

# Gripe A. Aspectos del diagnóstico y tratamiento

J. L. VIEJO BAÑUELOS, A. PUEYO BASTIDA, S. CURÍ CHÉRCOLES

Servicio de Neumología. Complejo Asistencial de Burgos  
Avda. Cid 96. 09005 Burgos

e-mail: jlviejo@hgy.es

## RESUMEN

La gripe es una de las enfermedades más comunes y constituye un problema de salud pública. Los virus influenza A, B, Y C son responsables de la infección, que suele ser autolimitada y se caracteriza por síntomas bien conocidos : fiebre, dolores musculares y síntomas respiratorios. El control de la enfermedad se basa en la administración de la vacuna de eficacia probada, sobre todo en los grupos de riesgo. Se ha descrito inflamación de la mucosa, disminución del aclaramiento traqueo-bronquial, pérdida del manto mucociliar y neumonía como consecuencia de la infección.

La pandemia de gripe A presenta algunas características diferentes entre las personas afectadas. Las complicaciones se establecen en personas con morbilidad, y el tratamiento sintomático mejora la situación clínica. Los tratamientos específicos han demostrado la disminución de los síntomas y del tiempo de enfermedad. Aunque la mayoría de los casos suelen tener un curso autolimitado pueden existir complicaciones graves que incluso pueden ocasionar la muerte del paciente.

**PALABRAS CLAVE:** : Gripe A, pandemia, virus gripal, tratamiento de la gripe, vacunación antigripal.

## Introducción

La gripe es una de las enfermedades más comunes y conocidas. El virus que la produce, el virus gripal, provoca una infección en continua evolución, responsable de importantes epidemias anuales y en algunos casos de pandemias mundiales. Es por tanto un importante problema de salud pública como consecuencia de las altas tasas de morbilidad que produce

y la presencia de sobremortalidad en grupos específicos de población. En una epidemia invernal se estima que hasta un 5 a 20 % de la población puede llegar a enfermar. Habitualmente las complicaciones de la gripe ocasionan la mayor mortalidad en las edades extremas de la vida, principalmente en mayores de 70 años. Otras afecciones pueden darse en las pandemias. Los virus Influenza causan habitualmente epidemias de temporada y muy ocasionalmente pandemias. La palabra pandemia

(del término griego pan que significa "todo" y demos, que significa "personas") describe una epidemia que afecta a toda la población. Generalmente es necesario que se produzcan varias ondas de infecciones, a lo largo de unos pocos años, antes de que la mayoría de la población del mundo se vea afectada por la influenza pandémica<sup>1</sup>.

Los virus influenza son virus ARN con cubierta, que pertenecen a la familia Orthomyxoviridae y contienen un genoma segmentado. Existen tres tipos de virus influenza, A, B, y C. Sin embargo todas las pandemias registradas han sido causadas por el tipo A, que a su vez incluye varios subtipos según el carácter de los antígenos de hemaglutinina (HA) y neuraminidasa (NA), glucoproteínas localizadas en la parte externa del virus. Los que afectan al hombre son las variedades H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>, H<sub>2</sub>N<sub>2</sub>, y H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>. La evolución normal de estos virus incluye cambios antigénicos menores con mutaciones en el gen de la proteína, o mayores con reagrupamiento genético que determina un cambio antigénico completo con la aparición de subtipos nuevos frente a los cuales la población humana puede ser completamente susceptible, y que determinan la necesidad de reactualización de las vacunas anuales<sup>2</sup>.

El huésped y el reservorio natural de los 15 subtipos HA y de los 9 subtipos NA del virus de influenza A son las aves acuáticas silvestres. La infección aguda en el hombre suele ser autolimitada y se caracteriza por síntomas bien conocidos: fiebre, dolores musculares, quebrantamiento y síntomas respiratorios, tras un período de incubación variable de 18 a 36 horas. El control de la gripe se basa en la administración de una vacuna de eficacia probada a los diferentes grupos de población que se consideran con mayor riesgo de sufrir complicaciones, debiendo dicha vacuna ser modificada adaptándose a las cepas de cada temporada.

Además del tratamiento sintomático pueden usarse tratamientos específicos entre los que destacan los inhibidores de la neuroaminidasa, que demuestran su utilidad administrados en las primeras 24 a 48 horas de iniciarse el cuadro clínico. Estos fármacos evitan el normal ciclo replicativo de los virus y disminuyen la intensidad y duración de los síntomas así como el riesgo de complicaciones.

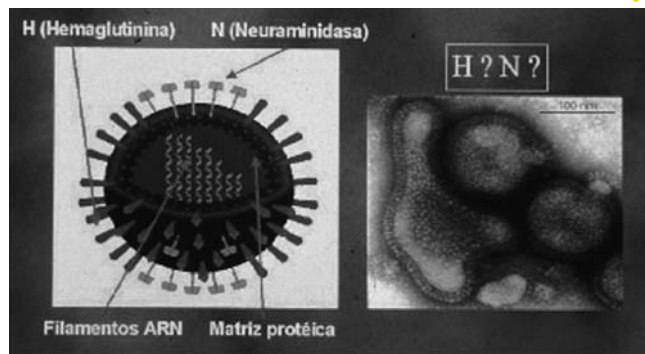


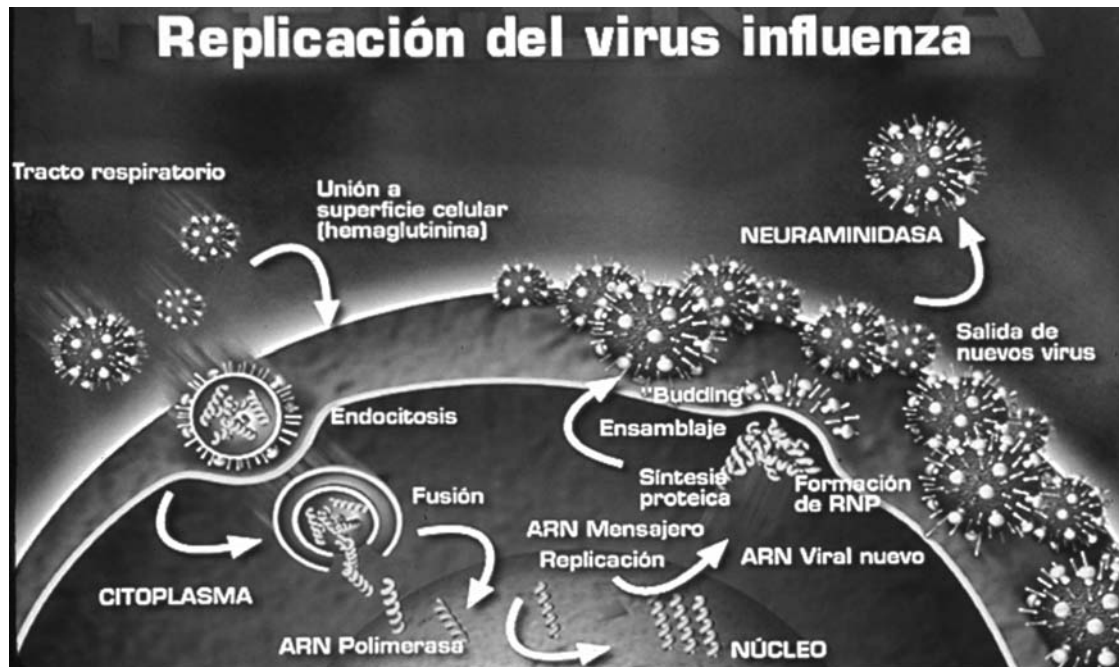
FIGURA 1. Esquema del virus influenza de 80 a 120 nm de tamaño y morfología variable.

