

Influenza

Dr. Byron Nuñez Freile

La influenza estacional es una enfermedad infecciosa autolimitada del aparato respiratorio, se halla causada por el virus de la influenza tipo A o B. Aparece en forma de brotes, en especial en las épocas invernales de las zonas templadas, con una tasa de ataque del 10 al 40% de la población general. De manera ocasional, la influenza se vuelve pandémica, como en la epidemia actual asociada al virus A (H1N1).¹

Historia

Se han registrado, desde hace cinco siglos, múltiples episodios de influenza en la historia de la humanidad, por lo que se ha evidenciado 31 pandemias de influenza desde el año de 1580. En el período colonial del Ecuador se ha reportado varios brotes epidémicos de influenza, a los que se les denominaban "epidemias de catarros o romadizo" y que han sido descritos por muchos historiadores, como en la Pandemia de 1781-1782 que afectó a Sudamérica. La pandemia con mayor mortalidad que ha sido documentada ocurrió a inicios del siglo XX; la denominada Gripe Española (H1N1), la que se inició en el año de 1918 y provocó tres oleadas epidémicas en todo el mundo, con una mortalidad de 21 millones de personas y más de medio millón de fallecimientos solo en los U.S.A. De la misma manera, el 24 de abril de 2009, la O.M.S. emitió su alerta ante el apareamiento de la que posteriormente, el 11 de junio del mismo año, se ha convertido en la primera pandemia del siglo XXI: la influenza porcina A/H1N1.²⁻⁴

El virus

El virus influenza es un *Orthomyxoviridae* con un tamaño de 80 a 120 nm, cubierto con proteínas de superficie que se adhieren al aparato respiratorio y que aparece en la época invernal (zonas templadas) en forma de brotes epidémicos o pandémicos como el actual. Los virus influenza son de tres tipos: A, B y C. El virus A, presenta dos glucoproteínas de superficie muy variables: la hemaglutinina (H) con 16 subtipos y la neuraminidasa (N) con 9 subtipos, lo que explica su amplia variabilidad antigénica (ej: H1N1, H5N3, H5N1). Es un virus RNA con un genoma de ocho segmentos e infecta a humanos, aves, cerdos y otros animales. El virus A es el principal agente etiológico de los brotes de influenza humana, lo sigue en menor importancia el virus B, en tanto que el virus C, no produce infección en los humanos (Figura 1).

La variación antigénica del virus puede ser de dos tipos: el desplazamiento antigénico gradual (*drift* antigénico) que afecta tanto a la hemaglutinina como a la neuraminidasa y la modificación genómica brusca (*shift* antigénico) que determina una modificación antigénica

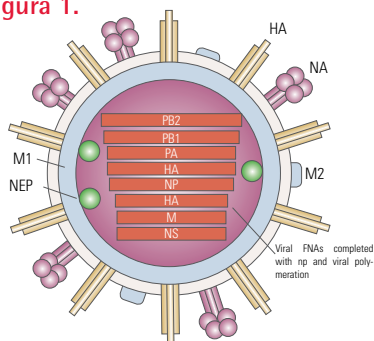
Figura 1.**Estructura del virus de la influenza.⁶**

Figura tomada de biblioteca digital de PLA - HealthEditor Cia. Ltda. mayor, debido a la incorporación de un segmento completo de genoma de otra especie.⁵⁻⁷

Epidemiología

La O.M.S. ha reportado que el virus de la influenza estacional es la causante en el mundo de 3 a 5 millones de casos anuales de infecciones graves asociadas a influenza y de 250.000 a 500.000 muertes. Los brotes de influenza estacional aparecen como picos en las estaciones invernales de las regiones templadas del planeta, en tanto que, en las zonas tropicales, los brotes se hallan relacionados con las épocas lluviosas. Epidemiológicamente estos brotes se hallan asociados a un exceso de hospitalizaciones, neumonías graves y muertes relacionadas con el brote de influenza; lo cual, como en la pandemia actual, genera una

alta demanda de camas de hospitalización en los servicios hospitalario y en las Unidades de Cuidados Intensivos para el manejo de neumonías y sus complicaciones. La pandemia actual de influenza A/H1N1, según el reporte No 75 de 20 de noviembre de 2009, ha contabilizado 526.060 casos, que han motivado 6770 (1,2 %) fallecimientos y se halla diseminada en 206 países; siendo la Región de las Américas la más afectada, con más del 36% de los casos del planeta.⁸⁻⁹

