

# Efecto de las epidemias de influenza sobre la mortalidad en Santa Fe, Argentina, en 1992–1999

Gabriela F. Kuszniery,<sup>1</sup> María S. Imaz,<sup>1</sup> Elsa V. Zerbiní,<sup>1</sup> Vilma Savy,<sup>2</sup> Violeta Knez<sup>3</sup> y María D. Sequeira<sup>1</sup>

## RESUMEN

**Objetivos.** Descubrir el efecto de las epidemias de influenza sobre la mortalidad y determinar el criterio más apropiado para predecir la magnitud de ésta, a fin de brindar un método que alerte precozmente de la gravedad de una epidemia de influenza.

**Métodos.** El estudio se realizó en La Capital, departamento de la provincia de Santa Fe, Argentina, durante el período de 1992–1999. Para lograr el primer objetivo se llevó a cabo un análisis retrospectivo de los datos de mortalidad por neumonía e influenza en personas mayores de 65 años, utilizando el método autorregresivo integrado de promedios móviles (ARIMA, por el inglés auto-regressive integrated moving averages). Con él se determinó el exceso de mortalidad atribuible a las epidemias de influenza. A fin de alcanzar el segundo objetivo, se efectuó un análisis de regresión para estudiar la relación entre la morbilidad semanal por influenza y la mortalidad mensual por neumonía o influenza en personas mayores de 65 años. La morbilidad se expresó mediante tres medidas resumen calculadas a partir del número de casos notificados durante las primeras 35 semanas epidemiológicas del año (ocho primeros meses calendario): la suma total de los casos notificados semanalmente, su desviación estándar y su número en la semana invernal en que hubo más casos. En este análisis se incluyeron el tipo y el subtipo de influenza. Estos cuatro parámetros (el tipo y subtipo de influenza, junto con una de las tres medidas resumen) se compararon entre sí con respecto a su poder para explicar la mortalidad registrada durante los primeros ocho meses del año.

**Resultados.** Se produjeron epidemias en la estación invernal de 1993, 1995, 1999 y en la primavera de 1997, estaciones en las que se identificó un exceso de muertes asociado a la circulación de una cepa predominante del virus de la influenza de tipo A, la H3N2. Este patrón de exceso de mortalidad es típico de cepas de la influenza del tipo A (H3N2). Durante los inviernos de 1994, 1996 y 1998 no se produjeron epidemias a pesar de haber estado en circulación el virus de la influenza de tipo A (H3N2). En las estaciones invernales relacionadas con la circulación de cepas de la influenza de los tipos A (H1N1) (1992) y B (1997), cuyos patrones suelen asociarse a una baja mortalidad, tampoco se detectó un exceso de muertes.

**Conclusiones.** El número de casos de influenza semanales notificados durante el pico de la estación invernal resulta el mejor parámetro para estimar el impacto de la influenza sobre el número de defunciones.

## Palabras clave

Influenza, mortalidad, epidemia, virus, Argentina.

<sup>1</sup> Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias "Dr. Emilio Coni" (ANLIS "Dr. C. Malbrán"), Santa Fe, Argentina. Dirección postal: Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias "Dr. Emilio Coni" (ANLIS "Dr. C. Malbrán"), Blas Parera 8260 (3000), Santa Fe, Argentina. Tel: 0342-4892830. Fax: 0342-4896851. E-mail: labconi@infovia.com.ar

<sup>2</sup> Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas (ANLIS "Dr. C. Malbrán"), Buenos Aires, Argentina.

<sup>3</sup> Instituto Viroológico "Dr. José M. Vanella", Córdoba, Argentina.

La influenza (1) es una enfermedad respiratoria aguda causada por los tipos A y B del virus de la influenza. El virus de la influenza de tipo A se clasifica en subtipos de acuerdo con sus

dos antígenos de superficie, la hemaglutinina (H) y la neuraminidasa (N). El virus de la influenza de tipo B no presenta subtipos. Desde 1977 circulan por todo el mundo virus de la influenza de tipo A, subtipos H3N2 y H1N1, junto con el virus del tipo B. Las manifestaciones clínicas típicas de la influenza no complicada (o el llamado "síndrome gripal") (2) son fiebre, mialgias, dolor de garganta, tos no productiva, rinitis, cefalea y frecuentemente fatiga extrema. La mayoría de las personas que adquieren la influenza se restablecen completamente en 1 a 2 semanas. En algunas personas, generalmente mayores de 65 años, en niños muy pequeños y en personas con problemas crónicos de salud, la enfermedad puede complicarse y conducir a neumonía o a la exacerbación de trastornos médicos subyacentes (enfermedad cardíaca o pulmonar) (3, 4). También se ha asociado a encefalopatía, mielitis transversa, síndrome de Reye, miositis, miocarditis y pericarditis.

Los virus de la influenza (5-7) causan epidemias que ocurren preferentemente durante el invierno y frecuentemente se asocian a un aumento de las tasas de hospitalización y mortalidad. Simonsen et al. (8) estudiaron la gravedad de las epidemias de influenza en EE. UU. desde 1972 a 1997. Encontraron que a lo largo de todo el período estudiado se produjeron 426 000 muertes relacionadas con la influenza. Sin embargo, la magnitud de la mortalidad varió en las distintas épocas epidémicas; así, en la mayoría de las estaciones caracterizadas por la circulación del virus de la influenza A (H3N2), el número total de muertes relacionadas con la influenza fue superior a 20 000, mientras que en aquellas estaciones en las que circularon virus de la influenza de tipo A (H1N1) y de tipo B el número de muertes fue más pequeño.

La medición de la magnitud de la morbilidad por influenza adolece de ciertas limitaciones asociadas a la escasa especificidad del diagnóstico clínico de esta enfermedad y a la dificultad para hacer el diagnóstico de laboratorio, lo que ocasiona que la vigilancia de la morbilidad por in-

fluenza se base en la notificación de casos caracterizados por un síndrome gripal. En cada estación epidémica (9) hay períodos en los que circulan simultáneamente el virus de la influenza y otros agentes patógenos, lo que supone que muchos casos notificados como síndrome gripal puedan estar causados por otros microorganismos, hecho que contribuiría a sobreestimar la morbilidad por influenza.

Un índice útil para cuantificar el efecto de la influenza es la medición del efecto que tiene esta enfermedad sobre la mortalidad registrada en las estadísticas vitales locales y nacionales. Sin embargo, dado que, como hemos dicho, el diagnóstico de la influenza generalmente no se confirma mediante pruebas de laboratorio, en los certificados de defunción de muchas personas cuya muerte está relacionada con esta enfermedad no se consigna la influenza como causa del deceso. Por este motivo, la mortalidad que se registra durante las epidemias se atribuye a complicaciones de la influenza, tales como la neumonía, y de enfermedades cardíacas o pulmonares crónicas preexistentes (10). Así, varios autores (4, 8, 11) han determinado que la magnitud de la mortalidad por influenza durante las epidemias debe obtenerse mediante la suma de la mortalidad por neumonía e influenza; sin embargo, estas mediciones sólo tienen en cuenta una fracción de las muertes relacionadas con la influenza y no son una buena medida del efecto global de la influenza sobre la mortalidad. Por otro lado, la medida de la mortalidad por todas las causas, que potencialmente abarcaría todas las muertes relacionadas con la influenza, puede no ser un estimador tan exacto como el indicador basado en las muertes por neumonía e influenza.

