

TRABAJOS ORIGINALES

Perfil Clínico y Epidemiológico de Pacientes Pediátricos Diagnosticados de Influenza A H1 N1, Junio-Agosto 2009, Lima - Perú.

Clinical and Epidemiological Characteristics of Pediatric Patients Diagnosed with Influenza A H1N1, June-August 2009, Lima - Perú.

Raúl Rojas Galarza¹, Justo Padilla Ygreda², Felipe Lindo Pérez², José Tantaleán Da Fieno³.

RESUMEN

Objetivos: Describir el perfil clínico y epidemiológico de los pacientes atendidos por Influenza A H1 N1 en el Instituto Nacional de Salud del Niño, 2009.

Materiales y Métodos: Estudio descriptivo, retrospectivo. Se revisó los registros de la Oficina de Epidemiología y se contrastó con las historias clínicas de pacientes atendidos en el Instituto Nacional de Salud del Niño por Influenza A H1N1, de junio a agosto del 2009.

Resultados: Se registraron 436 casos. 82%, fueron ambulatorios. El género masculino (55%), el grupo etario de 5 a 15 años (más del 40%) y los mayores de 5 años (70%) fueron los más afectados. Del total hisopados faríngeos realizados (147), (33% de los casos) 67% fueron positivos y la tos fue el signo más frecuente (90%). Entre los niños hospitalizados (73) Asma, Epilepsia, Cardiopatía Congénita y Síndrome de Obstrucción Bronquial (30%) fueron las enfermedades asociadas más frecuentes; en el 30%, se registró la vacuna contra el neumococo y en el 53%, un tiempo de enfermedad de 3 a 7 días. El 27% de los hospitalizados presentó leucopenia, cerca del 75% recibió tratamiento antiviral (Oseltamivir) y el resultado del hisopado faríngeo demoró de 3 a 5 días en el 55%. Fallecieron el 10% de los pacientes con hisopado faríngeo positivo.

Conclusiones: La comorbilidad, sexo masculino y edad entre 5 a 15 años se presentaron en gran porcentaje de los pacientes. La tasa de mortalidad para este grupo estudiado fue del 13%. La vacunación contra el neumococo fue baja en estos pacientes.

Palabras claves: Influenza, epidemiología, niños.

SUMMARY

Objective: To describe clinical and epidemiological characteristics of patients with A H1N1 Influenza at the Instituto Nacional de Salud del Niño, 2009.

Materials and Methods: Descriptive study. We reviewed the records of Epidemiology and contrasted with the medical records of patients treated at the Instituto Nacional de Salud del Niño with A H1N1 Influenza, from June to August 2009.

Results: 436 cases were recorded. 82% were outpatients. The male (55%) and the age group higher than 5 years (70%) were the most affected. Of all throat swabs made (147) more than 67% were positive and cough was the most frequent sign (90%). Among inpatients children (73) Asthma,

Epilepsy, Congenital Heart Disease and Bronchial Obstruction Syndrome (Viral Wheezing) (30%) were the most frequent associated diseases; In 30%, was recorded pneumococcal vaccine and 53%, the onset of the disease varied from 3 to 7 days. The 27% of inpatients had leukopenia; almost 75% received antiviral treatment (Oseltamivir) and throat swab result delayed to 3-5 days in the 55%. In this series, 10% of all patients with positive throat swab, died.

Conclusion: The co-morbidity, male gender and age between 5-15 years were predominant. The overall mortality rate was 13%.

Keywords: Influenza virus, epidemiology, children.

1. Médico - Pediatra del Instituto Nacional de Salud del Niño, Lima-Perú. Profesor de la Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas. Correo electrónico: ralroga@gmail.com

2. Médico - Pediatra del Instituto Nacional de Salud del Niño, Lima-Perú. Profesor de la Universidad de San Martín de Porres.

3. Médico - Pediatra del Instituto Nacional de Salud del Niño, Lima-Perú. Profesor de la Universidad Nacional Federico Villarreal. Conflicto de interés: Ninguno declarado por los autores.

Recibido: 18 de Marzo del 2014.

Aceptado: 24 de Abril del 2014.

