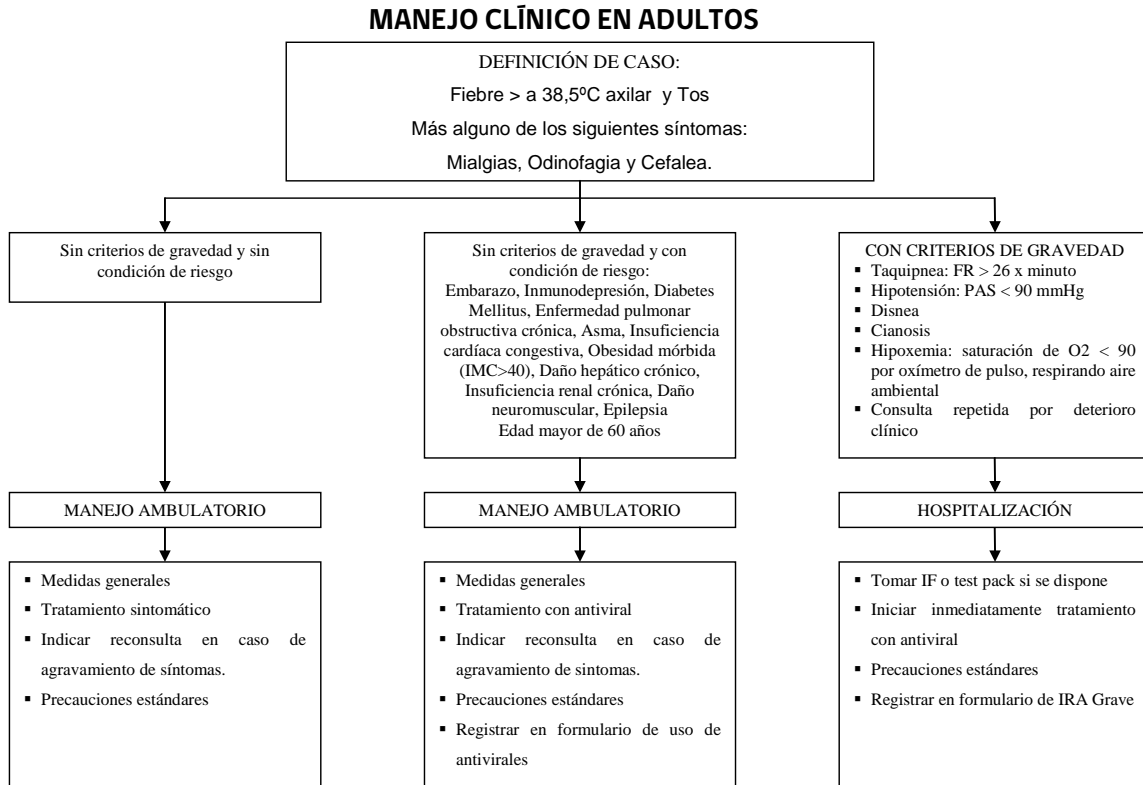
En síntesis, una recomendación fuerte es equivalente a una sugerencia de: "hágalo siempre" (o no lo haga nunca) y una recomendación débil a: "puede realizarlo, pero tome en cuenta otros factores antes de la decisión"

RECOMENDACIONES CLAVES

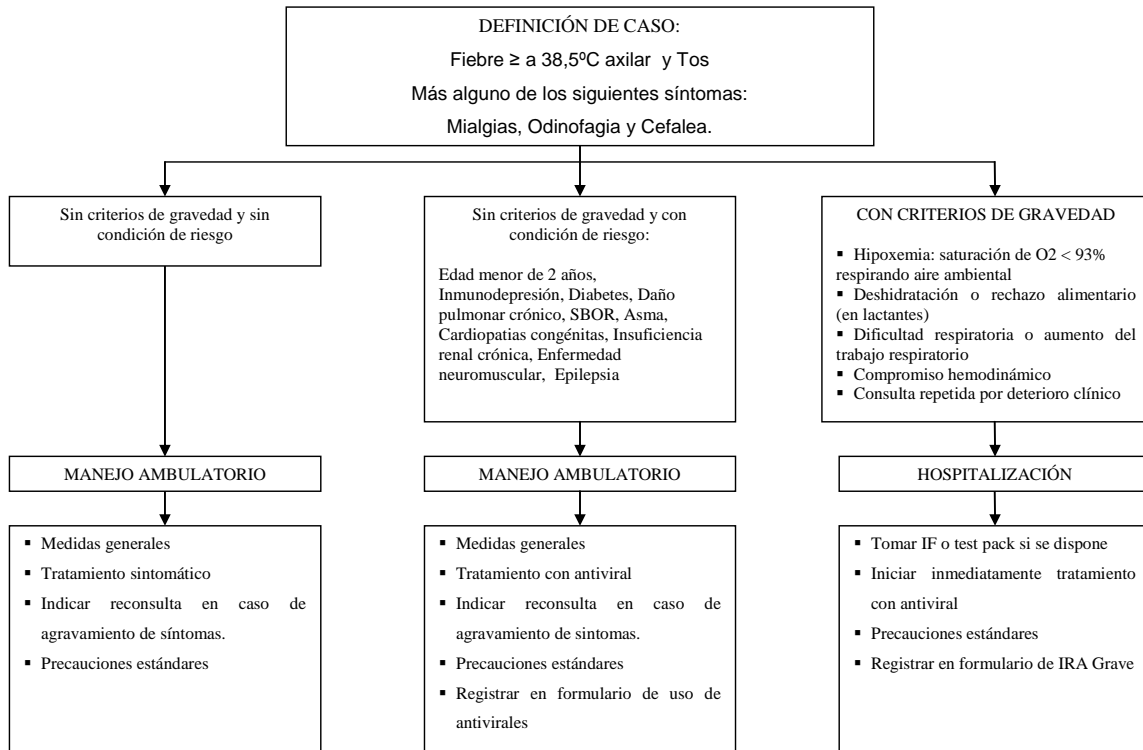
| Recomendación | Grado de Recomendación | Calidad de la Evidencia |
|--|------------------------|-------------------------|
| Adultos y Niños con factores de riesgo para enfermedad respiratoria aguda grave cuyo cuadro clínico corresponda a un caso sospechoso o confirmado de influenza deben recibir tratamiento antiviral antes de 48 hrs desde la aparición de los síntomas ^{5 6 7 35 38 42} . | Fuerte | Media |
| En los casos de Influenza en Adultos y Niños con criterios de gravedad o factores de riesgo debe considerarse la Hospitalización ⁷ . | Fuerte | Baja |
| Niños o Adultos hospitalizado por IRA grave por Influenza debe recibir tratamiento antiviral lo antes posible ^{5 6 8} . | Fuerte | Media |
| Prevenir infecciones asociadas a la atención mediante higiene de manos, protección facial y uso de delantal, mascarilla de tipo quirúrgico en caso de traslado el paciente ⁹ , preferir el aislamiento de pacientes en pieza individual o mantener la separación de al menos un metro entre pacientes en las salas de atención. | Fuerte | Media |
| La Quimioprofilaxis debe ser administrada en contactos cercanos que presenten las condiciones de riesgo ^{8 10 11 12 13 14 15 16} . | Fuerte | Alta |
| La Quimioprofilaxis con Oseltamivir en menores de tres meses no está recomendada, salvo situación crítica ^{7 17} . | Débil | Media |
| Los pacientes ambulatorios deben recibir educación en síntomas de gravedad para consultar precozmente ante agravamiento del cuadro clínico ⁷ . | Fuerte | Baja |
| La duración del tratamiento antiviral de rutina debe extenderse por 5 días ⁷ . | Fuerte | Alta |
| La duración de la Quimioprofilaxis de rutina debe extenderse por 10 días ⁷ . | Fuerte | Alta |
| Los niños entre 2 y 5 años con Influenza y sin comorbilidad manejados ambulatoriamente deben tener indicación de antiviral de acuerdo a la evaluación clínica y seguimiento de cada caso ⁷ . | Débil | Media |
| Oseltamivir puede emplearse para el tratamiento antiviral en embarazadas ^{7 17 36} . | Fuerte | Media |
| En pacientes sin contraindicaciones al Zanamivir, puede utilizarse como alternativa cuando el Oseltamivir está contraindicado en casos con antecedentes de hipersensibilidad a Oseltamivir ⁷ . | Fuerte | Alta |
| Zanamivir está contraindicado en personas con Hiperreactividad bronquial, Asma Enfermedad bronquial obstructiva crónica y en niños menores de 7 años para el tratamiento y menores de 5 años para la quimioprofilaxis ³⁷ . | Fuerte | Alta |