En distintos países del mundo se han estudiado los datos sobre mortalidad (12-15), utilizando diferentes técnicas analíticas, con el fin de evaluar la magnitud de las epidemias de influenza. Ya en 1847, Willian Farr (16) desarrolló el concepto del exceso de muertes (muertes por encima del número esperado) asociado al pico de una epidemia de influenza. Choi y Thacker (17, 18), en 1981, fueron los primeros en utilizar el

método ARIMA (método autorregresivo integrado de promedios móviles) para construir un modelo de la mortalidad por neumonía e influenza. La ventaja de este modelo, comparado con otras técnicas estadísticas, es que puede producir estimaciones más exactas.

La desventaja de utilizar un indicador basado en los datos de mortalidad para determinar precozmente la gravedad de una epidemia de influenza radica en el retraso de su disponibilidad. Por ello, varios autores (9, 19-21) han tratado de identificar indicadores sustitutivos (*proxy*) de la mortalidad que puedan obtenerse más tempranamente durante la estación (tales como la notificación semanal del número de casos de influenza, el registro del absentismo escolar y laboral, el número de aislamientos víricos, etc.) y permitan predecir la gravedad de una epidemia y proporcionar a la comunidad una forma de alerta temprana orientada a implantar medidas profilácticas y organizar los servicios de salud.

Los objetivos de este estudio consistieron en describir el efecto de las epidemias de influenza sobre la mortalidad en La Capital, departamento de la provincia de Santa Fe, Argentina, durante el período de 1992-1999, y determinar el criterio más apropiado para predecir la magnitud de la mortalidad, a fin de brindar un método de alerta temprana sobre la gravedad de una epidemia de influenza.

## MATERIALES Y MÉTODOS

En el departamento de La Capital de la provincia de Santa Fe, el sistema de vigilancia de la influenza se basa en la recopilación sistemática de datos y la evaluación de diferentes indicadores: casos de síndrome gripal notificados semanalmente, mortalidad mensual por neumonía e influenza en mayores de 65 años y aislamiento del virus de la influenza.

### Ámbito y momento del estudio

El estudio se concentró en ocho estaciones en que se presentó la influenza

durante los años 1992 a 1999, en el departamento de La Capital. De acuerdo con los datos provistos por el Instituto Provincial de Estadísticas y Censo (IPEC) de dicha provincia, la población estimada durante ese período en el departamento de La Capital varió de 447 239 habitantes en 1992 a 477 170 en 1999.

### Vigilancia de la actividad vírica

Desde 1990 existe un sistema de vigilancia de la actividad vírica, del que se ocupan el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias "Dr. Emilio Coni" de Santa Fe (Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud (ANLIS) "Dr. Carlos G. Malbrán"), encargado de coordinar los centros de vigilancia y de identificar el virus de la influenza en las muestras procedentes de pacientes, y los laboratorios de referencia del Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas en Buenos Aires (ANLIS "Dr. Carlos G. Malbrán"), y del Instituto de Virología "Dr. José M. Vanella", en Córdoba, en los cuales se realizan el aislamiento y la caracterización de las cepas. La vigilancia de la actividad vírica se lleva a cabo mediante dos mecanismos. El primero se aplica en el consultorio externo de clínica médica de los hospitales y en los dispensarios de medicina general, los cuales proporcionan muestras de hisopados nasales y faríngeos y datos clínicos de los pacientes que acuden con síntomas de influenza. El consultorio hospitalario externo de clínica médica representa el 11% del total de los existentes y atiende el 7% de las consultas, mientras que el dispensario representa el 2% del total de los existentes y atiende el 2% de las consultas. Estos servicios asisten a personas de todas las edades. El segundo mecanismo consiste en obtener aspirados nasofaríngeos en niños menores de cinco años hospitalizados con un diagnóstico presuntivo de infección respiratoria aguda baja. Esta vigilancia se realiza en todos los hospitales y salas de pediatría del departamento de La Capital. Este úl-

timo mecanismo se mantuvo operativo durante todo el año, mientras que el primero funcionó durante las semanas epidemiológicas 20 y 45, período en el que habitualmente aumenta el número de consultas por enfermedades respiratorias.

Para comparar la proporción de aislamientos obtenidos en los períodos con y sin epidemia se utilizó la prueba de ji al cuadrado ( $\chi^2$ ).

### Fuentes de datos

En el departamento de La Capital todos los servicios de salud pública comunican semanalmente el número de casos de síndrome gripal al Departamento de Epidemiología del Ministerio de Salud y Medio Ambiente de la Provincia de Santa Fe. De acuerdo con las normas del Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica (SINAVE), es obligatorio notificar semanalmente los casos de influenza sospechada, de influenza confirmada y de influenza complicada. Dada la escasa especificidad clínica de esta enfermedad y la dificultad del diagnóstico de laboratorio, lo que realmente se notifica es el número de casos que presentan síndrome gripal.

Los datos de la mortalidad por neumonía e influenza en personas mayores de 65 años registrada desde 1991 a 1999 se obtuvieron de la Dirección General de Estadísticas del Ministerio de Salud y Medio Ambiente de la provincia de Santa Fe. Se identificaron por meses aquellos certificados de defunción en los cuales se mencionaba la neumonía o la influenza como causa de muerte, sin importar el orden en que aparecían en el certificado. Se consideraron todas las muertes por neumonía o influenza ocurridas en el departamento de La Capital. Dado que en el diseño del estudio no estaba previsto realizar una investigación acerca del lugar donde se produjeron los primeros casos de síndrome gripal, no es posible determinar si algunos de ellos se produjeron inicialmente fuera del área de estudio.

### El modelo

Los datos sobre la mortalidad durante los meses en que no hubo epidemia fueron estudiados mediante el análisis de series temporales basado en el modelo ARIMA propuesto por Box-Jenkins (17, 18), con el objetivo de estimar el número de muertes atribuibles a la neumonía y la influenza en ausencia de epidemia (muertes esperadas). Se utilizó el programa SSS1 (22, 23) (*Statistical Software for Public Health Surveillance* 1) creado por los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) de Atlanta, Georgia, EE. UU. Este modelo permite identificar períodos en los cuales el número de muertes excede el umbral epidémico (definido como todo lo que sobrepasa el límite superior del intervalo de confianza del 95% de las muertes esperadas). Cuando estos períodos coinciden con un aumento del número de casos de síndrome gripal notificados y con la constancia mediante pruebas de laboratorio de la circulación del virus de la influenza, se considera que hay una epidemia.

En este modelo, el número de muertes esperadas cada año se estima utilizando los datos de mortalidad de los períodos en que no hubo epidemia en años anteriores. Así, con el objeto de realizar futuras proyecciones, el número de muertes reales registradas en cada estación en que hay epidemia se reemplaza por el de las muertes esperadas que han sido proyectadas por el modelo.

### Exceso de mortalidad

La estimación del exceso de mortalidad atribuible a neumonía e influenza (17) en cada estación se realizó basándose en la diferencia entre el número de muertes esperadas y el número de muertes reales por ambas causas durante los meses en que se identificaron epidemias. Los límites superior e inferior del intervalo de confianza (8) del 95% de las muertes esperadas (obtenidas por medio del modelo) se utilizaron para calcular los límites superior

e inferior, respectivamente, del recorrido de incertidumbre del exceso de mortalidad estimado.

## Relación entre morbilidad y mortalidad

**Análisis de regresión.** Se realizó un análisis de regresión (21) con el propósito de definir la relación entre la mortalidad mensual por neumonía e influenza en sujetos mayores de 65 años y la morbilidad semanal por síndrome gripal en el departamento de La Capital durante el período 1992–1999.

