

VIRUS INFLUENZA Y EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE SINTOMÁTICOS FEBRILES EN LA COSTA NORTE DEL PERÚ (MAYO, 2001)

Yvonne Torres de Yon¹, Julio Mayca P², Fernando Llanos-Zavalaga³, José Velásquez H², Silvia Capristano V¹

RESUMEN

Objetivo: Identificar el virus influenza y otros agentes etiológicos relacionados con la presentación de síndrome febril en los departamentos de Piura, Tumbes, Lambayeque y La Libertad, en mayo de 2001. **Material y Métodos:** Estudio descriptivo, transversal. Incluye pacientes febriles que acudieron a los puestos de salud centinelas y que presentaban fiebre mayor de 38°C y gota gruesa negativa. Se obtuvieron dos muestras de sangre con un intervalo de 15-45 días. Se registró la sintomatología asociada a fiebre, y se determinó la presencia de anticuerpos mediante pruebas serológicas para dengue, influenza, sarampión y rubéola, además de pruebas para aislamiento y tipificación viral. **Resultados:** Se registraron 174 pacientes, 58,6% de ellos mujeres, siendo el grupo etáreo más frecuente de menores de 16 años (32,2%). Además de la fiebre se informaron como síntomas más frecuentes el dolor de cabeza (90,1%) y dolor de huesos (81,9%). En 89 pacientes (51,1%) se pudo obtener muestras de sueros pareados, los cuales fueron incluidos en el estudio serológico; 62 pacientes (69,6%) presentaron serología positiva para dengue, 53 (59,5%) para influenza y sólo uno (1,1%) para rubéola. **Conclusiones:** El diagnóstico diferencial de pacientes sintomáticos febriles en los departamentos de la costa norte del Perú, luego de descartarse malaria, debe incluir además entre otras etiologías al virus influenza. Un diagnóstico diferencial adecuado permitirá un tratamiento precoz y efectivo. Se hace necesario implementar la vigilancia epidemiológica para mejorar el diagnóstico diferencial en sintomáticos febriles, que incluya a influenza.

Palabras clave: Fiebre/etiología; Influenza; Diagnóstico Diferencial; Vigilancia Epidemiológica (fuente: BIREME).

ABSTRACT

Objective: To identify influenza virus and other etiologic agents related to febrile syndrome in the population of Tumbes, Piura, Lambayeque, and La Libertad, in May 2001. **Material and Methods:** Descriptive cross sectional study. We include febrile patients that went to sentinel sites presenting with fever above 38°C and a negative thick smear for malaria. We obtained two blood samples with a 15-45 day interval. We recorded associated symptoms and we used serological assays in order to look for antibodies against dengue, influenza, measles and rubella. We also used viral isolation and typing assays. **Results:** 174 patients had their samples assessed, 58,6% women and the most frequent age-group was 16 years or less (32,2%). Most frequently associated symptoms were: headache (90,1%) and skeletal pain (81,9%). In 89 patients (51,1%) serological paired samples were obtained. 62 patients (69,6%) had positive serology results for dengue, 53 (59,5%) for influenza and one patient (1,1%) for rubella. **Conclusions:** The differential diagnosis for febrile syndrome in the population of the Peruvian Northern Coast, after ruling out malaria, should also include also other conditions and influenza. An adequate differential diagnosis will allow the patient to have effective and opportune treatment. It is necessary to implement a febrile syndrome surveillance program in order to improve dengue and influenza diagnosis.

Key words: Fever/etiology; Influenza; Diagnosis Differential; Epidemiologic Surveillance (source: BIREME).

INTRODUCCIÓN

Piura, Tumbes, Lambayeque y La Libertad son departamentos situados en la costa septentrional, al extremo noroccidental del Perú. Su clima varía de semitropical a tropical húmedo con temperaturas que fluctúan entre 20 y 31 °C. Las lluvias son estacionales y se presentan de noviembre a marzo, además cuando se presenta el

fenómeno de El Niño, las precipitaciones pluviales se incrementan en forma notable, pudiendo ocasionar inundaciones. Estas condiciones climáticas y la geografía local favorecen el incremento de vectores y reservorios de enfermedades infecciosas en esta zona.