INTRODUCCIÓN

La influenza “porcina”, como enfermedad de los humanos, fue reconocida por Shope en 1939 al continuar la observación de Koen, un veterinario, que durante la pandemia de Influenza española de 1918 – 1919, observó que los casos humanos eran seguidos de enfermedad en sus rebaños y viceversa.¹ Los cerdos juegan un rol importante en la transmisión de Influenza, llamándose el “reservorio de mezcla natural” donde el material genético se intercambia, terminando en una nueva cepa, para la cual los humanos son sensibles.²

En Abril del 2009, el Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades de Atlanta (Estados Unidos), notificó la confirmación por laboratorio de 2 casos humanos de Influenza “porcina” A H1N1, en el estado de California. Sólo se confirmó la influenza en el 14% de los casos.³ En Brasil, un estudio en la población general, encontró diferencias en el número de casos cuando se comparó en diferentes regiones.⁴ En Paraguay, el grupo etario más afectado fue entre los 15 y 18 años, la mortalidad mayor en los menores de 1 año y los síntomas más frecuentes: tos, fiebre y dolor de garganta.⁵

En el Perú, los registros epidemiológicos indican que la transmisión se inicia en Lima y Callao (fines de mayo e inicio de junio del 2009) y luego se extiende a ciudades del interior del país. Continuó de manera ascendente 3 a 4 semanas y luego descendió (mediados de agosto). La tendencia fue similar en otras ciudades del interior del país. Desde la aparición de los primeros casos en el Perú, el Instituto Nacional de Salud del Niño (INSN) atendió pacientes pediátricos con diagnóstico de Influenza A H1N1.

El conocimiento de las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes hospitalizados en el INSN constituye una necesidad para plantear futuras acciones tanto en el ámbito local como nacional. El objetivo de este estudio fue describir el perfil clínico y epidemiológico de los pacientes hospitalizados por Influenza A H1N1 en el Instituto Nacional de Salud del Niño entre junio y agosto del 2009, periodo de inicio de la epidemia en Perú y del reporte del mayor número de casos.

MATERIALES Y MÉTODOS

El presente estudio descriptivo, retrospectivo, incluyó a los pacientes con diagnóstico de Influenza A H1N1 en el INSN.

Se consideraron los siguientes criterios de inclusión:

- Pacientes de 0 meses a 17 años de edad.
- Paciente con diagnóstico clínico de Influenza A H1N1.
- Paciente con diagnóstico por laboratorio de Influenza A H1N1.
- Paciente hospitalizado.

No se consideró ningún criterio de exclusión.

Se procedió a definir operacionalmente las variables y se creó un instrumento de recolección de datos. Con las fichas de recolección de datos, se revisaron los registros de epidemiología y la historia clínica institucional de los pacientes hospitalizados con diagnóstico confirmado de Influenza A H1N1.

Se estableció como definición de caso de Influenza los criterios establecidos por el MINSA según directivas de la OMS⁶. Una vez definido el caso, se procedió a indicar la toma de muestra adecuada para el diagnóstico de laboratorio según las directivas de la OMS para tales enfermedades⁷.

El procesado de la muestra fue por el método de RT-PCR (Reacción en Cadena de Polimerasa en Tiempo Real) por hisopado nasofaríngeo. Las muestras se procesaron en el Instituto Nacional de Salud del Perú (INS).

Posteriormente se procedió a fabricar una base de datos con el paquete estadístico Excel for Windows 2010 para proceder al tratamiento estadístico de las diferentes variables a estudiar.

RESULTADOS

Entre junio y agosto del 2009, se registraron 436 casos con diagnóstico presuntivo de Influenza A H1N1; de estos, 363 pacientes (83.3%) fueron ambulatorios y 73 (16.7%) se hospitalizaron.

Del total de pacientes con diagnóstico presuntivo (436) se efectivizó el hisopado faríngeo, por ser definidos como caso probable, en 147 pacientes (33.7%), de los cuales 99 (22.7%) resultaron positivos (caso confirmado). De los pacientes confirmados por hisopado faríngeo, 73 (16.7%) fueron hospitalizados y el restante, recibió tratamiento de manera ambulatoria. (Tabla 1).

Tabla 1.

Características Clínicas y Epidemiológicas de los Pacientes Atendidos por Sospecha de Influenza A H1N1 (N = 436).

