



Reporte epidemiológico de los casos confirmados y sospechosos de influenza A(H1N1) en la Clínica Internacional durante el 2013

Alfredo Guerreros Benavides^{1,2}, Hernando Torres-Zevallos¹, Alberto Laguna³, Julio C. Soto⁴.

RESUMEN

Introducción: El estudio del virus de la influenza tipo A(H1N1) tiene gran importancia por su comportamiento epidemiológico, morbilidad y mortalidad. **Metodología:** Estudio epidemiológico retrospectivo, de la totalidad de casos positivos y negativos al análisis de reacción en cadena de polimerasa (PCR) para influenza tipo A(H1N1) durante el periodo 2013, en nuestra institución. **Resultados:** Los casos de influenza se concentraron en el mes de julio. De los 25 casos estudiados, 11 fueron positivos; los pacientes tuvieron una edad media de 46,5 años y fueron mayoritariamente de sexo masculino (63,6 %). Al comparar la sintomatología en los casos positivos y negativos, se encontraron diferencias entre la existencia de dolor de garganta (24 % y 56 %, respectivamente), dificultad respiratoria (24 % en casos positivos y 4 % en negativos) y malestar general (4 % y 40 %, ídem); los pacientes con resultados positivos presentaron una estancia más prolongada en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), más días de hospitalización y mayor uso de ventilador mecánico. **Conclusiones:** En ambos grupos se encontraron casos con sintomatología severa, pero en mayor proporción en los casos positivos para influenza A(H1N1). Este estudio provee información clínico-epidemiológica importante, sobre los casos confirmados y sospechosos de influenza en nuestra institución.

Palabras clave: Epidemiología. Influenza tipo A(H1N1). *Orthomyxoviridae*. PCR *Real Time*.

1. Unidad de Investigación. Clínica Internacional. Lima, Perú.

2. Servicio de Neumología. Clínica Internacional. Lima, Perú.

3. US Naval Medical Research Unit - 6 Perú (NAMRU-6). Bellavista, Callao, Perú.

4. Unité Surveillance, prévention et contrôle des maladies infectieuses. Institut national de santé publique du Québec. Canada

INTRODUCCIÓN

La influenza (gripe), es una de las patologías cuyo comportamiento epidemiológico preocupa continuamente a las autoridades sanitarias en todo el mundo, debido a su facilidad de propagación y a sus tasas de morbilidad y de mortalidad (esta última se puede producir en determinados grupos de riesgo).

Los agentes causales son los virus influenza que pertenecen a la familia de los *Orthomyxoviridae*, dentro de los cuales se encuentra el virus influenza tipo A(H1N1) que presenta la mayor variabilidad antigénica¹ y es el agente responsable de la mayoría de las grandes pandemias de influenza históricamente registradas : gripe española (1918-1919)², gripe rusa (1977-1978)³, y la pandemia iniciada en México en el 2009^{4,5}.

La infección por influenza daña la mucosa superficial del tracto respiratorio, y cuando afecta al tracto respiratorio inferior lo vuelve susceptible a bacterias invasoras, especialmente estreptococo, estafilococo y *Haemophilus influenzae*. Existe muerte celular y descamación causada por la replicación viral, así como edema e infiltración mononuclear; los niveles de citoquinas (IL-6, interferón alfa, factor de necrosis tumoral) se encuentran elevados en pulmones de animales infectados con el virus influenza A(H1N1)/09⁶.

Los síntomas provocados por la influenza pueden ser leves (dolor de cabeza, escalofríos y tos seca) o muy severos (fiebre alta, dolor muscular generalizado, anorexia, falta de aire), según los factores de riesgo presentes en determinadas personas: problemas pulmonares, renales, cardíacos, diabetes o cáncer; así también, suele presentarse con mayor severidad en niños muy pequeños y en personas de muy avanzada edad.

El presente reporte tiene como finalidad describir los casos de enfermedad respiratoria causados por (o con diagnóstico probable) influenza A(H1N1), o los casos de síndrome gripal observados en la Clínica Internacional de Lima, Perú observados durante el año 2013.

METODOLOGÍA

Se realizó un estudio retrospectivo a partir de registros de la Clínica Internacional de Lima, Perú.

POBLACIÓN DE ESTUDIO

Pacientes hospitalizados o ambulatorios con diagnóstico de enfermedad respiratoria por influenza A(H1N1) durante todo el año 2013 y registrados en la Clínica Internacional de Lima, Perú. Los pacientes provinieron de atención ambulatoria, emergencia, hospitalización o Unidad de Cuidados Intensivos (UCI).

