

# Influenza en niños y adultos inmunocomprometidos

Dr. Ricardo Rabagliati<sup>(1)</sup>, Dra. Marcela Ferrés<sup>(2)</sup>

1. Departamento de Medicina Interna. Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile.

2. Laboratorio de Infectología y Virología Molecular. Centro de Investigaciones Médicas y Departamento de Pediatría. Programa de Enfermedades Infecciosas. Escuela de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile.

## Resumen

La infección por virus influenza en pacientes inmunocomprometidos se considera de gran importancia debido a su mayor incidencia de hospitalizaciones, presencia de complicaciones y mortalidad. Existen pocos datos de la incidencia en Chile de influenza en inmunocomprometidos la que varía según el grupo etáreo. Las manifestaciones clínicas pueden ser las clásicas, sin embargo destaca un mayor tiempo de duración y excreción viral lo que puede traducir aumento en la resistencia a los antivirales y mayor riesgo para los contactos y el personal de salud. El diagnóstico se realiza de la misma forma que en el resto de la población, siendo importante el estudio radiológico para determinar el compromiso pulmonar. Los inmunocomprometidos deben tratarse con antivirales y la prevención de la enfermedad está determinada por el uso de la vacuna, la que se considera segura en este grupo, y que además debe emplearse en todos los contactos intradomiciliarios.

**Palabras Claves:** Manifestaciones clínicas, influenza, inmunocomprometidos, niños.

## INTRODUCCIÓN

Si bien todos los individuos son susceptibles a la infección por virus influenza, en los pacientes inmunocomprometidos reviste particular importancia ya que con mayor frecuencia se asocia a complicaciones graves, hospitalizaciones prolongadas con estadías en unidades de cuidados intensivos y mayor mortalidad. Por lo tanto, en este grupo de pacientes, se debe considerar un enfoque especial con importante énfasis en prevención y diagnóstico oportuno junto a estrategias individualizadas de tratamiento.

En general, el grupo de pacientes inmunocomprometidos en riesgo incluye sujetos con patología hemato-oncológica, entre ellos receptores de trasplante de precursores hematopoyéticos (TPH), neutropénicos post quimioterapia u otros pacientes oncológicos sin neutropenia, individuos receptores de trasplantes de órganos sólidos (TOS), pacientes usuarios de esteroides o inmunosupresores, individuos con infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH) en cualquier etapa, pacientes esplenectomizados y portadores de inmunodeficiencias primarias.

Se incluyen también en este grupo los pacientes con compromiso inmune de menor severidad, como aquellos portadores de enfermedades crónicas tales como diabetes, insuficiencia renal crónica o daño hepático crónico. A continuación se revisan aspectos de epidemiología, clínica, diagnóstico, tratamiento y prevención en pacientes inmunocomprometidos.

## EPIDEMIOLOGÍA

La mayor información disponible en frecuencia y gravedad de influenza corresponde a los pacientes hemato-oncológicos, aquellos con TPH, TOS especialmente pulmón, hígado, corazón y pacientes infectados con VIH. Los otros pacientes inmunocomprometidos también pueden presentar complicaciones derivadas de la influenza pero en general tienden a ser de menor severidad<sup>(1,2)</sup>. En los pacientes esplenectomizados no hay datos reportados de que la influenza sea de mayor gravedad, pero considerando que la infección viral puede favorecer infecciones por *Streptococcus pneumoniae* y/o *Haemophilus influenzae*, ambos agentes con reconocido riesgo de infección invasora en estos pacientes, se incluyen dentro del grupo de individuos a los que se recomienda inmunización anual<sup>(3)</sup>.