Diagnóstico Clínico

Luego de 24 a 96 horas de la exposición del huésped, se presenta un síndrome clínico de tipo sistémico de inicio abrupto. La presentación clínica de la influenza oscila, entre un cuadro clínico leve, a una neumonía viral acompañada de serias complicaciones que pueden llevar a la muerte del paciente.

Influenza no complicada

Esta se caracteriza por la presencia de un cuadro febril agudo de 38 a 40°C con una duración de tres a cinco días, escalofríos, cefalea, mialgias y artralgias. La enfermedad se puede acompañar de síntomas respiratorios como secreción nasal, tos seca y ardor de garganta; odinofagia, náusea, vómitos y diarreas pueden estar presentes. La evolución natural de este síndrome lleva a una recuperación entre tres a cinco días, añadido a la presencia de un síndrome asteniforme postinfeccioso.¹

Definiciones Clínico Epidemiológicas para el diagnóstico de la influenza A/H1N1 (Ministerio de Salud Pública del Ecuador) ¹⁰

1. Caso sospechoso de influenza A/H1N1

Se considerará caso sospechoso de infección por el nuevo virus influenza A/H1N1 a una persona que cumpla los siguientes criterios:

- Presenta Enfermedad Tipo influenza (ETI) si presenta los siguientes síntomas:
 - * Fiebre de más de 38°C
 - * Tos
 - * Dolor de garganta
- Y además
- Ha estado fuera de las fronteras nacionales en los últimos 7 días antes del inicio de los síntomas.
- Ha estado en contacto cercano con personas sospechosas, probables o confirmadas de una infección por el nuevo virus influenza A/H1N1.

2. Caso probable de influenza A/H1N1

Se considerará caso probable de infección por el nuevo virus de influenza A/H1N1 a todo caso sospechoso que resultó positivo para influenza A por PCR, pero no subtipificable para influenza estacional.

3. Caso confirmado de influenza A/H1N1

Se considerará caso confirmado de infección por el nuevo virus influenza A/

H1N1 a todo caso probable que tiene un resultado de laboratorio que determine la presencia del nuevo subtipo del virus de influenza A/H1N1, mediante PCR específico al nuevo subtipo A/H1N1.

4. Caso descartado

Se considerará caso descartado de infección por el nuevo virus de influenza A/H1N1 a todo caso sospechoso que dio uno de los siguientes resultados:

- PCR negativa para influenza A
- PCR positiva para influenza A con un subtipo estacional
- Subtipificación PCR negativa para el nuevo virus influenza tipo A/H1N1

5. Contacto cercano

Se define como contacto cercano, a un individuo que ha cuidado o convivido con un caso probable o confirmado de influenza A/H1N1, o que ha tenido contacto directo con secreciones respiratorias de un caso probable o confirmado.

6. Enfermedad tipo influenza (ETI)

Persona de cualquier edad que presenta súbitamente fiebre mayor a 38°, tos y dolor de garganta y ausencia de otras causas

7. Infección respiratoria aguda grave (IRAG)

Persona de cualquier edad que presente súbitamente fiebre mayor a 38° C con tos, dolor de garganta, dificultad respiratoria, en el cual exista la necesidad de hospitalización.

Influenza complicada

En aproximadamente el 1% de la población afectada por la influenza y añadido a ciertos cofactores de riesgo, la influenza puede tener un curso grave caracterizado por una neumonía que puede llegar a ser severa, acompañada en ocasiones, de complicaciones extra pulmonares y muerte.