RECOLECCIÓN DE DATOS Y MANEJO DE MUESTRA

La búsqueda de la información se hizo a partir de los registros contenidos en el área de sistemas de la institución, lugar donde se concentra toda la información de los pacientes (por diagnósticos, sede, mes, año, médico) vistos en la institución (Ver Tabla 1).

Tabla 1. Diagnósticos considerados para la selección de casos.

CIE	Descripción
J10	Influenza debida a virus de la influenza identificado
J100	Influenza con neumonía, debida a virus de la influenza identificado
J101	Influenza con otras manifestaciones respiratorias, debida a virus de la influenza identificado
J108	Influenza, con otras manifestaciones, debida a virus de la influenza identificado

VARIABLES DEL ESTUDIO

Definición de los casos, diagnóstico clínico, diagnóstico de laboratorio, diagnóstico radiológico, clasificación de los casos, síntomas iniciales, severidad, distribución de los casos según tiempo, lugar y persona, otros.

De las historias clínicas se obtuvieron datos demográficos, síntomas y signos de ingreso, evolución del cuadro, días de hospitalización, días de UCI, tratamiento, diagnóstico por imágenes.

Se obtuvo hisopado nasofaríngeo de todos los casos de síndrome gripal, definido según la norma de atención de la Clínica Internacional, casos que contaban con uno a más factores de riesgo, o casos que presentaban complicación clínica.

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

Influenza A(H1N1)

Real Time ready Inf. A / H1N1 Detection Set (Roche Diagnostic), detección de influenza A(H1N1) por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) Tiempo Real, el hisopo se mantuvo de 2 a 4 °C en el laboratorio de la institución y de ahí fue trasladado al Instituto de Investigación Nutricional-Universidad de Ciencias Peruana de Ciencias Aplicadas (IIN-UPC). El diagnóstico de caso se hizo por la presencia de un resultado de PCR positivo, para influenza A. Las muestras fueron procesadas en el laboratorio del IIN-UPC, no se realizó cultivo. Los siguientes *primers* se usaron para la amplificación de H1 influenza A virus: *primers* para M2 (para detección de Influenza A) y *primers* H1 (para detección de Influenza A H1N1).

DIAGNÓSTICO RADIOLÓGICO

A todos los pacientes con caso de síndrome gripal y sospecha clínica de complicación neumológica se les realizó una radiografía de pulmones que fue revisada e informada por un médico radiólogo.

En los casos que hubo evidencia radiológica, analítica (gasometría o saturación de oxígeno), o clínica, de deterioro del cuadro respiratorio, se realizó una tomografía computarizada de alta resolución pulmonar.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos fueron ingresados en una base de datos creada en Microsoft (MS) Excel 2010, y fueron analizados usando tablas dinámicas. Se compararon las variables categóricas utilizando la prueba exacta de Fisher.

MANEJO ÉTICO

La obtención del hisopo nasal fue considerada dentro del cuidado estándar (*standard care*) del paciente, en la institución. El manejo de casos se hizo de manera no nominal y estrictamente confidencial.

RESULTADOS

Se revisaron 25 historias clínicas que son historias únicas, estas consignan las atenciones por emergencia, hospitalización, UCI y atenciones previas. En la tabla 2 se muestran las características de los pacientes estudiados.

De los 25 casos, se encontraron 11 confirmados (44 %) por PCR positivo de hisopado nasofaríngeo para virus de influenza A(H1N1). En la figura 1, se describe todos los casos en el tiempo, es decir durante todo el año 2013; se recopiló información referente a la sintomatología inicial de los pacientes (Ver tabla 3), evolución y nivel de atención de cada uno de los casos (Ver tabla 4). Otro resultado que consideramos importante señalar fue que la mayoría de pacientes con resultado PCR negativo, presentaban una gran variedad de diagnósticos relacionados a problemas osteomusculares.

DISCUSIÓN

De los 25 casos reportados, 11 (44 %) fueron positivos a PCR para influenza A(H1N1), un valor alto si lo comparamos con otros reportes donde el porcentaje bordea el 20 %^{7,8}. De los casos reportados, la gran mayoría se concentra entre los últimos días de junio y los primeros días de agosto. Al comparar ambos grupos (positivos y negativos) la sintomatología es similar, varía en la presencia de dolor de garganta y malestar general, estos síntomas se presentan en mayor proporción en los casos con PCR negativo; y los casos más severos se encuentran en el grupo con PCR (+). Los casos con mayor severidad fueron reportados y publicados anteriormente.⁹ El 18,2 % de los casos confirmados requirieron ventilador mecánico, similar a lo reportado por Mehta A. et al. En nuestra serie, la casi totalidad de los casos, fueron pacientes que acudieron a la institución en primera instancia. A pesar de que nuestro reporte no incluye un extenso número de casos, nos permite cuantificar aspectos importantes de esta patología.