Existen pocos datos de influenza en adultos inmunocomprometidos en Chile, de nuestros estudios de influenza en adultos hospitalizados se identifica un 9% de inmunocomprometidos en una serie de 55 casos durante el brote de 1999, incluyendo pacientes con TOS, VIH o usuarios de esteroides/inmunosupresores<sup>(4)</sup>. En una serie posterior identificamos 13% de pacientes inmunocomprometidos con influenza (esteroides, TOS, oncológicos, VIH) entre 61 pacientes hospitalizados con infección respiratoria viral<sup>(5)</sup>.

En relación a la interrogante de cuan frecuente se presenta influenza entre los pacientes en riesgo, podemos señalar que de nuestros datos de vigilancia de infecciones en pacientes adultos hospitalizados con cáncer hematológico o de órganos sólidos con neutropenia febril (NF), en una serie que incluyó 154 casos de NF del 2004 a 2007 se identificó 4% de episodios con infección respiratoria viral: 3 casos con infección por virus Parainfluenza, 2 con virus respiratorio sincicial (VRS) y 1 caso con influenza-A (datos aún no publicados). En cambio

Correspondencia: Dra. Marcela Ferrés. Laboratorio de Infectología y Virología Molecular. Escuela de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile. Email: [mferres@med.puc.cl](mailto:mferres@med.puc.cl)

en niños chilenos hemato-oncológicos, en un estudio de Tager y colaboradores en pacientes pediátricos neutropénicos febriles en que se buscó dirigidamente infección respiratoria viral demostró infección por virus respiratorios influenza, parainfluenza, VRS o adenovirus en 25% de los episodios<sup>(6)</sup>.

A nivel latinoamericano destacan datos de Brasil de pacientes con TPH con síntomas de infección respiratoria en que se identificó VRS como el virus más frecuente seguido de Influenza A y B, parainfluenza y adenovirus<sup>(7)</sup>. En un estudio, realizado en EEUU, de etiologías virales de infección respiratoria alta y baja en pacientes con leucemia y TPH, el virus más frecuentemente identificado resultó ser VRS (31%), seguido de Parainfluenza (27%), Influenza A (21%), Influenza B (12%) y Picornavirus 9%, pero si consideramos ambos tipos de influenza ésta resulta la infección más frecuente en esta serie<sup>(8)</sup>.

Existen menos datos epidemiológicos publicados de influenza entre pacientes receptores de TOS, señalándose que en este grupo la frecuencia debería ser al menos la misma que la de la población general<sup>(9)</sup>.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Además de la descripción de mayor frecuencia del compromiso pulmonar y la existencia de cuadros atípicos<sup>(10)</sup>, incluso con escasos síntomas respiratorios, existen pocos reportes del perfil clínico de la influenza en inmunocomprometidos<sup>(1,9,11,12)</sup>. La presencia de síntomas clásicos de cuadro agudo de fiebre, mialgias, odinofagia y tos sugiere fuertemente el diagnóstico pero se debe considerar el factor edad en la manifestación de los síntomas<sup>(13)</sup>. Una de las características que más se destaca en la literatura se refiere a que el cuadro es más prolongado traduciendo la mayor cuantía de la excreción viral y el tiempo más prolongado de ésta<sup>(14)</sup>, alcanzando casi el doble en los pacientes con TPH alogeneico comparado con los inmunocompetentes, incluso hay reportes de excreción viral de hasta un año.

Otro aspecto relacionado a su mayor excreción viral es la mayor probabilidad de ser transmitida y en asociación a este fenómeno de prolongación de la excreción puede emerger resistencia a los antivirales y transmitirse esta cepa a otros pacientes o al personal de salud, con los riesgos que esto implica en las unidades de inmunocomprometidos<sup>(15)</sup>.