**Intervalo.** Dado que, de acuerdo con la epidemiología de la influenza, los brotes epidémicos invernales registrados en el departamento de La Capital suelen ocurrir durante los meses de mayo, junio, julio y agosto, para nuestro análisis de regresión se escogieron los ocho primeros meses de cada año.

**Parámetros.** La mortalidad anual se definió simplemente como la suma del número de muertes producidas mensualmente durante los primeros ocho meses de cada año.

La morbilidad registrada semanalmente se expresó mediante tres medidas resumen, calculadas a partir del número de casos de influenza notificados durante las primeras 35 semanas (ocho primeros meses del año): i) su suma (es decir, la extensión de la actividad gripal), ii) su desviación estándar, iii) su máximo (es decir el número de casos de influenza notificados en el pico de la estación invernal, en este caso el número máximo de casos durante las primeras 35 semanas del año). El tipo y subtipo de influenza también se incluyeron en el análisis de regresión. Se distinguieron dos tipos, A y B, y dos subtipos A (H3N2) y A (H1N1). Estos cuatro parámetros (el tipo y subtipo de influenza, en combinación con una de las tres medidas resumen) se compararon entre sí con respecto a su poder para explicar la mortalidad total durante los primeros ocho meses de cada uno de los años del período de 1992–1999.

**Análisis de regresión.** Se dio por sentada la existencia de una relación logarítmico-lineal entre  $Y$ , la variable dependiente, y las variables independientes  $X_1$  y  $X_2$ .

El modelo usado fue:

$$\ln Y = A + B_1 X_1 + B_2 X_2 + U$$

siendo  $\ln Y$  el logaritmo natural de la mortalidad por influenza,  $A$  una constante, y  $B_1$  y  $B_2$  los coeficientes de regresión respecto de  $X_1$  y  $X_2$ .  $X_1$  es una de las tres medidas de la morbilidad por influenza;  $X_2$  representa uno de los tipos o subtipos de influenza predominantes durante la estación invernal de influenza y adopta un valor de 1 para el subtipo A (H3N2) y de 0 para el tipo B o el subtipo A (H1N1). La decisión de incorporar esta variable ficticia se basó en que su inclusión produciría un aumento en el coeficiente de correlación múltiple ( $R^2$ ) y, por tanto, predicciones más exactas. Además, como otro factor de la variabilidad de  $Y$ , se dio por sentada la existencia de un componente aleatorio distribuido normalmente, que en la ecuación está representado por el término  $U$ .

El análisis de los residuales indicó que era preferible utilizar como variable el logaritmo de la mortalidad, en vez de la mortalidad en sí misma.

## Resultados

**Morbilidad.** Entre 1992 y 1999, el aumento del número de notificaciones de casos de influenza cada invierno se inició en la semana epidemiológica 22 y no finalizó hasta la semana 33. Además, al final del invierno de 1997 y el de 1999 se produjeron infecciones por virus de la influenza antigénicamente distintos de los que habían circulado durante el resto de la estación: H3N2 similar a A/Sydney/05/97 se detectó a partir de la semana 38 de 1997 y H1N1 similar a A/Bayer/07/95 se detectó a partir de la semana 40 de 1999. Esta circunstancia permitió saber de antemano qué virus circularía durante la siguiente estación invernal.

**Exceso de mortalidad atribuible a la neumonía y la influenza.** En el cuadro 1 se muestra la gravedad relativa de las epidemias de influenza estimada a partir del exceso de muertes por neumonía e influenza (en presencia del virus circulante).

Las estaciones en las cuales se detectó un exceso de mortalidad por neumonía e influenza (invierno de 1993, 1995 y 1999 y primavera de 1997) se caracterizaron por el predominio de la cepa H3N2 del virus de la influenza A. Este patrón de exceso de muertes es típico de esta cepa vírica. Sin embargo, en 1996 y 1998, años en los que también circuló de forma predominante en el área de estudio la cepa H3N2, aunque con ciertas variaciones antigénicas con respecto a las cepas que circularon en los inviernos de años anteriores, no se produjo ningún exceso de mortalidad (cuadro 1). En el desarrollo de una epidemia de influenza, no solo la aparición de antígenos nuevos y la existencia de inmunidad en la población, sino también otros factores (24, 25), como la temperatura, la contaminación ambiental y la humedad relativa, podrían influir sobre la actividad del virus de la influenza y por ende sobre la mortalidad. Ello explicaría en parte el comportamiento del virus de la influenza A (H3N2) durante estas estaciones.

En el invierno de 1997 se produjo un fenómeno interesante: aunque se registró el mayor número de notificaciones de casos de influenza de todo el período estudiado (figura 1), no se detectó ningún exceso de mortalidad (figura 2, cuadro 1) porque la enfermedad fue causada por cepas del virus de la influenza de tipo B, que raramente se aíslan en personas de edad avanzada.

En los inviernos de 1992 y 1994, al igual que en los de 1996, 1997 y 1998, tampoco se produjo un exceso de mortalidad. Además, en esos dos años nuestro sistema de vigilancia no pudo detectar la circulación de virus de la influenza. Las cepas virales predominantes que se indican en el cuadro 1 corresponden a las identificadas en la ciudad de Buenos Aires, las cuales coincidieron con las que circularon en

**CUADRO 1. Estimación del exceso de mortalidad por neumonía e influenza: La Capital, provincia de Santa Fe, Argentina, 1992–1999**

| Estación | Cepa vírica predominante             | Exceso de mortalidad por neumonía e influenza (recorrido) <sup>a</sup> (No.) |
|----------|--------------------------------------|--|
| 1992     | A/Taiwan/1/86(H1N1) <sup>b</sup>     | 0  |
| 1993     | A/Beijing/32/92(H3N2)                | 26 (7–32)  |
| 1994     | A/Guangdong/25/93(H3N2) <sup>b</sup> | 0  |
| 1995     | A/Johanesburg/33/94(H3N2)            | 90 (39–113)  |
| 1996     | A/Wuhan/359/95(H3N2)                 | 0  |
| 1997     | B/Beijing/184/93 <sup>c</sup>        | 0  |
|          | A/Sydney/05/97(H3N2) <sup>d</sup>    | 11 (2–15)  |
| 1998     | A/Sydney/05/97(H3N2)                 | 0  |
| 1999     | A/Sydney/05/97 (H3N2) <sup>e</sup>   | 69 ( 52–78)  |
|          | A/Bayer/07/95 (H1N1) <sup>f</sup>    | 0  |

<sup>a</sup> El recorrido de incertidumbre del exceso de mortalidad se calculó teniendo en cuenta los límites de confianza superior e inferior del número de muertes esperadas.

<sup>b</sup> Nuestro sistema de vigilancia no detectó circulación vírica en el departamento de La Capital. Se indican las cepas aisladas en la ciudad de Buenos Aires, Argentina.

<sup>c</sup> Aislada en las semanas 22 a 30 (invierno).

<sup>d</sup> Aislada en las semanas 38 a 41 (primavera).

<sup>e</sup> Aislada en las semanas 25 a 32 (invierno).

<sup>f</sup> Aislada en las semanas 40 a 45 (primavera).

nuestra área de estudio a lo largo de todo el período estudiado.

