

ORIGINAL BREVE

GRUPE (H1N1) 2009 EN CASTILLA Y LEÓN: ESTUDIO DE CASOS HOSPITALIZADOS Y CONCORDANCIA CON LOS PROTOCOLOS DE ACTUACIÓN DESARROLLADOS

Eva López-García, Socorro Fernández-Arribas, Alberto Pérez-Rubio, Jose Maria Eiros-Bouza, José Javier Castrodeza-Sanz del Grupo de Vigilancia de Castilla y León.

(1) Servicio de Vigilancia Epidemiológica y Enfermedades Transmisibles. Dirección General de Salud Pública e Investigación, Desarrollo e Innovación. Consejería de Sanidad. Junta de Castilla y León

RESUMEN

Fundamento: En abril del año 2009 la Organización Mundial de la Salud declaró una Emergencia de Salud Pública de Importancia Internacional por la aparición de casos en humanos por un nuevo virus de la gripe A H1N1. El objetivo de este trabajo es analizar las características de los casos investigados y valorar la conformidad de los sujetos estudiados con las indicaciones y recomendaciones de la Consejería de Sanidad de Castilla y León.

Métodos: Estudio epidemiológico descriptivo del total de las peticiones de laboratorio solicitadas en Castilla y León, entre las semanas epidemiológicas 44 y 50, ambas inclusive y de los casos que resultaron positivos.

Resultados: Se solicitaron 588 peticiones analíticas para gripe A H1N1 (58% hombres). La edad media fue de 34,8 años (27,1% entre 15 y 44 años) y la enfermedad respiratoria crónica el factor de riesgo más frecuente (18,9%). En el 19,1% se instauró tratamiento antiviral (54,5% en las primeras 48 horas). El 42% de las peticiones cumplían criterios de gravedad y el 27,4% de las peticiones fueron positivas (53,4% varones). La edad media en las peticiones positivas fue 34,52 años (33,1% entre 15 y 44 años). En el 26,7% el factor de riesgo más frecuente fue la enfermedad respiratoria crónica, el 6,8% tenía obesidad mórbida. El 28,9% de los sujetos que dieron positivo recibió tratamiento antiviral (61,4% en las primeras 48 horas) y el 47,8% cumplían criterios de gravedad.

Conclusión: La mayoría de los casos estudiados no cumplían criterios de gravedad, lo que pone de manifiesto el bajo cumplimiento de los protocolos de vigilancia en el ámbito asistencial.

Palabras clave: Pandemia. Subtipo H1N1 del Virus de la Influenza A. Gripe humana. Hospital.

ABSTRACT

Influenza (H1N1) 2009 in Castilla y Leon, Spain: Hospitalized Case Studies and Match with the Protocols of Action Developed

Background: In April 2009, the World Health Organization declared the emergence of human cases by a new influenza virus H1N1 as a Public Health Emergency of International Importance. Our objective was to analyze the characteristics of the cases investigated and to assess the compliance of the subjects studied with the indications and recommendations of the Health Regional Ministry of Health Castilla y León.

Methods: A descriptive epidemiological study of all positive cases and every requests made to Castilla y León, from epidemiological weeks 44 to 50, both included.

Results: 588 requests were made to test for influenza A H1N1 (58% males). The mean age was 34.8 years (27.1% between 15 and 44 years). 42% fulfilled criteria for severity. Chronic respiratory disease was the most common risk factor found (18.9%). Antiviral treatment was found in 19.1% (54.5% within the first 48 hours).

27.4% of the requests were positive (53.4% males). The mean age of the positive cases was 34.52 years was positive (33.1% between 15 and 44 years). 47.8% of them fulfilled criteria for severity and chronic respiratory disease was also the most common risk factor found also in the positive (26.7%). Only 6.8% were morbidly obese. 28.9% of positives received antiviral treatment (61.4% within the first 48 hours).

Conclusion: Most cases did not fulfil severity criteria, which illustrates the low compliance of monitoring protocols in sanitary care system.