Respecto a las complicaciones posibles de observar, la más frecuente es la progresión de la infección a neumonía, de hecho se describe que se presenta hasta en el 63% de los receptores de TPH<sup>(16)</sup>, requiriendo más frecuentemente atención en unidades de paciente crítico. También es frecuente la sobreinfección bacteriana y en menor proporción sobreinfección fúngica como aspergilosis pulmonar invasiva post-influenza<sup>(17)</sup>. Otra complicación descrita en el grupo de pacientes receptores de trasplantes de órganos sólidos es que se puede desencadenar disfunción o rechazo de injerto hasta en 62%<sup>(18,19)</sup>. En aquellos pacientes que desarrollan neumonía se observan las mayores tasas de mortalidad, destacando que en pacientes receptores de TPH con neumonía por Influenza se alcanzan cifras de 43% de letalidad<sup>(1,16)</sup>.

## DIAGNÓSTICO

En primer lugar es de gran utilidad mantener una alta sospecha clínica de infecciones virales respiratorias en los pacientes inmunocomprometidos, en particular aquellos hospitalizados, guiados por el comportamiento de los virus en la comunidad, ya que está demostrado que en el ambiente intrahospitalario se refleja la epidemiología de los virus respiratorios de la comunidad (Figura 1)<sup>(5)</sup>.

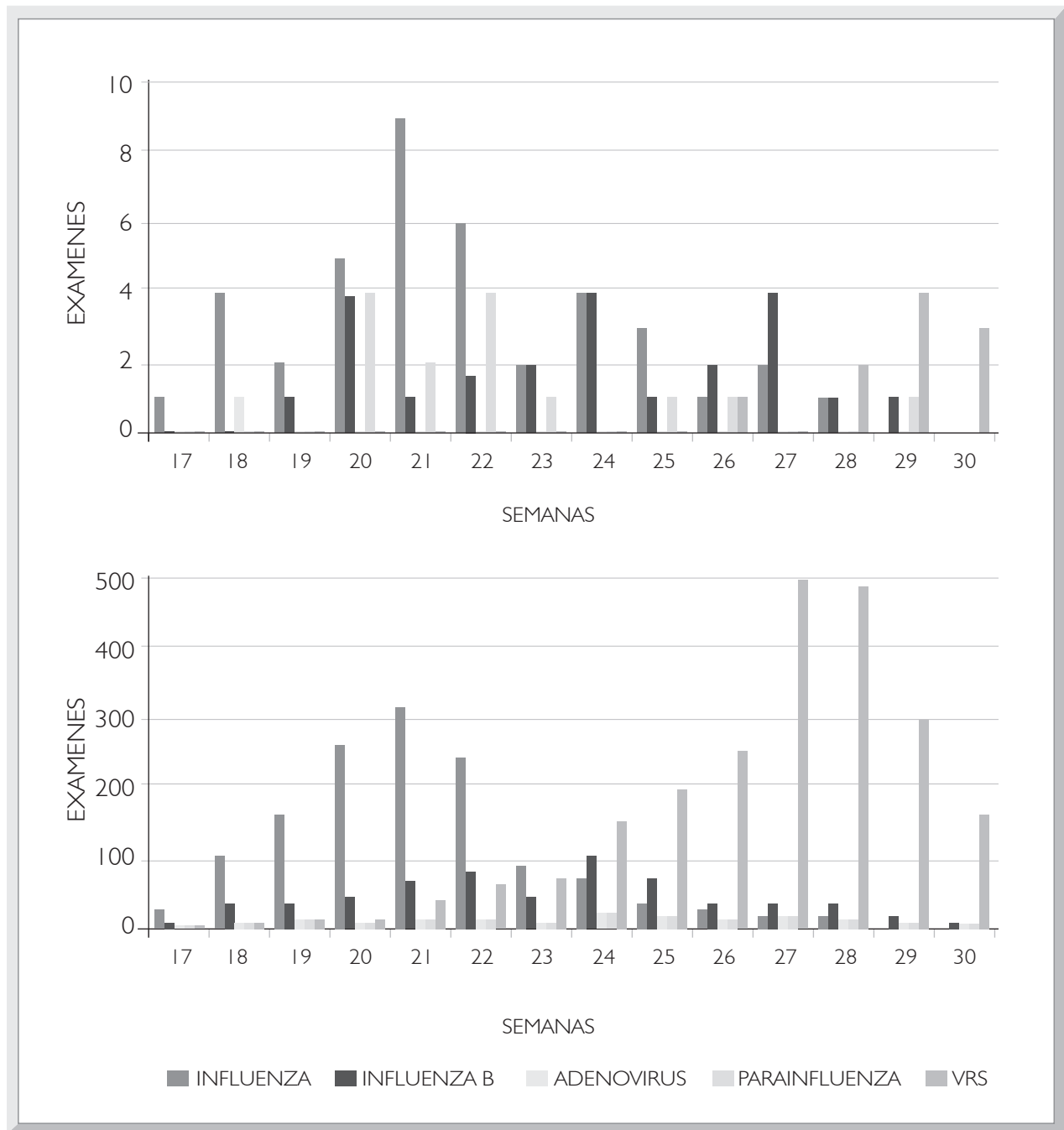
La vigilancia de virus respiratorios llevada a cabo en la red de vigilancia metropolitana del Laboratorio de Virología del Centro de Investigaciones Médicas de la Universidad Católica, entrega información semanal de los virus respiratorios circulantes identificados en centros centinelas que incluyen la atención de niños y adultos de la ciudad de Santiago. Esta información es accesible a través de internet en la página [http://virus.med.puc.cl/virus\\_respiratorios/bienvenida.html](http://virus.med.puc.cl/virus_respiratorios/bienvenida.html)

