

Niña de 10 años con infección por el nuevo virus de influenza A (H1N1)

Marco Hernández M¹, Méndez Fernández M. J.²

Sanid. mil. 2009; 65 (3): 178-182

INTRODUCCIÓN

Los cerdos han sido considerados como vasos de mezcla para el reagrupamiento de los virus Influenza de origen aviar, porcino y humano; además, pueden jugar un papel importante en la emergencia de nuevos virus influenza capaces de causar una pandemia^{1,2}. La transmisión actual y generalizada del virus influenza A (H1N1) a seres humanos en México, Estados Unidos, España y en otros lugares, destaca esta amenaza, siempre presente sobre la salud pública^{3,4}. Entre 1930 y 1990, el virus influenza, el clásico influenza A (H1N1), sufrió pocos cambios. No obstante en los últimos años de la década de 1990, múltiples cadenas de subtipos (H1N1, H3N2, y H1N2) de virus influenza A (H1N1) con triple reagrupamiento, cuyos genomas incluyen segmentos de genes de virus influenza aviar, humano y porcino han emergido y han llegado a ser prominentes en ciertos países como Estados Unidos (USA)^{5,6}.

Antes de la actual pandemia por virus influenza A (H1N1), hasta abril de 2009, se habían comunicado infecciones causadas por este virus, incluyendo siete fallecimientos, en pacientes sanos y otros con factores predisponentes (incluido el embarazo)⁷, pero fueron solo casos limitados, no sostenidos, de transmisión de pacientes humanos a humanos del virus influenza A (H1N1)^{8,9}. Los signos y síntomas de la infección por el nuevo virus influenza A (H1N1) en humanos son, a menudo, indistinguibles de aquellas infecciones por el virus de la influenza humano¹⁰.

Antes de 2005, los Centros para Control y Prevención de enfermedades (CDC) han estado recibiendo una o dos comunicaciones por año de casos de infección en humanos con el virus de influenza A (H1N1) de origen animal. La primera infección humana, documentada, ocurrió en diciembre de 2005¹¹. En junio de 2007, la infección humana con el nuevo influenza A (incluyendo virus influenza de origen animal) fue clasificada en USA como enfermedad infecciosa notificable¹². Desde diciembre de 2005 hasta febrero de 2009, el CDC recibió notificación de 11 casos de infección humana por virus influenza A (H1N1) con triple reagrupamiento, ocho de las cuales ocurrieron después de junio de 2007.

El 11 de junio del 2009, la Organización Mundial de la Salud (OMS) elevó el nivel de alerta de pandemia de gripe a fase 6 en respuesta a la continua propagación global del virus de la nueva

influenza tipo A (H1N1). La decisión de la OMS, de elevar el nivel de alerta pandémica a fase 6, es un reflejo de la propagación del virus, no de la gravedad de la enfermedad causada por el virus.

En España, hasta la fecha, 27 de julio de 2009, se habían declarado 1806 casos. Al principio, en nuestro país se centró la atención sanitaria en los viajeros que llegaban de los países con más casos como México, USA, Canadá. Pero en la actualidad se han descrito casos sin relación aparente con viajeros a estos países, como el brote en la Academia de Ingenieros de Hoyo de Manzanares. Desde el 29 de julio se informa sobre la evolución de la pandemia mediante el cálculo de tasas estimadas, en lugar de comunicar el número absoluto de casos. Quince personas han fallecido en España, hasta la actualidad, tres de ellas embarazadas.

Presentamos el primer caso de gripe A diagnosticado en el Hospital Central de la Defensa «Gómez Ulla». Se trata de una niña de 10 años con infección por el nuevo virus de influenza A (H1N1), que consultó en junio de 2009, y que se contagió probablemente por contacto con paciente humano infectado.

CASO CLÍNICO

Niña de diez años que traen para estudio, el día 16 de junio de 2009, por fiebre alta, tos seca, en accesos desde hace tres días, mialgias generalizadas, cefalea y dolor abdominal.

