

ORIGINALES**PROGRESOS EN LA VIGILANCIA DE LAS INFECCIONES RESPIRATORIAS AGUDAS EN LA REPUBLICA DE CUBA**

Edilberto González Ochoa (1), Luisa Armas Pérez (2), Antonio Pérez Rodríguez (2), Angel Goyenechea Hernández (2) y Armando Aguirre Jaime (2).

(1) Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kouri". La Habana.

(2) Grupo de Investigaciones y Vigilancia Epidemiológica de las Infecciones Respiratorias Agudas. Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kouri".

RESUMEN

Fundamento: Se realizó un proceso de perfeccionamiento de las técnicas para la vigilancia epidemiológica de la morbilidad por Infecciones Respiratorias Agudas, con el propósito de obtener una mejor y más oportuna descripción del problema.

Métodos: Se aplicó un modelo matemático de análisis armónico de Fourier y un modelo ARIMA a las series temporales de las tasas de consultas semanales por esas enfermedades, por grupos de edades y por provincias, lo cual permitió identificar los momentos epidémicos basado en un pronóstico de los valores esperados y un umbral determinado.

Resultados: La aplicación de esta técnica permitió identificar temprana y oportunamente un alza epidémica en los niños menores de 1 año entre los meses de Julio y Octubre de 1988, con identificación del Virus Respiratorio Sincial como agente causal. En el grupo de 5-14 años se observó un alza en Septiembre al comienzo del curso escolar y otra menor entre Mayo-Junio de 1989. En el grupo de 65 años y más se produjo un incremento epidémico desde Julio hasta Octubre.

Conclusiones: El empleo de estas técnicas aportó nuevas posibilidades para la formulación de recomendaciones más precisas y oportunas en el perfeccionamiento de la vigilancia epidemiológica de estas afecciones en el contexto nacional.

Palabras clave: Infección Respiratoria Aguda. Morbilidad. Vigilancia Epidemiológica. Influenza. Modelación.

ABSTRACT**Progress in the Surveillance of Acute Respiratory Infections in Cuba**

Background: A process of techniques perfection of the epidemiologic surveillance of morbidity by Acute Respiratory Infections, with the purpose of obtaining a better and more appropriate description of the problem, was carried out.

Methods: A mathematical model of Fourier harmonic analysis and an Arima model was applied to the time series of weekly consulting rates for those diseases by age groups and provinces. This allowed to identify the epidemical moments, based on the prediction of expected values and an specific cut-off.

Results: The application of this technique made it possible and early and appropriate identification of an epidemical rise in children of less than 1 year, between July and August of 1988, with the identification of the Respiratory Sincial Virus, as the aethiological agent. In the age-group of 5-14 years, a rise was observed in September, at the beginning of the school-year, and a smaller one between May-June of 1989. In the group age of 65 years and more, an epidemical increase took place from July to October.

Conclusions: The use of these Techniques provided new possibilities to make more precise and appropriate recommendations to improve epidemiological surveillance of these diseases at a national level.

Key words: Acute Respiratory Infection. Morbidity. Epidemiologic Surveillance. Influenza. Modelling.

INTRODUCCION

A partir del año 1979 se inició una etapa

de fortalecimiento de las actividades de vigilancia de las Infecciones Respiratorias Agudas (IRA)^{1,2,3}, que se reformularon en 1981 para lograr, entre otras cosas, el perfeccionamiento de los sistemas de registro y notificación, el mejoramiento de las técnicas de diagnóstico virológico y bacteriológico, al ser-

Correspondencia:

Edilberto González Ochoa.

Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kouri".

Apartado Postal 601, Playa —La Habana— (Cuba).

vicio de las necesidades clínicas y epidemiológicas, el análisis conjunto de la información de la morbilidad y la mortalidad, unidos a los resultados de la vigilancia seroepidemiológica y el comienzo de los ensayos para la introducción de modelos matemáticos de pronóstico de la situación epidémica.

Como resultado de los trabajos de esta etapa, se pudo establecer que la morbilidad por IRA en Cuba, incluida la Influenza, presenta incrementos regulares en el número de notificaciones con mayor frecuencia en los meses de Noviembre y de Febrero. Hemos observado que el incremento epidémico suele iniciarse con mucha frecuencia en los primeros días del mes de septiembre, coincidiendo con el comienzo del calendario escolar. Esto está precedido, en ocasiones, por la evidencia de aumento de circulación de algún tipo de virus de la gripe en los meses de verano ^{1,2,3}.