En general el rendimiento de las pruebas diagnósticas de influenza en cualquier paciente depende de varios factores: la técnica utilizada, los días de sintomatología del paciente ya que la excreción viral alcanza el máximo 48 horas después de inicio de síntomas; el tipo de muestra clínica ya que la obtenida por aspirado nasofaríngeo es de mejor calidad que la obtenida por hisopado nasofaríngeo y ésta superior al hisopado faríngeo; la edad del paciente debido a que los niños tienen mayor excreción viral facilitando el diagnóstico, y evidentemente aspectos relacionados a la toma de muestra, transporte de ella, manipulación, subtipos virales y reactivos utilizados, etc.

La toma de muestra puede ser una dificultad mayor en pacientes con trombocitopenia severa como suele verse en los pacientes post quimioterapia, por lo que la evaluación de nuevas técnicas de toma de muestra, lo menos agresivas e invasivas posible, sería de utilidad para este grupo. Existen diversas técnicas disponibles para el diagnóstico de influenza<sup>(13)</sup> tanto test rápidos como los ensayos enzimáticos sobre membranas o ensayos de contra inmuno electroforesis, inmunofluorescencia directa o indirecta, cultivos virales y técnicas de biología molecular como la reacción de polimerasa en cadena (RCP), todas ellas tienen ventajas y desventajas, y también presentan diferente sensibilidad y especificidad. Los test rápidos y de inmunofluorescencia directa presentan alta sensibilidad y especificidad que en algunas series llegan sobre 90% comparado con cultivo viral<sup>(20,21)</sup>. La serología y cultivos virales tienen poca utilidad práctica en la práctica clínica diaria pero el cultivo puede presentar algunas ventajas en situaciones de baja excreción viral, en cambio la serología no es planteable ni con fines diagnósticos ni de estudios en este grupo de pacientes en vista de su respuesta inmune disminuida. La RCP podría ser de gran utilidad en pacientes inmunocomprometidos permitiendo el diagnóstico en mayor número de ellos<sup>(22)</sup>, por ejemplo aquellos que pueden tener baja excreción viral como se describe en la fase de compromiso pulmonar de influenza en TPH, en pacientes de mayor edad o en aquellos que consultan tardíamente.