En los antecedentes personales a destacar que está diagnosticada de infección por *Helicobacter pylori*, pendiente de tratamiento. No ha recibido vacuna antigripal. Hace diez días que ha acudido a un albergue, situado en la provincia de Segovia, donde no había animales, en el que ha permanecido durante tres días. Después de la estancia en este albergue hubo varios compañeros con fiebre, diarrea y tos, pero no se estudió su etiología. Tres días antes del ingreso, ha estado en otra granja situada en «El Álamo» (Madrid), donde habían retirado los cerdos (antes tenían un cerdo vietnamita y otro blanco), y pusieron ocas en el mismo lugar; también había cabras y ovejas. El mismo día que llegó a la granja situada en «El Álamo», siete días después de asistir al albergue, comenzó con dolor abdominal, tos seca, febrícula de 37,5° C, que pasó a fiebre alta al día siguiente y decaimiento. Se desconoce si ha existido contacto con algún caso de gripe. Al primer albergue acudieron alumnos de su mismo colegio y al «Alamo» acudieron estudiantes de diversos colegios.

Entre los antecedentes familiares, destaca que una hermana mayor de trece años y sus padres están diagnosticados de infección por *Helicobacter pylori* y han sido tratados para erradicarlo.

En la exploración presenta una temperatura de 38,7° C, un peso de 38,7 Kg. Ojerosa. La faringe está hiperémica. En la auscultación cardiopulmonar se aprecia una disminución del murmullo vesicular generalizada, más intensa en la base del hemotórax derecho.

¹ Tcol. Médico. Servicio de Pediatría.

² Licenciada en Farmacia. Servicio de Farmacia Hospitalaria. Hospital Central de la Defensa «Gómez Ulla».

Dirección para correspondencia: Dr. Manrique Marco Hernández. Servicio de Pediatría. Hospital Central de la Defensa «Gómez Ulla». Glorieta del Ejército s/n. 28047 Madrid. Email: mmarhe1@oc.mde.es

Recibido: 2 de julio de 2009

Aceptado: 27 de agosto de 2009



Figura 1. Radiografía de tórax, compatible con la normalidad.

El abdomen es blando y depresible y tiene dolor espontáneo y a la palpación en epigastrio. Dolor en cuello sin signos meníngeos.

En la analítica observamos: Htcs 4.760.000, Hb 13,2 g/dl, Hcto 39,7%, VCM 83,4 fl, HCM 27,7 pg, CHCM 33,2 g/dl, plaquetas 164.000, VPM 10,5 fl, PDW 12,6 fl. Leucocitos 3.450 (N-35, L-49, M-13, E-1). Bioquímica: normal. PCR negativa. Serología a *Legionella* IgG, IgM e IgM-S1 negativa; a mononucleosis, *Chlamydia pneumoniae*, *Epstein Barr*, *Coxiella*, *Mycoplasma*, *adenovirus*, *Influenza A*, *Parainfluenza*, VRS negativa. A citomegalovirus positivo. Serología al nuevo virus de la gripe A (H1N1) positiva (exudado nasal y faríngeo) realizada en el centro de referencia. Rx de tórax, (Fig. 1), compatible con la normalidad. Ecografía abdominal normal.

En la evolución, destaca la fiebre que ha durado algo más de una semana, con un pico máximo de 39,5° C, al día siguiente de iniciarse el cuadro. Luego ha seguido en valores altos los días siguientes, subiendo por la tarde noche a valores de 38,5° C, y se ha controlado con metamizol. También, dolor abdominal intenso y diarrea los primeros días, en número de hasta cuatro deposiciones/día, acompañadas de náuseas. Otros síntomas han sido: obstrucción nasal, tos seca durante los primeros cuatro días sin disnea, odinofagia los primeros días, y cefalea frontal persistente a la semana de inicio del cuadro, por lo que se realizó Rx de senos, sin apreciar veladura.