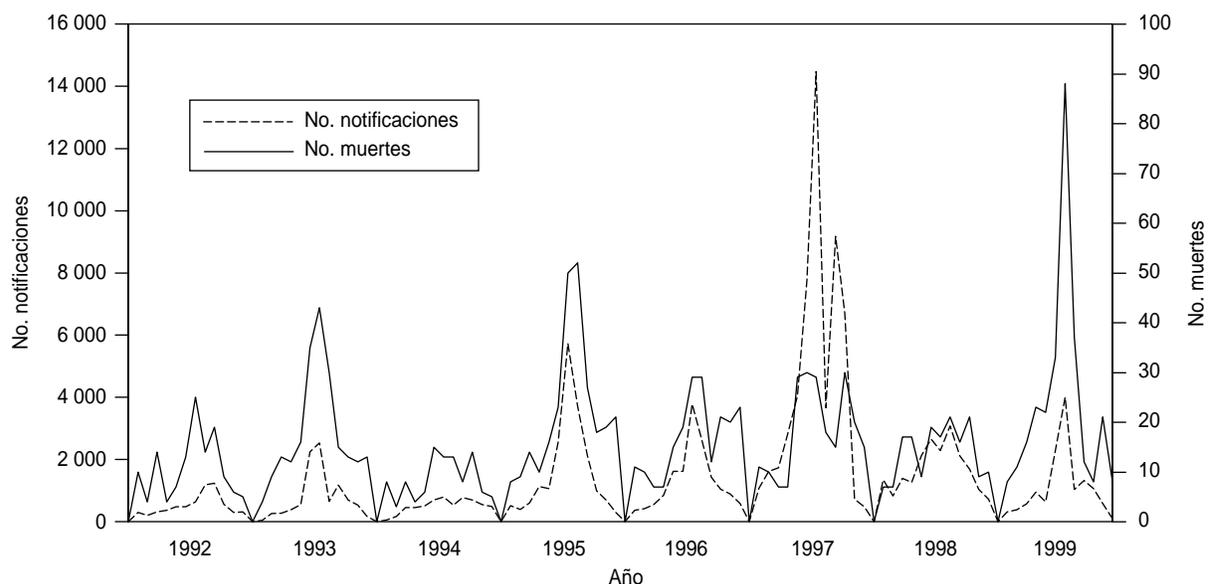
En 1992 circuló la cepa H1N1 del virus de la influenza A. Debido a que las cepas H1N1, que reaparecieron a partir de 1977, son muy similares a las cepas que circularon entre 1947 y 1957,

la mayoría de las personas que nacieron antes de 1957 tienen inmunidad contra esta cepa. Por ello, las epidemias causadas por la cepa H1N1 a partir de 1977 no han afectado gravemente a las personas de edad avanzada y se han acompañado de una baja

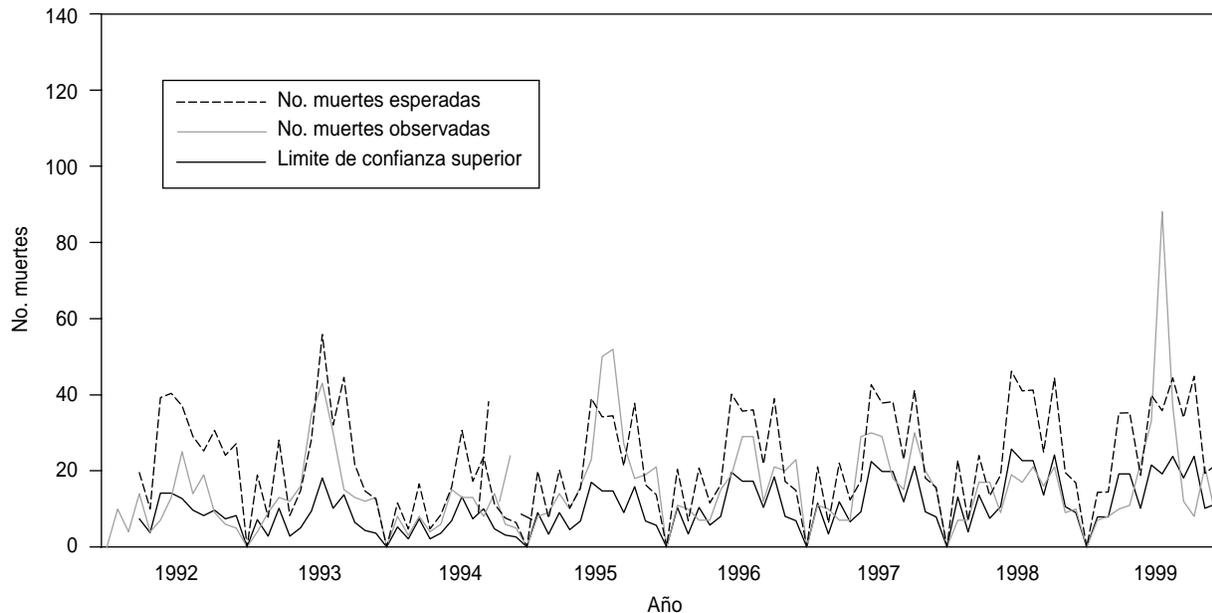
mortalidad, si se tiene en cuenta que aproximadamente 90% de las muertes relacionadas con la influenza se producen en personas mayores de 65 años. Como se ha mencionado anteriormente, en la estación de 1994 no se registró un exceso de muertes a pesar de haberse detectado la circulación del virus de la influenza de tipo A (H3N2), quizá debido a los mismos factores que se han descrito para 1996 y 1998.

Durante las estaciones en que hubo epidemias de influenza, la tasa de mortalidad máxima por esta causa se registró casi cuando se alcanzó el número máximo de notificaciones de casos de la enfermedad (figuras 1 y 2). Además, cuando fue máximo el número de notificaciones durante todas las estaciones en que se evidenció un exceso de mortalidad, el porcentaje de recuperación de virus de la influenza en las muestras de hisopados nasofaríngeos obtenidas de niños hospitalizados con insuficiencia respiratoria aguda (8,5%) fue significativamente mayor que el encontrado en las estaciones en que no hubo epidemia (3,8%,  $\chi^2$ ,  $P < 0,005$ ). En las muestras de hisopados nasales y faríngeos obtenidas de adultos que acudieron a las consultas de los centros de

**FIGURA 1. Notificaciones mensuales de los casos de influenza y muertes mensuales por neumonía e influenza en personas mayores de 65 años. La Capital, Santa Fe, Argentina, 1992–1999**



**FIGURA 2. Mortalidad mensual por neumonía e influenza en personas mayores de 65 años. Se presenta el número de muertes observadas y el de muertes esperadas atribuibles a neumonía e influenza, determinado por el método ARIMA El número de muertes esperadas está representado por el límite superior del intervalo de confianza de 95%. La Capital, Santa Fe, Argentina, 1992–1999**



vigilancia, el porcentaje de recuperación de virus en las estaciones en que hubo epidemias (10%) también resultó mayor que en aquellas en que no las hubo (6%), aunque esta diferencia no fue significativa ( $\chi^2, P > 0,05$ ).

**Relación entre morbilidad y mortalidad.** Mediante el análisis de regresión intentamos explicar la relación entre la mortalidad mensual y la morbilidad semanal por influenza observadas durante la estación invernal. El cuadro 2 muestra los resultados del análisis de regresión, en el que se utilizó una de las tres medidas resumen de morbilidad (suma del número de casos de influenza, desviación estándar y máximo número de notificaciones semanales en el pico estacional), junto con el tipo y subtipo de influenza predominante en la estación.

Sorprendentemente, la extensión de la influenza (es decir, la suma de las notificaciones de casos de influenza) es el parámetro que menos permite predecir la mortalidad ( $R^2 = 0,66$ ). Cuando se usa el número máximo de casos semanales notificados durante el invierno,  $R^2$  se incrementa a 0,83, convir-

tiéndose en el parámetro que mejor explica la relación entre morbilidad y mortalidad por influenza durante esa estación.