## Virus gripal e infección

Nuestro sistema respiratorio es el único órgano interno que tiene contacto permanente con el exterior. Más de 10.000 litros de aire entran y salen de nuestros pulmones cada día, y en ese aire hay gran cantidad de contaminantes, algunas partículas tóxicas y algunos microorganismos virus y bacterias. Sin embargo y gracias a un adecuado mecanismo de defensa anatómico, humoral y celular el árbol bronquial normal es estéril desde la segunda generación de división bronquial en individuos inmunocompetentes. Son más de 200 los virus que pueden ocasionar la infección del aparato respiratorio en ciertas condiciones o circunstancias y entre ellos está el virus de la gripe.

La infección producida por el virus influenza o virus gripal comienza con una infección local en la mucosa del tracto respiratorio superior. El virus se transmite por vía aérea mediante aerosoles producidos por la persona ya infectada al estornudar, toser o hablar, y penetra en el sujeto susceptible a través de sus vías respiratorias. El virus se multiplica en las células de las vías respiratorias produciendo un proceso inflamatorio local en cascada con importante secreción de citocinas proinflamatorias responsables en gran medida del síndrome clínico gripal<sup>3</sup>.

El virus influenza o gripal que afecta al hombre comprende tres tipos diferentes: Influenza A, B, y C, de los que el más importante es el primero, por su posibilidad de sufrir cambios antigénicos, ser el único capaz de producir pandemias y ser capaz de infectar a diferentes poblaciones de animales. Son virus relativamente estables en un rango amplio de temperatura y humedad, aunque prefieren temperaturas ambientales ba-



**FIGURA 2.** Fases de la replicación del virus influenza en el interior de la célula. La composición genética puede cambiar según se va replicando y puede aparecer una variante antigénica (deriva antigénica).

jas. Estructuralmente se trata de una partícula esférica de un diámetro alrededor de 100 nm cubierto por una membrana lipídica que proviene de la membrana celular de su huésped. En esta membrana lipídica presenta insertadas dos proteínas: Hemaglutinina (H) y Neuraminidasa (N). Las variedades que infectan al hombre son las conocidas como  $H_1N_1$ ,  $H_2N_2$ , y  $H_3N_2$ . En el interior del virus (Figura 1) se observa la existencia de 8 segmentos separados de moléculas de ARN. Cada una de las 8 moléculas de ARN dirige la síntesis de diferentes tipos de proteínas que se encuentran en el virus. La Hemaglutinina es la responsable de la unión del virus a la superficie de la célula que va a infectar. La neuraminidasa contribuye a la liberación del virus desde el interior de la célula infectada al exterior de la misma para continuar de forma exponencial el proceso infeccioso.

Tras la unión del virus a la célula, éste entra en la célula y comienza el ciclo replicativo que dura alrededor de 6 horas. La Hemaglutinina es la responsable principal del poder patógeno del virus. En las dos primeras horas comienza la fase inicial con una participación del núcleo de la célula infectada y a las 4 horas de la infección se produce la incorporación de la hemaglutinina y neuraminidasa y de la ribonucleoproteína que dan lugar a los nuevos virus.

Todos los virus para multiplicarse se replican y no hacen como otros organismos que crecen y se dividen. A pesar de poseer información genéticamente suficiente para sintetizar sus propios constituyentes deben buscar el amparo metabólico de una célula viva para poder multiplicarse a expensas de ella. El ciclo replicativo de los virus es universal: adsorción, penetración, liberación de la envuelta proteica, replicación, encapsidación y liberación. Todo este proceso consta de dos partes: 1. entrada del ARN viral en el núcleo; y 2. lograr nuevas copias de ARN viral y liberarlas por gemación. Los virus influenza contienen ARN como material genético y se replica en una célula huésped apoderándose de su control energético y metabólico para beneficio propio, con resultado de cientos de nuevas partículas de virus gripal<sup>4</sup>.

El proceso se inicia con la adherencia del virus a la célula, (Figura 2), entra en ella (endocitosis) y deja libre su ARN. Estos genes virales comenzarán la síntesis de proteínas utilizando los ribosomas y enzimas de la célula (replicación). Crean proteínas estructurales: Hemaglutinina, Neuraminidasa, y Nucleoproteína y proteínas no estructurales presentes en la célula infectada a la que modifican funcionalmente para que sintetice proteínas virales. A partir de este momento se van a encontrar en el citoplasma de la célula infectada las proteínas



estructurales del virus y en el núcleo las nuevas moléculas de ARN virales. Posteriormente hay una fase de ensamblaje, con formación de nuevo ARN viral y posterior salida de los nuevos virus. El papel de la neuraminidasa es esencial ya que su actividad funcional impide que los residuos del ácido siálico presentes en las glicoproteínas de la superficie de la membrana celular se combinen con la hemaglutinina de la nueva partícula viral que va emergiendo, quedando ésta libre para comenzar un nuevo ciclo infeccioso en otras células. De no actuar la neuraminidasa las nuevas partículas virales que se van liberando quedarían adheridas entre sí y a la superficie de la membrana celular y perdiendo así la posibilidad de infectar a nuevas células.

## Daño tisular

El virus influenza A induce cambios degenerativos en todo el tracto respiratorio, pero la patología más significativa se presenta en el tracto respiratorio inferior. Se han descrito mediante estudio broncoscópico inflamación difusa aguda de la laringe, traquea y bronquios, con edema e inflamación de la mucosa. Igualmente se ha descrito disminución del aclaramiento traqueobronquial de partículas marcadas radiactivamente durante la infección aguda, que se normaliza al cabo de 1 mes. La pérdida del manto mucociliar es un factor que predispone a una neumonía secundaria tras la infección gripal. Todas estas alteraciones de la esfera respiratoria están favorecidas por las alteraciones que el virus produce en la mucosa respiratoria. Puede apreciarse en biopsias practicadas antes y después de un proceso gripal el deterioro establecido en la mucosa, con desaparición de las vellosidades que protegen la mucosa y su conversión en zonas inflamadas y muy lesionadas tras la acción del virus influenza A.

En la fase inflamatoria, uno de los efectos más importantes es la afluencia masiva de leucocitos polimorfonucleares y eosinófilos al territorio afectado junto con el potencial estimulador de las secreciones bronquiales que provoca el carácter purulento de las secreciones, incluso sin sobreinfección bacteriana que no tardará en producirse al encontrar un territorio orgánico rico en secreciones. Por ello en los casos en que no se observe una mejoría clara a los 5 días de la infección viral debe pensarse en una posible complicación especialmente en sujetos con patología previa, en personas con edad avanzada y en embarazadas<sup>5</sup>.

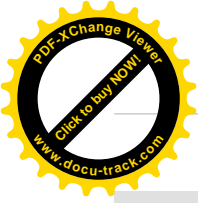
La fase de reparación y recuperación es la más prolongada y dura entre 3 y 4 semanas y suele conseguir una restitución total de los tejidos afectados. Es posible observar como consecuencia de la infección gripal la aparición de hiperreactividad bronquial e incluso asma, lo que habla a favor de la posible participación del virus gripal directa o indirectamente en el desencadenamiento o en la revelación de un proceso asmático<sup>6</sup>.

## Virus y pandemia

La pandemia es la infección extendida a muchos países, causada por un nuevo virus gripal que se ha adaptado recientemente al ser humano y que nunca antes había estado en contacto con el hombre. Durante los últimos años se pensó en la posibilidad de que fuese el virus H<sub>5</sub>N<sub>1</sub> el posible causante de una pandemia por sus características : muta muy rápidamente, adquiere genes de virus que infectan a otras especies y se mantiene vivo y activo en las deposiciones de las aves durante 10 días, con lo que incrementa las posibilidades de contagio. Sin embargo, la actual pandemia de gripe A se debe a un virus H1N1 que se inició en América y que en datos de la OMS hasta el 23 de agosto de 2009 (6 meses después de iniciarse) había afectado a 209.000 personas causando 2.185 muertes.