ALGORITMO DE ATENCIÓN DE CASOS CLÍNICOS DE INFLUENZA



MANEJO CLÍNICO EN NIÑOS



1. INTRODUCCIÓN

La influenza es una enfermedad respiratoria contagiosa provocada por los virus de la influenza A y B. Puede causar casos leves que requerirán manejo general de los síntomas; o un cuadro grave que en ocasiones puede llevar a la muerte. Algunas personas, ya sea en los extremos de la vida o quienes padezcan ciertas afecciones crónicas, tienen mayor riesgo de sufrir complicaciones graves.

El período de incubación puede ser entre 1 a 4 días desde el contacto¹⁷. Iniciando síntomas inespecíficos, comunes a varias otras enfermedades del invierno, de manera brusca destacando: fiebre de 38-40°C con un peak a las 24 horas, y una duración entre 1 y 5 días, tos, mialgias, odinofagia y cefalea^{18 19 20 21}.

La principal forma de transmisión es de persona a persona, a través de gotitas que quedan suspendidas en el aire después de que un paciente con influenza tose o estornuda ("contagio por gotitas"). También es posible adquirir la infección cuando se tocan objetos contaminados con gotitas provenientes de un paciente infectado y se llevan a la boca o nariz sin lavarse previamente las manos. Evitar estas vías de contagio son puntos importantes para prevenir el contagio. Junto con esto, la mejor manera de evitar contraer esta enfermedad y en especial las complicaciones graves, es la vacunación.

La inmunización de grupos específicos contra la influenza permite prevenir mortalidad y morbilidad grave, en subgrupos de la población (definidos por condiciones biomédicas que se asocian a mayor riesgo de muerte y complicaciones causadas o secundarias a infección por el virus influenza) y, a la vez, preservar la integridad de los servicios asistenciales. La vacunación anti-influenza del año 2012 se ajusta a las recomendaciones de la OMS para el hemisferio sur. La vacuna a utilizar en esta estrategia estará compuesta de los virus, A/California/7/2009 (H1N1), A/Perth/16/2009 (H3N2), B/Brisbane/60/2008, o sus equivalentes²².

La Organización Mundial de la Salud, declaró que el mundo se encuentra en el período post-pandémico. Se espera que el virus de la influenza A (H1N1) 2009 se comporte, en adelante, como un virus estacional, que continuará circulando en los próximos años¹⁹. Ante este escenario, y el riesgo constante de circulación de nuevos virus con alto riesgo pandémico, la OPS/OMS reitera que siguen vigentes las recomendaciones formuladas en el Protocolo Genérico para la Vigilancia de la influenza OPS-CDC, y debe mantener la alerta y prepararse para mitigar el impacto de una eventual nueva pandemia²³.

Antecedentes

Las enfermedades del sistema respiratorio ocupan el tercer lugar como causa de muerte en los últimos diez años en Chile, luego de las enfermedades cardiovasculares y los cánceres. La Mortalidad llega a tasas de 52,77 por 100.000 habitantes (2009). Dentro de este grupo se encuentran las defunciones por Influenza y Neumonía (CIE X: J09-J18). Este grupo específico presenta tasas de mortalidad que se han mantenido estables los últimos años, cercanas a 20 por 100.000 habitantes, ocupando el primer lugar entre los diagnósticos específicos de enfermedades respiratorias, causando cerca de 3.600 muertes en el año 2009 (último año disponible) ²⁴.

El brote pandémico de Influenza del año 2009, permitió identificar factores de riesgo para presentar enfermedad grave y morir por esta causa. Las Infecciones Respiratorias Agudas Grave (IRAG) por influenza se observaron principalmente en los grupos de edades extremas de la vida. La tasa de hospitalización fue 6 veces mayor en el adulto mayor de 60 años comparado con la población general, seguido por la de los niños menores de 5 años con una tasa 3 veces mayor que la general. Se identificó además como factor de riesgo la presencia de co-morbilidad (especialmente en el grupo de 15 a 50 años) y el embarazo ^{25 26 27}.