En estos departamentos hay una alta prevalencia de casos febriles, algunos debidos a enfermedades trans-

¹ Laboratorio de Influenza y Otros Virus Respiratorios, Centro Nacional de Salud Pública, Instituto Nacional de Salud. Lima, Perú.

² Oficina General de Investigación y Transferencia Tecnológica, Instituto Nacional de Salud. Lima, Perú.

³ Instituto Nacional de Salud. Lima, Perú.

mitidas por vectores (malaria, dengue); sin embargo, los síntomas iniciales pueden asemejarse al de otras enfermedades, también prevalentes en estas áreas endémicas, como influenza, rubéola, sarampión, rickettsiosis y leptospirosis, por lo que un diagnóstico diferencial rápido puede ser crucial y relevante para definir la terapia por usar¹⁻².

Desde el año 2000 se vienen realizando campañas de vigilancia de febriles a nivel nacional. Un ejemplo es el estudio de vigilancia epidemiológica de síndrome febril, realizado ese año por el Ministerio de Salud (MINSA) en coordinación con otras instituciones de salud (Instituto Nacional de Salud, Oficina General de Epidemiología, Proyecto VIGIA y Universidad Peruana Cayetano Heredia) en áreas de alto riesgo de transmisión de enfermedades infecciosas³, donde se registraron 506 casos febriles, 232 de ellos ubicados en el Departamento de Piura. A nivel internacional, estudios realizados en Tailandia⁴ y Bangkok⁵⁻⁶, en pacientes con síndrome febril, con estudios y análisis de laboratorio para búsqueda y descarte de malaria, revelaron que 35% (Tailandia) y 29-53% (Bangkok) de la población estudiada presentaron evidencia serológica compatible con dengue, ninguno a malaria, a pesar de considerarse a dicha zona como endémica para esta enfermedad.

Las características sociodemográficas de nuestra población (flujo migratorio, crecimiento demográfico en provincias, desabastecimiento de agua, deficientes prácticas de higiene sanitaria, resistencia de las personas a acciones de control y vigilancia) crean un escenario apropiado para este tipo de enfermedades. En los últimos años los brotes de dengue tienen gran importancia. Luego de la notificación de los primeros brotes en la Amazonia en 1990, se ha visto una clara expansión de focos epidémicos desde los departamentos del norte hacia el sur del Perú.

Sin embargo, debemos tener en cuenta que en la zona también existen otras enfermedades que causan el síndrome febril, como es la influenza. Cada año se observan informes a nivel mundial de la vigilancia epidemiológica del virus influenza, la cual demuestra que un gran número de personas sufren infección por este virus. En los Estados Unidos existe un promedio anual de más de 114 000 hospitalizaciones y 20 000 muertes debido a este virus, por lo que es considerado como una plaga dentro de su clase, al presentarse con cierta frecuencia y periodicidad, esto a pesar de las vacunas desarrolladas para su control⁷⁻⁸.

Durante la vigilancia epidemiológica de la influenza del año 2001, realizada en todo el país, se pudieron aislar

los virus de la influenza (A o B) en 64% de 1 053 muestras enviadas al Instituto Nacional de Salud (INS) con sospecha de la infección, las cuales procedían principalmente de la costa norte y selva; estos datos permitieron considerar a esta enfermedad dentro del diagnóstico diferencial del síndrome febril en la región⁹. Ante el incremento de la notificación de sintomáticos febriles y la evidencia de un posible brote epidémico de dengue en la costa norte del país, se decidió estudiar la sintomatología y etiología más frecuente en estos pacientes.

El objetivo del presente estudio es identificar los agentes etiológicos relacionados con la presencia del síndrome febril en los departamentos de Piura, Tumbes, Lambayeque y La Libertad, en pacientes con gota gruesa negativa. El conocimiento de este aspecto pretende mejorar las actividades de prevención, control y vigilancia epidemiológica.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio transversal descriptivo en el mes de mayo de 2001, en 11 puestos de salud centinelas de la zona norte del Perú (Tumbes, Piura, Lambayeque y La Libertad), se evaluaron los criterios clínicos y la confirmación diagnóstica por laboratorio para dengue, influenza, rubéola y sarampión, en pacientes que cumplieron con la definición de caso sintomático febril, previamente se descartó malaria.