En la figura 3 se examina la relación entre el número de muertes por influenza durante los ocho primeros meses de cada año en personas mayo-

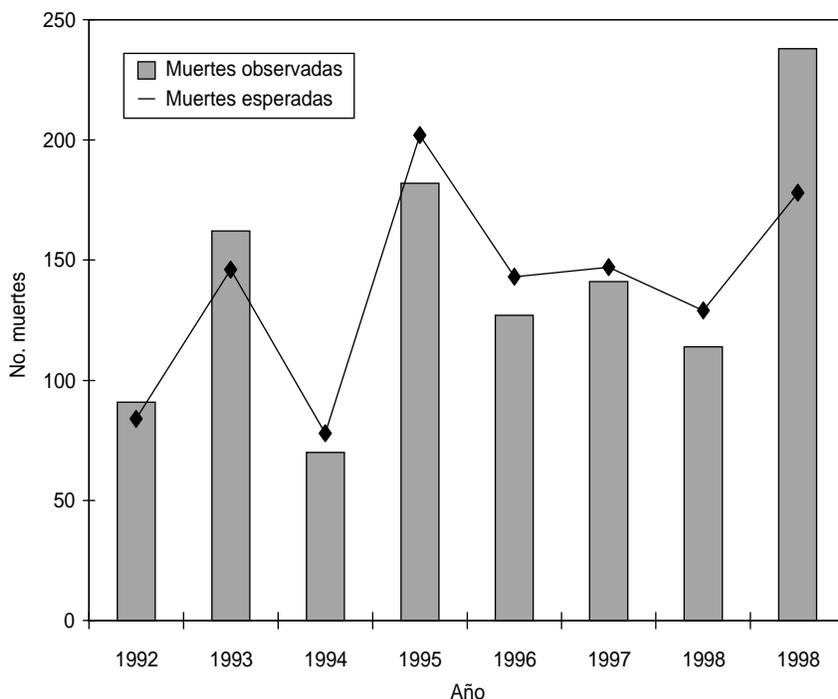
res de 65 años y el número de muertes esperado, utilizando el máximo número de casos semanales notificado en el invierno como variable explicativa. En general, las predicciones para todas las estaciones parecen haber sido correctas. En 1999, una cepa de virus de la influenza similar a A/Sydney/05/

**CUADRO 2. Resultados de los tres análisis de regresión utilizados para explicar el logaritmo de la mortalidad total por influenza y neumonía en personas mayores de 65 años, empleando como variables explicativas la cepa de virus de la influenza predominante en la estación y una de las tres medidas resumen de la morbilidad obtenidas durante las primeras 35 semanas de cada año (suma total de los casos semanales de enfermedad, desviación estándar y número máximo de casos semanales). La Capital, Santa Fe, Argentina, 1992–1999**

| Variable explicativa                       | $R^2$ | Constante (intersección) | B (pendiente) | P     |
|--|-------|--------------------------|---------------|-------|
| Número máximo de casos semanales ( $X_1$ ) | 0,83  | 4,28                     | 0,00023       | 0,011 |
| Cepa ( $X_2$ )                             |       |                          | 0,46          | 0,008 |
| Desviación estándar ( $X_1$ )              | 0,76  | 4,34                     | 0,00084       | 0,018 |
| Cepa ( $X_2$ )                             |       |                          | 0,47          | 0,022 |
| Suma de casos de la enfermedad ( $X_1$ )   | 0,66  | 4,36                     | 0,000022      | 0,048 |
| Cepa ( $X_2$ )                             |       |                          | 0,45          | 0,046 |

$R^2$  corresponde al coeficiente de correlación múltiple, que es igual a la proporción de la variabilidad de la mortalidad por neumonía e influenza explicada mediante una relación logarítmico-lineal por una de las medidas resumen.

**FIGURA 3. Número de muertes por influenza durante los ocho primeros meses de cada año en personas mayores de 65 años, y número de muertes pronosticadas utilizando el número máximo de casos semanales notificados en el invierno como variable explicativa. La Capital, Santa Fe, Argentina, 1992–1999**



97 (H3N2) causó una alta mortalidad, mayor que la pronosticada según el modelo.

## DISCUSIÓN

En este trabajo hemos aplicado el modelo ARIMA a los datos de mortalidad mensual por neumonía e influenza en personas mayores de 65 años, con el objeto de describir el efecto que tuvieron las epidemias de influenza sobre la mortalidad durante los ocho años comprendidos en el período de 1992–1999 en La Capital.

El análisis de los datos de mortalidad y los modelos estadísticos representan herramientas epidemiológicas muy útiles para cuantificar el efecto de las epidemias causadas por el virus de la influenza. Sin embargo, este tipo de análisis presenta ciertas limitaciones; la causa de muerte (4) normalmente no está confirmada mediante pruebas diagnósticas de laboratorio,

por lo cual la decisión de clasificar la causa de muerte como neumonía o influenza es subjetiva. Otro de los inconvenientes radica en el hecho de que, una vez que se anuncia que hay casos de influenza, suele haber una mayor tendencia a declarar como causas de muerte la neumonía y la influenza. También se produce el fenómeno contrario: cuando hay menos casos de influenza, suele disminuir la tendencia a atribuir las muertes a esta enfermedad o a la neumonía.

Se ha argumentado, además, que la mortalidad por todas las causas (9) podría ser un mejor indicador del efecto de las epidemias de influenza que la mortalidad por influenza y neumonía, dado que aquella suele afectar a personas que presentan un problema de salud subyacente que frecuentemente se señala en el certificado de defunción como primera causa de muerte. Para tratar de contrarrestar esta deficiencia del registro de las muertes por influenza, en este estudio se abarcaron

todos los certificados de defunción donde figurara la neumonía o la influenza como causa de muerte, independientemente del orden en que aparecieran mencionadas. Por otro lado, en nuestro análisis estudiamos el efecto de la influenza sobre la mortalidad de las personas mayores de 65 años (26), basándonos en los resultados de estudios en que se ha demostrado que la mayoría de las muertes asociadas a la influenza se producen en personas mayores de 60 ó 65 años. Según Kendal et al. (4), por ejemplo, 80 a 90% de las muertes asociadas con la neumonía o la influenza ocurrieron en ese grupo de edad, y Glezen (9), estimando la tasa de mortalidad específica por edad, observó que la tasa máxima correspondía a las personas mayores de 65 años.

Por otro lado, las definiciones del exceso de mortalidad habitualmente empleadas para realizar los análisis de mortalidad presentan ciertas deficiencias; por ejemplo, el comienzo y fin de una epidemia no se puede calcular por métodos analíticos matemáticos, sino evaluando todos los indicadores de que hay una propagación de la influenza, tales como los casos notificados, datos de laboratorio y registros de ausentismo escolar y laboral. Tal como hemos mencionado anteriormente, Glezen et al. (9) demostraron, en Estados Unidos, que los datos de morbilidad necesarios para confirmar la presencia de actividad epidémica adolecen de ciertos fallos debido a que hay un período bastante extenso en que se traslapan la influenza y otras enfermedades que podrían confundirse con ella, lo cual incrementaría el número de casos de influenza notificados y podría llevar a la identificación de una epidemia inexistente.