	No	%
Total de Pacientes	436	100
Destino del paciente con diagnóstico presuntivo		
Ambulatorios	363	83.3
Hospitalizados	73	16.7
Hisopado faríngeo(*): Solicitud y Resultado		
Solicitado y Efectivizado	147	33.7
Casos positivos (Confirmados)	99	22.7
Positivo en Ambulatorios	26	5.9
Positivo en Hospitalizados	73	16.7
Sexo		
Masculino	240	55 (55.04)
Femenino	196	45 (44.95)
Edad(**)		
0 - 6 meses	17 (4m)	4 (3.89)
7 - 12 meses	10 (9m)	2 (2.29)
1 - 5 años	105 (3.5 a)	24 (24.08)
6 - 10 años	155 (7.6 a)	36 (35.55)
Mayor de 10 años	148 (17 a)	34 (33.94)
Lugar de Procedencia(***)		
Cercado	41	10
San Juan de Lurigancho	36	9
San Martín de Porres	30	7
Breña	22	5
Pueblo Libre	19	4
Provincia	06	1.5
Signos y Síntomas explorado(§)		
Tos	392	90 (89.9)
Dolor de Garganta	348	80 (79.81)
Rinorrea	327	75
Motivo de hospitalización(**)(§§) N = 73		
Dificultad respiratoria	29	40 (39.72)
Convulsiones	06	8 (8.21)
Influenza A H1N1	03	4 (4.1)
Deshidratación	03	4 (4.1)
Pancitopenia	03	4 (4.1)

*En la etapa de mitigación, no se solicitó a todos hisopado faríngeo.

**El promedio de edad de los pacientes figura entre paréntesis.

***Se consignan los valores representativos.

§ Registrado en la ficha de recolección de datos del MINSa.

§§ Referido en la historia clínica institucional.

En el total de pacientes atendidos (436) se halló que el sexo masculino (55%) y los mayores de 5 años (69.7%) fueron los más afectados. La mayoría de pacientes atendidos ambulatoriamente, provenían del departamento de Lima; los distritos de Cercado de Lima, San Juan de Lurigancho y San Martín de Porres fueron los de mayor porcentaje. El 1.5% del total de pacientes atendidos fueron de provincia. La proporción de resultados positivos, en pacientes a quienes se solicitó el examen, fue incrementándose de la siguiente manera: en mayo, de 7 exámenes solicitados, 1 resultó positivo (14%); en junio, esta proporción fue 69% y en julio, se incrementó hasta 79%. Posteriormente, en la etapa de mitigación, la solicitud del hisopado fue restringida, tal como determinaba las directivas del MINSa, al clasificar a los pacientes en tres grupos y solicitar el examen sólo a los del grupo I⁸.

Pacientes hospitalizados

El análisis de los 73 pacientes hospitalizados brindó mayor información (Tabla 2).

Tabla 2.

Características Clínicas y Epidemiológicas de los Pacientes Hospitalizados por Influenza A H1N1 (N = 73).

Edad	No	%
0 - 6 meses	15	21 (20.54)
7 - 12 meses	8	11 (10.95)
1 - 5 años	19	26 (26.02)
6 - 10 años	28	38 (38.35)
Mayor de 10 años	3	4 (4.1)
Sexo		
Femenino	33	45 (45.2)
Masculino	40	55 (54.79)
Enfermedades Asociadas		
Asma	9	12
Epilepsia	6	8
Cardiopatía congénita	5	6
Otros	50	74
Antecedente de Inmunizaciones		
No registrado	13	18 (17.8)
No	6	8 (8.21)
Si, Completo	40	55 (54.79)
Si, Incompleto	14	19 (19.17)
Tiempo de Enfermedad		
0 - 24 horas	11	15 (15.06)
1 - 2 días	14	19 (19.17)
3 - 7 días	36	49 (49.31)
Mayor de 7 días	12	16 (16.43)
Signos y Síntomas Presentados		
Tos	46	63 (63.01)
Fiebre	41	56 (56.16)
Congestión faríngea	29	40 (39.72)
Respiración rápida	28	38 (38.35)
Rinorrea	26	36 (35.61)
Diagnóstico de Ingreso		
Neumonía	23	32 (31.5)
Asma/SOB	6	8 (8.21)
Estado epiléptico		
	4	5 (5.47)
Duración de Terapia Antiviral		
No recibió	17	23 (23.28)
Recibió, menos de 3 días	4	5 (5.47)
Recibió de 3 a 5 días	35	48 (47.94)
Recibió, más de 5 días	17	23 (23.28)
Estancia Hospitalaria		
Menor de 3 días	2	3 (2.73)
3 - 5 días	13	18 (17.8)
6 - 15 días	32	44 (43.83)
Mayor de 15 días	26	35 (35.61)
Mortalidad		
Mortalidad General	10	2.3
Mortalidad en Hospitalizados	10	13.7
Temperatura		
Menor de 37.6	37	50.6
37.6 - 38.5	24	32.8
Mayor de 38.5	10	13.7
No figura	2	2.9
Oximetría		
Menor de 81%	1	1.4
81 - 89%	18	24.6
90 - 92%	7	9.6
Mayor de 92%	23	31.5

SOB: Síndrome de Obstrucción Bronquial.