Las pandemias y las epidemias de influenza en los seres humanos surgen como resultado de cambios en las glucoproteínas de superficie que se denominan "cambio antigénico" (variación mayor) y "deriva antigénica" (variación menor) respectivamente. Las tasas de deriva antigénica dependen de la estabilidad genética del virus y de la presión inmunitaria. La influenza pandémica es el resultado de un "cambio antigénico" y sólo ocurre con el virus de influenza A. Este cambio incluye una modificación abrupta en los antígenos HA y posiblemente en los NA, que son totalmente diferentes de los que anteriormente circularon en los seres humanos en muchos años. Así, el cambio genético conlleva la aparición de un virus totalmente nuevo. La pandemia se produce porque grandes sectores de la población de todo el mundo carecen de inmunidad frente al nuevo virus.

Son tres las vías por las que pueden surgir virus con capacidad pandémica: **1. reordenación genética.** La naturaleza segmentada del genoma del virus de influenza A, que contiene ocho genes, facilita la reordenación genómica, llegando a 256



REGION	FALLECIDOS
WHO Regional Office for Africa (AFRO)	131
WHO Regional Office for the Americas (AMRO)	Al menos 6880
WHO Regional Office for the Eastern Mediterranean (EMRO)	708
WHO Regional Office for Europe (EURO)	Al menos 2554
WHO Regional Office for South-East Asia (SEARO)	1165
WHO Regional Office for the Western Pacific (WPRO)	1361
Total*	Al menos 12799

Tabla I. Registro de pacientes fallecidos en las diversas regiones de la OMS. Informe 8 enero 2010.<sup>10</sup>

la cepa H2N2 fue más moderada y causó unos 1,2 millones de fallecimientos. En la pandemia de Hong Kong de 1968 causada por la cepa H3N2 se estimó en 1 millón el número de muertos. Los acontecimientos históricos demuestran que la detección de un sub-tipo nuevo de virus de influenza del ser humano, puede convertirse en una emergencia de salud pública como ha ocurrido con la actual pandemia de la Gripe A.

combinaciones de genes en la coinfección. **2. transferencia directa del virus de animales a seres humanos.** Ocasionalmente se han detectado virus aviarios y porcinos en los seres humanos. El virus aviario H5N1 ha sido implicado en muertes humanas en Vietnam. Hasta la fecha los virus aviarios no se transmiten fácilmente de persona a persona. **3. recirculación vírica.** Por análisis sanguíneo puede determinarse qué virus circuló anteriormente y cuando dejó de hacerlo. Existen además pruebas de que los virus influenza pueden mantenerse sin variaciones en períodos prolongados en los cerdos que pueden servir como reservorio para la infección humana.

Para que exista un riesgo real de pandemia se requieren tres circunstancias: la aparición de un nuevo virus frente al cual la mayoría de la población carece de inmunidad; la infección a humanos causando enfermedad grave; y la diseminación fácil y mantenida entre humanos<sup>7</sup>. Una vez iniciada la pandemia el virus se puede extender a todos los continentes en menos de tres meses a pesar de las medidas de aislamiento. En este caso los índices de infección y morbilidad son superiores a los de la gripe estacional y pocos países podrán estar preparados para una respuesta eficaz.

No existe ninguna regularidad en la aparición de las pandemias. La pandemia más devastadora de la historia fue la de 1918-19 con una mortalidad total de 40 a 50 millones de personas. La "gripe asiática" ocurrida en 1957 y causada por

La actual pandemia de gripe A se inicia con el caso descrito en marzo de 2009 en México y con una rápida evolución. El nivel de alerta pandémica pasó a fase 4 el 27 de abril y a fase 6, la máxima, el 11 de junio al constatarse transmisiones en diversos países del mundo<sup>8</sup>. Con esta estrategia la OMS consigue que incluso países con poca experiencia en estos temas y con pocos recursos organicen la prevención y el control de estas enfermedades<sup>9</sup>. No debemos olvidar que la gripe estacional ocasionó en España un promedio anual de 1386 muertes entre 1982 y 1999, con un máximo en 1998-99 de 3185 muertes<sup>2</sup>. La diferencia es que con esta pandemia actual de gripe A la mortalidad es menor, pero las muertes ocurren en personas más jóvenes, hay muchos pacientes que llegan a cuidados intensivos, y las mujeres embarazadas tienen más riesgo de complicaciones. La Tabla I recoge la mortalidad comunicada por la OMS en enero de 2010.

Según datos de la OMS a nivel mundial, adolescentes y adultos jóvenes siguen representando la mayoría de los casos de gripe pandémica, y las tasas más altas de hospitalización corresponden a los niños muy pequeños. Entre 1% y 10% de los enfermos requieren hospitalización; de estos, entre 10% y 15% deben ser internados en la unidad de cuidados intensivos y entre 2% y 9% fallecen. Sin embargo la mortalidad general de la pandemia es baja y se establece en un 0,03% de los afectados. En general, entre 7% y 10% de los enfermos hos-



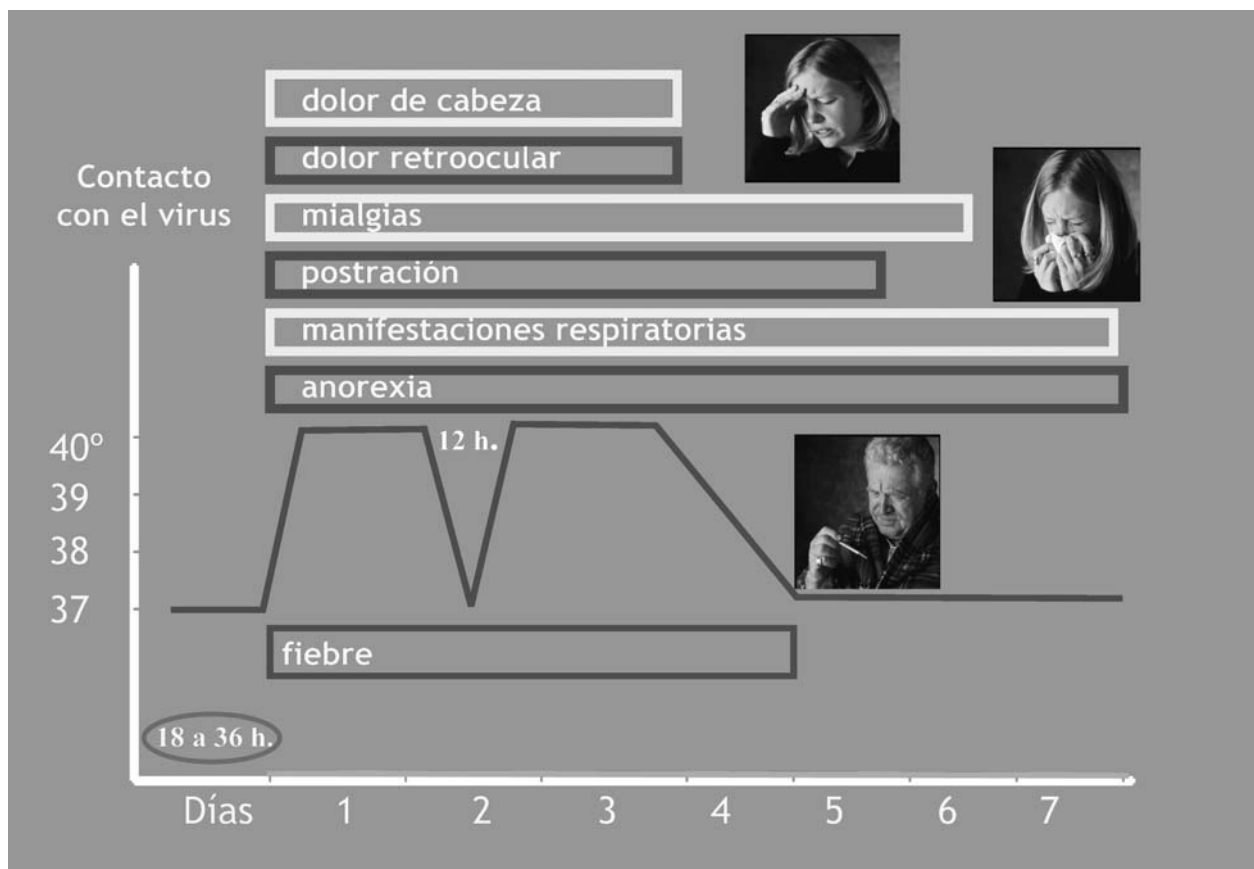
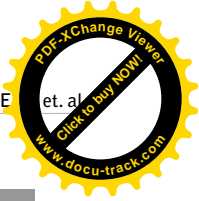
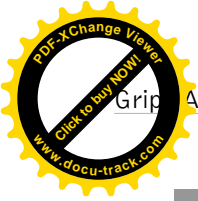