En todas las estaciones en que se demostró un exceso de mortalidad, la proporción de aislamientos del virus de la influenza durante el pico de las notificaciones, tanto en las muestras obtenidas de niños hospitalizados como en las procedentes de adultos atendidos en los centros de vigilancia, resultó mayor que la encontrada en las estaciones en que no hubo epidemias (8,5% frente a 3,8% en las muestras de

niños; 10% frente a 6% en las muestras de adultos, respectivamente). Estos porcentajes de identificación podrían representar una mínima parte de los casos de influenza que requieren atención médica. Existen algunas razones que hacen sospechar que este porcentaje de infección en la población estudiada podría ser en realidad mayor: únicamente se analiza una muestra por paciente y el uso de varios cultivos podría aumentar la recuperación viral. Además, muchos pacientes solo se presentan tardíamente en el curso de la enfermedad aguda, ya sea porque los síntomas no desaparecen o porque se presentan complicaciones. En esta etapa avanzada de la enfermedad el virus no siempre se detecta en las secreciones respiratorias. Durante el invierno de 1997, cuando la cepa circulante fue la de la influenza tipo B, la proporción de aislamientos del virus en niños menores de 5 años hospitalizados por insuficiencia respiratoria aguda fue de solo el 3%, porcentaje que coincide con la baja gravedad asociada a este virus, que es causa de hospitalización en muy pocos casos.

Las estaciones en las que se detectó un exceso de muertes (inviernos de 1993, 1995 y 1999 y primavera de 1997) estuvieron asociadas a la presencia de cepas víricas A (H3N2). Sin embargo, durante las estaciones invernales de 1994, 1996 y 1998, que también estuvieron asociadas predominantemente a variaciones antigénicas de las cepas A (H3N2) circulantes en las estaciones invernales de años precedentes, la morbilidad máxima no fue elevada y no se produjo ningún exceso de mortalidad. Es sorprendente, por otro lado, que la circulación de virus similares a A/Sydney/05/97 causara una mortalidad importante en 1999, a pesar de haber circulado durante 1998. Tal como se ha mencionado anteriormente, la variabilidad de la morbilidad por influenza y de la mortalidad observadas en estas estaciones podría explicarse en parte por el efecto de factores como la temperatura, la contaminación ambiental y la humedad relativa, que no han sido considerados en el presente estudio. Debe subrayarse, sin embargo, que además de la cono-

cida asociación entre las epidemias de influenza y el clima frío o la contaminación ambiental, no se ha encontrado por el momento una explicación completa de los factores que determinan la aparición de una epidemia (27).

Las estaciones invernales de 1992 y 1997, en las que tampoco se registró un exceso de muertes, estuvieron relacionadas con la circulación de cepas de virus de los tipos A (H1N1) y B, los cuales, tal como se ha descrito en el apartado de "Resultados", suelen asociarse con una baja mortalidad.

Una desventaja de utilizar la mortalidad para pronosticar la intensidad de una epidemia es el retraso en la disponibilidad de los datos (28), que no permitiría dar a las autoridades sanitarias una alerta temprana para que incrementen sus esfuerzos por reducir la mortalidad. Con el objeto de identificar indicadores *proxy* que pudieran usarse en lugar de la mortalidad, en este trabajo se estudió la relación entre esta última y un parámetro que puede obtenerse más tempranamente en la estación de invierno: la morbilidad semanal. Para ello se realizó un análisis de regresión a fin de definir la relación entre el número de defunciones mensuales por neumonía e influenza en mayores de 65 años y la morbilidad semanal por STI en el departamento de La Capital durante el período 1992-1999.

Debido a que para este análisis la mortalidad se definió como la suma total del número de muertes distribuidas mensualmente en un período determinado, en aquellos años en que hubo dos brotes epidémicos (en invierno y primavera) la mortalidad usada como parámetro se obtendría de la suma de dos picos de mortalidad ocasionados por la circulación de dos cepas virales distintas, lo cual distorsionaría el modelo y llevaría a predicciones inexactas. Por este motivo no fue posible incluir en el modelo la información de morbilidad y mortalidad del año antero. Además, de acuerdo con la epidemiología de la influenza, los brotes epidémicos invernales registrados en el departamento de La Capital suelen ocurrir durante los meses de mayo, junio, julio y agosto. Por consiguiente, para nuestro análisis de regre-

sión se escogieron los ocho primeros meses de cada año.

No se incluyó el mes de septiembre, que es también parte de la estación invernal, debido a que durante el brote de la primavera de 1997 el pico de la mortalidad ocurrió en octubre y noviembre, de tal manera que la inclusión de la carga de morbilidad y mortalidad en ese período podría representar en cierta medida el efecto de la circulación del virus que causó el brote primaveral. Como se evidencia en el cuadro 1, los primeros aislamientos virales del brote de primavera de 1997 se produjeron en la semana 38, es decir, a fines de septiembre.

Se observó que el número máximo de casos de influenza notificados semanalmente es el mejor parámetro para predecir el efecto de la influenza sobre la tasa de mortalidad (después de su transformación logarítmica) durante la estación invernal.

Para realizar este trabajo, los datos sobre mortalidad y morbilidad se recogieron por mes y semana, respectivamente. Resulta muy difícil combinar los calendarios semanales con los calendarios mensuales. Dado que para realizar nuestro análisis de regresión se tomaron en consideración los ocho primeros meses de cada año, para estudiar la morbilidad fue necesario seleccionar las primeras 35 semanas (incluyendo en algunos años hasta 4 días de septiembre), lo que hizo que no siempre hubiera una coincidencia exacta entre el lapso de la mortalidad (8 meses) y el de la morbilidad. A diferencia de la variable máxima (es decir, el número máximo de casos semanales notificados en la estación de invierno), el cálculo de las otras dos medidas resumen de la morbilidad (desviación estándar y suma de los casos de enfermedad) varía de acuerdo con el número de semanas que se tomen en consideración, lo que podría explicar, al menos en parte, el hecho de que resultaran menos fiables como factores de predicción de la mortalidad. Esperamos que en un futuro se pueda registrar la mortalidad semanalmente.

En general, las cifras mensuales máximas de mortalidad y morbilidad se produjeron al mismo tiempo (figura 1). En primera instancia parece evi-

dente que la morbilidad no se puede utilizar para predecir la mortalidad debido a la similitud de las curvas de distribución mensual de la morbilidad y mortalidad. A partir del valor máximo de la morbilidad semanal es posible calcular el efecto mínimo sobre la mortalidad. Por ejemplo, si durante la semana 26 la morbilidad es de 1 900 casos, la mortalidad, calculada según la fórmula descrita, sería de 177 casos; si en la semana 27 la morbilidad bajara a 900, la mortalidad seguiría siendo de 177, porque se utiliza el valor máximo como variable explicativa. Pero si en la semana 28 la morbilidad subiera a 2 500 casos, la influencia sobre la mortalidad sería de 204. Es decir, que es posible calcular la mortalidad epidémica mínima y, partiendo de este dato, se infiere que la mortalidad solo podrá ser mayor. De este modo, las autoridades sanitarias podrían fijar un nivel (por ejemplo, el nivel de mortalidad esperado de acuerdo con el modelo ARIMA) por encima del cual deberían incrementar sus esfuerzos para reducir la mortalidad.

Aun cuando, en general, las predicciones obtenidas con el modelo fueron buenas, el valor de la mortalidad predicho mediante él superó el de la mortalidad esperada según el modelo ARIMA solo en aquellas estaciones de invierno durante el período de estudio en las que los excesos de la mortalidad fueron más importantes (1995 y 1999) (cuadro 1). Por otro lado, el hecho de que en el transcurso de las epidemias las notificaciones de casos semanales se mantuvieran elevadas durante algunas semanas permitió estimar, usando el modelo de regresión, una mortalidad mayor de la esperada, ya sea durante la última semana epidemiológica del mes previo al mes en que se produjo la mortalidad máxima en 1999 o durante la primera semana correspondiente a los dos meses en que se produjeron excesos de muerte en 1995. Así, para los años 1995 y 1999, a pesar de la coincidencia de los picos mensuales de morbilidad y mortalidad y dado que el nivel de notificaciones semanales se mantuvo elevado durante algunas semanas, el modelo

(utilizando datos de morbilidad semanal) habría sido capaz de alertar precozmente a las autoridades sanitarias de la ocurrencia de un exceso de muertes.