Como se puede ver en los resultados, los casos confirmados de influenza A(H1N1), muestran mayor complicación clínica, lo cual hace necesario presentar las características más resaltantes de esta patología a fin obtener un mayor conocimiento, para un mejor manejo de los casos.

Tabla 2. Datos demográficos de los pacientes estudiados, la tabla se subdivide según el resultado de PCR para influenza A(H1N1).

N° de pacientes	PCR (+)		PCR (-)		p
	Media ± D.S.	Mín. - Máx.	Media ± D.S.	Mín. - Máx.	
	11		14		
Edad	46,5 ± 16,7	24 - 84	52,1 ± 20,8	23 - 86	
	%	n	%	n	
Sexo femenino	36,4	4	42,9	6	NS
Procedencia					
Lima	90,9	10	100	14	
Huancayo	9,1	1			
Raza mestiza	100	11	100	14	

Tabla 3. Se muestra la sintomatología de los pacientes (al inicio del cuadro) con diagnóstico clínico de gripe por Influenza, la tabla se subdivide según el resultado de PCR para influenza A(H1N1).

Síntomas	PCR (+)		PCR (-)		p
	%	n	%	n	
Fiebre	40	10	14	56	NS
Tos	36	9	10	40	NS
Congestión nasal	36	9	8	32	NS
Dolor de garganta	24	6	14	56	0,009
Dificultad respiratoria	24	6	1	4	0,021
Cefalea	20	5	6	24	NS
Expectoración	12	3	1	4	NS
Espujo con sangre	12	3	0	0	NS
Vómitos	8	2	0	0	NS
Náuseas	4	1	1	4	NS
Malestar general	4	1	10	40	0,004

Tabla 4. Utilización de servicios médicos de los pacientes con diagnóstico de influenza, según resultado de PCR.

	PCR (+)		PCR (-)		p
	%	n	%	n	
Emergencia	90,9	10	92,9	13	NS
Hospitalización	63,6	7	57,1	8	NS
UCI	27,3	3	7,1	1	NS
Ventilador	18,2	2	7,1	1	NS
	Total	Media	Total	Media	
Días hospitalizados	55	7,9	42	5,3	
Días UCI	43	14,3	14	14,0	