El estudio de imágenes es clave para definir el compromiso pulmonar en el curso de influenza, esto es particularmente

Figura 1.- Comparación de circulación de virus respiratorio identificados en la red de vigilancia de la ciudad de Santiago con los casos identificados en pacientes hospitalizados en el Hospital Clínico de la Universidad Católica (HCUC) el año 2004, evidenciándose el reflejo en los pacientes hospitalizados el comportamiento de los virus en la comunidad.



importante en los pacientes hemato-oncológicos que están en mayor riesgo de desarrollar neumonía. Un estudio reciente con un pequeño número de pacientes hemato-oncológicos, incluyendo TPH, todos con neumonía por influenza A se evaluaron con radiografía y tomografía computada de tórax de alta resolución. En este estudio, se evidenció la inespecificidad de los patrones radiológicos observados ya que se describen en la radiología convencional: Infiltrados bilaterales

mientras que en la tomografía se observan infiltrados bilaterales, opacidades en vidrio esmerilado uni o bilaterales, nódulos centro-lobulares, aisladamente nódulos con muy discreto halo, árbol en brote aislados, periféricos, asimétricos todos ellos traducen un compromiso pulmonar mayor a un simple compromiso del intersticio pulmonar<sup>(23)</sup>. Estos datos permiten señalar que ante la presencia de infiltrados pulmonares en pacientes inmunocomprometidos se debe considerar influenza

dentro del diagnóstico diferencial especialmente durante el brote de influenza comunitario e intervenir con una droga antiviral adecuada.

## TRATAMIENTO

Los pacientes inmunocomprometidos con influenza deben ser tratados con antivirales. Las alternativas disponibles en nuestro medio para el manejo de influenza son Amantadina y Oseltamivir, que representan los inhibidores de M2 y los inhibidores de la neuraminidasa respectivamente. Otras drogas como Rimantadina y Zanamivir no se encuentran disponibles en Chile.

Se debe tener en cuenta que los datos de efectividad de Oseltamivir<sup>(24)</sup> demuestran disminución de los síntomas, reincorporación a trabajo, etc. versus placebo, pero este en menores de 65 años sin co-morbilidad, por lo que la extrapolación de efectividad a inmunocomprometidos debe realizarse con cautela, por lo que estudios específicos de efectividad en pacientes con diferentes condiciones de compromiso inmune requieren ser investigados.

La elección del agente debe considerar el tipo de virus influenza circulante (influenza A o B), idealmente el subtipo de influenza A, también es importante conocer la tasa de resistencia a Amantadina del virus influenza A que circula en ese momento en la comunidad. Este último punto es muy importante ya que la resistencia a Amantadina ha aumentado en forma significativa a nivel mundial, lo que también se ha corroborado en Chile, datos de nuestro centro en los últimos años revelan una creciente resistencia a Amantadina llegando a cifras de 90,5% el año 2006<sup>(25)</sup>.

No existen datos comparativos entre las diferentes drogas disponibles, las ventajas de oseltamivir sobre amantadina son su mejor tolerancia oral, menor toxicidad a nivel de sistema nervioso central (SNC), su actividad antiviral sobre influenza A y B y la mayor estabilidad genética de resistencia. En la edad pediátrica, la Amantadina puede ser usados en niños mayores de un año, sin embargo, no hay disponible jarabe para su administración. El Oseltamivir puede ser usado como tratamiento o profilaxis en niños a partir del año de vida. Se ha demostrado su efectividad en acortar la enfermedad y en reducir las complicaciones secundarias, pero sólo en poblaciones de niños inmunocompetentes. El Oseltamivir es una droga segura siendo su principal efecto adverso los vómitos secundarios a su uso<sup>(26)</sup>.

