

La amenaza de la influenza pandémica

A propósito de la influenza A (H1N1)

Pandemic Influenza Threat Talking about A (H1N1) Influenza

Carlos Alberto Morales Pertuz⁽¹⁾; Robin Alonso Rada Escobar⁽²⁾

RESUMEN

Una vez más en el transcurso de un corto tiempo nos enfrentamos a una amenaza biológica de trascendencia mundial, el virus de la influenza una vez más ha mutado para demostrar uno de sus temidos rostros. La posibilidad de saltar la barrera interespecies ha sido a través de cada uno de sus brotes pandémicos una herramienta que desnuda nuestra vulnerabilidad, a pesar de todos los avances en control epidemiológico de los mismos.

En este artículo se realiza una revisión general del virus, su patogénesis y mecanismos relacionados con la generación de brotes epidémicos y las posibles razones sobre el origen de la pandemia, así como un aparte hacia la emergencia actual relacionada con la gripe A (H1 N1) y las medidas apropiadas para evitarla y tratarla.

Palabras clave: influenza, pandemia, barrera interespecies.

ABSTRACT

Once again in the course of a short time, the humanity confront a great biological threat of global transcendence, the influenza virus had showed through a mutation your dreadful face. The chance of cross the interspecies barrier in each one of the pandemic outbreaks has been a tool that stripped our vulnerability, in spite of all the advances in epidemiologic control of the various diseases.

In this article we make a general revisión of the biological aspects of the virus, its pathogenicity and the related mechanisms for producing pandemic outbreaks included possible reasons about the origin of it, and the actual emergency related with A (H1N1) flu, the appropriated actions to avoid it and treat it.

Key words: influenza, pandemic outbreak, interspecies barrier.

Rev. Colomb. Neumol. 2009; 21(1): 14-20.

El devenir de la humanidad se encuentra relacionado con sucesos de índole universal, que han marcado cicatrices en nuestra historia y que han redireccionado nuestro pensamiento al contemplar la posibilidad de la extinción como una amenaza no sólo contra un individuo sino, más bien, la nuestra como especie; esto es especialmente cierto en lo que trata a agentes infecciosos.

Otrora referentes tales como los ciclos de la peste en la Europa medieval, se ponen de manifiesto una vez

más haciéndonos despertar con una bofetada y recordándonos nuestra mortalidad.

El término influenza fue introducido en Italia al inicio del siglo XV para describir una epidemia que fue atribuida a la influencia de las estrellas. El término fue adoptado por los ingleses en el siglo XVIII; durante el mismo período, los franceses denominaron la enfermedad como *la grippe*.

La altamente contagiosa influenza, ha afectado a los humanos desde tiempos inmemoriales. Ha estado

(1) Residente de segundo año de Medicina Interna, Hospital Militar Central. Universidad Militar Nueva Granada. Bogotá, Colombia. E-mail: carlosmpert@yahoo.com

(2) Internista Neumólogo. Jefe del servicio de medicina interna, Hospital Militar Central. Coordinador Académico de pre post grado de Medicina Interna, Universidad Militar Nueva Granada. Bogotá, Colombia.

Correspondencia: Dr. Carlos Morales Pertuz, Transv. 4 No. 49-00, Hospital Militar Central, Bogotá, Colombia. Tel: 3486868. Ext 5020 E-mail: carlosmpert@yahoo.com.

Recibido: Abril 2009. Aceptado: Mayo 2009.

provocando epidemias recurrentes y en mucho menor medida pandemias desde hace al menos 400 años (1). La primera de ellas, que cumple los criterios para ser definida como tal, se encuentra descrita en 1580 y desde entonces se han descrito 31 pandemias, la mayor de las cuales ocurrió entre 1918 y 1919 y produjo de manera aproximada más de 20 millones de muertes alrededor del mundo (2). Aunque desde los tiempos de Hipócrates, en el año 412 a.C. se describió ya la presencia de epidemias causadas por enfermedades respiratorias, que podrían atribuirse posiblemente a los virus de la influenza.

Numerosos episodios similares también fueron descritos en la Edad Media. La historia reciente nos ha demostrado que debido a sus características, la amenaza de la aparición de un nuevo virus que produzca una gran morbimortalidad no es algo descabellado.