DISCUSIÓN

La edad media de los primeros once pacientes con gripe por el nuevo virus influenza A (H1N1) comunicados entre diciembre de

2005 y febrero de 2009 en USA, antes del inicio de la pandemia, fue de 10 años (con un rango entre 16 meses y 48 años), nuestra paciente con diez años está en esa media¹³.

La exposición de los once primeros casos a cerdos, varió ampliamente en el marco e intensidad, y casi la mitad de los pacientes no habían tocado directamente a los cerdos. La exposición ocurrió en granjas de cerdos (en tres pacientes), en ferias de agricultura (en cuatro pacientes), en un mercado de animales vivos (en un paciente). En ocho de los 11 pacientes (73%) se constató que los cerdos habían mostrado signos de infección respiratoria. Cinco de los 11 pacientes (45%) tocaron cerdos, 3 pacientes (27%) estuvieron a 1,83 m de los cerdos pero no les tocaron directamente, y 1 paciente (9%) asistió a una feria pero no visitó áreas donde los cerdos estaban encerrados. La exposición no existió en un paciente (9%) y otro paciente (9%) estuvo epidemiológicamente ligado a un caso sospechoso de infección que había tenido contacto directo con cerdos, sugiriendo una transmisión entre humanos del nuevo virus de influenza A (H1N1). Entre los siete pacientes con exposición a cerdos o lugares con cerdos el día anterior, la media del periodo de incubación era de 3,5 días con un rango de 3 a 9¹⁴. Nuestro paciente no estaba enfermo al llegar a la primera granja, donde numerosos compañeros enfermaron con fiebre, diarrea y tos; era un albergue, no tuvo contacto con animales, pero el personal que estaba pudo tenerlo con animales del entorno o con otras personas infectadas. Comenzó con fiebre, tos y decaimiento durante el primer día de estancia en la segunda granja, a la semana de asistir a la primera, periodo dentro del plazo descrito de incubación de la gripe por virus influenza A; en la segunda granja había animales, pero apenas le dio tiempo a tomar contacto, porque permaneció unas horas. Pudo contagiarse en la primera granja y probablemente por transmisión humana.

El cuadro clínico de nuestra paciente ha sido autolimitado. La mayoría de casos de gripe A han sido autolimitados; enfermedades respiratorias febriles no complicadas con síntomas similares a los de influenza estacional (tos, odinofagia, rinorrea, cefalea y mialgia), pero aproximadamente 38% de los casos han tenido, también, vómitos y diarrea, ninguno de los cuales es típico de la influenza estacional. Nuestra paciente padeció fuertes dolores abdominales, con diarrea y náusea que la madre atribuyó a la infección con *Helicobacter pylori*, iniciando el tratamiento específico, que retiramos hasta que cesó el cuadro gripal, instaurándolo posteriormente. Se le hizo una ecografía abdominal que fue normal.

A pesar de ser un cuadro autolimitado, algunos pacientes han sido hospitalizados con enfermedad severa y un niño de 22 meses con miastenia y una mujer de 33 años embarazada fueron los primeros fallecidos en USA¹⁴.

La continua identificación de nuevos casos, en más de 70 países, indica una continuada transmisión de persona a persona de este nuevo virus de la gripe. La forma de transmisión del virus de influenza A (H1N1) en humanos ocurre principalmente a través de la diseminación de grandes gotas y posiblemente de pequeñas partículas con núcleos expelidas cuando una persona infectada tose. Hay una potencial transmisión a través del contacto con fómites que estén contaminados con material respiratorio y gastrointestinal. Como muchos pacientes con infección por el virus influenza A (H1N1) tienen diarrea, la diseminación potencial del virus por vía fecal y la consiguiente transmisión por vía fecal-oral debe ser investigada. En la familia del caso índice, la madre que tuvo una

relación más íntima con la niña tuvo molestias y trastornos digestivos, pero no se pudo estudiar en ella el virus Influenza A.