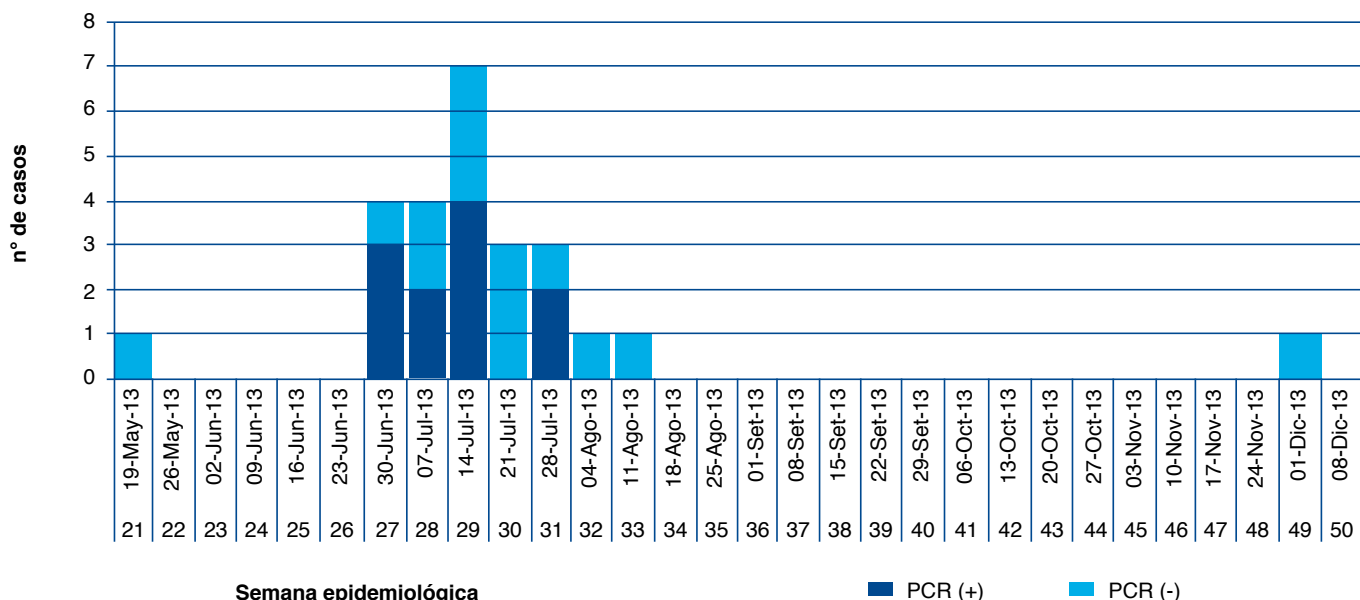


Figura 1. Número de casos confirmados (PCR +) de influenza A(H1N1); y casos sospechosos (PCR -); según semana epidemiológica de 2013.

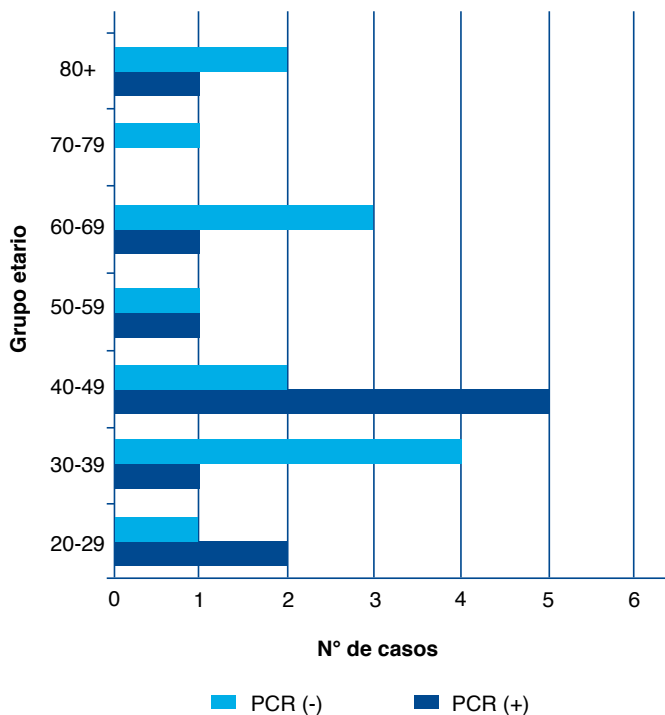


Figura 2. Número de casos según los resultados de PCR para influenza A(H1N1), en función a grupos etarios.

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Freddy Hurtado de Mendoza B, patólogo clínico, Jefe de Laboratorio de Clínica Internacional, Lima-Blufstein Laboratorio Clínico; a la Dra. Juana del Valle; por la información respecto al análisis de laboratorio.

AYUDAS O FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Ninguna.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores no reportan conflictos de interés respecto al presente manuscrito.

REFERENCIAS

1. Butel JS. Orthomyxoviruses (Influenza Viruses). In: Brooks GF, Carroll KC, Butel JS, Morse SA, Mietzner TA, editors. *Jawetz, Melnick, & Adelberg's Medical Microbiolog*. New York: The McGraw-Hill; 2013.
2. Qi L, Davis AS, Jagger BW, Schwartzman LM, Dunham EJ, Kash JC, et al. Analysis by single-gene reassortment demonstrates that the 1918 influenza virus is functionally compatible with a low-pathogenicity avian influenza virus in mice. *J Virol*. 2012;86(17):9211-20.
3. Wertheim JO. The re-emergence of H1N1 influenza virus in 1977: a cautionary tale for estimating divergence times using biologically unrealistic sampling dates. *PLoS One*. 2010;5(6):e11184.
4. Michaelis M, Doerr HW, Cinatl JJ. An influenza A H1N1 virus revival - pandemic H1N1/09 virus. *Infection*. 2009;37(5):381-9.
5. Swerdlow DL, Finelli L, Bridges CB, Sencer DJ, Schuchat A, Bell BP; Guest Editors. The 2009 H1N1 influenza pandemic: field and epidemiologic investigations. *Clin Infect Dis*. 2011;52(Suppl 1):S1-S204.
6. Kang YM, Song BM, Lee JS, Kim HS, Seo SH. Pandemic H1N1 influenza virus causes a stronger inflammatory response than seasonal H1N1 influenza virus in ferrets. *Arch Virol*. 2011;156(5):759-67.
7. Mehta AA, Kumar VA, Nair SG, K Joseph F, Kumar G, Singh SK. Clinical profile of patients admitted with swine-origin influenza A(H1N1) Virus Infection: An Experience from A Tertiary Care Hospital. *J Clin Diagn Res*. 2013;7(10):2227-30.
8. Samara T, Pawar M, Yadav A. One year experience with H1N1 infection Clinical observation from a tertiary care hospital in Northern India. *Indian J of Community Med*. 2011;36:241-3.
9. Guerreros A, Torres-Zevallos H, Reaño RR, Tarazona M, Gómez J. Influenza A(H1N1), reporte de casos que presentaron complicación respiratoria severa, durante el período de invierno del año 2013. *Interciencia*. 2013;4(3):126-33.