EL VIRUS Y EL ORIGEN DE LA PANDEMIA

Por muchos siglos, el hombre, posiblemente basado en su pensamiento mágico, ha especulado con relación a la causa de la influenza: las estrellas, castigos divinos, el tiempo y gases venenosos fueron las explicaciones dadas a las epidemias de influenza. E inclusive en los anales de la historia se encuentran posturas como la del epidemiólogo inglés Charles Creighton en 1849, quien insistió que la influenza no era una enfermedad contagiosa. Pero hacia el final del siglo XIX ya se consideraba la etiología infecciosa de la enfermedad, lo que llevó al descubrimiento de un bacilo en la garganta de algunos pacientes de influenza. Este bacilo, *Haemophilus influenza* o bacilo de Pfeiffer, (F.J. Pfeiffer, microbiólogo alemán) fue considerado por muchos años como el agente causal de la enfermedad. El descubrimiento de la causa viral verdadera ocurrió al final de los años veinte, cuando una cepa de virus fue encontrada por primera vez en cerdos. Una cepa relacionada fue finalmente aislada de un paciente humano en 1933.

El virus de la influenza pertenece a la familia de los *Orthomyxoviridae* y se clasifican en A, B y C de acuerdo a sus diferencias antigénicas; estos también presentan diferencias significativas en cuanto a organización genética, estructura, posibles huéspedes, epidemiología y características clínicas.

Por su gran variabilidad estacional los virus de influenza tipo A son los que se relacionan con la aparición de pandemias, los tipo B tienen una variabilidad menor y los C se cuentan como casos esporádicos, afectando sobre todo a grupos de riesgo.

El virus de influenza tipo A mide entre 80-120 nm, es de tipo RNA y está compuesto por 8 segmentos del mismo con polaridad negativa; envuelto en una mem-

brana lipídica de la cual sobresalen sus dos principales determinantes de patogenicidad: la proteína tipo hemaglutinina (H) y la neuroaminidasa (N).

La proteína H es el mediador más importante de endocitosis celular, mecanismo por el cual ingresa a la célula huésped; la proteína N está implicada en la lisis celular y en la diseminación del virus. Existen otras proteínas estructurales encargadas de estabilizar la membrana lipídica sobre el virión: son las proteínas M1 y M2 y en cercanía con las cadenas de RNA, e indispensables para su replicación, se encuentran las nucleoproteínas y las proteínas PB1, PB2 y PA (P3). Además de ellas existen otras dos proteínas no estructurales llamadas NS1, que se postula como un factor antiinterferón, y NS2 o NEP, que se encuentra relacionada con la regulación postranscripcional (3).

Se han descrito al menos 15 tipos de variantes H y por lo menos 9 N, de tal forma que la denominación del virus de la influenza tipo A surge de las posibles combinaciones de este (4).

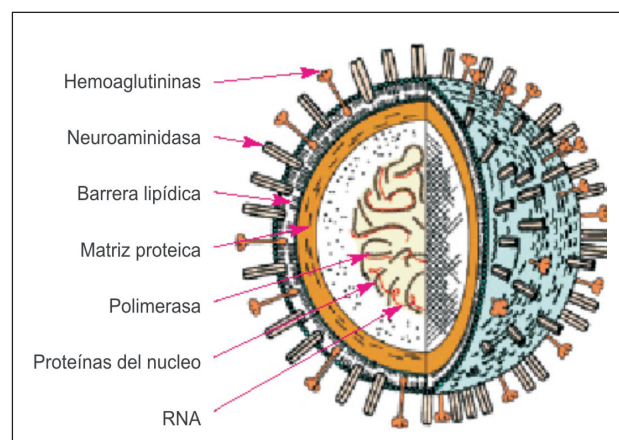


Figura 1. Esquema del virus de la Influenza tipo A. Tomado de Chotani RA (2006) *The impact of pandemic influenza on public health*.

Los virus de influenza A tienen una variación estacional bien establecida, de las cuales se han documentado 2 tipos: una, llamada variaciones antigénicas mayores, cambios antigénicos («*Antigenic Shift*») y variaciones menores, denominadas deriva antigénica («*Antigenic Drift*»), secundarias a mutaciones puntuales que también se encuentran presentes en los virus de influenza tipo B.