Figura 3. Cuadro clínico de la gripe con la duración de los síntomas habituales.

pitalizados son embarazadas que se encuentran en el segundo o tercer trimestre. Las embarazadas tienen diez veces más probabilidades de ser internadas en la unidad de cuidados intensivos, por comparación con la población general.

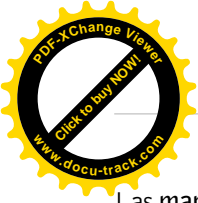
La pandemia ha despertado por otra parte un interés enorme entre los médicos e investigadores. En los primeros meses de la pandemia Pub Med ya recoge más de 600 publicaciones referentes a aspectos de la gripe A y del virus N1H1.

## Presentación clínica de la gripe habitual o estacional

La gripe es una infección aguda, autolimitada, y es la más importante infección viral que afecta a las vías respiratorias. Las manifestaciones clínicas se inician tras un período de incubación de duración variable entre 18 y 36 horas que depende del tamaño del inóculo. La enfermedad comienza bruscamente, hasta el extremo de que el paciente suele recordar el momento exacto. El primer síntoma suele ser la fiebre elevada de 39

a 40 ° C acompañada de destemplanza. Esta fiebre suele durar tres días y mantenerse alta y continua. Una característica peculiar es su descenso brusco para volver a subir en 12 a 24 horas, mantenerse un día más y luego caer definitivamente. A esta evolución térmica peculiar se le llama V gripal. Posteriormente puede aparecer dolor de cabeza muy molesto, que es consecuencia directa de la fiebre y desaparece al ceder ésta. Se describe también un típico dolor retroocular, que el paciente no suele referir espontáneamente, y que se manifiesta al solicitarle que efectúe movimientos laterales de la mirada. Éste es un signo que ayuda en el diagnóstico diferencial.<sup>11</sup>

Simultáneamente y como síntoma persistente en la gripe aparecen mialgias en extremidades, más en pantorrillas y en región lumbar. Ocasionalmente artralgias que el paciente puede describir así por la dificultad en localizar con precisión el dolor. Además las mialgias abdominales pueden confundir y sugerir la existencia de un proceso abdominal. En esta situación el paciente se encuentra postrado y debe encamarse procurando estar inmóvil por el dolor y suele presentar congestión de cara y piel seca y caliente.



Las manifestaciones respiratorias que son constantes pueden no ser llamativas en las primeras horas y quedar ensombrecidas por la afectación general. (Figura 3). Se ha descrito una tos seca desde el principio, que el paciente a veces no advierte, y posteriormente tos persistente y molesta que se acompaña de escaso esputo mucoso. Esta tos se prolonga en la convalecencia, y más en pacientes con hiperrespuesta bronquial o con patología pulmonar obstructiva. Simultáneamente aparece **catarro nasal** con tumefacción de la mucosa, estornudos y destilación abundante. Este catarro se acompaña de enrojecimiento conjuntival y lagrimeo. En algunas ocasiones aparece odinofagia y sequedad faríngea y algunos pacientes presentan dolor retroesternal al respirar, dolor que refleja la necrosis que se establece en el epitelio traqueal por el efecto del virus<sup>12</sup>. Toda esta sintomatología respiratoria puede acompañarse paradójicamente de una auscultación pulmonar prácticamente normal. En algunos pacientes se

pueden detectar roncus y sibilantes y más rara vez algunos estertores crepitantes.

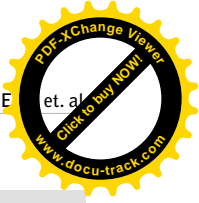
Las manifestaciones generales, algunas ya comentadas se completan con anorexia, ocasionales náuseas y habitual estreñimiento. Estos síntomas se prolongan hasta 7 ó más días y forman un cuadro clínico muy típico en el ambiente epidemiológico y van a permitir el diagnóstico inicial de la gripe.

## Observaciones clínicas al inicio de la pandemia (H1N1).

Entre los meses de Mayo y Noviembre de 2009 ingresaron en nuestro Servicio de Neumología un total de 55 pacientes con sospecha de padecer gripe A nueva variante H1N1. Todos

Diagnóstico			No confirmado	Confirmado	Total
Número de casos		n <sup>a</sup>	35	20	55
		%	63,60%	36,40%	100%
Edad media			43,26	32,9	39,49
Sexo	Hombres	n <sup>o</sup>	15	7	22
		%	27,30%	12,70%	40,00%
	Mujeres	n <sup>o</sup>	20	13	33
		%	36,30%	23,70%	60,00%
Síntomas	Generales	%	89%	100%	
	Respiratorios	%	74%	70%	
	Digestivos	%	31%	50%	
Estancia media			%	5,88	4,25
T <sup>a</sup> . Media			n <sup>o</sup>	38,72 <sup>o</sup>	38,8 <sup>o</sup>
Neumonía			%	65,70%	75%
Factores de riesgo			%	77,14%	75,00%
Antígeno			%	15%	0%

Tabla II. Características generales de los pacientes.



Nº casos negativos	35	H	M
		15	20
		43%	57%
Edad media	43,26	H	M
		45,27	41,75
Sexo		H	M
		15	20
Fiebre media	38,72	H	M
		38,81	38,66
Duración ingreso	5,88	H	M
		5,13	6,45
Síntomas generales	89%		
Síntomas respiratorios	74%		
Síntomas digestivos	31%		

Nº casos positivos	20	H	M
		7	13
		35%	65%
Edad media	32,90	H	M
		38,00	30,15
Sexo		H	M
		7	13
Fiebre media	38,8	H	M
		38,87	38,69
Duración ingreso	4,25	H	M
		3,86	4,46
Síntomas generales	100%		
Síntomas respiratorios	70%		
Síntomas digestivos	50%		

Tabla III. Características clínicas de los pacientes tratados (Mayo a noviembre 2009)

cumplían criterios de definición de caso probable con factores de riesgo que justificaban su ingreso. De ellos, 33 eran mujeres y 22 hombres, con edad media de 39,49 años. El diagnóstico se confirmó en 20 casos (36,4%), en casi todos ellos por PCR a partir de muestras de exudado faríngeo. El test rápido de detección de antígeno de virus Influenza resultó positivo en sólo 3 casos, que resultaron finalmente en confirmación por PCR. En los que se descartó cuadro grupal a posteriori, ningún test para antígeno había resultado positivo.