La edad promedio de afectación fue 5.13 años (desde 3 semanas a 17 años); el grupo etario más numeroso fue el de 6 a 10 años (28.7%), seguido por el grupo de 1 a 5 años (26%). El sexo masculino fue el más afectado (54.8%).

Los pacientes de provincia representaron el 17.4% del total de las hospitalizaciones y el 82.6% restante, de Lima; los distritos de mayor procedencia fueron: San Juan de Lurigancho, Ate – Vitarte, Los Olivos, San Juan de Miraflores y Villa El Salvador, totalizando entre estos 40.6% de los casos hospitalizados.

Cuando se indagó sobre las enfermedades asociadas, se halló que 50 (68.3%) registraron por lo menos una enfermedad asociada. Asma (10; 14.5%), Epilepsia (5; 7.25%) y Cardiopatía Congénita (5; 7.25%) fueron los diagnósticos más frecuentes, totalizando en total el 28.9%.

El 33% de los familiares de los pacientes hospitalizados manifestó haber tenido contacto con Casos Probables o Confirmados de Influenza A H1N1. De éstos, el 57% tuvo contacto con un caso confirmado de la enfermedad.

En el 80.8% de los pacientes hospitalizados (59 de 73), se registró los datos de inmunizaciones, según el calendario de vacunaciones del Perú. En estos pacientes, el 89.8% (53 de 59), recibieron al menos una dosis de vacunación y el porcentaje restante, ninguna. De los niños vacunados, el 73.5% (39 de 53) manifestó haber vacunado de manera “completa” a sus hijos. Es importante resaltar que el 97% de los pacientes hospitalizados no corroboró la información brindada con la cartilla de vacunaciones. En relación con la vacuna contra el neumococo, en el 71.2% de los casos (52 de 73) no se registró si recibió o no alguna dosis y en el 28.8% restante, se registró no haber vacunado a sus hijos (ninguna dosis). Respecto al antecedente de la vacunación contra la Influenza estacional, los resultados fueron: 71.2% (52 de 73) no se registró y 28.8%, describe si recibió o no al menos una dosis. De estos últimos, un 2.8% (2 de 73) si vacunó a sus hijos (completaron las dosis indicadas para su edad) y 26.0% (19 de 73), no vacunó a su hijo.

El tiempo de enfermedad al momento de la hospitalización fue en promedio de 5.4 días (desde 1 día a 28 días); en el 49.3% fue de 3 a 7 días.

Respecto a la temperatura y la oximetría de pulso al momento de la hospitalización, el 50.7% presentó

temperatura menor de 37.6 °C (axilar) y la oximetría de pulso fue mayor o igual a 90% en el 41.1% de los pacientes, menor de 90% en el 26% y el 32.9%, no se registró en la historia clínica.

Los signos y síntomas más frecuentemente consignados en las historias clínicas de los pacientes, antes de la hospitalización, fueron tos (66.7%), fiebre (59.4%), dolor faríngeo (42%), respiración rápida (40.5%) y rinorrea (37.6%).

Los diagnósticos de ingreso más frecuentes fueron Neumonía (33%) y Asma/SOB (Síndrome de Obstrucción Bronquial) (9%), como primer diagnóstico y Asma/SOB (casi 30%), Neumonía (12%) e Influenza A H1N1 (10%) como segundo diagnóstico.

