

Brote nosocomial de gripe en pacientes hematológicos de alto riesgo. Eficacia de las medidas de control y del uso de zanamivir*

Carmen Díaz-Pedroche^a, Manuel Lizasoain^a, Francisco López-Medrano^a, Fernando Escalante^d, Carlos Lumbreras^a, Dolores Folgueira^b, Inmaculada Sanz-Gallardo^c, Carlos Grande^d y José María Aguado^a

^aUnidad de Enfermedades Infecciosas. Servicios de ^bMicrobiología, ^cMedicina Preventiva y ^dHematología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. España.

INTRODUCCIÓN. En este estudio se describe un brote nosocomial de gripe en pacientes hematológicos de alto riesgo y su control mediante medidas preventivas y uso de zanamivir.

MÉTODOS. Se evaluaron 15 pacientes que habían estado en contacto con un paciente con *Influenza A*. Se realizó cultivo viral del exudado nasofaríngeo y se analizaron sus datos epidemiológicos, factores de riesgo y evolución clínica. Se evaluó la eficacia de las medidas preventivas y del uso de zanamivir para profilaxis y tratamiento precoz de la infección gripal.

RESULTADOS. Incluyendo el caso índice, 7 de 15 pacientes (46,6%) desarrollaron síntomas y en 5 de 7 (71,4%) se aisló el virus *Influenza A*. Los 8 pacientes restantes permanecieron asintomáticos y no se aisló virus *Influenza* del exudado nasofaríngeo. Se realizó aislamiento de contacto y respiratorio y tratamiento precoz con zanamivir (10 mg/12 h por vía inhalada, durante 5 días) de los pacientes sintomáticos. Sólo 1 de 7 pacientes sintomáticos desarrolló insuficiencia respiratoria; el resto tuvo un síndrome gripal de vías respiratorias superiores. No hubo mortalidad asociada. Se usó profilaxis con zanamivir en las mismas dosis en 3 pacientes asintomáticos de alto riesgo. La tolerancia al zanamivir fue buena en todos los pacientes. Desde que se iniciaron las medidas preventivas y el uso de zanamivir no se detectaron nuevos casos de gripe.

CONCLUSIÓN. La tasa de ataque en un brote nosocomial de gripe en pacientes inmunodeprimidos puede ser muy elevada. La instauración precoz de medidas de control junto con la profilaxis y tratamiento precoces con zanamivir permiten el control de estos brotes.

Palabras clave: Gripe. Brote nosocomial. Inmunodeprimido. Zanamivir.

Correspondencia: Dra. C. Díaz-Pedroche. Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario 12 de Octubre. Edificio Materno-Infantil (planta 6.^a). Ctra. de Andalucía, km. 5,400. 28041 Madrid. España. Correo electrónico: carmendiaz@ya.com

Manuscrito recibido el 8-9-2004; aceptado el 3-5-2005.

*Los resultados de este estudio fueron comunicados en parte en el XI Congreso de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC), celebrado en Bilbao, 16-19 mayo, 2004 (abstract n.º 123).

Nosocomial outbreak of influenza in high-risk hematological patients. Efficacy of control measures and the use of zanamivir

INTRODUCTION. This study describes a nosocomial outbreak of influenza in high-risk-hematological patients, and the usefulness of epidemiological measures and zanamivir administration for its control.

METHODS. Fifteen patients who had been in contact with a patient with influenza A were included in the study. Viral culture of nasopharyngeal exudate was performed and the epidemiological data, risk factors and clinical outcome were evaluated. The efficacy of early therapy and preventive use of zanamivir was also assessed.

RESULTS. Seven out of 15 patients (46.6%) developed symptoms and in 5 of these 7 cases (71.4%), influenza A virus was isolated. Eight patients did not develop symptoms and viral culture was sterile. All symptomatic patients were isolated, and treatment with inhaled zanamivir (10 mg/12 h, 5 days) was initiated as soon as possible; only one patient developed respiratory failure; the remaining cases had self-limited upper respiratory tract symptoms. There was no associated mortality. Zanamivir prophylaxis was used in three non-symptomatic patients considered to be at high risk. Tolerance to zanamivir was excellent. No new cases were observed after initiation of the preventive measures and use of zanamivir.

CONCLUSION. The attack rate in a nosocomial influenza outbreak can be very high in immunocompromised patients. Prompt initiation of preventive measures, early treatment and prophylaxis with zanamivir may help to limit the extension of these outbreaks.