Por otra parte, el alza epidémica que ocurre entre los meses de Enero y Marzo se prolonga a menudo hasta los meses de Mayo y Junio, como en el año 1985 ². Este comportamiento, en cierta forma es diferente de lo observado en algunos países de clima templado. No contamos con otras descripciones sobre el comportamiento de la morbilidad de las IRA y la Influenza en la Sub Región del Caribe y la América Central. Es posible que existan ciertas diferencias en relación con los países del norte, debido a condiciones climáticas y geográficas, junto con las diferencias de las relaciones comerciales y sociales.

Para poder desarrollar la identificación y descripción más oportuna y cabal de la morbilidad por IRA, por territorios y grupos de edades, que permitiesen la formulación de recomendaciones operativas y técnicas apropiadas, se elaboró un conjunto de programas contenidos dentro de una concepción del Sistema Automatizado de Vigilancia Epidemiológica (SAVE-IRA) ⁴.

En este artículo, se describen algunos aspectos de la situación epidemiológica de las IRA en Cuba, según las condiciones en que

actualmente se llevan a cabo las tareas de la vigilancia epidemiológica, con el propósito de aportar información que permita valorar las características de estas afecciones en un país del Caribe, en un período señalado, lo que contribuye al mejor enfoque de las actividades del programa de control de las IRA en los niños menores de 5 años, en los escolares y en ancianos. Además, revela la experiencia en la aplicación de las técnicas de análisis con los modelos matemáticos al alcance de nuestro personal de los servicios de epidemiología, como un paso más en el perfeccionamiento de este sistema.

MATERIAL Y METODO

El número de personas con diagnóstico de cuadros compatibles con Influenza y otras IRA es notificado diariamente por todos los médicos de atención primaria de salud y de los servicios ambulatorios de hospitales y otros centros y servicios de salud, tales como: hogares de ancianos y consultorios de escuelas y centros laborales que posean servicios de salud, lo que asegura una total cobertura de la población del país, de aproximadamente 10.5 millones de habitantes ¹. El diagnóstico clínico y registro de las personas con IRA se lleva a cabo siguiendo orientaciones de la Dirección Nacional de Estadísticas (DNE) y la Dirección Nacional de Epidemiología (DNPE) del Ministerio de Salud Pública (MINSAP), atendiendo a las recomendaciones de la IX Clasificación de Enfermedades y Causas de Muerte: 460, rinofaringitis aguda (resfriado común); 461, sinusitis aguda; 462, faringitis aguda; 463, amigdalitis aguda; 464, laringitis aguda y traqueitis; 465, infecciones de las vías respiratorias superiores de localización múltiple o no especificada; 490, bronquitis y bronquiolitis aguda; 480-487, influenza y neumonía; 490, bronquitis no especificada como aguda ni como crónica.

Los datos del número de consultas por IRA fluyen desde el nivel municipal hasta el nivel provincial y de éste al departamento de vigilancia epidemiológica del Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí" (IPK),

donde semanalmente son procesados, de forma general, por provincias y grupos de edades.

Se calculan las tasas utilizando las estimaciones de población de la DNE-MIN-SAP, basados en el censo nacional de 1981 del Comité Estatal de Estadísticas. Un modelo matemático para análisis de series cronológicas, basado en los principios propuestos por Serfling, según lo expuesto por Choi y Thacker ⁵ basado en las series armónicas de Fourier, se aplica a estos datos semanales, con la estimación de un umbral superior de 1.96 desviaciones estándar para pronosticar los valores esperados no epidémicos y detectar el comienzo de una epidemia ^{5,6}. Anexo.

Se consideró una situación como epidémica, cuando los valores observados excedieron a los valores esperados del umbral superior durante dos semanas consecutivas, de acuerdo con los criterios de este modelo.