Dos clases de medicación antivírica están disponibles para el tratamiento de la infección por influenza estacional: los inhibidores de neuroaminidasa (oseltamivir y zanamivir) y adamantinas (rimantadina y amantadina)¹⁴. Los análisis genéticos y fenotípicos indican que el virus influenza A (H1N1) es susceptible a oseltamivir y zanamivir pero resistente a adamantinas. El CDC ha recomendado que dada la severidad de la enfermedad observada entre los pacientes con infección por virus influenza A (H1N1), la terapia con inhibidores de la neuroaminidasa debe ser priorizada para los pacientes hospitalizados con sospecha o infección confirmada y para los pacientes que tienen riesgo de complicaciones. Nuestra paciente fue tratada con ibuprofeno, metamizol, abundantes líquidos y dieta blanda. El cuadro fue autolimitado, durando unos diez días, persistiendo febrícula vespertina los últimos tres días.

La paciente fue atendida previamente en urgencias y no se sospecho gripe por virus influenza A (H1N1), porque el cuadro clínico viral es compatible con otras etiologías víricas. La fórmula presentó una leucopenia con una linfomonocitosis, la serología a influenza A fue negativa en nuestro laboratorio, donde no se pueden estudiar los tipos H y N del virus; tampoco, en urgencias se dispone de métodos rápidos de diagnóstico de gripe. En fin, son consideraciones que deben inducir a mejorar los métodos diagnósticos para no viajar en el furgón de cola. Incluso, las dudas entre enviar o no la serología y exudados al laboratorio central, que nos ha confirmado el diagnóstico, porque no merecía la pena, indican que se debe mejorar en todos los niveles. En otras series¹³, en pocos pacientes, casi en ninguno, se sospechó que sufrieran infección por virus influenza A (H1N1). La mayoría de los casos han sido descubiertos a través de test virológicos de muestras respiratorias como parte de una vigilancia estacional de rutina de la infección por influenza, destacando la importancia de una vigilancia rutinaria en la detección de las infecciones humanas por el virus de influenza estacional o por nuevos virus influenza de origen animal. Vigilancia epidemiológica y estudio genómico se han dado la mano para indentificar el nuevo virus. Así, el 30 de marzo, en el condado de San Diego, California, un niño de 10 años con asma tuvo fiebre, tos y vómitos. El 1 de abril, 2009, fue atendido en una clínica de urgencias, donde se le indicó tratamiento sintomático. Se recuperó de su enfermedad en aproximadamente una semana. Un virus influenza que no se pudo tipificar, fue identificado de una muestra nasal, que le fue recogida como parte de un ensayo clínico para evaluar un test diagnóstico experimental. Como especificaba el protocolo del estudio, la muestra fue enviada a un laboratorio de referencia para posterior estudio y resultó ser un virus influenza A pero negativo para los subtipos humanos H1 y N3, mediante la reacción en cadena de la polimerasa transcriptasa inversa. El 15 de abril, el CDC recibió la muestra clínica y lo identificó como un nuevo virus influenza A (H1N1) de origen porcino. El virus aislado contenía genes de un triple reagrupamiento de virus influenza porcino, que se conocía circulando entre las piaras en Norteamérica y dos genes que codificaban la neuroaminidasa y las proteínas matrices que estaban relacionadas con genes de los virus obtenidos en cerdos de Euroasia, de acuerdo con los resultados disponibles en el Gen Bank¹⁵. El 28 de marzo, 2009, en el Condado Imperial, California, una niña