En el año 2011 de los 868 casos notificados de IRAG positivas a algún virus respiratorio, un 31% (232 casos) correspondieron a influenza A (23% A(H1N1)2009, 4% a A(H3N2) y 4% A sin subtipificar). En el 46% presentó antecedente de enfermedad de base y un 29% ingresó a una Unidad de Cuidados Intensivos. Tan sólo el 53% de los pacientes con IRAG por influenza habría recibido tratamiento antiviral ²⁸.

Junto con la vacunación y la adecuada organización de los prestadores de salud, la vigilancia epidemiológica de la Enfermedad Tipo Influenza (ETI) es una de las estrategias centrales del enfrentamiento de la Influenza. Su fin es obtener información para la toma de decisiones, preparar a establecimientos y a las redes con antelación. Esta actividad se realiza mediante establecimientos centinela ambulatorios para la vigilancia de la Enfermedad Tipo Influenza (ETI) y en hospitales para la circulación de los virus respiratorios; el monitoreo de las consultas de urgencia por síndromes respiratorios, de las hospitalizaciones por infección respiratoria aguda grave y de las defunciones de causa respiratoria.

2. ALCANCE

La versión 4.2 de esta guía está dirigida a profesionales de la salud que se desempeñan en establecimientos de atención primaria, urgencias, nivel secundario ambulatorio y de atención cerrada.

Este documento cubre las recomendaciones de quimioprofilaxis y tratamiento antiviral de la Influenza para pacientes que requieran hospitalización y aquellos que consultan de manera ambulatoria.

Estas recomendaciones deben ser aplicadas en la atención secundaria en todo momento del año. En la atención primaria se recomienda ser empleadas cuando la Autoridad Central (MINSAL) o la Autoridad Sanitaria Regional (SEREMI) definan el inicio del plan de invierno o indique que ha comenzado un período de incremento de circulación viral²⁹

3. DECLARACIÓN DE INTENCIÓN

Estas guías clínicas son recomendaciones para optimizar el manejo de los pacientes y no reemplazan al adecuado juicio médico basado en la información clínica de cada caso. El consejo de un clínico especialista debe ser tomado en cuenta en casos complejos.

El documento actual es susceptible de ser actualizado durante la temporada, debido al carácter dinámico y cambiante que la influenza puede presentar durante el período invernal. Estas posibles actualizaciones estarán sujetas a su vez a cambio conforme al avance del conocimiento científico, las tecnologías disponibles en cada contexto en particular, y según evolucionan los patrones de atención.

Es importante notar que la adherencia a las recomendaciones de la guía no asegura un desenlace exitoso en cada paciente. No obstante lo anterior, se sugiere que las desviaciones significativas de las recomendaciones de esta guía o de cualquier protocolo local derivado de ella sean debidamente fundadas en los registros del paciente.

4. OBJETIVOS

- a) Entregar lineamientos para sospecha diagnóstica y para el diagnóstico de la infección por virus influenza.
- b) Establecer guías generales de tratamiento antiviral de la Influenza enfocada en los grupos de mayor riesgo de complicaciones
- c) Contribuir al desarrollo de un modelo de atención de la enfermedad que permita el mejor uso de los recursos disponibles
- d) Favorecer la prevención de la Influenza mediante recomendaciones de medidas generales y quimioprofilaxis en grupos de riesgo

5. RECOMENDACIONES

5.1 DIAGNÓSTICO:

La sospecha diagnóstica se establece en toda persona que consulta por Enfermedad Respiratoria Tipo Influenza (ETI) con aparición brusca de los siguientes síntomas y signos^{30 31 32} :

- Fiebre \geq a 38,5°C axilar y
- Tos

Asociado a uno o más de los siguientes síntomas:

- Mialgias
- Odinofagia
- Cefalea.

Y contacto con caso ETI en período de circulación viral alta

En toda Persona que se hospitaliza por infección respiratoria aguda grave (IRAG) o neumonía sin causa etiológica conocida se debe sospechar de la Influenza como diagnóstico³⁰.

La Confirmación etiológica se efectúa mediante la realización de Inmunofluorescencia (IF)³⁰. Debe tomarse en cuenta que una IF negativa NO descarta influenza en especial en períodos de alta circulación del virus⁷.

Todo paciente debe ser evaluado de manera completa por el médico, con el fin de descartar otras causas infecciosas frecuentes con síntomas similares a la influenza. En las edades extremas (adultos mayores y lactantes) se debe tener en cuenta la posibilidad de una Neumonía Bacteriana como causa concomitante a la influenza o como una alternativa diagnóstica.

Las IRAG son patologías que se incluyen en la vigilancia universal y en 6 hospitales se realiza de forma intensificada. Por su parte la Influenza está incorporada en la modalidad de Vigilancia de centros centinela. Todo caso fallecido en que se sospeche o se confirme Influenza debe ser notificado según el Decreto 158, las circulares correspondientes a la vigilancia de influenza y de IRAG, mediante el formulario correspondiente^{30 33 34}(Anexo 1).

5.2 MANEJO CLINICO

El manejo de los pacientes con Influenza se basa en las medidas generales aplicadas a todo paciente que lo requiera y un tratamiento específico con antivirales de manera ambulatoria para adultos y niños con antecedentes que aumenten el riesgo de enfermedad respiratoria aguda

grave. A su vez el tratamiento con antivirales se recomienda a todo paciente hospitalizado por ETI o por influenza.