Key words: Influenza A virus, H1N1 subtype. Influenza, human. Spain. Hospital.

Correspondencia:

Eva López García.

Servicio de Vigilancia Epidemiológica y Enfermedades Transmisibles

Dirección General de Salud Pública e Investigación, Desarrollo e Innovación

Consejería de Sanidad de Castilla y León

Paseo Zorrilla 1

47071 Valladolid

elopezg@saludcastillayleon.es

INTRODUCCIÓN

La importancia que reviste la gripe como enfermedad infecciosa deriva, entre otros factores, de su mantenida periodicidad y de la importante morbilidad que genera en el contexto de pocas semanas de otoño-invierno en los países de clima templado^{1,2}. La agregación de casos se produce inicialmente de modo convencional en los segmentos más jóvenes de la población y condiciona un incremento de mortalidad en personas de edad avanzada y con patología de base^{3,4}. De manera complementaria cabe destacar que los recursos sanitarios que se asignan a su asistencia condicionan unos sustanciales costes directos, a los que hay que añadir los indirectos derivados del absentismo laboral y escolar y los intangibles percibidos por el conjunto de los afectados y su entorno⁵.

En abril del año 2009 la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró una Emergencia de Salud Pública de Importancia Internacional, catalogada en «fase 4», por la aparición de casos humanos por un nuevo virus de la gripe A H1N1, cuya cepa prototipo se designó A/California/07/H1N1/2009. Posteriormente, el 11 de junio de 2009, la directora de la OMS elevó el nivel de pandemia a la fase 6⁶. Recientemente se han documentado los aspectos más relevantes de su impacto clínico a nivel mundial⁷.

En función de la evolución de la pandemia se fueron adoptando diferentes estrategias de vigilancia. Por ello, en Castilla y León, así como en el conjunto del Estado⁸, desde la semana epidemiológica 30 se sustituyó la vigilancia individual de todos los casos por el diagnóstico y seguimiento sólo de los enfermos graves.

La oportunidad que representa la gestión de la notificación de los mismos en el ámbito de nuestra CCAA, disponiendo de las fichas de petición para la confirmación microbiológica, ha motivado el objetivo del presente trabajo: analizar las características

de las personas investigadas y valorar su conformidad con las indicaciones y recomendaciones de la Consejería de Sanidad de Castilla y León.

SUJETOS Y MÉTODOS

La estrategia de vigilancia de casos graves se basó en la obtención de información individualizada de todas las personas enfermas confirmadas como casos. Se consideró caso grave aquel con un cuadro clínico compatible con gripe (según el ECDC)⁹ y que requería ingreso hospitalario por la gravedad del cuadro clínico que presentaba (neumonía, fallo multiorgánico, shock séptico) o que desarrollaba este cuadro durante su ingreso hospitalario por otro motivo. También se consideró como caso grave¹⁰ las neumonías graves ingresadas en cuidados intensivos en ausencia de una causa conocida. El diagnóstico de confirmación se estableció por técnicas de detección genómica basadas en amplificación molecular. La obtención de muestras clínicas debía limitarse a aquellos pacientes que cumplieren criterios de gravedad¹¹. Para ello se debía cumplimentar un volante de petición que recogía variables demográficas, clínicas y de factores de riesgo.

Se estudiaron todas las peticiones solicitadas en la Comunidad Autónoma de Castilla y León entre las semanas epidemiológicas 44 y 50, ambas inclusive.