Ingresó al estudio todo paciente con temperatura mayor o igual a 38 °C, con menos de 5 días de evolución en el que se descartó malaria por gota gruesa negativa, además de presentar 2 ó más de los siguientes criterios: cefalea, dolor muscular, dolor articular o dolor retroocular, que acudió al puesto centinela durante el período de captación de pacientes (durante 24 horas) y que haya tenido consentimiento verbal previo. Para la identificación de los puestos de salud centinelas, se tomaron como criterios la afluencia importante de pacientes (ubicación geográfica), la notificación de casos de dengue y el reporte de la presencia del vector.

Se consideró como criterios de inclusión a los pacientes con cuadro febril no mayor de 5 días, sin foco evidente de infección, que residían en el área anteriormente determinada por seis meses como mínimo, y que no hayan realizado viajes en los últimos 15 días. Además, se cumplió con entregar dos muestras de sangre respectivas. Fueron excluidos aquellos pacientes que recibieron inmunización para fiebre amarilla, influenza, sarampión o rubéola en los últimos 60 días, los pacientes que no dieron consentimiento para la obtención de muestra o quienes cursaban con cuadro febril con foco evidente de infección.

Para la obtención de datos se consideraron las variables *ámbito*: puestos de salud centinela identificados por las direcciones de salud (DISA) de Tumbes, Piura (I y II), Lambayeque y La Libertad; periodicidad de obtención de muestras: se obtuvieron muestras de hisopados nasofaríngeos y de sueros de fase aguda al momento de captación de los pacientes y los sueros de fase convaleciente se obtuvieron entre los 15 y 45 días posteriores al inicio de la enfermedad; y número de muestras: se tomaron muestras de todos los pacientes que llegaron a cada puesto centinela, en el horario indicado y que cumplieron con los criterios de inclusión.

A cada uno de los pacientes se les tomó una muestra de sangre total (5 mL), una muestra de hisopado nasofaríngeo combinado y una muestra de orina (10 mL), las cuales se mantuvieron en nitrógeno líquido y se transportaron al laboratorio en un plazo no mayor a 48 horas. A las muestras se les realizó pruebas de laboratorio (Tabla 1) considerando los principales diagnósticos: dengue, influenza, sarampión y rubéola.

Tabla 1. Análisis de laboratorio considerados

Diagnóstico	Prueba de laboratorio	Muestra
Dengue	MAC-ELISA	Suero
	GAC-ELISA	Suero
	Aislamiento y tipificación viral	Suero
Influenza	Inhibición de la hemaglutinación	Sueros pareados
	Aislamiento y tipificación viral	Hisopado nasofaríngeo
Sarampión	ELISA- IgM	Suero
	ELISA- IgG	Suero
	Aislamiento y tipificación viral	Orina
Rubéola	ELISA- IgM	Suero
	ELISA- IgG	Suero
	Aislamiento y tipificación viral	Orina

Se consideraron estas pruebas por estar incluidas en los criterios diagnósticos de estas enfermedades (no se pudo aplicar la prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Se utilizó como antígenos de influenza para la técnica de inhibición de la hemaglutinación: A/H₁N₁ (Nueva Caledonia), A/H₃N₂ (Panamá), B/Beijing-Yamanashi y B/Beijing.

Toda la información obtenida fue recolectada en la ficha clínico-epidemiológica elaborada para el presente estudio, considerando las variables mencionadas. Para el ingreso y reporte de la información se utilizó el programa Public Health Laboratory System (PHLIS). Posteriormente, se realizó un análisis univariado de los datos utilizando el programa SPSS v 9,0 para Windows.

RESULTADOS

Durante el período de estudio se registraron 174 pacientes provenientes de los diversos puestos de salud centinelas, a los cuales se agruparon según la dirección de salud (DISA) correspondiente (Tabla 2).

Tabla 2. Distribución por direcciones de salud de los participantes incluidos en el estudio

Dirección de salud	n
Tumbes	50
Piura I	40
Piura II	37
Lambayeque	28
La Libertad	19
Total	174

De los pacientes captados, 58,6% fueron mujeres, la edad promedio fue de 28,21±19,99 años (IC: 95%; 8,2-48,2) y el grupo etáreo prevalente (menores de 16 años) representó 32,2% de la muestra (Tabla 3).