I. Medidas Generales para Adultos Y Niños

- Lavado frecuente de manos y medidas de higiene general.
- Cubrir la boca y nariz con pañuelo desechable al toser
- Hidratación adecuada
- Antipiréticos para el manejo de la fiebre,
 - El ácido acetilsalicílico está contraindicado en menores de 15 años.
- Reposo domiciliario según criterio médico
- Educar para consultar precozmente ante agravamiento de síntomas (ver criterios de gravedad en Manejo de Adultos y Niños)

II. Manejo en Adultos (15 Años o Más)

Junto a las medidas generales los adultos deben ser abordados según las recomendaciones que se establecen a continuación:

a) Tratamiento antiviral

Se recomienda el tratamiento antiviral a aquellos pacientes adultos que presenten alguna condición de riesgo para enfermedad respiratoria aguda grave (Cuadro N°1), y cuyo cuadro clínico corresponda a un caso sospechoso o confirmado de influenza^{5 6 7 35}. Se recomienda iniciar su administración antes de 48 hrs desde la aparición de los síntomas para lograr la disminución de su duración. El efecto se ha demostrado mínimo si es más tardío, pero él es tanto mayor cuanto mas precoz es su inicio⁴². A su vez todo adulto hospitalizado por IRA grave por Influenza o ETI debe recibir tratamiento antiviral lo antes posible^{8 65}.

| Cuadro N°1 | |
|--|---|
| Condiciones de riesgo para enfermedad respiratoria aguda grave en el Adulto | |
| <ul style="list-style-type: none"> ▪ Embarazo ▪ Inmunodepresión ▪ Diabetes Mellitus ▪ Enfermedad pulmonar obstructiva crónica ▪ Asma ▪ Insuficiencia cardíaca congestiva | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Obesidad mórbida (IMC>40) ▪ Daño hepático crónico ▪ Insuficiencia renal crónica ▪ Daño neuromuscular ▪ Epilepsia ▪ Edad mayor de 60 años |

- Oseltamivir: Es el tratamiento de elección en pacientes con condición(es) de riesgo para enfermedad respiratoria aguda grave.

Dosificación: 75 mg. cada 12 horas por 5 días*

* Requiere ajustar las dosis en pacientes con insuficiencia renal y en pacientes en hemodiálisis³⁶

Contraindicaciones: Reacciones de hipersensibilidad conocida al Oseltamivir

- Zanamivir: Es una alternativa para el tratamiento en adultos que presenten intolerancia a oseltamivir. Se encuentra disponible en la presentación en inhalatorio.

Dosificación: 2 inhalaciones cada 12 hrs. por 5 días (5 mg c/12hrs x 5 días)³⁷.

Contraindicaciones: Por ser un medicamento inhalatorio, el efecto adverso más reportado es el broncoespasmo, por lo tanto NO debe ser usado en personas con:

- Hiperreactividad bronquial
- Asma
- Enfermedad bronquial obstructiva crónica

b) Hospitalización

Criterios de Gravedad

Se debe indicar hospitalización a todo paciente adulto que cumpla con la definición de caso sospechoso o confirmado y que presenta alguno de los siguientes criterios de gravedad:

- Taquipnea: FR > 26 x minuto
- Hipotensión: PAS < 90 mmHg
- Disnea
- Cianosis
- Hipoxemia: saturación de O₂ < 90 por oxímetro de pulso, respirando aire ambiental
- Consulta repetida por deterioro clínico



III. Manejo Clínico en Niños (menores de 15 años)

Junto a las medidas generales los niños deben ser abordados según las recomendaciones que se establecen a continuación:

a) Tratamiento antiviral

Se recomienda la indicación de tratamiento antiviral a aquellos niños que presenten alguna condición de riesgo para enfermedad respiratoria aguda grave (Cuadro N°2), y cuyo cuadro clínico corresponda a la definición de caso sospechoso o confirmado de influenza^{5 6 7 35 38}. Se recomienda iniciar su administración antes de 48 hrs desde la aparición de los síntomas para lograr la disminución de su duración. El efecto se ha demostrado mínimo si es más tardío, pero él es tanto mayor cuanto mas precoz es su inicio⁴². A su vez todo niño hospitalizado por IRAG por Influenza o ETI debe recibir tratamiento antiviral lo antes posible⁸⁶⁵.

Cuadro N°2

Condiciones de riesgo para enfermedad respiratoria aguda grave en niños

- Edad menor de 2 años *
- Inmunodepresión
- Diabetes
- Daño pulmonar crónico
- SBOR
- Asma
- Cardiopatías congénitas
- Insuficiencia renal crónica
- Enfermedad neuromuscular
- Epilepsia

*En niño o niña entre 2 y 5 años sin comorbilidad manejado ambulatoriamente, la indicación de antiviral deberá realizarse de acuerdo a la evaluación clínica y seguimiento de cada caso.

- Oseltamivir: Es el tratamiento de elección en los niños que lo requieren, la dosificación debe ser ajustada según peso (Tabla 1 y 2).

Contraindicaciones: Está contraindicado cuando existen antecedentes de Hipersensibilidad al oseltamivir.

TABLA 1. Dosificación de oseltamivir para tratamiento en niños

| Peso paciente | Dosificación oseltamivir Vía oral | Duración de tratamiento |
|---------------|--------------------------------------|-------------------------|
| * < 15 kilos | 30 mg. cada 12 horas | 5 días |
| 15 - 23 kilos | 45 mg. cada 12 horas | 5 días |
| 24 - 40 kilos | 60 mg. cada 12 horas | 5 días |
| > 40 Kilos | 75 mg. cada 12 horas | 5 días |

*Dosificación en menores de 15 kg debe ajustarse de acuerdo a la Tabla 2 si corresponde.

TABLA 2. Dosificación de tratamiento con oseltamivir para lactantes menores de 1 año

| Edad | Dosis recomendada por 5 días |
|------------------------------|------------------------------|
| 0-1 mes* | 2 mg/Kg dosis cada 12 hrs |
| Mayor de 1 mes hasta 3 meses | 2,5 mg/Kg dosis cada 12 hrs |
| Mayor de 3 meses hasta 1 año | 3 mg/Kg dosis cada 12 hrs |

*Dosificación de oseltamivir para lactantes prematuros: 1 mg/ kg dosis cada 12 horas por 5 días.