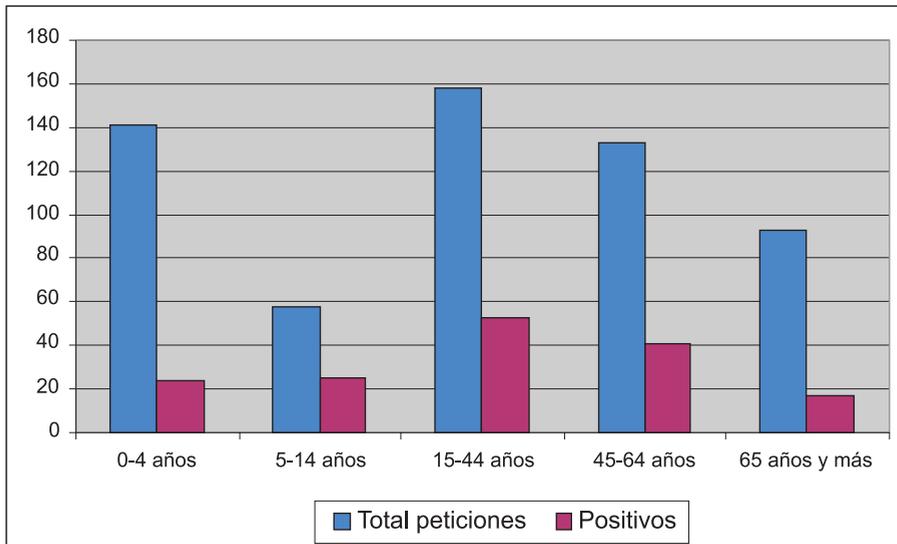
Se realizó un análisis descriptivo de las peticiones estudiadas, así como de aquellos resultados positivos para el nuevo virus de gripe (H1N1) 2009, obteniéndose porcentajes de frecuencia y estudiándose la significación estadística de las diferencias encontradas.

RESULTADOS

En el periodo de estudio hubo 588 solicitudes de detección del nuevo virus de la gripe (H1N1) 2009. 344 (58,5%) correspondió

Figura 1

Distribución de las peticiones de confirmación microbiológica de virus (H1N1) 2009 y casos confirmados por grupos de edad



a hombres y 244 (41,5%) a mujeres, de las que 12 (4,9%) estaban embarazadas. La edad media de los pacientes fue 34,8 años y la mediana de 38 años, con un rango de 0 a 90 años. Por grupos de edad el mayor número de peticiones, 158 (27,1%), correspondió al segmento de 15 a 44 años seguido del grupo de edad de 0 a 4 años con 141 peticiones (24,2%), (figura 1). Se desconoce la edad en 5 casos.

Por lo que hace referencia al motivo de ingreso 342 (58,2%) de los volantes de petición cursados éste era único, siendo la «neumonía» el motivo más frecuente en 120 casos (20,4%). En 163 de las solicitudes (27,7%) no se registró el motivo de ingreso hospitalario y se solicitó determinación analítica en cuatro casos que no precisaron ingreso. 71 de las peticiones (12%) se cursaron desde cuidados intensivos.

Respecto a la variable «Criterios de gravedad», 247 de los volantes de petición

(42%) los documentaban, no detallándose cuál era dicho criterio en 37 (15%) de los mismos. 297 peticiones (50,5%) no hacían constar que el paciente tuviera criterios de gravedad. La variable no estaba cumplimentada en 44 de las peticiones (7,5%).

El factor de riesgo más frecuente fue la enfermedad respiratoria crónica, que se registró en 111 de los volantes de petición (18,9%), en segundo lugar aparecía el hecho de ser fumador, 76 casos (12,9%), y a continuación la existencia de una inmunodeficiencia, en 68 peticiones (11,6%). La diabetes se observó en 45 de los casos (7,6%), la enfermedad cardiovascular en 41 (7%) y obesidad mórbida en 34 casos (5,8%).

En conjunto se instauró tratamiento antiviral con oseltamivir en 112 personas (20,8%, en 51 casos este dato se desconoce), y en 61 (54,5%) se realizó dentro de las primeras 48 horas.