Todos los pacientes presentaron fiebre alta, sin diferencia entre casos confirmados y negativos (38,8 vs. 38,7°). Los casos de gripe presentaron menor edad media (32,9 frente a 43,26 años), siendo más frecuentemente del sexo femenino (65% mujeres). Los síntomas referidos al ingreso fueron: sintomatología general (fiebre, astenia, mialgias, malestar general intenso, cefalea), síntomas respiratorios (odinofagia, tos, expectoración) y síntomas digestivos (náuseas, vómitos, dia-

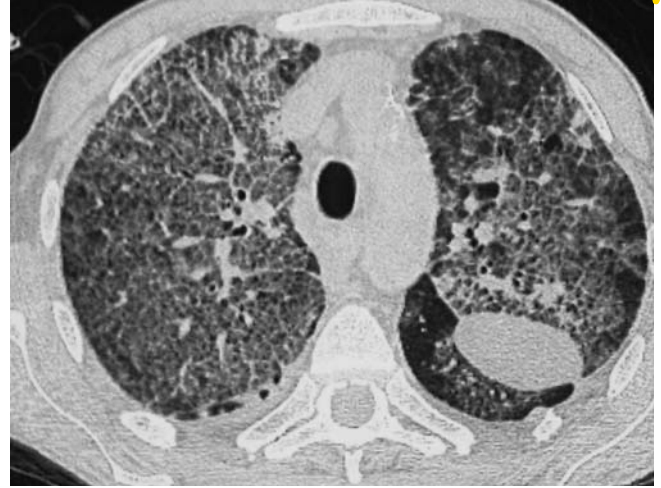
rrrea). (Tabla II). El 100% de los pacientes con gripe presentó sintomatología general (89% en los negativos), siendo muy parecida en frecuencia la sintomatología respiratoria (70% en los confirmados frente a 74% en los negativos). Se observó diferencia en la clínica digestiva, más frecuente en los casos finalmente confirmados (50% frente a 31%). (Tabla III).

Del total de pacientes ingresados, en una cuarta parte no se observaron factores de riesgo, cifra muy parecida en ambos grupos. Entre dichos factores se incluyen tabaquismo, asma, sobrepeso-obesidad, embarazo. El número de pacientes con EPOC fue mínimo (probablemente en relación con la edad media baja). La radiografía de tórax presentaba datos de afectación neumónica en el 75% de los casos de gripe y en el 78% de los pacientes en que no se confirmó el diagnóstico. En ocasiones las imágenes radiológicas fueron extensas y llamativas (Figuras 4 y 5). Entre los pacientes con gripe sin neumonía, hubo 3 casos (9%) de agudización asmática. En el resto se trató de un síndrome gripal con escasa repercusión respiratoria.





**Figura 4.** Radiografía de tórax P.A. de un paciente con gripe A confirmada. Patrón difuso intersticial bilateral.



**Figura 5.** TACAR del mismo paciente. Patrón en vidrio deslustrado bilateral y difuso, con engrosamiento de septos interlobulillares. Derrame pleural capsulado.

Una vez descartado cuadro gripal, se confirmó neumonía en 23 pacientes (65,7%) y agudización asmática en 4 (11,4%). En uno se confirmó infección viral por Rinovirus.

En todos los pacientes se instauró tratamiento con oseltamivir, asociando antibioterapia de amplio espectro en aquéllos que presentaban neumonía, hasta tener la confirmación del origen bacteriano o vírico. En 2 casos se apreció aparición de exantema de probable origen medicamentoso, con buena respuesta a tratamiento sintomático, por lo que no fue necesario suspender el antiviral. La evolución fue favorable en todos los casos, sin precisar ninguno de los pacientes vistos durante estos primeros meses ingreso en UCI. La estancia media fue más corta en los casos de gripe confirmada (4,25 días frente a 5,88 días de los no confirmados).

En general, podemos decir que el cuadro clínico observado en los pacientes adultos con sospecha de gripe en los primeros meses de la pandemia (antes de la llegada del pico de incidencia) responden a lo referido por otros autores, siendo destacable en nuestro caso el mayor porcentaje de mujeres afectadas, la edad media baja, así como el predominio de sintomatología general y clínica digestiva. En algunos pacientes hemos observado epistaxis, lo que nos hace plantear la posible relación con afectación directa de la mucosa nasal por el virus.

Al igual que otros autores, no encontramos datos clínicos que permitan diferenciar claramente cuadros gripales de los que

finalmente no lo son. Incluso ante enfermos ingresados simultáneamente con clínica y radiología similares, los resultados de la PCR son distintos, lo que plantea la posibilidad de falsos negativos de las técnicas diagnósticas.

## Métodos de diagnóstico

Como se ha comentado el diagnóstico de la gripe es clínico. Su identificación es fácil en un ambiente epidémico, pero debido a que las manifestaciones clínicas pueden estar originadas por virus diferentes, el diagnóstico específico se realiza mediante técnicas virológicas. Desde el inicio de la pandemia tanto los Ministerios de Sanidad de cada país como los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades de Estados Unidos (CDC) han editado las guías para el diagnóstico<sup>13,14</sup>. Los puntos clave recogidos son: a quién realizar test, en qué muestras y qué test diagnósticos utilizar. Analizamos de forma breve cada uno de ellos.

**A quién:** La mayoría de los pacientes con cuadros clínicos no complicados en zonas de circulación del virus no necesitan confirmación. Sí debe considerarse su realización en pacientes hospitalizados (incluido parturientas) con sospecha de gripe. También en aquellos en los que el diagnóstico puede modificar la actuación en cuanto a tratamiento, control de la infección o manejo de los contactos. Por último, está indicada la confirmación en autopsias de pacientes fallecidos por cuadros agudos sospechosos de esta etiología.



**Muestras:** Para establecer el diagnóstico de gripe deben obtenerse muestras del tracto respiratorio superior o inferior. Las más adecuadas incluyen frotis y lavado nasofaríngeo, con un rendimiento algo menor para el frotis faríngeo. El tipo de hisopo, medios de transporte y forma de procesamiento quedan bien recogidos en la normativa del Ministerio de Sanidad.

**Test diagnósticos:**

**Test para la detección rápida de Antígenos.** Técnica con duración de 15 a 20 minutos. Detecta Hemaglutinina y Neuraminidasa, generalmente por inmunocromatografía y enzimoimmunoanálisis. En general pueden distinguir entre Influenza A y B pero no entre los diferentes subtipos de Influenza A. La sensibilidad está entre 10 y 70% cuando se compara con PCR. La confirmación debe realizarse siempre por este último método.

Los test de amplificación de ácidos nucleicos, como la **Reacción en cadena de la Polimerasa (PCR) en tiempo real**, son el método más sensible y específico para el diagnóstico de infección por virus Influenza A H1N1. La duración de la técnica es de 3-4 horas. Su sensibilidad no está bien establecida (entre 80 y 100%) según las series y el tipo de muestra. Tampoco se conoce con precisión el tiempo en que se mantiene dicha positividad (de 1 a 17 días, con una media de 6 días).

**Cultivos virales:** Detectan partículas víricas viables. Crecen en 24-48 horas. La sensibilidad varía con la gravedad del cuadro (70-100%). La especificidad es cercana al 100%.

**Determinación de Anticuerpos por Inmunofluorescencia directa o indirecta.** Detectan la respuesta inmunitaria humoral específica, en concreto anticuerpos frente a la hemaglutinina del virus en el suero del paciente. Pueden distinguir entre Influenza A o B, pero no entre los diferentes subtipos de Influenza A. Cuando se compara su determinación con la PCR, los resultados son peores para la determinación de anticuerpos. Algunos estudios demuestran claramente menor sensibilidad en los casos de enfermedad grave del tracto respiratorio inferior. Producen un diagnóstico retrospectivo al tener que comparar muestras separadas entre sí 14 días. Tienen utilidad en estudios epidemiológicos.

**Complicaciones respiratorias**

Hemos señalado que las manifestaciones respiratorias de la gripe son constantes. Además existen complicaciones en las dos áreas del aparato respiratorio:

**Tracto respiratorio superior.** La sinusitis y la otitis media son a menudo secuelas molestas de la gripe. El mecanismo que actúa es la vasodilatación y edema de la mucosa que dificulta el drenaje y retiene líquidos. La presencia de patógenos como neumococo, estafilococo, *H. Influenzae* y *M. Catarrhalis* es responsable de estas entidades.