Durante 1999, la mortalidad fue mayor que la pronosticada. Factores ambientales, como la temperatura y la humedad, que han sido descritos como factores que influyen sobre la morbilidad y mortalidad causadas por las distintas cepas del virus de la influenza, podrían explicar, al menos parcialmente, este exceso de mortalidad. Por otro lado, Sprenger et al. (21) postularon que cuando la influenza muestra mucha actividad en un período corto, el número total de casos de influenza notificados puede ser menor que el verdadero, ya que si un miembro de la familia tiene influenza y consulta al médico por ella, es probable que otro(s) miembro(s) que presenten casi simultáneamente los mismos síntomas no acudan en busca de atención médica y, por lo tanto, esos casos quedarían excluidos de las notificaciones de casos de influenza.

Las tasas de mortalidad por influenza pueden bajar debido a una disminución de la incidencia de casos o a la administración de un tratamiento eficaz. Así, Glezen et al. (9) describieron que en EE. UU., entre 1970 y 1977, las tasas brutas de mortalidad por neumonía, bronquitis aguda e influenza se redujeron de 32,6 a 25 por 100 000 habitantes, mientras que la incidencia de estas afecciones permaneció prácticamente inalterada (4,4 por 100 habitantes en 1970 y 4,3 por 100 habitantes en 1977), fenómeno atribuido por los autores a una mejora de los tratamientos específicos. Se sabe que después de la administración de la vacuna contra la influenza las personas de edad avanzada que sufren de ciertas enfermedades crónicas pueden desarrollar una respuesta inmunitaria más pobre que los adultos jóvenes y, por lo tanto, pueden seguir siendo susceptibles a infecciones de las vías respiratorias (29–31). Sin embargo, en dichas personas la vacuna puede resultar eficaz, previniendo la aparición de complicaciones secundarias y redu-

ciendo el riesgo de hospitalización y muerte (32–34). Se ha comprobado en residencias de ancianos que la vacuna previene de 50 a 60% de las hospitalizaciones y 80% de las defunciones, aun cuando su eficacia para prevenir la enfermedad es solo de 30 a 40% (35, 36). Por otro lado, la administración de los antibióticos apropiados, o de corticosteroides en los casos con mala evolución clínica a pesar de la administración de antibióticos, es una medida útil para curar a los pacientes con neumonía grave secundaria a una influenza (37, 38). Por lo tanto, debido a la variabilidad en el tratamiento ofrecido por los servicios de salud (cobertura de la vacunación, disponibilidad de antibióticos y corticosteroides, etc.), que puede modificar la relación entre el número de casos de enfermedad y de muertes, y puesto que los modelos que hemos desarrollado no tienen en cuenta factores como los recientemente descritos, la sensibilidad y especificidad de estos modelos como factores de predicción de la mortalidad pueden verse afectadas por la variación de los factores mencionados.

En este trabajo, realizado en el departamento de La Capital con datos del período de 1992–1999, se pone de manifiesto que el número máximo de casos de influenza notificados semanalmente durante la estación de invierno es un factor que permite pronosticar el efecto verdadero que tendrá una epidemia de influenza sobre la mortalidad. En la actualidad, los datos de morbilidad están disponibles como máximo 15 días después de haber sido recogidos, y la prontitud y eficacia del sistema podrían mejorarse si este contase con una base de datos computadorizada. En este sentido hay planes gubernamentales para establecer una red informática para la captura y transferencia de la información relativa a la vigilancia sanitaria. Su implementación permitiría disponer precozmente de datos con el fin de proporcionar a la comunidad una alerta temprana que permita incrementar la administración de medidas profilácticas —especialmente en pa-

cientes en alto riesgo— o terapéuticas con medicamentos antiviricos para prevenir el exceso de mortalidad.

**Agradecimientos.** Los autores agradecen al Departamento de Epidemiología

(Dirección de Promoción y Protección de la Salud, Ministerio de Salud y Medio Ambiente de la Provincia de Santa Fe) y a la Dirección General de Estadísticas (Dirección Provincial de Planificación, Control de

Gestión y Estadísticas, Ministerio de Salud y Medio Ambiente de la Provincia de Santa Fe) su colaboración en la obtención de las fuentes de datos empleadas en este trabajo.