Complicaciones Pulmonares. La afectación pulmonar secundaria a la influenza se expresa como una neumonía viral primaria dependiente del mismo virus, la neumonía bacteriana secundaria a una sobreinfección microbiana, la neumonía mixta como una combinación de las anteriores y la neumonía viral localizada, como una expresión de la primera y limitada a un segmento pulmonar.¹¹ **Tabla 1.**

Criterios de Hospitalización para neumonía en pacientes con influenza A/H1N1

El MSP ha definido un Score para Hospitalización de pacientes con complicaciones pulmonares. La presencia de dos o más criterios define la hospitalización inmediata del paciente afectado.¹²⁻¹³

1. Frecuencia Respiratoria mayor de 25-30 x'.
2. Frecuencia Cardíaca mayor de 120 x'.
3. Temperatura mayor de 38°C.
4. Saturación de O2 menor a 96%.
5. Trastorno del sensorio.
6. Cansancio para alimentarse.
7. Tiraje intercostal.

Tabla 1.

	Neumonía Viral Primaria	Neumonía Bacteriana Secundaria	Neumonía Mixta (Bacteriana y Viral)	Neumonía Viral Localizada
Antecedentes Clínicos	Prolongación de un cuadro clínico de influenza	Mejoría transitoria y empeoramiento luego de un cuadro de influenza	Un combinación de neumonía viral y bacteriana	Prolongación de un cuadro clínico de influenza
Bacteriología de la expectoración	Flora Normal	Neumococos, estafilococos, <i>H. influenzae</i>	Neumococos, estafilococos, <i>H. influenzae</i>	Flora Normal
Radiografía Tórax	Hallazgos bilaterales	Consolidación	Consolidación	Infiltrado segmentario
Hemograma	Leucocitosis con desviación izquierda	Leucocitosis con desviación izquierda	Leucocitosis con desviación izquierda	Normal
Aislamiento viral	Si	No	Si	Si
Respuesta a los Antibióticos	No	Si	A menudo	No
Mortalidad	Alta	Baja	Variable	Muy baja

Complicaciones pulmonares de la influenza.¹¹

8. Edad mayor de 5 ó menor de 65 años.

Los estudios de Imagen de las complicaciones pulmonares de la influenza A/H1N1, se pueden ver en las Figuras 2 y 3.

Complicaciones Extrapulmonares. Son muy variadas las complicaciones extrapulmonares y se caracterizan por la presencia de:

-**Miositis.** Expresada clínicamente con intensas mialgias que determinan un aumento de la CPK y mioglobinuria. Este fenómeno en algunos casos puede llevar a rabdomiólisis e insuficiencia renal aguda. La miositis es la causa del síndrome astenoforme postinfeccioso.

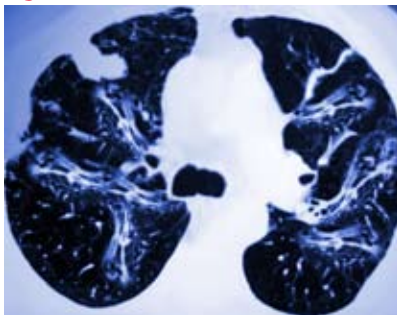
Figura N° 2.



Radiografía de un paciente con Neumonía Severa asociada al virus de la influenza A/H1N1.

Figura tomada de biblioteca digital de PLA - HealthEditor Cía. Ltda.

Figura N° 3.



TAC de Pulmón de un paciente con Neumonía Severa asociada al Virus de la influenza A/H1N1.

Figura tomada de biblioteca digital de PLA - HealthEditor Cía. Ltda.

-**Pancarditis.** La influenza puede llevar a un síndrome de pericarditis con la presencia de derrame pericárdico y miocarditis con falla de bomba, disminución de la fracción de eyección y arritmias cardíacas.