En adultos existen series de no más de 40 pacientes hemato-oncológicos, que muestran la efectividad de ambos tipos de drogas demostrando menor progresión a neumonía y menos mortalidad en los grupos que recibieron antivirales comparado con placebo<sup>(27-29)</sup>. Dado el riesgo de compromiso pulmonar más frecuente en inmunocomprometidos, surge de importancia mayor, la necesidad de iniciar terapia antiviral efectiva lo más precoz posible. La utilidad de estrategias que consideren la asociación de antivirales, dosis más elevadas o por tiempo más prolongados no ha sido evaluado apropiadamente en

este grupo de pacientes por lo que se requiere prontamente estudios dirigidos a evaluar la mejor estrategia terapéutica. Según los datos disponibles<sup>30</sup> no existen interacciones o alteraciones farmacodinámicas en la asociación de oseltamivir con amantadina, pero con pocos datos clínicos que evalúen su eficacia.

## PREVENCIÓN

En relación al uso de vacuna en pacientes hemato-oncológicos se describe como una vacuna segura que si bien presenta una inmunogenicidad menor los beneficios que ofrece permiten recomendar su uso<sup>(31)</sup>. Existen numerosos datos que apoyan el uso de vacuna en inmunocomprometidos, hemato-oncológicos, cáncer de órganos sólidos, TPH después del primer año, TOS, usuarios de esteroides incluyendo dosis altas o inmunosupresores, esplenectomizados y pacientes infectados con VIH, motivo por lo que se recomienda la inmunización anual a todos estos pacientes. En las recomendaciones del CDC de USA<sup>(3)</sup>, así como en documento del Comité de Infecciones en inmunocomprometidos de la Sociedad Chilena de Infectología, se señala la necesidad de vacunar a los pacientes así como a los contactos intradomiciliarios y el personal de salud que atiende a estos pacientes<sup>(32)</sup>. Es mayor la protección que se puede obtener en pacientes con tumores sólidos que hematológicos.

Dada las frecuentes hospitalizaciones, debido a la naturaleza de las enfermedades de base de estos pacientes, es más frecuente la adquisición intra-hospitalaria de influenza que entre los pacientes inmunocompetentes. Esto plantea la necesidad de asegurar las mejores condiciones dentro del hospital a modo de minimizar el riesgo de influenza nosocomial. Por lo tanto, se debe insistir en estrategias de prevención en lugares de atención como la vacunación al personal de salud, la correcta implementación y cumplimiento de precaución de gotitas que se refiere al uso de mascarilla por el personal de salud en la atención del paciente durante la duración de la enfermedad y la hospitalización en habitación individual de preferencia. Siempre como una medida importante es la higiene de manos con agua/jabón o uso de alcohol gel. En caso de brote comunitario dado el número de pacientes que puede llegar a los hospitales es planteable el aislamiento en cohorte. También se deben evitar las visitas con síntomas de infección respiratorias agudas, y establecer normas locales de identificación precoz de pacientes hospitalizados con diagnóstico de influenza junto a adecuadas medidas de control de infecciones.

Respecto a la profilaxis el uso de Amantadina o de Oseltamivir durante la estación de influenza en pacientes que no se han vacunado, se conoce que la efectividad en la población general es entre 60-76%<sup>(33)</sup>. Se debe plantear también profilaxis post-exposición en pacientes no vacunados en relación a contactos de influenza ambulatorios u hospitalizados, hay datos de uso de oseltamivir en residencias de pacientes con TPH durante brotes de influenza y su uso se ha descrito como efectivo y seguro<sup>(34)</sup>.

En conclusión influenza causa considerable morbilidad y mayor mortalidad en los diferentes grupos de pacientes inmunocomprometidos, se requiere una alta y permanente sospecha clínica guiada por el comportamiento de influenza en la comunidad planteando estrategias diagnósticas que aseguren el diagnóstico precoz. Si bien los tratamientos disponibles no han sido evaluados específicamente en este grupo de pacientes por el momento parece recomendable usar antivirales para intentar disminuir sus complicaciones o tratarlas dirigidamente. Finalmente, como recomendación más importante es que se debe insistir en la prevención fomentando la vacuna anual a pacientes inmunocomprometidos, sus contactos y personal de atención de salud.