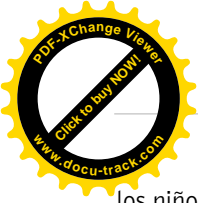
**Tracto respiratorio inferior.** Las entidades más frecuentes son: Agudización de Asma y EPOC; Crup y bronquiolitis en

**TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO :**

- Paracetamol 300 – 1000 mg / 4-6 h. (4 gr / día)  
(niños) 10 mg / Kg / 4-6 h. (2,4 gr / día)
- AINES . AAS. 300 - 1000 mg / 4-6 h.  
(niños) desaconsejado < 18 años (S.Reye)
- Ibuprofeno 200 – 400 mg / 6 h.  
(niños) 5 mg / Kg / 6h.

Antibióticos: no se asocian a mejoría del paciente  
No demostrada utilidad de: antitusígenos, mucolíticos, antigripales, anticongestivos nasales.

Tabla IV. Tratamiento farmacológico de la gripe.



los niños; Neumonía viral primaria; y Neumonía bacteriana secundaria.

La Neumonía viral primaria tiene una alta tasa de mortalidad. Comienza a las 24 horas de instaurarse la fiebre y rápidamente se acompaña de taquipnea, estertores, cianosis progresiva y fallo respiratorio. La radiografía de tórax muestra infiltrados bilaterales intersticiales o signos de condensación neumónica. Su curso puede ser muy grave. La fiebre no remite. La disnea se incrementa por extensión de los infiltrados pulmonares y la muerte puede acontecer a pesar de todas las medidas terapéuticas al cabo de 5 - 10 días. Esta neumonía tan grave ocurre en pacientes con comorbilidad como EPOC, cardiopatía, enfermedad grave de base o embarazo.

La Neumonía bacteriana secundaria se debe fundamentalmente a infección por neumococo, estafilococo y H. Influenzae. El inicio suele ser tardío, al cabo de una semana del comienzo de los síntomas gripales y se caracteriza por la aparición de nuevo de fiebre y tos productiva en el período de convalecencia. Se debe practicar radiografía de tórax que demostrará consolidación habitualmente lobar y normalmente existirá una buena respuesta al tratamiento antibiótico. Los gérmenes responsables pueden aislarse por hemocultivo y el pronóstico es bueno. Las complicaciones más frecuentes de la gripe observadas en una epidemia en Wales<sup>15</sup> fueron: bronquitis con una tasa de 100,1 por mil casos y neumonía con 29,2; otitis media con 23,4; depresión con 5,8; y bronquiolitis con 2,9 por mil casos.

## Tratamiento

Aunque la mejor alternativa para el control de la gripe es su prevención mediante la vacunación anual, una vez que el paciente ha contraído la enfermedad es necesario instaurar un tratamiento, que se ha centrado tradicionalmente en el alivio de los síntomas y el malestar general, pero además es necesario tratar las complicaciones que puedan aparecer. Existen además fármacos de acción antiviral aprobados para su uso en la profilaxis y/o tratamiento de la gripe.<sup>16</sup>

El **Tratamiento sintomático** de la gripe intenta paliar la fiebre y reducir los síntomas que acompañan a la infección e incluye medidas generales y tratamiento farmacológico. Una actitud de los pacientes con gripe durante una epidemia es la

automedicación. Sólo un 60 % de los afectados consultan con su médico mientras que el 40 % se automedican. Las medicaciones más usadas como automedicación incluyen analgésicos / antipiréticos, antigripales y antibióticos y en menor proporción expectorantes, antitusígenos y descongestionantes nasales.

Entre las medidas generales se aconseja reposo en cama e ingesta abundante de líquidos. El tratamiento farmacológico (Tabla IV) incluye paracetamol a dosis de 300 a 1000 mg cada 4 a 6 horas en adultos, con una dosis máxima de 4 gr / día. En los niños las dosis serán de 10mg / Kg / 4-6 horas con una dosis máxima de 2,4 gr / día. También pueden usarse antiinflamatorios no esteroideos (AINES), entre los que pueden manejarse Acido acetilsalicílico a dosis de 300 a 1000 mg cada 4 a 6 horas en adultos, pero se desaconseja su uso en menores de 18 años por el riesgo de padecer el Síndrome de Reye. Puede también usarse Ibuprofeno a dosis de 200 a 400 mg cada 6 horas en los adultos o en dosis para niños de 5 mg / Kg / 6 horas.

No se ha demostrado mejoría en la evolución del cuadro clínico cuando se asocia un antibiótico en esta situación. Igualmente, no se ha demostrado la utilidad de usar antitusígenos, mucolíticos, antigripales o anticongestivos nasales.

El síndrome de Reye, es una enfermedad de etiología desconocida, con alteraciones de encefalopatía e infiltración grasa de hígado, descrita en niños y adolescentes y ligada a infecciones por gripe y varicela en las que se han utilizado salicilatos. Su incidencia actual es escasa una vez conocida su aparición y la recomendación es de no administrar salicilatos en el tratamiento de gripe o varicela de niños y adolescentes.

El **Tratamiento específico** incluye fármacos antivirales con mecanismos de acción diferentes.

**Amantadina:** su mecanismo de acción es inhibir la proteína M<sub>2</sub> viral que facilita la entrada del virus en la célula huésped, inhibiendo la descapsidación del virus una vez que ha penetrado en la célula huésped. Es útil en epidemias de virus A. Debe administrarse tempranamente y consigue disminuir los síntomas gripales. Se debe administrar durante 5 días por vía oral, sin embargo tiene notables efectos secundarios que afectan a un 20 a 40 % de los pacientes y consisten en alteraciones gastrointestinales, alteraciones del SNC con delirio y alucinaciones y una marcada actividad anticolinérgica por lo que no debe asociarse a los antihistamínicos ni a otros anti-



colinérgicos. A esto se añade el inconveniente de provocar una rápida selección de cepas con resistencia cruzada en 2 -3 días de tratamiento en una tercera parte de los pacientes. No se recomienda su uso en embarazadas ni en lactantes.

**Rimantadina:** Es un fármaco próximo a amantadina con las mismas acciones e indicaciones y no se encuentra comercializado en nuestro país. Los efectos secundarios son menos frecuentes y principalmente gastrointestinales y neurológicos.

**Ribavirina:** Tiene una acción antivírica de amplio espectro y actúa interfiriendo la replicación viral. Se ha usado por vía oral y en aerosol. Es útil frente a los virus A y B. Los estudios realizados muestran que los beneficios clínicos que consigue a altas dosis son modestos y su utilidad clínica no está completamente establecida.

**Inhibidores de la neuraminidasa:** son antivirales activos frente a virus A y B y se demuestran útiles si se administran en las primeras 24 horas de la infección. La neuraminidasa es una glucoproteína de la envoltura del virus que tiene dos funciones importantes : participa en la liberación de nuevas partículas víricas y facilita la difusión de los viriones a través de la mucosa.<sup>17</sup> Los fármacos más significados son zanamivir y oseltamivir.