Para analizar los patrones epidemiológicos de estas enfermedades se adoptó, como criterio de "año epidemiológico" o "temporada", al período comprendido entre Julio del año en curso hasta Junio del año siguiente, o sea desde el punto de menor incidencia, hasta el próximo de menor incidencia en el próximo año ⁷. Esto permite reconocer mejor los cambios epidémicos e interpretar más adecuadamente el curso de los acontecimientos de estas afecciones en nuestro territorio, al tiempo que no crea gran diferencia con la denominación de la "temporada epidémica" de la gripe convenida por la OMS, para los países del hemisferio norte, que comienza en Octubre.

La vigilancia virológica se lleva a cabo por el Laboratorio Nacional de Virus Respiratorios y por cuatro laboratorios provinciales. El aislamiento de cepas de Virus Influenza se realizan en embriones de pollo y en líneas de cultivo de tejido VERO y HEP2. También se realizan pruebas de inmunofluorescencia directa para la identificación rápida de agentes virales

en especímenes, de enfermos ingresados en servicios de enfermedades respiratorias de hospitales docentes provinciales y también de personas afectadas por brotes epidémicos locales en diversas provincias del país.

Además se realizan estudios de sueros pares con técnicas de inhibición de la hemaglutinación y fijación de complemento para los Virus de Influenza y otros agentes virales causales ¹.

Para el diagnóstico de la situación epidémica se toman en cuenta los resultados brindados por el modelo de pronóstico basado en la vigilancia del número de consultas de IRA unido con los resultados de la vigilancia de laboratorio, ambos en conjunto.

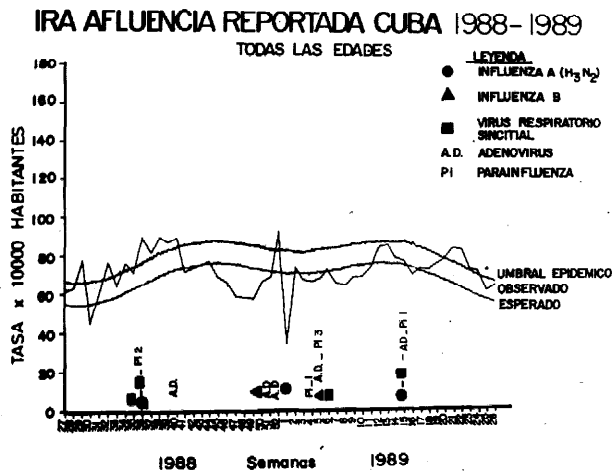
RESULTADOS

Como expresión de los avances en las aplicaciones técnicas para el monitoreo de la morbilidad por IRA, nos referiremos a los resultados de la temporada 1988-1989. Durante esta temporada, se observó un incremento epidémico moderado entre las semanas 29 y 40 de 1988, terminadas el 20/07/88 y el 5/10/88, respectivamente. Para el conjunto de toda la población (Fig.1), los valores de las tasas oscilaron, en forma no muy pronunciada, por encima del umbral a lo largo de esas semanas. La salida gráfica por pantalla de la microcomputadora personal hace evidente de forma inmediata la situación anormal en el período a partir de los valores esperados y el máximo umbral permisible, esto podrá notarse también en las salidas gráficas siguientes.

Dentro de este incremento epidémico se identificaron Virus de Influenza A(H3N2), VRS y Parainfluenza 2, fundamentalmente. A fines del año 1988 y comienzo de 1989 se identificaron Virus de Influenza V, Influenza A(H3N2) y Adenovirus.

FIGURA 1

Las notificaciones de consultas médicas por infecciones respiratorias agudas para el conjunto de toda la población se ubicaron por encima del umbral epidémico a partir de la semana 29 (terminada el 20/07/88). El cálculo adelantado de los valores esperados y el umbral en forma de un pronóstico para el año que se vigila, facilita la temprana identificación de las situaciones anormales, como ocurrió también en las semanas 23 y 24.



Observamos un pico en las notificaciones en la semana 52 (después de una corrección efectuada en la semana 48), seguida de una brusca caída en la semana siguiente, primera del año 1989. Esto se aprecia en el trazo de la Fig. 1 y en las restantes con las distintas implicaciones en cada grupo de edad. En particular esta situación reveló características de elevación epidémica en los grupos de 5-14 y de 65 años y más, como se expone mas adelante.