## REFERENCIAS

- Ison MG, Hayden FG. Viral infections in immunocompromised patients: what's new with respiratory viruses? *Curr Opin Infect Dis* 2002; 15: 355-67.
- Whitley RJ, Monto AS. Prevention and treatment of influenza in high-risk groups: children, pregnant women, immunocompromised hosts, and nursing home residents. *J Infect Dis* 2006; 194: S133-8.
- JM Davies JM, R Barnes R and D Milligan D. Update of guidelines for the prevention and treatment of infection in patients with an absent or dysfunctional spleen. *Clin Med* 2002; 2: 440-3.
- Rabagliati R, Benítez R, Fernández A, Gaete P, Guzmán AM, García P, et al. Reconocimiento de influenza-A como etiología de síndrome febril e insuficiencia respiratoria en adultos hospitalizados durante brote en la comunidad. *Rev Méd Chile* 2004; 132: 317-24.
- Rabagliati R, Serri M, Perret C, Guzma AM, Azocar T, Habash L, et al. Perfil clínico-epidemiológico de las infecciones por virus respiratorios en adultos hospitalizados durante la estación de influenza 2004. *Rev Chilena Infectol* 2006; 23: 111-7.
- Täger M, Zolezzi P, Folatre I, Navarrete M, Rojas J. Infecciones por virus respiratorios en niños con leucemia linfoblástica aguda y neutropenia febril: Estudio prospectivo. *Rev Chilena Infectol* 2006; 23: 118-23.
- Raboni SM, Rubio G, De Borja L, Zeferino A, Dos Santos CN. Respiratory tract viral infection in bone marrow transplant patients. *Transplantation* 2003; 76: 142-6.
- Chemaly RF, Ghosh S, Bodey GP, Rohatgi N, Safdar A, Keating MJ, et al. Respiratory viral infections in adults with hematological malignancies and human stem cell transplantation recipients: a retrospective study at a major cancer center. *Medicine* 2006; 85: 278-87.
- Massad MG, Ramirez AM. Influenza Pneumonia in Thoracic Organ Transplant Recipients What Can We Do to Avoid It? *Chest* 2001; 119: 997-9.
- Scott JD, Englund JA, Myerson D, Geballe AP. Influenza pneumonia presenting as progressive focal infiltrates in a stem cell transplant recipient. *J Clin Virol* 2004; 31: 96-9.
- Tasian S, Park J, Martin E, Englund J. Influenza-Associated Morbidity in Children With Cancer. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 50: 983-987.
- Ljungman P, Andersson J, Aschan J, Barkholt L, Ehrnst A, Johansson M, et al. Influenza A in immunocompromised patients. *Clin Infect Dis* 1993; 17: 244-7.
- Cox NJ, Subbarao K. Influenza. *Lancet* 1999; 354: 1277-82.
- Nichols WG, Guthrie KA, Corey L, Boeckh M. Influenza infections after hematopoietic stem cell transplantation: risk factors, mortality, and the effect of antiviral therapy. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 1300-6.
- Weinstock DM, Gubareva LV, Zuccotti G. Prolonged shedding of multidrug-resistant influenza A virus in an immunocompromised patient. *N Engl J Med* 2003; 348: 867-8.
- La Rosa AM, Malik S, Englund JA, et al. Influenza A in hospitalized adults with leukemia and hematopoietic stem cell transplant (HSCT) recipients: risk factors for progression to pneumonia [abstract 418]. En: Program and abstracts of the 38th Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America (San Francisco). Alexandria, VA: Infectious Diseases Society of America, 2001.
- Hasejima N, Yamato K, Takezawa S, Kobayashi H, Kadoyama C. Invasive pulmonary aspergillosis associated with influenza B. *Respirology* 2005; 10: 116-9.
- Holt ND, Gould FK, Taylor CE, Harwood JF, Freeman R, Healy MD, et al. Incidence and significance of non cytomegalovirus viral respiratory infection after adult lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1997; 16: 416-419.