Correspondencia:

Alfredo Guerreros
Servicio de Neumología
Clínica Internacional
Av. Garcilaso de la Vega 1420. Lima, Perú.
Tel: (511) 6196161
E-mail: aguerreros@cinternacional.com.pe

Epidemiological Report of confirmed and suspicious cases of influenza A (H1N1) at the Clinica Internacional during 2013

Alfredo Guerreros Benavides^{1,2}, Hernando Torres-Zevallos¹, Alberto Laguna³, Julio C. Soto⁴.

ABSTRACT

Introduction: Influenza (flu) has great significance due to its epidemiological behavior, morbidity and mortality. **Methodology:** Retrospective epidemiological study of all the positive and negative cases of the PCR analysis for Influenza type A (H1N1) during 2013, in our institution. **Results:** Influenza cases increased in July. From the 25 cases studied, 11 were positive; the average age of patients was 46.5 years old and they were mainly men (63.6%). When comparing symptoms in both positive and negative cases, differences were found among sore throat (24% and 56%), breathing problems (24% and 4%) and general malaise (4% and 40%, respectively). Patients with positive results stayed long in the Intensive Care Unit (ICU), more hospital days and more use of mechanical ventilator. **Conclusions:** In both groups, cases with sever symptoms were found, but, mainly, in positive cases of Influenza A (H1N1). This study provides important clinical-epidemiological information on confirmed and suspicious cases of influenza in our institution.

Key Words: Epidemiology. Influenza type A (H1N1). Orthomyxoviridae. PCR Real Time.

1. Unidad de Investigación. Clínica Internacional. Lima, Perú.

2. Servicio de Neumología. Clínica Internacional. Lima, Perú.

3. US Naval Medical Research Unit - 6 Perú (NAMRU-6). Bellavista, Callao, Perú.

4. *Unité Surveillance, prévention et contrôle des maladies infectieuses. Institut national de santé publique du Québec. Canada*

INTRODUCTION

Influenza (flu) is one of those pathologies whose epidemiological behavior continuously concern health authorities around the world; because of its easy spreading and morbidity and mortality rates (the latter may be produced on determined groups of risk).

Causal agents are influenza viruses belonging to the family of *Orthomyxoviridae*, within which the virus influenza type A (H1N1) is found, showing the greatest antigenic variability, and it is the responsible agent of most of the large pandemics of influenza historically recorded: Spanish influenza (1918-1919)², Russian Influenza (1977-1978), and the pandemic started in México in 2009^{4,5}.

Infection by influenza damages the superficial mucous layer of the respiratory tract, and, when it affects the lower respiratory tract, it becomes susceptible to invading bacteria, specially streptococcus, staphylococcus, and *Haemophilus influenzae*. There is cell death and desquamation caused by the viral replication, as well as edema and mononuclear infiltration; cytokine levels (IL-6, interferon-alpha, tumor necrosis factor) are high in lungs of animals with influenza A (H1N1)/09⁶.

Symptoms caused by influenza could be minor (headache, shiver, and dry cough,) or very severe (high fever, muscle aches, anorexia, lack of air), according to the risk factors in certain people: lung, kidney and heart problems, diabetes or cancer; likewise, it is more often serious in young children and old people.

This report is aimed to describe the cases of respiratory disease caused by (or with probable diagnosis) influenza A (H1N1), or the cases of influenza-like illness observed by the *Clinica Internacional* in Lima, Peru, during 2013.

METHODOLOGY

A retrospective study was carried out from the records of the *Clinica Internacional* in Lima, Peru.