de 9 años sin relación epidemiológica con el paciente anterior tuvo un cuadro con tos y fiebre. Dos días más tarde, fue llevada a una clínica, que participaba en el estudio de vigilancia. Se recogió un exudado nasal en la clínica. La paciente fue tratada con amoxicilina y clavulánico, tuvo una recuperación sin incidentes. El exudado nasofaríngeo fue enviado al Centro de Investigación de Salud Naval de San Diego, donde el virus influenza A que no podía ser subtipado fue identificado. La muestra fue enviada al CDC, donde fue recibida el 17 de abril, y se identificó un nuevo virus influenza A (H1N1) de origen porcino. El genotipo del virus era similar al virus aislado de la muestra obtenida del primer paciente. El 17 de abril, 2009, ambos casos fueron comunicados a la OMS, de acuerdo con las Normas de Regulación Internacional de Salud. La investigación epidemiológica de ambos pacientes indicó que ninguno tenía una exposición reciente a cerdos. El CDC hizo unas recomendaciones a los clínicos, indicando que consideraran el diagnóstico de infección por Influenza A (H1N1) en pacientes con enfermedad febril aguda que cumpliera los siguientes criterios: residencia en un área donde hubieran casos confirmados de infección por Influenza A(H1N1), una historia de viaje a dichas área, ó contacto con personal enfermo de dicha área en los siete días anteriores al inicio de la enfermedad¹⁴.

El análisis genómico del virus influenza A (H1N1) en humanos indica que está estrechamente relacionado con un reagrupamiento del virus influenza A porcino aislado en Norteamérica, Europa y Asia. En los pasados años se ha hecho un esfuerzo mundial para aislar y secuenciar el genoma de virus influenza A, el cual ha conducido al depósito de unas 46.000 secuencias en el Centro Nacional de Biotecnología e Información de Investigación del Virus Influenza A (NCBI). Como el 25 de mayo, 2009, la base de datos del NCBI incluía más de 220 cadenas de virus influenza A de origen porcino de 2009 de varios sitios del mundo, se pudo deducir el origen y la historia reciente de la nueva cepa, a través de estudios de las secuencias de nucleótidos, buscando la similitud con las secuencias de virus depositadas. Quizá no sorprenda, que el antepasado del nuevo virus influenza A (H1N1) ha pasado inadvertido por casi dos décadas. Sólo una más eficiente vigilancia puede prevenir que tales casos sucedan en el futuro¹⁵.

Dado el potencial zoonótico de los virus influenza, el clínico debe considerar las infecciones por virus influenza animales en el diagnóstico diferencial de los pacientes que presentan enfermedades febriles respiratorias y reciente exposición (directa, cerrada, distante o epidemiológicamente ligada) a cerdos, aves de corral, ó pájaros salvajes (ferias agrícolas o en granjas), especialmente cuando los virus influenza humanos no están circulando en la comunidad. Los clínicos que sospechen infección por virus influenza A (H1N1) u otras zoonosis por virus influenza deben contactar con las autoridades sanitarias de su estado o comunidad para facilitar la colección del espécimen y buscar un diagnóstico precoz en un laboratorio público de referencia estatal. Nuestra paciente había visitado albergue y granja en dos semanas consecutivas, esto y la clínica nos indujo a sospechar, por ello insistimos en hacer el diagnóstico en el laboratorio central, que nos confirmó la infección por Influenza A (H1N1)^{13,14}.

Durante el viaje de Darwin alrededor del mundo en H.M.S. Beagle, el navío no pudo atracar en Tenerife porque sospecharon que había cólera en el barco, eran los métodos de prevención al uso; la cuarentena terminó a la orden de elevar el foque, no esperaron

Niña de 10 años con infección por el nuevo virus de influenza A (H1N1)

los doce días que les imponían y Darwin no pudo visitar el Teide. Hemos visto medidas de cuarentena para contener la expansión de la infección por S-OIV, más o menos acertadas. Ninguna epidemia había sido detectada antes con tanta precocidad ni había sido observada tan de cerca, en tiempo real y desde su inicio. A finales de abril, la Organización Mundial de la Salud (OMS) anunció la emergencia de un novedoso virus de la gripe A. Se trata de una cepa H1N1 que no había circulado anteriormente en la especie humana, un virus completamente nuevo. La OMS elevó el 27 de abril de 2009 la alerta a fase 4, caracterizada por transmisión de humano a humano de un virus influenza por redistribución de un virus animal o entre un virus animal y humano, capaz de causar brotes en una comunidad. El 29 de abril de 2009 la OMS elevó la alerta a fase 5, caracterizada por la transmisión humano-humano del virus en al menos dos países en una región de la OMS. El nivel de alerta de pandemia de gripe se eleva de fase 5 a fase 6, el 11 de junio de 2009, la fase 6 indica que nos encontramos ante una pandemia^{13,14}.