Tabla 1

Distribución de los casos de la gripe (H1N1) 2009 según criterio de gravedad, ingreso en cuidados intensivos y resultado microbiológico

RESULTADO	CUIDADOS INTENSIVOS	CRITERIOS DE GRAVEDAD	
		SI	NO
		casos	casos
Positivo	si	14	2
	no	62	71
Negativo	si	48	6
	no	122	216
Total		246	295

Tabla 2

Distribución de los factores de riesgo según el resultado microbiológico de los casos de gripe (H1N1) 2009

	POSITIVOS (n=161) % (nº pacientes)	NEGATIVOS (n=427) % (nº pacientes)	p
Fumadores	13,04 (21)	12,88 (55)	0,932
Obesidad mórbida	6,83(11)	5,39 (23)	0,637
E. respiratoria crónica	26,70 (43)	15,92 (68)	0,004
Inmunodeficiencia	12,42 (20)	11,24 (48)	0,799
Enfermedad neuromuscular	4,96(8)	3,75(16)	0,664
Insuficiencia renal	7,45(12)	3,98(17)	0,128
Enfermedad cardiovascular	6,83(11)	7,03 (30)	0,921
Metabolopatías	3,3 (6)	2,11 (9)	0,414
Diabetes	7,45 (12)	7,23(33)	0,950
Alteraciones hematológicas	4,35 (7)	6,32 (27)	0,4737

De los 247 casos graves, 153 (62%) eran hombres. El mayor número de casos con 76 (31%) se encontraba en el grupo de edad de

15 a 44 años. Los motivos de ingreso más frecuente en los casos graves fueron la «neumonía» o «neumonía adquirida en la comu-

nidad (NAC)» 67 casos (27,1%), la «fiebre o el síndrome febril» 29 casos (11,7%) y la «insuficiencia respiratoria» 21 casos (11%). De estos casos, 67 (25%) precisaron ingreso en cuidados intensivos. Se administró tratamiento antiviral en 66 (27,8%) de los casos graves (en 10 casos graves se desconoce este dato), en 36 (54,5%) de ellos en las primeras 48 horas.

De las 588 peticiones, 161 (27,4%) resultaron positivas al virus de la gripe A/California/09/H1N1/2009. De ellos 86 (53,4%) eran hombres y 75 (46,6%) mujeres. La diferencia encontrada no fue estadísticamente significativa ($p=0,15$). Entre las mujeres, 7 (9,3%) estaban embarazadas. La edad media en los casos positivos fue de 34,52 años y la mediana de 39 años. El rango de edad varió desde 0 a 87 años. La mayor frecuencia de positivos, con 53 casos se halló en el grupo de edad de 15 a 44 años (33,1%) y en el de 45 a 64 años con 41 casos (25,6%), figura 1. El rendimiento diagnóstico en edades extremas (menores de 15 años, 24 casos (15%) y mayores de 65 años 17 casos (10,6%) fue menor que en edades centrales de la vida, encontrando estas diferencias estadísticamente significativas ($p=0,0078$ y $p=0,042$ respectivamente).

El motivo de ingreso más frecuente de los positivos fue la neumonía con 20 casos (12,4%). 16 casos positivos (10%) precisaron ingreso en cuidados intensivos. 9 de ellos (56,3%) eran hombres y 8 (50%) tenían entre 45 y 64 años, siendo la edad media de 39,68 años.

Del total de casos positivos 77 (47,8%) cumplían criterios de gravedad cuando se envió la muestra para el diagnóstico de gripe (H1N1) 2009. La tabla 1 refleja la existencia de criterios de gravedad en los pacientes al solicitar la determinación analítica.

Los factores de riesgo más frecuentes en los casos con confirmación virológica fueron la enfermedad respiratoria crónica en 43

casos (26,7%), el tabaquismo en 13 casos (13,0%), y padecer una inmunodeficiencia en 20 casos (12,4%). La obesidad mórbida se encontró en 11 casos positivos (6,8%). En 36 positivos (22,4%) se registró un factor de riesgo no especificado en la ficha y en 8 de las peticiones (5%) no registró ningún factor de riesgo. Entre los casos negativos los factores de riesgo más frecuentes fueron los mismos. Sólo se encontró una diferencia estadísticamente significativa respecto a los casos investigados con resultado virológico negativo para virus gripal (H1N1) 2009 en la enfermedad respiratoria crónica (tabla 2).