La aparición de un tipo de virus de características antigénicas nuevas (producto de un cambio antigénico)

en un grupo poblacional en riesgo sin respuesta inmune a éste, es el principal determinante de la aparición de una pandemia. Este evento no tiene una explicación claramente establecida, y a pesar de que la alta segmentación del genoma viral le confiere una gran variabilidad, el hallazgo de las estructuras primarias de la hemaglutininas 1, 2 y 3 hace poco probable que esta variación sea producto de mutaciones puntuales. La teoría más aceptada a este respecto, está en relación a la probable aparición de un virus «quimera» producto del acoplamiento entre un virus animal y uno humano relacionado, siendo determinantes de patogenicidad las proteínas H, N y PB1. El origen de las cepas inter pandémicas o epidémicas se relaciona con cambios antigénicos menores, tipo derivación genética (drift) en 5 regiones hiper variables del virus; se interroga si éstos llevan intrínsecamente a la formación de cepas menos virulentas (5).

Esto ha sido una constante a través de las pandemias de influenza como se ejemplifica en la Tabla 1.

Tabla 1. Emergencia de subtipos antigénicos de influenza A relacionados con pandemias.

1889-1890	H2N8
1918-1919	H1N1
1957-1958	H2N2
1968-1969	H3N2
1977-1978	H1N1
2005-2006	H5N1
2009- ?	H1N1

Los cerdos son reservorios de los tipos de virus de influenza H3N1, H3N2, H1N2 y H1N1 los cuales son endémicos en estos animales y son los responsables de las manifestaciones respiratorias en ellos, el intercambio de estos con otras especies, en particular con los humanos, se ve facilitado por las prácticas de crianza porcina.

Posterior a la transmisión primaria (ave-cerdo), algunos de virus de influenza pueden ser supremamente inestables genéticamente, generando cepas que cruzan la barrera inter especies, dando origen a transmisión secundaria (cerdo – humano) subsecuente a cambios inducidos en proteínas H y N. La transmisión inter especies se refuerza en el hecho del haber aislado en cerdos europeos virus recombinantes de aves y humanos, con posterior transmisión a humanos expuestos (6).

EPIDEMIOLOGÍA

La influenza estacional causa aproximadamente 200.000 hospitalizaciones y un promedio de 41.000 muertes cada año en Estados Unidos convirtiéndose en la séptima causa de mortalidad en este país (7). El costo derivado de la atención interpandémica se estima en US\$ 12 billones de dólares al año y se proyecta que el costo derivado de una pandemia con una tasa de ataque entre 15% y 35% es de aproximadamente US\$ 71 a 167 billones de dólares. La epidemiología de la influenza varía en picos estacionales en países como los Estados Unidos, con predilección por los meses de invierno; en países de clima torrido, el aislamiento del virus puede hacerse en el transcurso de todo el año, siendo principalmente influenciado por los meses lluviosos (8).

Estos picos de aparición de influenza, además de con llevar a un aumento en las hospitalizaciones por sintomatología respiratoria, producen un aumento en el ausentismo escolar y podría relacionarse con picos de exacerbación de otras enfermedades como empeoramiento de falla cardíaca preexistente y enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Por el contrario, la influenza pandémica característicamente presenta una aparición por fuera de estación habitual, incluso en el verano, y la transmisión rápida a varios lugares en el planeta, con tasas de ataque muy altas en los diversos grupos de edad involucrados con una mortalidad elevada, especialmente entre individuos jóvenes y antes sanos, con «oleadas» de enfermedad antes y después del mayor brote (9).

La transmisión de la enfermedad tiene dos vehículos principales: uno son los aerosoles generados al estornudar o toser el paciente infectado, siendo mucho más efectivas las gotas menores a 10 micras; siendo rigurosos, la transmisión persona a persona se lleva a cabo principalmente por aerosoles diseminados a través de la tos, que produce gotas de aprox. >5 micras, éstas pueden viajar y ser infectantes alrededor de 3 pies (90 cm), razón por la cual, se recomienda el uso de protección al personal con un rango menor a 2 metros con filtros de alta eficiencia. El contacto podría tener un papel en la diseminación de la enfermedad, debido a que de manera frecuente entra en contacto con superficies respiratorias contaminadas (10).