Key words: Influenza. Nosocomial outbreak. Immunosuppressed. Zanamivir.

Introducción

Los virus respiratorios y entre ellos el virus de la gripe son reconocidos cada vez más frecuentemente como causa de infección respiratoria en pacientes inmunodeprimidos. La gravedad del cuadro clínico que ocasionan estos virus dependerá del agente etiológico y del grado de inmunosupresión del paciente¹. En el caso del virus de la gripe la infección se asocia hasta en el 80% de los casos a neumono-

nía en enfermos con leucemia aguda y condiciona una mortalidad que puede llegar a ser del 30%².

Aunque la mayoría de los pacientes inmunodeprimidos adquieren la infección por el virus de la gripe en la comunidad, también es posible su adquisición nosocomial³, lo que da lugar a brotes hospitalarios que deben ser controlados con diferentes medidas que incluyen el aislamiento respiratorio y de contacto de los casos sospechosos⁴. Hoy en día, se recomienda además el tratamiento con inhibidores de la neuraminidasa para el control de estos brotes nosocomiales⁵. El zanamivir es un inhibidor de la neuraminidasa que ha demostrado ser eficaz en el tratamiento y en la profilaxis de la gripe en pacientes sanos, pero se sabe menos sobre cuál es su papel en el tratamiento de pacientes inmunodeprimidos y no se conoce su eficacia en la profilaxis para reducir la transmisión nosocomial de la gripe en estos pacientes.

Métodos

El brote que describimos tuvo lugar en la Unidad de Hematología del Hospital Universitario 12 de Octubre de Madrid en los meses de marzo y abril de 2003. Esta unidad consta de 19 camas dispuestas en habitaciones dobles, excepto una de ellas. Todas disponen de filtros HEPA y presión positiva. El paciente considerado *caso índice* había ingresado en esta unidad el día 5 de marzo 2003, 26 días antes de que desarrollara los primeros síntomas de gripe, el 31 de marzo de 2003. La fuente probable de contagio fue un familiar afecto de gripe adquirida en la comunidad en el que se aisló virus *Influenza A* en el exudado nasofaríngeo.

Definición de caso

Con fines epidemiológicos se definió como caso de gripe cualquier paciente que durante el brote presentó un cuadro de infección respiratoria alta, con dos o más de los siguientes síntomas: tos, dolor faríngeo, mialgia y fiebre (> 38 °C).

Estudios clínicos y microbiológicos

En todos los casos clínicos detectados se recogió información sobre la situación de su enfermedad de base en el momento del brote y se solicitó analítica completa, radiografía de tórax y cultivo viral del exudado nasofaríngeo. En los pacientes asintomáticos se recogieron los datos clínicos y en cinco de ellos se realizó exudado nasofaríngeo para cultivo viral. Se realizó un seguimiento clínico diario de todos los pacientes ingresados hasta el control del brote. En el personal sanitario se investigó la presencia de síntomas gripales, pero no se tomaron muestras de exudado nasofaríngeo para cultivo.

Se enviaron 12 exudados nasofaríngeos (siete de ellos de pacientes sintomáticos y cinco de ellas de pacientes asintomáticos) en medio de transporte viral (Viral Pack, Biomedics®, Madrid) al laboratorio de Microbiología para su cultivo. Las muestras fueron inoculadas en *shell-vials* que contenían células MRC-5, A-549 y MDCK que fueron incubadas durante 24 y 72 h. Tras la incubación se investigó la presencia de antígenos virales mediante inmunofluorescencia directa utilizando un conjunto de anticuerpos monoclonales frente a virus *Influenza A* y *B*, *Parainfluenza 1*, *2* y *3* y adenovirus (Monofluo Screen Influenza, Parainfluenza, Adenovirus, Bio-Rad®, Marnes-la-Coquette) y anticuerpo monoclonal frente a VRS (Monofluo Screen R.S.V., Bio-Rad®). Las muestras con una inmunofluorescencia positiva tras la detección con el *pool* de anticuerpos son testadas nuevamente para determinar qué virus contienen (Monofluo kit Influenza, Monofluo Kit Parainfluenza 1 + 2, Monofluo Kit Parainfluenza 3, Monofluo Kit Adenovirus, Bio-Rad), y se puede determinar en el caso de la gripe si se trata de virus *Influenza A* o *B*, ya que se utilizan anticuerpos monoclonales específicos para cada tipo. Además todas las muestras fueron inoculadas en tubos de cultivo convencional (MRC-5 y A-549), para descartar la presencia de otros virus que pueden causar patología respiratoria en enfermos hematológicos.