Se administró tratamiento antiviral en 44 (28,9%) de los casos positivos (en 9 casos se desconoce) y 27 casos (61,4%) lo recibió dentro de las primeras 48 horas. 68 casos (17,6%) de los negativos recibieron tratamiento (en 42 casos negativos se desconoce), siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p=0,0054$).

DISCUSIÓN

La presente aportación permite describir el perfil de los casos graves hospitalizados de la gripe (H1N1) 2009 asistidos compatible con diagnóstico específico.

El análisis de la demanda asistencial en cualquiera de sus vertientes constituye un elemento esencial a la hora de dotar de recursos, establecer prioridades y cuantificar costes futuros. Dado que la demanda es un hecho dinámico, exige una flexibilidad por parte del órgano gestor sanitario que tiene que ser capaz de dar una respuesta válida a la situación que se le presenta.

La primera cuestión a señalar es la calidad en la cumplimentación de los volantes de petición. A pesar de indicar en los protocolos utilizados la correcta cumplimentación de dicho volante para proceder a realizar el diagnóstico viral, se evidenciaron deficiencias en la misma, aún siendo una ficha de

petición breve y sencilla. En alguna variable más del 25% quedó sin cubrir, lo que redunda en la calidad de los datos, y puede ser objeto de una investigación o reflexión más profunda.

Un aspecto absolutamente novedoso y pionero, hasta donde conocemos, es poner de manifiesto la discordancia existente entre el proceder reflejado en los distintos protocolos elaborados y aprobados, que indicaba que sólo a los casos sospechosos de gripe que cumplieren criterios de gravedad se les debía recoger muestras para su estudio virológico y su posterior confirmación diagnóstica, y la práctica clínica real, como revela nuestro estudio, ya que únicamente el 42% de las peticiones cumplían criterios de gravedad. Este hallazgo es comparable a otras recomendaciones evaluadas en el sistema en las que hemos podido colaborar en el ámbito de la terapia antirretroviral^{12,13}, pudiendo obedecer a diversas causas. También en el campo de la antibioterapia prescrita en infecciones respiratorias, tanto en el ámbito pediátrico¹⁴ como en el de la atención al adulto¹⁵, hemos documentado a lo largo de la última década prevalencias comprendidas entre el 40-50% de idoneidad en la prescripción conforme a estándares de referencia, lo que resulta semejante a lo ofrecido en nuestra serie.

El bajo seguimiento de los protocolos de vigilancia y, consecuentemente, la elevada petición del diagnóstico microbiológico de la gripe (H1N1) 2009 lleva a plantearse si existe el riesgo de que esta técnica se incluya como una más dentro de la batería de pruebas que se puede solicitar a un paciente ingresado con un cuadro respiratorio, habida cuenta de la accesibilidad de los métodos diagnósticos en el momento presente¹⁶.

Por lo que hace referencia al rendimiento diagnóstico, entendido como la prevalencia de positividad entre las muestras analizadas, el resultado de nuestro estudio (27,4%) es mayor que el encontrado en otro publicado en

Ontario¹⁷ (15,7%) entre abril y junio de 2009 y similar (27%) al encontrado en el trabajo de Zepeda et al¹⁸ en México durante las primeras semanas de la pandemia. El mayor porcentaje podría explicarse por ser el periodo de mayor circulación del virus. De hecho, en Castilla y León el aislamiento de otros virus gripales fue excepcional y la información del Sistema de Vigilancia de Gripe en España indicó que entre las semanas 44 y 50 más del 98% de los aislamientos virales correspondieron a gripe (H1N1) 2009^{19, 20}. Es importante señalar el hecho de que en edades extremas el rendimiento diagnóstico fue menor, quizás motivado por un exceso de peticiones o una menor afectación a estas edades, sobre todo en mayores de 65 años, siendo el grupo de edad más incidente el de adultos jóvenes, coincidente con otros estudios¹⁷. El mayor rendimiento diagnóstico entre los 15-44 años concuerda con el hecho de que esta pandemia afectó más a los adultos jóvenes²¹.