Los resultados de los análisis de laboratorio mostraron que el 24% de los pacientes presentaron un recuento de leucocitos menor de 5,000/mm³ y el 18% presentó más de 15,000/mm³ (los valores normales de leucocitos en la edad pediátrica, en promedio, es de 6,000 a 10,000/mm³)^{9,10}. De igual forma, el 25% presentó niveles de hemoglobina menor de 10 g/dL y el 50% presentó niveles de 10 a 12 g/dL. Con relación a los niveles de Proteína C Reactiva (PCR), 30% presentó valores por debajo de 1.0 mg/dL (considerado como valor normal),¹¹ 25% presentó niveles de 1.0 a 5.0 mg/dL y 34% presentó niveles superiores a 5.0 mg/dL. Los niveles de Deshidrogenasa Láctica (DHL) fueron menores de 300 U/L en el 3% de los pacientes (límite normal 300 U/L),¹² de 300 a 800 U/L en el 16% de los pacientes y mayor de 800 U/L en el 22% de los pacientes. En el resto de pacientes no figuró el resultado.

El tiempo de entrega de los resultados de hisopado faríngeo en promedio fue de 3.6 días (desde 1 a 14 días); el mayor porcentaje (54.8%) se registró en el grupo de 3 a 5 días (media: 3.6 días) y de 6 a 10 días en 32.8% (media: 7.3 días).

Del total de pacientes hospitalizados, en 75% se indicó la terapia antiviral (Oseltamivir) y 47% recibió entre 3 y 5 días de tratamiento (media de 4.8 días). El 60% de los pacientes recibieron nebulizaciones, 46% inhalaciones y 34% oxígeno suplementario.

La estancia hospitalaria fue en promedio 23.36 días (de 2 a 202 días). En el 24.66% de los pacientes hospitalizados, la estancia hospitalaria fue menor de 5 días (media de 4 días) y en 44%, fue de 6 a 15 días (media de 10.37).

Del total de pacientes hospitalizados, el 19% (14 pacientes) fue transferido a la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP) permaneciendo en promedio 15.78 días (de 3 a 56 días). En estos pacientes, el 50% permaneció más de 10 días (media de 25.85 días). El principal motivo para la transferencia fue la Insuficiencia Respiratoria Grave (IRG) (90%). En el 20.54% de los pacientes hospitalizados (15), fue necesario el apoyo con Ventilador Mecánico y de ellos, el 57% (8) permaneció con apoyo ventilatorio más de 10 días (media de 17.5 días). No todos los pacientes que requirieron apoyo ventilatorio fueron transferidos o estuvieron en la UCIP del INSN, debido a la falta de camas al momento de la solicitud de transferencia.

La mortalidad dentro de los pacientes confirmados fue del 10% (10 fallecidos/99 pacientes positivos), una Tasa de Mortalidad en Hospitalizados del 13% (10/73 pacientes hospitalizados) y una Tasa de Mortalidad en UCI del 57.14% (8 pacientes fallecidos en UCI/14 pacientes admitidos en la UCI).

En los reportes de causa de fallecimiento, el 70% registró IRG y el 30% Sepsis.

De los fallecidos, el 57% fueron del sexo femenino y el 40% fueron menores de 1 año.

DISCUSIÓN

En el Perú, se han realizado algunos estudios sobre la Influenza. Entre el 2006 y el 2008, se desarrolló un estudio en 6,800 pacientes, donde se pudo determinar los agentes etiológicos virales de infección respiratoria semejante a Influenza, en diferentes regiones del país¹³. Incluso el mismo estudio describe las características clínicas y epidemiológicas de estos pacientes. Ninguna publicación nacional trató sobre el grupo pediátrico.

En el presente estudio, del total de casos atendidos presuntivamente como Influenza A H1N1, el 83% (363/436) fue atendido de manera ambulatoria y el resto se hospitalizó. Estos porcentajes están acorde a lo reportado en la literatura nacional¹⁴ y mundial.

Es importante resaltar que no se realizó el hisopado faríngeo a todos los pacientes sospechosos de Influenza A H1N1. Al inicio de la epidemia (primeras semanas), la confirmación de la enfermedad (por hisopado faríngeo) se realizó en todos los pacientes sospechosos; instalada la misma (Fase

de Mitigación), sólo se realizó el hisopado faríngeo a un grupo muy seleccionado de pacientes sospechosos, lo cual estuvo en concordancia con las normas implementadas a nivel nacional.¹⁵ Esto último, también podría contribuir al sub-registro de casos informados, como ha sucedido en otras parte del ámbito regional (por ejemplo Argentina).¹⁶

En el estudio, se describe que el porcentaje de menores de 6 meses se incrementa hasta el 20%. El registro de los pacientes sufre este incremento desde mediados de julio (ya instalada la epidemia en el Perú), lo cual está en relación con la diseminación de los casos no sólo en los conglomerados de riesgo (colegios, centros de educación superior, albergues) sino evidencia la llegada del virus al hogar.¹⁷