La figura 2 muestra el mapa epidemiológico sobre la situación actual del problema de la influenza A (H1N1).

Las personas en riesgo, lógicamente, son aquellas que mantienen contacto con la fuente originaria de la infección, es decir los cerdos; aquellos expuestos a casos sospechosos, probables y/o confirmados y el personal de la salud encargado del tratamiento de éstos (12,13).

Los casos reportados en la literatura previos a este evento son aproximadamente 50, de los cuales 13 corresponden a personal militar en el fuerte Dix y 37 casos en civiles (14,15).

Por ende, las medidas de control de la diseminación de la enfermedad se encuentran encaminadas a disminuir la posibilidad de contacto con aerosoles infectantes, teniendo en cuenta el aislamiento con máscaras de alta eficiencia y el aislamiento del contacto.

PATOGENESIS Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los fenómenos relacionados con la infección y posterior diseminación del virus pueden ejemplificarse en la figura 3.

Cabe anotar que es de suprema importancia la interacción entre la hemaglutinina (proteína H) y los receptores de superficie celular para la internalización del virus en la célula del epitelio respiratorio, y una vez allí, se produce un ciclo de replicación viral que conlleva a la expresión de citocinas inflamatorias, entre las cuales se tiene como principales efectores el TNF α , el INF α y la IL-6, los que eventualmente son reponsables de la lisis celular, la descamación y, en raros casos, se ha encontrado metaplasia de las células epiteliales.

La respuesta de defensa a la infección a través de anticuerpos aparece aproximadamente a las 2 semanas y puede ser detectada por varios métodos, dentro de estos los implicados en el establecimiento de in-

munidad a largo plazo son los dirigidos contra la hemaglutinina (H), tomándose como punto de cohorte para asegurar protección títulos de IgG > 40 e IgA > 4 por el método de ELISA. La respuesta inmune efectiva de tipo celular es de tipo Th1; se ha demostrado que en ratones, luego de administrar IL-4 puede generarse variación de dicha respuesta y, por ende, una respuesta celular ineficaz, debido a una producción disminuida de interferones, notándose, además, que la proteína NS1 se encuentra implicada en la evasión de esta respuesta celular (16).

El periodo de incubación generalmente es de 1 a 5 días y las manifestaciones clínicas al inicio de la enfermedad son inespecíficas; entre estas se encuentran: fiebre, malestar general, mialgias de grado variable y cefalea, generalmente de tipo opresivo, frontal o global, siendo una queja frecuente por parte de los pacientes, que generalmente se presentan de manera abrupta. En algunos casos se ha reportado un síndrome llamado astenia postinfluenza, cuya etiología es desconocida y afecta con mayor frecuencia a pacientes ancianos.

Aunque generalmente la influenza es autolimitada en espacio de aproximadamente 1 semana, en ocasiones se pueden presentar cuadros clínicos de mayor intensidad, asemejándose a una neumonía, teniendo que hasta un 5%-10% de las neumonías adquiridas en comunidad corresponden a infección por influenza (17,18).

Teniendo en cuenta que dentro de las complicaciones relacionadas con la influenza se encuentran en