Medidas de control de la infección

Tras la declaración del brote se procedió a la instauración de las siguientes medidas: *a*) aislamiento respiratorio y de contacto de los casos; *b*) limitación de visitas de familiares y del personal sanitario de todos los pacientes ingresados; *c*) alta precoz si era posible, y *d*) tratamiento y/o profilaxis con zanamivir.

Resultados

Casos clínicos de gripe

En el momento de declararse el brote epidémico se encontraban ingresados en nuestra Unidad de Hematología 15 pacientes cuyas características se recogen en la tabla 1. Desde la presentación del primer caso otros seis pacientes (casos secundarios) desarrollaron, en un intervalo de 1-4 días, un cuadro clínico de gripe, según los criterios previamente establecidos, por lo que la tasa de ataque primaria fue del 46,6%. De los 7 pacientes con síntomas gripales cuatro padecían una leucemia mieloblástica aguda como enfermedad de base y tres de ellos presentaban en el momento del diagnóstico una cifra de neutrófilos inferior a 500/ μ l. Se aisló virus *Influenza A* en el exudado nasofaríngeo de 5 de los 7 pacientes sintomáticos (72%). Iniciaron tratamiento con zanamivir 6 de los 7 pacientes sintomáticos (10 mg/12 h por vía inhalada, durante 5 días) en las primeras 24 h del comienzo de los síntomas. Un paciente sintomático fue dado de alta sin tratamiento antigripal. No hubo ningún efecto adverso relacionado con el uso de zanamivir. Todos los pacientes evolucionaron de forma favorable salvo un paciente con mieloma múltiple que había sido ingresado por una neumonía neumocócica que desarrolló insuficiencia respiratoria a pesar del tratamiento, aunque sin empeoramiento radiológico. No hubo mortalidad asociada a la infección gripal.

Pacientes asintomáticos

Los 8 pacientes restantes permanecieron asintomáticos. De éstos, seis habían sido diagnosticados de linfoma no hodgkiniano y sólo uno presentaba una cifra de neutrófilos inferior a 500/ μ l. En 5 pacientes se realizó cultivo viral del exudado nasofaríngeo y en todos ellos el cultivo fue estéril. A 3 pacientes asintomáticos considerados de alto riesgo (paciente con leucemia mieloblástica aguda, paciente con linfoma no hodgkiniano con neutropenia inferior a 500/ μ l y paciente con linfoma no hodgkiniano y febrícula) se les administró zanamivir (10 mg/12 h por vía inhalada, durante 5 días) de forma profiláctica con buena tolerancia. Ningún paciente asintomático desarrolló síntomas gripales ni hubo mortalidad que pudiera haber sido atribuida a gripe no diagnosticada.

Medidas de control del brote

Se realizó aislamiento respiratorio y de contacto de todos los pacientes en habitaciones individuales. Se limitaron las visitas a un familiar por paciente y día y se redujo la rotación del personal médico y de enfermería responsable del cuidado de los pacientes. De los pacientes ingresados en el momento de declararse el brote, cinco de ellos (33%) fueron dados de alta en la primera semana, dos de éstos en las primeras 24 h. Sólo tres de los 15 pacientes (20%) habían sido vacunados en la campaña otoñal. De las 63 personas implicadas en el cuidado sanitario de estos pacientes sólo nueve (14,3%) habían recibido la vacuna de la gripe. El personal