POPULATION

Inpatients or outpatients diagnosed with respiratory disease caused by influenza A (H1N1) during 2013, and registered in the *Clinica Internacional* of Lima-Peru. The patients came from outpatient care, emergency service, hospitalization or Intensive Care Unit (ICU).

DATA COLLECTION AND SAMPLING

The information was searched from the record kept in the system area of the institution, where all the information of patients attended in this institution is concentrated (diagnosis, headquarters, month, year, and doctor) (See Table 1).

Table 1. Diagnosis considered for selecting cases.

CIE	Description
J10	Influenza due to identified influenza virus
J100	Influenza with pneumonia, due to identified influenza virus
J101	Influenza with other respiratory symptoms, due to identified influenza virus
J108	Influenza, with other symptoms, due to identified influenza virus

VARIABLES

Definition of cases, clinical diagnosis, laboratory diagnosis, radiology diagnosis, classification of cases, initial symptoms, severity, distribution of cases according to time, place, person, and others.

From medical records, demographic data, symptoms and entry signs, evolution, days of hospitalization, days in ICU, treatment, diagnostic imaging, were obtained.

Nasopharyngeal swab was obtained in all the cases of influenza-like illness, defined according to care standards of the *Clinica Internacional*.

LABORATORY DIAGNOSIS

Influenza A (H1N1)

Real Time ready Inf. A / H1N1 Detection Set (Roche Diagnostic), detection of influenza A (H1N1) by polymerase chain reaction (PCR) Real Time. The swab was kept at 2 - 4 ° C in the institutional laboratory and then it was transferred to the Nutrition Research Institute - *Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas (IIN-UPC)*. The case was diagnosed by the presence of positive

PCR result for influenza A. Samples were processed in the laboratory of *IIN-UPC*; no culture was made. The following primers were used to amplify H1 influenza A virus: primers for M2 (for detection of influenza A) and primers H1 (for detection of Influenza A H1N1).

RADIOLOGY DIAGNOSIS

A chest X-ray, reviewed and reported by a radiologist, was made in all patients with influenza-like illness and clinical suspicion of pneumological complication.

Where there was radiological, analytical (gas analysis or oxygen saturation), or clinical evidence of deterioration of respiratory symptoms, a high resolution computed tomography of the lungs was performed.

STATISTICAL ANALYSIS

Data were entered in a database created in Microsoft (MS) Excel 2010, and were analyzed using PivotTables. Categorical variables were compared using the Fisher's exact test.

ETHICAL MANAGEMENT

Obtaining the nasal swab was considered within the standard care of the patient in this institution. Case management was not nominal but strictly confidential.

RESULTS

25 medical records which are unique were reviewed. These ones register emergencies, hospitalization, ICU and previous care. Table 2 shows characteristics of the patients studied. From the 25 cases, 11 were confirmed (44%) by positive PCR of nasopharyngeal swab for influenza A (H1N1) virus. In Figure 2, all the cases are described over the time, i.e. during 2013; information regarding initial symptoms of the patients was collected (see Table 3), evolution and level of attention of every case (see Table 4). Another important result was that most of the patients with negative PCR result had a great variety of diagnoses related to musculoskeletal problems.

DISCUSSION

From the 25 cases reported, 11 (44%) were positive PCR for influenza A (H1N1), a high value when compared with other reports where the percentage is around 20%^{7,8}. The great majority of cases reported are concentrated between late June and early August. When comparing both groups (positive and negative), symptomatology is similar; it varies in the presence of sore throat and general malaise. These symptoms mainly occur in cases with negative PCR; and the most severe cases are in the PCR (+) group. The more severe cases were previously reported and published.⁹ 18.2% of confirmed cases required mechanical ventilator, similar to that reported by A. Mehta et al. In our series, almost all the cases were patients who firstly came to the institution. Although our report does not include a large number of cases, it allows us to quantify important aspects of this pathology.

As it can be seen in the results, confirmed cases of influenza A (H1N1) show major clinical complication, making necessary to present the most important characteristics of this condition in order to obtain more knowledge for a better case management.