-**Complicaciones neurológicas.** Se ha evidenciado procesos de encefalitis, mielitis y Guillain-Barré. El síndrome de Reye (encefalopatía más hepatopatía) se presenta en especial en niños y se halla asociado a la ingestión de aspirina.¹¹

Patogénesis

La presencia del virus, tanto en las células del epitelio respiratorio, como en los macrófagos de la mucosa respiratoria, genera una tormenta de citoquinas proinflamatorias (interleuquinas, interferones, TNF) y factores quimiotácticos que desencadenan una respuesta inflamatoria desmesurada del tejido pulmonar, lo que lleva a la necrosis del epitelio respiratorio mediante mecanismos de

apoptosis, acompañado de un proceso hemorrágico tanto de la vía respiratoria como del parénquima pulmonar.¹⁴

En el espacio alveolar se produce una abundante secreción de membranas hialinas, engrosamiento del septo alveolar, edema, hiperplasia de los neumocitos, necrosis bronquiolar e infiltrado inflamatorio de la íntima de los vasos sanguíneos de mediano calibre. Todo este proceso desencadena el Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo con un alto índice de morbi-mortalidad.¹⁵

Diagnóstico de laboratorio

El diagnóstico de influenza se lo realiza mediante: cultivo viral, detección de anticuerpos séricos, detección de antígenos virales y detección de los genomas del virus para determinar los subtipos del virus de la influenza.^{1,7,11}

Detección de Antígenos virales. El diagnóstico de laboratorio se sustenta predominantemente en la detección de

las estructuras antigénicas del virus, la hemaglutinina o la neuraminidasa (H o N) obtenidas del exudado nasofaríngeo o de secreciones del tracto respiratorio. Estas son de dos tipos:

-**Pruebas rápidas.** Detectan los antígenos de los virus influenza A o B. Tiempo: 30 minutos. Uso departamento de Urgencias. Sirve para excluir la influenza. Es un test de muy baja sensibilidad (40%), por lo que los resultados falsos negativos son muy altos (60%).

-**Inmunofluorescencia directa.** Detecta las variantes virus influenza A o B. Tiempo 2-4 horas.

Serología. Detecta anticuerpos circulantes en sueros de pacientes convalecientes. Detecta anticuerpos en contra tipos A y B. Tiempo mayor a dos semanas.

Cultivo viral. Depende de técnicas y laboratorios de alta complejidad, permite la detección de los virus A y B. Tiempo 5-10 días.

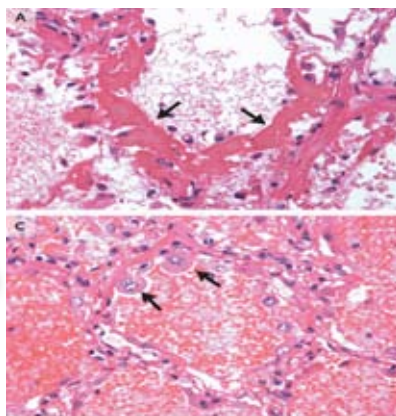
Figura 4.



Pieza patológica de pulmón con influenza A/H1N1.¹⁵

Figura tomada de biblioteca digital de PLA - HealthEditor Cia. Ltda.

Figura Nº 5.



Cortes histopatológicos de pulmón con influenza A/H1N1.¹⁵

P.C.R. Tiempo real. Estudio confirmatorio, detecta las estructuras genómicas del virus y sus respectivos subtipos. Identifica los subtipos estacionales o pandémicos como el A/H1N1. Tiempo 1-2 días.

Tratamiento

La influenza es una de las pocas virosis para la que se han desarrollado fármacos con actividad antiviral: los inhibidores de la neuraminidasa y los derivados del adamantano.¹⁶⁻¹⁸ Figura 6.

Inhibidores de la Neuraminidasa. Son antivirales cuyo mecanismo de acción consiste en inhibir la acción de la neuraminidasa viral, por lo tanto, evitan la liberación del virus desde la célula progenitora del epitelio respiratorio. De esta manera se evita que se repita el ciclo replicativo, así como, la liberación de virus viables al medio ambiente. Se recomienda su uso antes de las 48 horas de iniciado el tratamiento. La resistencia a los inhibidores de la neuraminidasa es pequeña. Se comercializan dos tipos de

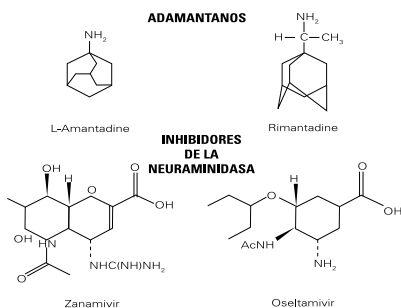
inhibidores: el oseltamivir y el zanamivir.