Cabe señalar el alto porcentaje de positividad entre aquellas peticiones cursadas procedentes de pacientes que no reunían criterios de gravedad, lo que sugiere una afectación clínica que no se corresponde en gran medida a la definición establecida, si bien el porcentaje de éstas que acabaron en cuidados intensivos fue mínimo. El alto porcentaje de casos positivos en pacientes no graves podría explicarse por la alta circulación del virus en el periodo de estudio. La ficha de recogida de datos no incluía el motivo de la petición analítica si no el motivo de ingreso y la presencia de factores de riesgo. Se asumía que la petición tendría que ir ligada a la existencia de criterios de gravedad, único motivo para solicitar la determinación analítica, este hecho junto con la baja cumplimentación de algunas variables, ya comentado, hace que no se pueda analizar en profundidad la causa de petición de la prueba entre los pacientes que resultaron positivos y que no reunían criterios de gravedad.

Los factores de riesgo más frecuentes están relacionados principalmente con la

función respiratoria (enfermedad respiratoria crónica o ser fumador). La obesidad mórbida, que se ha relacionado con la pandemia, no aparece en un porcentaje muy elevado y no varía mucho a pesar de la positividad ni la gravedad de los casos. En los casos positivos la enfermedad respiratoria continúa siendo el factor más frecuente encontrado, coincidiendo con otros estudios^{17,21}.

El tratamiento antiviral se pautó en un bajo porcentaje de peticiones, dato que aumenta ligeramente en los casos graves y en los positivos, a pesar de estar demostrado que reduce la severidad y mortalidad de la pandemia, especialmente si se inicia en las primeras 48 horas el comienzo de los síntomas²², hecho que se ha registrado sólo en la mitad de los casos graves y tan sólo en el 61% de los casos positivos, lo que puede indicar un retraso en el diagnóstico.

En conclusión, queremos señalar que la mayoría de los casos estudiados no eran graves, lo que pone de manifiesto el bajo cumplimiento de los protocolos de vigilancia en el ámbito asistencial. Ello debe llevarnos a trabajar en la mejora y el desarrollo de las estrategias de colaboración y comunicación con el ámbito asistencial de cara a una mejor vigilancia de la salud de la población.

AGRADECIMIENTOS

Cristina Ruiz Sopena, María del Mar Herranz Lauría, Marta Allúe Tango, Henar Marcos Rodríguez, María Jesús Rodríguez Recio y Carolina Rodríguez Gay forman parte del Grupo de Vigilancia de Castilla y León.