- Zanamivir: Es una alternativa para el tratamiento la infección por virus influenza en niños que presenten intolerancia a oseltamivir. Su uso está aprobado por el Instituto de Salud Pública (ISP) para el tratamiento en mayores de 7 años³⁹

Dosificación para 7 o más años: 2 inhalaciones cada 12 hrs. por 5 días. (5mg. cada 12 hrs. por 5 días)

Contraindicaciones:

- Menores de 7 años
- Hiperreactividad bronquial
- Asma
- Enfermedad bronquial obstructiva crónica

b) Hospitalización

Criterios de Gravedad

Se debe indicar la hospitalización a todo paciente que cumpla con la definición de caso sospechoso o confirmado y que presentan alguno de los siguientes criterios de gravedad:

- Hipoxemia: saturación de O₂ < 93% respirando aire ambiental
- Deshidratación o rechazo alimentario (en lactantes)
- Dificultad respiratoria o aumento del trabajo respiratorio
- Compromiso hemodinámico
- Consulta repetida por deterioro clínico



IV. INDICACIONES EN ADULTOS Y NIÑOS HOSPITALIZADOS

- Iniciar tratamiento antiviral lo antes posible a todo paciente que se hospitalice por Influenza⁷.
- Mantener la separación de al menos un metro entre pacientes en las salas de atención.
- Aislamiento de pacientes en habitación individual o, en caso necesario, en habitación compartida con pacientes con la misma enfermedad.
- Solicitar muestra respiratoria para estudio por IF, test pack viral, según técnica localmente disponible.
- Buenos hábitos al toser o estornudar: cubrir con pañuelos desechables boca y nariz al toser o estornudar, o como alternativa cubrir boca y nariz con antebrazo. En ambos casos realizar lavado de manos posterior.
- Limitar el contacto del paciente con otras personas (personal de salud, familiares y visitas).

Precauciones a tomar por el personal de salud⁴⁰

- Higiene de manos (lavado con agua y jabón o uso de soluciones antisépticas con alcohol) antes y después de atender a un paciente⁹.
- Uso de guantes si se tocan mucosas o secreciones⁹.
- Protección facial (mascarilla, antiparras, escudos faciales, etc.) y uso de delantal y/o pecheras, especialmente si hay posibilidad de salpicaduras⁹.
- En caso de traslado el paciente debe utilizar mascarilla de tipo quirúrgico si lo tolera⁹.
- Limpieza de superficies de examen entre pacientes o uso de sabanilla desechable (por ejemplo: de papel) en las superficies de examen que se cambia entre pacientes. Si las superficies no desechables se encuentran visiblemente contaminadas con materia orgánica (Ej: secreciones respiratorias): limpieza por arrastre seguida de limpieza con uso de desinfectante en la superficie.
- Adecuado manejo de equipos, desechos y ropa de pacientes: Equipos de uso exclusivo del paciente, de no ser así se debe limpiar y desinfectar con alcohol u otro desinfectante. Tratar desechos como desechos clínicos. Lavar ropa con procedimientos de rutina y usar guantes no estériles.
- Fortalecer medidas de control de infección intrahospitalaria

V. MANEJO DE CONTACTOS

a. Definiciones

Contacto: Persona que habita bajo el mismo techo o que ha estado en contacto cercano con un paciente sospechoso o confirmado de Influenza. Incluye al personal de salud en contacto clínico directo con el caso.

Contacto cercano se refiere al contacto a menos de 1 mt. por un tiempo de exposición mayor a 15 minutos, con un paciente con sospechosa o confirmación de Influenza . Ejemplos de este tipo de contacto se dan en el espacio laboral, en escuela, albergues, regimientos, navíos y otros.

b. Indicaciones de Quimioprofilaxis

La quimioprofilaxis ha demostrado eficacia en la prevención de la influenza en contactos y contactos cercanos. Se recomienda el uso de quimioprofilaxis en contactos que presenten las condiciones riesgo que se señalan a continuación^{8 10 11 12 13 14 15 16}.

Individuos con las siguientes condiciones de riesgo:

- Embarazada:
Vacunada o no, que habita bajo el mismo techo o es contacto cercano de un paciente sospechoso o confirmado con influenza.
- Paciente inmunodeprimido o con terapia inmunosupresora:
Vacunado o no que habita bajo el mismo techo o es contacto cercano de un paciente sospechoso o confirmado con influenza⁴¹.
- Personal de Salud No vacunado que:
Haya realizado atención clínica directa o administrativa a menos de un metro y por más de 15 minutos de un paciente sospechoso o confirmado con influenza, sin utilizar barrera de protección^{7 8}.

c. Antivirales para quimioprofilaxis

Para utilizar en quimioprofilaxis está disponible tanto oseltamivir como zanamivir. Ambos pueden ser utilizados en embarazadas de cualquier edad gestacional evaluando beneficio versus riesgo. Se deben identificar los contactos con factores de riesgo definidos e iniciar quimioprofilaxis.

- Oseltamivir: Es la primea alternativa para quimioprofilaxis. Las dosis diarias y la extensión del uso del antiviral difieren de las indicaciones de tratamiento, en la Tablas 3 y 4 se encuentra las dosificaciones para quimioprofilaxis según peso y edad. Las contraindicaciones para el uso es la hipersensibilidad conocida a Oseltamivir.



TABLA 3. Dosificación de oseltamivir para quimioprofilaxis

| Peso paciente | Dosificación oseltamivir Vía Oral | Duración de Quimioprofilaxis |
|----------------|--------------------------------------|---------------------------------|
| < 15 kilos | 30 mg. cada 24 horas | 10 días |
| 15 - 23 kilos | 45 mg. cada 24 horas | 10 días |
| 23 - 40 kilos | 60 mg. cada 24 horas | 10 días |
| > 40 y adultos | 75 mg. cada 24 horas | 10 días |

*Dosificación en menores de 15 kg debe ajustarse de acuerdo a la Tabla 2 si corresponde.

Tabla 4. Dosificación de oseltamivir para menores de 1 año para quimioprofilaxis

| Edad | Dosis recomendada por 10 días |
|--------------------------------|-------------------------------|
| 0-1 mes ** | 2 mg/Kg dosis cada 24 hrs |
| Mayor de 1 mes hasta 3 meses** | 2,5 mg/Kg dosis cada 24 hrs |
| Mayor de 3 meses hasta 1 año | 3 mg/Kg dosis cada 24 hrs |

**En menores de tres meses su uso no está recomendado, salvo situación crítica: Paciente hospitalizado por compromiso respiratorio bajo o con patología asociada de riesgo de enfermedad grave por influenza^{7,17}.