El novedoso virus influenza A (H1N1) infecta preferiblemente a los más jóvenes. En casi todas las zonas donde se registran brotes grandes y persistentes, la mayoría de los casos se han dado en personas de menos de 25 años. En algunos de estos países, alrededor del 2% de los casos han sido graves, a menudo progresando rápidamente hacia una forma potencialmente mortal de neumonía. La mayoría de las infecciones graves y mortales se han dado en adultos de entre 30 y 50 años. Muchos casos graves, pero no todos, se han dado en personas que ya sufrían alguna afección crónica. Entre las afecciones más frecuentes se cuentan las enfermedades respiratorias, en particular asma, las enfermedades cardiovasculares, la diabetes, los trastornos autoinmunitarios, y la obesidad. Por otra parte, es importante señalar que entre un tercio y la mitad, aproximadamente, de los casos graves o mortales se han dado en personas jóvenes y de mediana edad que estaban sanas. No cabe duda de que las embarazadas están particularmente expuestas a sufrir complicaciones¹⁶.

En España, tres de los casos graves, hasta la fecha, por el virus de la gripe A (H1N1) se han presentado en embarazadas, siendo preciso realizar cesárea a las madres infectadas. Entre los quince fallecidos, hasta la fecha, hay un menor de 11 años con patología de base. Otro niño de ocho años con síndrome de Angelman (padecen hipotonía y retraso mental) estuvo grave, pero se recuperó. Las mujeres embarazadas tienen un riesgo elevado de complicaciones por las infecciones por los virus de la influenza estacional y en las pasadas pandemias se ha documentado complicaciones graves en mujeres embarazadas. Los medicamentos oseltamivir y zanamivir se consideran «medicamentos categoría C» cuando son utilizados durante el embarazo, lo que significa que no se han realizado estudios clínicos para evaluar su inocuidad en mujeres embarazadas. Aunque se han notificado pocos efectos adversos en mujeres embarazadas que tomaron estos medicamentos, no se ha establecido una relación entre el uso de estos medicamentos y esos efectos adversos. El embarazo no se debe considerar como una contraindicación al uso de oseltamivir o zanamivir. Debido a su efecto general, se prefiere el tratamiento con oseltamivir en mujeres embarazadas¹⁷.

Los países con transmisión generalizada deberían centrarse en el manejo apropiado de los pacientes. Se deberían limitar las pruebas e investigaciones de los pacientes, puesto que consumen

muchos recursos y pueden agotar muy rápidamente las capacidades.

Las personas que tienen un riesgo elevado de sufrir complicaciones debido a la infección por el nuevo virus de la influenza A(H1N1) tiene las mismas características que las afectadas por la influenza o gripe estacional: niños menores de 5 años de edad, y más alto en los menores de 2 años de edad; adultos de 65 años de edad o más; personas con afecciones crónicas (enfermedad pulmonar crónica, inmunodepresión, menores de 19 años en tratamiento con aspirina, residentes de instituciones de ancianos) y mujeres embarazadas¹⁷.

Por último, no sabemos cómo se va a comportar el virus en las condiciones que suelen imperar en el mundo en desarrollo. Hasta la fecha, la gran mayoría de los casos se han detectado e investigado en países relativamente ricos.

CONCLUSIÓN

El cuadro clínico de nuestra paciente fue autolimitado, con síntomas y signos que se pueden superponer a la gripe común. Se debe descartar gripe por virus influenza A ante un cuadro con persistencia febril, dificultad respiratoria aguda y progresiva, acompañada de síntomas gastrointestinales con malestar general.