Oseltamivir. Se recomienda la administración oral ya que tiene una biodisponibilidad del 75%. Es seguro y solo produce náuseas y vómitos transitorios. Se puede utilizar para profilaxis en adultos y ancianos a la mitad de la dosis terapéutica. En la tabla 2 se describen las dosis de oseltamivir.

Zanamivir. Se recomienda administrarlo por vía intranasal o inhalatoria. La inhalación del fármaco permite una concentración del 20% del mismo a nivel del parénquima pulmonar, por lo que no se recomienda en pacientes con alguna patología del flujo aéreo. La dosis inhalada es de 10 mg cada 12 horas. Tiene una escasa biodisponibilidad por lo que no hay una presentación oral. No se recomienda para profilaxis.

Adamantanos. La amantadina y la rimantadina son antivirales con una estructura química muy particular y actúan exclusivamente sobre el virus de la

Figura 6.



Estructura Química de los adamantanos e inhibidores de la neuraminidasa.⁶

Tabla 2.

Peso del Paciente	Dosis de Oseltamivir	Duración del tratamiento
Menos 15 kilos	30 mg cada 12 horas	5 días
15-23 kilos	50 mg cada 12 horas	5 días
23-40 kilos	60 mg cada 12 horas	5 días
Más de 40 kilos y adultos	75 mg cada 12 horas	5 días

Dosificación de Oseltamivir

influenza tipo A. Interactúan, como mecanismo de acción, sobre la proteína M2 del virus tipo A, con un bloqueo de los canales iónicos e inhibición de la decaptación viral. Es frecuente la presencia de resistencia viral a los adamantanos y, a la vez se recomiendan como profilaxis de la influenza tipo A. Existen dos tipos de adamantanos: la amantadina y la rimantadina

Amantadina. Tiene una biodisponibilidad del 90% y se recomienda a una dosis diaria de 200 mg. La dosis en niños es de 5 mg/ kg /día. En ancianos se recomienda la mitad de la dosis. Como efectos adversos se han reportado: actividad anticolinérgica, confusión, delirio y acción antiparkinsoniana.

Rimantadina. Se recomienda a una dosis diaria de 200 mg, con reducción a la mitad de la dosis en los ancianos. Se contraindica su uso en niños.

Prevención

La estrategia profiláctica más eficaz para prevenir la influenza es la vacunación anual, en especial a las poblaciones con alto riesgo de padecer complicaciones, así como, a todo el personal de trabajadores de la salud quienes pueden convertirse en potenciales fuentes de la enfermedad hacia los grupos de riesgo.¹⁹

Existen dos tipos de vacunas para los virus de la influenza estacional: la vacuna con virus vivos atenuados, la cual se administra por vía intranasal, se recomienda a personas entre 2 y 49 años sin factores de riesgo de complicacio-

nes; en tanto que, la vacuna con virus muertos inactivados de la influenza, se recomienda por vía intramuscular a personas mayores de 6 meses y puede ser administrada a pacientes con factores de riesgo de complicaciones. Ambas vacunas deben administrarse anualmente y se hallan compuestas de tres tipos de virus (dos tipo influenza A y uno tipo B). En la actualidad ya se halla en el mercado la vacuna específica para la influenza pandémica subtipo A/H1N1.