Tabla 3. Características de la población de estudio

Características	Frecuencia (%)
Sexo	
Hombres	72 (41,4)
Mujeres	102 (58,6)
Edad (años)	
< de 16	56 (32,2)
16 – 30	50 (28,7)
31 – 45	36 (20,6)
46 – 60	18 (10,3)
61 – 75	10 (5,7)
> de 75	4 (2,3)

Entre los síntomas y signos encontrados, los más frecuentes fueron: dolor de cabeza (cefalea) en 154 (90,1%) pacientes, dolor de huesos en 140 (81,8%), y dolor del cuerpo en 128 (74,8%). Los síntomas y signos menos frecuentes fueron hipotensión, informado sólo por 4 (2,3%) pacientes; adenopatía, sangrado gingival, e ictericia, informado por 3 (1,7%), además de ginecorrágia y hematemesis, en 2 (1,1%) de ellos (Tabla 4).

Tabla 4. Síntomas y signos encontrados en los pacientes del estudio

Síntomas/Signos	Frecuencia (%)
Dolor de cabeza	154 (90,1)
Dolor de huesos	140 (81,8)
Dolor de cuerpo	128 (74,8)
Escalofríos	126 (73,6)
Dolor retroocular	118 (69,0)
Falta de apetito	88 (51,4)
Náuseas, vómitos	83 (48,5)
Dolor abdominal	82 (47,9)
Tos	49 (28,6)
Congestión nasal	46 (26,9)
Dolor articular/ rash/ erupción cutánea	33 (19,3)
Prueba de lazo positiva	32 (18,7)
Diarrea	23 (13,4)
Palidez	17 (9,9)
Piel fría y húmeda	12 (7,0)
Petequias	11 (6,4)
Pulso rápido	9 (5,2)
Sangrado nasal	7 (4,1)
Hipotensión	4 (2,3)
Adenopatía, sangrado gingival, ictericia	3 (1,7)
Ginecorragia, hematemesis	2 (1,2)

Se analizaron serológicamente 89 muestras pareadas, equivalente a 51,1% del total de personas evaluadas, encontrándose que 69,6% de ellas presentaban serología positiva para dengue, mientras que 59,5% del total de muestras evaluadas presentaba serología positiva para influenza (64,1% de ellas positivas para influenza A). No se pudo realizar el análisis pareado del total de muestras hemáticas debido a que no se logró realizar la serología por muestra insuficiente, problemas en el traslado de la muestra o porque no se llegó a tomar la muestra pues el paciente no volvió, no se le ubicó o cambió de residencia, sin cumplir así con los criterios establecidos para confirmación de diagnóstico. En el caso de rubéola, encontramos un caso positivo (1,1%), mientras que para sarampión, todas las muestras (100%) estudiadas resultaron negativas.

Para el caso de diagnóstico de dengue (de las 89 muestras), la distribución fue la siguiente: 24/26 casos en la DISA Piura I, seguido de la DISA Piura II (15/18). El mayor número de casos de influenza fueron registrados en la DISA Piura II (16/18), seguido por la DISA Lambayeque (14/17). En el caso de la DISA La Libertad, solo se pudo tener una muestra pareada, considerada insuficiente para conocer la prevalencia de alguna enfermedad.

DISCUSIÓN

En nuestro país como parte del Sistema de Vigilancia Sindrómica de Brotes Epidémicos se lleva a cabo la vigilancia del síndrome febril, que contempla fundamentalmente: dengue y otras arbovirosis, malaria y bartonelosis, teniendo en consideración una u otra enfermedad según el lugar en donde se informe. El estudio de pacientes febriles, realizado por el MINSA³ en áreas de alto riesgo, encontró que 54,5% de los afectados fueron varones, siendo el grupo etéreo más comprometido (37,1%) las personas entre 16 y 30 años. En estas zonas tanto la población estudiantil como la económicamente activa se encuentra expuesta principalmente a estas enfermedades. Sin embargo, otros estudios¹⁰⁻¹² muestran como grupos prevalentes a los menores de 10 años, quienes desarrollan cuadros agudos con amplia sintomatología, predominantemente respiratoria. En nuestro estudio observamos cifras similares para ambos grupos etéreos, lo que enfatiza la relación de estas infecciones con poblaciones jóvenes.