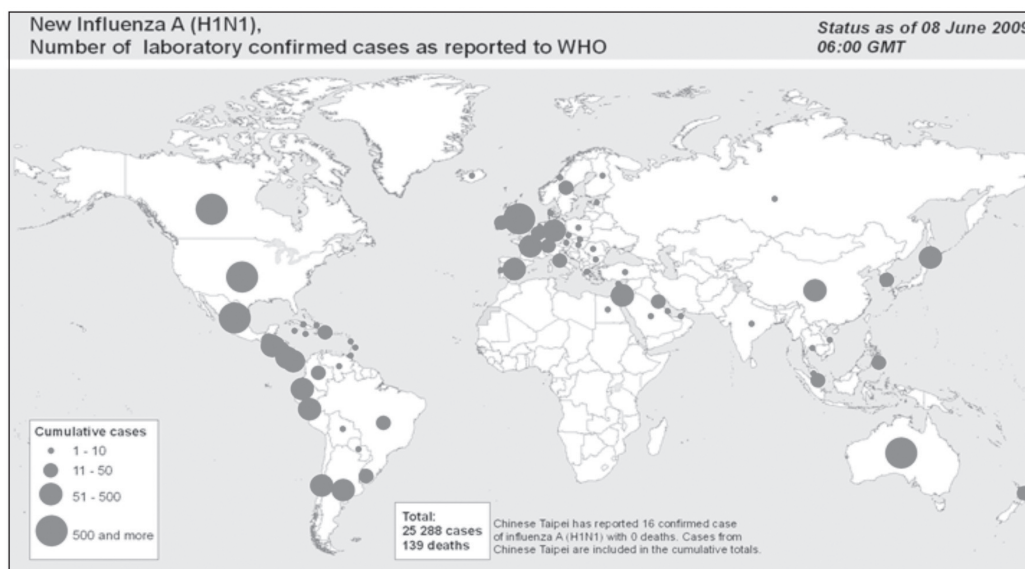


Figura 2. Mapa epidemiológico sobre la situación actual del problema de la influenza A (H1 N1). Fuente OMS.

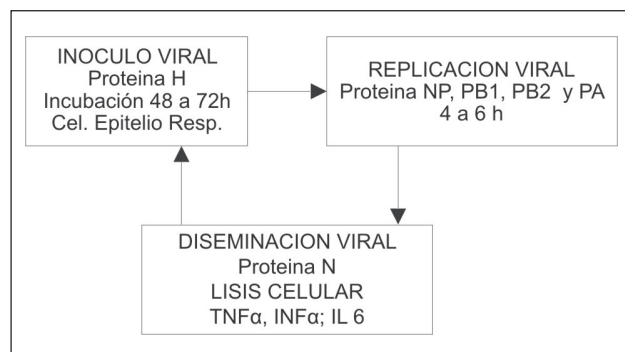


Figura 3. Representación esquemática de los mecanismos de patogénesis viral de la influenza A.

primera instancia las de tipo pulmonar, definiéndolas como neumonía primaria a aquella producida por el virus, siendo menos frecuente pero mucho más severa que la secundaria; definida como presencia de coinfección bacteriana, siendo en ésta los gérmenes más frecuentes *S. pneumoniae*, *S. aureus* y *H. influenzae* y, por último, y mucho más frecuente que las anteriormente mencionadas, un tipo de neumonía mixta en la cual coexisten ambos patógenos como generadores de daño pulmonar.

Dentro de los factores de riesgo se han documentado: edad mayor a 65 años, presencia de comorbilidades cardiopulmonares (ICC, EPOC.) y en las epidemias de 1918 y 1957 se documentaron como factores de riesgo la estenosis mitral y el embarazo en su segundo y tercer trimestre; dentro de las manifestaciones infrecuentes se encuentran la miocarditis, la pericarditis y la rabdomiolisis con mioglobinuria y, en algunos casos de infección por influenza tipo B, el síndrome de Reye (19-21).

Existen también reportes que ubican a la influenza como patógeno a nivel del sistema nervioso central, siendo documentados casos de encefalitis, mielitis transversa y síndrome similar al Guillain-Barré (22,23).

Los casos reportados en el actual brote de influenza A (H1N1) presentan como principal sintomatología, la de tipo respiratorio y como principal causa de muerte la insuficiencia ventilatoria secundaria a proceso neumónico.

DIAGNÓSTICO

Para llegar al diagnóstico de influenza tipo H1N1, en el contexto de la situación actual, es necesario realizar definición de términos tal y como se encuentran definidos por la OMS y el CDC de Atlanta, por ser estos la mejor fuente de información en las presentes circunstancias. Así:

Caso confirmado: individuo con infección aguda respiratoria y febril, con infección confirmada por el laboratorio del CDC por uno o más de estos métodos:

1. PCR en tiempo real
2. Cultivo viral.

** Los test de diagnóstico rápido o la inmunofluorescencia no pueden descartar por sí solos la infección por H1N1.

Caso probable: individuo con enfermedad respiratoria aguda, quien es positivo para influenza A, pero negativo para H1 y H3 por PCR en tiempo real.

Caso sospechoso: individuo con enfermedad febril, respiratoria aguda quien:

1. Dentro de los últimos 7 días estuvo en contacto cercano con persona con infección confirmada por A (H1N1).
2. Dentro de los últimos 7 días ha viajado a los países en los cuales existen uno o más casos confirmados o
3. Reside en una comunidad en donde existen uno o más casos confirmados de enfermedad.