TABLA 1. Datos clínicos de pacientes ingresados durante el brote

Paciente	Fecha de ingreso en el hospital	Fecha de alta del hospital	Enfermedad de base	Neutropenia	Clínica	Fecha del cultivo viral	Resultado del cultivo viral	Alta precoz	Zanamivir	Muerte
1	26/02/2003	07/04/2003	Leucemia mieloide aguda	Sí	IVRA, fiebre (31/03/2004)	31/03/2003	Gripe A 02/04/2003	Sí	Sí	No
2	05/03/2003	04/04/2003	Leucemia mieloide aguda	No	IVRA, fiebre (31/03/2004)	31/03/2003	Gripe A 31/03/2003 Caso índice	Sí	Sí	No
3	18/03/2003	09/05/2003	Mieloma múltiple	No	IVRA, fiebre IRA en evolución (1/04/2003)	01/04/2003	Gripe A 03/04/2003	No	Sí	No
4	10/03/2003	31/03/2003	Leucemia mieloide aguda	No	IVRA, fiebre (1/04/2003)	01/04/2003	Gripe A 02/04/2003	Sí	No	No
5	26/03/2003	16/07/2003	Linfoma no hodgkiniano	Sí	IVRA, fiebre (4/04/2003)	04/04/2003	Gripe A 07/04/2003	No	Sí	No
6	27/03/2003	30/04/2003	Leucemia mieloide aguda	Sí	IVRA, fiebre (31/03/2003) Vacunado	31/03/2003	Cultivo celular estéril	No	Sí	No
7	25/02/2003	28/04/2003	Linfoma no hodgkiniano	No	IVRA, fiebre (1/04/2003)	01/04/2003	Cultivo celular estéril	No	Sí	No
8	09/03/2003	04/04/2003	Linfoma no hodgkiniano	No	Asintomático	01/04/2003	Cultivo celular estéril	Sí	No	No
9	05/03/2003	31/03/2003	Linfoma no hodgkiniano	No	Asintomático	01/04/2003	Cultivo celular estéril	Sí	No	No
10	27/03/2003	15/04/2003	Linfoma no hodgkiniano	No	Febrícula (1/04/2003)	01/04/2003	Cultivo celular estéril	No	Sí	No
11	10/03/2003	21/05/2003	Linfoma no hodgkiniano	Sí	Asintomático	05/04/2003	Cultivo celular estéril	No	Sí	No
12	24/03/2003	22/04/2003	Leucemia mieloide aguda	No	Congestión nasal (31/03/2003)	31/03/2003	Cultivo celular estéril	No	Sí	No
13	23/03/2003	16/04/2003	Linfoma no hodgkiniano	No	Asintomático	Sin cultivo		No	No	No
14	28/03/2003	25/04/2003	Linfoma no hodgkiniano	No	Asintomático Vacunado	Sin cultivo		No	No	No
15	24/03/2003	10/04/2003	Anemia refractaria	No	Asintomático Vacunado	Sin cultivo		No	No	No

Alta precoz: en la primera semana tras diagnóstico.

IRA = insuficiencia respiratoria aguda; IVRA: infección de vía respiratoria alta (catarro nasal con tos y/o dolor faríngeo).

sanitario responsable del cuidado del paciente permaneció asintomático y no recibió medicación profiláctica.

Con estas medidas de control iniciadas en el momento de declararse el brote, junto con el empleo terapéutico y profiláctico de zanamivir (en 10 de 15 pacientes) se consiguió que no aparecieran nuevos casos secundarios de gripe y que el brote fuera yugulado.

Discusión

La aparición de un brote de gripe en el hospital tiene una gran trascendencia clínica por su elevada contagiosidad. En el brote descrito aquí la infección afectó al 46% de los pacientes ingresados en una sala de Hematología.

La infección nosocomial por gripe es especialmente frecuente y grave en el paciente inmunodeprimido⁶. El brote que comunicamos tuvo lugar durante un período epidémico de gripe en la comunidad, pero también han sido descritos brotes de gripe hospitalarios durante períodos sin epidemia⁷. En concreto en la temporada 2002-2003 la intensidad de la epidemia comunitaria de gripe fue baja en Madrid, con un predominio de la gripe B y en menor medida del subtipo H1N1 de la gripe A. Se detectaron pocos casos de gripe A subtipo H3N2. El origen de los brotes nosocomiales suelen ser los acompañantes y/o el personal sanitario. En nues-

tro caso el origen probable del brote fue un acompañante del caso índice que contrajo la gripe en la comunidad.

Debe destacarse que en pacientes inmunodeprimidos, como los afectados en este brote, la eliminación del virus de la gripe en secreciones respiratorias puede ser más prolongada, alargándose así el período de contagiosidad⁸.