La literatura nacional e internacional^{10,12-14} muestra la importancia de considerar el diagnóstico diferencial en infecciones que ocasionan cuadros febriles en zonas endémicas. En los últimos 20 años, la transmisión y los casos de dengue han aumentado, así como se ha mejorado el sistema de vigilancia y diagnóstico laboratorial de influenza y otros virus respiratorios (mejoría en la sensibilidad y especificidad de las pruebas realizadas, así como en la calidad diagnóstica), sobre todo en los países tropicales de América, debiéndose tener en cuenta que la sintomatología que acompaña a la fiebre puede ser bastante similar en los pacientes con dengue, influenza, sarampión o rubéola¹³⁻¹⁶, por lo que en zonas endémicas de dengue (como la considerada en el estudio) no debemos dejar de considerar otras etiologías.

El estudio realizado por el MINSA³, detectó por serología: dengue, oropuche, encefalitis equina venezolana (EEV), leptospirosis y tifus, encontrando una prevalencia de 7,5% para dengue, aunque 83,8% de muestras no tuvieron un diagnóstico confirmatorio. Dengue fue la enfermedad más prevalente al compararla con otras enfermedades evaluadas. Si bien valores de dengue elevados, que llegaron inclusive a 50%, fueron reportados en algunas provincias de Vietnam, durante el año 1998¹⁷, y en el 2000 en provincias de Ecuador y Venezuela¹⁸, en dichos estudios no se pudo realizar las pruebas respectivas para descartar de influenza. Para el diagnósti-

co se utilizó la prueba MAC-ELISA, que si bien tiene alta sensibilidad y especificidad, no define el serotipo de dengue y presenta reacción cruzada con fiebre amarilla.

Podemos observar entonces, la gran importancia que tiene la vigilancia y el diagnóstico de la influenza, como cuadros representativos en el diagnóstico diferencial de febriles, y la necesidad de no realizar un sobrediagnóstico de dengue. Nuestro estudio plantea esta posibilidad observando claramente el gran porcentaje de casos que tuvo como diagnóstico final al virus de la influenza. En relación con este virus, encontramos también varios estudios que reportan prevalencias mayores de 50% en distintos países, sobre todo en Asia y América¹⁹ encontrándose mayor afección en los extremos de la vida. El Center for Disease Control (CDC) informa para los Estados Unidos una prevalencia de influenza de 20% en adultos jóvenes y de 50% en ancianos lo que ocasiona el aumento de hospitalizaciones y de mortalidad²⁰.

La clínica de las enfermedades endémicas, como vemos, es muy similar, implicando además del cuadro febril, síntomas generales descritos por la gran cantidad de personas que presentan en algún momento cualquiera de las enfermedades referidas en el presente estudio. En el caso del estudio realizado para pacientes febriles por el MINSA³ en zonas endémicas del país, encontramos en orden de frecuencia: malestar, cefalea, escalofrío, astenia, hiporexia y mialgias. La literatura internacional también informa porcentajes elevados para estos síntomas, 73% para artralgias, 64% para cefalea y malestar, y 45% para rash²¹. Si bien se habla por ejemplo de características clínicas para diagnosticar dengue (fiebre, cefalea, dolor retroocular, dolor muscular y articular) o influenza (fiebre, cefalea, dolor muscular, faringitis / amigdalitis, rinorrea), éstas no tienen un grado de preponderancia que permitan afirmar mediante la clínica un diagnóstico preciso. Se hace necesario entonces las pruebas de laboratorio para la confirmación diagnóstica.

Asimismo, con relación a los síntomas menos presentados por los pacientes evaluados, los síntomas de dengue hemorrágico fueron los menos vistos, así como las adenopatías, ictericia, y palidez. El estudio del MINSA³ informó entre los síntomas menos observados a la ictericia, rash, prurito, y diarreas. En este estudio no se observaron síntomas hemorrágicos que hagan pensar en cuadros de dengue hemorrágico. Como lo informa la literatura^{17,22-23}, para la aparición del dengue hemorrágico/ síndrome de shock por dengue, es necesario que coexistan tres factores: epidemiológicos, virales e individuales, lo que hace más difícil la presencia de una epidemia de dengue hemorrágico.