- Zanamivir: Es una alternativa para la quimioprofilaxis en mayores de 5 años y que presenten intolerancia o contraindicaciones al oseltamivir. Su uso está aprobado por el Instituto de Salud Pública (ISP) para quimioprofilaxis en mayores de 5 años³⁹. Las contraindicaciones para el uso en quimioprofilaxis son: Niños menores de 5 años, Hiperreactividad bronquial, Asma, Enfermedad bronquial obstructiva crónica³⁷.

Dosificación para Adultos y Niños mayores de 5 años: 2 inhalaciones cada 24 hrs. por 10 días (5mg. /día por 10 días).

6. DESARROLLO DE LA GUÍA

6.1 GRUPO DE TRABAJO

En la revisión y actualización de la Versión 4.2 de esta guía participaron:

| | |
|---------------------------|---|
| Dr. Christian García | Jefe del Departamento de Enfermedades Transmisibles División de Prevención y Control de Enfermedades Ministerio de Salud |
| E.U. Patricia Contreras | Departamento de Enfermedades Transmisibles División de Prevención y Control de Enfermedades Ministerio de Salud |
| Dr. Ricardo Sepúlveda | Broncopulmonar Depto de Enfermedades No transmisibles División de Prevención y Control de Enfermedades Ministerio de Salud |
| Dr. Fernando Otaíza | Control de infecciones Departamento de Calidad y Seguridad del Paciente Subsecretaría de Redes Asistenciales Ministerio de Salud |
| Dra. Cecilia Perret | Pediatra e infectóloga Pontificia Universidad Católica de Chile |
| BQ. Rodrigo Fasce | Sección Virus Respiratorios y Exantemáticos Dpto. de Laboratorio Biomédico Nacional y de Referencia Instituto de Salud Pública de Chile |
| E.U. Viviana Sotomayor | Unidad de Vigilancia Dpto. Epidemiología División de Planificación Sanitaria Ministerio de Salud |
| Dra. Bárbara Galleguillos | Unidad de Vigilancia Dpto. Epidemiología División de Planificación Sanitaria Ministerio de Salud |
| Dra. Jeannette Dabanch | Infectóloga Hospital Militar Asesora Depto Epidemiología División de Planificación Sanitaria |
| QF. Soledad Del Campo | Depto de Gestión de Medicamentos e Insumos Subsecretaria redes asistencial Ministerio de Salud |
| Dr. José Luis Contreras | Médico de Familia Servicio de Atención Primaria de Urgencias Fundación Cristo Vive, Recoleta |
| Dr. Henry Zambrano | Centro de Salud Familiar Dr. Salvador Allende, Huechuraba |

| | |
|-------------------------|---|
| Klgo. Rodrigo Fernandez | Sala Mixta IRA-ERA Consultorio Los Libertadores, Huechuraba |
| Klgo. Francisco Molina | Sala ERA-Postrados Centro de Salud Familiar Villa Alegre, Temuco |
| E.U. Felipe Cortés | Hospital Metropolitano Agente de Salud Responde |

Autores de va Version 4.1:

| | |
|------------------------|---|
| Dr. Jan Paul Wilhelm | Pediatra Infectólogo Asesor del Depto. de Inmunizaciones |
| Dra. Cecilia Perret | Pediatra e infectologa Pontificia Universidad Católica de Chile |
| BQ. Rodrigo Fasce | Sección Virus Respiratorios y Exantemáticos Dpto. de Laboratorio Biomédico Nacional y de Referencia Instituto de Salud Pública de Chile |
| E.U. Viviana Sotomayor | Unidad de Vigilancia Dpto. Epidemiología División de Planificación Sanitaria Ministerio de Salud |
| Dr. Jorge Vergara | Pediatra Infectólogo Hospital Exequiel Gonzáles Cortes |
| Dr. Fernando Otaíza | Control de infecciones Departamento de Calidad y Seguridad del Paciente Subsecretaría de Redes Asistenciales Ministerio de Salud |
| QF. Soledad Del Campo | Depto de Gestión de Medicamentos e Insumos Subsecretaria redes asistencial Ministerio de Salud |
| Dra. Marisol Rivera | Asesora del Departamento de Coordinación de la Red Asistencial Servicio de Salud Metropolitano Oriente |
| Dra. Jeannette Dabanch | Infectóloga Asesora Depto Epidemiología División de Planificación Sanitaria |

6.2 DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS

Los Autores de la Versión 4.1 (2011) como los revisores en la actualización para la versión 4.2 (2012) declararon no tener conflictos de interés.

6.3 REVISIÓN DE LA LITERATURA

Se realizó una búsqueda amplia de estudios científicos publicados sobre las materias Evaluadas. Las bases de datos consultadas fueron:

- Guías clínicas y estudios disponibles a través de Tripdatabase
- National Guideline Clearinghouse, National Institute of Health, USA
- Cochrane Database of Systematic Reviews
- Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (DARE) (base de datos producida por el UK NHS Centre for Reviews and Dissemination de la Universidad de York)
- Medline (base de datos de la National Library of Medicine de EE.UU.)
- Lilacs (base de datos de Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud).

Los idiomas fueron inglés y español y se evaluaron los estudios con resúmenes disponibles para una primera selección. Se privilegió el análisis de guías clínicas que respondieran a los estándares de AGREE Collaboration, revisiones sistemáticas y ensayos clínicos aleatorizados.

6.4 VIGENCIA Y ACTUALIZACIÓN DE LA GUÍA

La versión 4.2 de esta guía deberá ser revisada en un plazo máximo de 1 año, pudiendo ser actualizada durante la temporada de invierno del presente año, según la evolución de la epidemia de la influenza en el país.

7. AGRADECIMIENTOS

A las integrantes del Departamento Secretaría Técnica AUGE, Angélica Quintana y Verónica Medina por sus consejos para el desarrollo de esta guía y a Lilian Madariaga por la diagramación del documento final.