Entre las semanas 14 y 16 el laboratorio notificó la identificación de Virus Influenza A(H3N2), VRS, Adenovirus y Parainfluenza 1, también por IFD. Es preciso señalar que los grupos de edades que fueron investigados con estas técnicas fueron los menores de 5 años de edad. En el grupo de los menores de 1 año (Fig. 2), se produjo un alza evidente de las notificaciones por encima del umbral entre las semanas 29 y 41 que concluyeron el 20/07/88, y 6/10/88, respectivamente. En este grupo fueron identificados por IFD los siguientes agentes: El Virus Sincitial Respiratorio, en

14 niños; el Virus Influenza A, en 3 y el Parainfluenza 2, en 1 caso. Este diagnóstico etiológico fue realizado en hospitalizados en Ciudad de la Habana, dentro del mismo periodo de tiempo. Durante el resto de la temporada no se observó otra situación epidémica en este grupo de edad, salvo un alza intrascendente en las semanas 20 y 22. Las características del cuadro clínico en la mayoría de los enfermos investigados, compatible en bronquiolitis y la alta frecuencia de identificación del VRS entre ellos, hizo considerar a éste como el agente etiológico del brote epidémico en este grupo de edad.

El grupo de población de 1-4 años de edad (Fig.3), no presentó afectaciones epidémicas durante el período evaluado, sin embargo, se identificaron en casos esporádicos similares agentes virales que en el grupo anterior. Entre las semanas 3 y 6 de 1989 el laboratorio nacional identificó por Inmunofluorescencia Directa (IFD) los virus Parainfluenza 1 y 3, Adenovirus, VRS e Influenza B, en enfermos de 0-4 años de edad.

FIGURA 2

La población de los menores de 1 año presenta un incremento epidémico de las Infecciones Respiratorias Agudas a partir de la semana 29 (terminada el 20/07/88), a juzgar por las notificaciones de consultas médicas

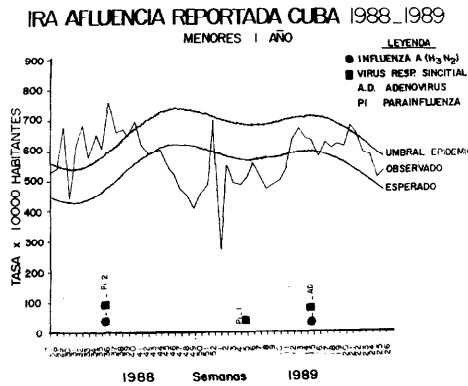
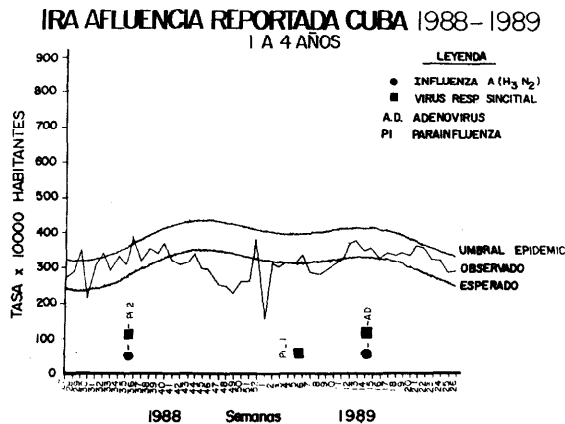


FIGURA 3

En el grupo de población de 1-4 años de edad los valores de las tasas de consultas médicas por Infecciones Respiratorias Agudas se mantuvieron alrededor de los valores esperados con un incremento muy pequeño en la semana 29, por lo que se consideró que este grupo no fue afectado por la onda epidémica



El grupo de 5-14 años de edad (Fig.4), presentó un alza epidémica a partir de la semana 36, terminada el 7/09/88, (inmediatamente posterior al inicio del curso escolar) que se extendió hasta la semana 45, concluida el 9/11/88. Posteriormente se observaron otros incrementos epidémicos ligeros entre las semanas 50 y 52, y entre la 21 y 26 de

1989, terminadas estas últimas el 24/05/89 y 7/06/89, es decir desde finales de Mayo hasta finales de Junio. La población entre 15-64 años (Fig.5) no tuvo incremento epidémico alguno, salvo una pequeña alza intrascendente en la semana 36. No se notificó la identificación de agentes etiológicos virales en este grupo de edad.