Las personas a quienes se recomienda la inmunización, para la influenza estacional, debido al riesgo elevado de complicaciones son:¹¹

1. Adultos mayores de 65 años
2. Residentes en asilo de ancianos o cuidados crónicos
3. Niños y adultos portadores de enfermedad cardiovascular o pulmonar crónica
4. Niños y adultos con enfermedades metabólicas crónicas, insuficiencia renal crónica, hemoglobinopatías e inmunodeficiencias
5. Niños y adolescentes que reciben terapia prolongada con aspirina
6. Embarazadas en el segundo o tercer trimestre de embarazo y durante la época de influenza estacional.
7. Niños entre 6 y 23 meses de edad

Control de Infecciones Hospitalarias

Todo el personal de trabajadores de la salud que tenga que atender a los pacientes sospechosos o confirmados de

ser portadores de influenza A/H1N1, está obligado, para su protección y prevención de la transmisión nosocomial de la influenza, debe cumplir las siguientes normas:

Normas de aislamiento. El virus de la influenza se transmite por el aire a través de gotas y por contacto estrecho con el paciente, por lo que se recomiendan medidas combinadas de aislamiento por gotas y contacto.²⁰

- **Higiene de manos.** La medida más importante para el control de la influenza en el hospital es la higiene de manos, la que debe realizarse con jabón antiséptico o fricción con alcohol antiséptico.
- **Mascarilla.** Los trabajadores de la salud que atiendan al paciente, así como él mismo, deben usar mascarillas de alto rendimiento tipo N-95.
- **Guantes.** Los trabajadores de salud deben usar un par de guantes de manejo, los cuales se descartarán luego de su uso.
- **Gorro y batas.** Se utilizará bata y gorro descartable. La bata debe cambiarse dentro de la habitación del paciente.
- **Anteojos.** Se recomienda el uso de gafas o anteojos para protección ocular, especialmente cuando se realizan procedimientos que provoquen aerosoles.
- **Habitación.** Los pacientes deben ubicarse en habitaciones individuales con presión negativa, o que tengan un sistema de ventilación que

no ponga en riesgo de transmisión al resto de enfermos del hospital. En caso de existir más de un enfermo, estos serán agrupados en cohortes. Los pisos y superficies de las habitaciones se desinfectarán con hipoclorito de sodio a una concentración de 1000 ppm.

- **Material médico y utensilios.** Deben situarse dentro de la habitación para uso exclusivo del enfermo. Estos se descontaminarán con soluciones desinfectantes como hipoclorito de sodio o monopersulfato de sodio.
- **Ropa.** La ropa del paciente debe ser clasificada en la habitación para su adecuada limpieza. La misma se almacenará, empacará y transportará con estrictas normas de bioseguridad en fundas rojas para su procesamiento.
- **Basura.** El material descartable y los desechos deben ser colocados en fundas rojas para su adecuada eliminación como desechos biológicos.
- **Transporte.** Se limitará al máximo el transporte del paciente y si se lo realiza, éste debe portar la mascarilla N-95.

Equipo de Protección Personal (E.P.P.)
Se halla conformado por los insumos mínimos necesarios para ser usados por los trabajadores de la salud en el manejo y cuidado de los pacientes con influenza A/H1N1. Estos insumos son: una mascarilla N95, gorro, gafas, bata y guantes de manejo. Aditamentos que deben utilizarse por todos los trabajadores de la salud que atiendan a pacientes sospe-

chosos o confirmados de ser portadores de influenza A/H1N1.²¹ **Figura 7.**

Un resumen de la secuencia de colocación y retiro del EPP (Tabla 3).



Trabajadora de la salud con el E.P.P.

Tabla 3.

Secuencia para ponerse el EPP	Secuencia para retirarse el EPP
<ol style="list-style-type: none"> 1. Bata 2. Gorro 3. Mascarilla N-95 4. Gafas protectoras 5. Guantes de manejo 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Guantes de manejo 2. Gafas protectoras 3. Gorro 4. Bata 5. Mascarilla N-95
Recomendaciones	Recomendaciones
<ol style="list-style-type: none"> 1. Mantenga las manos alejadas de la cara. 2. No tope o limite el contacto de su cuerpo y manos con las superficies. 3. Cambie los guantes de manejo si se rompen o si están contaminados. 4. Realice la higiene de manos luego de cada procedimiento. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Mantenga las manos alejadas de la cara. 2. No tope o limite el contacto de su cuerpo y manos con las superficies. 3. Realice la higiene de manos después de cada procedimiento.