- Vilchez RA, McCurry K, Dauber J, Lacono A, Griffith B, Fung J, et al. Influenza virus infection in adult solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2002; 2: 287-291.
- Waner JL,\* Todd SJ, Shalaby H, Murphy P, Wall LV. Comparison of Directigen FLU-A with Viral Isolation and Direct Immunofluorescence for the Rapid Detection and Identification of Influenza A Virus. *J Clin Microbiol* 1991; 29: 479-82.
- Reina J, Munar M, Blanco I. Evaluation of a direct immunofluorescence assay, dot-blot enzyme immunoassay, and shell vial culture in the diagnosis of lower respiratory tract infections caused by influenza A virus. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1996; 25: 143-5.
- Van Elden LJ, van Kraaij MG, Nijhuis M, Hendriksen KA, Dekker AW, Rozenberg-Arsk M. Polymerase Chain Reaction Is More Sensitive than Viral Culture and Antigen Testing for the Detection of Respiratory Viruses in Adults with Hematological Cancer and Pneumonia. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 177-83.
- Oikonomou A, Müller NL, Nantel S. Radiographic and high-resolution CT findings of influenza virus pneumonia in patients with hematologic malignancies. *AJR* 2003; 181: 507-11.
- Treanor JJ, Hayden FG, Vrooman PS, Barbarash R, Bettis R, Riff D et al. Efficacy and safety of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in treating acute influenza: a randomized controlled trial. *US Oral Neuraminidase Study Group. JAMA* 2000; 283: 1016-24.
- Ferrés M, Godoy P, Rojas A, Marsac D, Le Corre N, Veloz A, et al. Identificación de cepas de Influenza resistentes a adamantanos en pacientes hospitalizados y ambulatorios de un hospital universitario de Santiago durante el año 2006. XXIII Congreso Chileno de Infectología. Viña del Mar 8-10 de Noviembre 2006. Libro de Resúmenes CO33.
- Whitley RJ, Hayden FG, Reisinger KS, Young N, Dutkowski R et al. Oral oseltamivir treatment of influenza in children. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20: 127-33.
- Nichols WG, Guthrie KA, Corey L, Boeckh M. Influenza infections after hematopoietic stem cell transplantation: risk factors, mortality, and the effect of antiviral therapy. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 1300-6.
- Englund JA, Champlin RE, Wyde PR, Kantarjian H, Atmar RL, Tarrand J et al. Common emergence of amantadine- and rimantadine-resistant influenza A viruses in symptomatic immunocompromised adults. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 1418-24.
- Machado CM, Boas LSV, Mendes AVA. Use of oseltamivir to control influenza complications after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2004; 34: 111-4.
- Morrison D, Roy S, Rayner C, Amer A, Howard C, Smith JR et al. A randomized, crossover study to evaluate the pharmacokinetics of amantadine and oseltamivir administered alone and in combination. *Plos One* 2007; 12: e1305.
- Ring A, Marx G, Steer C, Harper P et al. Influenza vaccination and chemotherapy: a shot in the dark? *Support Care Cancer* 2002; 10: 462-5.
- Ferres M. Marzo 2003, Comité de infecciones en inmunocomprometidos. Sociedad Chilena de Infectología. Accesible Internet en la dirección electrónica: <http://www.sochinf.cl/documentos/consensos/influenzainmuno.pdf>
- Jefferson T, Demicheli V, Deeks J, Rivetti D. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults. *Cochrane Database Sys Rev* 2000;(2):CD001265.
- Vu D, Peck AJ, Peck AJ, Nichols WG, Varley C, Englund JA, Corey L et al. Safety and tolerability of oseltamivir prophylaxis in hematopoietic stem cell transplant recipients: a retrospective case-control study. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 187-93.