Periodo infeccioso (para caso confirmado de A (H1N1)): 1 día previo a sintomatología y 7 días posteriores al inicio de la misma.

Contacto estrecho: encontrarse a una distancia de 2 m (6 pies) de una persona enferma en quien se confirma o se sospecha H1N1 dentro de su periodo infeccioso.

Enfermedad respiratoria aguda: se define como al menos dos de los síntomas siguientes: rinitis o congestión nasal y odinofagia (con fiebre o febrícula).

TRATAMIENTO

El tratamiento antiviral se encuentra recomendado para todos los casos sospechosos, probables o confirmados; el inicio del tratamiento en pacientes hospitalizados debe priorizarse. El tratamiento con oseltamivir o zanamivir debe ser iniciado lo antes posible y estudios derivados de la influenza estacional sugieren que el mayor beneficio se alcanza al iniciarlo dentro de las primeras 48 horas posterior al comienzo de la sintomatología y debe prolongarse hasta los 5 días. El virus H1N1 es susceptible a estos antivirales y se ha demostrado resistencia a la amantadina y rimantadina.

Se recomienda la quimioprofilaxis en:

1. Contactos cercanos con caso probable, quienes se encuentran en riesgo mayor de complicaciones

por influenza: (>65 años, niños, presencia de comorbilidades cardiopulmonares, y mujeres en estado de gestación).

2. Trabajadores de la salud expuestos, quienes no usan medidas de bioseguridad apropiadas.

Se puede considerar la quimioprofilaxis en aquellos como los anteriormente mencionados, expuestos a casos sospechosos. En cuanto a la quimioprofilaxis preexposición, puede usarse osetalmivir o zanamivir durante la exposición y asegurar la toma del mismo hasta 10 días post exposición.

En las tablas 2 y 3 se resumen las dosis de medicación indicada, tanto en tratamiento como de manera profiláctica. En el embarazo, el oseltamivir es considerado categoría C y sólo debe administrarse en las instancias en las cuales el beneficio supere con creces el riesgo; sin embargo, hasta la fecha no se

han reportado casos de reacciones adversas al uso de estos. En esta circunstancia la droga de elección aún no está claramente establecida; se podría preferir el zanamivir por el hecho de tener una absorción sistémica menor. Sin embargo, puede provocar alteraciones respiratorias por su vía de administración y debe considerarse este riesgo en gestantes con antecedentes de problemas respiratorios; hacen falta más estudios para definir una indicación conclusiva.

En cuanto a los niños menores de un año de edad, no existen datos de estudios que confirmen o desmientan el beneficio del uso de la medicación y bajo el precepto de que este grupo de edad posee una morbimortalidad mayor en épocas de influenza estacional, el CDC de Atlanta asegura que podrían beneficiarse del uso del oseltamivir (24).

Pero aunque existen tratamientos farmacológicos que han demostrado efectividad, lo más importante,

Tabla 2. Uso de antivirales para el virus de influenza A H1N1 en adultos y niños de manera terapéutica o profiláctica.

Osetlamivir	Tratamiento	Profilaxis
Adultos	75 mg (capsula) 2 x día por 5 días	75 mg día
Niños		
<15 kg	60 mg día en 2 dosis	30 mg día
15-23 kg	90 mg día en 2 dosis	45 mg día
20-40 kg	120 mg día en 2 dosis	60 mg día
>40 kg	150 mg día en 2 dosis	75 mg día
Zanamivir	Tratamiento	Profilaxis
Adultos	Dos inhalaciones de 5 mg (10 mg total) 2 veces al día.	Dos inhalaciones de 5 mg (10 mg total) 1 vez al día.
Niños	Dos inhalaciones de 5 mg (10 mg total) 2 veces al día. Para mayores de 7 años	Dos inhalaciones de 5 mg (10 mg total) 1 vez al día. Para mayores de 5 años

Tabla 3. Osetlamivir en menores de un año de edad, recomendaciones de tratamiento y profilaxis.