ANEXO 1. NOTIFICACIÓN DE CASOS

La vigilancia de influenza y la notificación de casos de influenza está regulada en la Circular B51 N° 20 de mayo de 2010: Vigilancia de Influenza estacional y pandémica, disponible en www.epi.minsal.cl. La vigilancia de infección respiratoria aguda grave (IRAG) se encuentra en proceso de modificación y a partir de mayo del 2011 se agrega la vigilancia centinela de la IRA Grave:

1. Todos los casos de IRA Grave.

Los establecimientos notificarán todos los casos de IRAG que correspondan a casos de IRAG grave inusitados o imprevistos. La notificación se realizará en el *Formulario de Notificación Inmediata y Envío de Muestras a Confirmación de IRA Grave y Fallecidos por Influenza*

Los establecimientos centinelas para la vigilancia intensificada de IRA Grave notificarán todos los casos a través de la *"Ficha de notificación/investigación y envío muestras para vigilancia intensificada de IRAG"* (www.epi.minsal.cl).

2. Todas las muertes por causa respiratoria o de causa desconocida en que se sospeche la influenza.

- Se indica su estudio y notificación dada la importancia de aclarar la etiología de estas muertes, especialmente en los pacientes previamente sanos. Para ello, se tomará muestras del tejido pulmonar por punción o autopsia que se enviarán al ISP. Además se tomarán dos muestras de sangre (2 a 5 ml) por punción venosa o cardíaca, que se conservarán congeladas en el nivel local para estudios complementarios si se descarta la influenza. Las muestras deberán ser adecuadamente rotuladas en dos tubos: uno con EDTA y otro sin anticoagulante.
- La notificación se realizará en el formulario *"Formulario de Notificación Inmediata y Envío de Muestras a Confirmación de IRA Grave y Fallecidos por Influenza"* (www.epi.minsal.cl).
- Las muestras de tejido pulmonar deben ser enviadas al ISP junto al formulario correspondiente



ANEXO 2. ANTIVIRALES DISPONIBLES PARA TRATAMIENTO Y QUIMIOPROFILAXIS DE INFLUENZA

Existen diferentes tipos de medicamentos antivirales que se han utilizado para el tratamiento de la influenza, entre estos los inhibidores de la neuraminidasa (oseltamivir y zanamivir) y los adamantanos (amantadina y rimantadina)¹.

Los virus de influenza A(H1N1)2009, A(H3N2) e influenza B han demostrado ser susceptibles a los inhibidores de la neuraminidasa por lo tanto son los medicamentos de elección para su tratamiento, cuando éste está indicado. A pesar de que mundialmente se han detectado casos aislados de resistencia para influenza A(H1N1)2009, en Chile a la fecha no se han detectado cepas resistentes a los inhibidores de neuraminidasas.

Por otra parte, el virus influenza A (H1N1) 2009 y A (H3N2) son resistentes a amantadina y rimantadina. Los adamantanos no están indicados para el tratamiento del virus Influenza B.

El uso de antivirales en embarazadas de cualquier edad gestacional y mujeres en lactancia, con diagnóstico de influenza debe ser indicado considerando que el beneficio sea mayor que el riesgo de la enfermedad (clasificación C según la FDA). En las embarazadas hospitalizadas por IRAG o compromiso sistémico por influenza, el tratamiento de elección es oseltamivir.

Precauciones y Reacciones Adversas

- Oseltamivir:
 - A. Precauciones:
 - i. Reacciones de hipersensibilidad cutánea graves: discontinuar el medicamento y sustituir por el fármaco apropiado
 - ii. Síntomas Neuro-Psiquiátricos: Pacientes con influenza, incluidos aquellos recibiendo Oseltamivir, en particular pacientes pediátricos, pudiesen tener un mayor riesgo de confusión o alteraciones conductuales.
 - B. Reacciones Adversas: Las reacciones adversas más comunes (>1% y más común que con placebo) son
 - i. Náusea (Tratamiento y Quimioprofilaxis)
 - ii. Vómitos (Tratamiento y Quimioprofilaxis)
 - iii. Diarrea (Sólo en estudios de Quimioprofilaxis)
 - iv. Dolor Abdominal (Sólo en estudios de Quimioprofilaxis)

- Zanamivir:
 - A. Precauciones:
 - i. Broncoespasmo: Han ocurrido casos graves y en ocasiones con resultado fatal. No se recomienda utilizar este medicamento en personas con antecedentes de enfermedades de la vía aérea. Se debe discontinuar el zanamivir en casos que se produzca broncoespasmo o declinación de la función respiratoria.
 - ii. Reacciones alérgicas: Se debe suspender e iniciar tratamiento acorde si se sospecha o diagnostica una reacción alérgica al zanamivir.
 - iii. Síntomas Neuro-Psiquiátricos: Pacientes con influenza, en particular pacientes pediátricos, pudiesen tener un mayor riesgo de convulsiones, confusión o alteraciones conductuales.
 - iv. Pacientes con comorbilidades de alto riesgo: la Seguridad no ha sido demostrada para este tipo de pacientes.
 - B. Reacciones Adversas: Las reacciones adversas más comunes (>1,5% y más común que con placebo) son:
 - i. Sinusitis (Estudios de tratamiento Tratamiento)
 - ii. Mareos (Estudios de tratamiento Tratamiento)
 - iii. Fiebre y/o Calofríos (Estudios de Quimioprofilaxis)
 - iv. Artralgia (Estudios de Quimioprofilaxis)
 - v. Reumatismo articular (Estudios de Quimioprofilaxis)