## REFERENCIAS

- Murphy BR, Webster RG. Orthomyxoviruses. En: Fields BN, Knipe DM, Howley PM, Griffin DE, Lamb RA, Martín MA, Roizman B, eds. *Fields virology*. 3rd edition. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1996. Pp. 1397–1445.
- Nicholson KG. Clinical features of influenza. *Semin Respir Infect* 1992;7:26–37.
- Douglas RG Jr. Influenza in man. En: Kilbourne ED, ed. *Influenza viruses and influenza*. New York: Academic Press, Inc.; 1975. Pp. 395–418.
- Lui KJ, Kendal A. Impact of influenza epidemics on mortality in the United States from October 1972 to May 1985. *Am J Public Health* 1987;77(6):712–716.
- Fleming DM. The contribution of influenza to combined acute respiratory infections, hospital admissions, and deaths in winter. *Commun Dis Public Health* 2000;3(1):32–38.
- Brammer TL, Izurieta HS, Fukuda K, Schmeltz LM, Regnery HL, Hall HE, et al. Surveillance for influenza—United States, 1994–95, 1995–96, and 1996–97 seasons. *MMWR CDC Surveill Summ* 2000;49(3):13–28.
- Simonsen L, Fukuda K, Schonberger LB, Cox NJ. The impact of influenza epidemics on hospitalizations. *J Infect Dis* 2000;181(3):831–837.
- Simonsen L, Clarke MJ, Williamson D, Stroup DF, Arden NH, Schonberger LB. The impact of influenza epidemics on mortality: introducing a severity index. *Am J Public Health* 1997; 87(12):1944–1950.
- Glezen PW. Serious morbidity and mortality associated with influenza epidemics. *Epidemiol Rev* 1982;4:25–44.
- Noble GR. Epidemiological and clinical aspects of influenza. En: Beare AS, ed. *Basic and applied influenza research*. Boca Raton, Fla.: CRC Press; 1982. Pp. 11–50.
- Choi K, Thacker SB. Mortality during influenza epidemics in the United States, 1967–1978. *Am J Public Health* 1982;72(11): 1280–1283.
- Clifford RE, Smith JW, Tillett HE, Wherry PJ. Excess mortality associated with influenza in England and Wales. *Int J Epidemiol* 1977;6(2): 115–128.
- Choi K, Thacker EB. Improved accuracy and specificity of forecasting deaths attributed to pneumonia and influenza. *J Infect Dis* 1981; 144(6):606–608.
- Monto AS. Influenza: quantifying morbidity and mortality. *Am J Med* 1987;82(6):20–25.
- Clifford RE, Smith JW, Tillett HE. Excess morbidity and mortality associated with influenza in England and Wales. *Lancet* 1980;12:793–795.
- Langmuir AD, Farr W: Founder of modern concepts of surveillance. *Int J Epidemiol* 1976; 5:13–18.
- Choi K, Thacker SB. An evaluation of influenza mortality surveillance, 1962–1979. Time series forecasts of expected pneumonia and influenza deaths. *Am J Epidemiol* 1981; 113(3):215–226.
- Choi K, Thacker SB. An evaluation of influenza mortality surveillance, 1962–1979. Percentage of pneumonia and influenza deaths as an indicator of influenza activity. *Am J Epidemiol* 1981;113(3):227–235.
- Tillett HE, Spencer I. Influenza surveillance in England and Wales using routine statistics. *J Hyg Cambridge* 1982;89:83–94.
- Clifford RE, Smith JW, Tillett HE, Wherry PJ. Excess mortality associated with influenza in England and Wales. *Int J Epidemiol* 1977;6: 115–128.
- Sprenger MJW, Mulder P, Beyer W, Masurel N. Influenza: Relation of mortality to morbidity parameters—Netherlands, 1970–1989. *Int J Epidemiol* 1991;20(4):1118–1124.
- Allard R. Use of time-series analysis in infectious disease surveillance. *Bull World Health Organ* 1998;76(4):327–333.
- Dominguez A, Muñoz P, Martínez A, Orcau A. Monitoring mortality as an indicator of influenza in Catalonia, Spain. *J Epidemiol Community Health* 1996;50:293–298.
- Kunst AE, Looman CW, Mackenbach JP. Outdoor air temperature and mortality in The Netherlands: a time-series analysis. *Am J Epidemiol* 1993;137(3):331–341.
- Romieu I, Lugo MC, Velasco SR, Sanchez S, Meneses F, Hernandez M. Air pollution and school absenteeism among children in Mexico City. *Am J Epidemiol* 1992;136(12):1524–1531.
- Sprenger MJ, Mulder PG, Beyer WE, Van Strik R, Masurel N. Impact of influenza on mortality in relation to age and underlying disease, 1967–1989. *Int J Epidemiol* 1993;22(2):334–340.
- Centers for Disease Control and Prevention. Update: influenza activity—United States, 1999–2000 season. *MMWR* 2000;49(9):173–177.
- Glezen WP, Payne AA, Snyder DN, Downs TD. Mortality and influenza. *J Infect Dis* 1982; 146(3):313–321.
- Blumberg EA, Albano C, Pruett T, Isaacs R, Fitzpatrick J, Bergin J. Immunogenicity of influenza virus vaccine in solid organ transplant recipients. *Clin Infect Dis* 1996;22:295–302.
- Dorrell L, Hassan I, Marshall S, Chakraverty P, Ong E. Clinical and serological responses to an inactivated influenza vaccine in adults with HIV infection, diabetes, obstructive airways disease, elderly adults and healthy volunteers. *Int J STD SIDA* 1997;8:776–779.
- McElhaney JE, Beattie BL, Devine R, Grynoch R, Toth EI, Bleackley RC. Age-related decline in interleukin 2 production in response to influenza vaccine. *J Am Geriatr Soc* 1990;38: 652–658.
- Patriarca PA, Weber JA, Parker RA, Orenstein WA, Hall WN, Kendal AP. Risk factors for outbreaks of influenza in nursing homes: a case-control study. *Am J Epidemiol* 1986;124: 114–119.
- Gross PA, Hermogenes AW, Sacks Hs, Lau J, Levandowski RA. Efficacy of influenza vaccine in elderly persons: a meta-analysis and review of literature. *Ann Intern Med* 1995;123: 518–527.
- Mullooly JP, Bennett MD, Hornbrook MC, Barker WH, Williams WW, Patriarca PA. Influenza vaccination programs for elderly persons: cost-effectiveness in a health maintenance organization. *Ann Intern Med* 1994;121: 947–952.
- Patriarca PA, Weber JA, Parker RA, Hall WN, Kendal AP, Bregman DJ. Efficacy of influenza vaccine in nursing homes: reduction in illness and complications during an influenza A (H3N2) epidemic. *JAMA* 1985;253:1136–1139.
- Arden NH, Patriarca PA, Kendal AP. Experiences in the use and efficacy of inactivated influenza vaccine in nursing homes. En: Kendal AP, Patriarca PA, eds. *Options for the control of influenza*. New York: Alan R Liss, Inc.; 1986. Pp. 155–168.
- Kawayama T, Fuyiki R, Rikimaru T, Oizumi K. Clinical study of severe influenza virus pneumonia that caused acute respiratory failure. *Kurume Med J* 2001;48(4):273–279.
- Nagatake T. Comparative features of pneumonia associated with influenza. *Nippon Rinsho* 1997;55(10):2687–2692.

Manuscrito recibido el 17 de octubre de 2001. Aceptado para publicación, tras revisión, el 24 de abril de 2002.

---

**Effect of influenza epidemics on mortality in Santa Fe, Argentina, during 1992–1999**

**ABSTRACT**

**Objectives.** To define the effect of influenza epidemics on mortality and to establish the best criterion for predicting mortality so as to provide a method for advance warning of the severity of an influenza epidemic.

**Methods.** The study was carried out in La Capital, a department in Santa Fe province, Argentina, during 1992–1999. In order to fulfill the first objective, a retrospective analysis was performed with mortality data for pneumonia and influenza in persons over 65 years of age, using the auto-regressive integrated moving averages (ARIMA). The latter were used to determine the excess mortality attributable to influenza epidemics.

In order to attain the second objective, a regression analysis was performed so as to study the correlation between weekly morbidity from influenza and monthly mortality from pneumonia or influenza in persons over 65. Morbidity was expressed in terms of three summary measures which were derived from the number of cases of influenza that were reported during the first 35 weeks of the year: the sum total of all cases reported weekly, their standard deviation, and the maximum number of cases in any given week. We included in the analysis the type and subtype of influenza. These four parameters (type and subtype of influenza, along with one of the three summary measures) were compared among themselves in terms of their ability to explain the mortality observed during the first eight months of the year.

**Results.** Epidemics occurred during the winters of 1993, 1995, and 1999 and in the spring of 1997. During those seasons, excess deaths were observed in connection with the circulation of a predominant strain of influenza virus, type A (H3N2). There were no epidemics in the winter months of 1994, 1996, and 1998, despite the circulation of this viral strain. During the winters in which influenza virus strains A (H1N1) and B were in circulation (1992 and 1997, respectively)—both are associated with low mortality figures—no excess deaths were detected.

**Conclusions.** The number of weekly cases of influenza reported during the peak of the winter season is the best criterion for predicting how much excess mortality can be attributed to the epidemic.

---

**International Course in Applied Epidemiology**

*Dates:* 30 September–25 October 2002

*Location:* Rollins School of Public Health of Emory University  
Atlanta, Georgia, United States of America

Emory University's Rollins School of Public Health and the Centers for Disease Control and Prevention of the United States of America are cosponsoring a four-week course entitled "International Course in Applied Epidemiology." The training program is directed at public health professionals from outside the United States.

The course will include presentations and discussions of epidemiologic principles, basic statistical analysis, public health surveillance, field investigations, surveys and sampling, and discussions of the epidemiologic aspects of current major public health problems in international health. Included are small-group discussions of epidemiologic case exercises based on field investigations. Participants are encouraged to give a short presentation reviewing some epidemiologic data from their own country. Computer training using Epi Info 2000 software is also included.

Prerequisites for the training program include familiarity with the vocabulary and principles of basic epidemiology. The course is conducted in English. The tuition cost for the four-week course is US\$ 2 000.

*Information:*

Emory University's Rollins School of Public Health  
International Health Dept. (PIA)  
1518 Clifton Rd. N.E., Rm. 746  
Atlanta, GA 30322, United States of America  
Telephone: 404-727-3485  
Fax: 404-727-4590  
E-mail: pvaleri@sph.emory.edu  
Internet: <http://www.sph.emory.edu/epicourses>