Osetlamivir	Tratamiento	Profilaxis
< 3 meses	12 mg 2 veces al día	NR
3 – 5 meses	20 mg 2 veces al día	20 mg 1 vez al día
5 -11 meses	25 mg 2 veces al día	25 mg 1 vez al día

probablemente, es que se tomen medidas epidemiológicas tendientes a disminuir el impacto de esta pandemia a nivel mundial, ya que este virus de influenza A (H1N1) tiene características que facilitarían la posibilidad de una pandemia de proporciones no predecibles: la habilidad para replicarse en los seres humanos, la ausencia de anticuerpos a este virus en la población humana y su capacidad potencial de transmitirse de hombre a hombre.

REFERENCIAS

1. Thomson D, Thomson R. Influenza. New York: Ann Pickett-Thomas Research Labs; 1933
2. Johnson NP, Mueller J Bull Hist Med 2002; 76, 105.
3. Dolin R. Influenza in Harrison's Principles of internal Medicine 16 ed, 2006 pp 1066
4. Treanor J, en Mandell, Douglas y Bennet; Principios y practica de Enfermedades Infecciosas 6ed; cap. 162 pp 2060-85.
5. Perrone L, Tumpey T. Reconstruction of the 1918 Pandemic Influenza Virus: How Revealing the Molecular Secrets of the Virus Responsible for the Worst Pandemic in Recorded History Can Guide Our Response to Future Influenza Pandemics, Infectious Disorders. Drug Targets 2007; 7: 294-303.
6. Brown Ian. The Epidemiology of Influenza virus in Pigs, Veterinary Microbiology 2000; 74: 29-46.
7. Dushoff J, Plotkin JB, Viboud C, et al. Mortality due to influenza in the United States—An annualized regression approach using multiple-cause mortality data. Am J Epidemiol 2006; 163:181-7.
8. Nguyen HL, Saito R, Ngiem HK, et al. Epidemiology of influenza in Hanoi, Vietnam, from 2001 to 2003. J Infect 2007; 5: 58-63.
9. Simonsen L, Clarke MJ, Schonberg LB, et al. Pandemic vs Epidemic influenza mortality: a pattern of changing age distribution. J Infect. Dis. 1998; 178: 53-60.
10. Brankston G, Gitterman L, Hirji Z, et al. Transmission of influenza A in human beings. Lancet Infect Dis 2007; 7: 257-65.
11. OMS Influenza A (H1N1), Update 45, 8 June 2009.
12. Centers for Disease Control and Prevention. Key Facts about Swine Influenza (Swine Flu). CDC 2009 Apr 24.
13. Brankston G, Gitterman L, Hirji Z, Lemieux C, Gardan M, Transmission of Influenza A in Human Beings. Lancet Infect Dis 2007; 7: 257-65
14. Myers KP, Olsen CW, Gray GC. Cases of swine influenza in humans: a review of the literature. Clin Infect Dis. 2007 Apr 15; 44(8): 1084-8.
15. Krause R. The Swine Flu Episode and the Fog of Epidemics1Emerging Infectious Diseases, www.cdc.gov/eid 12(1) January 2006.
16. Fernandez Sesma A. The Influenza Virus NS1 Protein: Inhibitor of Innate and Adaptive Immunity: Infectious Disorders. Drug Targets 2007; 7: 336-43.
17. Blanquer J, Blanquer R, Borrás R, et al. Aetiology of community acquired pneumonia in Valencia, Spain: A multicentre prospective study. Thorax 1991; 46:508-11.
18. Lauderdale TL, Chang FY, Ben RJ, et al: Etiology of community acquired pneumonia among adult patients requiring hospitalization in Taiwan. Respir Med 2005; 99: 1079-86.
19. Hayden F, en Goldman, Ausiello. Cecil Medicine 23ed. 2008, pp 2464-0.
20. Rothberg M, Haessler S, Brown R. Complications of viral Influenza. Am J Med 2008; 121: 258-64.
21. Beigel J. Influenza. Crit Care Med 2008;36: 2660-66.
22. Toovey S. Influenza-associated central nervous system dysfunction: a literature review. Travel Med Infect Dis 2008; 6: 114-24.
23. Studahl M. Influenza virus and CNS manifestations. J Clin Virol 2003; 28: 225-32.
24. CDC, Interim guidance on antiviral recommendations for patients with confirmed or suspected swine influenza A (H1N1) virus infection and Close contacts, April 29, 2009, 02:45 PM ET.