FIGURA 4

En el grupo de población de 5-14 años de edad se observó un incremento epidémico a partir de la semana 36 (terminada el 7/09/88), inmediatamente posterior al inicio del curso escolar. Un nuevo incremento epidémico se observó entre las semanas 50-52 y las semanas 21-26 de 1989

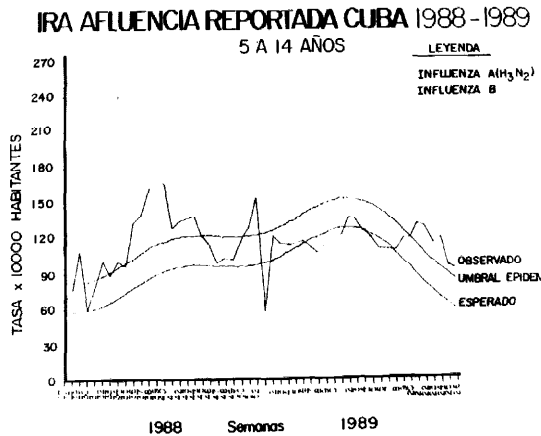


FIGURA 5

En la población de 14-64 años de edad se observó una pequeña alza intrascendente en la semana 36, presentando esencialmente los valores observados de consultas alrededor de las cifras esperadas, por lo que se consideró que no hubo incremento epidémico alguno

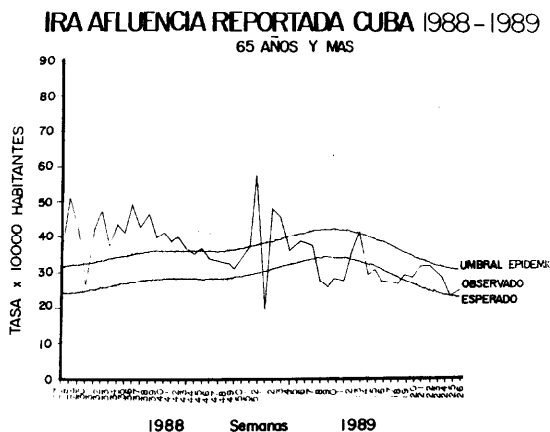


Se registró un importante aumento epidémico en el grupo de 65 y más años de edad (Fig.6), a partir de la semana 28 hasta la semana 42, o sea, desde el 13/07/88 hasta 21/10/88; se presentó otro

aumento epidémico en la semana 52. En este grupo, el laboratorio no informó identificación alguna de agente viral, pero apenas se investigó por IFD y por técnicas de aislamiento.

FIGURA 6

En el grupo de población de 65 años y más se puso en evidencia un importante aumento epidémico a partir de la semana 28 (terminada el 13/07/88) hasta la semana 42 (terminada el 21/10/88), junto con un aparente alza en la semana 52



DISCUSION

Cuando enfocamos la necesidad de mejorar la acción de la vigilancia epidemiológica de las IRA, a partir de una utilización más efectiva de los datos disponibles, surge la alternativa de añadir procedimientos tecnológicos que aporten ventajas en la caracterización de los problemas relacionados con los programas de intervención. Con la aplicación de los modelos matemáticos se puede identificar más clara y rápidamente el momento en que los valores observados se ubican por encima del umbral, es decir, se separan significativamente de los valores pronosticados, lo que es un elemento indicativo de situación anormal que, al unirse al resto de los aspectos clínicos y de laboratorio, permite un reconocimiento oportuno, en tiempo real, del cambio de la situación epidemiológica. El cálculo matemático ofrece una estimación precisa y dinámica de los valores esperados en el supuesto de una situación no epidémica, tomando en cuenta los valores de las semanas anteriores.

La introducción de las series de Fourier hacen posible mejorar los mismos; además

facilitan la programación y evitan la necesidad de consulta con el personal especializado en matemática para el recálculo de nuevos parámetros, el pronóstico de los valores de la temporada siguiente. De esta manera, la aplicación de las series de Fourier también se muestran similarmente eficientes cuando se utilizan con el método de regresión de Serfling⁵.