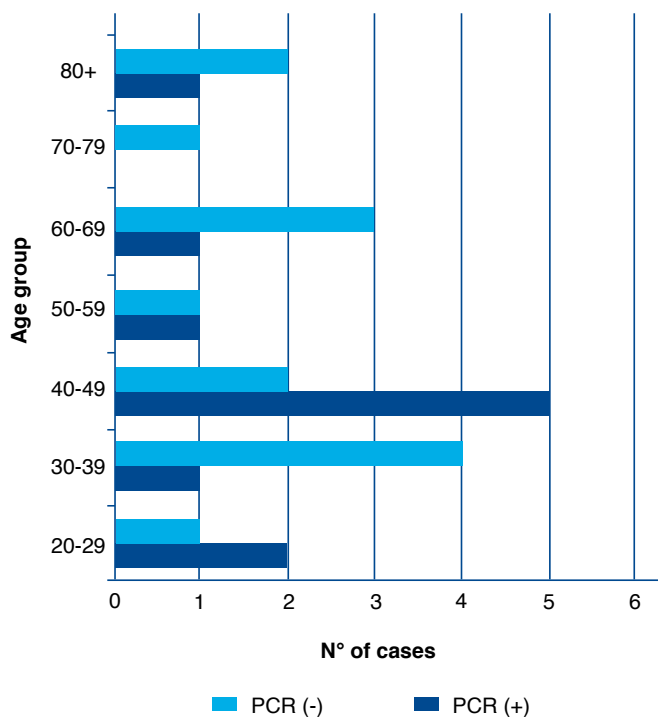


Figure 1. Number of cases according to PCR results for influenza A (H1N1), according to age groups.

Table 2. Demographic data of the patients studied. This table is sub-divided according to PCR results for influenza A (H1N1).

N° of patient	PCR (+)		PCR (-)		<i>p</i>
	11		14		
	Mean ± D.S.	Mín. - Max.	Mean ± D.S.	Mín. - Max.	
Age	46.5 ± 16.7	24 - 84	52.1 ± 20.8	23 - 86	
	%	n	%	n	
Female	36.4	4	42.9	6	NS
Origin					
Lima	90.9	10	100	14	
Huancayo	9.1	1			
Race: mestizo	100	11	100	14	

Table 3. Symptoms of patients (at the beginning of the table) with a clinical diagnosis of flu by influenza are shown. This table is sub-divided according to PCR results for influenza A (H1N1).

Symptoms	PCR (+)		PCR (-)		<i>p</i>
	%	n	%	n	
Fever	40	10	14	56	NS
Cough	36	9	10	40	NS
Nasal congestion	36	9	8	32	NS
Sore throat	24	6	14	56	0.009
Breathing problems	24	6	1	4	0.021
Headache	20	5	6	24	NS
Coughing up	12	3	1	4	NS
Bloody sputum	12	3	0	0	NS
Vomiting	8	2	0	0	NS
Nauseas	4	1	1	4	NS
General Malaise	4	1	10	40	0.004

Table 4. Use of medical services by patients diagnosed with influenza, according to PCR result.

	PCR (+)		PCR (-)		<i>p</i>
	%	n	%	n	
Emergency	90.9	10	92.9	13	NS
Hospitalisation	63.6	7	57.1	8	NS
ICU	27.3	3	7.1	1	NS
Ventilator	18.2	2	7.1	1	NS
	Total	Mean	Total	Mean	
Days in hospital	55	7.9	42	5.3	
Days in ICU	43	14.3	14	14.0	