Resumen de la Secuencia para la utilización del E.P.P.

Bibliografía

1. Zitto T., López H. *Virosis Respiratorias*. En *Infectología y enfermedades Infecciosas*. Cecchini E., González S. Ediciones Journal. Buenos Aires. 2008; 3: 19-28
2. Austin S. *Patrones Cambiantes de enfermedad y demografía en el siglo XVII*. En *sociedad y enfermedad indígena en el Ecuador Colonial*. Ed. Abya Yala. Quito. 1996; 4 : 93-140
3. Cunha B. *Influenza: historical aspects of epidemics and pandemics*. *Infect Dis Clin N Am*. 2004; 18: 141-155
4. Muñoz A. *La gripe de Cristóbal Colón. Hipótesis sobre una catástrofe ecológica*. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2006; 24(5): 326-34
5. Brooks G., Butel J. Morse S. *Ortomixovirus (virus de la influenza)* En *Microbiología Médica 18ª edición*. Ed Jawetz, Melnick, Adelberg. Manual Moderno. México. 2005; 39: 531-544
6. Palese P. *Influenza and its viruses*. En *Schaechter mechanisms of microbial disease*. Fourth Ed. Lippincott Williams Et Wilkins. Philadelphia. 2007; 36: 363-369
7. Potter C. *Influenza*. En *Principles and Practice of Clinical Virology*. Ed. by Zuckerman A, Pattispn J, Griffiths P. Fifth Edition . John Wiles Et Sons. 2004. Sussex. 2004; 5: 271-297
8. Lao Y, Lye D., Chow A. *Influenza in the tropics*. *Lancet Infect. Dis*. 2009; 9(8): 457-458
9. World health Organization. *Pandemic (H1N1) 2009*. Up date 75. En : http://www.who.int/csr/don/2009_11_20a/en/index.html Acceso el 23 de noviembre del 2009.
10. MSP. *Definiciones Epidemiológicas. Plan Nacional de Contingencia para enfrentar una posible pandemia influenza en el Ecuador*. Mayo. 2009: 17-19
11. Treanor J. *Influenza virus*. En *Principles and Practice of Infectious Diseases*. By Mandell G., Benneth J., Dolin R. Sixth Ed. Elsevier. 2005; 162: 2060-2085
12. MSP. *Protocolo para manejo de casos de Gripe o Influenza H1N1*. Póster. 2009
13. MSP. *Protocolo de Manejo del Paciente crítico con Neumonía severa asociada a Influenza A H1N1*. 2009: 1-5
14. Osterholm M. *Preparing for the Next Pandemic*. *N Engl J Med*. 2005; 352; 1839-1842
15. Soto V., Díaz A., Silva J., Vásquez P., Torres O. et al. *Pathological Changes Associated with the 2009 H1N1 Virus*. *N Engl J Med*. 2009. 361; 2001-2003
16. Hayden F. *Antiviral Drugs*. En *Principles and Practice of Infectious Diseases*. By Mandell G., Benneth J., Dolin R. Sixth Ed. Elsevier. 2005; 38: 514-551
17. Mensa J., Gatell J., Azanza J. et al . *Antiviricos*. En *Guía de Terapéutica Antimicrobiana*. 18ª Edición. Elsevier Masson. 2008: 7-8.
18. Samaniego E. *Medicamentos Antivirales (No VIH)*. En *Fundamentos de Farmacología Médica*. Samaniego Edgar. Sexta Edición. Ed. CCE. Quito. 2005; (97): 1163-1171
19. CDC. *Seasonal influenza vaccine and avian or swine influenza*. En *Prevention and Control of Influenza*. 2008; 57(RR7):35-43
20. Núñez B., Realpe G. *Aislamiento de pacientes*. *Boletín Informativo Comité Infectología*. HCAM. 2003; 1: 5-6
21. Núñez B., Tapia M. *Influenza A(H1N1)*. *No hay que temerle a la pandemia*. HCAM. *Comité de Infectología*. *Coordinación Relaciones Públicas*. Tríptico educativo. 2009: 1- 6