BIBLIOGRAFÍA

1. Brammer TL, Murray EL, Fukuda K, Hall HE, Klimov A, Cox NJ. Surveillance for influenza—United States, 1997-98, 1998-99, and 1999-00 seasons. *MMWR*. 2002; 51:1-10.
2. Monto AS. Epidemiology of viral respiratory infections. *Am J Med*. 2002; 112(Suppl): 4S-12S.
3. Nicholson KG, Wood JM, Zambon M. Influenza. *Lancet*. 2003; 362: 1733-1745.
4. Babcock HM, Merz LR, Dubberke ER, Fraser VJ. Case-control study of clinical features of influenza in hospitalized patients. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2008; 29: 921-6.
5. Szucs T. The socio-economic burden of influenza. *J Antimicrob Chemother*. 1999; 44 (Suppl): 11S-15S.
6. Organización Mundial de la Salud. Declaración de pandemia. [Citado el 3/05/2010]. Disponible en: http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2009/h1n1_pandemic_phase6_20090611/es/index.html.
7. Writing Committee of the WHO Consultation on Clinical Aspects of Pandemic (H1N1) 2009 Influenza. Clinical Aspects of Pandemic 2009 Influenza A (H1N1) Virus Infection. *N Engl J Med*. 2010;362:1708-1719.
8. Ministerio de Sanidad y Política Social. [Citado el: 3/05/2010]. Disponible en: <http://www.msc.es/profesionales/saludPublica/gripeA/docs/VigilanciaVirusPandemico2009.pdf>.
9. European Centre for Disease Prevention and Control. Cases definition. [Acceso 3/05/2010]. Disponible en: http://www.ecdc.europa.eu/EN/ACTIVITIES/SURVEILLANCE/EISN/Pages/AbouttheNetwork_Influenzacasedefinitions.aspx.
10. Junta de Castilla y León. Consejería de Sanidad. Vigilancia epidemiológica de la gripe A (H1N1) 2009 en Castilla y León. Modificación Anexo III: 27 noviembre 2009 pdf. [Citado el 3/05/2010]. Disponible en: http://www.salud.jcyl.es/sanidad/cm/gripeA/tkContent?pgseed=1270636646203&idContent=742713&locale=es_ES&textOnly=false.
11. Junta de Castilla y León. Consejería de Sanidad. Vigilancia Epidemiológica de la gripe A (H1N1) 2009 en Castilla y León. [Acceso 3/05/2010]. Disponible en: http://www.salud.jcyl.es/sanidad/cm/gripeA/tkContent?pgseed=1272479189543&idContent=742713&locale=es_ES&textOnly=false.
12. Eiros JM, Ortega M, Moreno M, Mantecón M, Castrodeza J, Ortiz de Lejarazu R. Antiretroviral therapy from 1996-2000. *Rev Esp Quimioter*. 2003; 16: 65-73.

13. Eiros Bouza JM, Ortega M, Ortiz de Lejarazu R, Blanco R, Bachiller P, de Luis DA. Efficacy of two modalities of triple HIV therapy: probable superiority of indinavir. *Int J Antimicrob Agents*. 2004 ;23: 304-6.
14. Ochoa C, Inglada L, Eiros JM, Solís G, Vallano A, Guerra L; Spanish Study Group on Antibiotic Treatments. Appropriateness of antibiotic prescriptions in community-acquired acute pediatric respiratory infections in Spanish emergency rooms. *Pediatr Infect Dis J*. 2001 ; 20: 751-8.
15. Ochoa C, Eiros JM, Inglada L, Vallano A, Guerra L. Assessment of antibiotic prescription in acute respiratory infections in adults. The Spanish Study Group on Antibiotic Treatments. *J Infect*. 2000 ; 41: 73-83.
16. Eiros JM, Ortiz de Lejarazu R, Tenorio A, Casas I, Pozo F, Ruiz G, et al. Microbiological diagnosis of viral respiratory infections .*Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2009; 27:168-77.
17. World Health Organization. Epidemiological summary of pandemic influenza A (H1N1) 2009 virus- Ontario, Canada, June 2009. *Wkly Epidemiol Rec* 2009;84:485-492.
18. Zepeda HM, Perea-Araujo L, Zarate-Segura P, Vázquez-Pérez JA, Miliar-García A et al. Identification of influenza A pandemic (H1N1) 2009 variants during the first 2009 influenza outbreak in Mexico City. *J Clin Virol*. 2010; 48:36-39.
19. Ministerio de Sanidad y Política Social. [Acceso 3/05/2010]. Disponible en: http://www.mspes/profesionales/saludPublica/gripeA/docs/23Dic2009SituacionNacionalInternacional_SEM50.pdf.
20. Sistema de Vigilancia de la Gripe en España. [Acceso 3/05/2010]. Disponible en: <http://vgripe.isciii.es/gripe/inicio.do>.
21. Preliminary analysis of influenza A (H1N1)v individual and aggregated case reports from EU and EFTA countries. *Euro Surveill*. 2009; 14(23):pii=19238. [Citado el 3/05/2010]. Disponible en: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19238>.
22. McClellan K, Perry CM. Oseltamivir: a review of its use in influenza. *Drugs*. 2001;61:263-83.