Es importante alertar al sistema de salud sobre la amenaza del surgimiento de situaciones epidémicas, sobre todo en los niños pequeños y los ancianos. Un conocimiento oportuno de estas situaciones, en las condiciones de nuestro sistema de salud, asegura la disposición de recursos adicionales y su más apropiada distribución, refiriéndonos a los recursos de atención médica y de profilaxis, así como a las medidas de educación sanitaria y de divulgación en general, todo lo cual se puede instrumentar implementando este modelo en las computadoras personales de los centros provinciales de Higiene y Epidemiología del país.

La introducción del análisis computarizado de la información de morbilidad por IRA como parte de este proceso de perfec-

cionamiento ayuda decisivamente a los propósitos perseguidos tal como se puso en evidencia durante la temporada estudiada.

El aspecto más importante acontecido en el período analizado ha sido el incremento ocurrido entre los meses de Julio y Agosto de 1988, los meses mas calurosos del año y que afectó fundamentalmente a los niños menores de 1 año y a los ancianos. En los menores de 1 año fue debida al Virus Respiratorio Sincitial. El hecho de que en ningún otro grupo de edad se demostrase incremento epidémico en el período en que se produjo el alza en estos dos grupos de edad, así como la existencia de informes sobre brotes epidémicos causados por Virus Respiratorios Sincitial, en grupos de ancianos, como el reportado en Canadá⁸ nos permitiría suponer que éste hubiese sido el agente que afectó a ambos grupos de edades en nuestro país.

Conviene también señalar que el incremento epidémico que se observó a principios de Septiembre en el grupo 5-14 años, se produce con cierta regularidad durante cada año y en los estudios realizados con pruebas de laboratorio se han identificado Virus Influenza, A(H1N1), Adenovirus y otros virus (Goyenechea A, comunicación personal).

En necesario prestar mayor atención a la investigación de los agentes causales en este

grupo, que constituye la gran masa de los escolares y estudiantes y en los que la transmisión de estas infecciones se identifica durante el comienzo del curso escolar, generalmente precediendo a otros incrementos epidémicos en los adultos a partir del mes de Octubre.

En Cuba, en el período analizado continuaron predominando las infecciones por el Virus de la Influenza A y dentro de ellos, los del subtipo A(H3N2),^{9,10}. Estos resultados coincidieron con los reportes de aislamientos en Asia, Africa, Europa y Oceanía fueron diferentes de lo observado en Estados Unidos, donde predominaron los virus de Influenza A(H1N1)^{11,13}. En Canadá se observó una situación similar a la registrada en Cuba¹⁴.

Finalmente podemos afirmar que en la actualidad se ha podido alcanzar una mayor rapidez y exactitud en el análisis de series cronológicas utilizando programas en computadoras personales, al tiempo que se mejoraron también los informes de laboratorios. No obstante este trabajo debe continuar perfeccionándose a fin de brindar más apoyo al Programa de Vigilancia y Control de las Infecciones Respiratorias Agudas, en toda la población y en los menores de 5 años y los ancianos en particular.

ANEXO
 METODOS MATEMATICOS

Las series cronológicas del número y tasas de atenciones médicas por Infecciones Respiratorias Agudas (incluyendo la Influenza) de las personas que consultaron en los servicios externos ambulatorios de todo el país, son utilizadas como una expresión de reflejo de la morbilidad por ese síndrome. El reporte comprende los siguientes grupos de edades: menores de 1 año; de 1-4; de 5-14; de 15-64 y de 65 y más, desde la 27^{ma} semana de 1984 hasta la 26^{ta} semana de 1988.⁶ Para determinar los valores epidémicos en las series cronológicas por grupos de edades se ordenaron los valores en forma creciente para cada semana ($X_{[1]}$, $X_{[2]}$, ..., $X_{[N]}$), donde $X_{[i]}$ es la tasa de consultas e $i = 1, 2, \dots, N$ es el nuevo número ordinal para la tasa X_t en las series ordenadas. Los valores $X_{[i]}$ superiores al 95 percentil fueron considerados anormales. Esta es la modificación que hemos adicionado a los principios generales desarrollados por Serfling y Choi Thacker para determinar y eliminar inicialmente los valores de las semanas epidémicas seguido de la aplicación de las series de Fourier. Estos fueron reemplazados en la serie original por las tasas esperadas de consultas médicas no epidémicas X_t , las cuales fueron calculadas a partir de las series de Fourier.

$$X_t = a + bt + \sum_{i=1}^3 (C_i \sin \frac{2i \pi t}{T} + d_i \cos \frac{2i \pi t}{T} + e_t$$

donde, $T = 52$ es la periodicidad de la serie, e_t es el error aleatorio y (a, b, c_i, d_i) ER son parámetros estimados por el método de mínimos cuadrados para cada serie.