En relación a reportes internacionales, no tenemos registro de gran afectación y mortalidad en comunidades alejadas ("nativas") de nuestro país.^{18, 19}

Las enfermedades pre-existentes que más frecuentemente fueron diagnosticadas en los pacientes al momento de hospitalizarse, confirman la comorbilidad como factor de riesgo de incremento en consultas ambulatorias y hospitalizaciones por influenza.²⁰

La deficiencia del registro de las inmunizaciones contra el neumococo y el diagnóstico de "Neumonía bacteriana" como primer o segundo diagnóstico, plantea la necesidad de mejorar el registro del estado de inmunizaciones.

Los signos y síntomas más frecuentemente reportados (tos, dolor de garganta y rinorrea), son confirmados en nuestro estudio, pero es importante resaltar la fortaleza de nuestro estudio a nivel nacional: pacientes de edad pediátrica.²¹

Con relación a los resultados de laboratorio, algunas coinfecciones^{22, 23} y alteración de exámenes de laboratorio (PCR y DHL) pueden predecir la severidad.

De gran interés es el registro del tiempo de demora en entrega de resultados de hisopado faríngeo. Ello, plantea el reto de mejorar dicha información pues ayuda a mejorar la conducta terapéutica.

Los pacientes en los cuales se describe un contacto con una persona enferma, evidencia el poder de la investigación epidemiológica. De

igual interés resultó la posibilidad de obtener una prueba positiva a los pacientes sospechosos a quienes se solicitó el examen.²⁴ Con el avance de la epidemia la tendencia de positividad de los exámenes solicitados se incrementó. En los países donde se ha estudiado esta proporción, se analiza la posibilidad que sea producto de la mejora en la entrevista clínica y el examen físico pero además, por el incremento de casos de la enfermedad.²⁵ Por ello, el monitoreo de esta proporción es muy importante, pues demuestra el grado de efectividad de la entrevista y de los signos y síntomas clínicos para poder determinar a quienes solicitar el hisopado faríngeo. Es probable que con un número mayor de muestras obtenidas de pacientes pueda corregirse este porcentaje o mejorarse el mismo.

CONCLUSIONES

En nuestro estudio, el sexo, la edad y la comorbilidad, fueron datos frecuentemente hallados en los pacientes hospitalizados. No

hallamos afectación en comunidades “nativas” del interior del país. En el presente estudio, el registro del estado de inmunizaciones fue incompleto. En la aparición de nueva epidemia A H1N1 (2009), los antecedentes epidemiológicos continuaron siendo de utilidad para predecir la enfermedad. No hallamos compromiso de la oximetría de pulso. La comorbilidad, sexo masculino y edad entre 5 a 15 años fueron características que se presentaron con más frecuencia en el grupo estudiado.

El porcentaje de positividad del hisopado faríngeo, con relación a los exámenes solicitados, fue del 70%.

La tasa de mortalidad en los casos confirmados por laboratorio y hospitalizados fue del 13%.