En los últimos años con el aumento del dengue, se ha generalizado este diagnóstico como responsable de la mayor parte de síndromes febriles en las zonas endémicas²⁴. Los informes de brotes de dengue clásico o hemorrágico tanto en nuestro país o el extranjero²⁵ se han incrementado, pero no siempre se consideran estudios de diagnóstico diferencial que permitan discernir mediante una serología adecuada el diagnóstico viral correcto. En nuestro estudio podemos observar que muchos de los casos que se pensaron como dengue en un primer momento, no lo fueron, y además, al hacerse los exámenes respectivos se pudo confirmar que el motivo de enfermedad se debió a la influenza, diagnóstico no sospechado en una primera instancia. La influenza como vemos, es tan frecuente en dichas zonas como el dengue, sin embargo su importancia no siempre es bien evaluada, a pesar de reportes en la literatura internacional sobre las complicaciones que presenta^{8,12}.

Debemos de considerar como limitaciones del presente estudio los problemas logísticos que impidieron tener un número similar de muestras para evaluar todas las enfermedades propuestas, además del porcentaje de muestras de las cuales no se tuvo un diagnóstico definitivo, lo que amplía la necesidad de un diagnóstico diferencial con mayor posibilidad de agentes etiológicos.

Es así, que adquiere mayor importancia el estudio de la vigilancia sindrómica de febriles, que permita detectar las etiologías más frecuentes por áreas geográficas, de tal manera que se pueda brindar luego, a los centros y puestos de salud centinelas, una adecuada información, capacitación y capacidad diagnóstica, que permita el fortalecimiento de la red de vigilancia. Si bien se ha mejorado en la calidad del diagnóstico, todavía encontramos limitaciones en la obtención de muestras y el material de laboratorio idóneo para realizar una vigilancia adecuada.

Se hace necesario contar con un programa adecuado e idóneo de vigilancia epidemiológica que permita tener notificaciones inmediatas de los sospechosos, a partir de lo cual el servicio de salud correspondiente realizará la investigación epidemiológica y el estudio de laboratorio que permita descartar o confirmar el diagnóstico y desarrollar luego las medidas más adecuadas de prevención y control de dicha enfermedad²⁴. Esto implicaría delimitar una zona de aislamiento para cortar la cadena de transmisión y desarrollar e implementar la vigilancia epidemiológica tanto de dengue como de influenza, entre otras medidas a corto plazo.