En los pacientes inmunodeprimidos, sobre todo con patología oncohematológica, la gripe lleva asociada una importante morbimortalidad. El porcentaje de pacientes que desarrollan neumonía es mayor y la mortalidad atribuible varía desde el 17 al 42%⁹. Los principales factores de riesgo relacionados con el desarrollo de neumonía posgripal en estos pacientes son el haber sido sometidos a un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos y el padecer una leucemia aguda y linfopenia severa (< 200 cél./ml)¹⁰. En este sentido, la mayoría de los pacientes que desarrollaron síntomas en nuestra serie tenían leucemia aguda o neutropenia severa, mientras que la mayoría de los pacientes que permanecieron asintomáticos estaban diagnosticados de linfoma no hodgkiniano y no tenían neutropenia ni linfopenia.

Con fines epidemiológicos se definió como caso de gripe cualquier paciente que durante el brote presentó un cuadro de infección respiratoria alta con dos o más de los siguientes síntomas: tos, dolor faríngeo, mialgia y fiebre (> 38 °C). Esta definición tan poco específica permite una

mayor sensibilidad diagnóstica, que creemos necesaria en este grupo de pacientes con elevada morbimortalidad, aun con el riesgo de administrar tratamiento a pacientes que finalmente tendrán otros cuadros infecciosos.

Ninguno de nuestros pacientes desarrolló neumonía y no hubo mortalidad asociada a la infección gripal. Este buen resultado pudo estar relacionado, por un lado, con el inicio precoz del tratamiento y de la profilaxis con zanamivir y, por otro lado, con su relativa buena situación clínica en el momento de la aparición del brote hospitalario y con el hecho de que ninguno de ellos se hubiera sometido a un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos.

Uno de los pilares básicos en los que se fundamenta la reducción de la incidencia de brotes nosocomiales de gripe es la vacunación de los pacientes y del personal médico y paramédico, así como de los familiares que estén en contacto estrecho con el paciente inmunodeprimido. Sólo 3 pacientes de los 15 ingresados en el momento del brote (20%) habían sido vacunados y de las 63 personas implicadas en el cuidado sanitario de estos pacientes sólo nueve (14,3%) habían recibido la vacuna de la gripe. La tasa global de vacunación del personal hospitalario en nuestro hospital ese año fue sólo del 20,2%. No disponemos de datos sobre la tasa de vacunación de los familiares de nuestros pacientes. Destacamos que de los 3 pacientes vacunados sólo un paciente desarrolló síntomas gripales y el cultivo viral del exudado nasofaríngeo fue negativo. Los 2 pacientes restantes permanecieron asintomáticos. La baja tasa de vacunación de nuestros pacientes como de personal médico y paramédico responsable de su cuidado podría explicar la elevada tasa de ataque (46,6%) y obliga a aumentar nuestros esfuerzos en conseguir una tasa de vacunación mayor, máxime cuando la vacunación gripal del personal médico y paramédico responsable de la atención y cuidado de pacientes inmunodeprimidos es una de las principales estrategias en la profilaxis de epidemias nosocomiales de gripe.

Creemos que nuestra experiencia debería alertar sobre el elevado riesgo de transmisión nosocomial de la infección gripal en enfermos inmunodeprimidos. La morbimortalidad de la gripe en estos pacientes obliga a un tener un alto índice de sospecha clínica ante la aparición de síntomas gripales en un paciente o en las personas que entran en contacto con él. Pensamos que las medidas de control tomadas (aislamiento respiratorio y de contacto de todos los pacientes, alta hospitalaria precoz, restricción de las visitas hospitalarias y restricción del personal médico y paramédico que entra en contacto con el paciente) resultaron útiles para el control del brote.

Además de estas medidas de control, nuestra experiencia sugiere que el uso profiláctico de zanamivir (al menos en los pacientes que no pueden ser dados precozmente de alta) y el tratamiento precoz con este antiviral pudieron contribuir a erradicar el brote. Sería aconsejable también la profilaxis del personal sanitario, especialmente si no han sido vacunados. En el tratamiento y profilaxis de la gripe se han utilizado dos familias de fármacos: los inhibidores de la fusión (M2) –amantadina y rimantadina– y los inhibidores de la neuraminidasa –zanamivir y oseltamivir–. En nuestro caso decidimos utilizar los inhibidores de la neuraminidasa y en concreto el zanamivir al no estar comercializado en España el oseltamivir.

Dado que el brote fue debido a virus *Influenza A* podrían haber sido útiles tanto la amantadina como el zanamivir¹¹.