La vacunación contra el neumococo fue baja en este grupo de pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Easterday, B. Swine influenza: historical perspectives. Proceedings of the 4th International Symposium on Emerging and Re-emerging Pig Diseases (Rome); Parma, Italy: University of Parma, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Animal Health; 2003. p. 241–4.
- Ito T, Couceiro JN, Kelm S, et al. Molecular basis for the generation in pigs of influenza A viruses with pandemic potential. *J Virol.* 1998; 72:7367–73.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Swine influenza A (H1N1) infection in two children—Southern California, March–April 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2009 Apr 24;58(15):400-2.
- Pires Neto RJ et al. Pandemic influenza A (H1N1) 2009: epidemiological analysis of cases in a tropical/semi-arid region of Brazil. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* [online]. 2013, vol.46, n.2 [cited 2014-01-09], pp. 141-146.
- Cabello, MA, Allende I, Samudio M et al. Pandemia por Influenza A H1N1 2009. Características clínicas y epidemiológicas de los casos pediátricos en Paraguay. *Pediatr.* (Asunción), abr. 2011, vol.38, no.1, p.40-44. ISSN 1683-9803.
- MINSA. Resolución Ministerial 326-2009/MINSA. Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de Influenza por virus A H1N1. 2009: <http://www.minsa.gob.pe/portada/Especiales/2009/AH1N1/normas2.html>
- World Health Organization. WHO guidelines for the collection of human specimens for laboratory diagnosis of avian influenza infection. 2005, Geneva: WHO.
- MINSA. Resolución Ministerial 492-2009/Directiva Sanitaria 027-MINSA/DGSP. Directiva Sanitaria para la atención, diagnóstico y tratamiento de Influenza en los establecimientos de salud a nivel nacional en la etapa de mitigación de la pandemia de Influenza por virus A (H1N1). 2009: <ftp://ftp2.minsa.gob.pe/normaslegales/2009/RM492-2009.pdf>.
- Boxer, LA, Newburger, PE. A molecular classification of congenital neutropenia syndromes. *Pediatr Blood Cancer.* 2007; 49:609
- Newburger P, Dale D. Evaluation and Management of Patients with Isolated Neutropenia. *Semin Hematol.* 2013 July ; 50(3): 198–206
- Flood, RG, Badik, J, Aronoff, SC. The utility of serum C-reactive protein in differentiating bacterial from nonbacterial pneumonia in children: a meta-analysis of 1230 children. *Pediatr Infect Dis J.* 2008; 27:95.
- Leung, GM, Hedley, AJ, Ho, LM, et al. The epidemiology of severe acute respiratory syndrome in the 2003 Hong Kong epidemic: an analysis of all 1755 patients. *Ann Intern Med* 2004; 141:662.
- Laguna-Torres VA, Gómez J, Ocaña V, Aguilar P, Saldarriaga T, et al. Influenza-Like Illness Sentinel Surveillance in Peru. *PLoS ONE.* 2009; 4(7): e6118.
- Munayco E. Conceptos fundamentales del modelamiento epidémico. *Bol Epidemiol (Lima).* 2009; 18(27):528-9.
- Soria J, Solari L, Cabezas C, Ticona E. Guía para el manejo de pacientes con la Nueva Influenza A (H1N1). *Rev Peru Med Exp Salud Pública.* 2009; 26(3): 349-57.
- Raffo L, Comisión para la Contingencia de Influenza A (H1N1). Epidemia de Influenza A (H1N1) en la Argentina. Experiencia del Hospital Nacional Profesor Alejandro Posadas. 2009. *MEDICINA;* 69: 393-423.
- Poehling K, Edwards K, Weinberg G, Szilagyi P, Staat MA, et al. The Underrecognized Burden of Influenza in young children. *NEJM.* 2006. 355; 31 – 40.
- La Ruche G, Tarantola A, Barboza P, Vaillant L, Gueguen J, Gastellu-Etchegorry M, for the epidemic intelligence team at InVS. The 2009 pandemic H1N1 influenza and indigenous populations of the Americas and the Pacific. *Euro Surveill.* 2009; 14(42).
- MMWR. Deaths related to 2009 pandemic influenza A H1N1 among American Indian/Alaska Natives – 12 states, 2009. 2009. December 11 / 58(48); 1341 – 1344.
- Maletic K, Mellen B, Wright P, Mitchel E, Griffin M. The effect of Influenza on hospitalizations, outpatient visits and courses of antibiotics in children. *NEJM.* 2000. 342: 225-231.
- Koliou M, Soteriades ES, Toumasi MM, Demosthenous A, Hadjidemetriou A. Epidemiological and clinical characteristics of influenza A(H1N1) v infection in children: The first 45 cases in Cyprus, June – August 2009. *Euro Surveill.* 2009; 14(33).
- Mathisen M, Strand T, Sharma B, Chandyo R, Valentiner-Branth P et al. Clinical presentation and severity of viral Community-Acquired Pneumonia in young Nepalese children. *Pediatr Infect Dis J.* 2010; 29: e1–e6.
- Padilla Ygreña, J et al. Perfil etiológico de la neumonía adquirida en la comunidad en niños de 2 a 59 meses en dos zonas ecológicamente distintas del Perú. *Arch. Argent. Pediatr.* [online]. 2010, vol.108, n.6, pp. 516-523.
- Uyeki T. Influenza diagnosis and treatment in children: A review of studies on clinically useful test and antiviral treatment for influenza. *Pediatr Infect Dis J.* 2003; 22: 164 – 177.
- Webster RG, Bean WJ, Gorman OT, Chambers TM, Kawaoka Y. Evolution and ecology of influenza A viruses. *Microbiol Rev.* 1992; 56:152–79.