Un modelo ARIMA (3,0,0) x (1,1,0) 52 fue ajustado a esas series no epidémicas transformadas utilizando el modelo similar propuesto por Choi y Thacker, 1981⁵: $(1 - \Phi_1 B - \Phi_2 B^2 - \Phi_3 B^3) (1 - \Phi_2 B^{52}) (1 - B^{52}) X_t = \alpha_t$; donde x_t es el valor de la serie cronológica en el tiempo t , α_t es un ruido blanco.

B , es el operador de retroceso definido como $Bx_t = X_{t-2}$; Φ_1 y Φ_2 son parámetros, donde (Φ_2, Φ_3) ER, y Φ_2 ER. Se estableció un umbral máximo permisible superior para las fluctuaciones de las tasas de consultas con un nivel de significación de 95 %. Una elevación por encima de este umbral epidémico por dos o mas semanas consecutivas, indicaba la evidencia de un brote epidémico utilizando el criterio de Serfling.

Una descripción más detallada de las técnicas matemáticas puede ser consultada en el artículo de Choi y Thacker, 1981⁵.

BIBLIOGRAFIA

1. González Ochoa E, Goyenechea Hernández A, Armas Pérez L et al. La Vigilancia Epidemiológica de la Influenza o Gripe y otras Infecciones Respiratorias Agudas en Cuba. *Rev Cub Med Trop* 1988; 40: 119-137.
2. Ministerio de Salud Pública. Dirección Nacional de Epidemiología. Enfermedades Respiratorias Agudas. En cuadro Epidemiológico Nacional, 1985, La Habana: Ministerio de Salud Pública, 1986.
3. González E, Fernández I, Fuentes M, Izquierdo L. Sobre un ensayo de modelos matemáticos para el pronóstico de la situación epidémica de las IRA, Cuba *Rev Cub Med Trop* 1988; 40: 61-69.
4. Aguirre A, González E, y Burgazov Y. El Sistema automatizado de vigilancia epidemiológica. *SAVE Rev Cub Med Trop* 1988; 40: 11-20.
5. Choi K, Thacker S B. An evaluation of Influenza Mortality Surveillance. 1962-1979. Times series forecasting of expected Pneumonía and Influenza Deaths. *Ad. J Epidemiol* 1981; 113: 215-226.
6. Aguirre A, y González E. Forecast of Acute Respiratory Infections: expected nonepidemic morbidity in Cuba. *Mem Inst. Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro*. 1989; 87:433-436.
7. Jenicek M. y Cleroux R. Epidemiología, principios, técnicas y aplicaciones. Primera edición, Barcelona, Salvat Editores. S.A., 1988. Pág. 88.
8. Mai. V.M.D. Outbreak of Respiratory Syncytial Virus in a home. *Can Dis Wkly Rep* 1987; 13: 215-217.
9. República de Cuba. Ministerio de Salud Pública. Dirección Nacional de Epidemiología. Cuadro Epidemiológico Nacional. Programa Nacional de IRA. 1988, La Habana: Cuadro Epidemiológico Nacional. Ministerio de Sanidad Pública, 1988.
10. República de Cuba. Ministerio de Salud Pública. Dirección Nacional de Epidemiología. Programa IRA, 1989. La Habana: Cuadro Epidemiológico Nacional. Ministerio de Salud Pública, 1990.
11. Worl Health Organization. Influenza in the worl. *Wkly Epidem REc* 1989; 64: 385-389.
12. Centers For Disese Control Update: Influenza activity Worldwide. 1988-1989. *MMWR* 1989; 38: 817-818.
13. Centers for Disease Control. Influenza vaccine Composition recomendation for the 1989-90 Season *MMWR* 1989 38:183.
14. Tedd, M J, Ellis E. Influenza activity in Canadá, 1988-1989 *Can Dis Wkly Rep* 1989; 15: 49-51.