Decidimos utilizar el zanamivir porque la eficacia de la amantadina en pacientes inmunodeprimidos no está bien documentada y en muchos de estos pacientes no logra eliminar la excreción respiratoria del virus¹². Además, hasta el 10% de los pacientes que reciben amantadina presentan efectos secundarios y una tercera parte pueden desarrollar resistencia intratratamiento¹³. El zanamivir es activo frente a virus de la gripe A y B y en pacientes no inmunodeprimidos acorta la duración del período sintomático y es eficaz como profilaxis hasta en el 67% de los contactos que no han sido vacunados¹⁴, reduciendo la excreción respiratoria del virus y con un menor riesgo de aparición de resistencias¹⁵. La experiencia con zanamivir en pacientes inmunodeprimidos es muy escasa. Sólo recientemente se ha comunicado su eficacia y buena tolerancia en el tratamiento de la gripe de pacientes pediátricos sometidos a trasplante de médula ósea¹⁶. La tolerancia del fármaco en nuestra serie también fue excelente.

Hasta donde nosotros sabemos, esta es la primera experiencia en la literatura médica en la que se sugiere que el uso de zanamivir en profilaxis y como tratamiento precoz podría ser eficaz, junto a las medidas habituales de control, para impedir la extensión de un brote nosocomial de gripe en pacientes inmunodeprimidos.

Bibliografía

- Ison MG, Hayden FG. Viral infections in immunocompromised patients: what's new with respiratory viruses? *Curr Opin Infect Dis.* 2002;15:355-67.
- Yousuf HM, Englund J, Couch R, Rolston K, Luna M, Goodrich J, et al. Influenza among hospitalized adults with leukemia. *Clin Infect Dis.* 1997;24:1095-9.
- Stott DJ, Kerr G, Carman WF. Nosocomial transmission of influenza. *Occup Med.* 2002;52:249-53.
- Weinstock DM, Eagan J, Malak SA, Rogers M, Wallace H, Kienh TE, et al. Control of influenza A on a bone marrow transplant unit. *Infect Control Hops Epidemiol.* 2000;21:730-2.
- Harper SA, Fukuda K, Uyeki TM, Cox NJ, Bridges CB. Prevention and control of influenza. Centers for disease control and prevention. Recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP). *MMWR.* 2004;53(RR6):1-40.
- Couch RB, Englund JA, Wimbe E. Respiratory viral infections in immunocompetent and immunocompromised persons. *Am J Med.* 1997;102(3A):2-9.
- Horcajada JP, Pumarola T, Martínez JA, Tapias G, Bayas JM, De la Prada M, et al. A nosocomial outbreak of influenza during a period without influenza epidemic activity. *Eur Respir J.* 2003;21:303-7.
- Raad I, Abbas J, Wimbe E. Infection control of nosocomial respiratory viral disease in the immunocompromised host. *Am J Med.* 1997;102(3A):48-52.
- Wimbe E, Elting LS, Couch RB, Lo W, Williams L, Champlin RE, et al. Influenza A virus infections among hospitalised adult bone marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant.* 1994;13(4):437-40.
- La Rosa AM, Malik S, Englund JA. Influenza A in hospitalised adults with leukaemia and haematopoietic stem cell transplant (HSCT) recipients: risk factors for progression to pneumonia. In: 39th Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America; San Francisco CA; 2001. Abstract n° 418.
- Waugh SM, Pillay D, Carrington D, Carman WF. Antiviral prophylaxis and treatment (excluding HIV therapy). *J Clin Virol.* 2003;25:241-65.
- Hayden FG. Prevention and treatment of influenza in immunocompromised patients. *Am J Med.* 1997;102(3A):55-60.
- Englund JA, Champlin RE, Wide PR. Common emergent of amantadine and rimantadine-resistant influenza A viruses in symptomatic immunocompromised adults. *Clin Infect Dis.* 1998;26:1418-24.
- Cheer SM, Wagstaff AJ. Zanamivir. An update of its use in influenza. *Drugs.* 2002;62:71-106.
- Gubareva LV, Matrosovich MN, Brenner MK, Bethell RC, Webster RG. Evidence for zanamivir resistance in an immunocompromised child infected with influenza B virus. *J Infect Dis.* 1998;178:1257-62.
- Johny AA, Clark A, Price N. The use of zanamivir to treat influenza A and B infection after allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2002;29:113-5.