AGRADECIMIENTOS

A los investigadores Elizabeth Anaya, Enrique Mamani, Victoria Gutiérrez, Ana Cecilia Ortiz, Edwin Cabezudo, Marco Gonzáles, Rosa Acosta, Alejandro Arenas, Tomás Paredes y Rosa Mostorino, quienes colaboraron con el presente estudio. Al personal de los laboratorios de dengue e influenza del Instituto Nacional de Salud, y a los laboratorios referenciales de las DISA Tumbes, Piura I, Piura II, Lambayeque y La Libertad por el apoyo brindado.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Lorono-Pino MA, Cropp CB, Farfan JA, Vorndmam AV, Rodríguez-Angulo EM, Rosado-Paredes EP, et al.** Common occurrence of concurrent infections by multiple dengue virus serotypes. *Am J Trop Med Hyg* 1999; 61(5):725-30.
- Centers for Disease Control and Prevention.** Outbreak of acute febrile illness and pulmonary hemorrhage – Nicaragua, 1995. *JAMA* 1995; 274(21):1668.
- Perú, Ministerio de Salud, Oficina General de Epidemiología.** Vigilancia del síndrome febril en áreas de alto riesgo de transmisión de enfermedades infecciosas de impacto en salud pública en el Perú. Lima: OGE, MINSA; 2002.
- Kalayanaroj S, Vaughn DW, Nimmannitya S, Green S, Suntayakorn S, Kunentrasai N, et al.** Early clinical and laboratory indicators of acute dengue illness. *J Infect Dis* 1997; 176(2):313-21.
- Halstead SB.** Pathogenesis of dengue: challenges to molecular biology. *Science* 1988; 239(4839):476-81.
- Burke DS, Nisalak A, Johnson DE, Scott RM.** A prospective study of dengue infections in Bangkok. *Am J Trop Med Hyg* 1988; 38(1):172-80.
- Centers for Disease Control and Prevention.** Prevention and control of Influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2000; 49 (RR-3):1-38.
- Strausbaugh L, Buxton C, Jernigan D, Liedtke L.** Influenza: prevention and detection in acute care settings. *Infect Med* 2002; 19(7):310-17.
- Torres Y.** Vigilancia de Influenza en el Perú – 2001. *Bol Inst Nac Salud* 2001; 7(6):6-9.
- Okabe N, Yamashita K, Taniguchi K, Inouye S.** Influenza surveillance system of Japan and acute encephalitis and encephalopathy in the influenza season. *Pediatr Int* 2000; 42(2):187-91.
- Costa Rica, Ministerio de Salud.** Boletín epidemiológico: Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud, semana 9. San José: Ministerio de Salud; 2002.
- Perú, Ministerio de Salud.** Influenza. Lima: Ministerio de Salud, OGE, INS; 2000. Módulo técnico N° 04.
- Perú, Ministerio de Salud.** Dengue clásico y Dengue hemorrágico. Lima: OGE, INS; 2000. Módulo técnico N.° 07.
- Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud.** El Dengue en Brasil: situación actual y actividades de prevención y control. *Bol Epidemiol (OPS)* 2002; 23 (1):3-6.
- Montesano-Castellanos R, Ruiz-Matus C.** Vigilancia epidemiológica del dengue en México. *Salud Pública Mex* 1995; 37:S64-76.
- Centers for Disease Control, National Center for Infectious Diseases.** [en línea] Atlanta: Traveler's health. Dengue fever [Actualizado en marzo de 2003; fecha de acceso marzo de 2003]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/ncidod/dengue/dengue-hcp.htm>.
- Do QH, Nguyen TKT, Vu TQH, Huynh TKL, Cao MT.** Dengue epidemic in Southern Vietnam, 1998. *Emerg Infect Dis* 2000; 6(4):422-25.
- Barrera R, Delgado N, Jiménez M, Villalobos I, Romero I.** Estratificación de una ciudad hiperendémica en dengue hemorrágico. *Rev Panam Salud Publica* 2000; 8(4):225-33.
- Kaiser L.** Prevent the flu, prevent complications. En: 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Toronto, Ontario, Canada: ICAAC; 2000.
- Treanor JJ, Glezen WP, Reisinger KS.** Influenza: New options for prevention and treatment. *Infect Med* 2002; 19(2):66-71.
- Peña G, Svenkerud E, Liszka B, Hendricks K, Rawlings J.** Underdiagnosis of dengue Laredo, Texas, 1999. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 2001; 50 (4):57-60.
- Kouri GP, Guzmán MG, Bravo JR, Triana C.** Dengue haemorrhagic fever/ dengue shock syndrome: lessons from the Cuban epidemic, 1981. *Bull World Health Organ* 1989; 67(4):375-80.
- Watts DM, Porter KR, Putvatana P, Vasquez B, Calampa C, Hayes CG, et al.** Failure of secondary infection with American genotype dengue 2 to cause dengue haemorrhagic fever. *Lancet* 1999; 354 (9188):1431-4.
- Benítez-Leite S, Machi ML, Gibert E, Rivarola K.** Conocimientos, actitudes y prácticas acerca del dengue en un barrio de Asunción. *Arch Argent Pediatr* 2001; 99(5):437-43.
- Zavala-Velázquez JE, Yu XJ, Walker DH.** Unrecognized spotted fever group rickettsiosis masquerading as dengue fever in Mexico. *Am J Trop Med Hyg* 1996; 55(2):157-9.

Correspondencia: Julio Mayca P.

Dirección: Jr. Castilla 999, Magdalena del Mar. Lima, Perú.

Teléfono: (511) 461-4852, Cel.: 9933-6848 / 9738-0909

Correo electrónico: jmayca@minsa.gob.pe