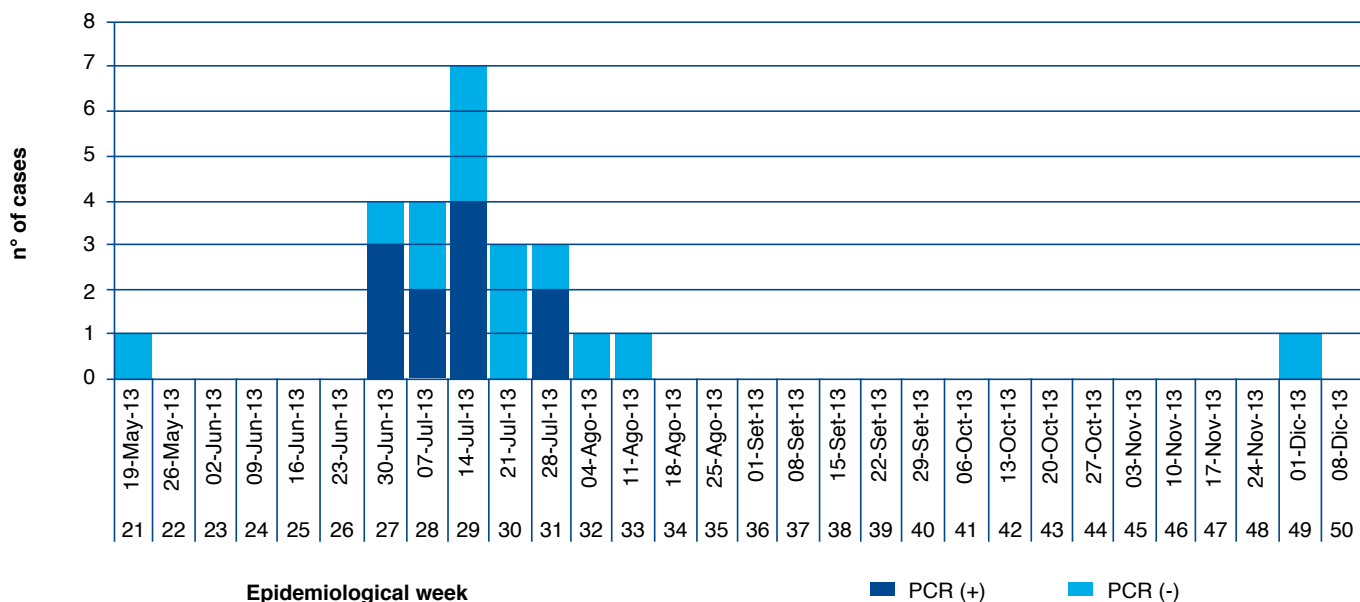


Figure 2. Number of confirmed cases (PCR +) of influenza A (H1N1); and suspicious cases (PCR -); according to epidemiological week 2013.

ACKNOWLEDGEMENTS

To Dr. Freddy Hurtado de Mendoza B, Clinical Pathologist, Head of Laboratory of Clínica Internacional. Lima, Blufstein Clinical Laboratory; to Dr. Juana del Valle; for the information regarding laboratory analysis.

GRANTS OR FUNDING RESOURCES

None.

CONFLICTS OF INTEREST

The authors report no conflict of interest regarding this manuscript.

REFERENCES

1. Butel JS. Orthomyxoviruses (Influenza Viruses). In: Brooks GF, Carroll KC, Butel JS, Morse SA, Mietzner TA, editors. *Jawetz, Melnick, & Adelberg's Medical Microbiolog*. New York: The McGraw-Hill; 2013.
2. Qi L, Davis AS, Jagger BW, Schwartzman LM, Dunham EJ, Kash JC, et al. Analysis by single-gene reassortment demonstrates that the 1918 influenza virus is functionally compatible with a low-pathogenicity avian influenza virus in mice. *J Virol*. 2012;86(17):9211-20.
3. Wertheim JO. The re-emergence of H1N1 influenza virus in 1977: a cautionary tale for estimating divergence times using biologically unrealistic sampling dates. *PLoS One*. 2010;5(6):e11184.
4. Michaelis M, Doerr HW, Cinatl JJ. An influenza A H1N1 virus revival - pandemic H1N1/09 virus. *Infection*. 2009;37(5):381-9.
5. Swerdlow DL, Finelli L, Bridges CB, Sencer DJ, Schuchat A, Bell BP; Guest Editors. The 2009 H1N1 influenza pandemic: field and epidemiologic investigations. *Clin Infect Dis*. 2011;52(Suppl 1):S1-S204.
6. Kang YM, Song BM, Lee JS, Kim HS, Seo SH. Pandemic H1N1 influenza virus causes a stronger inflammatory response than seasonal H1N1 influenza virus in ferrets. *Arch Virol*. 2011;156(5):759-67.
7. Mehta AA, Kumar VA, Nair SG, K Joseph F, Kumar G, Singh SK. Clinical profile of patients admitted with swine-origin influenza A(H1N1) Virus Infection: An Experience from A Tertiary Care Hospital. *J Clin Diagn Res*. 2013;7(10):2227-30.
8. Samara T, Pawar M, Yadav A. One year experience with H1N1 infection Clinical observation from a tertiary care hospital in Northern India. *Indian J of Community Med*. 2011;36:241-3.
9. Guerreros A, Torres-Zevallos H, Reaño RR, Tarazona M, Gómez J. Influenza A(H1N1), reporte de casos que presentaron complicación respiratoria severa, durante el período de invierno del año 2013. *Interciencia*. 2013;4(3):126-33.

Correspondencia:

Alfredo Guerreros
 Servicio de Neumología
 Clínica Internacional
 Avenida Garcilaso de la Vega 1420. Lima, Perú.
 Phone: (511) 6196161
 E-mail: aguerreros@cinternacional.com.pe