8. BIBLIOGRAFIA

- ¹ <http://www.gradeworkinggroup.org/> revisado el 8 de febrero 2012
- ² Gordon Guyatt, David Gutterman, Michael H. Baumann, Doreen Addrizzo-Harris, Elaine M. Hylek, Barbara Phillips, Gary Raskob, Sandra Grading Strength of Recommendations and Quality of Evidence in Clinical Guidelines : Report From an American College of Chest Physicians Task Force, , Chest 2006;129; 174-181
- ³ Guyatt G, Oxman AD, Akl E, Kunz R, Vist G, Brozek J, Norris S, Falck-Ytter Y, Glasziou P, Debeer H, Jaeschke R, Rind D, Meerpohl J, Dahm P, Schünemann HJ. GRADE guidelines 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. J Clin Epidemiol. 2011 Jan 3
- ⁴ Balshem H, Helfand M, Schunemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, Vist GE, Falck-Ytter Y, Meerpohl J, Norris S, Guyatt GH. GRADE guidelines 3: rating the quality of evidence - introduction. J Clin Epidemiol. 2011 Jan 6
- ⁵ Harper SA, Bradley JS, Englund JA, et al. Seasonal influenza in adults and children—diagnosis, treatment, chemoprophylaxis, and institutional outbreak management: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2009;48:1003-32.
- ⁶ Bautista E, Chotpitayasunondh T, Gao Z, et al. Clinical aspects of pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus infection. N Engl J Med 2010;362:1708-19.
- ⁷ Centers for Disease Control and Prevention. Antiviral Agents for the Treatment and Chemoprophylaxis of Influenza Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. MMWR 2011;60(No. RR-1):
- ⁸ CDC. Updated interim recommendations for the use of antiviral medications in the treatment and prevention of influenza for the 2009-10 season. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2009. Available at <http://www.cdc.gov/H1N1flu/recommendations.htm>
- ⁹ Jefferson T, Del Mar C, Dooley L, Ferroni E et al., Physical interventions to interrupt or reduce the spread of respiratory viruses: systematic review BMJ 2009;339:b3675
- ¹⁰ Monto AS, Robinson DP, Herlocher ML, et al. Zanamivir in the prevention of influenza among healthy adults: a randomized controlled trial. JAMA 1999;282:31-5.
- ¹¹ Hayden FG, Atmar RL, Schilling M, et al. Use of the selective oral neuraminidase inhibitor oseltamivir to prevent influenza. N Engl J Med 1999;341:1336-43.
- ¹² 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.
- ¹³ 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.

- ¹⁴ 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.
- ¹⁵ 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.
- ¹⁶ 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
- ¹⁷ Association of Medical Microbiology and Infectious Disease Canada: The Use of Antiviral Drugs for Influenza: Guidance for Practitioners 2011-2012
- ¹⁸ Cowling BJ, Chan KH, Fang VJ, et al. Comparative epidemiology of pandemic and seasonal influenza A in households. *N Engl J Med* 2010;362:2175-84.
- ¹⁹ Cox NJ, Subbarao K. Influenza. *Lancet* 1999;354:1277-82
- ²⁰ CDC. Seasonal Influenza Available <http://www.cdc.gov/flu/about/disease/index.htm>
- ²¹ Cowling BJ, Fang VJ, Riley S, et al. Estimation of the serial interval of influenza. *Epidemiology* 2009;20:344-7.
- ²² Committee on Infectious Diseases, Recommendations for Prevention and Control of Influenza in Children, 2011- 2012, *Pediatrics* 2011;128;813; originally published online September 2, 2011
- ²³ <http://www.cdc.gov/flu> revisado el 2 de febrero 2012
- ²⁴ Fuente de datos DEIS Minsal, analizado por Depto de Enfermedades Transmisibles. DIPRECE. Ministerio de Salud
- ²⁵ Dabanch J, Perret C, Nájera M, González C, Guerrero A, Olea A, Fasce R, Morales C, Vega J, Age as Risk Factor for Death from Pandemic (H1N1) 2009, Chile Emerging Infectious Diseases, Vol. 17, No. 7, July 2011
- ²⁶ Gentile A, Baki J, Russ C, Ruvinsky S et al, Estudio de las enfermedades respiratorias por virus Influenza A H1N1 (pH1N1) en niños internados durante el año de la pandemia, *Arch Argent Pediatr* 2011;109(3):198-203
- ²⁷ Torres J, O’Ryan M, Herve B, Espinoza R, Acuña G, Mañalich J, Chomalí M, Impact of the Novel Influenza A (H1N1) during the 2009 Autumn-Winter Season in a Large Hospital Setting in Santiago, Chile, *CID* 2010:50 (15 March)
- ²⁸ Informe de Influenza Semana Epidemiológica 1 a 52 de 2011 (2 de enero al 31 de diciembre). <http://epi.minsal.cl/epi/html/bolets/reportes/Influenza/InformeInfluenzaSE522011.pdf> Revisado el 8 de febrero 2012

- ²⁹ Health Protection Services. HPA guidance on use of antiviral agents for the treatment and prophylaxis of influenza, 2011-12. Version 3. Health Protection Agency 2011
- ³⁰ Normativa de vigilancia y control MINSAL: Circular B 51/20 del 14 Mayo 2010
- ³¹ Nicholson KG. Clinical features of influenza. *Semin Respir Infect* 1992;7:26-37.
- ³² Dawood FS, Jain S, Finelli L, et al. Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. *N Engl J Med* 2009;360:2605-15
- ³³ Decreto N°158/04 Reglamento sobre notificación de Enfermedades Transmisibles de Declaración Obligatoria, MINSAL 2005
- ³⁴ Guía de vigilancia intensificada de las Infecciones Respiratorias Agudas Graves (IRAG) MINSAL. http://epi.minsal.cl/epi/html/bolets/reportes/Influenza/Guia_de_Vigilancia_Intensificaca_de_las_IRA_junio2011.pdf
- ³⁵ Jefferson T, Jones MA, Doshi P, Del Mar CB, Heneghan CJ, Hama R, Thompson MJ. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults and children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 1. Art. No.: CD008965. DOI: 10.1002/14651858.CD008965.pub3.
- ³⁶ Roche Laboratories Inc. Tamiflu (oseltamivir phosphate) capsules and oral suspension [package insert]. Nutley, NJ: Roche laboratories, Inc.; 2009.
- ³⁷ Glaxo Wellcome Inc. Relenza (zanamivir for inhalation) [Package insert]. Research Triangle Park, NC: Glaxo Wellcome, Inc.; 2009.
- ³⁸ Wang K, Shun-Shin M, Gill P, Perera R, Harnden A. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 1. Art. No.: CD002744. DOI: 10.1002/14651858.CD002744.pub3.
- ³⁹ Instituto de Salud Pública de Chile N° Registro ISP: F-2387/09 <http://200.68.11.21/RegistrosISP/fiFichaProducto.asp?RegistroISP=F-2387/09> revisado el 6 de febrero 2012
- ⁴⁰ Circular N°07 "Medidas de prevención y control de infecciones asociadas a la atención en salud en pacientes hospitalizados con influenza" MINSAL20 Agosto 2009
- ⁴¹ 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.
- ⁴² Prevention and control of Influenza (ACIP) CDC; *MMWR* 2008 Aug 8, 57



Línea directa especial para personal de salud:

510 6457