**Zanamivir:** Es un antiviral muy potente. Es 100 veces más activo que amantadina y 1000 veces más que ribavirina. Ejerce su acción a nivel extracelular. Se administra de forma inhalada depositándose en las vías respiratorias. Las ventajas del tratamiento con zanamivir son: 1) activo frente a virus A y B ; 2) eficaz en el tratamiento y en la profilaxis ; 3) baja penetración sistémica (10-20%) con buen perfil de seguridad ; 4) excelente tolerancia ; 5) no interfiere en los efectos protectores de la vacuna ; 6) no induce aparición de resistencias virales. Zanamivir se administra mediante inhalación oral. El uso de la vía inhalada permite alcanzar concentraciones elevadas del fármaco localmente en el lugar deseado (14% en pulmones, 78% en bucofaringe) y bajos niveles en la circulación sistémica (10%) por lo que se reduce la posibilidad de efectos adversos e interacciones con otros fármacos. Así las concentraciones obtenidas en pulmón son superiores a 10 micromol / L y en lavados nasales de 52,4 microgr / L., obteniéndose después de 12 horas de la administración concentraciones entre 37 y 700 veces la mediana del IC<sub>50</sub> de la neuraminidasa.<sup>18</sup>

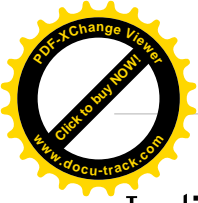
**Oseltamivir:** Tiene una eficacia similar a zanamivir y se administra por vía oral, con mayor difusión sistémica, lo que puede condicionar la aparición de efectos secundarios, sobre todo gastrointestinales y puede tener una mayor susceptibilidad a crear resistencias.

En ensayos clínicos con zanamivir se ha observado en pacientes con intención de tratar que produce alivio de síntomas clínicamente relevantes a los 5 días en un 50% de los pacientes frente a los 6,5 días en el grupo placebo, con significación estadística ( $p=0,01$ ) y con vuelta a las actividades habituales en el grupo tratado a los 7 días frente a los 9 días del grupo placebo ( $p<0,001$ ). Los mismos resultados se obtuvieron en pacientes con gripe confirmada en los que además de la mejoría sintomática y la más rápida incorporación a su vida habitual, se redujeron las complicaciones y la necesidad de usar antibióticos.

La aparición de virus gripales farmacorresistentes en pacientes gravemente inmunodeprimidos tratados con antivirales es un fenómeno previsible y sobradamente documentado en el caso de la gripe estacional. La replicación del virus puede persistir en esos pacientes durante periodos prolongados pese al tratamiento antiviral, creando un entorno que favorece la selección de virus farmacorresistentes. Y así ha ocurrido también con el virus pandémico (H1N1) 2009.

El brote de Gales, detectado a finales de octubre de 2009, afectó a ocho pacientes. Y el brote de los Estados Unidos, afectó a cuatro pacientes gravemente inmunodeprimidos. Todos los virus resistentes presentaban la misma mutación H275Y, que indica resistencia al oseltamivir pero sensibilidad al segundo antiviral, el zanamivir.<sup>19</sup>

Los pacientes gravemente inmunodeprimidos deben ser considerados como un grupo especialmente vulnerable. Estos pacientes son muy propensos a contraer infecciones y tienden a responder mal al tratamiento y desarrollar resistencia. En esos pacientes, las dosis y duración habituales del tratamiento con oseltamivir difícilmente son suficientes. Si bien el criterio clínico es importante, a veces es preciso aumentar las dosis y mantenerlas sin interrupción durante todo el periodo de enfermedad aguda. El zanamivir debe considerarse el tratamiento de elección para los pacientes que desarrollan un cuadro gripal prolongado pese a recibir oseltamivir.



## Indicaciones de vacunación antigripal

Las vacunas son el sistema más eficaz y económico de prevenir un gran número de enfermedades. Las vacunas tienen una de las mejores relaciones de coste-eficacia en términos de salud, años de vida ganados y otros indicadores comparados con una mayoría de intervenciones sanitarias. Tienen, además, un interés individual y comunitario. Los beneficios de los que se vacunan se extienden también a los que no se vacunan (inmunidad de grupo). Si perdemos esta perspectiva nos podemos encontrar en una situación en la que regresen las enfermedades hasta ahora completamente controladas en nuestro país y en gran parte del mundo.

La mejor forma de prevenir la gripe, además de la educación sanitaria, es la adecuada utilización de la vacuna frente a ella. La naturaleza cambiante del virus hace que sea necesario vacunar anualmente a las personas de riesgo. En materia de prevención, sólo la vacunación ha demostrado ser eficaz para reducir la morbilidad de la gripe. Pretende impedir la circulación del virus dentro de la comunidad y prevenir las complicaciones y sobremortalidad especialmente en los pacientes de riesgo elevado.

Las indicaciones se concretan en tres grupos:

- 1. Personas que presentan un mayor riesgo de sufrir infección gripal complicada**, entre las que se encuentran personas de edad avanzada, residentes en instituciones geriátricas, personas con enfermedades crónicas, y adultos y niños que presentan alteraciones crónicas relacionadas con el sistema cardiocirculatorio o pulmonar, niños y adultos con enfermedades renales o diabetes, inmunodeprimidos, y embarazadas que puedan estar en el segundo o tercer trimestre de embarazo en la época habitual de epidemia.
- 2. Personas que pueden transmitir el virus a individuos de alto riesgo**, como personal sanitario de cualquier servicio asistencial, personas que asisten a domicilio a sujetos considerados de riesgo elevado y aquellos que conviven con personas pertenecientes a los grupos de alto riesgo.
- 3. Otros grupos** que incluyen a mayores de 50 años, pacientes infectados con el VIH, viajeros a zonas en época de epidemia, personas del grupo de profesionales indispensables para la sociedad como bomberos, cuerpos de seguridad, protección civil,

etc, y cualquier persona que quiera limitar el impacto de la infección gripal, aunque no pertenezca a ningún grupo especial.

La vacunación estacional de la gripe debe realizarse con suficiente antelación a la época esperada de gripe. La dosis dependerá de la edad del sujeto. Solamente una dosis en caso de adultos vacunados o no en años anteriores. En el caso de niños no vacunados previamente, menores de 9 años, se aconsejan dos dosis separadas por un mes de intervalo para conseguir valores de protección adecuados.<sup>20</sup> Las vacunaciones contra la gripe son seguras y bien toleradas. Las reacciones adversas más frecuentes son generalmente locales y se caracterizan por eritema en el punto de administración que persiste durante dos días y con menor frecuencia fiebre, fatiga, o discretos dolores musculares. No existe contraindicación para la administración simultánea con vacuna antineumocócica en adultos ni con el resto de vacunas del calendario vacunal infantil. No existe ninguna posibilidad de que la vacuna provoque la aparición de una infección por virus gripal.

Las vacunas actuales frente a la gripe A (H1N1) derivan de los sistemas previstos para el desarrollo y aprobación de vacunas adoptadas por las autoridades de la EMEA (Agencia Europea de Medicamentos) ante la situación potencial de pandemia, basándose en la posibilidad de la aparición súbita de un virus nuevo para el que no hay vacuna preparada específicamente con anterioridad.

El sistema está basado en analizar un modelo general de vacuna (denominado "mock-up") en el que lo único que se cambia es el antígeno viral, que es específico de cada virus. Se desarrolló y probó para la gripe aviar empleando antígeno del virus A (H5N1). La respuesta inmunitaria de la nueva vacuna frente al virus pandémico A (H1N1) hasta ahora parece buena con dos dosis, pero hay datos también con una sola dosis. Quizá podrían ser necesarias dos dosis en aquella población en la que la respuesta inmunitaria es más débil (niños, inmunodeprimidos, enfermos crónicos). Se deben esperar los resultados finales para decidir en qué grupos de riesgo serán necesarias una o dos dosis.

## Tiomersal y vacunas.

El tiomersal es un compuesto que contiene mercurio y se utiliza para impedir la proliferación de bacterias y hongos du-





rante el almacenamiento y, sobre todo, durante el uso de viales multidosis abiertos de ciertas vacunas. También se ha utilizado desde 1930 en la fabricación de algunas vacunas y productos médicos. Muchas vacunas no contienen tiomersal (monodosis) otras pueden contener cantidades ínfimas (<0,5 mcgr por dosis) si se ha utilizado el conservante en el proceso de fabricación. Un tercer grupo de vacunas contiene tiomersal en concentraciones variables (de 10 a 50 mcgr por dosis) añadido como conservante. En este grupo numeroso de vacunas se encuentra la de la gripe.