AGRADECIMIENTOS

A la ATS María Ángeles del Dedo Sánchez. A todas las ATS que están y han estado en el Servicio de Pediatría. Al Tte. Col. Manuel Cesáreo López Perales. A la Cte. María Mateo y a la Cte. Elena Ballester Orcal.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ma W, Kahn RE, Richt JA. The pig as a mixing vessel for influenza viruses: human and veterinary implications. *J Mol Genet Med* 2009; 3: 158-66.
2. Scholtissek C. Pigs as 'mixing vessels' for the creation of new pandemic influenza A viruses. *Med Princ Pract* 1990;2:65-71.
3. Swine influenza A (H1N1) infection in two children — southern California, March–April 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009;58:400-2.
4. Update: swine influenza A (H1N1) infections — California and Texas, April 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009;58(Dispatch):1-3.
5. Olsen CW. The emergence of novel swine influenza viruses in North America. *Virus Res* 2002;85:199-210.
6. Vincent AL, Ma W, Lager KM, Janke BH, Richt JA. Swine influenza viruses: a North American perspective. *Adv Virus Res* 2008;72:127-54.
7. Gaydos JC, Hodder RA, Top FH Jr, et al. Swine influenza A at Fort Dix, New Jersey (January-February 1976). I. Case finding and clinical study of cases. *J Infect Dis* 1977;136:Suppl:S356-S362.
8. Robinson JL, Lee BE, Patel J, et al. Swine influenza (H3N2) infection in a child and possible community transmission, Canada. *Emerg Infect Dis* 2007;13:1865-70.
9. Wells DL, Hopfensperger DJ, Arden NH, et al. Swine influenza virus infections: transmission from ill pigs to humans at a Wisconsin agricultural fair and subsequent probable person-to-person transmission. *JAMA* 1991;265:478-81.
10. Myers KP, Olsen CW, Gray GC. Cases of swine influenza in humans: a review of the literature. *Clin Infect Dis* 2007;44:1084-8.
11. Newman AP, Reisdorf E, Beinemann J, et al. Human case of swine influenza A (H1N1) triple reassortant virus infection, Wisconsin. *Emerg Infect Dis* 2008;14:1470-2.
12. Council of State and Territorial Epidemiologists position statement: national reporting for initial detections of novel influenza A viruses. Atlanta: CSTE,

2007. (Accessed May 26, 2009, at <http://www.cste.org/PS/2007ps/2007psfinal/ID/07-ID-01.pdf>).
13. Shinde V, Bridges CB, Uyeki TM, Shu B, Balish A, Xu X, Lindstrom S, Gubareva LV, Deyde V, Garten RJ, Harris M, Gerber S, Vagasky S, Smith F, Pascoe N, Martin K, Dufficy D, Ritger K, Conover C, Quinlisk P, Klimov A, Bresee JS, Finelli L. Triple-reassortant swine influenza A (H1) in humans in the United States, 2005-2009. *N Engl J Med.* 2009 Jun 18;360(25):2616-25.
 14. Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus Investigation Team, Dawood FS, Jain S, Finelli L, Shaw MW, Lindstrom S, Garten RJ, Gubareva LV, Xu X, Bridges CB, Uyeki TM. Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. *N Engl J Med.* 2009 Jun 18;360(25):2605-15.
 15. Trifonov V, Khiabani H, Rabadan R. Geographic Dependence, Surveillance, and Origins of the 2009 Influenza A (H1N1)Virus. *N Engl J Med.* 2009 May 27. Downloaded online: 10.1056/nejmp0904572
 16. Chan M. El nivel de alerta de pandemia de gripe se eleva de la fase 5 a la fase 6. www.who.int/mediacentre/news/statements/2009/h1n1_pandemic_phase_20090611/es/index.html
 17. Centers for Disease Control and Prevention (USA): Directrices provisionales para el control de infecciones y recomendaciones para el uso de medicamentos antivirales en pacientes con infección presunta o confirmada por influenza porcina tipo A. Visitado el 20 de abril, 2009. www.cdc.gov/h1n1flu/espanol/recomendaciones.htm