El Comité Consultivo Mundial sobre Seguridad de la Vacunas concluyó tras examinar la información epidemiológica y el perfil farmacocinético actuales del tiomersal, que no hay evidencia de toxicidad por mercurio en lactantes, niños, y adultos expuestos al tiomersal de las vacunas y por tanto recomienda no modificar las prácticas actuales de vacunación por motivos de seguridad.<sup>21</sup> Por otra parte el tiomersal no es lo mismo que el metil-mercurio. El principal problema de éste es su capacidad para acumularse en el organismo y permanecer en él durante largo tiempo. Sin embargo tiomersal contiene etil-mercurio un compuesto diferente de mercurio que no se acumula, sino que el organismo lo metaboliza y lo elimina mucho más rápido que el metil-mercurio. En este momento son pocas las alternativas a las vacunas que contienen tiomersal cuya eficacia e inocuidad haya sido comprobada experimentalmente.

## Vacunas recomendadas

Son varias las vacunas que se han preparado para inmunizar contra la gripe A. Tras una verdadera carrera de fabricación, la EMEA, Agencia Europea de Medicamentos ha autorizado varias de las presentaciones, bien en monodosis, o bien en preparados multidosis con tiomersal como conservante. Las principales vacunas son:

**Focetria**, (Novartis) compuesta de antígenos de superficie del virus de la gripe (hemaglutinina y neuroaminida) de la cepa A/California/7/2009 (H1N1) con 7,5 microgramos por dosis de 0,5 ml. Contiene un adyuvante, el MF59C.1 compuesto de escualeno, polisorbato 80, y trioleato de sorbitan. Como excipiente contiene tiomersal. Se presenta en envase multidosis como suspensión inyectable de aspecto blanco lechoso. La inmunización debe llevarse a cabo mediante inyección intamus-

cular preferentemente en el músculo deltoides o en el muslo anterolateral.

Su administración ha presentado reacciones locales frecuentes que desaparecieron en 1 – 2 días sin tratamiento y algunas reacciones sistémicas que se presentaron en los tres días siguientes a la administración y que fueron transitorias y de gravedad entre baja y moderada.

**Pandemrix**, (GSK) compuesta de virus fraccionados, inactivados, que contienen antígeno (hemaglutinina) equivalente a la cepa A/California/7/2009 (H1N1) con 3,75 microgramos por dosis. Contiene un adyuvante AS03 compuesto de escualeno, DL alfa tocoferol, y polisorbato. Una vez mezcladas la suspensión y la emulsión se obtiene una vacuna multidosis en un vial. El excipiente es de 5 microgramos de tiomersal. Debe administrarse por vía intramuscular preferentemente en el deltoides o en la cara anterolateral del muslo. Una vez mezclada la vacuna debe usarse en las 24 horas siguientes.

Su administración ha presentado reacciones locales frecuentes y reacciones sistémicas poco frecuentes que fueron transitorias y de poca gravedad. En la fabricación de estas vacunas se utilizan adyuvantes por dos motivos:

1. Aumentar la respuesta inmunitaria, favoreciendo de esta manera a todas aquellas personas que están más desprotegidas frente a cualquier agente infeccioso (niños, inmunodeprimidos, enfermos crónicos)
2. Poder fabricar un mayor número de dosis de vacunas (el adyuvante hace que sea necesaria menos cantidad de antígeno viral), haciendo posible que un mayor número de personas puedan tener acceso a los beneficios de la vacuna.

El escualeno, adyuvante empleado en esta vacuna, es una sustancia natural que forma parte de la membrana celular de muchas especies, entre ellas el hombre. Se ha utilizado en más de 50 millones de dosis de vacunas ya empleadas desde hace más de 10 años en la UE sin problemas.

**Panenza**, (Sanofi Pasteur) compuesta de virus fraccionado, inactivado, que contiene antígeno equivalente a A/California/7/2009 (H1N1) cepa análoga (NYMC X-179A) en cantidad de 15 microgramos por dosis de 0,5 mL presentada en suspensión inyectable en jeringa precargada para inyección intramuscular. Esta vacuna no contiene adyuvante ni tiomersal. Sus componentes son : cloruros de sodio y potasio, fosfa-





to disódico, fosfato monopotásico y agua. Ha sido recomendada en nuestro país para la vacunación de embarazadas. Su administración puede producir efectos locales poco importantes o alteraciones generales transitorias que desaparecen en 1 a 3 días.

## BIBLIOGRAFÍA.

1. Guías de la OMS para el uso de vacunas y antiviricos en las pandemias de influenza. WHO/CDS/CSR/RMD/2004.8
2. De Mateo, S. La importancia de la vigilancia en el control de la prevención de la gripe. *Vacunas* 2002;3(Supl 1):9-13.
3. Cisterna, R. Gripe y virus gripal. En: *Gripe y virus gripal: puesta al día en diagnóstico y tratamiento*. Madrid. Elba.2001.p:9-13.
4. Kimura N, Nishida M, Nagata K, et al. Transcription of a recombinant influenza virus ARN in cells that can express the influenza virus polymerase and nucleoprotein genes. *J Gen Virol* 1992;73:1321-8.
5. Cisterna R, Basaras M. Patogenia del virus gripal en el tracto respiratorio. *Vacunas* 2002;3(Supl 1):5-8.
6. Folkerts G, Busse WW, Nijkamp FP, et al. Virus induced airway hyperresponsiveness and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1708-20.
7. Torres, A. Algunas reflexiones sobre la gripe que no quieren llamar porcina : la visión desde Europa. *Arch Bronconeumol* 2009;45(07):313-4.
8. Pérez-Padilla R., Torre-Bouscoulet L. La medicina respiratoria y la nueva gripe A/H1N1 : la visión desde Méjico. *Arch Bronconeumol* 2009;45(07):313-4.
9. Caylá JA. Epidemias mediáticas : una reflexión para la salud pública *Gac Sanit.* 2009;23(5):362-4.
10. WHO Pandemic (H1N1)2009-update 82.
11. Rodríguez Corcos A. Clínica de la gripe. En : *Gripe y virus gripal: puesta al día en diagnóstico y tratamiento*. Madrid. Elba. 2001. p:99-109.
12. Cox NJ, Fukuda K. Influenza. *Infect Dis Clin North Am.* 1998;12:27-37.
13. <http://www.seimc.org/documentos/protocolos/microbiología>
14. Jiménez de Anta MT, Meabe E, Cisterna R. Diagnóstico de laboratorio de la gripe. En: *Gripe y virus gripal: puesta al día en diagnóstico y tratamiento*. Madrid. Elba 2001. p:129-45.
15. Connolly AM, Salman RL, Lervy B, et al. What are the complications of influenza and can they be prevented? Experience from the 1989 epidemic of H3N2 influenza A in general practice *BMJ* 1993;306:1452-4.
16. Wenzel R. Expanding the treatment options for influenza. *JAMA* 2000;283:1057-8.
17. Hayden FG, Treanor JJ, Betts RF, et al. Safety and efficacy of the neuraminidase inhibitor GG167 in experimental human influenza. *JAMA* 1996;275:295-9.
18. Shigeta S. Recent ptogree in antiinfluenza chemotherapy. *Drugs RD* 1999;2:153-64.
19. OMS Gripe pandémica por (H1N1) 2009 - nota informativa n.º 18
20. Cisterna R, Ortiz de Lejarazu R, Cañada JL, et al. Recomendaciones de vacunación del Grupo de Estudio de la Gripe. *Vacunas* 2002;3(Supl 1):76-9.
21. OMS : [www.who.int/vaccine\\_safety/topics/thiomersal/questions/es-print.html](http://www.who.int/vaccine_safety/topics/thiomersal/questions/es-print.html).

